

Lipodystrophy Syndromes

อ. พญ. วาสิตา วราชิต
ศ.นพ. วีรพันธุ์ โชติชูกรกิจ

เป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากความผิดปกติของ adipose tissue (โดยปราศจาก nutritional deprivation หรือ catabolic state ชื่น) ทำให้มีการเก็บ triglyceride ร่วมกับมีการสร้าง hormones ที่ผิดปกติไป นำมาซึ่งการสะสมของไขมันที่ผิดปกติบริเวณ ตับ และ กล้ามเนื้อ ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ insulin resistance ชื่นนำมาสู่ภาวะแทรกซ้อนหลายประการ เช่น diabetes mellitus (DM), hypertriglyceridemia, polycystic ovarian syndrome (PCOS), nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) โดยอาการที่ทำให้สงสัยว่าผู้ป่วยมี lipodystrophy syndrome ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1: Clinical features that increase the suspicion of lipodystrophy

Clinical features
Essential feature <ul style="list-style-type: none">- Generalized or regional absence of body fat
Physical feature <ul style="list-style-type: none">- Failure to thrive- Prominent muscles- Prominent veins- Severe acanthosis nigricans- Eruptive xanthomata- Cushingoid appearance- Acromegaloid appearance- Progeroid appearance
Comorbid conditions <ul style="list-style-type: none">- DM with high insulin requirement<ul style="list-style-type: none">▪ ≥ 200 U/d▪ ≥ 2U/kg/d▪ requiring U-500 insulin- Severe hypertriglyceridemia<ul style="list-style-type: none">▪ ≥ 500 mg/dL with or without therapy▪ ≥ 250 mg/dL despite diet and medical therapy▪ History of acute pancreatitis secondary to hypertriglyceridemia- NAFLD in a non-obese individual- Early-onset cardiomyopathy- PCOS
Other historical clues <ul style="list-style-type: none">- AD or AR pattern of similar physical features or metabolic complications- Significant hyperphagia

AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive

Diagnosis of lipodystrophy

การวินิจฉัยกลุ่มอาการนี้ ต้องอาศัยประวัติ, ตรวจร่างกาย, body composition และ metabolic status ที่เข้าได้ ไม่มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพียงตัวใดตัวหนึ่งที่จะวินิจฉัย lipodystrophy syndrome

สำหรับภาวะ acquired generalized lipodystrophy (AGL) ซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์กับ autoimmune disease การตรวจระดับ serum complement levels และ autoantibodies อาจจะช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยภาวะนี้

Differential diagnosis ของ lipodystrophy syndrome

แพทย์ที่รักษาควรพิจารณาหาสาเหตุอื่นที่ทำให้ผู้ป่วยมาด้วยอาการของ severe weight loss เช่น anorexia nervosa, uncontrolled DM, cancer cachexia, HIV-associated wasting, chronic infections ฯลฯ โดยเฉพาะในกลุ่มที่มี uncontrolled DM ก็จะมีปัญหาเรื่อง hyperglycemia ได้เช่นเดียวกัน

ผู้ป่วยที่มีภาวะ generalized lipodystrophy อาจได้รับการวินิจฉัยผิดเป็น insulin receptor mutation หรือ acromegaly/gigantism ในขณะที่ผู้ป่วยที่เป็น Familial partial lipodystrophy (FPLD) บางชนิด อาจได้รับการวินิจฉัยเป็น Cushing's syndrome ฯลฯ

Subtypes of lipodystrophy syndrome

การแบ่งชนิดของกลุ่มอาการนี้ พิจารณาจาก etiology (genetic หรือ acquired) และ distribution ของการ loss of adipose tissue เป็น generalized หรือ partial โดยสามารถแบ่งได้เป็น 4 ชนิดหลัก ตามลักษณะของ phenotypes ดังนี้

1. Congenital generalized lipodystrophy (CGL)
2. Familial partial lipodystrophy (FPLD)
3. Acquired generalized lipodystrophy (AGL)
4. Acquired partial lipodystrophy (APL)

สำหรับชนิดย่อยอื่น ๆ มีดังนี้ progeroid disorders, autoinflammatory disorders, localized lipodystrophy ที่พบในผู้ป่วย HIV ฯลฯ

Phenotypes, inheritance และ metabolic complications ของ lipodystrophy syndrome แต่ละ subtype เป็นดังแสดงในตารางที่ 2 และ 3

ตารางที่ 2: Subtypes and inheritance of Lipodystrophy

Inheritance Pattern	Subtypes	Area of fat loss	Metabolic Complications	Genes Involved
AR	CGL	Near total absence of body fat, generalized muscularity	Yes	<i>AGPAT2, BSCL2, CAV1, PTRF, PCYT1A, PPAR</i>
	Progeroid syndromes	Partial or generalized absence of body fat, progeroid features,	Variable	<i>LMNA, ZMPSTE24, SPRTN, WRN, BANF1</i>
	FPLD	Absence of fat in limbs	Yes	<i>CIDEA, LIPE, PCYT1A</i>
	Autoinflammatory	Variable absence of fat	Variable	<i>PSMB8</i>
AD	FPLD	Absence of fat from the limbs	Yes	<i>LMNA, PPARG, AKT2, PLIN1</i>
	Progeroid syndromes	Partial or generalized absence of body fat, progeroid features	Variable	<i>LMNA, FBN1, CAV1, POLD1, KCNJ6</i>
	SHORT syndrome	Variable loss of body fat	Yes	<i>PIK3R1</i>
Acquired	AGL	Near total absence of body fat	Yes	None
	APL	Absence of fat in upper body with increased fat in lower body	Mild or none	None

ตารางที่ 2: Major comorbidities and complications of lipodystrophy

Complication	Affected subtypes
- Hyperphagia	AGL, CGL, ±FPLD
- Dyslipidemia (hypertriglyceridemia, low HDL-cholesterol, acute pancreatitis, eruptive xanthomas)	AGL, CGL, FPLD
- Insulin resistance/DM, acanthosis nigricans	AGL, CGL, FPLD
- Reproductive dysfunction (PCOS, oligomenorrhea, reduced fertility, hirsutism, preeclampsia, miscarriage, macrosomia)	AGL, CGL, FPLD
- NAFLD (ranging from simple steatosis to cirrhosis)	AGL, CGL, FPLD, ±APL
- Renal dysfunction (proteinuria, MPGN, FSGS, DN)	AGL, CGL, FPLD, APL
- Heart disease (hypertension, cardiomyopathy, arrhythmias, conduction abnormalities, CAD)	AGL, CGL, FPLD
- Autoimmune disease	AGL, APL

MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; DN, diabetic nephropathy; CAD, coronary artery disease

Screening for comorbidities

ผู้ป่วยทุกรายที่วินิจฉัยว่ามี lipodystrophy syndrome ควรได้รับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาภาวะดังต่อไปนี้

1. **Diabetes mellitus** ควรได้รับการตรวจโดย fasting plasma glucose, oral glucose tolerance test หรือ HbA1c ตั้งแต่แรกวินิจฉัย และ ทุก 1 ปี นอกจากนี้ผู้ป่วย AGL อาจจะมี type 1 DM ได้นอกจากนี้เนื่องจากการมี insulin resistance
2. **Dyslipidemia** ตรวจ fasting lipid panel (total cholesterol, HDL, LDL, TG) แรกวินิจฉัย และ อย่างน้อยทุก 1 ปีในกรณีที่ผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 10 ปีขึ้นไป หรือ เมื่อมีอาการผิดปกติ เช่น ปวดท้อง ร้าวทะลุหลัง หรือ มีผื่นผิวหนังเข้าได้กับ eruptive xanthoma
3. **Liver disease** ประเมินระดับ SGOT, SGPT ร่วมกับ liver ultrasound แรกวินิจฉัย และ อย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง สำหรับ liver biopsy พิจารณาทำเมื่อมีข้อบ่งชี้
4. **Reproductive function** ประเมิน pubertal staging ในผู้ป่วยเด็ก สำหรับการประเมิน gonadal steroids, gonadotropins และ pelvic ultrasonography พิจารณาทำเมื่อมีข้อบ่งชี้
5. **Cardiac disease**
 - ตรวจวัดความดันโลหิตในผู้ป่วยทุกราย
 - Electrocardiogram และ echocardiogram แนะนำให้ประเมินทุก 1 ปี ในผู้ป่วย CGL, progeroid disorders ในส่วนของ FPLD และ AGL พิจารณาทำเมื่อมีข้อบ่งชี้
 - Ischemia และ rhythm monitoring แนะนำให้ทำในผู้ป่วย progeroid disorders และ FPLD2 ที่สัมพันธ์กับ cardiomyopathy
6. **Kidney disease** แนะนำให้ตรวจหาโปรตีนในปัสสาวะโดยการตรวจ 24-hour urine collection หรือ spot urine protein-to-creatinine ratio ทุก 1 ปี
7. **Malignancy** มีรายงานว่าพบ lymphoma บางชนิด โดยเฉพาะ peripheral T-cell lymphoma ในผู้ป่วย AGL โดยพบความชุกประมาณร้อยละ 7 นอกจากนี้พบภาวะ generalized lipodystrophy ในผู้ป่วย pilocytic astrocytoma โดยพบว่าผู้ป่วยมี body fat เพิ่มขึ้นหลังจากรักษาเนื้องอก

Treatment of lipodystrophy syndromes

1. **Diet** แนะนำให้ผู้ป่วยรับประทาน energy-restricted diet ที่มี balanced macronutrient composition โดยมีสัดส่วน carbohydrates: fat: protein เท่ากับ 50:30:20 ในกรณีที่ผู้ป่วยมี chylomicronemia-induced acute pancreatitis ควรพิจารณา very-low-fat diets
2. **Exercise** แนะนำให้ประเมินภาวะ cardiomyopathy ในผู้ป่วย lipodystrophy บางชนิดก่อนออกกำลังกาย ข้อควรระวังอื่น ๆ เช่น หลีกเลียง contact sports ในผู้ที่มี severe hepatosplenomegaly หรือ lytic bone lesions
3. **Metreleptin หรือ recombinant human methionyl leptin** เป็น first-line treatment สำหรับผู้ป่วย generalized lipodystrophy และ พิจารณาในกลุ่ม partial lipodystrophy ที่มีระดับ leptin ต่ำ (leptin <4 ng/mL) ร่วมกับมี severe metabolic derangements (HbA1c >8% และ/หรือ TG >500 mg/dL) โดย metreleptin เป็นยาชนิดเดียวที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้ได้ ใน generalized lipodystrophy ในประเทศสหรัฐอเมริกา

4. Additional treatment for specific comorbidities

- **DM** พิจารณาใช้ยา metformin เป็น first-line agent ในกลุ่มที่มี DM และ insulin resistance และ insulin มีประสิทธิภาพในการลดน้ำตาลในกลุ่มที่มี hyperglycemia โดยอาจต้องใช้ insulin ที่เป็น concentrated preparations ในกลุ่มที่ใช้ insulin ขนาดสูง ร่วมกับ pharmacokinetics ของ insulin อาจเปลี่ยนแปลงเนื่องมาจาก subcutaneous fat ที่ลดลง ในกลุ่มที่เป็น generalized lipodystrophy บางคนอาจต้องอาศัยการฉีด insulin เข้าชั้นกล้ามเนื้อ (intramuscular)
- **Dyslipidemia** พิจารณาการให้ยาในกลุ่ม statins ควบคู่ไปกับ lifestyle modification สำหรับ ยาในกลุ่ม fibrates และ/หรือ long-chain omega-3 fatty acids พิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มีระดับ TG > 500 mg/dL
- **Hypertension** พิจารณาในในกลุ่ม Angiotensin-converting enzymes หรือ angiotensin receptor blockers เป็น first-line agent ในผู้ป่วยที่มี DM ร่วมด้วย
- **Liver disease** การรักษาที่ได้รับการยอมรับในผู้ป่วย NAFLD ที่ไม่มี lipodystrophy syndrome ว่าช่วยให้ liver histology ดีขึ้น เช่น vitamin E, pioglitazone ฯลฯ ยังไม่ได้รับพิสูจน์ว่ามีผลดีจริงในผู้ป่วย lipodystrophy syndrome
- **Cosmetic treatment** เช่น การทำ autologous fat transfer หรือ การฉีด dermal fillers อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยบางราย

Contraception and hormone replacement therapy

แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ oral estrogens หากจำเป็นต้องคุมกำเนิด พิจารณาให้ progestin-only หรือ non-hormonal contraceptives

Genetic counseling and screening of family members

พิจารณาทำในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ genetic lipodystrophy และ สมาชิกในครอบครัว โดยแนวทางการตรวจทางพันธุกรรม คือ การตรวจการกลายพันธุ์ของ candidate gene หรือ การทำ whole-genome sequencing อย่างไรก็ตามการตรวจไม่พบการกลายพันธุ์ไม่สามารถ rule out genetic lipodystrophy ได้

เนื่องจากความรู้ใน natural history ของ lipodystrophy ยังจำกัด ดังนั้นสมาชิกครอบครัวใน affected pedigrees ควรได้รับการทำ genetic counselling เพื่อสืบหา carrier นอกจากนี้การทำ genetic screening ยังมีประโยชน์ในการ identify สมาชิกครอบครัวที่มี subtle phenotypes ของ lipodystrophy อีกด้วย

References:

- Patni, N. & Garg, A. Congenital generalized lipodystrophies - new insights into metabolic dysfunction. *Nat. Rev. Endocrinol.* 11, 522–534, 2015.
- Brown R et al. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 101: 4500–4511, 2016.