



## Quilomicronemia familiar en un lactante de dos meses

### *Familial chylomicronemia in a two-month-old infant*

Karina Alexandra Camacho-Contreras,\* Andrea Carolina Zárate-Vergara,‡  
Carlos Cuadros-Mendoza,§ Karen Linceyth Becerra-Riaño,¶ Irina Suley Tirado-Pérez||

\* Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico, Hospital Internacional de Colombia (HIC); ‡ Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico, Clínica Especializada la Concepción, Sincelejo; § Departamento de Gastroenterología Pediátrica, HIC; ¶ Residente, Universidad de Santander, Colombia; || Universidad Piloto de Colombia, Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia

#### RESUMEN

**Introducción:** la quilomicronemia familiar (QMF) es un trastorno metabólico genético, caracterizado por niveles elevados de lípidos. **Objetivo:** presentar un paciente con QMF, sin antecedentes familiares de esta condición. **Caso clínico:** lactante de dos meses de edad atendido por evacuaciones diarreicas, pero que durante la toma sanguínea para estudios de laboratorio, el suero se identificó de aspecto lechoso. El análisis lipídico evidenció hipertrigliceridemia extrema (>14,000 mg/dL). Mientras que el estudio genético confirmó la deficiencia familiar de lipoproteína lipasa secundaria a dos variantes patogénicas heterocigotas (LPL [NM\_000237.3]: c.127dup; p. Leu43ProfsTer5 y LPL [NM\_000237.3]: c.1136del; p. Thr379IlefsTer14). El paciente se manejó con plasmáferesis y dieta especial, obteniendo buena respuesta terapéutica. **Conclusiones:** la QMF es una condición infrecuente que altera la capacidad de metabolizar los triglicéridos y puede causar complicaciones potencialmente letales. Su reconocimiento y tratamiento oportuno es importante para prevenir complicaciones.

**Palabras clave:** hiperquilomicronemia familiar, triglicéridos, hipertrigliceridemia, dislipidemias, lactante.

#### ABSTRACT

**Introduction:** familial chylomicronemia (FCM) is a genetic metabolic disorder, characterized by elevated lipid levels. **Objective:** we present a patient with FCM, without a family history of this condition. **Clinical case:** 2-month-old infant seen for diarrheal stools, but during blood sampling for laboratory studies, the serum was identified as milky in appearance. Lipid analysis showed extreme hypertriglyceridemia (>14,000 mg/dL). Genetic testing confirmed familial lipoprotein lipase deficiency, secondary to two heterozygous pathogenic variants (LPL (NM\_000237.3): c.127dup; p. Leu43ProfsTer5 and LPL (NM\_000237.3): c.1136del; p. Thr379IlefsTer14). The patient was managed with plasmapheresis and a special diet, obtaining a good therapeutic response. **Conclusions:** FCM is a rare condition that impairs the ability to metabolize triglycerides and can cause potentially life-threatening complications. Its early recognition and treatment is important to prevent complications.

**Keywords:** familial hyperchylomicronemia, triglycerides, hypertriglyceridemia, dyslipidemia, infant.

**Correspondencia:** Irina Suley Tirado-Pérez, E-mail: irinasuley@gmail.com

**Citar como:** Camacho-Contreras KA, Zárate-Vergara AC, Cuadros-Mendoza C, Becerra-Riaño KL, Tirado-Pérez IS. Quilomicronemia familiar en un lactante de dos meses. Rev Mex Pediatr. 2023; 90(6): 236-239. <https://dx.doi.org/10.35366/117392>

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de quilomicronemia familiar (QMF) es una condición rara y poco reportada con un cuadro clínico inespecífico. Se estima que afecta alrededor de 3,000 a 5,000 pacientes en todo el mundo, con una tasa de 1-10 casos por cada millón de habitantes.<sup>1</sup> Se han descrito dos grandes grupos: el síndrome de QMF monogénica (FCS *familial chylomicronemia syndrome*) y el síndrome de quilomicronemia multifactorial (MCS).<sup>1</sup>

La lipoproteína lipasa (LPL) es una enzima clave involucrada en la hidrólisis y eliminación de triglicéridos del plasma. Su deficiencia condiciona niveles muy altos de triglicéridos plasmáticos > 10 mmol/L ( $\geq$  880 mg/dL), los cuales pueden asociarse con algunos signos y síntomas durante la niñez, como retraso en el crecimiento, *lipemia retinalis*, xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia y pancreatitis aguda.<sup>2</sup>

La mayoría de los casos ocurren por predisposición genética.<sup>3</sup> El diagnóstico temprano o presintomático requiere un alto índice de sospecha y en general está relacionado con antecedentes familiares. Entre más temprano se inicia el tratamiento específico, el pronóstico a largo plazo es mejor.<sup>4</sup>

Debido a la rareza en la detección de casos en la etapa de lactantes, informamos el caso de un paciente con deficiencia de LPL, a quien se documentó ser portador de dos variantes patogénicas heterocigotas que no han sido descritas previamente.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Lactante masculino de dos meses de edad, oriundo de Cúcuta, Colombia, sin antecedentes heredofamiliares de importancia.

El cuadro clínico consistió en evacuaciones lientéricas, acompañadas de emesis, síntomas respiratorios (congestión nasal y tos) y al parecer, con fiebre. En el momento de la primera evaluación, el paciente era alimentado con leche materna y fórmula infantil. Al

examen físico no mostraba rasgos dismórficos y el peso y talla eran adecuados para su edad. Como datos anormales, sólo se identificó hepatoesplenomegalia leve y no se observaron lesiones tipo xantomas ni eruptivas. La fundoscopia no reveló *lipemia retinalis*. La sospecha inicial fue de disentería por lo que recibió ceftriaxona.

Cuando se tomó muestra sanguínea para exámenes de laboratorio se observó un suero de aspecto lechoso, por lo que se analizó el perfil lipídico, evidenciando hipertrigliceridemia, > 14,000 mg/dL. Con este resultado se investigó malabsorción por compromiso exocrino del páncreas; sin embargo, los electrolitos séricos, enzimas hepáticas, lipasa y amilasa fueron normales. Entonces, se estudió la posibilidad de deficiencia familiar de LPL. El análisis genético documentó la presencia de dos variantes patogénicas heterocigotas en el gen LPL: LPL (NM\_000237.3): c.127dup; p. Leu 43 ProfsTer 5 y una segunda variante: LPL (NM\_000237.3): c.1136del; p. Thr379IlefsTer14. Estas variantes se han asociado con hiperlipidemia combinada familiar de herencia autosómica dominante, así como con deficiencia de LPL de herencia autosómica recesiva (*Tabla 1*).

Con el diagnóstico de QMF y para prevenir complicaciones de coagulación, se instauró heparina e insulina regular a infusión por 48 horas, sin observar respuesta clínica. Se decidió manejo con plasmaféresis en dos sesiones de ultrafiltrado y recambio plasmático, logrando disminución de triglicéridos (*Tabla 2*). De forma adicional se inició con nutrición enteral con fórmula polimérica (Monogen®) a base de proteínas de suero con bajo contenido en triglicéridos de cadena larga (16%) y alto contenido en triglicéridos de cadena media (84%) con ácidos grasos esenciales, ácido docosahexaenoico y ácido araquidónico.

A un año de seguimiento ambulatorio, no ha requerido hospitalizaciones, ni ha presentado episodios de pancreatitis u otras complicaciones.

**Tabla 1:** Estudio genético: evidencia de las mutaciones de lipoproteína lipasa (LPL).

Gen	Variante genética	Tipo de variante	Cigosis	Significado clínico
LPL (NM_000237.3)	c.127dup (p.Leu43ProfsTer5)	<i>Frameshift</i>	Heterocigosis	Probablemente patogénica
	c.1136del (p.Thr379IlefsTer14)	<i>Frameshift</i>	Heterocigosis	Probablemente patogénica

Se ha empleado la nomenclatura sugerida por HGVS.  
No se han identificado CNV en los genes analizados.

**Tabla 2:** Paraclínicos del paciente que muestran alteración de los niveles de perfil lipídico.

	26.01.2022	28.01.2022	01.02.2022	04.02.2022
Colesterol total (mg/dL)	–	756	401	380
Colesterol de alta densidad HDL (mg/dL)	–	6	14	16
Colesterol de baja densidad HDL (mg/dL)	–	–	–	195
Triglicéridos (mg/dL)	> 14,000	7,771	1,115	845

## DISCUSIÓN

La QMF es una condición monogénica donde se altera la capacidad de metabolizar los triglicéridos de las lipoproteínas, causando elevación extrema de los triglicéridos plasmáticos y generando complicaciones como la pancreatitis, falla multiorgánica o insuficiencia pancreática.<sup>2,5,6</sup> La causa más común de QMF es la deficiencia de LPL, enzima que hidroliza triglicéridos circulantes para su captación tisular.

Las mutaciones en genes (como *APOC2*, *APOAV*, *LMF-1*, *GPIHBP-1*) que codifican para proteínas que regulan la maduración, transporte o polimerización de lipoproteína LPL-1, pueden estar involucradas, pero en alrededor de 30% de los pacientes no se identifica alguna variante genética causal.<sup>7,8</sup>

Las cifras de prevalencia de la QMF tienen variaciones en el mundo; en África un estudio informó una prevalencia de 1 en 30,000 habitantes (h), en Dinamarca 1 en 160,000 h, mientras en España 1 en 450,000 h. Para Colombia se estima que existen entre 160 a 300 pacientes.<sup>6,9</sup>

En el caso que presentamos se confirmó deficiencia familiar de LPL por dos variantes genéticas de la LPL (NM\_000237.3): c.127dup; p. Leu 43ProfsTer 5, lo cual podría relacionarse con un genotipo heterocigoto compuesto. La heterocigosis consiste en la duplicación de una citosina en la posición 127 del ADNc, en el exón 2 del gen (c.127dup); a nivel de la proteína produce el cambio (*frameshift*) de corrimiento del marco de lectura, conllevando a una señal de parada prematura en el codón 48 (p.Leu43ProfsTer5) y una proteína acortada de 476 aminoácidos.<sup>8,10</sup> Probablemente este caso se trate de un genotipo heterocigoto compuesto. Esta variante produce un transcrito de ARNm degradado por el sistema NMD (*nonsense mediated decay*) o una proteína no funcional, por lo que se espera un efecto deletéreo sobre la proteína.

La segunda variante: LPL (NM\_000237.3): c.1136del; p.Thr379IlefsTer14; heterocigosis proba-

blemente patogénica en el gen LPL, que consiste en la delección de una citosina en la posición 1.136 del ADNc, en el exón 7 del gen (c.1136del); a nivel de la proteína produce el cambio de corrimiento del marco de lectura, que lleva a una señal de parada prematura en el codón 393 (p.Thr379IlefsTer14), en una proteína de 476 aminoácidos.<sup>11,12</sup> Esta variante produce un transcrito de ARNm degradado por el sistema NMD o una proteína no funcional.<sup>10</sup>

Es importante destacar que estas dos variantes no se encuentran reportadas en las bases de datos ClinVar, HGMD o LOVD. Se consultó la herramienta de predicción *in silico* (*MutationTaster*), la cual las clasifica como variantes deletéreas. Según el *American College of Medical Genetics and Genomics*, las variantes se clasifican como probablemente patogénicas dado que se trata de variantes nulas en un gen, con un mecanismo conocido de patogenicidad.<sup>11,12</sup>

La QMF debe sospecharse cuando se determinan niveles muy elevados de hipertrigliceridemia, lo cual se puede acompañar de xantomas eruptivos, *lipemia retinalis* o dolor abdominal.<sup>7</sup> Las mutaciones de pérdida de función conducen a una reducción significativa en la degradación de moléculas ricas en triglicéridos como quilomicrones y VLDL, dando como resultado una hipertrigliceridemia grave.<sup>6,13</sup>

Como en el caso que presentamos, el suero de estos pacientes a menudo puede ser opalescente o lechoso; mientras que la acumulación de triglicéridos en la piel provoca una respuesta inflamatoria local, caracterizada por lesión tipo pápula amarillenta prominente llena de macrófagos que contienen lípidos y rodeada por un borde rojo, llamado xantoma eruptivo.<sup>6</sup>

El examen oftalmológico puede revelar *lipemia retinalis*, que es la aparición de venas del fondo del ojo blancas, descoloridas y áreas de color rosa salmón. Esta condición, sin embargo, no está asociada con discapacidad visual.<sup>4,12</sup>

Por otro lado, los macrófagos infiltrantes y las células de Kupffer captan grandes cantidades de quilomicrones en el hígado, lo que lleva a la hepatomegalia.

También se puede observar un fenómeno similar en el bazo.<sup>8,14</sup> La complicación clínica más grave es la pancreatitis aguda, ya que genera desenlaces fatales hasta en 30% de los casos por necrosis o insuficiencia pancreática, absceso o pseudoquistes pancreáticos y pancreatitis crónica.<sup>13</sup>

La deficiencia de LPL se presenta usualmente en la niñez con el cuadro clínico mencionado, causado por alteración de la ruta de eliminación de quilomicrones que induce una acumulación de triglicéridos en plasma. Los síntomas suelen resolverse con la restricción de la grasa dietética total.<sup>4,15</sup>

Actualmente, la determinación de la actividad de LPL-1 ha sido cambiada por el análisis genético como el estándar de oro para el diagnóstico de precisión de la QMF. En general se usan dos técnicas de secuenciación: secuenciación de Sanger o secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés).<sup>13</sup>

El tratamiento es nutricional, con base en una dieta muy baja en grasas (aporte <15% de las calorías totales diarias), pero con adecuada cantidad de vitaminas liposolubles y ácidos grasos esenciales. Esto último es importante ya que su deficiencia altera el crecimiento y desarrollo neurológico.<sup>15,16</sup> En nuestro caso se prescribió fórmula polimérica a base de proteínas de suero con bajo contenido en triglicéridos de cadena larga y alto contenido en triglicéridos de cadena media, con lo que se logró un buen control. Por otro lado, se disponen de opciones farmacológicas con fibratos y ácidos grasos omega 3. Pero, recientemente se ha propuesto utilizar agentes biotecnológicos dirigidos a los defectos moleculares propios de la enfermedad, que incluyen un oligonucleótido dirigido contra apoC-III (volanesorsén), un anticuerpo monoclonal inhibidor de la proteína 3 similar a la angiopoyetina (evinacumab).<sup>7,16,17</sup>

Por último, la plasmaféresis se puede utilizar para reducir de forma rápida las concentraciones séricas elevadas de triglicéridos, lo cual puede evitar la pancreatitis asociada a la hipertrigliceridemia.<sup>17,18</sup>

En cuanto al pronóstico de estos niños, hay poca información, pero se recomienda mantener una vigilancia de los niveles de triglicéridos en plasma, en intervalos de tres a seis meses. Además de la aparición de comorbilidades, como enfermedad coronaria, hipertensión arterial o diabetes mellitus.<sup>16</sup>

## REFERENCIAS

- Paquette M, Bernard S, Hegele RA, Baass A. Chylomicronemia: Differences between familial chylomicronemia syndrome and multifactorial chylomicronemia. *Atherosclerosis*. 2019; 283: 137-142.
- Cohen H, Stefanutti C; The Mighty Medic Satellite Research Group for Pediatric Dyslipidemia. Current Approach to the Diagnosis and Treatment of Heterozygote and Homozygous FH Children and Adolescents. *Curr Atheroscler Rep*. 2021; 23(6): 30.
- Baass A, Paquette M, Bernard S, Hegele RA. Familial chylomicronemia syndrome: an under-recognized cause of severe hypertriglyceridaemia. *J Intern Med*. 2020; 287(4): 340-348.
- Muñiz-Grijalvo O, Diaz-Diaz JL. Familial chylomicronemia and multifactorial chylomicronemia. *Clin Investig Arterioscler*. 2021; 33 Suppl 2: 56-62.
- Blom DJ, O'Dea L, Digenio A, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Williams KR et al. Characterizing familial chylomicronemia syndrome: Baseline data of the APPROACH study. *J Clin Lipidol*. 2018; 12(5): 1234-1243.e5.
- Ruiz AJ, Patiño LF, Amaya K, Gómez JE, Ordóñez F, Paternina S et al. Hipercolesterolemia familiar: serie de 36 casos con fenotipo de hipercolesterolemia familiar homocigótica. *Rev Colomb Cardiol*. 2020; 27(6): 501-510.
- Quiroga-Padilla PJ, Gaete PV, Mendivil CO. Quilomicronemia familiar [Familial chylomicronemia]. *Medicina (B Aires)*. 2020; 80(4): 348-358.
- Rahalkar AR, Giffen F, Har B, Ho J, Morrison KM, Hill J et al. Novel LPL mutations associated with lipoprotein lipase deficiency: two case reports and a literature review. *Can J Physiol Pharmacol*. 2009; 87(3): 151-160.
- Toro JM, Román-González A, Builes-Barrera CA. Identifying familial hypercholesterolemia in Colombia. *J Clin Lipidol*. 2017; 11(4): 1106-1107.
- Bruikman CS, Hovingh GK, Kastelein JJP. Molecular basis of familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Cardiol*. 2017; 32(3): 262-266.
- Abul-Husn NS, Manickam K, Jones LK, Wright EA, Hartzel DN, Gonzaga-Jauregui C et al. Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U.S. health care system. *Science*. 2016; 354(6319): aaf7000.
- Stroes E, Moulin P, Parhofer KG, Rebours V, Lohr JM, Aversa M. Diagnostic algorithm for familial chylomicronemia syndrome. *Atheroscler Suppl*. 2017; 23: 1-7.
- Raffan E, Semple RK. Next generation sequencing—implications for clinical practice. *Br Med Bull*. 2011; 99: 53-71.
- Matías-Pérez D, Pérez-Campos E, García-Montalvo IA. Una visión genética de la hipercolesterolemia familiar [A genetic view of familial hypercholesterolemia]. *Nutr Hosp*. 2015; 32(6): 2421-2426.
- Paragh G, Németh Á, Harangi M, Banach M, Fülöp P. Causes, clinical findings and therapeutic options in chylomicronemia syndrome, a special form of hypertriglyceridemia. *Lipids Health Dis*. 2022; 21(1): 21.
- Wilson DP, McNeal C, Blackett P. Pediatric dyslipidemia: recommendations for clinical management. *South Med J*. 2015; 108(1): 7-14.
- Reeskamp LF, Tromp TR, Defesche JC, Grefhorst A, Stroes ESG, Hovingh GK et al. Next-generation sequencing to confirm clinical familial hypercholesterolemia. *Eur J Prev Cardiol*. 2021; 28(8): 875-883.
- Valencia-Enciso N, Mendivil CO. New biotechnological treatments for lipid disorders. *Rev Invest Clin*. 2018; 70(5): 244-254.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran que no tienen.