proLékaře.cz | 2.11.2026

Familiárna chylomikronémia: patogenéza, klinické prejavy a kazuistika

Familial chylomicronemia: pathogenesis, clinical manifestations and case study

Katarína Rašlová[1], Alexander Klabník[2], Miloslava Hučková[3], Daniela Gašperíková[3], Anna Maňková[4], Michal Vrablík[5], Richard Češka[5], Daniela Balažiová[3]

[1]Koordinačné centrum pre FHLP, SZU, Bratislava
[2]Kardiologická ambulancia a MedPed centrum, Námestovo
[3]Biomedicínské centrum SAV, Bratislava
[4]I. interná klinika UNM, Martin
[5]III. interní klinika I. LFUK, Praha

✉ **doc. MUDr. Katarína Rašlová, Csc.** | raslova.katarina@gmail.com | www.szu.sk

Kľúčové slová/Klíčová slova
familiárna chylomikronémia
lipolýza lipoproteínov bohatých na triglyceridy

Key words
familial chylomicronemia
lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins

Abstrakt
Familiárna chylomikronémia (familial chylomicronemia syndrome – FCS) je autosómovo recesívne dedičné metabolické ochorenie, ktoré spôsobujú mutácie v génoch, ktoré majú kľúčovú úlohu v lipolýze lipoproteínov bohatých na triglyceridy. Charakteristickým prejavom FCS je prítomnosť chylomikrónov (CH) v plazme aj po 12-hodinovom lačnení. Najčastejšou príčinou tohto ochorenia sú mutácie v géne lipoproteínovej lipázy (LPL), ktoré sa zisťujú u viac ako 80 % pacientov. Táto forma FCS sa tiež nazýva deficiencia lipoproteínovej lipázy (LPLD). Populačný výskyt FCS sa udáva 1–2 na 1 milión. Avšak pokrok v DNA diagnostike poukazuje na to, že výskyt môže byť vyšší. Pacientka, ktorej prípad prezentujeme, prekonala 9-krát recidívu akútnej pankreatitídy. Až 2. tehotenstvo skončilo úspešne bez perinatálnych komplikácií a pôrodom zdravého chlapca. Úspech je výsledkom intenzívnej multidisciplinárnej starostlivosti, dôsledného diétneho plánovania a edukácií a správneho rozhodnutia začať liečbu plazmaferézou v 3. trimestri gravidity.

Abstract
Familial chylomicronemia (familial chylomicronemia syndrome – FCS) is an autosomal recessive inherited metabolic disorder which causes mutations in the genes which have a central role in lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins. A characteristic manifestation of FCS is the presence of chylomicrons (CH) in plasma also after 12-hour fasting. The most common cause of this disorder are mutations in the lipoprotein lipase (LPL) gene that are found in more than 80% patients. This form of FCS is also called lipoprotein lipase deficiency (LPLD). Incidence of FCS in the population is reported to be 1–2 per 1 million. Nonetheless the progress in DNA diagnostics suggests that the incidence may be higher. A patient whose case we present has overcome recurrent acute pancreatitis 9 times. It was only her 2nd pregnancy which was free from perinatal complications and ended by birth of a healthy boy. The success is the result of intensive multidisciplinary care, consistent diet planning and education and the right decision to commence the plasmapheresis treatment in the third trimester of pregnancy.

Doručené do redakcie/
Doručeno do redakce/Received
2. 5. 2018
Prijaté po recenzii/
Přijato po recenzi/Accepted
15. 5. 2018

proLékaře.cz | 2.11.2026

Úvod

Familiárna chylomikronémia (familial chylomicronemia syndrome – FCS) je autosómovo recesívne dedičné metabolické ochorenie, ktoré spôsobujú mutácie v génoch, ktoré majú kľúčovú úlohu v lipolýze lipoproteínov bohatých na triglyceridy. Charakteristickým prejavom FCS je prítomnosť chylomikrónov (CH) v plazme aj po 12-hodinovom lačnení.

Najčastejšou príčinou tohto ochorenia sú mutácie v géne lipoproteinovej lipázy (LPL), ktoré sa zisťujú u viac ako 80 % pacientov. Táto forma FCS sa tiež nazýva deficiencia lipoproteinovej lipázy (LPLD). Doteraz sa v SR potvrdilo 6 prípadov s touto formou FCS, ktoré boli diagnostikované v jednom laboratóriu. Mohlo by to poukazovať na skutočnosť, že populačný výskyt FCS je vyšší ako tradične udávaných 1–2 prípady na 1 milión obyvateľov.

LPL sa syntetizuje prevažne vo svaloch a tukovom tkanive, v ktorom zabezpečuje hydrolýzu triglyceridov obsiahnutých v CH a veľmi nízkodenzitnom lipoproteínu (very low-density lipoprotein – VLDL) za vzniku voľných mastných kyselín (VMK) , ktoré sú zdrojom energie pre srdcový a kostrový sval a umožňujú funkciu tukového tkaniva.

K tomu, aby bola LPL plne funkčná, potrebuje kofaktory a transportné proteíny. Mutácie v génoch, ktoré ich determinujú, sú príčinou zvyšných 20 % prípadov FCS.

Defekt v lipázovom maturačnom faktore 1 (LMF1) má za následok neschopnosť vzniku diméru LPL, ktorý je podmienkou, aby sa stala LPL enzymaticky aktívna. Mutácie v géne LPF1 majú za následok to, že LPL sa síce v bunke syntetizuje, ale je v nej ešte intracelulárne degradovaná.

LPL vykonáva svoju funkciu – hydrolýzu triglyceridov (TG) na povrchu kapilárneho endotelu. K tomu, aby sa LPL naviazala na endotel kapilár, je potrebný glycosylphosphatidylinositolanchored high-density lipoprotein-binding protein 1 (GPIHBP1). Ďalšie dva regulačné proteíny aktivity LPL sú apoC2 (kofaktor LPL) a apoA5 , ktorý významne zosilňuje enzymatický účinok. Mutácie v génoch determinujúcich tieto proteiny môžu byť taktiež príčinou FCS [1,2].

V súčasnosti sa stanovuje diagnóza FCS na základe potvrdenia patologického variantu pomocou sekvenácie génov LPL, LMF1, GPIHBP1, apoC2 a apoA5 [3].

Klinicko-biochemická diagnostika FCS

Na prítomnosť CH v krvi nalačno poukazuje mliečne zakalená plazma. Jednoduchým diagnostickým testom je chladový test, počas ktorého sa nechá krv pacienta cez noc v chladničke a prítomnosť CH sa na druhý deň prejaví ako hustá krémovo biela vrstva , ktorá sa nachádza na povrchu krvi.

Klinickými prejavmi vysokej hladiny CH môžu byť eruptívne xantómy, lipémia retinalis a staetóza pečene, ktoré sa však vyskytujú aj u multifaktoriálne podmienených závažných hypertriglyceridémií. V detskom veku treba myslieť na FCS, ak sa kombinuje hypertriglyceridémia so záchvatmi prudkých bolestí brucha [4].

Závažná hypertriglyceridémia predstavuje jediné ochorenie v lipidológii, ktoré predstavuje urgentný stav preto, lebo je spojená s vysokým rizikom akútnej pankreatitídy. Toto riziko významne narastá pri hladine triglyceridov > 20 mmol/l, pričom u väčšiny postihnutých pacientov sa zisťujú koncentrácie triglyceridov > 35 mmol/l [5].

Predpokladá sa, že príčinou akútnej pankreatitídy u pacientov s FCS je kumulácia CH v kapilárach pankreasu, v ktorých sú lipolyzované pankreatickou lipázou za vzniku veľkého množstva VMK. Dochádza ku ich toxickému pôsobeniu na pankreatické bunky a vzniku nekrotizujúcej pankreatitídy. Výskyt pankreatitídy u FCS sa udáva až v 80 %. Spomedzi 5 pacientov diagnostikovaných na našom pracovisku štyria prekonali recidivujúce pankreatitídy, jeden z nich má za následok sekundárny inzulín dependentný diabetes mellitus. Pacient, ktorý akútnu pankreatitídu neprekonal, mával od narodenia záchvaty prudkých bolestí brucha a mal hepatosplenomegáliu, ktorá je v detstve taktiež prejavom FCS.

Liečba

Liečba FCS sa zakladá na prísnej nízkotukovej diéte s obsahom tukov < 25 g za deň. U detí je potrebné nahrádzať tuky v strave pomocou stredne reťazcových triacylglycerólov (medium chain triacylglycerols – MCT), ktoré predstavujú dôležitý a bezpečný zdroj energie potrebný pre normálny vývoj dieťaťa (8,3 kcal/g je v MCT vs 4 kcal/g v cukroch a bielkovinách).

MCT sú bezpečné preto, lebo sa z tenkého čreva vstrebávajú priamo cestou vena portae bez toho, aby vyžadovali tvorbu CH [6].

Liečba fibrátmi u FCS nemá efekt.

Vo svete prvá registrovaná a schválená génová terapia alipogene tiparvovec je práve indikovaná na liečbu FCS. LPL génový variant sa prenáša v genóme adeno-asociovaného vírusu 1 (AAV1), ktorý je pre človeka nepatogénnym vírusom bez provokácie imunitnej odpovede a neintegruje sa do hostiteľského genómu. Z dlhodobého hľadiska však táto liečba neovplyvnila lačnú hladinu TG, mala priaznivý efekt na postprandiálnu lipémiu a znížila výskyt a závažnosť pankreatitíd. V súčasnosti sú vo vývoji ďalšie lieky ako napr. antisens oligonukleotidy [7,8].

Gravidita u FCS

Obzvlášť náročným obdobím u ženy s FCS je gravidita. Hladina TG stúpa v tehotenstve aj fyziologicky a je typické, že veľmi výrazne narastá v prípade geneticky podmienenej chylomikronémie, a to obzvlášť v poslednom trimestri [9,10].

U gravidných pacientiek s dg FCS je potrebné realizovať elektívnu hospitalizáciu, a to predovšetkým v 3. trimestri. Zabezpečí sa tým častá kontrola hladiny TG a prevencia akútnej pankreatitidy.

Inzulínová liečba sa u euglykemických tehotných žien neodporúča. Rovnako ani podávaním heparinu sa neuká-

proLékaře.cz | 2.11.2026

zal priaznivý vplyv na pokles hladiny TG, napriek tomu, že je aktivátorom LPL.

Plazmaferéza predstavuje efektívnu cestu ako znížiť hladinu závažnej gestačnej hypyertriglyceridémie, ak je neefektívna liečba diétou a parenterálnou výživou.

U našej pacientky, ktorej prípad prezentujeme, sa plazmaferéza začala v 26. týždni gravidity, počas ktorej v 2. a 18. týždni prekonala akútnu pankreatitídu po diétnej chybe. Plazmaferézy sa realizovali najskôr 1-krát týždenne a posledné týždne tehotenstva sa robili 2-krát týždenne. V 37. týždni bolo indikované ukončenie tehotenstva cisárskym rezom a narodil sa zdravý chlapček.

Kazuistika

Pacientka sa narodila v r. 1989 a chylomikronémia sa u nej diagnostikovala vo veku 2 rokov pri pátraní po príčine opakovaných záchvatov bolestí brucha. Na základe biochemického vyšetrenia a klinických prejavov sa vo veku 7 rokov na našom pracovisku stanovila diagnóza hyperlipoproteiníémie typu I podľa Fredricksona. Lipidový profil bol: cholesterol 4,65 mmol/l, TG 18,06 mmol/l; HDL-C 0,49 mmol/l, apoB 0,31 g/l, pozitívny chylomikrónový chladový test Vyšetrenie aktivity LPL na Univerzite v Regensburgu nebolo úspešné (vzorky krvi sa poslali kuriérom), ale bol vylúčený defekt apoC2. V liečbe sa odporučila diéta, o ktorej boli rodičia podrobne edukovaní , ale opakovane došlo k diétnym chybám. Kontrolné vyšetrenia na našom pracovisku sa uskutočnili 3-krát v roku1999 a 2-krát v roku 2002. Hladina TG sa v roku 1999 pohybovala nasledovne: 22,72; 21,32; 32,75 mmol/l, ale v roku 2002 došlo k poklesu TG na hodnoty 10,3 mmol/l. Pacientka mala už ako dieťa opakovane eruptívnu xantomatózu. Od roku 2002 až do roku 2014 bola sledovaná pediatrom a všeobecným lekárom v mieste bydliska na Orave.

Akútnu pankreatitídu prekonala spolu 9-krát. V roku 2010 prekonala prvýkrát akútnu pankreatitídu, pričom počas hospitalizácie mala pri hladovaní a infúznej liečbe hladinu TG 7 mmol/l. Ďalšie recidívy boli v apríli 2011, januári 2012 a januári 2014 , 3-krát počas prvej gravidity v roku 2013 – v 23., 28. a 33. týždni tehotenstva, ktoré bolo predčasne ukončené cisárskym rezom pre úmrtie plodu počas prekonania recidívy pankreatitídy a trombózy v. portae a v. mesenterica sup. u matky. V druhom tehotenstve prekonala pacientka akútnu pankreatitídu dvakrát. Recidivujúce pankreatitídy prešli do chronickej pseudocystickej formy.

Ako 25-ročná bola pacientka po 12 rokoch opäť vyšetrená na našom pracovisku. Sekvenácia génu LPL potvrdila patogénnu recesívnu mutáciu c.[644G>A] zdedenú po matke a po otcovi zdedený nový variant c.841_842delAA, ktorý spôsobuje vznik predčasného stop kodónu na pozícií 281, čo vedie k predčasnému ukončeniu syntézy LPL a vzniku skrátenej nefunkčnej formy. Vyšetrením aktivity LPL sa zistila významne znížená aktivita LPL a sekvenčná ultracentrifugácia potvrdila vysokú koncentráciu chylomikrónov nalačno.

Rodinná anamnéza: Manžel je bratanec 2. stupňa (matky sú sesternice), avšak sekvenácia génu LPL uňho ukázala normálny genotyp.

Počas 2. gravidity v roku 2016 prekonala probandka pankreatitídu 2-krát – v 2. týždni a 18. týždni. Vzhľadom na to, že vytúžené tehotenstvo začalo 8. atakou akútnej pankreatitídy, bola v novembri 2016 hospitalizovaná na 3. internej klinike VFN a 1. LF UK v Prahe, kde bola podrobne edukovaná o diéte a režimových opatreniach a hladina TG sa držala okolo 10 mmol/l. V decembri 2016 doma neodolala bryndzovým haluškám a v 18. týždni gravidity dostala 9. atak akútnej pankreatitídy. V druhej polovici tehotenstva začali TG stúpať aj napriek prísnej diéte, a preto sa realizovala hospitalizácia, počas ktorej sa niekoľkokrát týždenne vyšetrovala hladina TG. Vzhľadom na nedostatočný efekt diéty a parenterálnej výživy sa v 26. týždni začala liečba plazmaferézou, ktorú dostávala 1-krát týždenne a neskôr 2-krát týždenne. Hladina TG sa držala do 15 mmol/l. Celkovo sa vykonalo 17 procedúr, avšak posledné plazmaferézy už boli s technickými komplikáciami v zmysle nedostatočného prietoku, vysokého odporu a praskaniu kapiláry. Pre vysoké riziko rozvoja pankreatitídy sa v 37. týždni indikovalo ukončenie gravidity, kedy bola hladina TG 24,2 mmol/l, hepatálne testy, amyláza a lipáza v norme. Pôrod sa uskutočnil pomocou sectio caesarea a narodil sa zdravý chlapec, pôrodná hmotnosť 2650 g, pôrodná dĺžka 47 cm. Pacientka nemala odporučené dojčenie, je pravidelne sledovaná v špecializovanej ambulancií MED-PED centra na Orave a pri diéte sa jej pohybuje hladina TG v rozmedzí 10–18 mmol/l.

Manažment FCS v gravidite vyžadoval multidisciplinárnu starostlivosť, dôsledné diétne plánovanie a edukáciu a počas hospitalizácie hierarchický liečebný prístup, aby sa dosiahol optimálny efekt u matky bez perinatálnych komplikácií u dieťaťa.

Literatúra

1. Rašlová K. Metabolizmus lipoproteínov, dyslipoproteinémie a ateroskleróza. In: Mokáň M, Martinka E, Galajda P. Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Vydavateľstvo P + M: Turany 2008: 768–825. ISBN 9788096971398.

2. Stroes E, Moulin P, Parhofer KG et al. Diagnostic algorithm for familial chylomicronemia syndrome. Atheroscler Suppl 2017; 23: 1–7. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosissup.2016.10.002>.

3. Rodrigues R, Artieda M, Tejedor D et al. Pathogenic classification of LPL gene variants reported to be associated with LPL deficiency. J Clin Lipidol 2016; 10(2): 394–409. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2015.12.015>.

4. Brown WV, Gaudet D, Goldberg I et al. Roundtable on etiology of familial chylomicronemia syndrome. J Clin Lipidol 2018; 12(1): 5–11. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2017.12.015>.

5. Lloret-Linares C, Pelletier AL, Czernichow S et al. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. Pancreas 2008: 37(1): 13–22. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e31816074a1>.

6. Wong B, Ooi TC, Keely E. Severe gestational hypertriglyceridemia: A practical approach for clinicians. Obstet Med 2015; 8(4© 158–167. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1753495X15594082>.

7. Steinhagen-Thiessen E , Stroes E, Soran H et al. [GENIALL Investigators]. The role of registries in rare genetic lipid disorders: Review and

introduction of the first global registry in lipoprotein lipase deficiency. Atherosclerosis 2017; 262: 146–153. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.023>.

8. Brahm AJ, Hegele R. Chylomicronaemia: current diagnosis and future therapies. Nat Rev Endocrinol 2015;11(6):352–362. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2015.26>.

9. Goldberg AS, Hegele RA. Severe hypertriglyceridemia in pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(8): 2589–2596. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012–1250>.

10. Lim R, Rodger SJ, Hawkins T LA. Presentation and management of acute hypertriglyceridemic pancreatitis in pregnancy: A case report. Obstet Med 2015; 8(4): 200–203. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1753495X15605697>.

Týden familiární hypercholesterolemie 2018!

I letos, tentokrát ve dnech 17.–21. září, se Česká společnost pro aterosklerózu (ČSAT) připojí k podpoře osvětové akce Týden FH, která má za cíl upozornit širokou veřejnost na problematiku familiární hypercholesterolemie a rizika neléčeného vysokého cholesterolu. Týden FH se bude letos konat již potřetí, u příležitosti Světového dne FH, který připadá na 24. září, a jeho organizátorem je pacientská organizace Diagnóza FH, z.s. Cílem je minimálně zopakovat loňský úspěch, kdy se podařilo vyšetřit lipidový panel u téměř 500 osob a stejný počet edukovat v kardiovaskulární prevenci pomocí individuálních pohovorů s lékaři a nutričními terapeutkami a také díky přednáškám. Diagnóza FH, z.s opět plánuje oslovení různých firem a institucí v Praze i dalších městech ČR, kterým není lhostejné zdraví jejich zaměstnanců a rádi pro ně zorganizují den věnovaný osvětě v prevenci aterosklerózy s možností včas odhalit podezření na dědičné poruchy lipidového metabolismu. Ukazuje se totiž, že více než polovina osob zhodnocených v rámci předchozích dvou Týdnů FH vůbec nevěděla, zda má hodnoty cholesterolu v pořádku, a ještě větší slabinou bylo povědomí o ateroskleróze nebo o tom, že vysokých cholesterol lze zdědit. I letos bude na Týden FH navazovat tisková konference, která téma FH přes média přenese k dalším zájemcům.

Kromě ČSAT odborně podpoří Týden FH 2018 další stálí partneři, projekt MedPed a Sekce výživy a nutriční péče, z.s.

Máte zájem sledovat v září průběh Týdne FH 2018? Není nic snazšího! V září již budou spuštěny zbrusu nové webové stránky Diagnózy FH, z.s. (www.diagnozafh.cz), ale aktuální novinky jako statistiky, fotky, postřehy, mini-rozhovory budou sdíleny i na Facebooku (www.facebook.com/diagnozaFH), Twitteru (@kristynacillik) a nově i na Instagramu.

FH DIAGNÓZA FH, z.s.

Sekce výživy + nutriční péče