

Approach to Extremely low HDL-cholesterol

จิรนนท์ พิระพัฒน์พงษ์

มนากรณ์ ปายะนันท์

คำนิยาม

extremely low high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) คือ มีระดับ HDL-C น้อยกว่า 20 มก./ดล. โดยมีแนวทางการจำแนกสาเหตุของ ภาวะ extremely low HDL-C ดังนี้

1. Artifactual cause เช่น paraproteinemia จาก immunoproliferative disorders เช่น multiple myeloma
2. Secondary causes ดังแสดงในตารางที่ 1 ได้แก่
 - Anabolic androgenic steroids
 - Fibrates
 - Thiazolidinedione (TZD) in combination with fibrates
 - Hemato-oncological disease ได้แก่ acute lymphoblastic leukemia, chronic myeloid leukemia หรือ multiple myeloma
 - Systemic or acute inflammation
 - Liver failure
 - Severe hypertriglyceridemia
 - Uncontrolled diabetes
3. Primary (monogenic) causes ได้แก่
 - ApoA-I deficiency
 - ApoA-I structural mutation
 - Tangier disease
 - Heterozygous deficiency of ABCA1
 - Familial LCAT deficiency
 - Fish eye disease

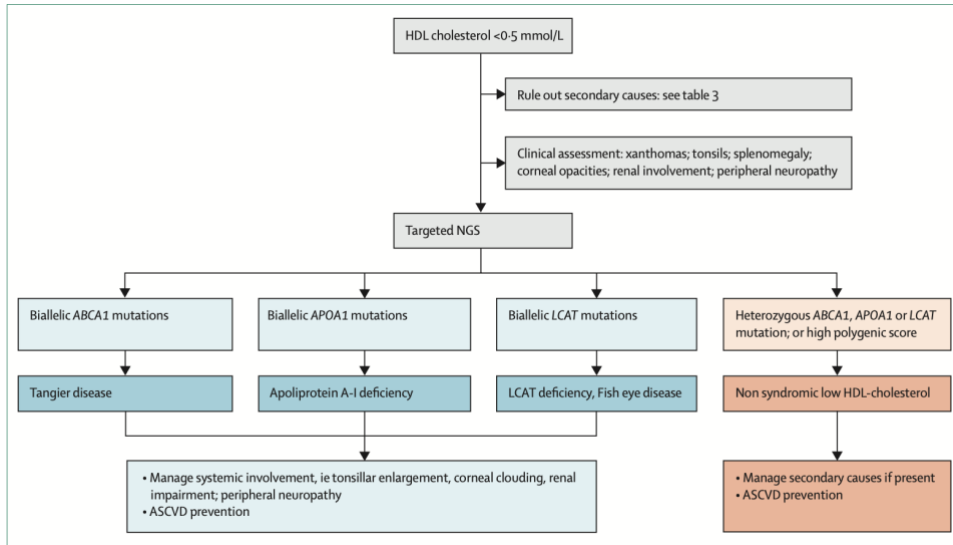
| | Very low HDL cholesterol (<0.5 mmol/L) | Moderately low HDL cholesterol (<0.5-0.9 mmol/L) |
|---------------------|---|---|
| Underlying diseases | Severe hypertriglyceridaemia, uncontrolled diabetes, liver failure (acute hepatic failure, congested liver/right heart failure, primary biliary liver cirrhosis), systemic or acute inflammation, haemato-oncological diseases (acute lymphoblastic leukaemia, chronic myelogenous leukaemia, multiple myeloma) | Moderate hypertriglyceridaemia, type 2 diabetes, obesity, chronic inflammation, growth hormone excess, hypercortisolism, chronic kidney disease |
| Lifestyle | NA | Smoking, physical inactivity |
| Drugs | Androgens (testosterone, anabolic drugs), probucol | Thiazide diuretics, some β -blockers, antiretroviral drugs |

NA=not applicable.

ตารางที่ 1 Secondary cause of very low HDL-C and moderately low HDL-C ¹

นอกจากนี้ ควรซักประวัติและตรวจร่างกายหาอาการและอาการแสดงของภาวะไขมันผิดปกติ เช่น xanthoma, tonsil enlargement, yellowish tonsils, corneal opacities, renal involvement, peripheral neuropathy, hepatosplenomegaly รวมถึงประวัติครอบครัวเกี่ยวกับโรคไขมันผิดปกติ การแต่งงานในเครือญาติ รวมถึงยาที่ใช้เป็นประจำ

หลังจากซักประวัติตรวจร่างกายและ exclude secondary causes of extremely low HDL-C แล้ว พิจารณา ส่ง targeted next generation sequencing (NGS) เพื่อวินิจฉัยโรคไขมันผิดปกติทางพันธุกรรม ดังแสดงในแผนภาพที่ 1¹



แผนภาพที่ 1 แนวทางการวินิจฉัยผู้ป่วยที่มี extremely low HDL-C

ABCA1; gene encoding ATP-binding cassette protein type A1, *APOA1*; gene encoding apolipoprotein A1, ASCVD; atherosclerotic cardiovascular disease, *LCAT*; gene encoding lecithin cholesterol acyl transferase, NGS; next generation sequencing

สาเหตุทางพันธุกรรมที่ทำให้ระดับ HDL-C ต่ำได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของยีน *APOA1*, *LCAT* และ *ABCA1* ซึ่งถ่ายทอดแบบ autosomal recessive ทั้งหมด ลักษณะอาการ อาการแสดง ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยในการวินิจฉัยโรคทั้ง 3 กลุ่ม สามารถสรุปได้ดังแสดงในตารางที่ 2²

| | ApoA-I mutations | | ABCA1 mutations | | LCAT mutations | |
|--|---|---|---|---|--|---|
| | ApoA-I deficiency | ApoA-I structural mutations | Tangier disease | Heterozygous ABCA1 deficiency | FLD | FED |
| Physical examination | Xanthomas Mild corneal opacification | Xanthomas Mild corneal opacification | Enlarged, yellow-orange tonsils Peripheral neuropathy Hepatosplenomegaly Yellow-orange studded rectal mucosa | None | Corneal opacification Hepatosplenomegaly | Corneal opacification |
| Laboratory assessment | | | | | | |
| LDL-C | Normal | Normal | Low | Normal | May be high LDL structurally resembles lipoprotein X | May be high LDL structurally resembles lipoprotein X |
| Triglycerides | Isolated apoA-I deficiency: normal ApoA-I/C-III/A-IV deletion: low | Normal | High | Normal | High | High |
| ApoA-I | 0–1 mg/dl | 10–20 mg/dl | 0–5 mg/dl | 10–20 mg/dl | 30–50 mg/dl | 30–50 mg/dl |
| Two-dimensional gel electrophoresis | No apoA-I | Low apoA-I | Pre β -HDL: present Any α -HDL: absent | Pre β -HDL: present Any α -HDL: low | Pre β -HDL: present α 4-HDL: present Larger α -HDL: absent LCAT mass/activity: absent | Pre β -HDL: present α 4-HDL: present Larger α -HDL: absent LCAT mass/activity: low |
| Additional lipid-related testing | | | Fibroblast efflux of radiolabeled cholesterol: low Rectal biopsy: lipid-laden foam cells | Fibroblast efflux of radiolabeled cholesterol: low Rectal biopsy: lipid-laden foam cells | Cholesterol ester/total cholesterol: very low Proteinuria Reduced creatinine clearance Anemia with target cells and evidence of normocytic, nonimmune hemolysis | Cholesterol ester/total cholesterol: normal |
| Other | | | | | | |
| Association with premature atherosclerotic disease | ++ | +/- | +/- | +/- | - | - |

ตารางที่ 2 Monogenic extremely low HDL-C disorders

Fish eye disease

Fish eye disease (FED) หรือเรียกว่า partial LCAT deficiency

ระบาดวิทยา

FED พบได้น้อยมาก อุบัติการณ์ไม่แน่ชัด แต่จาก systematic review ของ Mehta และคณะ³ พบว่ามี FED 41 คนจากผู้ป่วยจำนวน 215 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น LCAT deficiency โดยมีรายงาน LCAT gene mutations มากกว่า 138 mutations

พยาธิกำเนิด

FED ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive เกิดจากความผิดปกติของ LCAT gene ซึ่งตั้งอยู่ตำแหน่ง โครโมโซมที่ 16q22.1

LCAT enzyme ทำหน้าที่ เปลี่ยน free cholesterol to cholesteryl ester ซึ่งสะสมในแกน hydrophilic core ของ HDL-C แล้วแยกใส่เข้าไปในแกนกลางของ lipoprotein particle ซึ่งในที่สุดก็จะทำให้ HDL-C ที่ได้สังเคราะห์ขึ้นมาให้มีรูปทรงกลม

การสูญเสียการทำงานของ LCAT enzyme ส่งผลทำให้ maturation HDL-C ลดลง

อาการ อาการแสดง และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ผู้ป่วย FED มักจะมีแค่อาการเลนส์ตาขุ่น แต่มักไม่พบว่ามีภาวะไตวาย หรือมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (proteinuria), มีภาวะซีด (anemia with target cells and evidence of normocytic, nonimmune hemolysis), ตับม้ามโต (hepatosplenomegaly) ซึ่งลักษณะดังกล่าวจะพบใน Familial LCAT deficiency มากกว่า

อาการเลนส์ตาขุ่น (corneal opacity) เป็นอาการที่พบได้บ่อย ใน LCAT deficiency และสามารถเจอได้ตั้งแต่วัยรุ่นหรือผู้ใหญ่ตอนต้น ถ้าอาการของโรคเป็นมากขึ้นสามารถทำให้การมองเห็นลดลงได้ การวินิจฉัย FED ขึ้นกับ biochemical และ two mutant *LCAT* alleles ซึ่งต้องส่งตรวจ DNA analysis

การรักษา

ยังไม่มีการรักษาที่จำเพาะต่อโรค FED ส่วนใหญ่รักษาตามอาการ เช่น ถ้ามีเลนส์ตาขุ่นมากขึ้นจนสูญเสียการมองเห็น การรักษาที่ทำได้คือการผ่าตัดเปลี่ยนเลนส์ตา

จากการศึกษา systematic review ของ Mehta และคณะ พบว่า ผู้ป่วยโรค FED มีอุบัติการณ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ มากกว่า โรค familial LCAT deficiency แต่อาจต้องอาศัยข้อมูลการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

ดังนั้นจึงต้องรักษาและควบคุมโรคร่วมและปัจจัยเสี่ยง อื่นๆ เช่น ความดันโลหิตสูง โพรตีนรั่วในปัสสาวะ ระดับ LDL-C ให้เหมาะสม ตามปัจจัยเสี่ยงและโรคร่วมต่างๆ ของผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Hegele, Robert A et al. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Volume 8, Issue 1, 50-67.
2. Rader DJ, deGoma EM. Approach to the patient with extremely low HDL-cholesterol. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3399-407.
3. Mehta R, Elías-López D, Martagón AJ, Pérez-Méndez OA, Sánchez MLO, Segura Y, Tusié MT, Aguilar-Salinas CA. LCAT deficiency: a systematic review with the clinical and genetic description of Mexican kindred. *Lipids Health Dis*. 2021;20(1):70.