

vždy vyžaduje podrobné vyšetření, zda se jedná o primární či sekundární příčinu. U naší pacientky byla potvrzena diagnóza TN, která představuje jednu z nejtěžších forem familiární hypoalifalipoproteinemie. U dvou členů její rodiny byl velmi zajímavý laboratorní nález typický pro familiární hypercholesterolemii.

Tangierská nemoc

TN byla poprvé popsána Fredricksonem a jeho kolegy v roce 1961 u 5letého chlapce žijícího na ostrově Tangier v zálivu Chesapeake, 13 mil vzdáleného od státu Virginie (USA). Podstoupil tehdy tonsilektomii, při které mu byly odstraněny hypertrofické, oranžovo-žlutavé zbarvené mandle. Stejně zbarvené tonsily pak byly zjištěny i u jeho starší sestry. Navíc měli oba mírnou hepatomegalii, opacit v oční rohovce a makrofágy bohaté na cholesterol byly nalezeny i mimo tonsily (kostní dřeň, periferní nervová tkáň a buňky hladkého svalstva). Co však bylo zásadní, u obou sourozenců byla téměř neměřitelná hodnota HDL-C v plazmě. Rodiče těchto dětí měli hladiny HDL-C asi na poloviční hodnotě normálu (1, 5, 6, 7). Příčinou TN je mutace v genu pro ABCA1 (ATP-binding cassette transporter1); GenBank accession no. NP_005493, který se nachází na chromozomu 9q22-q31. ABCA1 je transmembránový protein, který hraje klíčovou roli v effluxu volného cholesterolu z makrofágů tkání a cévní stěny do nativně vznikajících HDL částic. Na biochemické úrovni jsou pro TN typické extrémně nízké hladiny HDL-C a ApoA-I. Na buněčné úrovni se estery cholesterolu hromadí v tkáních bohatých na makrofágy. U homozygotní TN s recesivním přenosem se jedná o mutaci obou alel genu pro ABCA1 (2). Homozygoti s TN mají v plazmě přítomny pouze pre beta-1 HDL částice, zatímco heterozygoti mají nedostatek velkých alfa-1 a alfa-2 HDL částic a normální hladiny prebeta-1 HDL (5, 6, 7). Heterozygotní pacienti s mutací jedné alely ABCA1 vykazují intermediární fenotyp nízkého HDL-C, označovaný jako familiální HDL-C deficiencie a jejich ABCA1 zprostředkovaný efflux cholesterolu z buněk je pouze 50 %. Klinický obraz nedostatečného effluxu cholesterolu z buněk není u nich tak závažný (8, 9). Předpokládá se, že nedostatečná absorpce cholesterolu z buněk pomocí HDL částic vede u homozygotů s TN k relativnímu obohacení jádra LDL beta-karotenem a po jejich zvýšeném vychytávání retikuloendoteliálními buňkami tak dochází k typickému oranžovému zbarvení těchto tkání. (7). S výjimkou malých populací „zakladatelů“ (ostrov Tangier, Virginie) je TN velmi vzácná. Na základě evidence frekvencí alel s tzv. variantou loss of function dle databáze ExAC (1/400 jedinců s heterozygotní formou TN) se odhaduje prevalence homozygotní formy Tangierské nemoci na 1/640 000 (2, 10). Skutečný počet nositelů homozygotní formy TN v světě není přesně znám. Podrobně se tomu věnují jen dva autoři. V první práci Schaefer a spol. uvádí 185 nositelů homozygotní formy TN (7). O dva roky později publikuje podobný přehled Muratsu a ten udává jen 133 nositelů TN na světě (11). Obojí jen potvrzuje extrémně raritní výskyt této nemoci. Až do současnosti bylo popsáno celkem 236 ABCA1 mutací u pacientů s TN (missense, nonsense, inserce a delece) (2, 4, 12, 13) (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>).

Typickým biochemickým nálezem u homozygotů s TN je plazmatická hladina HDL-C pod 0,13 mmol/l, apoA-I pod 0,16 g/l, ApoA-II dosahuje 5–10% normy. Plazmatická hladina T-Chol je pod 3,9 mmol/l.

Hodnota Tg je v plazmě buď normální, nebo jen mírně zvýšena v rozmezí 2,0–4,5 mmol/l (2–4). Toto je zcela v souladu s laboratorními hodnotami naměřenými u naší pacientky. V klinickém obraze jsou pro TN typickým nálezem hyperplastické, oranžově-žluté tonsily, hepatosplenomegalie, lymfadenopatie, zákal rohovky, trombocytopenie, anémie, stomatocytóza a zvýšené riziko ischemické choroby srdeční (14). Periferní neuropatie, demyelinizační či axonální se nachází u více jak 50 % pacientů s TN. Velmi vzácným bývá nález syringomyelia-like neuropatie vedoucí k úbytku svaloviny v oblasti horní části trupu včetně obličeje, která přechází postupně na dolní končetiny a je spojena s únavou a kachektizací (15, 16). U každého pacienta s TN se však mohou tyto klinické znaky různě manifestovat, kombinovat, nebo i chybět. (17). V literatuře existuje významný spor o tom, zda jsou pacienti s homozygotní TN ohroženi výskytem předčasné ischemické choroby srdeční (ICHS). V dřívějších pracích se popisuje u homozygotních či složených heterozygotních nositelů nemoci starších 30 let šestkrát vyšší riziko ICHS (18), zatímco u heterozygotů TN je frekvence výskytu ICHS trojnásobná (9). Zajímavý vztah popsali u svých 185 pacientů Schaefer a spol. Uvádí dva hlavní typy pacientů s homozygotní či složenou heterozygotní formou TN. První skupinu tvořili pacienti se značnou hepatosplenomegalií, anémií a nízkými hladinami non-HDL-C (< 1,8 mmol/l). U této skupiny pacientů předčasný výskyt ICHS pozorován nebyl. Druhou skupinu pak představovali pacienti bez výrazné hepatosplenomegalie nebo anémie, s normálními nebo téměř normálními hladinami non-HDL-C (> 1,8 mmol/l) a u nich byl pozorován předčasný výskyt ICHS. Autor se domnívá, že přítomnost nebo nepřítomnost výrazné splenomegalie a různé hladiny non-HDL-C se zdají být odpovědné za variabilitu rizika ICHS u homozygotních pacientů s Tangierskou chorobou (7). Nicméně vloni publikovaný konsensus panel o raritních nemocech považuje riziko předčasného výskytu aterosklerotické ischemické choroby srdeční u TN stále za kontroverzní (19).

Kazuistika

Do lipidové ambulance byla poslána žena (1965) k dispenzarizaci pro těžkou hypercholesterolemii. Pozvali jsme poté k vyšetření i její matku (1943) a dvě sestry (1966, 1975). U matky byl podobný laboratorní nález. Lipidový profil u jedné ze sester (1966) byl zcela v normě. Žádná z výše uvedených pacientek neměla klinické známky aterosklerózy. Co nás však překvapilo, byl lipidový profil u nejmladší z tří sester (1975), u které byla zjištěna téměř neměřitelná koncentrace HDL-C. Všechna měření byla provedena na analyzátoru Modular SWA (Roche, Švýcarsko) s použitím komerčně dostupných kitů. Hodnota LDL-C byla vypočítána dle Friedewaldovy rovnice. Lipidový profil celé rodiny je podrobně uveden v (Tab. 1, Graf 1).

Tab. 1. Rodokmen rodiny s laboratorními hodnotami lipidů

Rodina	Věk	HDL-C mmol/l	LDL-C mmol/l	T-Chol mmol/l	TG mmol/l
Matka	1943	1,0	6,2	8,2	2,1
Otec	1939	1,2	3,3	5,9	3,0
Dcera 1	1965	1,3	8,0	10,3	2,2
Dcera 2	1966	1,1	3,1	4,8	1,2
Dcera 3	1975	0,13	1,4	2,8	4,0
Syn/Dcera 3	2000	0,8	2,2	3,3	1,1