

# **ΝΕΑΡΗ ΓΥΝΑΙΚΑ ΜΕ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ**

**ΒΑΣΙΛΗΣ ΤΣΙΜΙΧΟΔΗΜΟΣ , ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

Γυναίκα 48 ετών παραπέμπεται από το αιματολογικό εξωτερικό ιατρείο όπου διερευνούνταν για θρομβοπενία γνωστή από πολλών ετών.

**Ατομικό αναμνηστικό:** σε ηλικία 42 ετών η ασθενής εμφάνισε στηθάγχη και υπεβλήθη σε PTCA. Χωρίς γνωστούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου πλην υπερχοληστερολαιμίας (μέγιστη τιμή ολικής χοληστερόλης 270 mg/dl)

**Οικογενειακό ιστορικό:** ελεύθερο

**Φαρμακευτική αγωγή:** βισοπρολόλη 5 mg X 1, ασπιρίνη 100 mg X 1, ροσουβαστατίνη 20 mg X 1 (με σύσταση του γιατρού της η ασθενής λάμβανε καθημερινά σκεύασμα φυτικών στερολών)

**Φυσική εξέταση:** ήπια σπληνομεγαλία, χωρίς ξανθώματα, ξανθελάσματα ή πάχυνση των τενόντων

**Εργαστηριακός έλεγχος:**

**Hct: 37%**

Hb: 11.6 g/dl

WBC: 5500 /μl

**Plt: 93000 /μl**

ΤΚΕ: 10 mm/h

**ΔΕΚ% 4.9**

**ΔΕΚ# 192600**

Glc: 82 mg/dl

Ure: 23 mg/dl

Cre: 0.8 mg/dl

UA: 5 mg/dl

**TBL: 1.2 mg/dl**

**DBL: 0.22 mg/dl**

TPR: 7.1 g/dl

ALB: 4.3 g/dl

LDH: 226 U/l

AST: 37 IU/l

ALT: 38 IU/l

B12: 231 pg/ml

Tchol: 178 mg/dl

TRG: 86 mg/dl

HDL-C: 46 mg/dl

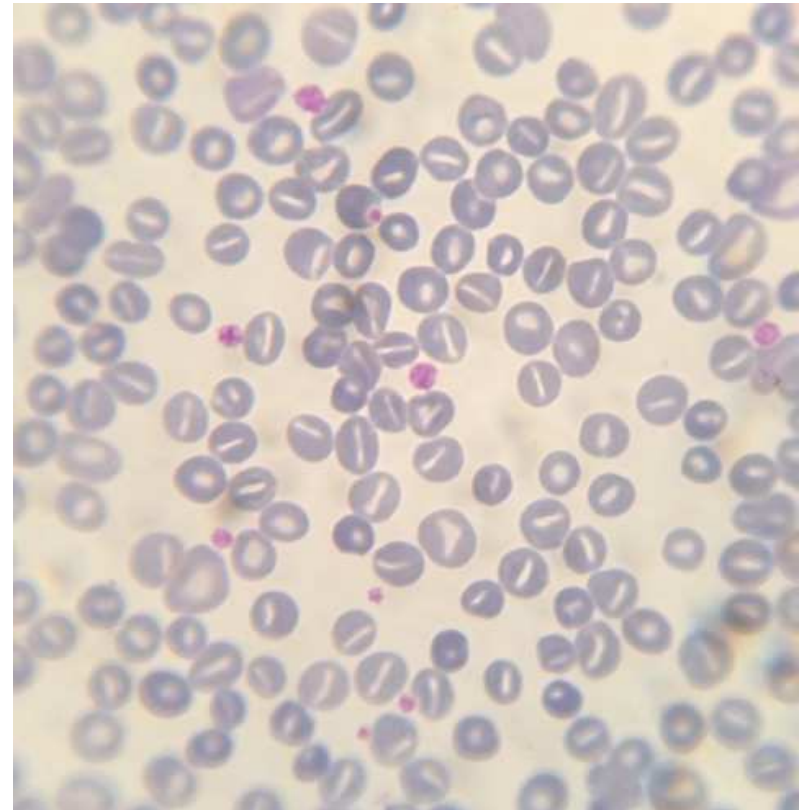
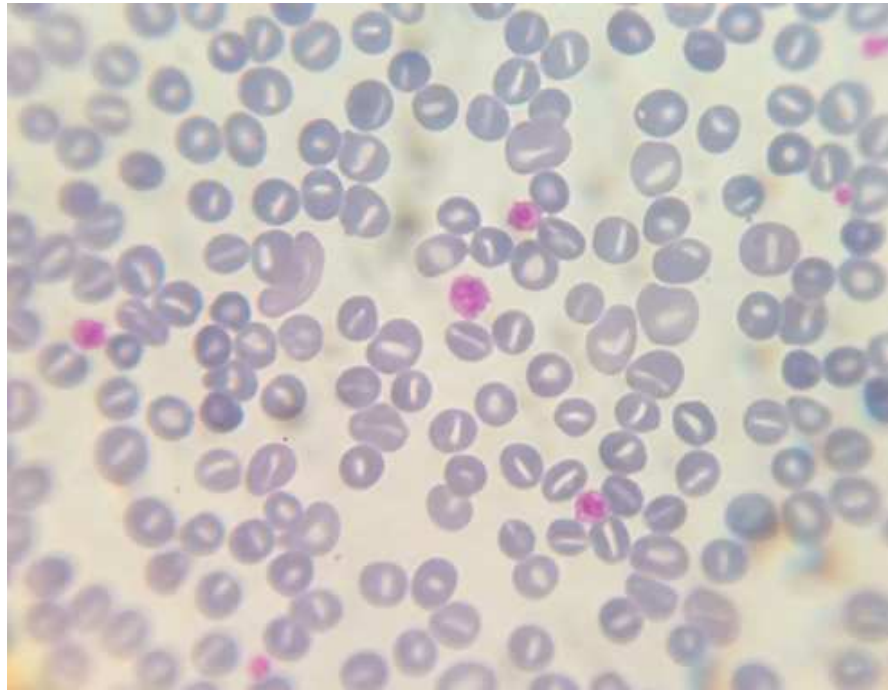
**LDL-C: 114 mg/dl**

H/Φ λευκωμάτων: κφ

Ανοσολογικός έλεγχος: κφ

U/S αχιλλείων τενόντων: κφ

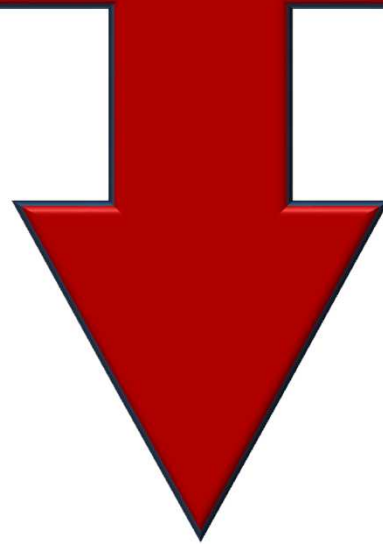
**Περιφερικό πλακάκι: μακροθρομβοπενία και στοματοκυττάρωση**



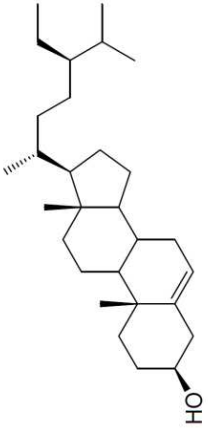
## **Αίτια στοματοκυττάρωσης:**

- **Κληρονομική στοματοκυττάρωση**
- **Σιτοστερολαιμία**
- **Κρυοδροκύττωση**
- **Οικογενής ψευδοϋπερκαλαιμία**
- **Rh-null disease**
- **Tangier disease**
- **Επίκτητη στοματοκυττάρωση (αλκαλοειδή της vinca, αλκοόλ, ηπατική νόσος)**

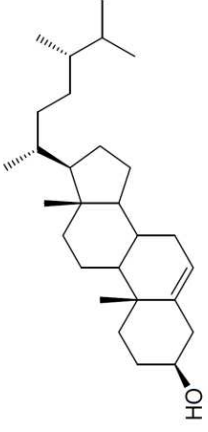
**στοματοκυττάρωση + μακροθρομβοπενία + πρώιμη ΚΑΝ**



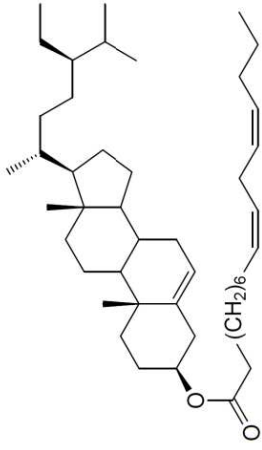
**σιτοστερολαιμία**



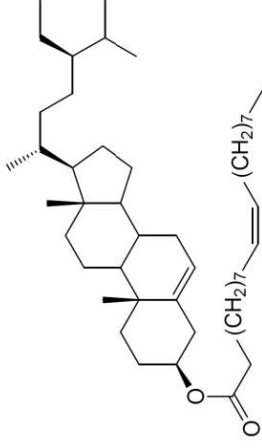
beta-sitosterol



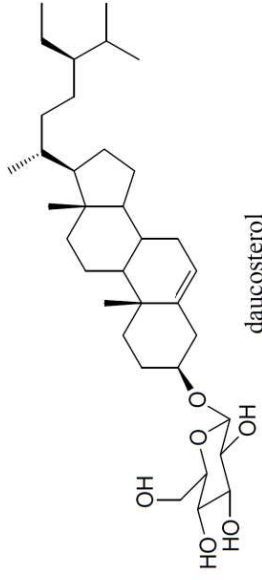
campesterol



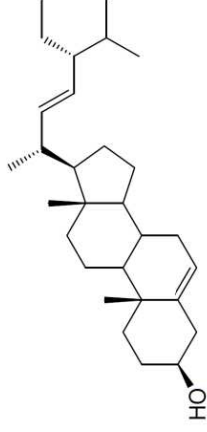
beta-sitosterol linoleate



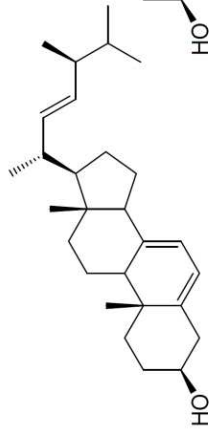
beta-sitosterol oleate



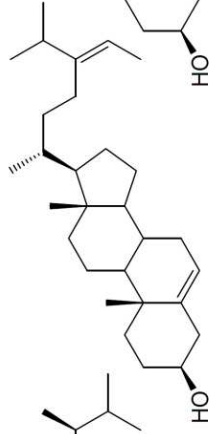
daucosterol



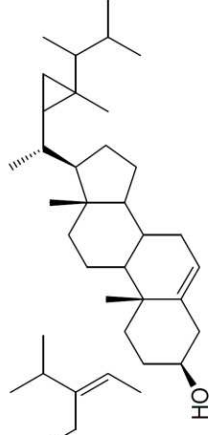
stigmasterol



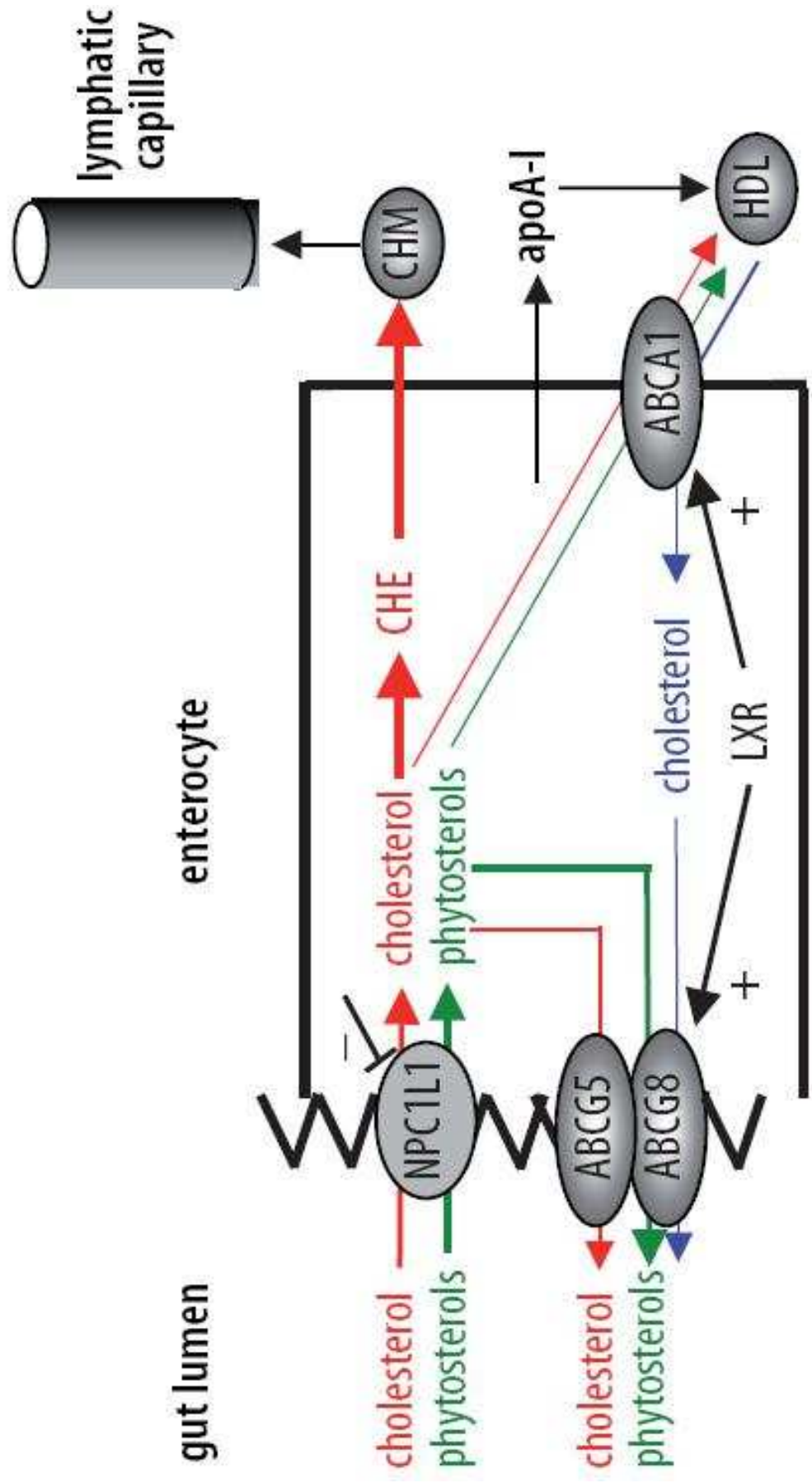
ergosterol



fucosterol



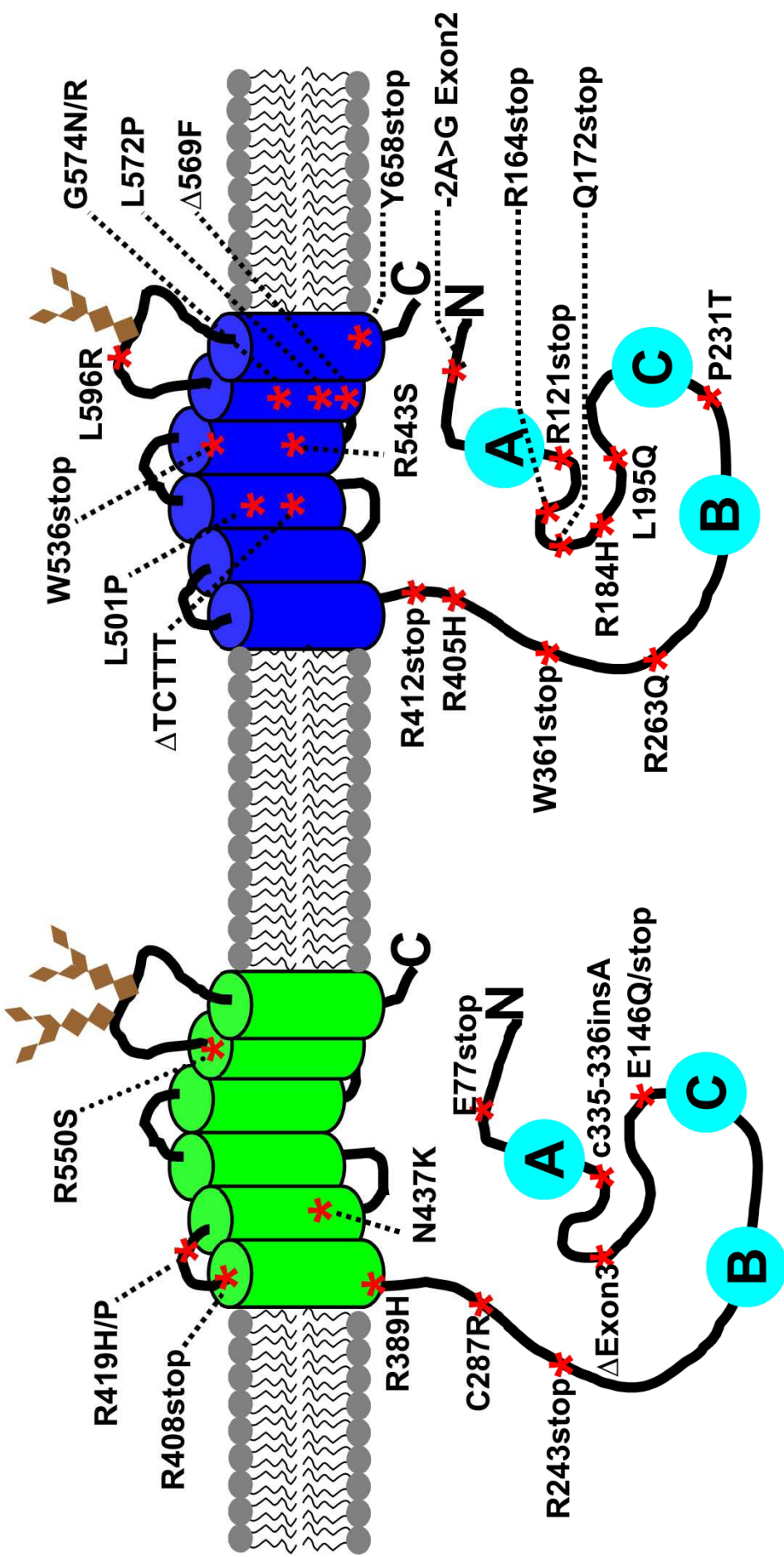
gorgosterol





# ABCG5

# ABCG8

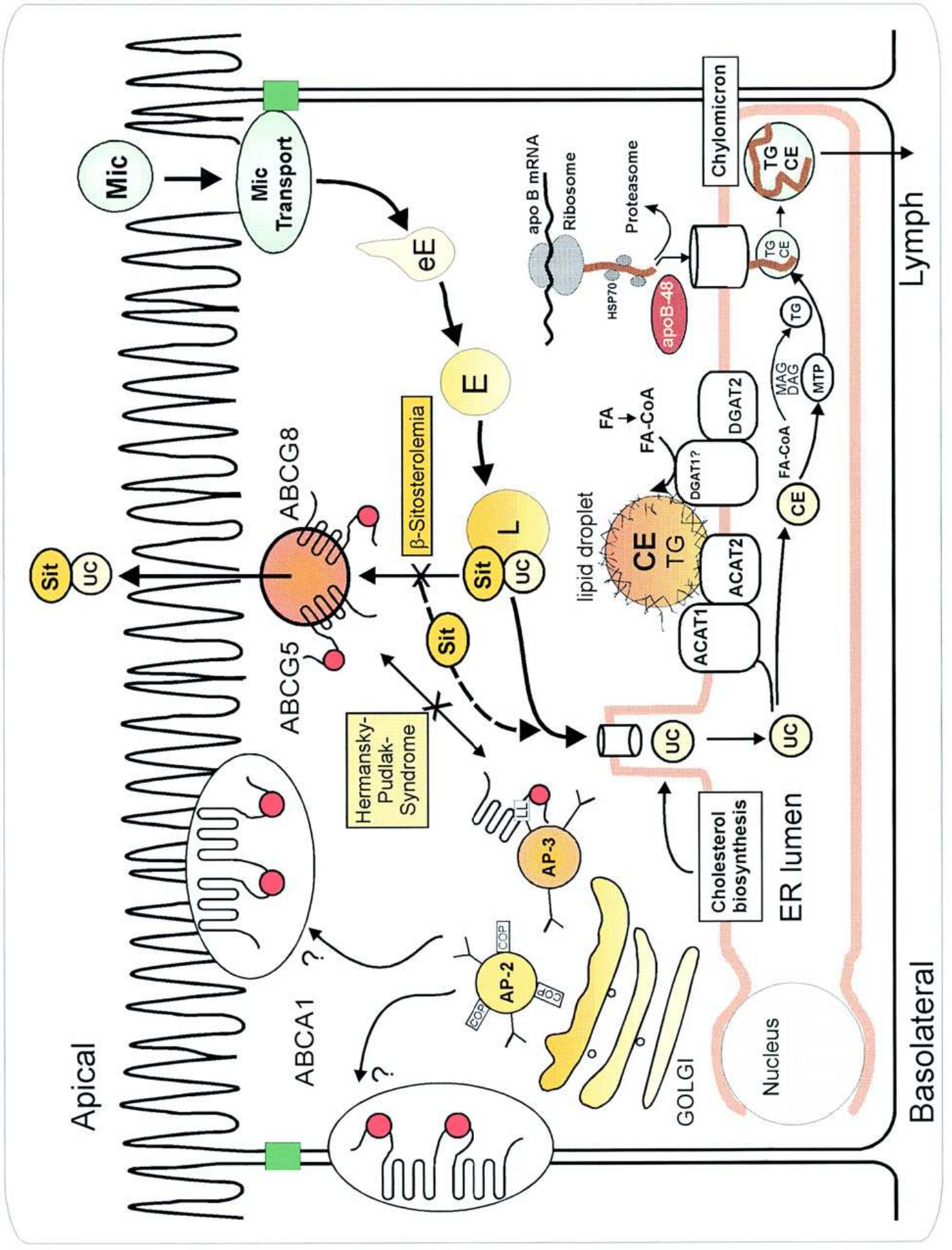


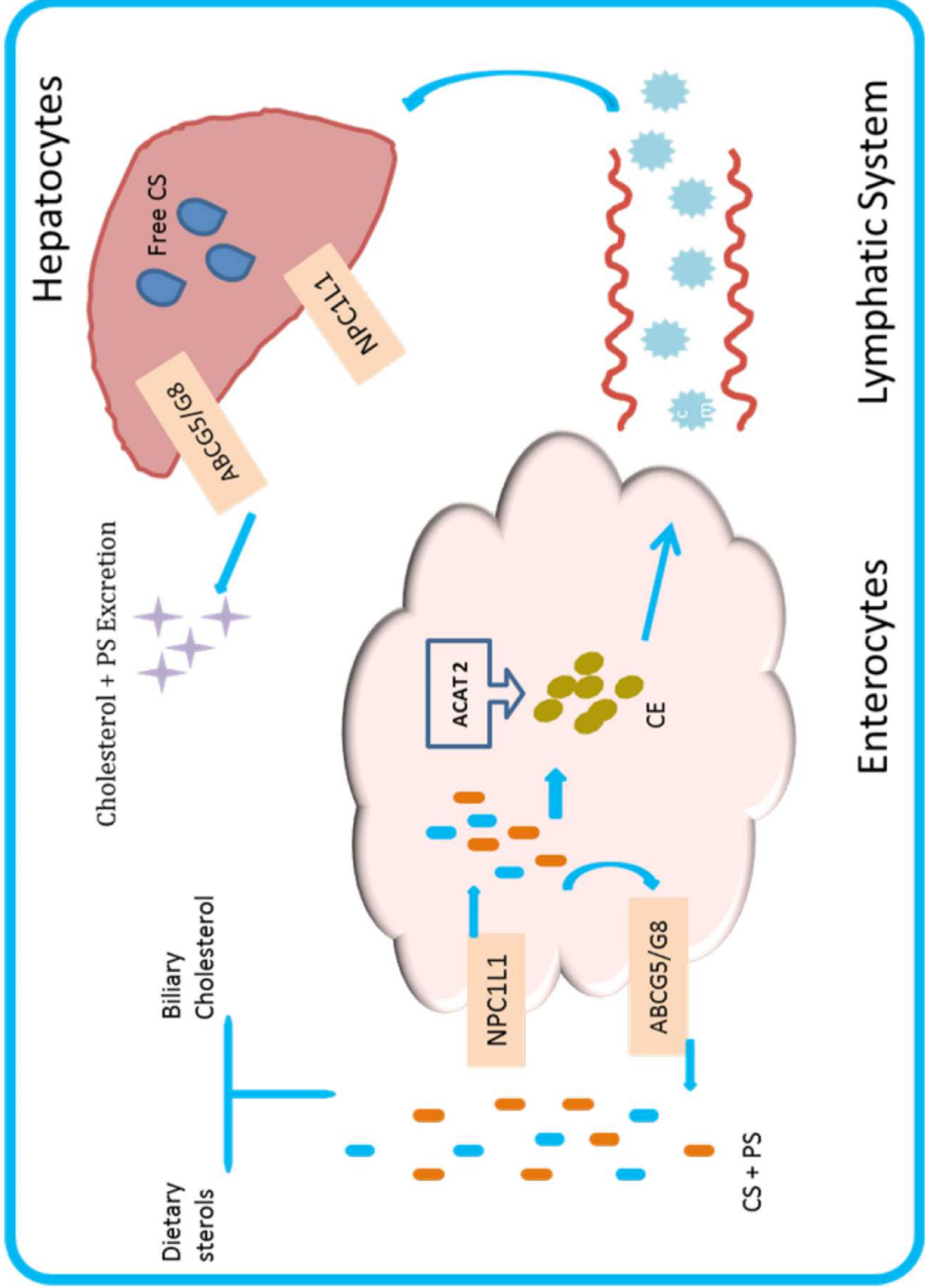
# Expression Patterns of ABCG5 and ABCG8 in Mouse Tissues



Lee MH et al. *Nat Genet* 2001;27:79-83.

Lu K et al. *Am J Hum Genet* 2001;69:278-290.

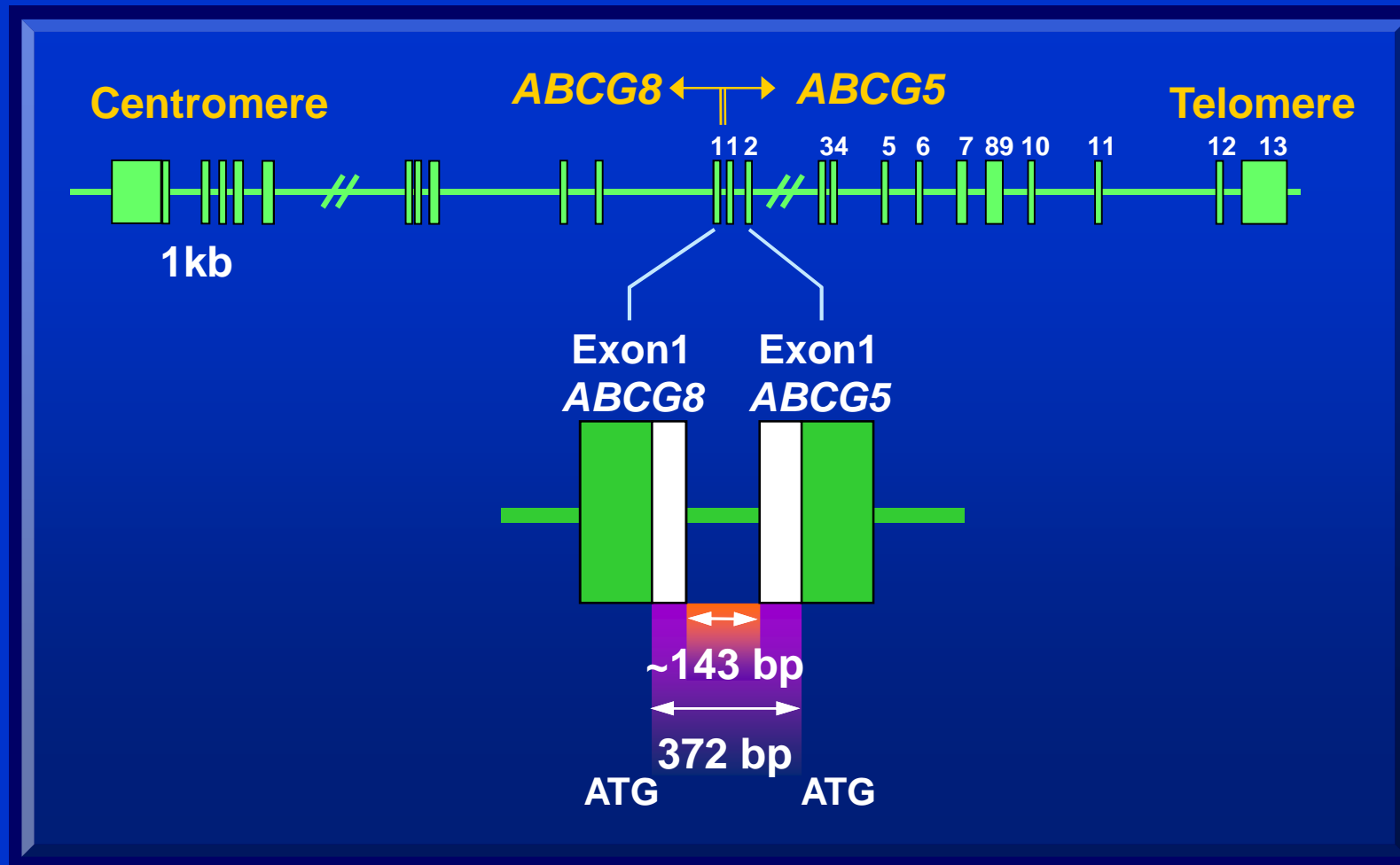




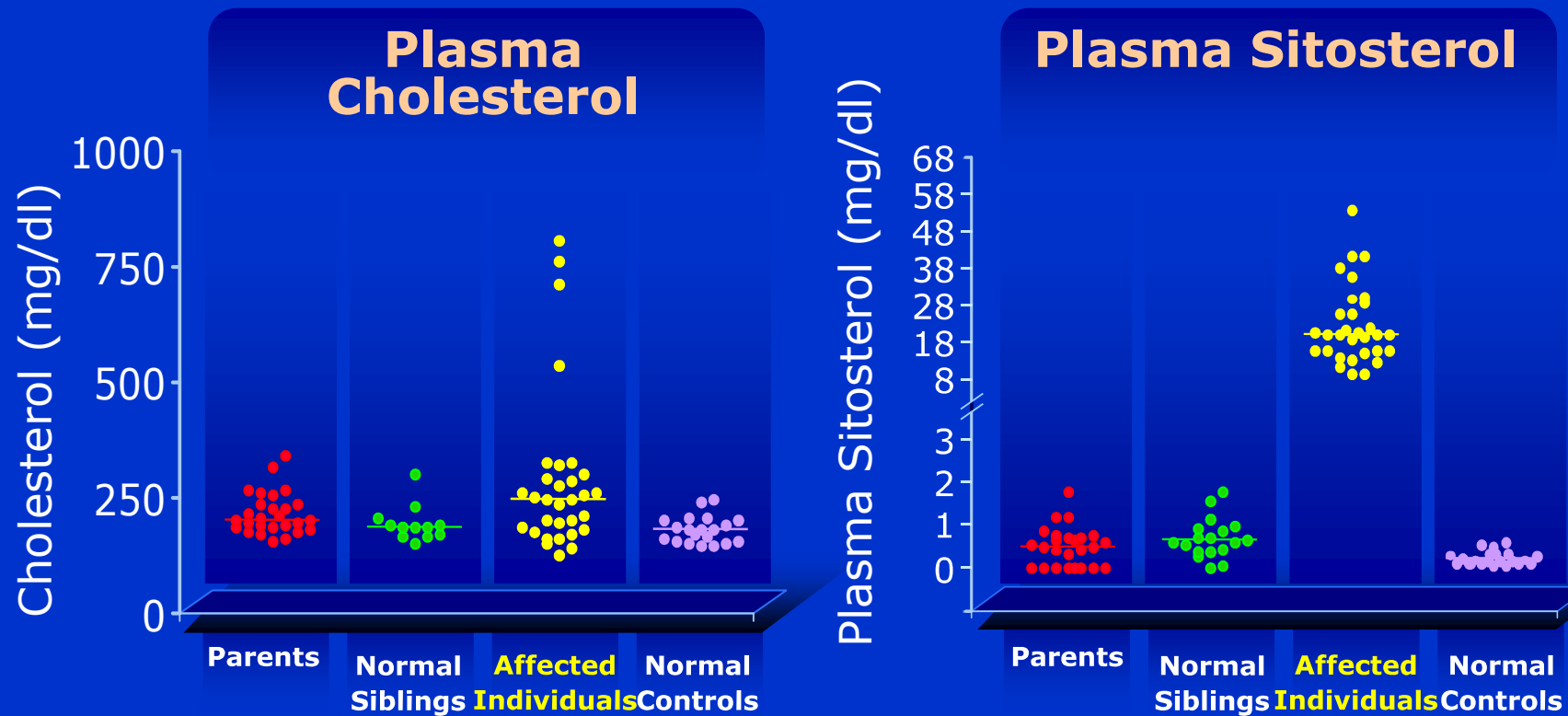
# Sitosterolemia

- Autosomal recessive, first described in 1974
- Diagnostically elevated plasma phytosterols
- Rare, <1:1,000,000 (~20 cases in US)
- Associated with premature atherosclerosis?
- Increased dietary sterol absorption and failure to excrete sterols into bile
- Need GC or HPLC to make diagnosis

# Gene Structures of ABCG5 (Sterolin-1) and ABCG8 (Sterolin-2)

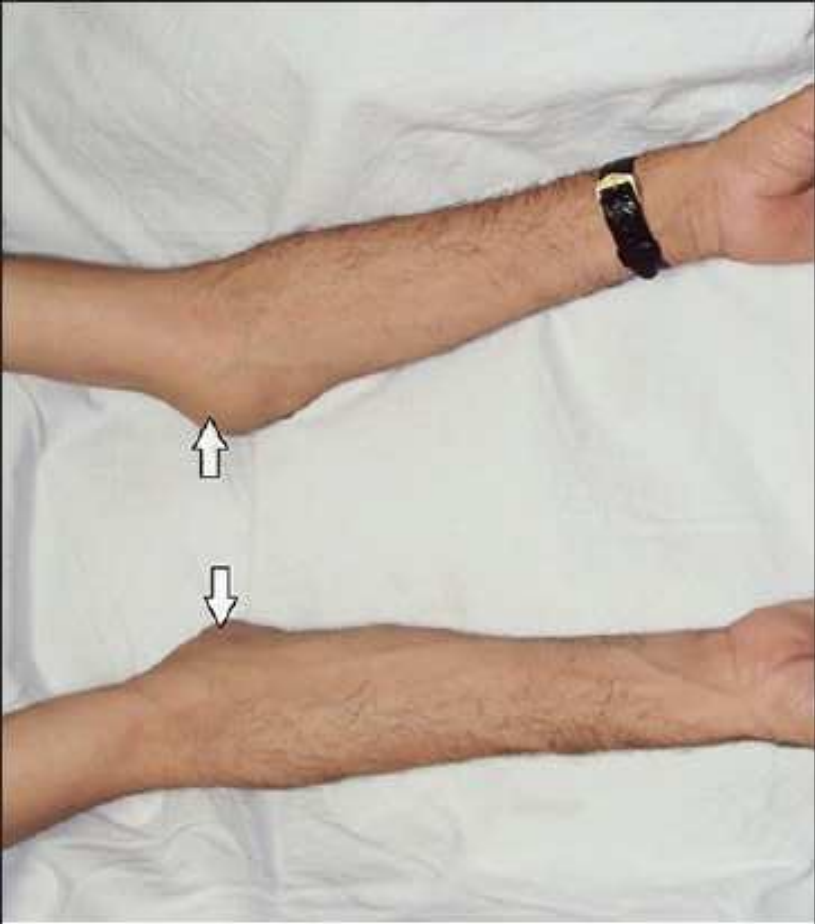


# Plasma Sitosterol and Cholesterol in Sitosterolemia







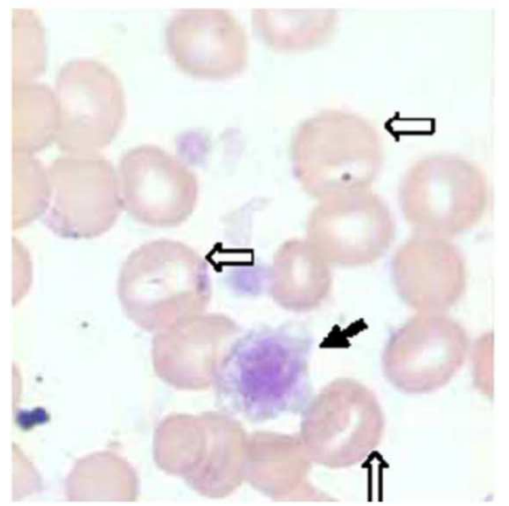
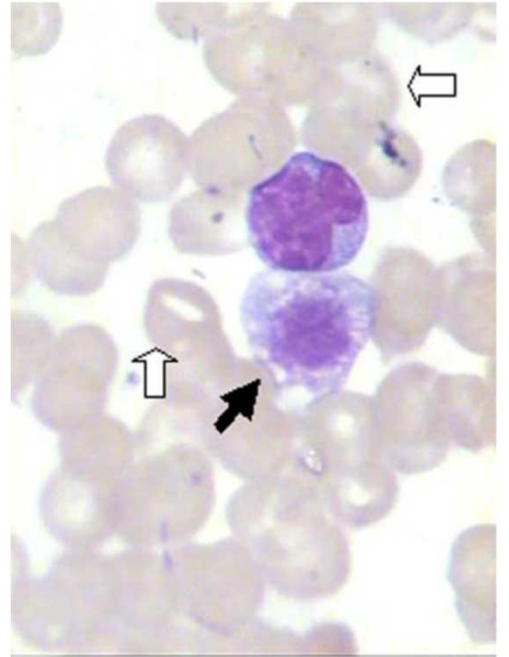
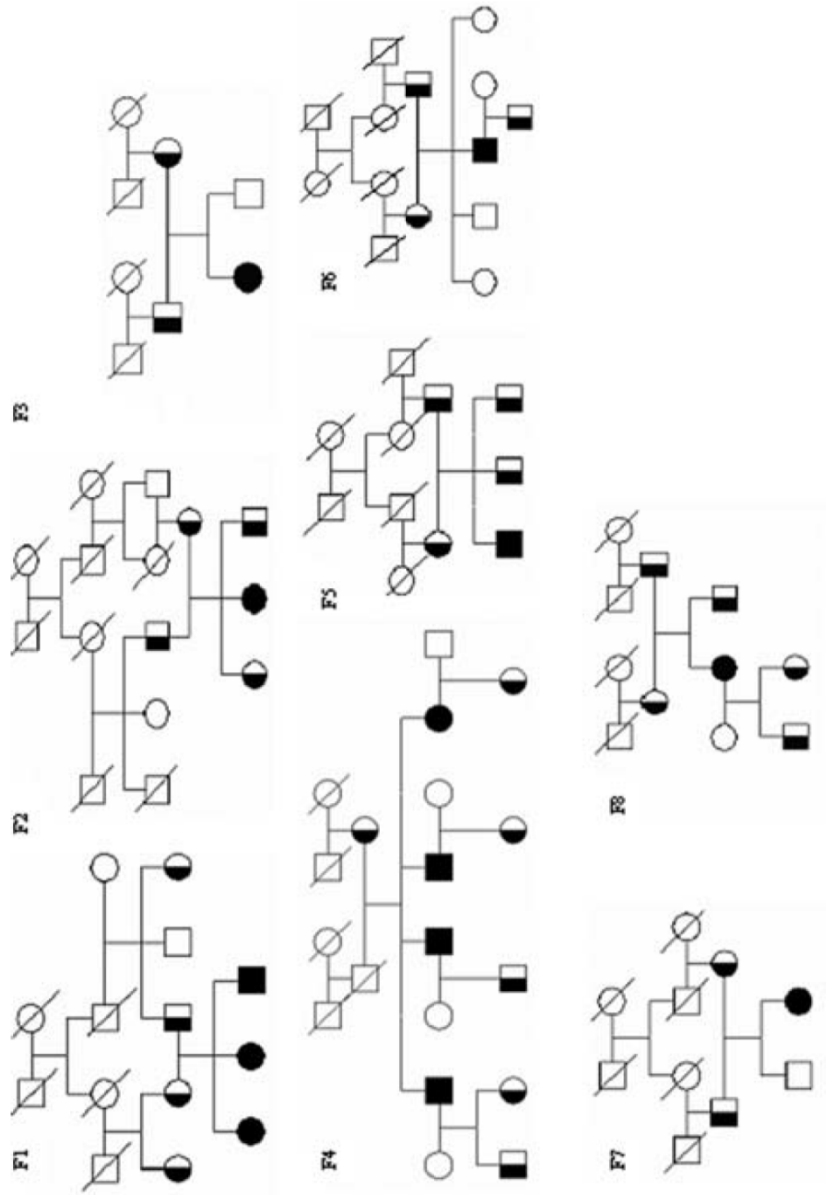


## Specific macrothrombocytopenia/hemolytic anemia associated with sitosterolemia



Zhaoyue Wang,<sup>1\*</sup> Lijuan Cao,<sup>1</sup> Yanhua Su,<sup>1,2</sup> Gaifeng Wang,<sup>1</sup> Ruijuan Wang,<sup>1</sup> Ziqiang Yu,<sup>1</sup> Xia Bai,<sup>1</sup> and Changgeng Ruan<sup>1</sup>

Patient	Sex	Age	Bleeding	Xanthoma	Splenomegaly	Others	Hemoglobin (g/L)	Platelet ( $\times 10^9/L$ )	WBC ( $\times 10^9/L$ )	Osmotic fragility (% NaCl)	
										Beginning	Complete
1	F	25	Mild	++	++	No	110	36.1	7.4	0.52	0.36
2	F	24	Moderate	+++	+++	①②	100	16.0	27.5	0.56	0.40
3	M	23	Mild	+++	+++	No	126	14.0	20.5	0.56	0.40
4	F	34	Moderate	+	+++	②③	100	56.0	5.6	0.60	0.32
5	F	43	Mild	+++	+++	①④⑤	85	20.0	4.6	0.48	0.32
6	M	61	Mild	-	+	No	102	20.9	9.3	0.60	0.36
7	M	58	Mild	+++	+++	⑤	97	32.4	6.7	0.52	0.32
8	M	57	Mild	+	+++	No	109	38.9	11.4	0.56	0.40
9	F	53	Moderate	+	+++	No	106	78.1	5.6	0.60	0.36
10	M	31	Moderate	-	+++	No	128	12.8	9.6	0.56	0.32
11	M	58	No	+	+	②③	100	20.6	6.7	0.56	0.40
12	F	45	No	+	++	No	101	30	7.1	0.68	0.36
13	F	60	No	-	++	④⑥	129	59	9.7	0.56	0.40
Normal range							110-150	125-300	4.0-10.0	0.44-0.48	0.28-0.32



# Sitosterol and Atherosclerosis: *Insight from Homozygous Sitosterolemia*

- Autopsy study of young sitosterolemic patient who had sudden death
- ~20% plant sterol content of atherosclerotic plaque
- Same proportions of sterols as in LDL



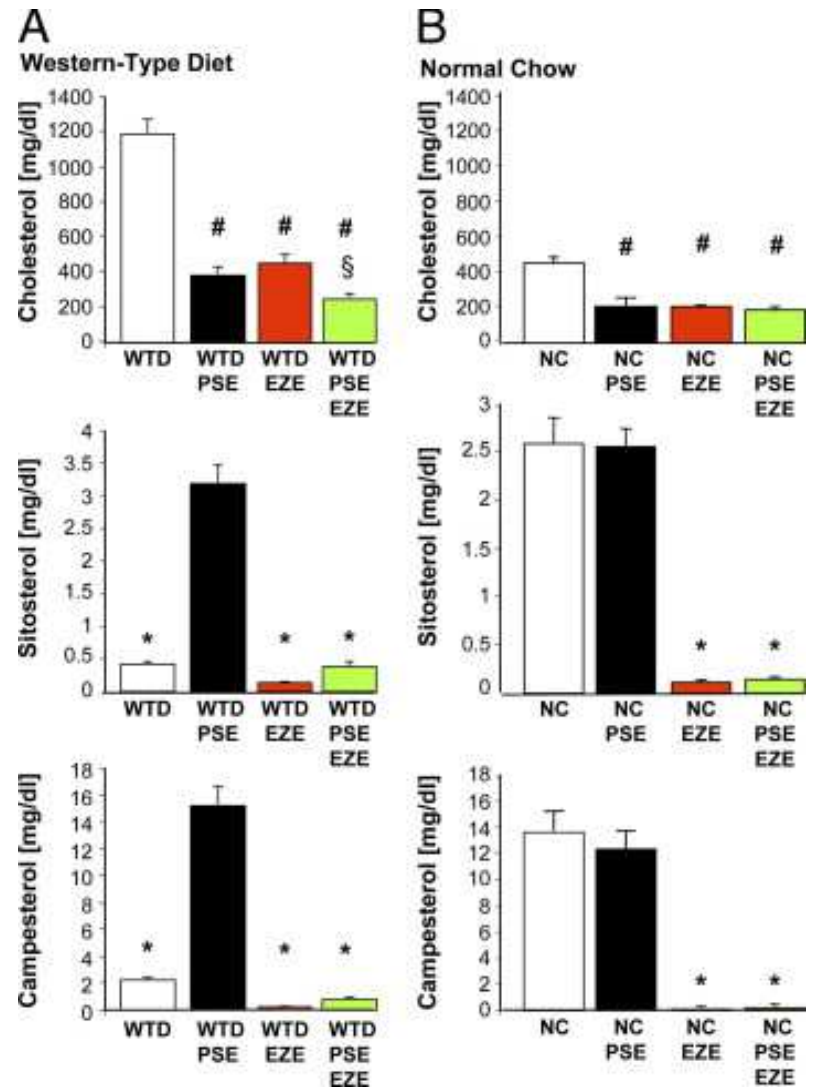


Figure 2. Effects of Plant Sterols on Plasma Cholesterol, Sitosterol, and Campesterol in ApoE<sup>-/-</sup> Mice. Effect of 6-month treatment of apolipoprotein E (ApoE)<sup>-/-</sup> mice with a high-cholesterol Western-type diet (WTD) or NC supplemented with PSE, ezetimibe (EZE), an...

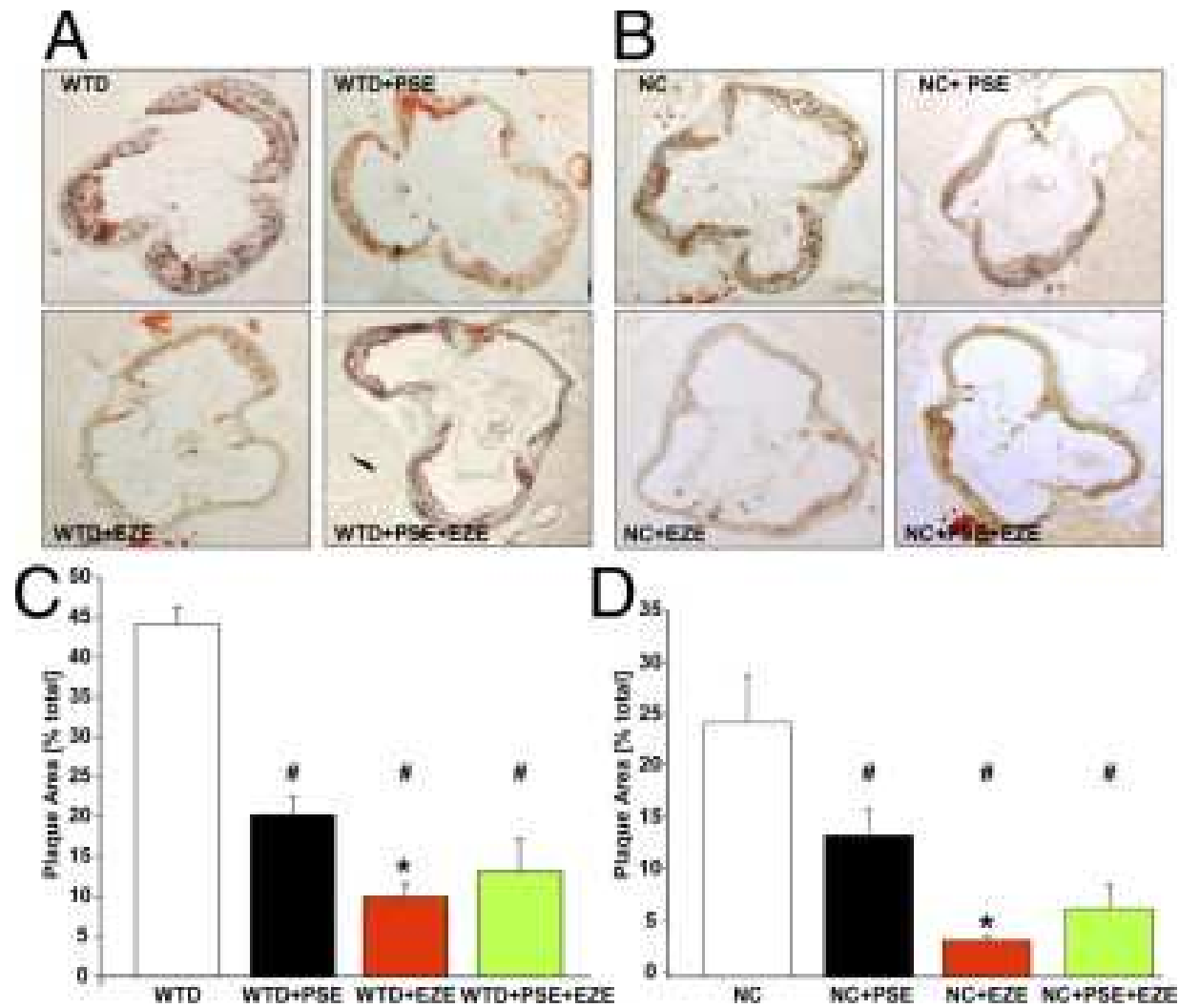
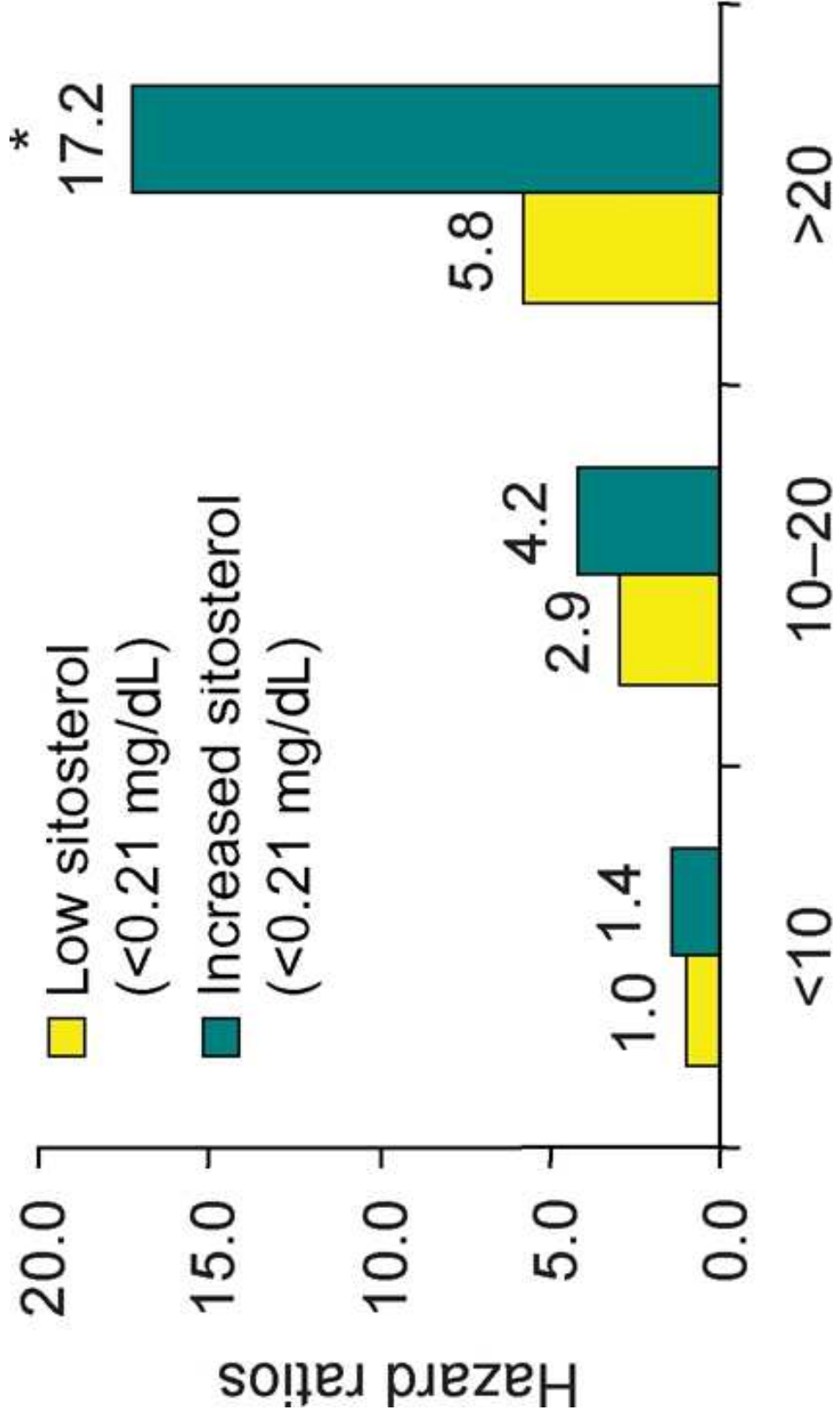


Figure 3. Effects of Plant Sterols on Atherosclerotic Lesions in ApoE<sup>-/-</sup> Mice Atherosclerotic lesion formation was quantitated in the aortic sinus of ApoE<sup>-/-</sup> mice treated with high-cholesterol WTD or NC supplemented with PSE, EZE, and their combination (PSE + E...



10-year risk for coronary heart disease according to the PROCAM-Score

# Genetic Regulation of Serum Phytosterol Levels and Risk of Coronary Artery Disease Clinical Perspective

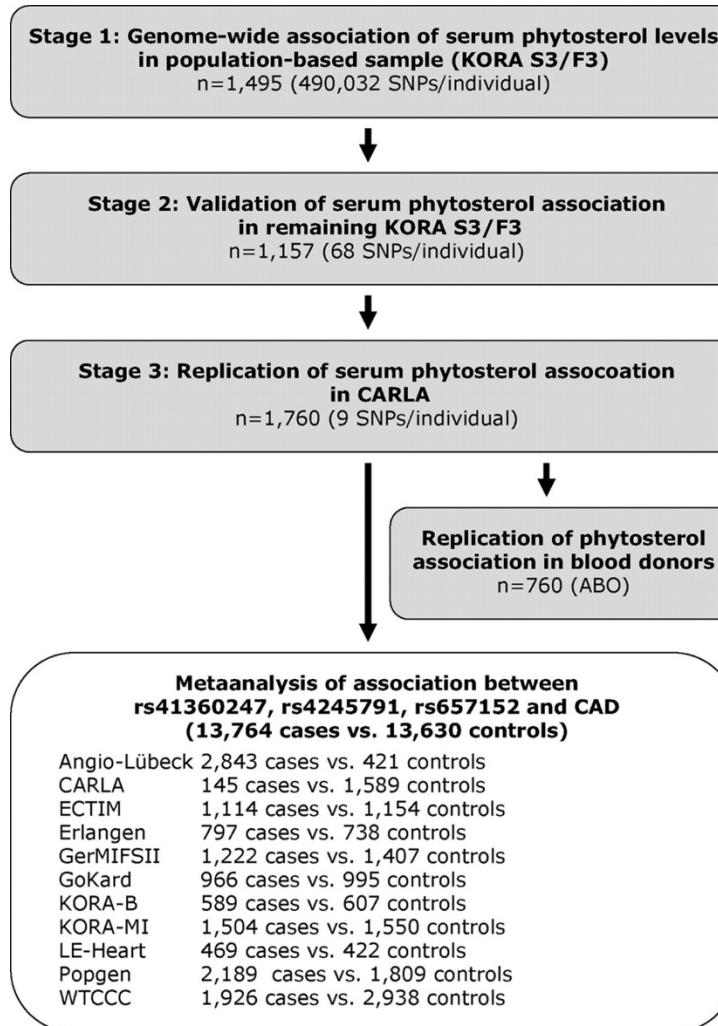
*by Daniel Teupser, Ronny Baber, Uta Ceglarek, Markus Scholz, Thomas Illig, Christian Gieger, Lesca M. Holdt, Alexander Leichtle, Karin H. Greiser, Dominik Huster, Patrick Linsel-Nitschke, Arne Schäfer, Peter S. Braund, Laurence Tiret, Klaus Stark, Dorette Raaz-Schrauder, Georg M. Fiedler, Wolfgang Wilfert, Frank Beutner, Stephan Gielen, Anika Großhennig, Inke R. König, Peter Lichtner, Iris M. Heid, Alexander Kluttig, Nour E. El Mokhtari, Diana Rubin, Arif B. Ekici, André Reis, Christoph D. Garlachs, Alistair S. Hall, Gert Matthes, Christian Wittekind, Christian Hengstenberg, Francois Cambien, Stefan Schreiber, Karl Werdan, Thomas Meitinger, Markus Loeffler, Nilesh J. Samani, Jeanette Erdmann, H.-Erich Wichmann, Heribert Schunkert, and Joachim Thiery*

*Circ Cardiovasc Genet  
Volume 3(4):331-339  
August 17, 2010*





## Study design.



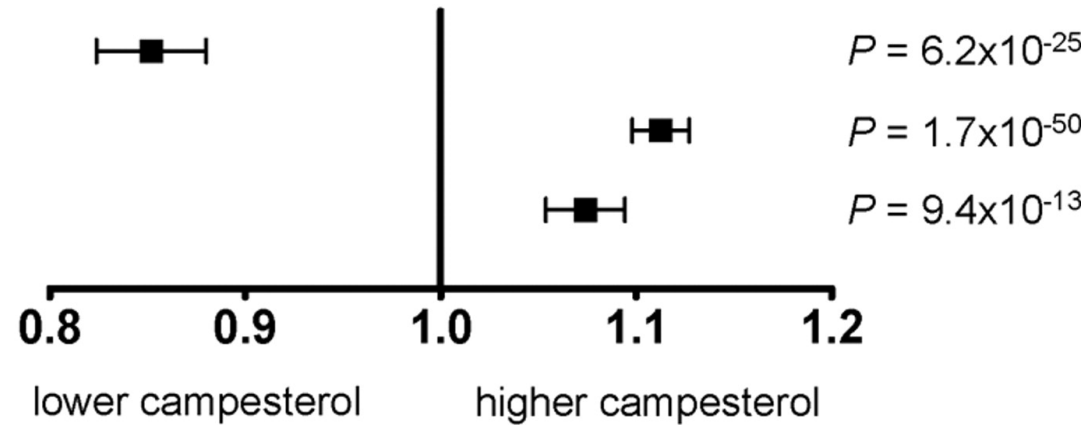
# Effect of identified SNPs on plasma campesterol and odds ratio of CAD risk

**A**

**ABCG8**  
rs41360247

**ABCG8**  
rs4245791

**ABO**  
rs657152

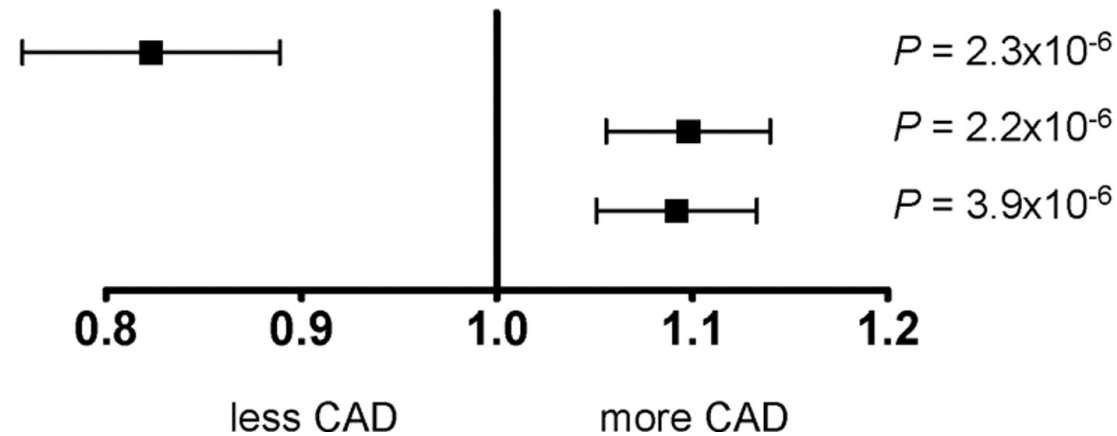


**B**

**ABCG8**  
rs41360247

**ABCG8**  
rs4245791

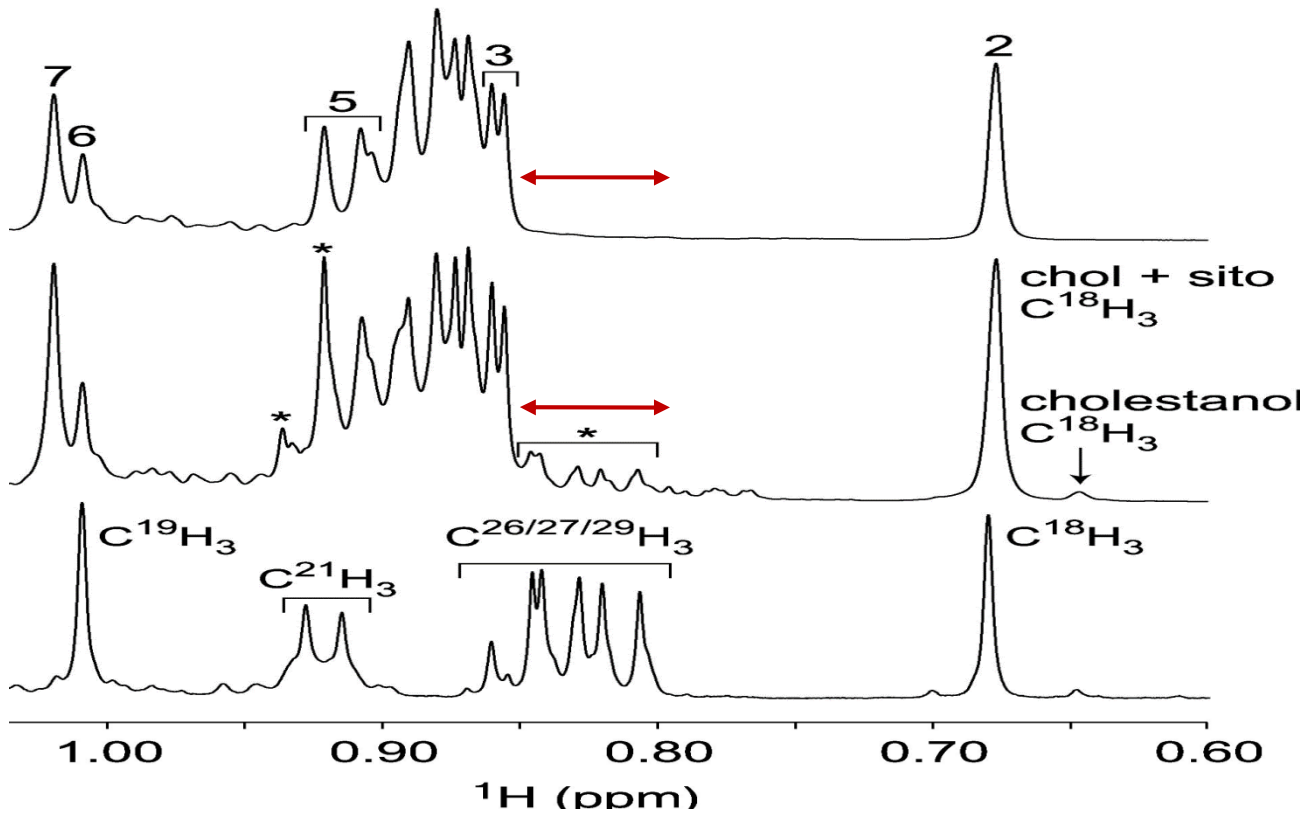
**ABO**  
rs657152



## Άλλες κλινικές εκδηλώσεις:

- Αρθρίτιδα
- Υπογονιμότητα
- Ορμονικές διαταραχές (επινεφριδιακή ή ωθηκική ανεπάρκεια)

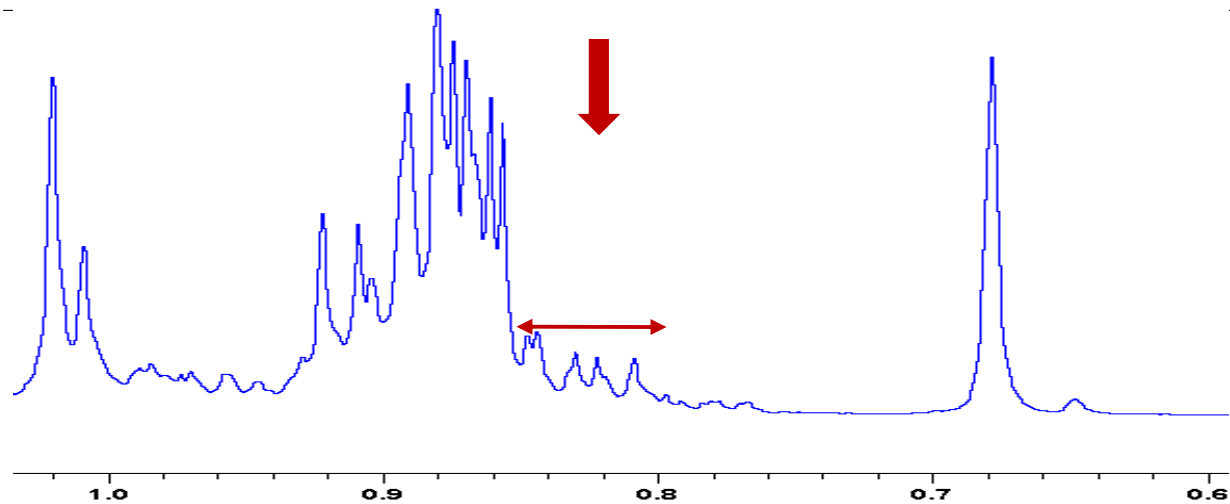
Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού πρωτονίου  
 $^1\text{H-NMR}$  spectroscopy



Φάσμα ορού υγιούς

Φάσμα ορού ασθενούς  
με σιτοστερόλαιμία

Φάσμα β-σιτοστερόλης

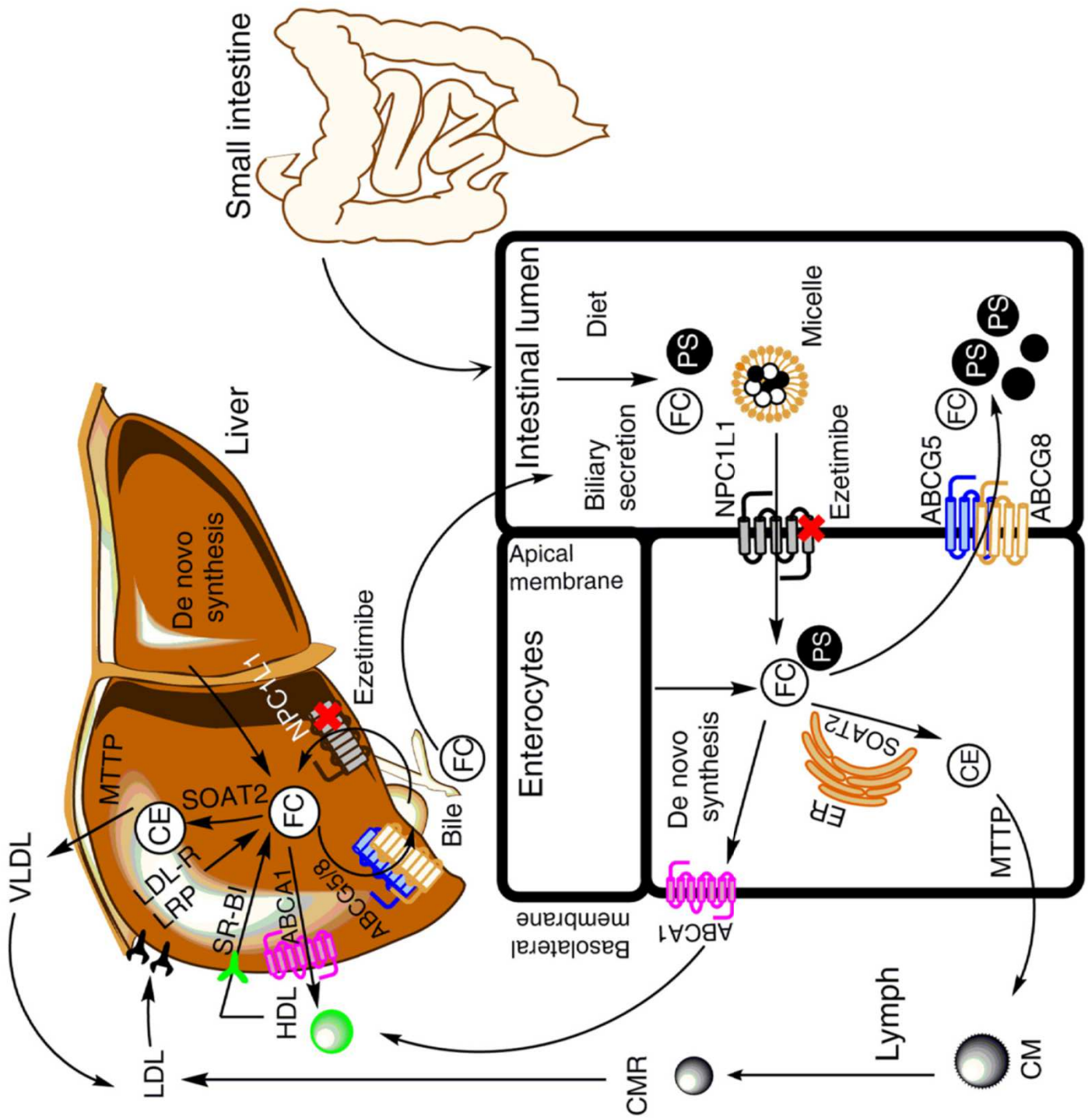


Φάσμα ορού της ασθενούς

	<b>Πριν τη θεραπεία</b>	<b>Τιμές αναφοράς</b>
Χοληστερόλη (mg/dl)	<b>112</b>	
Σιτοστερόλη (mg/dl)	<b>25.4</b>	<b>&lt; 1</b>

## Θεραπεία:

- Δίαιτα
- Ρητίνες δέσμευσης χολικών οξέων
- Παράκαμψη λεπτού εντέρου
- Εζετιμίμπη



# **Ezetimibe Effectively Reduces Plasma Plant Sterols in Patients With Sitosterolemia**

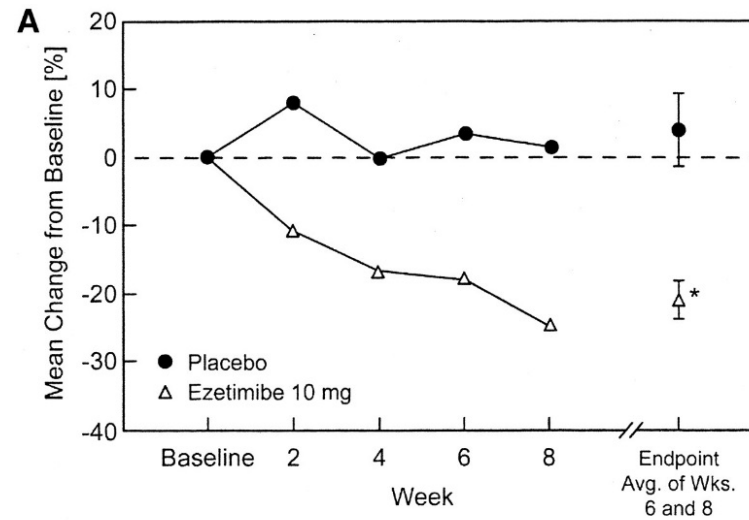
*by G. Salen, K. von Bergmann, D. Lütjohann, P. Kwiterovich, J. Kane, S.B. Patel, T.  
Musliner, P. Stein, B. Musser, and*

*Circulation*  
*Volume 109(8):966-971*  
*March 2, 2004*

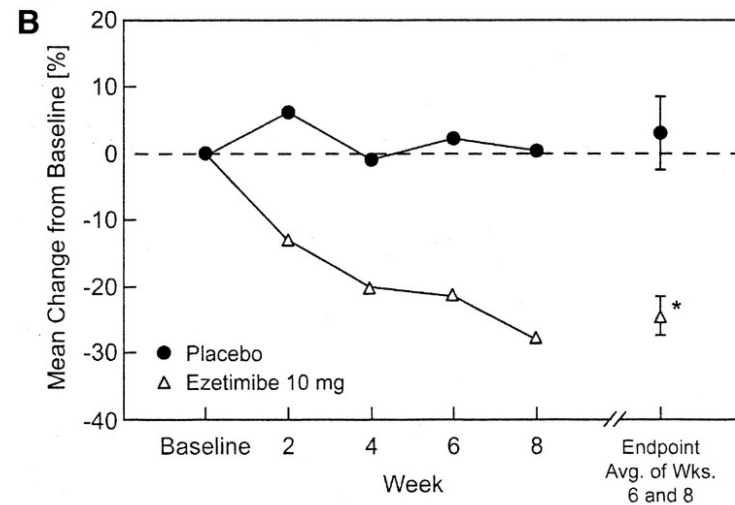




**Figure 1. Mean percent change from baseline in plasma concentration of sitosterol (A) and campesterol (B) over time and at end point in 2 treatment groups.**



\*p<0.001 compared with baseline and placebo



\*p<0.001 compared with baseline and placebo

**Πορεία νόσου:** η υπολιπιδαιμική αγωγή της ασθενούς άλλαξε σε συνδυασμό σιμβαστατίνης/εζετιμίμπης 40/10mg

**Εργαστηριακός έλεγχος 3 μήνες αργότερα:**

Hct: 42.7% (37)

Hb: 14.5 g/dl

WBC: 6660 /μl

Plt: 152000 /μl (93000)

Glc: 95 mg/dl

Ure: 27 mg/dl

Cre: 0.8 mg/dl

UA: 4.1 mg/dl

TBL: 1 mg/dl (1.2)

DBL: 0.2 mg/dl (0.22)

TPR: 7.6 g/dl

ALB: 4.5 g/dl

LDH: 186 U/l

AST: 24 IU/l

ALT: 26 IU/l

B12: 295 pg/ml

Tchol: 165 mg/dl

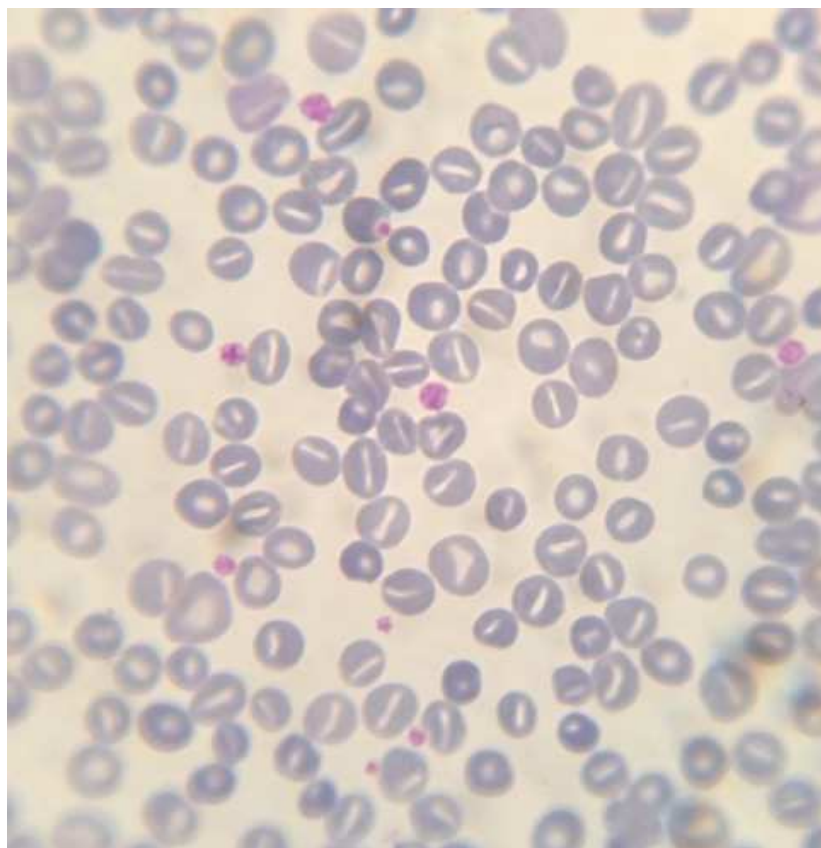
Φερριτίνη: 9 ng/ml

TRG: 87 mg/dl

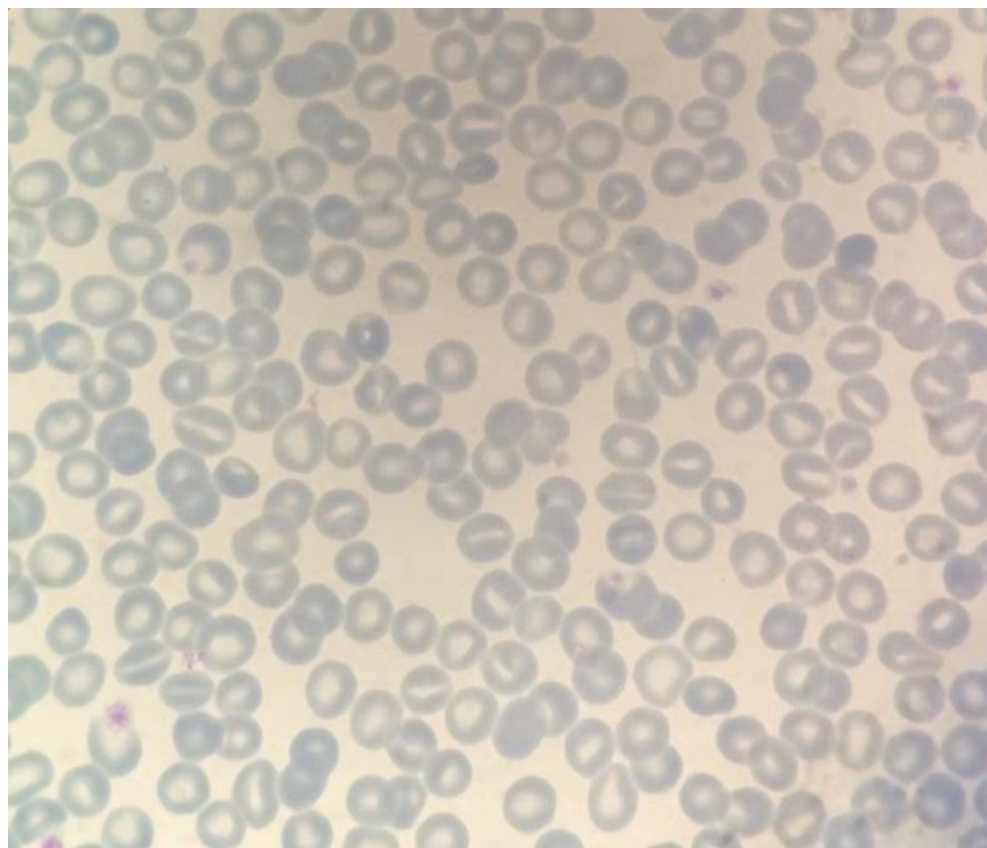
HDL-C: 59 mg/dl

LDL-C: 89 mg/dl (114)

**Πριν**



**Μετά**



	<b>Πριν τη θεραπεία</b>	<b>Μετά τη θεραπεία</b>	<b>Τιμές αναφοράς</b>
Χοληστερόλη (mg/dl)	<b>112</b>	<b>108</b>	
Σιτοστερόλη (mg/dl)	<b>25.4</b>	<b>13.2</b>	<b>&lt; 1</b>