

Síndrome de quilomicronemia familiar: experiencia pediátrica en Argentina

Familial chylomicronemia syndrome: pediatric experience in Argentina

M. Beatriz Araujo^a, Gabriel Eiberman^b, Natalia Etcheverry^c, Gabriela Pacheco^d

RESUMEN

El síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) es una enfermedad autosómica recesiva rara, con una prevalencia 1:200 000 - 1:1 000 000, y se caracteriza por quilomicronemia en ayunas y niveles muy elevados de triglicéridos (> 880 mg/dl). *LPL* es el gen más frecuentemente afectado, luego *APOC2*, *GPIHBP1*, *APOA5* y *LMF1*; todos ellos comprometen la función de la lipoproteín lipasa endotelial. El SQF suele presentarse en la infancia con dolor abdominal recurrente, xantomas eruptivos, retraso del crecimiento, pancreatitis y, en ocasiones, asintomático. El tratamiento convencional es la restricción dietética de grasas.

Se muestra el resultado clínico de 20 pacientes pediátricos con SQF reclutados de 4 hospitales en Argentina.

Palabras clave: hiperlipoproteinemia tipo I, hipertrigliceridemia, dislipidemias.

ABSTRACT

Familial chylomicronemia syndrome (FCS) is a rare autosomal recessive disease, prevalence 1:200,000 - 1:1,000,000, and is characterized by fasting chylomicrons and very high triglycerides > 880 mg/dl. *LPL* is the most frequently affected gene, then *APOC2*, *GPIHBP1*, *APOA5*, *LMF1*, all of them compromising the function of lipoprotein lipase. FCS commonly presents in childhood with recurrent abdominal pain, eruptive xanthomas, failure to thrive, pancreatitis, and sometimes asymptomatic. The conventional treatment is dietetic fat restriction.

The clinical outcome of 20 pediatric patients with FCS recruited from 4 hospitals in Argentina is reported.

Key words: hyperlipoproteinemia type I, hypertriglyceridemia, dyslipidemias.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e123>

Cómo citar: Araujo MB, Eiberman G, Etcheverry N, Pacheco G. Síndrome de quilomicronemia familiar: experiencia pediátrica en Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(3):e123-e127.

- Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Hospital Nacional Posadas, El Palomar, Argentina.
- Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Argentina.
- Hospital Público Materno Infantil, Salta, Argentina.

Correspondencia:

M. Beatriz Araujo: maribearaajo@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 15-4-2021

Aceptado: 13-9-2021

INTRODUCCIÓN

El síndrome de quilomicronemia familiar (SQF), descrito por Burger y Grutz en 1932, pertenece al grupo de enfermedades raras y se caracteriza por una alteración en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT), con quilomicronemia en ayunas, hipertrigliceridemia mayor a 880 mg/dl y un cuadro clínico característico.¹⁻³

La prevalencia del SQF se estima en 1:200 000 a 1:1 000 000 de personas.^{4,5}

Es una enfermedad monogénica, autosómica recesiva, donde se produce una alteración de la síntesis o de la función de la enzima lipoproteín lipasa (LPL), clave en el catabolismo de las LRT (Figura 1).^{6,7}

Más del 80 % de los casos de SQF se deben a alteraciones en el gen *LPL*. Alteraciones en los genes *APOCII*, *APOA5*, *GPIHBP1* y *LMF1* también pueden provocar SQF.^{1,2,6}

En 2019 se realizó una breve encuesta a los especialistas en nutrición infantil pertenecientes al Comité Nacional de Nutrición de la Sociedad Argentina de Pediatría para invitar a participar de este trabajo a aquellos que hubieran realizado seguimiento a pacientes pediátricos con diagnóstico de SQF. Se recabaron datos de 20 niños, niñas y adolescentes (NNyA).

OBJETIVO

Describir las características y evolución clínica de pacientes pediátricos con SQF en Argentina.

CASOS CLÍNICOS

Se describen 20 pacientes provenientes de 4 centros: Hospital Garrahan (Ciudad Autónoma de Buenos Aires), Hospital Sor María Ludovica (provincia de Buenos Aires [PBA]), Hospital de Niños (provincia de Salta) y Hospital Posadas (PBA), diagnosticados en el período 2001-2020. El 75 % de los pacientes fueron mujeres (15/20).

La edad media (M) al diagnóstico fue 5,2 años (rango [r] 0,13-12,1), y la media del tiempo de seguimiento fue de 3,75 años (r: 0,5-12,5). Cuatro pacientes fueron derivados a centros de adultos, y 2 pares de hermanos provenientes de

zonas rurales de dos provincias discontinuaron seguimiento luego de 3 y 8 años.

El perfil lipídico inicial fue el siguiente: el valor de la mediana para los triglicéridos (TG) fue de 2750 mg/dl (r: 900-24 000); el valor de la media para el colesterol total fue de 217 mg/dl (desviación estándar [DE]: 170,4; r: 81-800), para el colesterol LDL fue de 37 mg/dl (DE: 33; r 8-129) y para el colesterol HDL fue de 16,5 mg/dl (DE: 5,4; r: 10-30) (Tabla 1).

El valor de la media de hemoglobina al diagnóstico fue de 12,3 g/dl (r: 9,7-14,9) y, en el último control, de 12,4 g/dl (r: 11,1-14,2).

El valor de la media del recuento plaquetario fue similar al diagnóstico y en el último control: 262 462/mm³ (r: 165 000-338 000) y 259 389/mm³ (r: 167 500-324 330), respectivamente. Ningún paciente presentó trombocitopenia al diagnóstico ni durante el seguimiento.

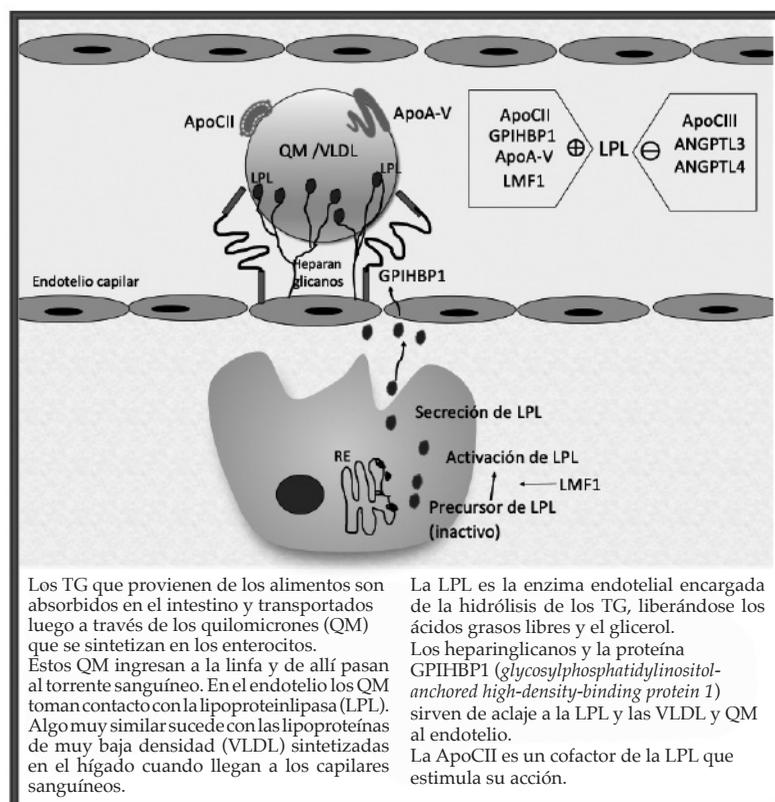
En 9 de los 20 pacientes, se llegó al diagnóstico por el hallazgo de suero lechoso en un análisis de laboratorio. De los signos y/o síntomas que presentaron los pacientes sintomáticos en el momento del diagnóstico, el más frecuente

fueron los xantomas eruptivos (6/20), luego la pancreatitis aguda (5/20), el dolor abdominal recurrente (3/20), la hepatoesplenomegalia (1/20) y la lipemia *retinalis* (1/20).

En esta serie de casos, una paciente de 45 días presentó el valor de TG más alto al momento del diagnóstico, 24 000 mg/dl. Se presentó con xantomas eruptivos y hepatoesplenomegalia leve, sin otro hallazgo clínico. Se alimentaba con lactancia exclusiva que se suspendió y se indicó fórmula a base de triglicéridos de cadena media (TCM). Tuvo buena evolución con descenso de TG, remisión de síntomas y continuó sin complicaciones durante el tiempo que concurrió a control. Años antes, su hermana había sido diagnosticada con SQF a la edad de 2,5 meses y se había confirmado deficiencia de *LPL* por estudio genético.

El cuadro clínico de presentación más grave correspondió a una niña de 8 años que ingresó por una pancreatitis aguda grave y TG de 4450 mg/dl. La evolución en los primeros días de internación fue tórpida, con inestabilidad hemodinámica y sin mejoría a pesar del ayuno, por lo que al sexto

FIGURA 1. Modo de acción de la enzima lipoproteinlipasa



Fuente: elaboración propia.

día se decidió realizar plasmaféresis, método para remover partículas de alto peso molecular del plasma. Luego de 2 ciclos de plasmaféresis en días sucesivos, mostró franca disminución de los valores de TG y mejoría clínica. Los otros 4 casos que presentaron pancreatitis al diagnóstico tuvieron cuadros más leves que respondieron a la restricción estricta de grasa en la dieta.

Se realizaron estudios genéticos en 11 pacientes; 10 pacientes fueron portadores de mutaciones en el gen *LPL* y 1 paciente presentó mutación en el gen *APOCII* (Tabla 1).

Por otro lado, Moulin y cols., publicaron y validaron una escala de SQF para orientación diagnóstica en pacientes que se presentan con hipertrigliceridemias graves. En la Figura 2, se muestra el puntaje otorgado a cada una de las 8 variables que evalúa la escala (valores de TG, antecedente de pancreatitis, historia de dolor abdominal recurrente, edad de presentación, respuesta al tratamiento farmacológico

y antecedente de hiperlipidemia combinada familiar). Un puntaje total ≥ 10 tiene una sensibilidad del 88 % y una especificidad del 85 % para el diagnóstico del SQF; por lo tanto, es de utilidad en regiones con escaso acceso a estudios genéticos.⁸ Utilizando esta escala, 19 pacientes tuvieron de 10 a 14 puntos (SQF muy probable) y una paciente tuvo 9 puntos (SQF improbable). Sin embargo, esta última tenía confirmación diagnóstica por estudio genético con mutación en *APOCII*.

Luego del diagnóstico clínico, a todos los pacientes se les indicó una dieta con amplia restricción de grasas, menos del 10 % del valor calórico total (VCT) proveniente de ácidos grasos de cadena larga. Recibieron suplementación de vitaminas liposolubles y minerales en forma preventiva.

Al comparar los niveles de TG de la última visita registrada y los niveles del ingreso, todos los pacientes habían disminuido, con una

Tabla 1 Datos de la población de pacientes incluidos en el estudio

Número de paciente	Edad al diagnóstico (años)	Años de seguimiento	Sexo	Al momento del diagnóstico			En última consulta			Puntaje escala SQF	Gen afectado	
				Síntomas	TG mg/dl	LDL mg/dl	HDL mg/dl	TG mg/dl	LDL mg/dl			HDL mg/dl
1	0,23	12,6	F	DAR, Panc	2264	30	24	538	73	14	14	<i>LPL</i>
2	1,8	9	F	XE, DAR	2840	66	30	555	38	13	13	<i>LPL</i>
3	0,22	7,2	F	XE	2660	129	18	180	25	11	11	<i>LPL</i>
4	5	5	F	XE	4000	18	15	132	61	28	11	<i>LPL</i>
5	11,8	7	F	No	1668	54	19	73	64	35	9	<i>APOCII</i>
6	0,15	2,9	M	No	5000	18	10	1557	4	10	11	<i>LPL</i>
7	6,25	7,8	F	No	3053	19	17	105	52	39	11	<i>LPL</i>
8	1,04	0,5	F	No	980	32	12	82	69	32	10	<i>LPL</i>
9	9,3	0,4	F	No	2500	19	15,5	457	42	21	11	S/D
10	9,7	10	F	No	1495	17	15	643	10	11	10	S/D
11	5,4	4,4	M	Panc	2500	82	24	84	94	59	12	S/D
12	8,9	3,6	F	Panc	1903	9	10,3	285	42	15,5	12	S/D
13	0,13	0,6	F	XE, Hep-espl	24000	S/D	S/D	1089	52	8,1	11	S/D
14	10,4	2,15	M	Panc	3288	9	14,3	143	107	41	11	<i>LPL</i>
15	12	2,2	F	XE, DAR	900	22	15	211	49	21,8	10	S/D
16	12	1,5	F	No	2000	8	11,5	1105	18	10,7	10	S/D
17	0,5	1	M	No	2638	41	14	300	91	25,7	11	S/D
18	0,25	2	M	No	3000	S/D	S/D	710	50	16	11	<i>LPL</i>
19	0,4	5,4	F	XE, LipR	3640	S/D	S/D	230	46	20	11	<i>LPL</i>
20	8,5	0,5	F	Panc	4450	S/D	S/D	390	39	14,5	12	S/D
Población total (medias y rangos)	5,2 (r: 0,13-12,1)	3,75 (r: 0,5-1,2)	F15/M5		4164 (r: 900-24 000)	37 (r: 8-129)	16,5 r 10-30	513 (r: 73-1557)	53 (r: 4-107)	25 (r: 8-59)		

SQF: síndrome de quilomiconemia familiar; F: femenino; M: masculino; XE: xantomas eruptivos; Hep-espl: hepatoesplenomegalia; LipR: lipemia retinalis; Panc: pancreatitis; DAR: dolor abdominal recurrente; LPL: gen de la enzima lipoproteinlipasa; APOCII: gen de la ApoCII; TG: triglicéridos; LDL: lipoproteínas de baja densidad (por su sigla en inglés); HDL: lipoproteínas de alta densidad (por su sigla en inglés); S/D: sin datos.

mediana del descenso del 87 % ($p = 0,001$).

Durante el seguimiento, los pacientes presentaron oscilaciones en el nivel de TG por falta de adherencia a la dieta, pero al reforzar pautas alimentarias descendieron a <400 mg/dl.

Solo una paciente presentó pancreatitis recurrente, 4 episodios, por mala adherencia al tratamiento dietético. Se indicaron fibratos sin ninguna respuesta y, luego de su tercera pancreatitis se indicó orlistat, inhibidor de la absorción intestinal de grasas, que tampoco fue efectivo.

En el momento del diagnóstico, los valores de la media del puntaje Z del índice de masa corporal (IMC) fue de -0,1 (r: -1,9-0,84) y del puntaje Z de la talla de 0,9 (r: -1,3-3,8). El IMC y el crecimiento se mantuvieron normales durante el seguimiento en todos los pacientes.

DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo, se muestra la experiencia con una serie de pacientes pediátricos con SQF en Argentina. Se trata del primer reporte de casos de la región.

El SQF es una enfermedad monogénica rara que se presenta desde la edad pediátrica. No se conoce la prevalencia de esta enfermedad en nuestro país, aunque se sospecha que muchos pacientes no son diagnosticados durante la infancia. Es muy infrecuente que NNyA, sin

una enfermedad de base, presenten valores de TG por encima de 880 mg/dl; incluso aquellos con obesidad suelen tener dislipidemias leves o moderadas, que no llegan a estos valores.⁹⁻¹¹

La edad de diagnóstico, con un rango de 3 meses a 12 años, coincide con la bibliografía, que muestra que más del 50 % de los pacientes se diagnostican en la primera década de la vida.²⁻⁶

Un dato llamativo es el alto porcentaje de mujeres en este grupo, dato que no coincide con otros reportes que muestran paridad entre los sexos.

En el 45 % de los casos, la sospecha diagnóstica se generó a partir del hallazgo de suero lechoso en una muestra de laboratorio solicitado por alguna otra causa. Los síntomas al momento del diagnóstico coinciden con lo descrito previamente en la literatura.

Cinco pacientes ingresaron con pancreatitis e hipertrigliceridemia, un caso requirió plasmaféresis y una paciente presentó pancreatitis a repetición durante la etapa pediátrica.^{12,13}

A todos los pacientes se les indicó en los primeros días una dieta lo más cercana posible al 0 % de grasas, normocalórica y normoproteica, para acelerar el descenso de TG y disminuir el riesgo de complicaciones. Luego se incorporaron los alimentos necesarios para completar los requerimientos nutricionales, continuando con dietas con un 10 % del VCT aproximadamente

FIGURA 2. Escala para diagnóstico del síndrome de quilomicronemia familiar (SQF)⁸

Escala para diagnóstico de SQF	
Paciente fuera de un cuadro agudo	
Característica	Puntaje
1. TG en ayunas >880 mg/dl por 3 veces consecutivas (a) TG en ayunas >1750 mg/dl al menos 1 vez	+5 +1
2. TG previos <180 mg/dl	-5
3. Ausencia de factores secundarios (b) (excepto embarazo y etinilestradiol) (c)	+2
4. Historia de pancreatitis	+1
5. Dolor abdominal recurrente no explicado por otra causa	+1
6. Ausencia de historia familiar de hiperlipidemia combinada	+1
7. Ausencia de respuesta al tratamiento hipolipemiente (disminución de TG >20 %)	+4
8. Edad de comienzo de los síntomas	
<40 años	+1
<20 años	+2
<10 años	+3

Diagnóstico de SQF

- ≥10: SQF muy probable
- 9: SQF improbable
- ≤ 8: SQF muy improbable

a. Una concentración de plasma TG medida al menos con un mes de diferencia. El xantoma eruptivo puede usarse como un sustituto para niveles altos de TG.

b. Los factores secundarios incluyen alcohol, diabetes, síndrome metabólico, hipotiroidismo, corticoterapia y fármacos adicionales.

c. Si el diagnóstico se realiza durante el embarazo, es necesaria una segunda evaluación para confirmar el diagnóstico después del parto.

provenientes de las grasas, optimizando el aporte de ácidos grasos esenciales para evitar deficiencias. El objetivo terapéutico fue alcanzar niveles de TG < 400 mg/dl, sin comprometer el crecimiento y desarrollo. La respuesta a la dieta con restricción grasa fue contundente, con descenso de los valores de TG luego del diagnóstico cercanos al 90 %.

El desafío es la adherencia a lo largo del tiempo. Es necesario el trabajo en equipo con nutricionistas con entrenamiento en la patología, la educación alimentaria a la familia y al paciente, y visitas de los pacientes y la familia a los equipos de salud con la frecuencia ajustada a cada situación.¹⁴

Nuevos fármacos para el SQF, unos inhibidores de ApoCIII y otros de la angiopoyetina similar 3 (ANGPTL3), están en fase 3 de investigación. El nivel de seguridad que ofrecen no los hace aceptables en pediatría aún.¹⁵

La difusión de esta patología debería servir para que el pediatra del primer nivel de atención esté atento a los síntomas, pueda tener una sospecha diagnóstica temprana y una derivación oportuna. ■

REFERENCIAS

1. Reina M, Brunzell JD, Deeb SS. Molecular basis of familial chylomicronemia: mutations in the lipoprotein lipase and apolipoprotein C-II genes. *J Lipid Res.* 1992; 33(12):1823-32.
2. Brunzell JD, Deeb SS. Familial Lipoprotein Lipase Deficiency, Apo C-II Deficiency, and Hepatic Lipase Deficiency. In Valle DJ, Antonarakis S, Ballabio A, Beaudet AL, Mitchell GA. *The Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease.* McGraw-Hill; 2019. [Acceso: 13 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=225539482&bookid=2709&Resultclick=2>
3. Shah AS, Wilson DP. Primary hypertriglyceridemia in children and adolescents. *J Clin Lipidol.* 2015; 9(5 Suppl):S20-8.
4. Patni N, Li X, Adams-Huet B, Garg A. The prevalence and etiology of extreme hypertriglyceridemia in children: Data from a tertiary children's hospital. *J Clin Lipidol.* 2018; 12(2):305-10.
5. Tripathi M, Wong A, Solomon V, Yassine HN. The prevalence of probable familial chylomicronemia syndrome in a southern California population. *Endocr Pract.* 2021; 27(1):71-6.
6. Dron JS, Hegele RA. Genetics of Hypertriglyceridemia. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11:455.
7. Comité de Nutrición. Consenso sobre manejo de las dislipidemias en pediatría. *Arch Argent Pediatr.* 2015; 113(2):177-86.
8. Moulin P, Dufour R, Aversa M, Arca M, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis.* 2018; 275:265-72.
9. Baass A, Paquette M, Bernard S, Hegele RA. Familial chylomicronemia syndrome: an under-recognized cause of severe hypertriglyceridaemia. *J Intern Med.* 2020; 287(4):340-8.
10. Stroses E, Moulin P, Parhofer KG, Rebours V, et al. Diagnostic algorithm for familial chylomicronemia syndrome. *Atheroscler Suppl.* 2017; 23:1-7.
11. Belhassen M, Van Ganse E, Nolin M, Bérard M, et al. 10-Year Comparative Follow-up of Familial versus Multifactorial Chylomicronemia Syndromes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(3):e1332-42.
12. Fitts E, Lee PDK, Yates SG. Efficacy of therapeutic plasma exchange in reducing the incidence of recurrent pancreatitis related to familial chylomicronemia. *Transfusion.* 2019; 59(11):3324-8.
13. Valaiyapathi B, Ashraf AP. Hospital Management of Severe Hypertriglyceridemia in Children. *Curr Pediatr Rev.* 2017; 13(4):225-31.
14. Williams L, Rhodes KS, Karmally W, Welstead LA, et al. Familial chylomicronemia syndrome: Bringing to life dietary recommendations throughout the life span. *J Clin Lipidol.* 2018; 12(4):908-19.
15. Akoumianakis I, Zvintzou E, Kypreos K, Filippatos TD. ANGPTL3 and Apolipoprotein C-III as Novel Lipid-Lowering Targets. *Curr Atheroscler Rep.* 2021; 23(5):20.