

ako pravdepodobne patogénny. Enzymatická analýza verifikovala veľmi nízku aktivitu enzýmu ADA2 (3,1 U/L), čím sa potvrdila diagnóza DADA2, ako aj kauzalita nového variantu.

U pacienta bola vzhľadom na pretrvávajúci systémový zápal a súčasne aj ako prevencia vývoja cievnych mozgových príhod indikovaná imunosupresívna liečba TNF- α inhibítorm (etanercept). Už po mesiaci biologickej liečby sa zápalové parametre upravili do normy, pacient vzhľadom na dokázanú humorálnu imunodeficienciu pokračoval v pravidelnej substitúcii imunoglobulínov. V priebehu nasledujúcich 4 rokov bol na liečbe TNF- α inhibítorm klinicky bez ťažkostí, nedošlo k vývoju cievnej mozgovej príhody, imunodeficiencia v dôsledku poruchy diferenciácie B-lymfocytov pretrváva.

Kazuistika 3 (hematologický fenotyp)

Šesťtýždňový chlapec bol akútne hospitalizovaný pre poruchu vedomia (GCS 10 bodov). Išlo o 3. dieťa z 3. fyziologickej gravidity, narodené v termíne, sekciou pre nepostupujúci pôrod, s dobrou popôrodnou adaptáciou. Pri prijíme bolo dieťa chabé, výrazne bledé, tachykardické, tachypnoické, hyposaturované (saturácie O₂ 82 – 85 %), postonkávalo. Klinicky nebola prítomná horúčka ani iné známky infekcie, dieťa nemalo krvácavé prejavy. Fyziognomicky nevykazovalo známky syndromologickej stigmatizácie.

Laboratórne sa zaznamenala kritická normocytová normochrómna anémia (Hb 18 g/l, Ht 0,05 %, Ery 0,51 $\times 10^{12}/l$) pri retikulocytopenii, neboli prítomné prejavy hemolýzy, Coombsove testy boli negatívne. Ostatné krvné línie boli vo fyziologickom rozmedzí, leukogram bez neutropénie. V rámci biochemickej analýzy dominoval rozvrat vnútorného prostredia s ťažkou laktátovou acidózou (pH 7,24, laktát 9,8 mmol/l), hyperglykémiou, hepatopatiou, azotémiou a s hypokoagulačným stavom. Echokardiografické vyšetrenie preukázalo dilatáciu ľavej komory srdca. Úvodne bola dieťaťu podaná objemová resuscitácia fyziologickým roztokom, následne transfúzia erytrocytov (0 RhD negat.) a aplikovaná oxygēnoterapia. Vzhľadom na šokový stav, respiračné a metabolické zlyhávanie spolu s obrazom ľavostrannej kardiálnej dekompenzácie bolo dieťa umiestnené na jednotku intenzívnej starostlivosti, kde mu bola podaná druhá transfúzia erytrocytov. Klinický stav ako aj laboratórne parametre pacienta sa po hemosubstitúcii v priebehu niekoľkých dní upravili.

Pre úvodnú metabolickú dekompenzáciu bol konzultovaný metabológ, ktorý vyhodnotil laboratórny rozvrat ako dôsledok tkanivovej hypoxie organizmu pri extrémne ťažkej anémii. Po stabilizácii stavu sa zrealizovalo vyšetrenie kostnej drene, ktoré potvrdilo absenciu erytropoézy, pri fyziologickom vývoji ostatných krvných zložiek a mierne stimulovanej granulopoéze (Obr. 3). Vzhľadom na izolovanú apláziu červených krviniek, vysoké koncentrácie feritínu a erytropoetínu hematológ vyjadril podozrenie na Blackfan-Diamondovu anémiu (DBA); nebola však prítomná typická kraniofaciálna dysmorfia, abnormity palca či urogenitálneho traktu. Molekulovo-genetické vyšetrenie diagnózu DBA nepotvrdilo, hematológ preto indikoval rozšírenie analýzy na NGS panel génov asociovaných s vrodenými poruchami kostnej drene.

Pacient v ďalšom priebehu vyžadoval opakované transfúzie erytrocytov s postupne sa skracujúcimi intervalmi medzi podaniami (à 6

týždňov až na à 2 – 3 týždne). V dôsledku preťaženia železom sa aj napriek doplnkovej chelatačnej liečbe postupne vyvíjala sekundárna hyperferitinémia, mierna hepatopatia a nefropatia. Priebeh ochorenia bol hodnotený ako refraktérny.

Vo veku 7 mesiacov pacienta bol doručený výsledok molekulovo-genetickej analýzy, ktorá odhalila homozygotne prítomný pravdepodobne patogénny variant génu ADA2 – c.1196G>A(p.Trp399*) (12). Absentujúca aktivita enzýmu ADA2 (-11,2 U/L) potvrdila diagnózu DADA2 s fenotypom zlyhania kostnej drene v podobe čistej aplázie červených krviniek.

V rámci prešetrenia fenotypového spektra pri DADA2 sa realizovali ďalšie ciele vyšetrenia: v imunologickom profile sa zaznamenala porucha diferenciácie lymfocytov (deficit pamäťových B- aj T-lymfocytov pri zvýšenom podiele naivných B-lymfocytov) bez celkovej lymfopénie. Tranzientná mierna hypogamaglobulinémia (IgG 3,58 g/l v 11. mesiaci života) sa neskôr spontánne upravila. Pacient nemal známky vaskulopatie, MR-AG vyšetrenie mozgu nevykazovalo známky vaskulitídy veľkých ciev CNS.

Vzhľadom na potvrdenú diagnózu DADA2 bola imunológom indikovaná imunosupresívna liečba TNF- α inhibítorm (etanercept). Tá však podľa očakávania nevedla k zlepšeniu hematologických parametre

Obr. 3. Čistá aplázia červených krviniek – najčastejší hematologický prejav pri DADA2 (cytomorfologický obraz hypocelulárnej kostnej drene s absentujúcimi prekurzormi erytropoézy u pacienta 3 – farbenie May-Grünwald)

