

published so far in the world literature, DADA2 is considered a rare disease, but known cases represent only a fraction of the estimated 35,000 affected individuals worldwide (estimated prevalence ~ 1:222 000).

We present the first 3 Slovak patients with genetically and biochemically confirmed DADA2. They illustrate 3 very distinct phenotypes of this disease – inflammatory-vasculopathic, immunodeficient and haematological that overlap in some characteristics. Our experience confirms the need for interdisciplinary care and multimodal treatment of this disease. Given the very heterogeneous clinical picture, it is important to raise awareness of DADA2, as more undiagnosed patients can be expected in our population.

Key words: deficiency of adenosine deaminase type 2 (DADA2), vasculopathy, immunodeficiency, pure red cell aplasia (PRCA).

Úvod

Deficiencia adenosín-deaminázy 2. typu (DADA2) je nedávno rozpoznané, autoinflamačné, monogénovo-podmienené ochorenie s autózómovo recesívnou dedičnosťou (1). Vzniká v dôsledku bialelických variantov génu ADA2, ktoré vedú k redukcii až úplnej deficiencii aktivity enzýmu adenosín-deamináza 2 (ADA2) (2, 3). Prejavuje sa veľmi variabilným klinickým obrazom s 3 krajnými klinickými fenotypmi – inflamatórne-vaskulopatickým, imunodeficientným a hematologickým (4, 5). Spektrum príznakov sa môže u postihnutých jedincov značne prelínať (6).

DADA2 sa zvyčajne manifestuje v detstve. K prvým prejavom ochorenia však ojedinele môže dôjsť aj v dospelosti. Spomedzi 378 v literatúre zdokumentovaných prípadov sa 8,5 % pacientov manifestovalo po 18. roku života. Najstarším pacientom bol 59-ročný muž, u ktorého sa ochorenie prejavilo kožnými ulceráciami na dolných končatinách (7).

Vzhľadom na raritný výskyt a rôznorodé klinické prejavy ostáva toto ochorenie často dlho nerozpoznané. Pacienti s DADA2 tak môžu byť sledovaní s inými podobnými diagnózami v rôznych špecializovaných ambulanciách pre deti aj dospelých.

Výskyt DADA2 na území Slovenska nebol doposiaľ opísaný. V tejto práci prezentujeme kazuistiky prvých troch slovenských pacientov, u ktorých sa vďaka medziodborovej spolupráci potvrdila diagnóza DADA2, čo bolo predpokladom adekvátnej liečby a kľúčom k zlepšeniu ich prognózy a kvality života. Ich individuálne príbehy zdôrazňujú potrebu zväziť diagnózu DADA2 v rámci diferenciálnej diagnostiky rôznych hematologických, imunologických, reumatologických, neurologických, ale aj iných ochorení.

Kazuistiky

U prvých troch slovenských pacientov sa ochorenie manifestovalo odlišným, ale zároveň typickým fenotypom pre DADA2. U každého pacienta vyslovil podozrenie na toto ochorenie iný špecialista, a tiež sa uplatnili rozdielne terapeutické prístupy špecifické pre daný klinický a laboratórny obraz ochorenia. U každého pacienta išlo o prvý výskyt ochorenia v rodine bez známej konsangvinity. Demografické a klinické údaje pacientov uvádzame v tabuľke 1.

Kazuistika 1 (inflamatórne-vaskulopatický fenotyp)

Dievča s fyziologickou perinatálnou anamnézou a primeraným psychomotorickým vývojom bolo prvýkrát hospitalizované pre autoimunitnú hemolytickú anémiu ťažkého stupňa (Hb 64 g/l) s viazanou polyšpecifickou anti-erytrocytovou protilátkou vo veku 8 mesiacov.

Liečba systémovými kortikosteroidmi viedla k promptnej úprave anémie a ústupu klinických ťažkostí. Po ukončení kortikoterapie (11. mesiac života) sa objavil generalizovaný makulo-papulózny exantém (Obr. 1), ktorý dermatológ hodnotil ako polymorfo-nodulárnu vaskulitídu. Za účelom bližšej diagnostiky bolo odporúčané histologické vyšetrenie kože, s ktorým rodičia nesúhlasili. Kožné prejavy pretrvávali počas ďalších 10 mesiacov a opakovane recidivovali po ukončení systémovej kortikoterapie.

V 21. mesiaci života sa k exantému pridružila bolesť dlaní a plosiek nôh, pre ktoré dieťa odmietalo chodiť. Súčasne sa potvrdila trvalo zvýšená zápalová aktivita (CRP 50 – 80 mg/l) bez klinických a laboratórnych známk infekcie.

Pacientka bola v 23. mesiaci života hospitalizovaná na ďalšom pediatrickom pracovisku pre intermitentné febrility do 38,5 °C a progresiu bolestí akier spolu so zvýraznením exantému, ktorý nadobudol livedoidný charakter a neskôr bol hodnotený ako livedo racemosa (Obr. 1). Klinicky bola prítomná mierna splenomegália, nález na periférnych kĺboch bol v tom čase detským reumatológom hodnotený ako možná frustná polyartritída. Laboratórne sa zaznamenal ďalší vzostup zápalových parametrov (CRP 109 mg/l), ktoré nereagovali na antibiotickú liečbu. Vzhľadom na febrility, predpokladanú polyartritídu, splenomegáliu a pretrvávajúci systémový zápal bez iného vysvetlenia reumatológ stav hodnotil ako systémovú juvenilnú idiopatickú artritídu (SJA) a indikoval pulznú intravenóznú terapiu metylprednizolónom a následne pokračujúcu perorálnu kortikoterapiu a antireumatickú liečbu metotrexátom. Po úvodnej dobrej terapeutickú odpovedi došlo pri redukcii dávky kortikoidov opätovne k zvýrazneniu systémového zápalu, ktorý pretrvával aj po zmene antireumatickej liečby na cyklosporín A. Pre netypický priebeh a nedostatočnú odpoveď na liečbu bolo indikované molekulovo-genetické vyšetrenie s podozrením na možnú monogénovo-podmienenu imúnnu dysreguláciu.

V 28. mesiaci života bolo dieťa s pokračujúcimi intermitentnými subfebrilitami až febrilitami odoslané na hospitalizáciu na ďalšie pracovisko. Napriek pretrvávajúcim bolestiam nebola artritída klinicky ani sonograficky zjavná, akrálne artralgie neurológ prehodnotil ako dysestézie, resp. hyperpatické taktilné reakcie pri pravdepodobnej periférnej neuropatii. Laboratórne pretrvával systémový zápal (CRP 75 mg/l, sérový amyloid – SAA 341 mg/l). Doplnené diferenciálno-diagnostické vyšetrenia boli bez klinicky významných odchýlok (imunofenotypizácia leukocytov periférnej krvi, sonografia brušných orgánov, kardiologický, oftalmologický a ORL nález vrátane vyšetrenia sluchu). Zhodnotením