

Nejtypičtějším nálezem u homozygotů TN jsou zbytnělé, oranžovo-žluté zbarvené tonsily. Tento nález jsme však u naší pacientky nemohli potvrdit, protože již v dětství prodělala tonsilektomii a operační protokol se nepodařilo dohledat. Co však bylo zajímavé, pacientka nevykazovala žádné klinické znaky typické pro TN. Nebyla přítomna hepato- či splenomegalie. Pacientka měla normální krevní obraz bez stomatocytózy, anémie či trombocytopenie. Neurologické vyšetření zaměřené na periferní či jiné formy neuropatií uváděné v souvislosti s TN bylo negativní. Oftalmologické vyšetření bylo zcela v normě, bez známek opacit typických pro TN. Jedinou patologií představoval semicirkulární homogenní AS plát v levé bifurkaci, který můžeme považovat za známky preklinické aterosklerózy (9, 18, 19). I přes určitou kontroverzi ohledně rizika předčasné ICHS u pacientů s TN jsme se na základě tohoto nálezu rozhodli pro hypolipidemickou léčbu (rosuvastatin 20 mg), přestože měla velmi nízkou hodnotu LDL-C (1,37 mmol/l). Obecně lze tedy říci, že klinický nález byl velmi netypický pro TN, ale i toto je v souladu s literaturou. Fenotyp homozygota s TN může být u jeho nositelů velmi variabilní a řada typických klinických znaků může chybět (17). Naše pacientka je složeným heterozygotem pro dvě sekvenční varianty v genu kodujícím ABCA1 (c.1789C>T; p. (Gln597*) a c.4449delG; p. (Leu1484Cysfs*17)). U pacientky se jedná o dvě doposud nepopsané mutace. Kauzalita mutací byla posouzena na základě vyhodnocení ACMG kritérií a obě varianty byly vyhodnoceny jako patogenní. Transpozice těchto variant byla potvrzena při genetickém vyšetření ostatních členů rodiny. Tzv. nonsense či frameshift mutace představují obvykle těžší formu mutace (22). Stejný typ mutace (c.4449delG; p. (Leu1484Cysfs*17)) jedné z alel genu pro ABCA1 byl nalezen také u její matky (1943), nikoli však u sester (1965, 1966). Doplnili jsme i laboratorní vyšetření syna pacientky s TN (2000), kde byl očekávaně laboratorní nález typický pro heterozygotní formu TN (Tab. 1, Graf 1).

Pro co však nemáme zatím vysvětlení, je klinický nález těžké hypercholesterolemie u matky (1943) a jedné ze sester (1965). U matky

LITERATURA

1. Fredrickson DS, Altrocchi PH, Avioli L, et al. Tangier Disease-combined clinical staff conference at the National Institute of Health. *Ann Intern Med* 1961; 55: 1016.
2. Puntoni M, Sbrana F, Bigazzi F, Sampietro T. Tangier disease: epidemiology, pathophysiology and management. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012 (5): 303–313.
3. Luchci T, Calandra S, Rabacchi C, Conti G, Ardolino G, Assolari L, Arosio B, Vergani C. A man with low cholesterol and weakness of the lower limbs: Intern Emerg. *Med* (2014) 9: 449–453.
4. Tall AR, Breslow JL, Rubin EM. Genetic disorders affecting plasma high-density lipoproteins. In: Scriver CR, Beaudot AL, Valle D, Sly WS (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th edition New York, Mc Graw-Hill, 2001, pp 2915–2936.
5. Santos RD, Asztalos BF, Martinez LR, et al. Clinical presentation, laboratory values, and coronary heart disease risk in marked high-density lipoprotein-deficiency states. *J Clin Lipidol* 2008; 2: 237–247.
6. Schaefer EJ, Santos RD, Asztalos BF. Marked HDL deficiency and premature coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol*. 2010; 21: 289–297.
7. Schaefer EJ, Anthanont P, Diffenderfer MR, Polisecki E, Asztalos BF. Diagnosis and treatment of high density lipoprotein deficiency. *Prog Cardiovasc, Dis*. 2016 Sep–Oct; 59(2): 97–106.
8. Fasano T, Zanon P, Rabacchi C, Pisciotta L, Favari E, Adorni MP, Deegan PB, Park A, Hlaing T, Feher MD, Jones B, Uzak AS, Kardas F, Dardis A, Sechi A, Bembi B, Minuz P, Bertolini S, Bernini F, Calandra S. Novel mutations of ABCA1 transporter in patients with Tangier disease and familial deficiency. *Mol Genet Metab*. 2012 Nov; 107(3): 534–541.
9. Clee SM, Kastelein J, van Dam M, Marci M, Roomp K, Zwarts KY, Collins JA, Ceska R, Stulc T, Roelants R, Tamasawa N, Frohlich J, Hayden MR, et al. Age and residual cholesterol efflux affect HDL cholesterol levels and coronary artery disease in ABCA1 heterozygotes. *J Clin Invest* 106 (2000) 1263–1270.
10. Hooper AJ, McCormick SPA, Hegele RA, Burnett JR. Clinical utility gene card for: Tangier disease. *European Journal of Human Genetics* (2017) 25.
11. Muratsu J, Koseki M, Masuda D, Yasuga Y, Tomoyama S, Keiji S, Ataka K, Yagi Y, Nakagawa A, Hamada H, Fujita S, Hattori H, Ohama T, Nishida M, Hiraoka H, Matsuzawa Y, Yamashi-

byl použit běžný panel molekulárně genetických vyšetření s 97 geny, u kterých je známa spojitost s dyslipidemií. Nenalezli jsme žádnou známou sekvenční variantu, která by byla jasně zodpovědná za její laboratorní fenotyp. Byla nalezena pouze jedna varianta neznámého významu v genu pro ApoB (heterozygot), c.4449delG; p. (Leu1484Cysfs*17). Domníváme se, že tato varianta není kauzální, neboť není lokalizována v tzv. ApoB „hot spot“ oblasti a vedle toho je nosičem této varianty i naše pacientka s TN. Její LDL-C není při tom zvýšen. V literatuře existují případy heterozygotních jedinců s mutací ABCA1, kteří mají i mírně zvýšené hladiny cholesterolu (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11086027> a <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30503498>). Žádný z těchto pacientů však neměl tak těžký fenotyp hypercholesterolemie jako matka naší pacientky s TN. Zdá se, že současná přítomnost hypercholesterolemie není pro pacienty s Tangierskou nemocí typická, ale vzácné výjimky u heterozygotních nosičů s mutací ABCA1 existují.

Závěr

V naší práci popisujeme kazuistiku pacientky s velmi raritním onemocněním metabolismu lipidů, tzv. Tangierskou nemocí. Jedná se o první pacientku s TN diagnostikovanou v České republice. Diagnóza byla stanovena na základě velmi suspektního laboratorního nálezu a následně pak potvrzena molekulárně genetickým vyšetřením. Při něm byly navíc zjištěny dvě doposud nepopsané mutace genu ABCA1. Extrémně nízké hladiny HDL-C nepatří k běžnému laboratornímu nálezu v našich ambulancích. Pokud se však objeví, je třeba pomýšlet i na vzácná, monogeneticky vázaná onemocnění. Díky screeningovému vyšetřování pacientů v rodinách s familiární hypercholesteremií (projekt MedPed) se tak podařilo jedno takové raritní onemocnění objevit. Vzhledem k přítomné preklinické ateroskleróze jsme zahájili hypolipidemickou léčbu.

- ta S Accelerated atherogenicity in Tangier disease. A case accompanied by extensive atherosclerotic lesions, Leriche syndrome and bleeding tendency, and Review of the literature. *J Atheroscler Thromb* 2018 Oct 1; 25(10): 1076–1085.
12. Stocchi L, Giardina E, Varriale L, Sechi A, Vagnini A, Parri G, Valentini M, Capalbo M. Can Tangier disease cause male infertility? A case report and an overview on genetic causes of male infertility and hormonal axis involved. *Molec. Gene. and Metab* 123 (2018) 43–49.
 13. Brooks-Wilson A, Marci MClee SM, Zhang LH, Roomp K, van Dam M, Yu L, Brewer C, Collins JA, Molhuizen HO, Loubser O, Ouelette BF, Fichter K, Ashbourne-Excoffon KJ, Sensen CW, Scherer S, Mott S, Denis M, Martindale D, Frohlich J, Morgan K, Koop B, Pimstone S, Kastelein JJ, Genest J Jr, Hayden MR. Mutations in ABCA1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nat Genet* 22 (1999) 336–345.
 14. Hobbs HH, Rader DJ. ABCA1: connecting yellow tonsils, neuropathy, and very low HDL. *J Clin Invest*. 104 (1999) 1015–1017.
 15. Petrini V, Rizzuto N, Vergani C, et al (1985) Neurophy in Tangier disease: a clinicopathologic study and a review of the literature. *Acta Neurol Scand* 72(5): 495–505.
 16. Rader DJ, deGoma EM. Approach to the patient with extremely low HDL-cholesterol. *J Clin Endocrinol Metab*, (2012), 97 (10): 3399–3407.
 17. Negi SI, Brautbar A, Virani SS, Anand A, Polisecki E, Asztalos BF et al. A novel mutation in the ABCA1 gene causing an atypical phenotype of Tangier disease. *J Clin Lipidol* 7 (2012) 82–87.
 18. Oram JF, Vaughan AM. ATP-Binding cassette cholesterol transporters and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2006; 99(10): 1031–1043.
 19. Hegele RA, Borén J, Ginsberg HN, Arca M, Averna M, Binder CHJ, Calabresi L, Chapman MJ, Cuhe MI, Eckardstein A, Frikke-Schmidt R, Gaudet D, Hovingh GK, Kronenberg F, Lütjohann D, Parhofer HG, Raal FJ, Ray KK, Remaley AT, Stock JK, S Stroes ES, Tokgözoğlu L, Catapano AL. Rare dyslipidemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 S2213–8587(19)

Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz