

# Cuando la hipercolesterolemia no responde a las estatinas: sitosterolemia

## When hypercholesterolemia does not respond to statins: sitosterolemia

Lourdes Rey Cordo<sup>1</sup>, Iris González Cabaleiro<sup>1</sup>, José Luis Chamorro Martín<sup>1</sup>, Olga Lores González<sup>2</sup>, Mercedes Castaño Garrido<sup>2</sup>, Ana Concheiro Guisán<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo, Pontevedra (España)

<sup>2</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo, Pontevedra (España)

### Resumen

La sitosterolemia (o fitosterolemia) es una enfermedad autosómica recesiva del metabolismo de los lípidos que ocasiona una hiperabsorción de esteroides vegetales a nivel intestinal, asociada a una disminución de su eliminación hepática.

La acumulación en diferentes tejidos de esteroides de origen vegetal produce sintomatología sistémica, que incluye xantomas, artralgias, aterosclerosis prematura con eventos cardiovasculares precoces y manifestaciones hematológicas, que van desde la anemia hemolítica hasta alteraciones del volumen plaquetario.

A nivel analítico se detecta hipercolesterolemia, lo que, unido a las manifestaciones clínicas, plantea un diagnóstico diferencial con otras dislipidemias primarias.

El defecto genético consiste en la presencia de alteraciones en homocigosis o heterocigosis compuesta en los genes *ABCG5* o *ABCG8*.

Característicamente, no responden al tratamiento con estatinas, pero sí a la ezetimiba y a los sequestradores de ácidos biliares, como la colestiramina.

Presentamos un caso de sitosterolemia en un paciente con una variante patógena en heterocigosis

con elevación moderada de esteroides en la sangre y adecuada respuesta a la ezetimiba.

**Palabras clave:** *sitosterolemia, hipercolesterolemia, riesgo cardiovascular.*

### Abstract

Sitosterolemia (or phytosterolemia) is an autosomal recessive disease of lipid metabolism that causes hyperabsorption of plant sterols in the intestine, associated with a decrease in their elimination by the liver.

The accumulation of plant-based sterols in different tissues produces systemic symptoms including xanthomas, arthralgias, premature atherosclerosis with early cardiovascular events and hematological manifestations, ranging from hemolytic anemia to platelet volume alterations. In the laboratory, hypercholesterolemia was detected, which, together with the clinical manifestations, posed a differential diagnosis with other primary dyslipidemias.

The genetic defect consists in the presence of alterations in homozygosity or compound heterozygosity in the *ABCG5* or *ABCG8* genes. Characteristically, they do not respond to statin treatment but their response to ezetimibe and bile acid sequestrants such as cholestiramine is positive.

We present a case of sitosterolemia in a patient with a heterozygous pathogenic variant with moderate elevation of blood sterols and adequate response to ezetimibe.

**Key words:** *sitosterolemia, hypercholesterolemia, cardiovascular risk.*

### Correspondencia:

Lourdes Rey Cordo

Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría, Hospital Álvaro Cunqueiro, Avda. Clara Campoamor, 36312, Vigo, Pontevedra, España

E-mail: carmen.lourdes.rey.cordo@sergas.es

E-mail: elcorreoelectronicodelourdes@sergas.es

## Introducción

La sitosterolemia (o fitosterolemia) es una enfermedad autosómica recesiva del metabolismo de los lípidos que ocasiona una hiperabsorción de esteroides vegetales a nivel intestinal, asociada a una disminución de su eliminación hepática<sup>(1)</sup>.

Se considera una enfermedad extremadamente rara<sup>(2)</sup>. Se ha informado de que la incidencia de sitosterolemia es tan baja como <1/1.000.000.

Está causada por variantes patógenas en homocigosis o heterocigosis compuesta en los genes *ABCG5* (2p21) y *ABCG8* (2p21)<sup>(3)</sup>.

La acumulación en diferentes tejidos de esteroides de origen vegetal (sitosterol, campesterol y estigmasterol) se manifiesta clínicamente como xantomas cutáneos y eventos cardiovasculares en edad temprana, y manifestaciones hematológicas características. Los pacientes pediátricos pueden presentar xantomas, artralgias, esplenomegalia y aterosclerosis precoz<sup>(4)</sup>.

Mención especial merecen las manifestaciones hematológicas<sup>(5)</sup>. Se ha concluido que la estomatocitosis/macrotrombocitopenia mediterránea (caracterizada por la presencia de estomatocitos en el frotis sanguíneo y aumento del volumen plaquetario) está causada por un exceso de fitoesteroides en la sangre y en ocasiones puede ser la única manifestación, por lo que la sitosterolemia debe considerarse en el diagnóstico diferencial de todos los pacientes con plaquetas grandes.

El defecto genético consiste en la presencia de alteraciones en homocigosis o heterocigosis compuesta en los genes *ABCG5* o *ABCG8*, que codifican las proteínas esterolina 1 y esterolina 2, respectivamente. Ambas proteínas forman heterodímeros que median en el transporte de esteroides de la dieta a través de la membrana celular del enterocito y a nivel del hepatocito participan en la excreción de esteroides hacia la bilis<sup>(6)</sup>.

Los sujetos sanos absorben menos del 5% de los esteroides vegetales. A diferencia de ellos, los pacientes afectados pueden absorber entre el 15 y el 60% de los sitosteroides ingeridos<sup>(7)</sup>, y el sitosterol es la forma predominante en la sangre.

En los últimos años se han descrito pacientes pediátricos con hipercolesterolemia afectados de variantes patógenas heterocigotas, que presentan niveles elevados de sitosteroides en la sangre. Así, se han descrito lactantes con hiperlipidemia inducida por la lactancia materna<sup>(8)</sup> que pueden ser portadores de variantes en *ABCG5*. La dislipidemia en estos pacientes puede resolverse con el destete.

Es muy probable que la forma heterocigota esté infradiagnosticada. Los pacientes con sitosterolemia presentan manifestaciones clínicas (y, con frecuencia, antecedentes familiares) similares a las de hipercolesterolemias monocigotas, lo que confunde la sospecha clínica inicial. Por otro lado, los ensayos utilizados habitualmente en los laboratorios clínicos para determinar en el suero los fitosteroides del colesterol son ineficaces, ya que, estructuralmente, los esteroides vegetales comparten el mismo núcleo anular de escualeno que el colesterol y se diferencian únicamente por la adición en la cadena lateral de un grupo etilo (sitosterol), metilo (campesterol) o un doble enlace (estigmasterol), por lo que se interpretan falsamente como elevación de colesterol.

Para medir la concentración de sitosterol en sangre (fitosterol más abundante) se necesita cromatografía de gases-espectrometría de masas, no disponible en los laboratorios clínicos habituales.

En cuanto al tratamiento de estos pacientes, se ha demostrado que pueden responder de manera óptima a la ezetimiba<sup>(9)</sup>. El mecanismo de acción de este fármaco es a través del bloqueo del receptor *NPC1L1* (Niemann Pick). Al disminuir la absorción de colesterol en el enterocito, los quilomicrones resultantes son menos ricos en colesterol, lo que de manera secundaria produce un efecto en el hepatocito de mayor reciclaje de los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) para aumentar la captación de colesterol, lo que produce descenso de los niveles de LDL en la sangre de manera secundaria. En general, se utiliza en los pacientes afectados de hipercolesterolemias primarias, generalmente asociadas a estatinas<sup>(10)</sup>, que, al inhibir la síntesis de colesterol a través de la inhibición competitiva de la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) sintetasa, multiplica el efecto hipolipemiante.

En la sitosterolemia, el efecto hipolipemiante se debe al efecto de inhibición de la absorción de esteroides a nivel del enterocito<sup>(11)</sup> y al mejorar de manera secundaria la expresión de receptores de LDL que actúan disminuyendo la concentración de colesterol de LDL en la sangre.

Presentamos el caso de una paciente de 10 años afectada de hipercolesterolemia, portadora de una variante patógena en heterocigosis en el gen *ABCG8*, que no responde al tratamiento con atorvastatina, pero presenta una respuesta óptima al tratamiento con ezetimiba y dieta restringida en esteroides vegetales.

Enfatizamos la necesidad de un diagnóstico correcto a fin de mejorar la atención a estos pacientes.

## Caso clínico

Niña de 10 años y 2 meses, de raza caucásica y de origen español, que consulta por primera vez en endocrinología pediátrica por el hallazgo incidental de elevación de colesterol total y fracción LDL en analítica realizada por dolor abdominal inespecífico periumbilical. No refiere antecedentes patológicos, salvo rinitis en relación con sensibilización al polen de las gramíneas, sin tratamiento de base.

Aporta analítica basal, realizada tras ayuno nocturno de 12 horas: colesterol total: 381 mg/dL; triglicéridos: 57 mg/dL; colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL): 91 mg/dL; colesterol de LDL: 279 mg/dL; y hemograma, perfil renal y hepático, y iones sin alteraciones.

No refiere antecedentes familiares relacionados. Únicamente tiene un abuelo en tratamiento con estatinas en el contexto de diabetes de tipo 2. No refiere eventos cardiovasculares precoces en la familia. No hay xantomas ni xantelasmas.

## Exploración física

Somatometría: Talla, 137 cm (p14, -1,12 desviaciones estándar [DE]); Peso, 27,8 kg (p26, -0,67 DE); Índice de masa corporal: 14,81% (p14, -1,1 DE) (referenciado a estudios españoles de crecimiento de 2010).

Tensión arterial: 80/57 mmHg. Estado puberal correspondiente a estadio Tanner 1. No hay lesiones cutáneas, xantomas ni xantelasmas. Armónica. Auscultación cardiopulmonar rítmica, sin soplos y murmullo vesicular fisiológico. Abdomen blando, depresible, sin hepatomegalia ni esplenomegalia. No hay otros hallazgos relevantes.

Se solicita nuevo control analítico ampliando estudio a apolipoproteínas y lipoproteína a. Se confirman los niveles elevados de colesterol total y LDL; apolipoproteína B, 219 mg/dL (43-119); apolipoproteína A, 178 mg/dL (101-199); y lipoproteína A, 44 mg/dL (0-30).

Aunque no se referían antecedentes familiares, dados los valores analíticos y la ausencia de datos de hipercolesterolemia secundaria a otros procesos patológicos, se solicita estudio genético de genes relacionados con la hipercolesterolemia familiar (panel 13 genes *Health in code*) en el que no se demuestran variantes patógenas, aunque es portadora de la variante APO E E3/E4 (variante p. Cys130Arg en heterocigosis), que podría contribuir a la hipercolesterolemia poligénica.

Plan terapéutico inicial: recomendaciones dietéticas con dieta baja en grasas de origen animal + atorvastatina 10 mg/día.

En el control postratamiento se demuestra ausencia total de respuesta al tratamiento: colesterol total: 438 mg/dL; triglicéridos: 80 mg/dL; colesterol de HDL: 86 mg/dL; y colesterol de LDL: 336 mg/dL. La función tiroidea es normal.

Se repite la determinación de esteroides vegetales y se evidencia una clara elevación de  $\beta$ -colestanol (25,8  $\mu$ mol/L [2,2-12,6]) y sitosterol 35,3  $\mu$ mol/L [hasta 12]).

Ante este resultado se realiza estudio genético de sitosterolemia en el que se detecta la variante patológica NM\_022437.2: c.1476T>A (NP\_071882.1: p. Tyr492\*) en el exón 10 del gen ABCG8 en heterocigosis.

Se inicia tratamiento con ezetimiba y dieta exenta en esteroides vegetales (Tabla I).

La analítica de control evidencia drástica disminución del colesterol total, colesterol de LDL y descenso de esteroides en la sangre (Tabla II) en el control realizado a los dos meses de inicio del tratamiento.

## Discusión

La sitosterolemia (o fitosterolemia) es una enfermedad genética muy poco frecuente de herencia autosómica recesiva<sup>(1)</sup>.

Tabla I. Dieta recomendada en pacientes con sitosterolemia.

Alimentos prohibidos	Podrían usarse con moderación	Alimentos permitidos
Frutos secos: nueces, almendras, anacardos, pistachos	Espicias: pimienta, chile, nuez moscada, romero	Cereales sin germen
Aguacate, aceituna		Verduras
Legumbres secas: garbanzos, habas		Huevos
Aceites vegetales: oliva, maíz, girasol, semillas de soja	Aceite de palma, margarinas, mayonesa	Carnes, pescado
Chocolate, <i>snacks</i> , patatas, galletas		Frutas

Tabla II. Niveles de colesterol, y fracciones y esteroides vegetales antes y tras los tratamientos aplicados.

	Antes de tratamiento mg/dL (VR)	Tratamiento con atorvastatina + dieta mg/dL (VR)	Tratamiento con ezetimiba + dieta mg/dL (VR)
Colesterol total	381 (100-200)	438 (100-200)	183 (100-200)
Colesterol de HDL	91 (40-60)	86 (40-60)	63 (40-60)
Colesterol de LDL	279 (<160)	336 (<160)	110 (<160)
Triglicéridos	57 (47-211)	80 (47-211)	52 (47-211)
	<b>μmol/L (VR)</b>		<b>μmol/L (VR)</b>
β-colestanol	25,8 (2,2-12,6)		10 (2,2-12,6)
Sitosterol	35,3 (hasta 12)		5,3 (hasta 12)
Campesterol	20,4 (hasta 15)		7 (hasta 15)

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; VR: valor de referencia.

La primera descripción data de 1974, cuando Bhattacharyya y Connor<sup>(12)</sup> describieron dos hermanas con xantomas tendinosos y tuberosos. Demostraron elevación de campesterol, β-sitosterol y estigmasterol en la sangre. En su publicación, proponen que el incremento de su absorción intestinal parece ser el mecanismo patógeno<sup>(13)</sup>.

Existen trabajos que demuestran una mayor prevalencia de esta entidad en pacientes con hipercolesterolemia. En un estudio<sup>(14)</sup> en una amplia cohorte de 20.7926 pacientes adultos hipercolesterolémicos se demostró la relación entre ambas entidades, y se encontró que el 0,05% presentaba niveles de β-sitosterol  $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ , compatibles con el diagnóstico de sitosterolemia.

Hallazgos similares se pudieron demostrar en la población pediátrica con hipercolesterolemia<sup>(15)</sup>: los niveles de sitosterol y campesterol aumentaron significativamente en los niños hipercolesterolémicos (media de  $22 \pm 45,9 \mu\text{mol/L}$  para el sitosterol y  $26 \pm 32,8 \mu\text{mol/L}$  para el campesterol) en comparación con los niños normocolesterolémicos (media de  $12,1 \pm 4,9 \mu\text{mol/L}$  para el sitosterol y  $14,8 \pm 6,7 \mu\text{mol/L}$  para el campesterol).

Por lo tanto, este diagnóstico debe considerarse también en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia. Nuestra paciente presenta niveles muy elevados de colesterol total y colesterol de LDL en el suero, pero no refería antecedentes familiares compatibles con hipercolesterolemia familiar, por lo que se sospechó inicialmente la presencia de interferencia por sitosteroides.

Los valores de referencia no están bien establecidos en los niños. Se ha descrito que el sitosterol y el colestano disminuyen significativamente con la edad<sup>(16)</sup>, mientras que el campesterol aumenta con la edad y no se observan diferencias relacionadas con el sexo.

En los pacientes afectados de sitosterolemia autosómica recesiva se encuentran niveles muy elevados de sitosteroides. En general, alrededor de 30 veces por encima de los valores encontrados en sujetos sanos. En nuestra paciente, los niveles encontrados son más bajos que los descritos en la sitosterolemia recesiva. Hay que tener en cuenta que nuestra paciente tiene 10 años y es portadora heterocigota. Inicialmente, los valores encontrados no se consideraron patológicos, al ser más bajos que los descritos en la bibliografía en las formas homocigotas.

Las manifestaciones clínicas de los pacientes pediátricos incluyeron xantomas, trastornos hematológicos, artralgia, esplenomegalia y aterosclerosis. Los pacientes adultos presentaron síntomas como aterosclerosis, xantomas, artralgia, esplenomegalia y trastornos hematológicos, que pueden aparecer en cualquier momento de la evolución y pueden no estar presentes. Nuestro caso no presenta en el momento del diagnóstico ninguno de estos síntomas, salvo dolor abdominal, que mejoró tras el tratamiento.

En ocasiones, la elevación del colesterol en la sangre es patente y pacientes con hipercolesterolemia y plaquetas grandes son subsidiarios de medir fitosteroides en sangre para descartar la presencia de sitosterolemia asociada, sobre todo en los que las estatinas sean poco o nada eficaces. De este modo, la ausencia de respuesta a la estatina en nuestra paciente fue uno de los indicadores que fue determinante en la sospecha clínica de esta entidad.

Así, si bien la sitosterolemia es una enfermedad rara, un estudio reciente ha informado de que la incidencia de mutación de pérdida de función en el gen *ABCG5* o *ABCG8* es bastante habitual, incluso en 1 de cada 220 individuos, y sugiere que se deben examinar los niveles séricos de esteroides vegetales y considerar el tratamiento con ezetimiba en

pacientes con hipercolesterolemia resistentes a los inhibidores de la HMG-CoA reductasa<sup>(17)</sup>.

La variante detectada en nuestra paciente fue descrita por primera vez por Hansel et al en una paciente de origen francés portadora heterocigota compuesta para esta variante y otra variante en el mismo gen<sup>(18)</sup>. Se ha descrito también en otros pacientes<sup>(19)</sup> con enfermedad cardiovascular precoz (infarto cardíaco, arterioesclerosis e infartos cerebrales), y xantomas y xantelasmas. En todas estas familias, la variante aparecía en homocigosis o heterocigosis compuesta, como corresponde al carácter autosómico recesivo de esta entidad clínica. En otro estudio se encontró esta variante al analizar a pacientes con hipercolesterolemia, sin antecedentes familiares sugestivos de patología familiar<sup>(19)</sup>, como es nuestro caso.

En nuestra paciente, el tratamiento con ezetimiba produjo un descenso óptimo de los niveles de colesterol total y de LDL, a diferencia del tratamiento con estatina, ya que la atorvastatina no ejerce ningún efecto sobre la absorción de fitosteroles. Por otro lado, el mecanismo de acción de las estatinas, a través de la inhibición competitiva de la enzima HMG-CoA reductasa, únicamente mejora los niveles de colesterol en los pacientes que presentan, además, hipercolesterolemia. En nuestro caso, fue inefectiva.

Se ha demostrado que la dieta baja en esteroides contribuye, en gran medida, a la mejoría en el control de los niveles de fitosteroides en pacientes afectados.

## Conclusiones

Es necesario ampliar el estudio en los pacientes con hipercolesterolemia que no responden de manera adecuada al tratamiento con estatinas.

Posiblemente, la prevalencia de fitosterolemia como rasgo heterocigoto sea mucho más prevalente que lo que sugiere la bibliografía.

Se necesitan más estudios a fin de valorar el riesgo cardiovascular de los pacientes heterocigotos para defectos en *ABCG5/ABCG8*.

El tratamiento con ezetimiba y dieta baja en fitoesteroides es eficaz para reducir el colesterol total y de LDL en los pacientes portadores de variantes patógenas en heterocigosis en el gen *ABCG8*.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Referencias bibliográficas

1. Myrie SB, Steiner RD, Mymin D. Sitosterolemia. In Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al. eds. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. p. 1993-2023.
2. Tada H, Nohara A, Inazu A, Sakuma N, Mabuchi H, Kawashiri MA. Sitosterolemia, hypercholesterolemia, and coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25: 783-9.
3. Lu K, Lee MH, Hazard S, Brooks-Wilson A, Hidakata H, Kojima H, Ose L, Stalenhoef AF, Miettinen T, Bjorkhem I, Bruckert E, Pandya A, Brewer HB Jr, Salen G, Dean M, 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: 278-90.
4. Xia Y, Duan Y, Zheng W, Liang L, Zhang H, Luo X, et al. Clinical, genetic profile and therapy evaluation of 55 children and 5 adults with sitosterolemia. *J Clin Lipidol* 2022; 16: 40-51.
5. Rees DC, Iolascon A, Carella M, O'marcaigh AS, Kendra JR, Jowitt SN, et al. Stomatocytic haemolysis and macrothrombocytopenia (Mediterranean stomatocytosis/macrothrombocytopenia) is the haematological presentation of phytosterolaemia. *Br J Haematol* 2005; 130: 297-309.
6. Lu K, Lee MH, Hazard S, Brooks-Wilson A, Hidakata H, Kojima H, 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: 278-90.
7. Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Schultz J, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 2000; 290: 1771-5.
8. Yoshida A, Aoyama K, Yamaguchi N, Suzuki A, Mizuno H, Tada H, et al. An infant with a hetero-

- zygous variant of ABCG5 presented with hypercholesterolemia only during breastfeeding. *Clin Pediatr Endocrinol* 2023; 32: 114-8.
9. Nakano Y, Komiya C, Shimizu H, Mishima H, Shiba K, Tsujimoto K, et al. A case of ezetimibe-effective hypercholesterolemia with a novel heterozygous variant in ABCG5. *Endocr J* 2020; 67: 1099-105.
  10. Tada H, Okada H, Nomura A, Takamura M, Kawashiri M. Beneficial effect of ezetimibe-atorvastatin combination therapy in patients with a mutation in ABCG5 or ABCG8 gene. *Lipids Health Dis* 2020; 19: 3.
  11. Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah Set al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002; 106: 1943-8.
  12. Bhattacharyya AK, Connor WE. Beta-sitosterolemia and xanthomatosis: a newly described lipid storage disease in two sisters. *J Clin Invest* 1974; 53: 1033-43.
  13. Bhattacharyya AK, Connor WE. Familial diseases with storage of sterols other than cholesterol. In Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, eds. *The metabolic basis of inherited disease*. 4 ed. New York: McGraw-Hill; 1978. p. 656-69.
  14. Brinton EA, Hopkins PN, Hegele RA, Geller AS, Polisecki EY, Diffenderfer MR, et al. The association between hypercholesterolemia and sitosterolemia, and report of a sitosterolemia kindred. *J Clin Lipidol* 2018; 12: 152-61.
  15. Lee JH, Song DY, Jun SH, Song SH, Shin CH, Ki CS, et al. High prevalence of increased sitosterol levels in hypercholesterolemic children suggest underestimation of sitosterolemia incidence. *PLoS One* 2020; 15: e0238079.
  16. Wu M, Pei Z, Sun W, Wu H, Sun Y, Wu B, et al. Age-related reference intervals for serum phytosterols in children by gas chromatography-mass spectrometry and its application in diagnosing sitosterolemia. *Clin Chim Acta* 2023; 540: 117234.
  17. Pan-Lizcano R, Mariñas-Pardo L, Núñez L, Rebolal-Leal F, López-Vázquez D, Pereira A, et al. Rare variants in genes of the cholesterol pathway are present in 60% of patients with acute myocardial infarction. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 16127.
  18. Hansel B, Carrié A, Brun-Druc N, Leclert G, Chantepie S, Coiffard AS, et al. Premature atherosclerosis is not systematic in phytosterolemic patients: severe hypercholesterolemia as a confounding factor in five subjects. *Atherosclerosis* 2014; 234: 162-8.
  19. Tada MT, Rocha VZ, Lima IR, Oliveira TGM, Chacra AP, Miname MH, et al. Screening of ABCG5 and ABCG8 genes for sitosterolemia in a familial hypercholesterolemia cascade screening program. *Circ Genom Precis Med* 2022; 15: e003390.