

Kettős heterozigóta mutáció az LDL receptor és az Apolipoprotein B100 génjében egy súlyos hypercholesterinaemiás nőbeteg esetén

Témavezető: Dr. Harangi Mariann

Intézet: Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet,

Anyagcsere Betegségek Tanszék

Bevezetés: Az autoszomális domináns hypercholesterinaemia (ADH) magas kis-sűrűségű lipoprotein koleszterin (LDL-C) szinttel és emelkedett korai cardiovascularis rizikóval jár. Az ADH hátterében leggyakrabban az LDL receptor (LDLR) gén mutációja áll, a betegség familiáris hypercholesterinaemiaként (FH) ismert vagy az Apolipoprotein B-100 (APOB) gén mutációja, amelyet familiáris defektív APOB (FDB) betegséggént ismerünk. A maradék esetek egy részéért a proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) gén mutációja felelős.

Célkitűzés: Egy súlyos familiáris hypercholesterinaemiás (FH) nőbeteg bemutatása, akinél 2 különböző mutáció volt kimutatható 2 ADH-t okozó génben, az LDLR és az APOB génjében, illetve a beteg családfájának a vizsgálata.

Beleg és módszerek: A proband egy súlyos FH fenotípussal rendelkező 54 éves nőbeteg. A beteg laboratóriumi paraméterei közül kiemelendő a kombinált lipidcsökkentő kezelés mellett megfigyelhető 8,3 mmol/L-es LDL-C és 11,6 mmol/L-es total koleszterin szint. A beteg anamnézisében súlyos perifériás artériás betegség, korai myocardialis infarctus, aorta stenosis, illetve carotis stenosis szerepel. A proband esetében az LDLR és az APOB géneket vizsgáltuk.

Eredmények: Genotipizálás során a proband mintájában az LDLR-ban a c.420 G>C (p.E140D) heterozigóta mutációt találtuk, amely egy korábban leírt, bizonyítottan patogén mutáció. Az APOB génben talált c.10836 C>T (p.H3543Y) mutáció egy ritka, aminosavcserével járó mutáció, amelynek patogenitása vitatott. Kaszkád szekvenálást végeztünk 15 elsőfokú családtagnál. A proband lánya csak az LDLR c.420 G>C mutációt hordozza, 8,4 mmol/L-es TC szinttel. A proband fia vad típusú mindkét mutációra, 5,4 mmol/L-es TC szinttel. A proband két testvére az APOB c.10836 C>T mutációt hordozza, 5,7 és 6,2 mmol/L-es TC szinttel.

Megbeszélés: Az eset bizonyítja, hogy az APOB c.10836 C>T mutáció önmagában nem patogén. Azonban az LDLR és az APOB mutáció együttesen súlyosabb fenotípust eredményez, így az APOB mutációnak szinergista hatása van az LDLR mutációra. Azon családokban, ahol a familiáris hypercholesterinaemia előfordul és a családtagoknak különböző a fenotípusa, további mutációkat (ApoB100, PCSK9) kell keresnünk.