

Sitosterolemia: una causa poco conocida de hipercolesterolemia en la infancia

C. García Volpe¹, C.J. Ruiz Hernández¹, A. Rodríguez Sánchez², M. Casado Río³, R. Artuch Iriberrí³, M. de los Santos Mercedes¹, S. Meavilla Olivas¹, N. Egea Castillo¹, E. Castejón Ponce⁴

¹Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. ²Servicio de Pediatría Hospitalaria. Hospital Universitario Santa Lucía. Cartagena. ³Servicio de Bioquímica-Metabolopatías. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. ⁴Servicio de Pediatría Hospitalaria. Hospital Miguel Servet. Zaragoza

Resumen

La sitosterolemia es un trastorno del metabolismo lipídico caracterizado por un aumento de esteroides vegetales (fitoesteroides) en sangre. Su incidencia es muy baja, con menos de 100 casos publicados en la literatura. Se debe a mutaciones en los genes **ABCG5** y **ABCG8**, que codifican las proteínas sterolin 1 y sterolin 2, respectivamente; estas forman un transportador heterodímero (**ATP binding cassette**), que normalmente facilita la eliminación de esteroides, produciéndose una acumulación de fitoesteroides en sangre y tejidos. Se puede presentar con xantomas, anemia hemolítica, macrotrombocitopenia y artralgias. Los niveles de colesterol suelen ser normales, aunque pueden estar significativamente elevados. Se relaciona con un aumento del riesgo cardiovascular y muerte prematura.

Se presenta la clínica, el manejo y la evolución de 2 hermanos afectados, sin antecedentes de hipercolesterolemia familiar ni consanguinidad, diagnosticados en nuestro centro.

Palabras clave

Sitosterolemia, hipercolesterolemia, xantomas, fitoesteroides, estomatocitos

Abstract

Title: Sitosterolemia: an uncommon cause of hypercholesterolemia in childhood

Sitosterolemia is a disorder of lipid metabolism characterized by an increase in plant sterols (phytosterols) in the blood. Its incidence is very low, with less than 100 cases published in the literature. It is due to mutations in the **ABCG5** and **ABCG8** genes that encode the sterolin 1 and sterolin 2 proteins, respectively, that form a heterodimer transporter (**ATP binding cassette**) that normally facilitates the elimination of sterols, producing an accumulation of phytosterols in blood and tissues. It can present with xanthomas, hemolytic anemia, macrothrombocytopenia and arthralgias. Cholesterol levels are usually normal although they may be significantly elevated. It is related to increased cardiovascular risk and premature death.

Clinical presentation, management and evolution of two affected siblings, with no history of familial hypercholesterolemia or consanguinity, diagnosed in our center, is presented.

Keywords

Sitosterolemia, hypercholesterolemia, xanthomas, phytosterols, stomatocytes

Introducción

La sitosterolemia es un trastorno genético del metabolismo lipídico, en concreto una alteración del almacenamiento de esteroides. Su incidencia es muy baja, con menos de 100 casos publicados en la literatura. La enfermedad presenta una herencia autosómica recesiva, y está causada por mutaciones en los genes **ABC** subfamilia G5 (**ABCG5**) y **ABC** subfamilia G8 (**ABCG8**), localizados en el cromosoma 2p21. Estos genes codifican para los transportadores **ATP binding cassette**, expresados en el tracto biliar y la membrana apical

del enterocito, cuya función consiste en la eliminación de esteroides hacia la vía biliar y hacia la luz intestinal¹, respectivamente. La disfunción de estos transportadores provoca una acumulación de fitoesteroides (esteroides de origen vegetal) en la sangre y los tejidos. Esta acumulación anormal de lípidos es la causa de las manifestaciones clínicas y analíticas, que incluyen xantomas y artralgias, y que pueden asociar o no hipercolesterolemia, sobre todo en pacientes pediátricos. Hematológicamente, los pacientes pueden presentar anemia hemolítica (estomatocitos) y macrotrombocitopenia debido al depósito de lípidos en las membranas eritrocitarias².

La acumulación de fitoesteroides, con o sin hipercolesterolemia, está directamente implicada en un aumento de la enfermedad cardiovascular y la muerte prematura. El diagnóstico bioquímico se realiza mediante el análisis de esteroides en plasma, donde se pone de manifiesto un aumento de esteroides vegetales, principalmente sitosterol y, en menor medida, campesterol. El objetivo de este artículo es la presentación de la clínica, el manejo y la evolución de 2 hermanos afectados, sin antecedentes de hipercolesterolemia familiar ni consanguinidad, diagnosticados en nuestro centro.

Casos clínicos

Caso 1

Varón de 18 meses de edad, remitido a nuestro servicio desde la consulta de dermatología por presentar xantomas e hipercolesterolemia. En la exploración física presentó xantomas en la zona aquilea, las nalgas, los codos y las muñecas (figuras 1, 2 y 3). El resto de la exploración no mostró alteraciones significativas ni se palparon organomegalias. El desarrollo ponderoestatural era adecuado, con un percentil 18 de peso y 6 de talla. Como antecedentes personales, cabe mencionar que el paciente estaba en seguimiento en el servicio de inmunología debido a una alergia alimentaria múltiple a legumbres, pescado y frutos secos, y un síndrome de alergia a proteínas transportadoras de lípidos.

Se realizó una analítica, en la que se obtuvo un perfil lipídico alterado, con una concentración sérica de colesterol total de 898 mg/dL (valor discriminante <201), concentración de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) de 800 mg/dL (valor discriminante <130) y una concentración de apoB de 3.248 mg/dL (intervalo de referencia: 410-1.050). Los triglicéridos y el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) fueron normales. El perfil lipídico de sus padres era normal. El hemograma no mostró alteraciones.

Se realizó una analítica, en la que se obtuvo un perfil lipídico alterado, con una concentración sérica de colesterol total de 898 mg/dL (valor discriminante <201), concentración de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) de 800 mg/dL (valor discriminante <130) y una concentración de apoB de 3.248 mg/dL (intervalo de referencia: 410-1.050). Los triglicéridos y el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) fueron normales. El perfil lipídico de sus padres era normal. El hemograma no mostró alteraciones.

Ante la sospecha de hipercolesterolemia familiar homocigota³, se cursó un estudio genético y se inició tratamiento dietético, con dieta controlada de colesterol (aporte calórico de lípidos <30% del consumo total diario), y farmacológico, mediante la prescripción de simvastatina. Tras 2 meses de tratamiento, el colesterol total se redujo a 460mg/dL y el c-LDL a 377 mg/dL, pero se produjo un aumento de las enzimas hepáticas: ALT 231 UI/L (valor de referencia <31), AST 374 UI/L (valor de referencia <50) y GGT 182 UI/L (valor de referencia <19). Clínicamente, persistían los xantomas.

Tras el estudio genético de hipercolesterolemia familiar negativo, se amplió el diagnóstico diferencial a otros defectos del metabolismo del colesterol. El perfil de esteroides en suero mediante cromatografía de gases con espectrometría de masas mostró una elevación de fitoesteroides, principalmente de sitosterol (134 µmol/L; intervalo de referencia <9) y campesterol (40 µmol/L; intervalo de referencia <6).

Ante estos resultados, se realizó el estudio genético para sitosterolemia, en el que se encontraron las mutaciones c.1715T>C (p.Leu572Pro) y c.686G>A (p.Trp229Ter) en heterocigosis en el gen ABCG8, heredadas del padre y la madre, respectivamente.



Figura 1. Lesiones en los codos



Figura 2. Lesiones en los glúteos

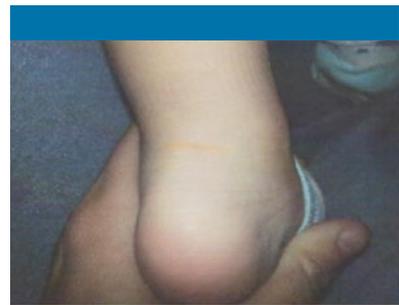


Figura 3. Lesiones aquileas

Dada la persistencia de hipercolesterolemia y la elevación de transaminasas con el tratamiento elegido inicialmente, se cambió la simvastatina por rosuvastatina. Además, una vez conocido el diagnóstico de sitosterolemia, se asoció un inhibidor selectivo de la absorción intestinal de fitoesteroles, ezetimibe 10 mg, y se inició una dieta baja en esteroides vegetales y de mariscos^{4,5}.

Tras 6 meses con esta pauta, se constató la desaparición de los xantomas, un descenso del 80% del colesterol total y en torno al 65% para los fitoesteroles. A los 13 meses de terapia combinada, ante la estabilidad de los niveles de colesterol, se retiró la estatina y se mantuvo únicamente el ezetimibe en monoterapia. En la tabla 1 se puede apreciar la evolución de los niveles de lípidos plasmáticos. En este momento el paciente no presentaba artralgias. La ecografía del tronco carotídeo, el electrocardiograma y la ecocardiografía fueron normales. La ecografía abdominal tampoco presentó alteraciones. Hematológicamente, tampoco presentó anemia ni macrotrombocitopenia, aunque se solicitó una morfología eritrocitaria y plaquetaria, detectándose algunos estomatocitos y macrotrombocitos. No se detectaron efectos secundarios a la medicación tras 4 años de tratamiento.

TABLA 1	Evolución de los lípidos en plasma en relación con el tratamiento médico del caso 1				
	Inicio de simvastatina	2 meses de simvastatina	Inicio de ezetimibe + rosuvastatina	6 meses de ezetimibe + rosuvastatina	6 meses con monoterapia con ezetimibe
Edad (meses)	19	21	22	28	40
Colesterol total (mg/dL)	856	460	604	117	113
c-LDL (mg/dL)	770	377	528	58	60
Sitosterol ($\mu\text{mol/L}$)	—	134	172	66	68
Campesterol ($\mu\text{mol/L}$)	—	40	47	15	20
AST (UI/L)	40	231	13	13	26
ALT (UI/L)	14	374	44	37	45
GGT (UI/L)	—	182	29	7	—
Xantomas	Sí	Sí	Sí	No	No

Caso 2

Niña recién nacida, hermana del caso 1, estudiada por el antecedente familiar. Presentó a los 10 meses unos valores de colesterol total de 529 mg/dL (valor discriminante <201), c-LDL 462 mg/dL (valor discriminante <130) con fitoesteroles elevados: sitosterol 56 $\mu\text{mol/L}$ (intervalo de referencia <9) y campesterol 43 $\mu\text{mol/L}$ (intervalo de referencia <6). El estudio genético confirmó las mismas

TABLA 2	Evolución de los lípidos en plasma en relación con el tratamiento médico del caso 2				
	Inicio de colestiramina	8 meses de colestiramina. Inicio de ezetimibe 5 mg	Inicio de ezetimibe 10 mg	Inicio del efecto teórico de ezetimibe	Tras 6 meses de los 2 años de vida (1 año de tratamiento)
Edad (meses)	10	18	22	24	30
Colesterol total (mg/dL)	529	542	417	384	185
c-LDL (mg/dL)	462	445	345	317	131
Sitosterol ($\mu\text{mol/L}$)	56	42	40	70	57
Campesterol ($\mu\text{mol/L}$)	43	10	4	18	17
AST (UI/L)	—	28	29	25	30
ALT (UI/L)	—	9	12	10	17
Xantomas	No	No	No	No	No

mutaciones que su hermano. Se realizó una monitorización dietética y se inició tratamiento con colestiramina (0,25 g/kg/día)⁶, con mala adherencia y escasa respuesta. A los 18 meses de vida, se inició ezetimibe con descenso del colesterol total en un 65% y discreto descenso en los niveles de fitoesteroles (18%) tras 1 año de tratamiento (tabla 2). Al igual que en el caso 1, la ecografía del tronco carotídeo, el electrocardiograma y el ecocardiografía no mostraron alteraciones. Durante el seguimiento, a los 2 años y 4 meses, se detectó una anemia ferropénica en relación con la lactancia materna prolongada, que se resolvió tras 3 meses de suplemento oral de hierro, sin encontrarse datos de hemólisis ni relación con los niveles plasmáticos de fitoesteroles. A lo largo del seguimiento se observaron estomatocitos, sin datos de hemólisis, y algunas plaquetas aumentadas de tamaño, pero sin macrotrombocitopenia. No se detectaron efectos secundarios a la medicación tras 17 meses de tratamiento.

Discusión

La sitosterolemia fue descrita por primera vez en 2 hermanas por Bhattacharyya y Connor en 1974⁶. Es una enfermedad rara caracterizada por niveles elevados de fitoesteroles en plasma. Está causada por mutaciones en los genes **ABC** subfamilia G5 (ABCG5) y **ABC** subfamilia G8 (ABCG8), localizados en el cromosoma 2p21. Estos genes codifican para transportadores **ATP binding cassette**, coexpresados en el tracto biliar y la membrana apical del enterocito, cuya función consiste en la eliminación de esteroides (especialmente fitoesteroides) desde el enterocito a la bilis, y desde los enterocitos a la luz intestinal, facilitando la eliminación de esteroides. Normalmente, los esteroides colesterol y esteroides no colesterol (fitoesteroides) se absorben desde la luz intestinal a través del transportador Nieman Pick C1 Like1 (NPC1L1), que tiene menor afinidad por los fitoesteroides. Tras su absorción, el 50-60% del colesterol se esterifica y se transporta al hígado como quilomicrones. Se esterifica y transporta una menor cantidad de fitoesteroides de la misma manera. El colesterol no esterificado y la mayoría de los fitoesteroides absorbidos se devuelven a la luz intestinal mediante los transportadores ABCG5/ABCG8, que también tienen mayor afinidad por los esteroides vegetales. Los que no han sido eliminados en el intestino, al llegar al hígado en forma de quilomicrones, se eliminan hacia la bilis mediante los transportadores ABCG5/ABCG8 hepáticos^{1,7}. Las mutaciones en dichos transportadores producen como consecuencia una hiperabsorción de fitoesteroides y su acumulación en la sangre y los tejidos.

El diagnóstico se realiza mediante la determinación de niveles de fitoesteroides elevados en plasma. Las técnicas colorimétricas y enzimáticas no detectan los fitoesteroides, por lo que se necesitan técnicas más sofisticadas, no disponibles en todos los centros². En este caso, se utilizó la cromatografía de gases con espectrometría de masas.

La población asiática tiene mutaciones en ABCG5 mayoritariamente, mientras que en la población caucásica se han detectado con más frecuencia mutaciones en ABCG8, como es el caso de nuestros pacientes⁷, que podrían ser los primeros de raza caucásica diagnosticados en nuestro país, ya que existen 2 casos publicados pero son de etnia magrebi⁸. Además, se detectó una mutación no descrita previamente: c.686G>A (p.Trp229Ter).

La mayoría de los casos descritos cursan sin hipercolesterolemia o hipercolesterolemia moderada, aunque puede presentarse con niveles significativamente elevados de colesterol, como en los casos expuestos, y en ocasiones confundirse con una hipercolesterolemia familiar homocigota³. Esto último se ha observado con más frecuencia en pacientes pediátricos, probablemente relacionado con la inmadurez intestinal, que facilita una absorción mayor de colesterol en comparación con los adultos².

Estructuralmente, los fitoesteroides son similares al colesterol, pero difieren principalmente en la configuración de la cadena lateral. Los más abundantes son el sitosterol, el campesterol y el estigmasterol. Normalmente se absorbe menos del 5% de los esteroides consumidos a través de la dieta, comparado con el 50-55% del colesterol. En los pacientes con sitosterolemia, su absorción asciende al 15-60%¹.

Las manifestaciones clínicas son diversas: xantomas, aterosclerosis prematura, infarto de miocardio, artritis, artralgiás, hemólisis con estomatocitos y macrotrombocitopenia⁷.

Los xantomas tendinosos suelen localizarse sobre los tendones patelar, plantar y aquileos y los extensores de las manos. Los xantomas tuberosos se presentan generalmente en las nalgas, los codos y las rodillas^{9,9}. El caso 1 presentó xantomas tuberosos en la zona aquilea, las nalgas, los codos y las muñecas (esta última no es de las localizaciones más frecuentemente descritas), manifestando además xantomas intertriginosos descritos también en la literatura^{9,10}. Esto podría sugerir que los xantomas intertriginosos podrían presentarse en pacientes sitosterolémicos con niveles elevados de c-LDL (>400 mg/dL)¹⁰. A pesar de que son el signo cutáneo primario, no todos los pacientes con sitosterolemia se presentan con xantomas, como en el caso 2. La xantomatosis es más frecuente en pacientes con sitosterolemia, comparado con los pacientes con hipercolesterolemia y niveles similares de colesterol. Se ha observado que los fitoesteroides producen xantomatosis con niveles de 30-40 mg/dL, mientras que en el caso del colesterol se requieren niveles >400 mg/dL².

La sitosterolemia se caracteriza por un elevado riesgo cardiovascular; se ha descrito un caso de infarto agudo de miocardio a la edad de 5 años¹¹. Esto se debe al depósito de fitoesteroides en la pared arterial, que produce células espumosas y secreción de citoquinas proinflamatorias, lo que desencadena una aterosclerosis acelerada.

La clínica de artralgia se debe al depósito de fitoesteroides, principalmente sitosterol, en las articulaciones.

Hematológicamente, en la morfología de sangre periférica se observó macrotrombocitosis y estomatocitos, aunque sin datos de hemólisis. En la sitosterolemia, el frotis de sangre periférica ayuda a establecer el diagnóstico, y se caracteriza por hemólisis estomatocítica, trombocitopenia y macrotrombocitosis². Esto se debe a la entrada de esteroides en el interior de las células y en sus membranas, que no pueden eliminar los esteroides al no disponer de los transportadores ABCG5 y ABCG8. Ello altera la forma y la función de las células, lo que puede producir anemia y sangrado que, en ocasiones, se ha interpretado erróneamente como secundarios a una púrpura trombocitopénica autoinmune o anemia hemolítica idiopática, entre otras entidades.

El tratamiento dietético de la sitosterolemia consiste en una dieta baja en fitoesteroides evitando el consumo de aceites vegetales, margarina, aceitunas, nueces, aguacate, chocolate y mariscos⁸. En los casos con hipercolesterolemia se deberá realizar también una dieta controlada en grasas. Los 2 casos expuestos mantuvieron esta dieta desde el momento del diagnóstico.

Respecto al tratamiento farmacológico, en el caso 1, dada la sospecha inicial de hipercolesterolemia familiar, se utilizaron estatinas (inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaryl-coenzima A reductasa [HMG-CoA]) y se mantuvieron como terapia combinada durante un periodo limitado tras el diagnóstico de confirmación de sitosterolemia. Se ha demostrado que el papel de las estatinas en esta entidad es limitado, ya que el mecanismo de la hipercolesterolemia es por hiperabsorción y la síntesis total de colesterol esta inhibida por una actividad significativamente reducida de la HMG-CoA en estos pacientes. Además, las estatinas no afectan a los niveles de esteroides vegetales plasmáticos. Por tanto, actualmente, las estatinas no se consideran una opción terapéutica de elección^{5,7}.

Las resinas secuestradoras de ácidos biliares (colestiramina o colestipol) se unen a los esteroides y facilitan su excreción intestinal; además, se interrumpe la circulación enterohepática, favoreciendo la excreción de esteroides en la bilis. Se han descrito descensos significativos en los niveles de fitoesteroides (45%) y colesterol (50-80%) con su uso, pero dada su textura, sabor y efectos adversos intestinales, existen dificultades para su cumplimiento, especialmente en pediatría^{7,9,10}. En el caso 2 no se logró valorar su eficacia debido al bajo cumplimiento.

El ezetimibe, un inhibidor de la absorción intestinal de esteroides, es el tratamiento de elección para la sitosterolemia⁴. El mecanismo consiste en su unión al transportador de esteroides en el intestino proximal (NPC1L1), bloqueando la absorción y la reabsorción de esteroides y disminuyendo así los niveles plasmáticos de fitoesteroides y colesterol. Se ha observado una significativa disminución de los niveles de esteroides vegetales, colesterol y regresión de los xantomas, con una mejora de la morfología eritrocitaria y el volumen plaquetario⁴. El ezetimibe no es tan efectivo en niños menores de 2 años, probablemente relacionado con una inmadurez en la glucuronidación hepática, paso fundamental para la producción de los metabolitos del ezetimibe, que son más afines por el transportador NPC1L1².

A pesar de que el tratamiento con ezetimibe no suele utilizarse en menores de 10 años, en pacientes con niveles muy elevados de colesterol se podría iniciar más temprano. Su uso parece ser seguro y efectivo en pediatría, e incluso se ha utilizado en pacientes de 7 meses de vida. Si la respuesta es escasa, se podría utilizar un tratamiento combinado con resinas secuestradoras de ácidos biliares. En los casos que no respondan a este tratamiento, se podría realizar una cirugía de **bypass** ileal para aumentar la excreción intestinal de los ácidos biliares.

El caso 1 experimentó, tras el tratamiento con ezetimibe, un descenso >50% de fitoesteroides, superior al descrito en la mayoría de las series (50%)⁷. En el caso 2, la menor y lenta respuesta podría deberse a la inmadurez en la glucuronidación hepática.

Conclusiones

La sitosterolemia es un raro trastorno genético caracterizado por la acumulación de fitoesteroides en el plasma y los tejidos. Dada la variabilidad en la forma de presentación, y que las pruebas convencionales para la determinación de la concentración de colesterol no miden los fitoesteroides plasmáticos, la sitosterolemia esta probablemente infradiagnosticada. A pesar de su baja incidencia, es importante pensar en esta entidad en los siguientes casos: casos presentados como pseudohipercolesterolemia familiar homocigota, eventos cardiovasculares precoces en ausencia de factores de riesgo clásicos, y pacientes con una respuesta significativa a las modificaciones dietéticas o al uso de inhibidores de la absorción de esteroides. Habría que sospecharla también en presencia de xantomas con niveles relativamente bajos o normales de colesterol, si bien en pediatría la presentación con colesterol elevado es más frecuente que en adultos. La hipercolesterolemia con baja respuesta a estatinas y ausencia de antecedentes de hipercolesterolemia familiar son motivos para incluirla en el diagnóstico diferencial. Por tanto, es importante el papel del servicio de dermatología en la detección temprana de xantomas y una ágil derivación al especialista para un tratamiento precoz. Se deberían analizar los fitoesteroides en plasma en pacientes con macrotrombocitopenia y hemólisis no filiadas. La baja respuesta a ezetimibe en menores de 2 años puede deberse a la inmadurez en la glucuronidación del fármaco, tal como se recoge en otros casos publicados. La dieta baja en esteroides vegetales (aceites vegetales, margarina, aceitunas, nueces, aguacate, chocolate y mariscos) y el ezetimibe constituyen un tratamiento eficaz y bien tolerado de la sitosterolemia. La detección y el tratamiento precoces son importantes en la prevención de la aterosclerosis, enfermedad cardiovascular asociadas a esta entidad. ■

Bibliografía

1. Othman R, Myrie S, Jones P. Non-cholesterol sterols and cholesterol metabolism in sitosterolemia. *Atherosclerosis*. 2013; 231: 291-299.
2. Tzavella E, Hatzimichael E, Kostara C, Bairaktari E, Elisaf M, Tsimihodimos V. Sitosterolemia: a multifaceted metabolic disorder with important clinical consequences. *Clin Lipidol*. 2017; 11(4): 1.095-1.100.
3. Renner C, Connor W, Steiner R. Sitosterolemia presenting as pseudohomozygous familial hypercholesterolemia. *Clin Med*. 2016; 14: 103-108.
4. Othman R, Myrie S, Mymn D, Merkens L, Roullet J, Steiner R, et al. Ezetimibe reduces plant sterol accumulation and favorably increases platelet count in sitosterolemia. *J Pediatr*. 2015; 166: 125-131.
5. Assmann G, Kannenberg F, Ramey D, Musliner Th, Gutkin S, Veltri E. Effects of ezetimibe, simvastatin, atorvastatin, and ezetimibe-statin therapies on non-cholesterol sterols in patients with primary hypercholesterolemia. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24: 249-259.
6. Bhattacharyya AK, Connor WE. Beta-sitosterolemia and xanthomatosis. A newly described lipid storage disease in two sisters. *J Clin Invest*. 1974; 53: 1.033-1.043.
7. Yoo E. Sitosterolemia: a review and update of pathophysiology, clinical spectrum, diagnosis, and management. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016; 21(1): 7-14.
8. Núñez Rodríguez FJ, García Barcina MJ, Martínez de Lizarduy I, Fernández Ramos C, Sánchez González E. Sitosterolemia en paciente de 2 años con xantomas y alteraciones hematológicas. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 82(3): 209.
9. Alam M, Garzon M, Salen G, Starc T. Tuberos xantomas in sitosterolemia. *Pediatr Dermatol*. 200; 17(6): 447-449.
10. Park J, Chung I, Kim D, Choig M, Garg A, Yoo E. Sitosterolemia presenting with severe hypercholesterolemia and intertriginous xantomas in a breastfed infant: case report and brief review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: 1.512-1.518.
11. Mymn D, Wang J, Frohlich J, Hegele RA. Image in cardiovascular medicine. Aortic xanthomatosis with coronary ostial occlusion in a child homozygous for a nonsense mutation in ABCG8. *Circulation*. 2003; 107: 791.