

AGGIORNAMENTO

LA SITOSTEROLEMIA: UN RARO DISORDINE GENETICO FORSE SOTTO-DIAGNOSTICATO

Sitosterolemia: a rare genetic disorder perhaps underdiagnosed

STEFANO BERTOLINI¹, SEBASTIANO CALANDRA²

¹Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova;

²Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia

SUMMARY

Sitosterolemia is thought to be a rare genetic disorder with a recessive transmission, characterized by an impaired function of the pathway which prevents the intestinal absorption and tissue retention of plant sterols (phytosterols and phytostanols). The clinical manifestations are variable: some of them resemble those found in Familial Hypercholesterolemia (FH), such as elevated plasma LDL-cholesterol, xanthomas and increased predisposition to develop premature atherosclerosis; however, some poorly symptomatic cases with normocholesterolemia are reported. Other manifestations include arthritis, bleeding due to macrothrombocytopenia and episodes of hemolytic anemia with stomatocytosis. Sitosterolemia is caused by pathogenic variants (mutations) of *ABCG5* or *ABCG8*, two adjacent genes located on chromosome 2. *ABCG5* encodes a peptide designated sterolin-1 or ABCG5 and *ABCG8* encodes a peptide designated sterolin-2 or ABCG8. ABCG5 and ABCG8 peptides form a hetero-dimer membrane transporter (ABCG5/G8) which pumps back phytosterols and cholesterol from the enterocytes into the intestinal lumen and from the hepatocytes into the bile canaliculi. The loss of function of ABCG5/G8 transporter is the cause of the accumulation of phytosterols in plasma and in some tissues. Up to now more than 170 patients with sitosterolemia, mostly characterized at the molecular level, have been reported. The prevalence of sitosterolemia is presently unknown. A recent study suggests that the prevalence might be around 0.5 per 1000. Aim of this review is an update of the clinical phenotype, molecular findings and therapeutic treatment of sitosterolemia.

Key Words: *Sitosterolemia, sterol absorption, xanthomatosis, hypercholesterolemia, ezetimibe.*

Indirizzo per la corrispondenza

Stefano Bertolini
Dipartimento di Medicina Interna,
Università di Genova
Via Benedetto XV, 6 - 16132 Genova
E-mail: stefbert@unige.it; stefbert42@gmail.com

Sebastiano Calandra
Dipartimento di Scienze Biomediche,
Metaboliche e Neuroscienze,
Università di Modena e Reggio Emilia,
Via Campi 287 - 41125 Modena
E-mail: sebcald@unimore.it

Introduzione

La sitosterolemia, ritenuta un raro disordine genetico del metabolismo lipidico, fu identificata per la prima volta nel 1974 da Bhattacharyya e Connor (1). Questi autori descrissero due sorelle (appartenenti alla comunità Amish Mennonita) che presentavano xantomi tendinei, sviluppati nell'adolescenza, in assenza di livelli plasmatici

di colesterolo particolarmente elevati (190 e 206 mg/dl, rispettivamente) (1). Questa condizione si associava tuttavia ad elevati livelli plasmatici di steroli vegetali o fitosteroli (β -sitosterolo, campesterolo e stigmasterolo) e ad un loro accumulo nei tendini, nel tessuto adiposo e nella cute. I livelli dei fitosteroli nelle due sorelle rappresentavano rispettivamente 16 e 11% degli steroli totali nel plasma (a fronte di livelli valori normali <1%). L'accumulo di fitosteroli si associava ad un loro aumentato assorbimento intestinale (1). I genitori delle due sorelle non presentavano manifestazioni cliniche di rilievo e avevano livelli plasmatici di fitosteroli entro l'intervallo di normalità. Fu quindi ipotizzato che nelle due sorelle l'accumulo plasmatico e tissutale dei fitosteroli fosse dovuto ad un difetto genetico (iperassorbimento intestinale ?) con una trasmissione autosomica recessiva. L'ipotesi di una trasmissione recessiva ha trovato conferma, qualche anno dopo, in seguito all'analisi di un esteso pedigree della comunità Amish Mennonita a cui appartenevano le due sorelle (2). Bhattacharyya e Connor denominarono questo nuovo disordine metabolico " β -sitosterolemia e xanthomatosis" (1); successivamente si è preferito impiegare il termine fitosterolemia o più semplicemente sitosterolemia (OMIM 210250), dal nome del fitosterolo maggiormente rappresentato nel plasma e nei tessuti dei pazienti. Successivi studi di cinetica in vivo eseguiti con traccianti radioattivi hanno dimostrato che i pazienti con sitosterolemia avevano un turnover rallentato del β -sitosterolo, una ridotta escrezione di β -sitosterolo nella bile e nelle feci e una ridotta sintesi di colesterolo (3). Un ulteriore studio del turnover del β -sitosterolo, condotto in un singolo paziente (ritenuto omozigote per il difetto genetico) e nei suoi genitori (ritenuti eterozigoti obbligati) dimostrava nel pazien-

te "omozigote" un incremento di 7 volte dell'assorbimento di β -sitosterolo rispetto ai soggetti di controllo e di 2,6 volte rispetto ai suoi genitori. Inoltre il "total body pool size" di β -sitosterolo nel paziente omozigote era 15 volte più elevato di quello trovato nei controlli e 10 volte più elevato rispetto a quello trovato nei genitori (4).

Classificazione dei fitosteroli e loro livelli plasmatici

Gli steroli vegetali (fitosteroli) sono molecole strutturalmente simili alla molecola del colesterolo, ma che posseggono o un gruppo etilico addizionale (sitosterolo e stigmasterolo) o un gruppo metilico legato al carbonio C-24 (campesterolo, brassicasterolo) o al carbonio C-28 (avenasterolo) della catena laterale; stigmasterolo e brassicasterolo presentano inoltre un doppio legame tra C-22 e C-23 e avenasterolo un doppio legame tra C-24 e C-28 (*Figura 1*). Gli steroli saturi (denominati fitostanoli) sono meno abbondanti in natura rispetto ai fitosteroli. I fitosteroli non sono sintetizzati nell'organismo ma sono presenti in componenti vegetali o di origine vegetale presenti nella dieta (*Tabella 1*).

La dieta normale contiene una quantità variabile di fitosteroli (180-450 mg/die) non troppo dissimile da quella del colesterolo (200-500 mg/die). In condizioni fisiologiche il pool di steroli presente nel lume intestinale è costituito sia da colesterolo che da steroli vegetali. In aggiunta alla quota introdotta con la dieta, il pool di colesterolo nel lume intestinale comprende anche il colesterolo di origine biliare (800-1.200 mg/die) e il colesterolo derivante dalla desquamazione dell'epitelio intestinale (circa 300 mg/die). La percentuale di assorbimento intestinale del colesterolo presenta un'ampia variabilità interindividuale (dal 25 all'85% di quanto presente

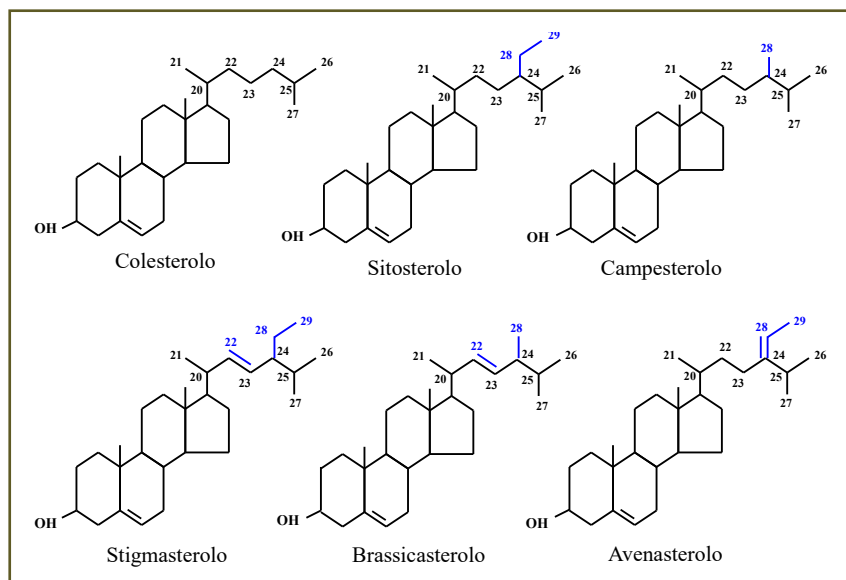


Figura 1 - Struttura della molecola del colesterolo e dei principali steroli vegetali (fitosteroli) presenti nella dieta.

nel lume, in media 50%), in larga misura geneticamente determinata. Il pool di fitosteroli presente nel lume intestinale è costituito dai fitosteroli presenti nella dieta e da una minima quota di fitosteroli pre-

senti nella bile. La quota di assorbimento intestinale dei vari fitosteroli è nettamente inferiore a quella del colesterolo (sitosterolo 4-8%, campesterolo 9-18%, stigmasterolo 5%, brassicasterolo 3-4%) e dipende, in

Tabella I - Alimenti ad alto contenuto in Fitosteroli/stanoli (apporto dietetico percentuale medio: Sitosterolo 65%, Campesterolo 30%, Stigmasterolo 3%, Altri 2%).

Grassi e Olii	mg/100 g	Frutta a guscio e semi	mg/100 g	Cereali	mg/100 g	Vegetali	mg/100 g
Olio di riso	1190	Semi di sesamo	360-714	Frumento germe	344	Chiodi di garofano	256
Olio di mais	865-909	Semi di girasole	300-534	Frumento crusca	200	Salvia	244
Olio di sesamo	865	Pistacchi	214-276	Frumento pane integrale	86	Origano	203
Olio di colza	668	Mandorle	127-183	Segale	71-113	Timo	163
Olio germe di grano	553-919	Noci	108-127	Orzo	80	Basilico essiccato	106
Olio di soia	250-320	Nocciole	96-138	Grano saraceno farina	99	Pepe	92
Olio di arachidi	207-258	Arachidi	220-320	Segale farina	86	Capperi	48
Olio di oliva	154-221	Pinoli secchi	141	Miglio	77	Rosmarino	44
Margarina	217-265	Noci secche	108	Mais farina	52	Cavolfiore	18-40
Olio di vinacciolo	180-215	Legumi	mg/100 g	Frumento pane	44	Cavolini di Bruxelles	24-43
Burro di cacao	201	Soia	161	Frutta	mg/100 g	Broccoli	39
Burro di arachidi	102	Piselli	135	Avocado	75	Molluschi (brassicasterolo)	mg/100 g
Olio semi di girasole	100	Fagioli	127	Frutti della passione	44	Ostriche	39-51
Olio di palma	39-95	Fave secche	124	Arance	24	Vongole	11-16

Tabella 2 - Concentrazioni plasmatiche di steroli desunte da studi di popolazione (6).

	N. individui	mg/dl (m ± DS)	µmol/L (m ± DS)
Colesterolo	6.975	232 ± 39	5,990 ± 1,000
Sitosterolo	6.975	0,300 ± 0,117	7,230 ± 2,819
Campesterolo	6.975	0,448 ± 0,182	11,177 ± 4,541
Stigmasterolo	1.733	0,067 ± 0,060	1,623 ± 1,453
Brassicasterolo	1.138	0,028 ± 0,012	0,702 ± 0,301
Avenasterolo	205	0,021 ± 0,010	0,508 ± 0,242
Fitosteroli totali	3.405	0,864 (0,483-1,245)	21,24 (11,88-30,60)

larga misura, dalla lunghezza della catena laterale, dalla idrofobicità, dalla capacità di essere solubilizzati nelle micelle nel lume intestinale e, in modo particolare, dalla quota di fitosteroli ri-escreta dall'enterocita nel lume intestinale (vedi oltre) (5).

Il dosaggio dei fitosteroli nel plasma richiede l'impiego di specifiche tecnologie di analisi (es. gas-cromatografia-spettrometria di massa) in quanto il routinario dosaggio del colesterolo plasmatico non consente di differenziare i fitosteroli dal

Tabella 3 - Concentrazioni plasmatiche di Steroli Totali (colesterolo + fitosteroli), Sitosterolo e Campesterolo e principali manifestazioni cliniche in 174 pazienti con Sitosterolemia, appartenenti a 125 differenti famiglie, suddivisi in gruppi di età (riportati in letteratura dal 1974 al 2017).

Gruppi di età (anni)		≤2	2,1-5	5,1-10	10,1-15	15,1-20	>20
Sesso	M/F	4/16	6/9	10/19	10/10	11/8	23/48
Età (anni)	Media±SD	1,33±0,53	4,22±0,90	8,57±1,17	12,90±1,20	18,42±1,34	36,32±12,53
	Mediana (range)	1,45 (0,3-2)	4,50 (2,6-5)	9,00 (6-10)	13,00 (11-15)	19,00 (16-20)	32 (21-61)
TS* (mg/dl)	Media±SD	675,0±146,2**	499,2±185,0**	347,9±140,8	334,8±161,1	256,5±86,3	259,8±74,3
	Mediana (range)	692,5 (353-870)	418,0 (284-868)	344 (139-724)	295 (143-724)	247 (139-469)	250 (134-482)
	Range IQ	598,0-810,5	343,2-731,5	228,5-394,5	212,5-351,5	189,0-251,0	207,7-317,5
	≥500 mg/dl	90,0%	33,3%	13,8%	15,0%	0%	0%
	≥400 mg/dl	95,0%	66,6%	34,5%	20,0%	10,5%	2,8%
ST (mg/dl)	Media±SD	18,2±17,0	35,4±22,9	27,7±18,7	31,9±20,7	20,5±10,8	34,0±23,0
	Mediana (range)	10,8 (2,4-71,0)	27,7 (9,5-90,2)	22,8 (8,8-97,0)	29,8 (5,3-92,4)	19,2 (7,2-50,2)	27,1 (2,0-97,0)
	Range IQ	7,9-31,3	20,7-56,0	17,1-30,2	18,8-42,0	14,0-21,0	16,8-36,7
CP (mg/dl)	Media±SD	12,2±10,7	22,7±13,4	17,2±17,1	20,4±20,8	11,1±4,5	15,6±13,1
	Mediana (range)	9,2 (2,3-42,9)	19,5 (9,3-44,2)	12,0 (3,0-78,5)	14,2 (2,0-77,5)	10,9 (2,9-19,0)	12,4 (2,3-74,5)
	Range IQ	3,9-18,8	11,7-34,7	8,7-18,1	6,2-29,8	8,0-14,7	8,1-18,4
Xantomi cutanei		87%	67%	62%	41%		39%
Xantomi tendinei		8,6%		55,2%	56,4%		71,8%
Macrotrombocitopenia		5,2%	25,0%	28,0%	27,7%	29,4%	49,3%
CHD		4,7%			12,8%		36,6%

TS* = steroli totali (colesterolo, circa 75-80% degli steroli totali, e fitosteroli); ST = sitosterolo; CP = campesterolo, **P<0,01 vs gli altri gruppi (Kruskal-Wallis test).

colesterolo. In condizioni normali la concentrazione totale di fitosteroli è in media <1 mg/dl e quella dei fitostanoli <0,2 mg/dl. Nella circolazione i fitosteroli sono trasportati prevalentemente nelle LDL (70-80%) e nelle HDL (20-30%). I fitosteroli sono catturati dai tessuti come componenti delle LDL come avviene per il colesterolo; il rapporto fitosteroli/colesterolo nei tessuti è simile a quello del plasma.

Le differenze nella percentuale di assorbimento intestinale dei vari fitosteroli si riflettono nella concentrazione plasmatica (Tabella 2). In condizioni fisiologiche il campesterolo, pur avendo una percentuale di introito dietetico inferiore a quella del sitosterolo, presenta concentrazioni plasmatiche superiori a quelle del sitosterolo in quanto più facilmente assorbibile per la sua struttura chimica (6).

Questa peculiare distribuzione delle concentrazioni plasmatiche di fitosteroli non è più rilevabile nei pazienti con sitosterolemia, dove la concentrazione plasmatica di sitosterolo è sempre più elevata di quella degli altri fitosteroli, in particolare del campesterolo (Tabella 3).

In aggiunta agli elevati livelli plasmatici di fitosteroli i pazienti sitosterolemici presentano anche elevate concentrazioni plasmatiche di colestano, frequentemente >2,5 mg/dl, circa 10 volte superiori a quelle rilevate nella popolazione di controllo. Tale incremento è dovuto ad incremento della sintesi endogena di questo sterolo per inibizione competitiva della 7α -idrossilasi da parte di elevate concentrazioni di fitosteroli nell'epatocita, cui consegue una ridotta conversione del colesterolo ad acidi biliari ed una aumentata sua conversione a 5α -colestano mediata dall'enzima 3β -idrossi- $\Delta^{4,5}$ -steroido-deidrogenasi isomerasi microsomiale (7). In relazione a quanto sopra riportato, la determinazione gas-cromatografica della concentrazione

plasmatica del colestano può essere utilizzata come indice di aumentato assorbimento degli steroli vegetali.

Assorbimento intestinale del colesterolo e dei fitosteroli

Il colesterolo (in forma non esterificata) e i fitosteroli presenti nella dieta o riversati nel lume intestinale con la bile sono assorbiti dall'enterocita per mezzo del trasportatore NPC1L1, una proteina localizzata a livello dell'orletto a spazzola (brush border) degli enterociti (Figura 2). Subito dopo l'ingresso (uptake) negli enterociti, il 50-60% del colesterolo libero è esterificato per opera dell'enzima acetil-sterolo O-acetil-transferasi tipo 2 (SOAT2) ed inglobato nei chilomicroni. Il rimanente colesterolo libero viene in parte ri-escreto nel lume intestinale per intervento del trasportatore ABCG5/G8 (vedi oltre), mentre una quota minore può essere eliminata dall'enterocita ad opera del trasportatore ABCA1 (localizzato sulla membrana laterale dell'enterocita stesso) con formazione di lipoproteine del tipo HDL nascenti. I fitosteroli non sono esterificati per azione dell'enzima SOAT2 e in larga parte vengono ri-escreti (pumped back) nel lume intestinale per intervento del trasportatore ABCG5/G8. La piccola quota di fitosteroli non ri-escreta rimane nel citoplasma dell'enterocita, dove è inglobata nei chilomicroni e quindi trasportata al fegato. Negli epatociti i fitosteroli, così come parte del colesterolo libero, vengono ri-escreti a livello del polo biliare mediante l'intervento del trasportatore ABCG5/G8. Nel fegato, a livello dei canalicoli biliari, una parte del colesterolo libero e forse una minima parte dei fitosteroli può essere riassorbita per intervento del trasportatore NPC1L1. Quindi, come illustrato nella Figura 2 i trasportatori NPC1L1 e ABCG5/G8 rappresentano i "guardiani" (gatekeepers)

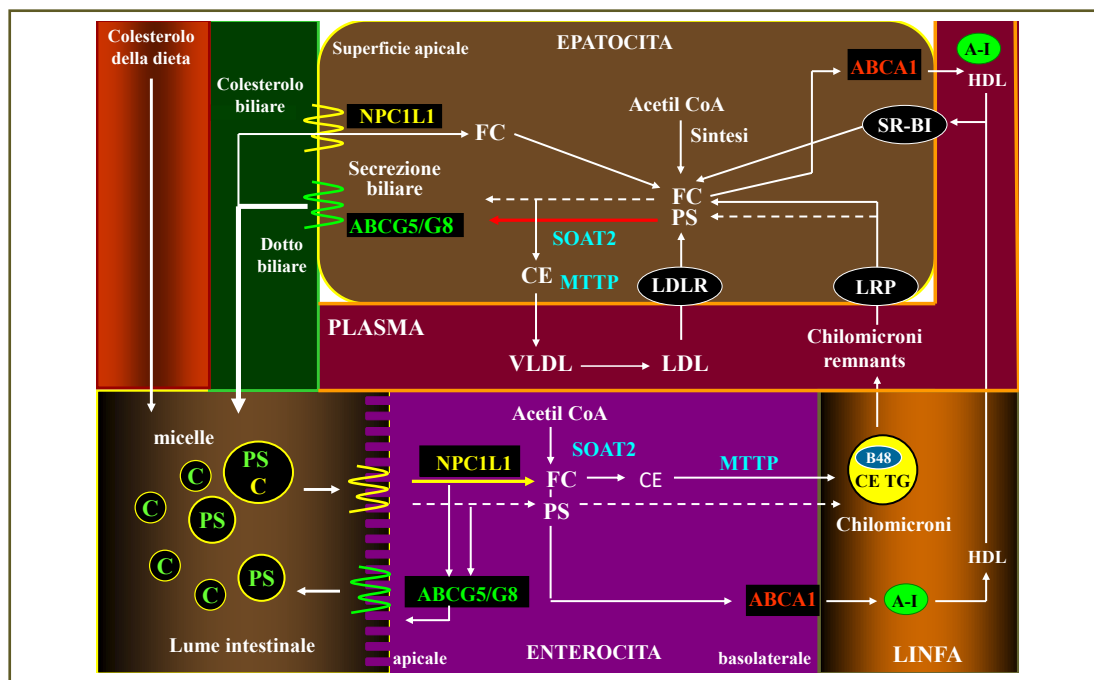


Figura 2 - Processo di assorbimento intestinale, trasporto plasmatico ed escrezione biliare del colesterolo (C) e degli steroli vegetali (PS). Il colesterolo e gli steroli vegetali presenti nel lume intestinale entrano nell'enterocita per mezzo del trasportatore NPC1L1. Gran parte degli steroli vegetali e una quota minore del colesterolo sono ri-escreti nel lume intestinale per l'intervento del trasportatore ABCG5/G8. Nell'enterocita la maggior parte del colesterolo, che si trova in forma libera (FC) viene esterificata dall'enzima SOAT2; il risultante colesterolo esterificato (CE) viene legato all'APOB-48 ed incorporato nei chilomicroni per l'intervento della proteina microsomiale di trasferimento dei trigliceridi (MTPP). Una parte del colesterolo libero è trasferita sulla membrana laterale dell'enterocita e da qui trasportata all'esterno e incorporata in particelle di apolipoproteina A-I (A-I), con formazione di HDL nascenti, per intervento del trasportatore ABCA1. Anche una piccola quota di steroli vegetali (PS) rimasta all'interno dell'enterocita è incorporata nei chilomicroni. Dopo la cattura dei chilomicroni residui da parte del fegato, colesterolo e steroli vegetali sono in parte escreti nella bile per intervento del trasportatore ABCG5/G8 localizzato sul polo biliare.

dell'assorbimento intestinale e della escrezione biliare del colesterolo e dei fitosteroli e composti simili (stanoli) (8-11).

Manifestazioni cliniche nella sitosterolemia

Clinicamente la sitosterolemia presenta grande eterogeneità fenotipica, comprendendo individui completamente asintomatici e pazienti che ripropongono il quadro grave dell'ipercolesterolemia familiare omozigote (Ho-FH). Le principali manife-

stazioni cliniche includono xantomi cutanei piani, intertriginosi e tuberosi e/o xantomi tendinei, artralgie e artrite intermittente e predisposizione allo sviluppo di aterosclerosi. Alcuni pazienti presentano episodi di emolisi e sanguinamento dovuti ad anomalie dei globuli rossi (anemia con stomatocitosi) e delle piastrine (macrotrombocitopenia), spesso associata a splenomegalia di variabile entità (Tabella 3) (12).

I livelli di colesterolo totale e di LDL-C nel plasma possono variare da molto elevati, simili a quelli riscontrati nell'i-

percolesterolemia familiare omozigote, a livelli moderatamente elevati o normali (12-15). Un fenotipo simile a quello Ho-FH si osserva generalmente in pazienti molto giovani (dai primi mesi di vita all'adolescenza) (*Tabella 3 e Figura 3*). Questo fenotipo (definito anche pseudo-FH omozigote) deve essere distinto dalla Ho-FH classica a trasmissione dominante e dalla ipercolesterolemia a trasmissione recessiva (ARH). Criteri importanti per orientare alla diagnosi clinica di sitosterolemia sono:

- 1) la trasmissione recessiva;
- 2) la sostanziale e relativamente rapida riduzione dei livelli plasmatici di LDL-C in seguito al ridotto apporto di colesterolo nella dieta, in contrasto a quanto si osserva nella FH o nella ARH);
- 3) l'eccellente risposta alla terapia con ezetimibe che induce una drastica riduzione degli steroli plasmatici totali, in particolare del colesterolo (vedi oltre) (16-24).

I pazienti adulti con sitosterolemia possono avere livelli di colesterolo totale e LDL-C nella norma o solo moderatamen-

te elevati (simili a quelli che si possono riscontrare nella FH-eterozigote o nell'ipercolesterolemia poligenica) (*Tabella 3 e Figura 3*), pur presentando comunque livelli plasmatici di fitosteroli elevati, ed un rapporto fitosteroli/colesterolo totale aumentato.

È generalmente sostenuto che i pazienti con sitosterolemia presentino un'aumentata predisposizione allo sviluppo della cardiopatia ischemica prematura (su base aterosclerotica) che si può manifestare anche in età molto precoce (con aspetti simili a quelli riscontrati nei pazienti FH omozigoti) (5, 12). In realtà vi sono pazienti adulti con sitosterolemia che non sembrano presentare questa predisposizione. Peraltro non è chiaro in che misura la comparsa della malattia coronarica sia da ascrivere all'esposizione ad una ipercolesterolemia severa (anche transitoria, come talvolta si riscontra in alcuni pazienti in età giovanile) (*Figura 3*) (16-24) o sia da attribuire alla presenza nel plasma di elevate concentrazioni di fitosteroli (25). È infatti possibile che taluni fitosteroli incorporati nelle LDL, possano rendere queste ultime

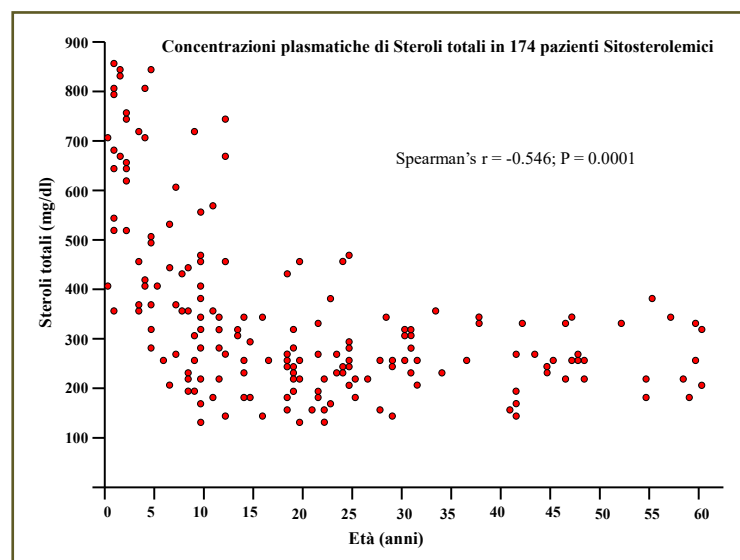


Figura 3 - Livelli plasmatici di steroli totali (colesterolo + steroli vegetali) in pazienti con sitosterolemia. In questi pazienti la quota di steroli vegetali è molto variabile; generalmente si aggira tra il 5% e il 20% degli steroli totali. I livelli più elevati di colesterolo nel plasma si osservano generalmente nella prima decade di vita, dove possono raggiungere valori simili a quelli riscontrati nei pazienti con ipercolesterolemia familiare (FH) omozigote.

qualitativamente “più aterogene” rispetto alle LDL contenenti solo colesterolo. Studi *in vitro* sembrano indicare che alcuni fitosteroli potrebbero avere un effetto pro-infiammatorio e rappresentare uno stimolo, indipendente dal colesterolo, per innescare la formazione della placca aterosclerotica (5). In questo contesto, Hansel et al. (26) hanno riesaminato 5 pazienti adulti con sitosterolemia che al momento della prima osservazione clinica presentavano livelli molto elevati di LDL-C e di fitosteroli. A seguito di trattamento con dieta e ezetimibe, i livelli di LDL-C si sono marcatamente ridotti, mentre quelli dei fitosteroli sono rimasti elevati. Questi pazienti adulti, a dispetto di livelli ancora elevati di fitosteroli, non presentavano segni preclinici di aterosclerosi. Si può pertanto concludere che sulla base delle osservazioni attualmente disponibili non vi siano dati clinici convincenti riguardo ad un ruolo specifico pro-aterogeno dei fitosteroli plasmatici. È

verosimile che un ruolo nella patogenesi delle lesioni ateromasiche precoci sia da ascrivere alla condizione di ipercolesterolemia presente in giovane età ed alla sua durata, particolarmente se la diagnosi di sitosterolemia è ritardata e la terapia con ezetimibe non è attuata tempestivamente rispetto ai primi rilievi clinici (vedi oltre).

Difetti del trasportatore ABCG5/G8 e sitosterolemia

La sitosterolemia è dovuta ad un difetto monogenico che induce la perdita di funzione del trasportatore ABCG5/G8. Il trasportatore ABCG5/G8 è un etero-dimero composto da due proteine transmembrana (Figura 4) codificate da due geni (*ABCG5* ed *ABCG8*) localizzati nell'uomo nel cromosoma 2 (posizione 2p21) dove presentano un orientamento testa-testa (head-to-head). Questi due geni sono adiacenti e sono separati da soli 140 nucleotidi. Ognu-

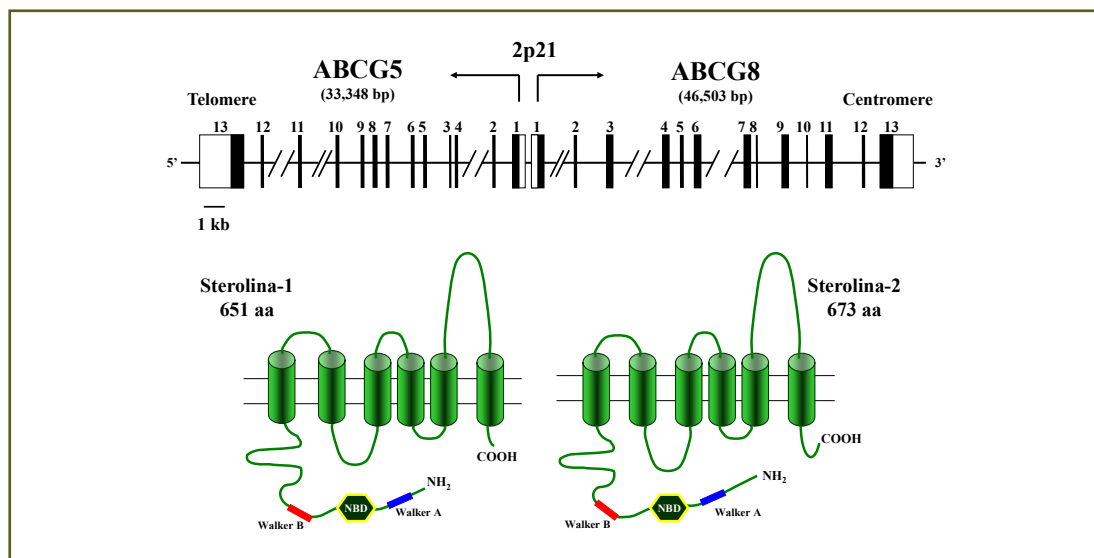


Figura 4 - Localizzazione e struttura dei geni *ABCG5* e *ABCG8* localizzati sul cromosoma 2. Il gene *ABCG5* codifica per una proteina trans-membrana denominata Sterolina-1 o anche ABCG5. Il gene *ABCG8* codifica per una proteina trans-membrana denominata Sterolina-2 o ABCG8. Le due proteine formano un etero-dimero ABCG5/G8 che agisce come trasportatore degli steroli vegetali e del colesterolo dall'enterocita al lume intestinale e dall'epatocita al canalicolo biliare (Figura 2).

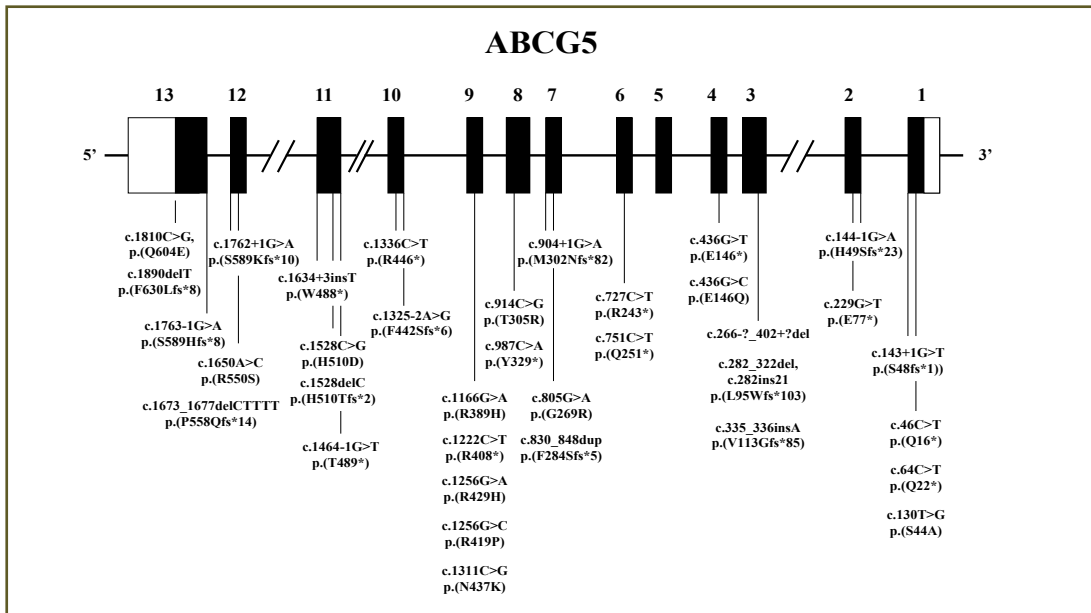


Figura 5 - Localizzazione e tipologia delle mutazioni del gene *ABCG5* riscontrate nei pazienti con sitosterolemia e riportate in letteratura fino all'anno 2017 compreso. Le mutazioni di questo gene si riscontrano più frequentemente in pazienti di origine asiatica.

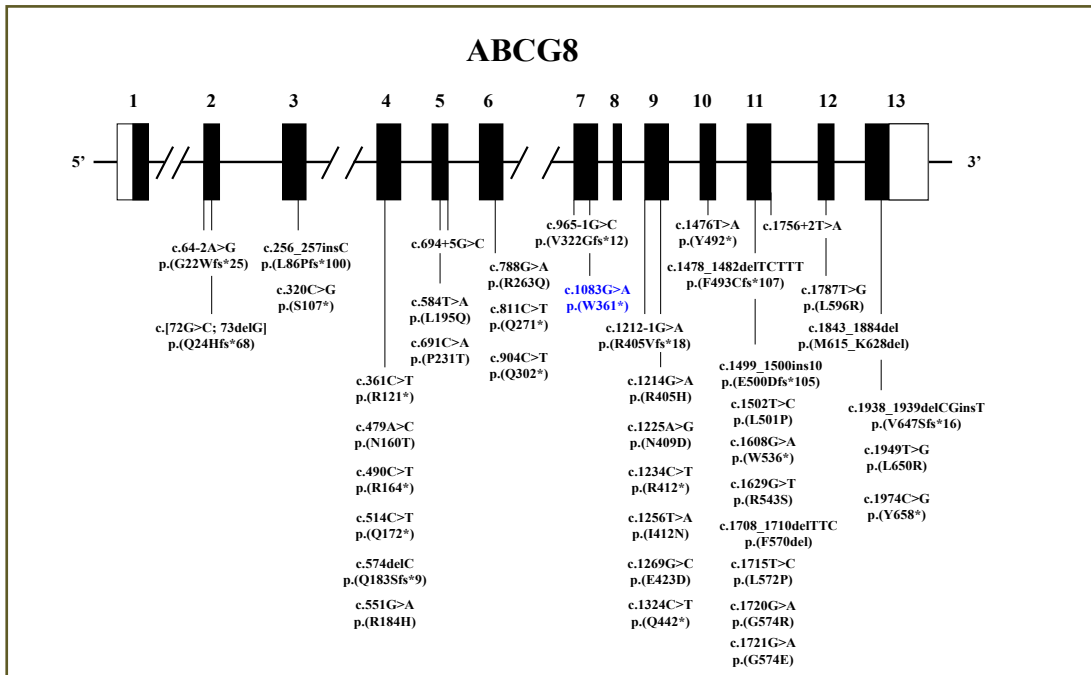


Figura 6 - Localizzazione e tipologia delle mutazioni del gene *ABCG8* riscontrate nei pazienti con sitosterolemia e riportate in letteratura fino all'anno 2017 compreso. Le mutazioni di questo gene si riscontrano più frequentemente in pazienti di origine caucasica. In blu è indicata la mutazione più frequente (24% degli alleli mutati *ABCG8*).

no di essi è costituito da 13 esoni e 12 introni (*Figura 4*). Il gene *ABCG5* codifica per la proteina denominata sterolina-1 (o anche semplicemente proteina *ABCG5*); il gene *ABCG8* codifica per la proteina denominata sterolina-2 (o anche semplicemente proteina *ABCG8*). Ogni proteina ha una regione di legame con l'ATP (ATP Binding Cassette, ABC) all'estremità N-terminale, una regione centrale transmembrana costituita da 6 sequenze idrofobiche che attraversano la membrana plasmatica, ed un dominio di legame con i nucleotidi (Nucleotide Binding Domain, NDB) contenenti due "motivi" altamente conservati (denominati rispettivamente Walkers A e Walkers B) (*Figura 4*). Prese singolarmente le proteine *ABCG5* ed *ABCG8* non sono funzionali. La funzione di trasporto è proprietà specifica dell'etero-dimero formato dalle due proteine. L'etero-dimero si forma nel reticolo endoplasmatico, da cui è trasferito all'apparato di Golgi e da questo trasportato alla membrana plasmatica (5, 8, 9). Il trasportatore *ABCG5/G8* è localizzato sull'orletto a spazzola degli enterociti e a livello del polo biliare degli epatociti.

Tra il 2000 e il 2001 alcuni ricercatori hanno descritto per la prima volta varianti patogenetiche con perdita di funzione (mutazioni) di *ABCG5* o *ABCG8* (in condizione di omozigosi o eterozigosi composta) in pazienti con sitosterolemia (13-15), aprendo la strada alla ricerca sistematica delle basi molecolari della sitosterolemia (16-24). Per indurre sitosterolemia i due alleli mutati devono essere localizzati sullo stesso gene (*ABCG5* o *ABCG8*). Infatti, la presenza contemporanea di un singolo allele mutato nell'uno e nell'altro gene, non impedisce la formazione del dimero funzionale (da parte delle due proteine codificate dagli alleli normali) che, anche se presente in quantità ridotta (50%), è suf-

ficiente per evitare l'insorgenza della sitosterolemia. Dal 2000 ad oggi sono stati caratterizzati a livello molecolare 124 pazienti sitosterolemici tra loro non relati (casi indice); 52 di essi sono risultati portatori di varianti patogenetiche del gene *ABCG5* e 72 sono risultati portatori di varianti patogenetiche del gene *ABCG8*.

Ad oggi sono state identificate 35 diverse mutazioni di *ABCG5* (prevalenti nelle popolazioni asiatiche) (*Figura 5*) e 41 diverse mutazioni di *ABCG8* (prevalenti nelle popolazioni caucasiche) (*Figura 6*). I pazienti con sitosterolemia possono essere omozigoti veri (cioè portatori di due alleli mutati identici di *ABCG5* o di *ABCG8*) ovvero eterozigoti composti (portatori di due alleli mutati diversi di *ABCG5* o di *ABCG8*).

Il fenotipo negli eterozigoti per varianti patogenetiche di *ABCG5* o *ABCG8*

I soggetti portatori eterozigoti di varianti patogenetiche che inducono perdita di funzione di *ABCG5* o *ABCG8* non manifestano un fenotipo patologico; i livelli plasmatici di fitosteroli possono essere normali o moderatamente aumentati. A questo riguardo è utile considerare lo studio più rilevante eseguito su 110 soggetti appartenenti alla comunità Amish Mennonite e portatori eterozigoti della stessa mutazione di *ABCG8* (Gly574Arg) (27). Questi individui, rispetto ai soggetti non portatori appartenenti alla stessa popolazione, presentavano livelli plasmatici più elevati (≥ 35 -37%) di fitosteroli e del rapporto fitosteroli/colesterolo e diminuiti livelli (≤ 15 %) di latosterolo e lanosterolo (precursori del colesterolo nella via biosintetica). I livelli plasmatici di LDL-C degli eterozigoti erano simili a quelli dei soggetti di controllo appartenenti alla stessa popolazione. Inoltre negli eterozigoti l'ispessimento medio intimale (IMT) carotideo (dopo

aggiustamento per sesso ed età) era lievemente inferiore (0,62 vs 0,66 mm) rispetto ai non-portatori ad indicare che i portatori della variante patologica non presentavano un rischio cardiovascolare aumentato rispetto ai controlli (27).

Ricerca di eterozigoti e di individui affetti da sitosterolemia nella popolazione generale

Un altro importante aspetto relativo alla condizione di eterozigosi per la sitosterolemia riguarda la possibilità di identificare individui eterozigoti (per varianti rare patogeniche del trasportatore ABCG5/G8) così come potenziali soggetti con sitosterolemia (omozigoti o eterozigoti composti) attraverso screening di popolazione. Questo è stato l'obiettivo di uno studio recente che si è basato sulla valutazione dei livelli plasmatici di sitosterolo in un ampio campione di popolazione (207.926 individui) di cui era noto anche il profilo lipidico plasmatico (28). Tra questi individui il 4,3% aveva livelli di LDL-C ≥ 190 mg/dl e 64% livelli di LDL-C < 130 mg/dl. Livelli di sitosterolo $> 0,8$ mg/dl (> 99 percentile) erano presenti nel 4,3% degli individui con LDL-C ≥ 190 mg/dl, mentre tra gli individui con LDL-C < 130 mg/dl soltanto lo 0,72% presentava tali livelli elevati di sitosterolo. Fra tutti i soggetti, a prescindere dai livelli di LDL-C, lo 0,05% aveva livelli plasmatici di sitosterolo $\geq 1,5$ mg/dl (livelli consistenti con la possibile diagnosi di sitosterolemia allo stato omozigote o eterozigote composto). Tra gli individui con colesterolo LDL-C ≥ 190 mg/dl tale percentuale era maggiore (0,33%). Da questo studio emerge quindi l'indicazione che la prevalenza della sitosterolemia nella popolazione generale potrebbe aggirarsi intorno a 500 individui su 1.000.000, una prevalenza quindi molto maggiore di quanto ritenuto fino ad ora.

Infine, questo studio sottolinea i rapporti fra sitosterolemia ed ipercolesterolemia, ad indicare che alcuni individui con ipercolesterolemia grave (colesterolo LDL-C ≥ 190 mg/dl) potrebbero avere di fatto una sitosterolemia misconosciuta (28).

Varianti frequenti di ABCG5 e di ABCG8 e livelli di fitosteroli e colesterolo nel plasma

Fino dai primi studi sull'identificazione di varianti geniche di ABCG5 ed ABCG8 si è osservato che in soggetti normali i livelli plasmatici dei fitosteroli (sitosterolo e campesterolo) erano altamente ereditabili, come dimostrato da studi su famiglie o su gemelli mono-dizigoti (29). In particolare, due varianti geniche frequenti nella popolazione caucasica (con frequenza $> 5\%$) del gene ABCG8 quali:

- 1) la sostituzione aspartico-istidina in posizione 19 (Asp19His anche indicata come D19H);
- 2) la sostituzione treonina-lisina in posizione 400 (Thr400Lys, anche indicata come T400K) sono state trovate associate a più ridotti livelli plasmatici di fitosteroli, suggerendo che queste due varianti potessero conferire un "guadagno di funzione" al trasportatore ABCG5/G8 (che si traduceva in un'aumentata ri-escrezione nel lume intestinale di fitosteroli da parte dell'enterocita) (29).

Conclusioni analoghe sono state raggiunte in un altro studio (30) che ha segnalato che i portatori dell'allele raro (His19 del polimorfismo Asp19His di ABCG8) presentavano nel plasma ridotti rapporti sitosterolo/colesterolo e campesterolo/colesterolo rispetto ai non portatori, ad indicare un possibile ridotto assorbimento intestinale di fitosteroli dovuto a guada-

gno di funzione del trasportatore ABCG5/G8 (30).

Molto interessante per quanto riguarda l'impatto metabolico della variante His19 di ABCG8, è il risultato di uno studio condotto in Danimarca su un ampio campione di popolazione con e senza cardiopatia ischemica. In questo caso l'obiettivo dello studio era quello di verificare se la presenza della variante His19 di ABCG8 avesse un effetto sui livelli plasmatici di LDL-C (non essendo disponibili dati sui livelli plasmatici di fitosteroli), nell'idea che varianti di ABCG5/G8 potessero influenzare anche la concentrazione plasmatica di LDL-C (31). Questo studio ha dimostrato che la variante in questione si associava ad una riduzione dei livelli di LDL-C, confermando che essa conferiva al trasportatore ABCG5/G8 un guadagno di funzione, capace di indurre una riduzione dell'assorbimento intestinale del colesterolo (dovuto a sua volta ad una maggiore ri-escrezione nel lume intestinale del colesterolo entrato nell'enterocita tramite il trasportatore NPC1L1 (31). Tuttavia la presenza di questa stessa variante si associava ad una maggiore frequenza di calcoli biliari, da attribuirsi ad una aumentata escrezione di colesterolo nella bile mediata dal guadagno di funzione del trasportatore ABCG5/G8 epato-biliare.

Ruolo di geni modificatori sul fenotipo della sitosterolemia

È verosimile che l'espressione clinica della sitosterolemia possa essere influenzata dall'intervento di varianti rare o frequenti in altri geni che controllano l'assorbimento intestinale e la secrezione biliare degli steroli. Per esempio è ragionevole ipotizzare che la presenza di eventuali varianti con perdita di funzione del trasportatore NPC1L1 possa tradursi in una

riduzione dell'assorbimento di colesterolo e di fitosteroli, inducendo un fenotipo clinico "meno severo" di sitosterolemia. Un esempio in merito proviene da uno studio cinese (32) che descrive una paziente con sitosterolemia conclamata (ipercolesterolemia severa e xantomi) dovuta ad eterozigosi composta per due varianti patogenetiche del gene *ABCG8*. La sorella della paziente, portatrice delle stesse due varianti di *ABCG8*, non presentava ipercolesterolemia e xantomi, ma solamente elevati livelli di fitosteroli nel sangue simili a quelli della probanda. La sorella asintomatica è risultata portatrice di due varianti nel gene *NPC1L1*, che potrebbero avere avuto un ruolo "protettivo" nei confronti dell'espressione clinica della sitosterolemia, riducendo l'assorbimento intestinale del colesterolo (32). Convincenti in merito sono gli studi condotti sui topi *Abcg5/g8*(-/-) (topi sitosterolemici) nei quali è stato inattivato il gene *NPC1L1* (vedi oltre).

Modello animale di sitosterolemia

Nel 2003 Hobbs e Cohen (33) hanno generato topi *knock out* per i geni *Abcg5* e *Abcg8* (topi *g5/g8*(-/-). Questi animali hanno un incremento di 2-3 volte dell'assorbimento intestinale dei fitosteroli che si associa ad incremento di 30 volte dei loro livelli plasmatici ed una notevole riduzione del colesterolo escreto con la bile. I livelli plasmatici di colesterolo sono ridotti del 50% negli animali alimentati con dieta normale, ma presentano un incremento di 2-18 volte dopo somministrazione di una dieta contenente colesterolo. L'eliminazione dei due geni *Abcg5/g8* (e la conseguente perdita del trasportatore *Abcg5/g8*) aumenta enormemente la risposta del colesterolo plasmatico al contenuto di colesterolo nella dieta. Questo studio enfatizza un aspetto importante riguardante i livelli plasmatici

di colesterolo nella sitosterolemia e come questa patologia potrebbe essere influenzata dalla quantità di colesterolo presente nella dieta, Questo concetto trova supporto nell'osservazione che topi *Abcg5/g8* (-/-) nei quali è stata indotta l'inattivazione del gene *NPC1L1* (*Npc1l1* (-/-) non accumulano fitosteroli nel sangue e nel fegato e non presentano ipercolesterolemia come invece si verifica nei topi sitosterolemici *Abcg5/g8* (-/-) alimentati con dieta contenente colesterolo (34).

Alcune ulteriori osservazioni nei topi depongono per una maggiore efficienza di trasporto sterolico dell'etero-dimero *Abcg5/g8* epato-biliare rispetto a quello intestinale. Berge et al. (13) nell'iniziale studio sulla caratterizzazione geneticomolecolare di alcuni pazienti affetti da sitosterolemia avevano anche osservato che nei topi alimentati con dieta ricca in colesterolo l'mRNA per *Abcg5* e *Abcg8* aumentava di circa 2 volte nell'intestino e >3 volte nel fegato, suggerendo un ruolo predominante epatico nel mantenimento dell'omeostasi degli steroli. Questa ipotesi ha trovato conferma in uno studio molto recente condotto su tre modelli animali di topi che presentavano rispettivamente:

- 1) inattivazione genica totale *Abcg5/g8* (-/-);
- 2) inattivazione genica *Abcg5/g8* intestinale (-/-);
- 3) inattivazione genica *Abcg5/g8* epatica (-/-).

Nei topi *Abcg5/g8* intestinale (-/-) l'eccesso di assorbimento degli steroli vegetali veniva totalmente contrastato dall'aumentata secrezione degli steroli nella bile da parte delle proteine *Abcg5/g8* epatiche presenti e funzionalmente attive (+/+), mentre nei topi con *Abcg5/g8* epatiche (-/-) si realizzava un notevole accumulo di steroli nel fegato e nel plasma (35). Questi riscontri sperimentali in modelli animali supportano e

sono esplicitivi di quanto riportato da Mietinen et al. (36) riguardo la completa remissione della patologia in un giovane paziente sitosterolemico cirrotico dopo trapianto di fegato, in quanto le proteine ABCG5/G8 epatiche (+/+) (del fegato trapiantato) erano in grado di compensare l'eccesso di assorbimento intestinale di steroli da difetto ABCG5/G8 degli enterociti.

Terapia dietetica e farmacologica della Sitosterolemia

Il principale obiettivo della terapia dietetica e farmacologica dei pazienti affetti da sitosterolemia è la drastica riduzione delle concentrazioni plasmatiche di colesterolo e fitosteroli onde prevenire o ridurre la formazione della xantomatosi cutanea e tendinea, le complicanze artropatiche, il possibile sviluppo dell'arteriopatia aterosclerotica e le alterazioni eritrocitarie e piastriniche. Il primo approccio terapeutico consiste nella restrizione dietetica degli alimenti ad elevato contenuto di colesterolo (latte materno nell'infante ed alimenti ad alto contenuto di grassi saturi e colesterolo dopo lo svezzamento) e di fitosteroli (in particolare oli vegetali, margarine, pistacchi, noci, nocciole, mandorle, alcuni semi, soia, avocado, cioccolato fondente arricchito con fitosteroli dell'olio di palma, frumento integrale e derivati, molluschi contenenti alte concentrazioni di brassicasterolo derivante dalle alghe ingerite) (Tabella 1). Tra i cereali riso, segale e farina di mais sono da preferire al frumento integrale e suoi derivati. Tuttavia, la drastica riduzione dell'apporto dietetico di colesterolo e steroli vegetali, peraltro di non facile attuazione per la scarsa palatabilità, risulta in media in un decremento relativamente modesto (circa 30%) della concentrazione plasmatica di fitosteroli (12). In una nostra recente osservazione

di un paziente di 7 anni, eterozigote composto per due mutazioni nonsense del gene ABCG8 (Ser107* e Trp361*), trattato a lungo termine con la sola dieta a contenuto ristretto in colesterolo (90 mg/die) e fitosteroli (145 mg/die) abbiamo registrato una riduzione della concentrazione plasmatica di steroli totali (colesterolo + fitosteroli) del 67% e del sitosterolo del 40% (24). La terapia farmacologica, associabile a quella dietetica, si basa sull'impiego di sequestranti degli acidi biliari, come la colestiramina, o dell'ezetimibe, specifico inibitore dell'assorbimento intestinale digiuno-ileale degli steroli. La terapia con inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine) non trova indicazione nella terapia della sitosterolemia dato che nella maggior parte dei pazienti di età >10 anni o comunque in fase post-puberale la sintesi epatica di colesterolo è già soppressa dalla elevata concentrazione di fitosteroli nell'epatocita (5, 12, 37). La colestiramina, come altri sequestranti, si lega agli acidi biliari nel lume ileale e ne favorisce l'escrezione fecale interrompendo la loro circolazione entero-epatica cui consegue un incrementato influsso di colesterolo e altri steroli dal fegato al canalicolo biliare. La riduzione della concentrazione di steroli nell'epatocita induce un aumento della loro clearance dalla circolazione. In alcuni studi la somministrazione di colestiramina in pazienti sitosterolemici, a dosi variabili da 4 a 12 g/die, ha indotto una riduzione del 35-60% della concentrazione plasmatica di fitosteroli associata ad una più consistente riduzione del colesterolo (40-80%) ed una regressione della xantomatosi cutanea e tendinea. In altri studi tuttavia la risposta al trattamento è risultata scarsamente efficace in relazione alla scarsa aderenza alla terapia spesso giustificata dalla sgradevole palatabilità e dagli effetti collaterali, prevalentemente ga-

strointestinali, e dall'interferenza con l'assorbimento delle vitamine liposolubili (5, 11, 12). La disponibilità dal 2004 della nuova molecola ezetimibe (38) ha comportato un notevole progresso qualitativo nella terapia farmacologica della sitosterolemia (consegnando alla storia passata di questa patologia una metodologia terapeutica invasiva come il parziale *bypass* ileale utilizzato in alcuni pazienti verso la fine degli anni '80) (11, 12), circa 10 anni prima dell'identificazione delle basi geneticomolecolari della sitosterolemia. L'ezetimibe, alla dose standard di 10 mg/die, dopo attivazione epatica della molecola mediante glucuronidazione, che ne aumenta l'efficacia, si lega al trasportatore transmembrana NPC1L1 localizzato sul versante luminale degli enterociti duodeno-digiuno-ileali e sulla membrana del canalicolo biliare inibendo per il 50-60% l'assorbimento intestinale del colesterolo e degli steroli vegetali e il loro riassorbimento dal canalicolo biliare all'epatocita. In un primo consistente studio di ezetimibe contro placebo in due gruppi di pazienti sitosterolemici (30 vs 7, 86,5% di età \geq 18 anni) trattati per 8 settimane, Salen et al. (38) hanno riportato significative variazioni degli steroli plasmatici analizzati mediante separazione gas-cromatografica (sitosterolo -21,0%, campesterolo -24,3%, colesterolo LDL -13,6%, steroli totali -8,7%) associate con una tendenza alla riduzione dello spessore degli xantomi tendinei achillei e con modesti e transitori effetti collaterali gastrointestinali. Un successivo studio a lungo termine, condotto in 21 pazienti prevalentemente adulti e trattati per 2 anni con ezetimibe 10 mg/die, ha dimostrato una maggiore e costante riduzione degli steroli plasmatici (sitosterolo -43,9%, campesterolo -50,8%, steroli totali -10,3%) con modesti e transitori effetti collaterali (infezioni laringo-tracheali, cefalea, vertigini,

dolori addominali) (39). Il trattamento con ezetimibe, riducendo la concentrazione plasmatica ed eritrocitaria di fitosteroli, corregge la stomatocitosi, la tendenza all'anemia emolitica, normalizza il volume delle piastrine e ne aumenta il numero riducendo il rischio emorragico (40). La nostra personale esperienza è relativa ad una bambina iraniana di 10 anni che presentava xantomi tuberosi e tendinei, valori plasmatici di steroli totali di 392 mg/dl e di sitosterolo di 18 mg/dl ed era omozigote per una mutazione non senso (Arg446*) del gene *ABCG5* (23). La paziente, trattata per oltre 10 anni con opportuna dieta ed ezetimibe, ha presentato una rapida e costante riduzione della sterolemia totale del 48-50% e della sitosterolemia del 40%, una scomparsa della xantomatosi cutanea e tendinea ed un modesto incremento del massimo spessore medio-intimale carotideo da 0,43 mm a 0,50 mm nel corso degli anni, con ottima tolleranza alla terapia farmacologica (dati non pubblicati). Recentemente abbiamo effettuato la diagnosi genetico-molecolare di una bimba italo-cinese di 2 anni che presentava xantomi piani e tuberosi, una sterolemia totale di 770 mg/dl ed una sitosterolemia di 7,9 mg/dl. La bimba è risultata eterozigote composta per due mutazioni nonsense del gene *ABCG5* (Gln251* e Arg446*) e trattata con dieta a basso contenuto in grassi (12%), in colesterolo (70 mg/die) e fitosteroli (55 mg/die) associata ad ezetimibe; nel corso dei 18 mesi di osservazione il livello plasmatico degli steroli totali si è ridotto del 76%, ma il livello di sitosterolo soltanto del 6%, peraltro con la totale scomparsa della xantomatosi (24). Nonostante gli ottimi risultati ottenuti in vari studi con ezetimibe, in nessun caso è stata ottenuta la normalizzazione dei livelli plasmatici di fitosteroli anche nei trattamenti a lungo termine (17). La terapia combina-

ta colestiramina ed ezetimibe, pur inducendo una maggiore riduzione del sitosterolo e del campesterolo (~50%), non normalizza i livelli plasmatici a fronte comunque di alcuni benefici clinici, quali la regressione degli xantomi, la correzione della trombocitopenia e l'apparente regressione di alcune alterazioni cardiovascolari (41). Degna di nota è la scarsa o assente risposta terapeutica all'ezetimibe, in particolare sui livelli plasmatici di fitosteroli, segnalata in alcuni pazienti nel corso dei primi 2 anni di vita e prevalentemente attribuita ad immaturità del sistema di glucuronidazione epatica del farma-

Promemoria sulla Sitosterolemia

- La sitosterolemia è un raro disordine genetico a trasmissione recessiva associato ad aumentati livelli di steroli vegetali (fitosteroli) nel plasma e in alcuni tessuti.
- Le manifestazioni cliniche includono xantomi, artralgie/artriti, trombocitopenia con megacariocitosi, occasionali crisi emolitiche con stomatocitosi e possibile predisposizione all'aterosclerosi prematura. I livelli plasmatici di colesterolo sono variabili, da estremamente elevati come nell'FH-omozigote, a moderatamente elevati o normali.
- Il difetto genetico consiste nella perdita di funzione del trasportatore dimerico *ABCG5/G8* che è responsabile dell'espulsione dei fitosteroli e del colesterolo dall'enterocita al lume intestinale e dall'epitelio del canalicolo biliare.
- La perdita di funzione del trasportatore *ABCG5/G8* è dovuta a mutazioni bi-alleliche nel gene *ABCG5* o nel gene *ABCG8*.
- Elevati livelli plasmatici di fitosteroli superiori a 10 mg/dl (valori normali <1 mg/dl) sono suggestivi di sitosterolemia.
- Il dosaggio dei fitosteroli nel plasma richiede l'impiego di metodologie specifiche (es. gas cromatografia-spettrometria di massa) per differenziare i fitosteroli dal colesterolo.
- La dieta con ridotti livelli di steroli vegetali e colesterolo e il trattamento farmacologico con ezetimibe risultano essere efficaci non solo nel ridurre i livelli plasmatici di fitosteroli e di colesterolo, ma anche nell'indurre la scomparsa degli xantomi.

co durante la prima infanzia (17). In relazione alla supposta predisposizione all'aterosclerosi prematura nei pazienti con sitosterolemia, una recente analisi del quadro lipoproteico in sitosterolemici in trattamento con ezetimibe sembra deporre per un effetto anti-aterogeno del farmaco correlato con variazioni compositive delle sottoclassi lipoproteiche; in particolare, riduzione dei fitosteroli del 36,4% e del co-

lesterolo del 13,7%, riduzione degli steroli LDL del 22,7% ed aumento degli steroli HDL del 25,5%, riduzione della massa di steroli nelle VLDL di grandi dimensioni, nelle VLDL remnants e nelle grandi IDL ed aumento della massa sterolica nelle HDL di grandi ed intermedie dimensioni, in assenza di modificazioni delle sottoclassi LDL di grandi ed intermedie dimensioni (42).

RIASSUNTO

La Sitosterolemia è considerata un raro disordine genetico a trasmissione autosomica recessiva, la cui base fisiopatologica è rappresentata da un difetto di funzione della via metabolica che previene l'assorbimento intestinale e la ritenzione di steroli vegetali (fitosteroli e fitostanoli) nell'organismo. Le manifestazioni cliniche sono variabili:

1. simili, in alcuni casi, a quelle presenti nella ipercolesterolemia familiare (FH) classica, come gli xantomi cutanei e tendinei, elevati livelli di LDL-colesterolo e la predisposizione allo sviluppo della cardiopatia ischemica prematura su base aterosclerotica;
2. quasi asintomatiche in altri casi con normocolesterolemia.

Altre manifestazioni comprendono artralgie/artriti, emorragie per trombocitopenia con macrocitosi e occasionali crisi emolitiche con stomatocitosi.

I geni coinvolti nella sitosterolemia sono il gene *ABCG5* (codificante la proteina sterolina-1 o ABCG5) ed il gene *ABCG8* (codificante la proteina sterolina-2 o ABCG8), due geni adiacenti localizzati sul cromosoma 2. La proteina ABCG5 e la proteina ABCG8 formano un etero-dimero che funziona come trasportatore di membrana (trasportatore ABCG5/G8) responsabile dell'espulsione di fitosteroli e, in misura minore, di colesterolo dall'enterocita al lume intestinale e dall'epatocita al canalicolo biliare. La perdita di funzione di questo trasportatore si traduce nell'accumulo di fitosteroli nel sangue e in alcuni tessuti. Fino ad oggi sono stati riportati più di 170 casi di sitosterolemia, per la maggior parte caratterizzati a livello genetico-molecolare. La prevalenza della sitosterolemia non è nota; il dosaggio dei fitosteroli plasmatici su un ampio campione di popolazione sembra indicare una frequenza di individui con livelli plasmatici di sitosteroli compatibili con la diagnosi di sitosterolemia, pari allo 0,5 per 1.000. Obiettivo di questa rassegna è un aggiornamento riguardante gli aspetti clinici, fisiopatologici e genetico-molecolari, nonché il trattamento dietetico e farmacologico della sitosterolemia.

Parole chiave: *Sitosterolemia; assorbimento degli steroli; xantomatosi; ipercolesterolemia; ezetimibe.*

Bibliografia

1. Bhattacharyya AK, Connor WE. Beta-sitosterolemia and xanthomatosis. A newly described lipid storage disease in two sisters, *J Clin Invest.* 1974; 53: 1033-1043.
2. Beaty TH, Kwiterovich PO Jr, Khoury MJ, et al. Genetic analysis of plasma sitosterol, apoprotein B, and lipoproteins in a large Amish pedigree with sitosterolemia. *Am J Hum Genet.* 1986; 38: 492-504.
3. Bhattacharyya AK, Connor WE, Lin DS, et al. Sluggish sitosterol turnover and hepatic failure to excrete sitosterol into bile cause expansion of body pool of sitosterol in patients with sitosterolemia and xanthomatosis. *Arterioscler Thromb.* 1991; 11: 1287-1294.
4. Salen G, Tint GS, Shefer S, Shore V, Nguyen L. Increased sitosterol absorption is offset by rapid elimination to prevent accumulation in heterozygotes with sitosterolemia. *Arterioscler Thromb.* 1992; 12: 563-568.
5. Othman RA, Myrie SB, Jones PJ. Non-cholesterol sterols and cholesterol metabolism in sitos-

- terolemia. *Atherosclerosis*. 2013; 231: 291-299.
6. Chan YM, Varady KA, Lin Y, et al. Plasma concentrations of plant sterols: physiology and relationship with coronary heart disease. *Nutr Rev*. 2006; 64: 385-402.
 7. Salen G, Batta AK, Tint GS, et al. Inverse relationship between plasma cholestanol concentrations and bile acid synthesis in sitosterolemia. *J Lipid Res*. 1994; 35: 1878-1887.
 8. Brown JM, Yu L. Protein mediators of Sterol transport across intestinal brush border membrane. *Subcell Biochem*. 2010; 51: 337-380.
 9. Yu XH, Qian K, Jiang N, et al. ABCG5/ABCG8 in cholesterol excretion and atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 2014; 428: 82-88.
 10. Gylling H, Simonen P. Phytosterols, Phytostanols, and Lipoprotein Metabolism, *Nutrients*. 2015; 7: 7965-7977.
 11. Ajagbe BO, Othman RA, Myrie SB. Plant Sterols, Stanols, and Sitosterolemia. *J AOAC Int*. 2015; 98: 716-723.
 12. Yoo EG. Sitosterolemia: a review and update of pathophysiology, clinical spectrum, diagnosis, and management, *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016; 21: 7-14.
 13. Berge KE, Tian H, Graf GA, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science*. 2000; 290: 1771-1775.
 14. Lee MH, Lu K, Hazard S, Yu H, et al. Identification of a gene, ABCG5, important in the regulation of dietary cholesterol absorption. *Nat Genet*. 2001; 27: 79-83.
 15. Lu K, Lee MH, Hazard S, et al. Two genes that map to the STSL locus cause sitosterolemia: genomic structure and spectrum of mutations involving sterolin-1 and sterolin-2, encoded by ABCG5 and ABCG8, respectively. *Am J Hum Genet*. 2001; 69: 278-290.
 16. Rios J, Stein E, Shendure J, et al. Identification by whole-genome resequencing of gene defect responsible for severe hypercholesterolemia. *Hum Mol Genet*. 2010; 19: 4313-4318.
 17. Niu DM, Chong KW, Hsu JH, et al. Clinical observations, molecular genetic analysis, and treatment of sitosterolemia in infants and children. *J Inherit Metab Dis*. 2010; 33: 437-443.
 18. Park JH, Chung IH, Kim DH, et al. Sitosterolemia presenting with severe hypercholesterolemia and intertriginous xanthomas in a breastfed infant: case report and brief review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: 1512-1518.
 19. Tada H, Kawashiri MA, Takata M, et al. Infantile Cases of Sitosterolaemia with Novel Mutations in the ABCG5 Gene: Extreme Hypercholesterolaemia is Exacerbated by Breastfeeding. *JIMD Rep*. 2015; 21:115-122.
 20. Tada H, Kawashiri MA, Okada H, et al. A Rare Coincidence of Sitosterolemia and Familial Mediterranean Fever Identified by Whole Exome Sequencing. *J Atheroscler Thromb*. 2016; 23: 884-890.
 21. Renner C, Connor WE, Steiner RD. Sitosterolemia Presenting as Pseudohomozygous Familial Hypercholesterolemia. *Clin Med Res*. 2016; 14: 103-108.
 22. Ono S, Matsuda J, Saito A, Yamamoto T, et al. A case of sitosterolemia due to compound heterozygous mutations in ABCG5: clinical features and treatment outcomes obtained with colestimide and ezetimibe. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2017; 26: 17-23.
 23. Mannucci L, Guardamagna O, Bertucci P, et al. Beta-sitosterolaemia: a new nonsense mutation in the ABCG5 gene. *Eur J Clin Invest*. 2007; 37: 997-1000.
 24. Buonomo PS, Iughetti L, Pisciotta L, et al. Timely diagnosis of sitosterolemia by next generation sequencing in two children with severe hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2017; 262: 71-77.
 25. Patel MD, Thompson PD. Phytosterols and vascular disease. *Atherosclerosis*. 2006; 186: 12-19.
 26. Hansel B, Carrié A, Brun-Druc N, et al. Premature atherosclerosis is not systematic in phytosterolemic patients: severe hypercholesterolemia as a confounding factor in five subjects. *Atherosclerosis*. 2014; 234: 162-168.
 27. Horenstein RB, Mitchell BD, Post WS, et al. The ABCG8 G574R variant, serum plant sterol levels, and cardiovascular disease risk in the Old Order Amish. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013; 33: 413-419.
 28. Brinton EA, Hopkins PN, Hegele RA, et al. The association between hypercholesterolemia and sitosterolemia, and report of a sitosterolemia kindred. *J Clin Lipidol*. 2018; 12: 152-161.
 29. Berge KE, von Bergmann K, Lutjohann D, et al. Heritability of plasma noncholesterol sterols and relationship to DNA sequence polymorphism in ABCG5 and ABCG8. *J Lipid Res*. 2002; 43: 486-494.
 30. Jakulj L, Vissers MN, Tanck MW, et al. ABCG5/G8 polymorphisms and markers of cholesterol metabolism: systematic review and meta-analysis. *J Lipid Res*. 2010; 51: 3016-3023.
 31. Stender S, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. The ABCG5/8 cholesterol transporter and myocardial infarction versus gallstone disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 2121-2128.
 32. Hu M, Yuen YP, Kwok JS, et al. Potential effects of NPC1L1 polymorphisms in protecting against clinical disease in a Chinese family with sitoste-

- rolaemia. *J Atheroscler Thromb.* 2014; 21: 989-995.
33. Yu L, Hammer RE, Li-Hawkins J, et al. Disruption of *Abcg5* and *Abcg8* in mice reveals their crucial role in biliary cholesterol secretion. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99: 16237-16242.
 34. Tang W, Ma Y, Jia L, et al. Genetic inactivation of *NPC1L1* protects against sitosterolemia in mice lacking *ABCG5/ABCG8*. *J Lipid Res.* 2009; 50: 293-300.
 35. Wang J, Mitsche MA, Lütjohann D, et al. Relative roles of *ABCG5/ABCG8* in liver and intestine. *J Lipid Res.* 2015; 56: 319-330.
 36. Miettinen TA, Klett EL, Gylling H, et al. Liver transplantation in a patient with sitosterolemia and cirrhosis. *Gastroenterology.* 2006; 130: 542-547.
 37. Mymin D, Salen G, Triggs-Raine B, et al. The natural history of phytosterolemia: observations on its homeostasis. *Atherosclerosis.* 2018; 269: 122-128.
 38. Salen G, von Bergmann K, Lütjohann D, et al. Muticenter Sitosterolemia Study Group. Ezetimibe effectively reduces plasma plant sterols in patients with sitosterolemia. *Circulation.* 2004; 109: 966-971.
 39. Lütjohann D, von 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. *Int J Clin Pract.* 2008; 62: 1499-1510.
 40. Othman RA, Myrie SB, Mymin D et al. Ezetimibe reduces plant sterol accumulation and favorably increases platelet count in sitosterolemia. *J Pediatr.* 2015; 166: 125-131.
 41. Salen G, Starc T, Sisk CM, Patel SB. Intestinal cholesterol absorption inhibitor ezetimibe added to cholestyramine for sitosterolemia and xanthomatosis. *Gastroenterology.* 2006; 130: 1853-1857.
 42. Othman RA, Myrie SB, Mymin D, et al. Effect of ezetimibe on low- and high-density lipoprotein subclasses in sitosterolemia. *Atherosclerosis.* 2017; 260: 27-33.