Sitosterolemia

บทนำ

Sitosterolemia เกิดจากความผิดปกติของการควบคุมระดับ non-cholesterol sterols โดยเฉพาะ plant sterols (phytosterols) ทำให้มีการสะสมของ plant sterols และ 5α-saturated stanols ในเลือดและเนื้อเยื่อ โรคถ่ายทอดแบบ autosomal recessive และเกิดจาก pathogenic variants ในยีน ABCG5 หรือ ABCG8 ซึ่งเข้ารหัส sterolin-1 และ sterolin-2 ตามลำดับ ความผิดปกติดังกล่าวส่งผลให้การดูดซึม plant sterols จากลำไส้เพิ่มขึ้นร่วมกับการขับออกทางน้ำดีลดลง ทำให้ระดับ β-sitosterol และ campesterol ในเลือดสูงผิดปกติ

ระบาดวิทยา

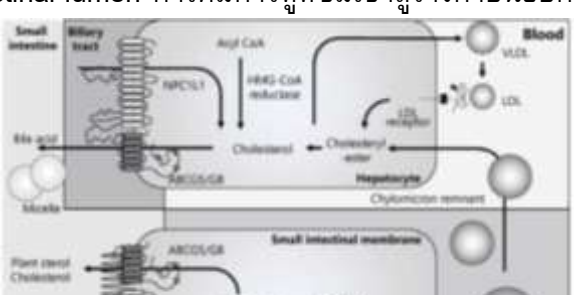
Sitosterolemia จัดเป็นโรคหายาก โดยมีรายงานผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันทาง molecular diagnosis จำนวนไม่มากทั่วโลก อย่างไรก็ตาม ความชุกที่แท้จริงน่าจะสูงกว่าที่เคยคาดการณ์ เนื่องจากผู้ป่วยจำนวนมากอาจไม่ได้รับการวินิจฉัย โดยเฉพาะเนื่องจาก routine lipid profile ตรวจวัด cholesterol แต่ไม่ได้วัด plant sterols โดยตรง ข้อมูลจาก population screening ประเมินความชุกของโรคไว้ประมาณ 1 ต่อ 384–48,076 คน (95% CI) และพบ carrier frequency สูงในประชากรที่มี founder effect บางกลุ่ม ได้แก่ Old Order Amish ประมาณ 4%, North American Hutterites 8% และประชากร Kosrae ใน Micronesia ประมาณ 13% นอกจากนี้ ABCG8 variants พบได้บ่อยกว่าในประชากร Northern European ขณะที่ ABCG5 variants พบได้บ่อยกว่าในประชากร Chinese, Japanese และ Indian (1)

ในผู้ป่วย sitosterolemia ที่ได้รับการยืนยันทางพันธุกรรม พบความผิดปกติของ ABCG5 ประมาณ 42% และ ABCG8 ประมาณ 58% และ sequence analysis สามารถตรวจพบ pathogenic variants ได้มากกว่า 95% ของทั้งสองยีน (1)

พยาธิกำเนิด

ABCG5 และ ABCG8 สร้างโปรตีน sterolin-1 และ sterolin-2 ซึ่งทำงานร่วมกันเป็น ABC transporter มีบทบาทสำคัญในการจำกัดปริมาณ plant sterols ในร่างกาย โดยช่วยขับ sterols จาก enterocyte กลับเข้าสู่ intestinal lumen และส่งเสริมการขับ sterols จาก hepatocyte ออกทางน้ำดี

Phytosterols มีโครงสร้างคล้าย cholesterol จึงสามารถเข้าสู่ mixed micelle และถูกนำเข้าสู่ enterocyte ผ่าน NPC1L1 transporter ก่อนเข้าสู่ระบบไหลเวียนผ่าน chylomicrons ในคนปกติ ABCG5/ABCG8 จะขับ plant sterols ส่วนใหญ่กลับเข้าสู่ intestinal lumen ทำให้มีการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายน้อยกว่า 5%



ภาพที่ 1 แสดง sterol metabolism

เมื่อเกิด biallelic pathogenic variants ใน ABCG5 หรือ ABCG8 การทำงานของ sterolin transporter ลดลง ส่งผลให้เกิดการดูดซึม plant sterols จากลำไส้เพิ่มขึ้นและการขับออกทางน้ำดีลดลง ทำให้ β-sitosterol และ campesterol สะสมใน plasma และ tissues อย่างมาก Plant sterols ที่สะสมสามารถเข้าสู่ lipoproteins รวมถึง LDL และมีส่วนเกี่ยวข้องกับ premature atherosclerosis นอกจากนี้การสะสมในเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดและเกล็ดเลือดยังสัมพันธ์กับ hemolysis และ macrothrombocytopenia (2)

อาการ อาการแสดง และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

อาการและอาการแสดงของ sitosterolemia มีความหลากหลายอย่างมาก ผู้ป่วยบางรายอาจไม่มีอาการ ขณะที่บางรายมี severe hypercholesterolemia ตั้งแต่วัยเด็ก ร่วมกับ xanthomas โดยเฉพาะ tendon xanthomas และอาจเกิด premature ASCVD หรือ cardiovascular death ตั้งแต่อายุน้อย นอกจากนี้อาจพบ hemolytic anemia ร่วมกับ stomatocytosis, macrothrombocytopenia, splenomegaly และ abnormal bleeding

Lipid profile อาจพบ LDL-C ตั้งแต่ระดับปกติจนถึงสูงมาก จึงไม่สามารถใช้ระดับ LDL-C เพียงอย่างเดียวในการยืนยันหรือตัดโรคออกได้ ควรตรวจ CBC และ peripheral blood smear

การตรวจทางชีวเคมีที่สำคัญคือ plasma plant sterol assay โดยตรวจ β-sitosterol และ campesterol ซึ่งจะสูงอย่างชัดเจน และ stigmasterol อาจสูงร่วมด้วย สามารถตรวจด้วย GC-MS หรือ LC-MS/MS ส่วนการยืนยันทางพันธุกรรมทำโดยตรวจพบ biallelic pathogenic variants ของ ABCG5 หรือ ABCG8 (3)

การรักษา

ควรเริ่มรักษาหลังได้รับการวินิจฉัย โดยมีเป้าหมายเพื่อลดการดูดซึมและการสะสมของ plant sterols ลดระดับ cholesterol ป้องกัน premature ASCVD การรักษาหลักประกอบด้วย low-plant sterol diet โดยจำกัดอาหารที่มี plant sterols สูง เช่น vegetable oils, margarine, nuts, seeds, avocado, chocolate และ wheat germ และควรหลีกเลี่ยงผลิตภัณฑ์ที่เติม plant stanol/sterol

Ezetimibe เป็น first-line pharmacologic therapy เนื่องจากลด intestinal sterol absorption หากการตอบสนองไม่เพียงพอสามารถเพิ่ม bile acid sequestrant เช่น cholestyramine ได้ ในผู้ป่วยที่ดื้อต่อการรักษาอย่างมาก อาจพิจารณา partial ileal bypass surgery เป็นทางเลือกสุดท้าย การรักษาที่เหมาะสมสามารถลด plasma cholesterol และ plant sterols ได้ประมาณ 10–50% (1)

การติดตามอาการ

การติดตามควรมุ่งประเมินทั้ง biochemical response, clinical manifestations และภาวะแทรกซ้อน โดยติดตาม lipid profile และ plasma plant sterols เพื่อประเมินการตอบสนองต่อ diet และ ezetimibe รวมถึงประเมินขนาด จำนวน และการกระจายของ xanthomas

เนื่องจากภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของโรคคือ premature atherosclerosis ควรประเมิน cardiovascular disease และ valvular disease และพิจารณาการตรวจเพิ่มเติม เช่น CAC score หรือ CT angiography เมื่อมีข้อบ่งชี้

เนื่องจากเป็นโรคถ่ายทอดแบบ autosomal recessive ควรทำ family/cascade screening หากทราบ pathogenic variant ของผู้ป่วยแล้ว ให้ตรวจ targeted genetic testing ในสมาชิกครอบครัว หากยังไม่ทราบ familial variant สามารถตรวจ plasma β-sitosterol และ campesterol ได้ เพื่อให้ตรวจพบผู้ป่วยตั้งแต่ยังไม่มีอาการและเริ่ม dietary intervention, ezetimibe และ surveillance ได้เร็วขึ้น.

เอกสารอ้างอิง

1. Merkens LS, Myrie SB, Steiner RD, Mymin D. Sitosterolemia. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. Updated Jul 16, 2020.

2. Ballantyne CM, editor. Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2023.

3. Yoo EG. Sitosterolemia: a review and update of pathophysiology, clinical spectrum, diagnosis, and management. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2016;21(1):7-14. doi:10.6065/apem.2016.21.1.7.

4. Farzam K, Morgan RT. Sitosterolemia (Phytosterolemia). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Updated Jul 25, 2023.

5. Liebeskind A, Peterson AL, Wilson D. Sitosterolemia. In: Feingold KR, Adler RA, Ahmed SF, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–. Updated Mar 10, 2023.

6. Prasad M, Jayaraman S, Eladl MA, et al. A comprehensive review on therapeutic perspectives of phytosterols in insulin resistance: A mechanistic approach. Molecules. 2022;27(5):1595.

7. Nakajima K, Tanaka A. Apolipoprotein B-48: A Unique Marker of Chylomicron Metabolism. In: Wang CS, editor. Lipoproteins – Role in Health and Diseases. InTech; 2012. Chapter 3.