

## 以血小板减少为首发临床表现的植物固醇血症 1 例并文献复习

杨雅景<sup>1</sup> 薛梅<sup>1</sup> 赵苗苗<sup>1</sup> 陈文兰<sup>1</sup> 王雅丹<sup>1</sup>

[关键词] 植物固醇血症;血小板减少;ABCG5;ABCG8

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.03.015

[中图分类号] R558.2 [文献标志码] D

### Phytosterolemia with thrombocytopenia as the first clinical manifestation: a case report and literature review

**Summary** Phytosterolemia known as  $\beta$ -sitosterolemia is a rare autosomal recessive lipid storage disease, which is caused by mutations of ABCG5 and ABCG8 genes. Its clinical manifestations are extremely heterogeneous, result in a high misdiagnosis rate. The common clinical manifestations are tendinous and cutaneous xanthomas, arthritis, premature cardiovascular disease and atherosclerosis. Patients with hematologic abnormalities as the first clinical manifestation are rare. We reported a 53-year-old female patient with thrombocytopenia as the first clinical manifestation. Large platelets, spherocytes and stomatocytes were found on the peripheral blood smear. The homozygous variants were detected in exon 6 (c. G788A) of ABCG8 by next generation sequencing. We discuss the clinical manifestations, pathogenesis and treatment of this disease. For patients with unexplained hemolytic anemia, macrothrombocytopenia and splenomegaly, the possibility of this disease should be considered.

**Key words** phytosterolemia; thrombocytopenia; ABCG5; ABCG8

植物固醇血症(phytosterolemia)又名 $\beta$ -谷固醇血症( $\beta$ -sitosterolemia),是一种罕见的常染色体隐性遗传性脂质代谢性疾病。因 ABCG5 和 ABCG8 基因发生纯合突变或复合杂合突变,大量的植物固醇堆积在血液中。临床表现异质性强,多数患者往往表现出皮肤和肌腱的黄色瘤,动脉粥样硬化,早发型冠心病,关节炎等;少部分患者以血液系统异常为首发症状,可伴有溶血性贫血、口形红细胞增多、血小板减少、巨大血小板、脾脏肿大;临床症状多样且不典型,为诊断带来困难,误诊率高<sup>[1]</sup>。现将我院收治的 1 例以血小板减少为首发临床表现的患者的诊疗情况报告如下,并进行相关文献复习。

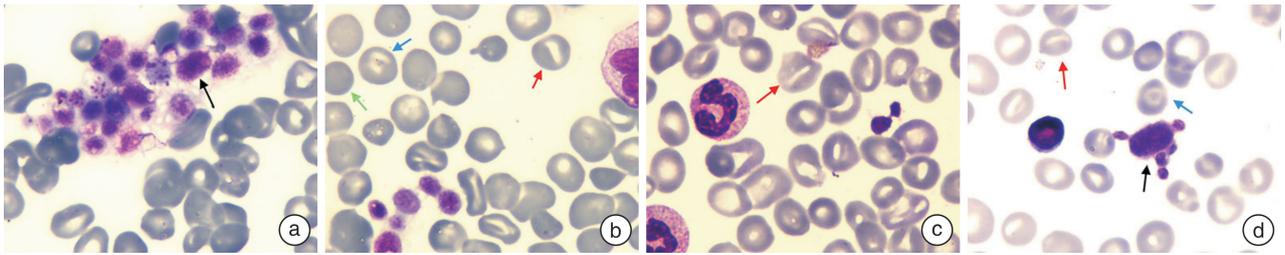
#### 1 病例资料

患者,女,53 岁,因“发现血小板减少 1 年余,牙龈出血 1 个月”就诊于我院。2019 年 1 月 18 日患者因眼睑红肿伴剑突下不适就诊于当地医院,查血常规:PLT  $13 \times 10^9/L$ ,Hb 113 g/L,WBC  $6.8 \times 10^9/L$ ,未给予特殊治疗后就诊于我院。自述既往血吸虫病史 22 年余,已进行脾切除术。入院查外周血涂片:红细胞大小不等,可见球形红细胞和口形红细胞;血小板小丛易见,易见大血小板(图 1a、b)。骨髓穿刺骨髓细胞学:幼红细胞比值增高,易见大血小板。建议患者进一步查明大血小板原因,患者拒绝进一步检查和治疗,遂出院。2020 年 11

月患者再次因“血小板减少伴牙龈自发出血”入院。相关检查提示,血常规:PLT  $2 \times 10^9/L$ ,Hb 104 g/L,WBC  $7.65 \times 10^9/L$ ,抗血小板膜糖蛋白(GP) I b/IIa 抗体阴性,GP II b 抗体阳性,抗血小板膜蛋白(GMP)140 抗体阳性,自身免疫性疾病相关检查均为阴性,血小板聚集试验:ADP 20.7%,胶原蛋白 14.3%,花生四烯酸 8%,瑞斯托霉素 14.9%,提示血小板聚集功能降低。生化检查:总胆红素 10.4  $\mu\text{mol/L}$ ,间接胆红素 7.8  $\mu\text{mol/L}$ ,乳酸脱氢酶 202 U/L,天冬氨酸氨基转移酶 63 U/L,丙氨酸氨基转移酶 95 U/L,总胆固醇 7.63 mmol/L,甘油三酯 2.29 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇 5.36 mmol/L,载脂蛋白 B 1.5 g/L,脂蛋白  $\alpha$  46.9 mg/dL。外周血涂片:红细胞大小不等,易见口形红细胞、少量靶形红细胞,血小板小丛易见,易见大血小板。患者自述其姐姐既往被诊断为 Evan's 综合征 7 年余,激素治疗无效,2 年前在我院行脾切除术后病情好转。调阅患者姐姐 2 年前我院病案资料发现,其外周血涂片特点与该患者非常相似,可见口形、球形红细胞,大血小板散在较易见(图 1c、d)。遂考虑 2 人患有遗传性疾病的可能性大,采集该患者静脉血标本进行出血性疾病相关基因高通量测序,结果提示:ABCG8 基因有 1 个纯合突变,该突变位于 ABCG8 基因第 6 号外显子处,其编码区第 788 位核苷酸由鸟嘌呤(G)变为腺嘌呤(A),导致第 263 位氨基酸由精氨酸变成了谷氨酰胺。结合临床症状、家族史、实验室检查结果及基因检测报告,该患者诊断为植物固醇血症。

<sup>1</sup>华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所(武汉,430022)

通信作者:王雅丹,E-mail:yadan\_wang@hust.edu.cn



黑色箭头所示为巨大血小板;绿色箭头所示为球形红细胞;红色箭头所示为口形红细胞;蓝色箭头所示为靶形红细胞。

图 1 植物固醇血症患者外周血涂片(a、b)及其姐姐外周血涂片(c、d)Wright-Giemsa 染色光学显微镜图像( $\times 1000$ )

## 2 讨论及文献复习

植物固醇血症最早于 1974 年由 Bhattacharyya 等首次报道。2 名白人姐妹患有严重的肌腱黄色瘤,谷固醇、菜固醇、豆固醇等植物固醇浓度明显升高,但血浆胆固醇水平正常。患者父母无黄色瘤或其他临床表现,因此推测该疾病具有隐性遗传的特征。1998 年 Patel 等对该病的家系进行相关研究,结果发现其遗传缺陷在染色体 2p21 上。2000 年 Berge 等发现染色体 2p21 上的 ABCG5 或 ABCG8 基因是该病的致病基因。ABCG5 和 ABCG8 基因是 ABCG 的成员,这 2 个基因分别编码半转运体 Sterolin-1 和 Sterolin-2 蛋白,二者形成异源二聚体分布于肝细胞和肠道上皮细胞,调节植物固醇的吸收<sup>[2]</sup>。当 ABCG5 或 ABCG8 基因发生突变后,植物固醇在肠道吸收增加,由肝脏排泄到胆汁中的量减少,导致血液中植物固醇浓度明显升高,从而引起一系列临床表现。

植物固醇在血浆和组织中过量的积聚,可累及多个组织和器官,其临床表现具有显著的异质性,主要表现为皮肤和肌腱黄色瘤、动脉粥样硬化、早发型冠心病、关节炎等。25%~35% 的患者可合并或单独表现血液学异常,如溶血性贫血、巨大血小板伴血小板减少、口形红细胞、脾大等<sup>[1,3]</sup>。目前我国学者报道的伴有血液系统异常的植物固醇血症患者有 28 例<sup>[4-8]</sup>,国外报道的也仅有 12 例<sup>[1]</sup>,且 77% (31/40) 的患者为亚洲人。2005 年 Rees 等首次报道伴有血液系统改变的植物固醇血症。2006 年,我国学者王兆铨等报道了以巨大血小板伴血小板减少和溶血性贫血为首发临床表现的植物固醇血症家系,3 例患者表现出溶血性贫血、血小板减少、巨脾等。外周血涂片可见口形红细胞、巨大血小板。红细胞渗透脆性明显增加,患者血浆植物固醇水平超过正常值的 30 倍以上。最终进行基因测序证实为 ABCG5 的纯合无义突变。由于该病发病率低,在相当长的一段时间里,以“血小板减少或溶血性贫血”就诊的该类患者,往往被误诊为免疫性血小板减少症、Evan's 综合征或继发于关节炎的免疫性血小板减少,因而接受糖皮质激素、脾切除等不恰当的治疗。有报道显示从症状出现到疾病

确诊,其平均延误时间可达 28.8 年<sup>[9]</sup>。患者和其姐姐就是经历了以上非常典型的“误诊误治”诊疗过程,患者被当地误诊为免疫性血小板减少症给予激素治疗,其姐被误诊为 Evan's 综合征给予激素和切脾治疗。此次就诊我们发现两者的外周血涂片具有“口形红细胞和巨大血小板”这些相同的特征,对其进行进一步基因检测最终确诊为该病。因此外周血涂片的检查对于以血液系统表现为主的该病诊断至关重要。当患者出现不明原因的溶血性贫血、巨大血小板伴血小板减少、口型红细胞时,临床医生应考虑该病的可能<sup>[10]</sup>。而对于血小板体积明显增大的患者也要与罕见的遗传性巨大血小板病相鉴别,如巨大血小板综合征、Bernard-Soulier 综合征、MYH9 相关疾病、灰色血小板综合征等<sup>[8]</sup>。

植物固醇血症发病率低,临床表现具有高度的异质性,目前尚无统一的诊断标准。2018 年 Nomura 等<sup>[11]</sup>在关于评估植物固醇血症患者餐后残粒脂蛋白胆固醇水平是否高于杂合子家族性高胆固醇血症患者的一项研究中,提出了植物固醇血症的诊断标准:A 临床诊断标准:符合以下 2 个特征:①血浆谷固醇浓度 $>10 \mu\text{g/mL}$ ;②出现肌腱或结节黄色瘤;B 基因诊断标准:ABCG5/ABCG8 基因发生突变,其中包括 B1 和 B2 两种类型。B1,杂合子植物固醇血症;B2,纯合子植物固醇血症(真性植物固醇血症),包括纯合突变/复合杂合突变/双重杂合突变。当满足 A 和 B1 标准,即为杂合型植物固醇血症;满足 A 和 B2 标准为纯合型植物固醇血症。目前最直接的方法是进行植物固醇含量的测定,但常规实验室方法无法区分胆固醇和植物固醇,需依赖高效液相色谱、气相色谱、液相色谱-质谱等特殊方法测定植物固醇的含量<sup>[12]</sup>,且谷固醇浓度的临界值目前尚不明确。因此,依赖植物固醇含量来诊断该病在临床应用方面受到一定限制,总胆固醇升高可作为诊断参考。本例患者血清总胆固醇升高,植物固醇含量未测。作为一种遗传代谢性疾病,基因检测无疑是植物固醇血症诊断及鉴别诊断的金标准,主要依据患者 ABCG5 或 ABCG8 基因是否发生功能缺陷型突变来进行诊断,因此基

因高通量测序在早期诊断中起着至关重要的作用<sup>[1]</sup>。

本病例发生的 ABCG8 exon6 c. G788A (p. R263Q) 纯合突变在既往文献中也有所报道<sup>[9,13]</sup>。目前为止,全世界共发现与植物固醇血症相关的致病基因突变 121 种,其中 ABCG5 基因致病突变 54 种,ABCG8 基因突变 67 种,错义突变是最常见的突变类型<sup>[14]</sup>。ABCG5 基因突变在亚洲人群中比较常见,而白种人主要发生 ABCG8 基因突变。在已报道的引起植物固醇血症的基因突变中,只有 24 种与大血小板减少相关,其中 ABCG5 基因突变中 R419H 和 R466X 最常见,ABCG8 基因中以 R263Q 和 W361X 最常见。而某些突变,如 ABCG5 基因中 R419H 和 R466X,ABCG8 基因中 R263Q,该类患者并不都具有血小板减少的临床表现。因此患者的临床表型还可能受其他遗传因素或环境因素的影响,基因型与表型的相关性和确切机制尚未明确<sup>[3,13]</sup>。

目前对于植物固醇血症出现血液学异常的确切机制尚未明确。血细胞细胞膜不表达 ABCG5/ABCG8 蛋白,因此血细胞形态和功能的异常是植物固醇毒性作用导致,并非 ABCG5/ABCG8 基因突变直接引起。其可能机制有:①植物固醇像胆固醇一样插入细胞膜中,提高细胞膜的渗透脆性,从而引起红细胞和血小板形态的异常,受累的细胞更易在脾脏破坏,导致溶血、血小板减少和脾大。早在 2008 年,我国学者苏雁华等研究发现,植物固醇血症患者红细胞膜的植物固醇含量增加,红细胞膜通透性增加,易引起红细胞形态改变;体外研究也进一步证实,将植物固醇与红细胞在体外孵育后,红细胞易转变为口形或其他形态,渗透脆性增加。②过多的植物固醇导致巨核细胞分化发育障碍,因而血小板生成减少。分界膜系统(DMS)是一种高度内陷的膜系统,是成熟巨核细胞的标志性特征,其对前血小板延伸、维持血小板正常的形态结构至关重要。2008 年 Kruit 等对 ABCG5 基因缺陷小鼠的研究发现,与野生型小鼠相比,ABCG5 基因缺陷小鼠血小板计数明显减少,血小板体积显著增加,促血小板生成素(TPO)水平升高,骨髓和脾脏中巨核细胞数量增加。但电镜下观察巨核细胞 DMS 内陷不完全,分化发育缺陷,胞质内线粒体、多泡体扩张,从而导致巨核细胞成熟障碍。进一步将 ABCG5 基因缺陷的小鼠骨髓移植给野生型鼠,后者血小板无明显异常,而将野生型鼠的骨髓移植给基因缺陷的小鼠,基因缺陷小鼠仍表现巨大血小板减少。因此该研究认为巨大血小板减少与植物固醇堆积导致 DMS 分化障碍有关,并不是 ABCG5/ABCG8 基因突变引起的。2010 年 Chase 等<sup>[15]</sup>在对一种自发性 ABCG5 缺陷的小鼠研究发

现,该类小鼠巨核细胞 DMS 分界不清,发育不完全,失去长且窄的平行膜外观,而表现为扩张的 DMS,变成球形结构,进一步证实巨大血小板减少是由于巨核细胞 DMS 分化发育缺陷引起的。2020 年 Mekchay 等<sup>[16]</sup>在 1 例伴有巨大血小板减少的植物固醇血症患者的血小板电镜结构中也发现类似现象,其 DMS 扩张,微管结构显示不清,致密颗粒减少。然而,本例患者及其姐的骨髓细胞通过光学显微镜观察,显示其巨核细胞形态和产板型巨核细胞数量正常,未见巨核细胞成熟障碍。③植物固醇在血小板膜中聚集,导致血小板过度活化和功能异常。2013 年, Kanaji 等<sup>[17]</sup>对 ABCG5/ABCG8 基因缺陷的小鼠进行高植物固醇饮食,结果表明这类小鼠表现的异常出血和巨大血小板减少症是由于植物固醇直接掺入血小板膜在血小板膜中聚集,血小板脂质结构破坏,血小板过度活化,整合素  $\alpha$  II b $\beta$ 3 内化,抑制诱聚剂(瑞斯托霉素)诱导的血小板聚集。正常大小的血小板形成需要 GP I b $\alpha$  与 filamin(细丝蛋白)的协调表达。但该研究显示血小板过度活化可引起组成细胞骨架成分的蛋白水解,如细丝蛋白 A(FLNA)、钙蛋白酶等,使大部分 GP I b $\alpha$  从血小板表面脱落,GP I b $\alpha$ -FLNA 连锁丧失,导致巨大血小板形成。本例患者存在 ADP、胶原、瑞斯托霉素诱导的血小板聚集功能减低,可能是导致其牙龈出血的原因。另外,该患者与其姐姐外周血涂片中血细胞形态异常虽然非常相似,但临床表现仍存在差异:患者无明显溶血性贫血,且巨大血小板数量明显多于其姐。其姐在行脾切除后,溶血和血小板减少明显改善。因此我们猜测可能是因为患者早年已经进行脾切除,异常形态的红细胞和血小板无法被脾脏破坏所致。

植物固醇血症的治疗主要是饮食控制植物固醇的摄入和药物降低血浆植物固醇水平。限制植物固醇的摄入非常重要,低植物固醇饮食可使血浆植物固醇水平降低至少 30%<sup>[18]</sup>。在日常饮食中可以选择米饭代替面食,不食或少食富含植物固醇的食物,如植物油、坚果、贝类、海藻类、牛油果、巧克力等。治疗的药物主要包括固醇吸收抑制剂依折麦布及胆汁酸螯合剂消胆胺,他汀类降脂药对植物固醇血症无效。消胆胺为能结合胆汁酸的树脂,通过破坏胆汁酸的肠肝循环并抑制回肠中胆汁酸的重吸收,可以减少血浆中约 45%的植物固醇,明显改善皮肤黄色瘤<sup>[12,18]</sup>。依折麦布是通过与尼曼-匹克 C1 样 1(Niemann-Pick C1-like 1, NPC1L1) 结合抑制肠道固醇的吸收,可明显降低血浆植物固醇水平,改善患者动脉粥样硬化程度,缩小黄色瘤体积<sup>[19-20]</sup>。Lutjohann 等<sup>[19]</sup>对 21 例植物固醇血症患者进行 2 年的依折麦布治疗,结果显示患者谷固醇浓度平均降低 43.9%,菜固醇浓度平均降低

50.8%，且具有良好的耐受性。我国学者王兆钺等对伴有血液学异常的 13 例植物固醇血症患者进行 3 个月的饮食控制和消胆胺治疗，血小板计数明显升高，但未升至正常水平<sup>[9]</sup>。2015 年 Othman 等<sup>[21]</sup>对 8 例 ABCG8 基因突变的植物固醇血症患者进行 14 周的依折麦布(10 mg/d)治疗，结果发现依折麦布可以明显降低血浆及红细胞膜表面的胆固醇及植物固醇的含量，使血小板计数增加 32%，血小板平均体积降低 10%，患者的出血风险明显降低。由于上述 2 项研究病例数量较少，消胆胺和依折麦布对于血液学异常的治疗有效性尚未明确，仍需更多的临床实践加以证实。我们指导本例患者低植物固醇饮食，并口服依折麦布降低植物固醇浓度，目前正在随访中，疗效尚未评价。

综上所述，植物固醇血症是一种罕见的常染色体隐性遗传病，临床表现多样，具有高度异质性，误诊率高。以血液系统异常为主要表现的患者更是少之又少，因此临床工作者应提高对该病的认识，减少误诊，避免不恰当的治疗方法，从而提高患者生活质量。对于不明原因溶血性贫血、巨大血小板伴血小板减少、脾大的患者，应考虑到该病的可能。进行植物固醇水平的检测和基因测序是确诊该病的金标准。该病无法根治，临床上可通过控制饮食限制植物固醇的摄入与药物治疗抑制固醇的吸收降低血浆植物固醇含量，延缓疾病发展，减少并发症，改善患者的预后。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Bastida JM, Girós ML, Benito R, et al. Sitosterolemia: diagnosis, metabolic and hematological abnormalities, cardiovascular disease and management[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(37): 6766-6775.
- [2] Wang H, Liu Min, Portincasa P, et al. Recent Advances in the Critical Role of the Sterol Efflux Transporters ABCG5/G8 in Health and Disease[J]. *Adv Exp Med Bio*, 2020, 1276: 105-136.
- [3] Bastida JM, Benito R, González-Porraset JR, et al. ABCG5 and ABCG8 gene variations associated with sitosterolemia and platelet dysfunction[J]. *Platelets*, 2021, 32(4): 573-577.
- [4] 曹丽娟, 余自强, 江森, 等. 伴有血液学异常的植物固醇血症 20 例临床特征分析[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(16): 1226-1231.
- [5] Zhang J, Ma J, Wu RH, et al. Unusual presentations of sitosterolemia limited to hematological abnormalities: A report of four cases presenting with stomatocytic anemia and thrombocytopenia with macrothrombocytes[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(5): E124-E127.
- [6] 孙翰, 黄璨, 李源杰, 等. 第 462 例血两系减低-关节痛-肝功能异常-植物固醇血症[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(16): 1267-1270.
- [7] 曹科, 罗小娟, 刘景, 等. 3 例植物固醇血症患儿临床表型、实验室检查、基因诊断及文献复习[J]. *临床检验杂志*, 2019, 37(6): 461-466.
- [8] 王改锋, 王兆钺, 曹丽娟, 等. 表现为巨大血小板减少与溶血性贫血的植物固醇血症 1 例并文献复习[J]. *临床血液学杂志*, 2013, 26(11): 758-761.
- [9] Wang Z, Cao L, Su Y, et al. Specific macrothrombocytopenia/hemolytic anemia associated with sitosterolemia[J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(3): 320-324.
- [10] Neff AT. Sitosterolemia's stomatocytosis and macrothrombocytopenia[J]. *Blood*, 2012, 120(22): 4283.
- [11] Nomura A, Tada H, Nohara A, et al. Oral Fat Tolerance Test for Sitosterolemia and Familial Hypercholesterolemia: A Study Protocol [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(8): 741-746.
- [12] Yoo EG. Sitosterolemia; a review and update of pathophysiology, clinical spectrum, diagnosis, and management[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2016, 21(1): 7-14.
- [13] 房迪, 梁黎黎, 邱文娟, 等. 谷固醇血症三例的临床、基因分析及治疗效果[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(6): 435-439.
- [14] 叶文灿. 一例植物固醇血症家系、遗传学研究并文献复习[D]. 南昌: 南昌大学, 2020.
- [15] Chase TH, Lyons BL, Bronson RT, et al. The mouse mutation "thrombocytopenia and cardiomyopathy" (trac) disrupts Abcg5: a spontaneous single gene model for human hereditary phytosterolemia/sitosterolemia[J]. *Blood*, 2010, 115(6): 1267-1276.
- [16] Mekchay P, Ittiwut C, Ittiwut R, et al. Whole exome sequencing for diagnosis of hereditary thrombocytopenia[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(47): e23275.
- [17] Kanaji T, Kanaji S, Montgomery RR, et al. Platelet hyperreactivity explains the bleeding abnormality and macrothrombocytopenia in a murine model of sitosterolemia[J]. *Blood*, 2013, 122(15): 2732-2742.
- [18] Parsons HG, Jamal R, Baylis B, et al. A marked and sustained reduction in LDL sterols by diet and cholestyramine in betasitosterolemia[J]. *Clin Invest Med*, 1995, 18(5): 389-400.
- [19] Lutjohann D, Bergmann K, Sirah W, et al. Long-term efficacy and safety of ezetimibe 10 mg in patients with homozygous sitosterolemia: a 2-year, open-label extension study[J]. *Int J Clin Pract*, 2008, 62(10): 1499-1510.
- [20] Salen G, Bergmann K, Lutjohann D, et al. Ezetimibe effectively reduces plasma plant sterols in patients with sitosterolemia[J]. *Circulation*, 2004, 109(8): 966-971.
- [21] Othman RA, Myrie SB, Mymmin D, et al. Ezetimibe reduces plant sterol accumulation and favorably increases platelet count in sitosterolemia [J]. *J Pediatr*, 2015, 166(1): 125-131.

(收稿日期: 2021-06-03)