

Naše další pozornost se zaměřila hlavně na pacientku (1975). V osobní anamnéze byla uvedena tonsilektomie v 8 letech. Při fyzikálním vyšetření jsme nenalezli u pacientky žádnou patologii. Pouze při ultrazvuku karotid bylo oboustranně v oblasti bifurkace popsáno ztluštění IMT (1,2 mm) a semicirkulární homogenní plát 3 mm v levé bifurkaci. Extrémně nízké hodnoty HDL-C spolu s ApoA-I nás vedly k podezření na geneticky podmíněné onemocnění metabolismu HDL. V rámci diferenciální diagnostiky jsme zvažovali nejčastější primární či sekundární příčiny spojené s nízkou hladinou HDL-C. Mezi nejčastější sekundární příčiny uváděné v literatuře patří malignity, sekundární dyslipidemie, paraproteinemie (mnohočetný myelom), těžká zánětlivá onemocnění, malabsorpce, malnutrice, konečné stadium renálního selhání, infekce, cystická fibróza, hypothyreóza, obezita, pohybová inaktivita, hypertriglyceridemie, diabetes mellitus 2. typu, léčba glukokortikoidy, anabolické steroidy, estrogeny, probucol, vysoké dávky thiazidových diuretik, vysoké dávky beta-blokátorů, kouření a abúzus alkoholu (3, 16, 20). Všechny výše vyjmenované patologické jednotky byly postupným vyšetřením krok za krokem vyloučeny.

V metabolismu HDL-C hrají zásadní roli tři klíčové geny, a to gen pro ApoA-I, ABCA1 a gen pro LCAT (lecithin cholesterol acyl transferáza). Extrémně nízké hodnoty HDL-C a ApoA-I vedly k vysokému podezření na primární, monogenetické onemocnění, jako jsou deficit ApoA-I, řada tzv. missense mutací ApoA-I (např. ApoA-I Milano, ApoA-I Paris a další), Tangierská nemoc, familiární HDL deficit či familiární/částečný deficit LCAT (7, 20). Zejména typický laboratorní nález nás však od začátku vedl

k podezření na Tangierskou nemoc. Ke stanovení této diagnózy jen laboratorní hodnoty nestačí, diagnózu může potvrdit jedině molekulárně genetické vyšetření. Byl odebrán krevní vzorek, nejen u pacientky, ale také u její nejstarší sestry (1965) a matky. Informovaný souhlas byl získán, jak je zvykem u pacientů vyšetřovaných v rámci MedPed projektu (21). U otce nebylo možné provést stejné vyšetření, neboť zemřel v roce 2006. K dispozici byl jen jeho lipidogram z roku 2005, viz Graf 1.

Provedené molekulárně genetické vyšetření neprokázalo žádnou mutaci v genu LCAT a ApoA-I. Naopak, suspektní diagnóza TN byla potvrzena nálezem dvou patogenních sekvenčních variant v genu kódujícím ABCA1. U pacientky byly nalezeny dvě doposud nepopsané mutace c.1789C>T; p. (Gln597\*) a c.4449delG; p. (Leu1484Cysfs\*17). Kausalita mutací byla posouzena na základě hodnocení dle ACMG kritérií a obě varianty byly vyhodnoceny jako patogenní. Jde tedy o složeného heterozygota TN (22). Stejný typ mutace c.4449delG; p. (Leu1484Cysfs\*17) byl nalezen také u její matky, nikoli však u starší sestry (1965). U matky byla navíc nalezena jedna varianta neznámého významu v genu pro APOB (heterozygot), c.4449delG; p. (Leu1484Cysfs\*17).

## Diskuze

U ženy (1975) jsme molekulárně genetickým vyšetřením prokázali složeného heterozygota pro mutaci genu ABCA1. Odpovídal tomu i typický laboratorní nález téměř neměřitelných hodnot HDL-C a ApoA-I, který je prakticky identický s laboratorní diagnostikou TN (2–4).

**Graf 1.** Rodokmen rodiny s fenotypem familiární hypercholesterolemie a Tangierskou nemocí (TN). Čtverec vyjadřuje mužské pohlaví, kruh ženské pohlaví. Proband s TN je označen černou šipkou. Přeskrtnutý symbol-čtverec znamená nevyšetřeného jedince. Římským číslem je označena generace rodiny, arabským písmem jednotliví její členové. U každého člena rodiny je uvedeno datum narození, symbol + věk znamená rok úmrtí. TC, celkový cholesterol (mmol/l); LDL-C, LDL cholesterol (mmol/l); HDL-C, HDL cholesterol (mmol/l); TG, triglyceridy (mmol/l); Apo, apolipoprotein (g/l); Lp(a), lipoprotein(a) (nmol/l); TN Ho, Tangierská nemoc, homozygot ABCA1 mutace, TD He, Tangierská nemoc, heterozygot ABCA1 mutace.

