trov a pacient bol vzhľadom na refraktérnosť cytopénie po vyčerpaní terapeutických možností indikovaný na alogénnu transplantáciu krvotvorných buniek (HSCT).

Vo veku 2,2 roka pacient dostal alogénny štep kostnej drene s použitím myeloablatívneho prípravného režimu (treosulfan, fludarabin, thiotepa + alemtuzumab). Po konzultácii špecializovaného zahraničného pracoviska (Oddelenie mikrobiológie, imunológie a transplantológie, KU Leuven, Belgicko) bol za vhodného darcu vybraný otec s HLA zhodou 9/10 – heterozygotný nosič patogénneho variantu. Adekvátne prihojenie štepu sa okrem zlepšenia hematologických parametrov a plného darcovského chimérizmu prejavilo aj potransplantačnou úpravou aktivity enzýmu ADA2 (19,7…30,7 U/L).

Už 1 mesiac po HSCT bol zaznamenaný pokles parametrov krvného obrazu, dominovala neutropénia ťažkého stupňa (ANC 230 buniek/μL) s nutnosťou intermitentného podávania granulocyty stimulujúcich rastových faktorov (G-CSF). Zhoršená funkcia štepu korelovala s postupným nárastom autológnej krvotvorby (príjemca 2,8…43 %). Šesť mesiacov po HSCT pacient prekonal infekciu parainfluenzou 4 s následným vývojom fulminantnej autoimunitnej hemolytickej anémie (AIHA), ktorá vyžadovala agresívnu multimodálnu liečbu (kortikosteroidy, rituximab, intravenózne imunoglobulíny, sirolimus, daratumumab). Prevaha autológnej hemopoézy v kostnej dreni (príjemca 71…90,5 %) spolu s opätovným poklesom aktivity enzýmu ADA2 (5,9 U/L) svedčali pre zlyhanie štepu a AIHA bola vyhodnotená ako pravdepodobný prejav reaktivácie základného ochorenia.

U pacienta bola pre sekundárne zlyhanie štepu indikovaná druhá alogénna transplantácia krvotvorných buniek: vo veku 2,9 rokov dostal po prípravnom myeloablatívnom režime štep periférnych krvotvorných buniek od nepríbuzenskej HLA-zhodnej darkyne. Druhý potransplantačný priebeh bol sprevádzaný ďalšími komplikáciami (metapneumovírusová a adenovírusová infekcia, engraftment syndróm, akútna GvHD až s vývojom syndrómu aktivácie makrofágov). Až s pomocou multimodálnej imunosupresívnej liečby (kortikosteroidy, cyklosporín A, anakinra) sa celkový stav postupne stabilizoval. Na 60. deň po HSCT bol prepustený v dobrom klinickom stave na udržiavacej imunosupresívnej liečbe ruxolitinibom (inhibítor JAK1 a JAK2-kináz) a cyklosporínom A, antiinfekčnej a doplnkovej terapii. Ďalej je sledovaný ambulantne, aktuálne už po vysadení imunosupresie s vyhovujúcimi parametrami krvného obrazu. Plný darcovský chimérizmus a fyziologická aktivita enzýmu ADA2 (61 U/L) potvrdzujú dobrú toleranciu a plnú funkčnosť darcovského štepu.

Diskusia

Presnú identifikáciu monogénovo podmienených autoinflamačných ochorení umožnili len relatívne nedávno sofistikované molekulovo-genetické vyšetrovacie metódy. Napriek ich krátkej histórii sú vďaka dostupnosti cielenej liečby (blokáda TNF-α ev. interleukínu 1), ktorá efektívne potláča inak nekontrolovanú zápalovú reakciu, dobrým príkladom úspechov modernej medicíny. Raritný výskyt, a teda aj nízke povedomie o týchto ochoreniach však často bránia včasnému stanoveniu diagnózy, ktorá umožňuje cielenú, efektívnu, patogenetickú liečbu.

DADA2 je jedno z týchto nedávno rozpoznaných autoinflamačných ochorení (2, 3), ktoré má jedinečnú patogenézu s veľmi rôznorodým fenotypom. Doteraz publikovaných 378 prípadov predstavuje iba zlomok z predpokladaných 35 000 celosvetovo postihnutých jedincov (13). Možno predpokladať, že veľa jedincov s DADA2 ostáva nerozpoznaných, resp. sú kvôli širokej variabilite fenotypu liečení pre iné diagnózy v rôznych špecializovaných ambulanciách pre deti, prípadne aj pre dospelých.

V našej práci sme opísali prvých 3 slovenských pacientov s DADA2 s ich rôznorodými príznakmi a ich komplikovanú cestu k správnej diagnóze. Okrem známych patogénnych variantov sme identifikovali dva nové varianty génu ADA2, pri ktorých sme na základe funkčného deficitu ADA2 preukázali ich patogenitu. Súčasne sme zdokumentovali efektivitu terapeutických prístupov individuálne cielených na klinické prejavy každého pacienta.

Ochorenie sa u všetkých našich 3 pacientov manifestovalo vo včasnom detskom, resp. predškolskom veku (6 týždňov – 4,4 roka života), čo zodpovedá typicky včasnej manifestácii monogénových autoinflamačných ochorení. Je potrebné mať na pamäti, že prvé symptómy DADA2 sa môžu objaviť aj v dospelosti (8,5 % pacientov sa manifestuje po 18. roku života) (14). Aktuálne najstarším zdokumentovaným pacientom je 59-ročný muž s vývojom kožných ulcerácií na dolných končatinách (7).

V rámci klinického obrazu sa pacienti medzi sebou významne odlišovali, a teda aj boli sledovaní inými špecialistami (reumatológ, imunológ, hematológ). Svojim dominantným klinickým prejavom ilustrujú tri krajné fenotypy klinického spektra pri DADA2 – inflamatórne-vaskulopatický, imunodeficientný a hematologický (Tab. 1). U každého z pacientov však boli v menšej miere zastúpené aj prejavy z iných častí fenotypového spektra. Takéto prelínanie fenotypových prejavov je pre DADA2 do istej miery typické. Recentné práce preto uprednostňujú pohľad na klinické prejavy DADA2 ako na kontinuum celého spektra príznakov (6).

Molekulovo-genetické vyšetrenie bolo u všetkých detí kľúčom k stanoveniu diagnózy. Markantný pokrok v genetickej analýze a dostupnosť NGS-panelov vyšpecifikovaných pre jednotlivé poruchy výrazne zjednodušuje diagnostiku zriedkavých ochorení. DADA2 sa vzhľadom na vysoko variabilný fenotyp stala súčasťou rôznych reumatologických, imunologických či hematologických NGS-panelov (15). Raritný výskyt a s tým súvisiaca chýbajúca klinická skúsenosť v praxi často spôsobujú, že sa na diagnózu DADA2 hneď nemyslí. Naša skúsenosť potvrdzuje, že DADA2 je potrebné zvážiť u pacientov s prejavmi systémového zápalu a vaskulopatie; u jedincov s imunodeficienciou, a to najmä ak sa spája aj s inými fenotypovými prejavmi (v našom prípade systémový zápal, vaskulopatia a benígna lymfoproliferácia); ako aj pri rôznych hematologických poruchách, obzvlášť v prípade čistej aplázie červených krviniek a chýbajúcich kongenitálnych malformáciách typických pre Blackfan-Diamondovu anémiu.

Osobitú skupinu tvoria pacienti so vznikom cievnej mozgovej príhody v detstve alebo v adolescencii, ktorý je v tomto veku raritný a vždy by mal viesť k snahe o vylúčenie, resp. potvrdenie diagnózy DADA2 (16). U pacienta 2 sme po potvrdení diagnózy DADA2 vzhľadom na akútne vzniknutú neurologickú symptomatológiu a MRI nález nešpecifickej