

Reumatología clínica en imágenes

## Xantomas y macrotrombocitopenia: sitosterolemia es la respuesta



## Xanthomas and macrothrombocytopenia: Sitosterolaemia is the answer

Alfonso Ragnar Torres-Jiménez<sup>a,\*</sup>, Eunice Solís-Vallejo<sup>a</sup>, Berenice Sanchez-Jara<sup>b</sup>,  
Adriana Ivonne Cespedes-Cruz<sup>a</sup> y Maritza Zeferino-Cruz<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Reumatología Pediátrica, Hospital General Centro Médico Nacional la Raza, México, D.F., México

<sup>b</sup> Hematología Pediátrica, Hospital General Centro Médico Nacional la Raza, México, D.F., México

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 30 de abril de 2015

Aceptado el 3 de julio de 2015

On-line el 26 de septiembre de 2015

La sitosterolemia es una enfermedad autosómica recesiva extremadamente rara. La característica principal es la deficiencia de las vías que normalmente impiden la absorción y retención de esteroides no colesterol, como los esteroides vegetales y de mariscos. El gen causante de la sitosterolemia se encuentra en el cromosoma 2p21, y mutaciones en cualquiera de los genes que conforman el *locus* ABCG5 o ABCG8, causan esta enfermedad<sup>1–7</sup>.

#### Reporte del caso

Varón de 9 años, enviado a valoración por probable artritis idiopática juvenil. Con antecedente de ser hijo de padres consanguíneos (primos), resto de antecedentes hereditarios sin importancia. Inicia a la edad de 3 años con artralgias generalizadas, sin predominio de horario, sin cambios con el ejercicio o el reposo, no limitaban sus actividades diarias, en ocasiones lo despertaba por las noches, cede con masajes y paracetamol, incremento de volumen en rodillas, así como la aparición de lesiones dérmicas sobre superficies extensoras de codos y rodillas, trombocitopenia de 45.000 mm<sup>3</sup>, niega epistaxis. El examen físico revela palidez, el abdomen sin visceromegalias, lesiones cutáneas nodulares en superficies extensoras de codos y rodillas, no dolorosas, de consistencia suave, no fijas a planos profundos de 2 a 3 cm, sugestivas de xantomas tuberosos, el tendón Aquileo con aumento de volumen a expensas de lesiones nodulares subcutáneas (fig. 1), resto de la exploración física sin relevancia. Los estudios de laboratorio

muestran leucocitos 5.270 mm<sup>3</sup>, hemoglobina 11,4 g/dl, reticulocitos 4,28%, frotis de sangre periférica con estomatocitos + esquistocitos + plaquetas grandes ++ (fig. 2), prueba de Coombs directa negativa, plaquetas 106.000 mm<sup>3</sup>, volumen plaquetario medio de 20 fl, colesterol 223 mg/dl y triglicéridos 132 mg/dl. En nuestro país no se realiza la determinación de niveles séricos de fitoesteroides, ni el análisis de los genes ABCG5 y ABCG8. Basados en la presencia de macrotrombocitopenia, hemólisis, cuenta de reticulocitos elevada, xantomas tuberosos, niveles de colesterol y triglicéridos ligeramente elevados, se establece el diagnóstico de sitosterolemia, iniciando tratamiento con dieta baja en fitoesteroides y ezetimibe 10 mg/día.

#### Discusión

Bhattacharyya y Connor en 1974 reportaron una nueva enfermedad en 2 hermanas caucásicas que fueron referidas a ellos por la presencia de xantomas tendinosos desde su infancia. Sorpresivamente el colesterol plasmático en esas pacientes se encontraba en rangos normales, encontrando elevación de los fitoesteroides, (específicamente  $\beta$ -sitosterol) llamando a la nueva enfermedad  $\beta$ -sitosterolemia<sup>4</sup>.

La sitosterolemia es una enfermedad autosómica recesiva rara, caracterizada por niveles marcadamente elevados de fitoesteroides con un ligero incremento en el colesterol plasmático, causado por mutaciones en los genes ABCG5 o ABCG8 (*adenosine triphosphate-binding cassette [ABC] transporter*) localizados en el cromosoma 2p21, que ayuda a prevenir la absorción de esteroides, y promueve la excreción de fitoesteroides (sitosterol, campesterol y estigmasterol), previniendo su acumulación en sangre y tejidos<sup>1–4</sup>. La prevalencia exacta de la sitosterolemia se desconoce, con 80 a 100 casos en el mundo<sup>4,8</sup>.

\* Autor para correspondencia.

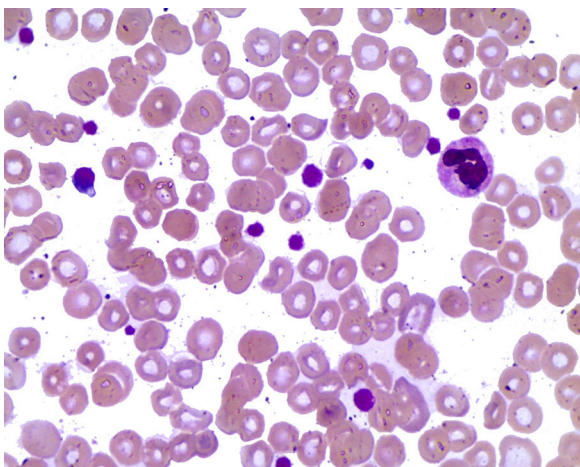
Correos electrónicos: [dr-poncho@hotmail.com](mailto:dr-poncho@hotmail.com), [berj781127@yahoo.com.mx](mailto:berj781127@yahoo.com.mx) (A.R. Torres-Jiménez).



**Figura 1.** Xantoma tuberoso en codo.

El término esteroides de plantas lo constituyen los fitoesteroides y los fitoestanoles. Los fitoesteroides están relacionados de manera cercana con el colesterol, difiriendo principalmente en la configuración de la cadena lateral. Los fitoesteroides más comunes son el sitosterol, campesterol y estigmasterol. Los humanos no pueden sintetizar fitoesteroides, por lo que su única fuente proviene de la dieta. Usualmente menos del 5% de los fitoesteroides de la dieta son absorbidos, comparados con el 55% del colesterol. El hígado rápida y preferentemente excreta los fitoesteroides por la bilis. Esto lleva a una baja retención de esteroides no-colesterol. En 1998 Patel encontró el locus de la sitosterolemia, *STSL*, en el cromosoma 2p21. Este locus compromete 2 genes adyacentes *ABCG5* y *ABCG8*, que codifican 2 transportadores intestinales de esteroides, esterolina-1 y esterolina-2. Las mutaciones en cualquiera de estos, lleva a desarrollar sitosterolemia. Estos transportadores se encuentran en la membrana apical del enterocito y en el tracto biliar. *ABCG5* y *ABCG8* regulan la red de absorción y excreción de fitoesteroides y colesterol. En el enterocito promueven el flujo de fitoesteroides de vuelta a la luz intestinal, en el hígado promueve la excreción de esteroides en la bilis<sup>4,6,7,9,10</sup>.

Las manifestaciones clínicas varían, desde la presencia de xantomas tendinosos, aterosclerosis prematura, infarto de miocardio temprano, artritis, artralgias, hemólisis, trombocitopenia e hiperesplenismo. La sitosterolemia se diferencia de la hiper-



**Figura 2.** Frotis de sangre periférica con macrotrombocitos, estomatocitos y esquistocitos.

colesterolemia familiar por la presencia de niveles normales de colesterol<sup>4-6,11</sup>.

La macrotrombocitopenia asociada con deficiencia de *ABCG5* es originada por el incremento de los niveles plasmáticos de fitoesteroides y no por defectos intrínsecos de los megacariocitos. La hemólisis es secundaria a un incremento de la fragilidad osmótica de los eritrocitos. Las proteínas *ABCG5* y *ABCG8* no se encuentran presentes en las plaquetas y eritrocitos, la acumulación plasmática de los esteroides de plantas y su inserción en las membranas de las células sanguíneas es la mejor explicación para las anomalías en la morfología y función en los pacientes con sitosterolemia. Los xantomas tendinosos sobre los tendones patelar, plantar, aquileo y extensores de las manos están presentes en todos los casos que aparecen en la infancia. Pueden presentarse artralgias o artritis recurrentes de la rodilla y tobillos, y se deben a depósitos de sitosterol<sup>7,12,13</sup>.

En sangre se encuentran niveles de colesterol plasmático desde normales a ligeramente elevados, trombocitopenia, anemia hemolítica crónica con prueba de Coombs negativa y enzimas hepáticas elevadas<sup>8</sup>. El frotis de sangre periférica ayuda en el diagnóstico de la sitosterolemia y se caracteriza por hemólisis estomatocítica, trombocitopenia y macrotrombocitos<sup>2,12</sup>.

Los niveles de fitoesteroides plasmáticos en pacientes normales no son mayores de 1 mg/dl, comparado con los pacientes con sitosterolemia que llegan a más de 20-30 mg/dl. Usualmente se utilizan métodos enzimáticos o de colorimetría para cuantificar los esteroides, pero no diferencian el colesterol de los esteroides de plantas. Para detectar estos últimos se utiliza cromatografía de gas o cromatografía líquida de alta resolución<sup>4,9</sup>.

La enfermedad debe sospecharse en pacientes con xantomas tendinosos o tuberosos, enfermedad cardiovascular prematura asociada a niveles normales de colesterol y en aquellos con hemólisis inexplicable<sup>4,6,9,11</sup>.

El tratamiento de la sitosterolemia comprende una dieta baja en fitoesteroides (aceites vegetales, margarina, aceitunas, nueces, aguacate, chocolate y mariscos)<sup>8,9,13</sup>. Mejorar las vías de eliminación intestinales y hepáticas de los fitoesteroides en pacientes con sitosterolemia disminuye los niveles de esteroides de plantas. El ezetimibe se une a NPC1L1, que es un transportador de esteroides en el intestino proximal y bloquea la absorción y reabsorción de esteroides, lo que resulta en niveles bajos de colesterol y fitoesteroides<sup>1,4,5,8</sup>. Un estudio reciente en 8 pacientes con sitosterolemia indica que el ezetimibe es efectivo, ya que reduce los niveles plasmáticos y en eritrocitos de fitoesteroides, y mejora los índices plaquetarios. La combinación de ezetimibe con resinas secuestradoras de ácidos biliares, estatinas o dietas bajas en fitoesteroides promueve la disminución en los niveles plasmáticos de campesterol y sitosterol. El ezetimibe lleva a una mejoría marcada en las concentraciones plasmáticas de esteroides, regresión de los xantomas y resolución de la enfermedad cardiovascular<sup>4,7,9,13</sup>. Recientemente se realizó un trasplante hepático en un paciente sitosterolémico con la completa normalización de los niveles plasmáticos de fitoesteroides<sup>4</sup>.

En nuestro paciente no fue posible realizar la determinación de fitoesteroides, pero el cuadro clínico y el frotis de sangre periférica nos llevaron al diagnóstico. En pacientes con xantomas y trombocitopenia debe de pensarse en sitosterolemia y buscar intencionadamente macrotrombocitos y estomatocitos en el frotis de sangre periférica.

### Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

- Othman RA, Myrie SB, Mymin D, Merkens LS, Rouillet JB, Steiner RD, et al. Ezetimibe reduces plant sterol accumulation and favorably increases platelet count in sitosterolemia. *J Pediatr*. 2015;166:125–31.
- Neff AT. Sitosterolemia's stomatocytosis and macrothrombocytopenia. *Blood*. 2012;120:4283.
- Patel SB. Plant sterols and stanols: Their role in health and disease. *J Clin Lipidol*. 2008;2:S11–9.
- Kidambi S, Patel SB. Sitosterolaemia: Pathophysiology, clinical presentation and laboratory diagnosis. *J Clin Pathol*. 2008;61:588–94.
- Kaya Z, Niu DM, Yorulmaz A, Tekin A, Gürsel T. A novel mutation of ABCG5 gene in a Turkish boy with phytosterolemia presenting with macrothrombocytopenia and stomatocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:1457–9.
- Stieger B. Biliary cholesterol secretion: More lessons from plants? *J Hepatol*. 2003;38:843–6.
- Escolà-Gil JC, Quesada H, Julve J, Martín-Campos JM, Cedó L, Blanco-Vaca F. Sitosterolemia: Diagnosis, investigation, and management. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16:424.
- Othman RA, Myrie SB, Jones PJ. Non-cholesterol sterols and cholesterol metabolism in sitosterolemia. *Atherosclerosis*. 2013;231:291–9.
- Kwiterovich PO Jr. Diagnosis and management of familial dyslipoproteinemias. *Curr Cardiol Rep*. 2013;15:371, <http://dx.doi.org/10.1007/s11886-013-0371-5>.
- Kusuhara H, Sugiyama Y. ATP-binding cassette, subfamily G (ABCG family). *Pflügers Arch*. 2007;453:735–44.
- Niu DM, Chong KW, Hsu JH, Wu TJ, Yu HC, Huang CH, et al. Clinical observations, molecular genetic analysis, and treatment of sitosterolemia in infants and children. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33:437–43.
- Falet H. Sitosterolemia: Platelets on high-sterol diet. *Blood*. 2013;122:2534–5.
- Chalès G, Coiffier G, Guggenbuhl P. Rare thesaurismosis and xanthomatosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25:683–701.