

Síndrome de quilomicronemia familiar, a partir de un hallazgo incidental, en una edad inusual de presentación

Familial hyperchylomicronemia syndrome from an incidental finding at an unusual age of presentation

Cristina Muñoz Otero¹, Soraya Segura Ramos², Andrea Restrepo Hincapié³, Cristina Guerra Patrón⁴

¹ Medicina interna pediátrica. Barranquilla, Atlántico (Colombia)

² Pediatría. Barranquilla, Atlántico (Colombia)

³ Residente de pediatría. Universidad Libre. Barranquilla, Atlántico (Colombia)

⁴ Residente de pediatría. Universidad del Norte. Barranquilla, Atlántico (Colombia)

Resumen

Introducción. El síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) es una enfermedad de herencia autosómica recesiva poco común secundaria a un trastorno del metabolismo de las lipoproteínas. El cuadro clínico típico cursa con dolor abdominal, xantomas eruptivos, *lipemia retinalis* y pancreatitis aguda, entre otros síntomas que suelen manifestarse en pacientes en edad escolar y durante la adolescencia. Presentamos un caso clínico de SQF en una lactante menor en la que se sospechó un trastorno metabólico debido a las características macroscópicas de una muestra de sangre venosa.

Caso clínico. Paciente de sexo femenino de 3 meses de edad, con sintomatología consistente en fiebre, intolerancia a la vía oral e irritabilidad. Se detectó urocultivo positivo, lo que requirió hospitalización. Se ampliaron estudios bioquímicos ante hallazgo de suero lipémico en el que los resultados generaron la presunción diagnóstica de SQF, independientemente del componente clínico, el cual no tuvo un comportamiento usual para esta patología. Se pudo demostrar alteración a nivel del gen *LPL*.

Conclusiones. La mayoría de los casos confirmados de SQF son producto de mutaciones en el gen *LPL*, que codifica y regula el funcionamiento de la lipoproteína lipasa, una enzima crucial para el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Algunos pacientes son asintomáticos, y el suero lechoso es el único hallazgo característico. La sospecha clínica es excepcional en lactantes y el diagnóstico se confirma con pruebas genéticas. El tratamiento convencional para este grupo de edad consiste en el uso de fórmulas nutricionales que contengan triglicéridos de cadena media.

Palabras clave: *gen LPL, lipoproteína lipasa, quilomicronemia familiar, triglicéridos.*

Abstract

Introduction. Familial chylomicronemia syndrome (FCS) is a rare autosomal recessive disorder resulting from a lipoprotein metabolism disorder. Typical clinical presentation includes abdominal pain, eruptive xanthomas, retinal lipemia, and acute pancreatitis, usually manifesting in school-aged children and during adolescence. We present a clinical case of FCS in a young infant with a suspected metabolic disorder due to the macroscopic characteristics of a venous blood sample.

Clinical case. A 3-month-old female patient presented with fever, oral intolerance, and irritability.

Correspondencia:

Andrea Restrepo Hincapié
Residente de pediatría. Universidad Libre. Barranquilla,
Atlántico, Colombia
E-mail: andreacrisrh@gmail.com

A positive urine culture led to hospitalization. Biochemical studies were expanded after finding lipemic serum, leading to a presumptive diagnosis of FCS, despite the clinical presentation not following the usual pattern for this condition. Alteration in the *LPL* gene was demonstrated.

Conclusions. Most confirmed cases of FCS are caused by mutations in the *LPL* gene, which encodes and regulates the function of lipoprotein lipase, an enzyme crucial for the catabolism of triglyceride-rich lipoproteins. Some patients are asymptomatic, with milky serum being the only characteristic finding. Clinical suspicion of the syndrome is rare in infants, and the diagnosis is confirmed by genetic testing. Conventional treatment for this age group consists of nutritional formulas containing medium-chain triglycerides.

Key words: *familial chylomicronemia, lipoprotein lipase, LPL gene, triglycerides.*

Introducción

El síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) es una enfermedad metabólica hereditaria poco común de transmisión autosómica recesiva, caracterizada por el acúmulo de quilomicrones en sangre como causa de un déficit de lipoproteinlipasa. Fue descrito por primera vez en 1932 por Burger y Grutz⁽¹⁾. Posteriormente Fredrickson lo clasificó como parte de los trastornos metabólicos de hiperlipidemia familiar o primaria, y el SQF también se denominó de tipo I⁽²⁾. Tiene una prevalencia estimada de 1/300.000, con un rango de 1/100.000 a 1/1.000.000 en Europa y América del Norte⁽³⁾. En Colombia no existen datos epidemiológicos concretos. El objetivo del presente artículo es describir, a partir de un hallazgo incidental, las características de la enfermedad en la población pediátrica, incrementando así la sospecha diagnóstica.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 3 meses de edad, que acude a servicio de urgencias por cuadro clínico de 24 horas de evolución caracterizado por picos febriles cuantificados asociado a episodios eméticos e irritabilidad.

- Antecedentes prenatales, natales y posnatales: nace a las 36 semanas de edad gestacional, y durante sus primeras horas de vida presenta un episodio de crisis neonatal e hipoglucemia, que requirió hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

- Antecedentes de alimentación: desde el nacimiento se le alimenta con sucedáneo de leche materna para lactantes sanos acorde con su grupo de edad.
- Antecedentes patológicos: en seguimiento por oftalmología por antecedente de catarata sub-capsular posterior en el ojo derecho y afaquia en el ojo izquierdo.
- Antecedentes familiares: abuela paterna con diagnóstico de hipertensión arterial.

En la exploración física la paciente está irritable, pero con períodos de somnolencia e hipoactividad, y signos vitales en los rangos adecuados para su grupo etario. Se toman exámenes en sangre y orina, en los que se confirma infección urinaria, por lo que se inicia tratamiento antibiótico. Durante la estancia hospitalaria, la paciente evoluciona favorablemente, sin fiebre y con buena tolerancia alimentaria.

En cuanto a los laboratorios ordenados en suero, informan de muestra lipémica, por lo que se solicita perfil lipídico ante dicho hallazgo incidental, que se encuentra descrito en la [tabla 1](#). La paciente tiene hipertrigliceridemia grave, lo que sugiere trastorno metabólico, probablemente de origen genético, teniendo en cuenta la edad de la paciente y los antecedentes descritos. Se solicitan enzimas pancreáticas con alteración en los niveles de la lipasa ([Tabla 2](#)), lo que aumenta la sospecha clínica de SQF, aunado a una pancreatitis secundaria; por lo anterior, se solicita estudio genético, en el que finalmente se confirma el diagnóstico con la identificación de variantes homocigotas en el gen

Tabla 1. Perfil lipídico.

Parámetro	Resultado	Rango normal
Colesterol total	273 mg/dL	114-199 mg/dL
Colesterol HDL	12,28 mg/dL	>60 mg/dL
Colesterol LDL	83,91 mg/dL	<100 mg/dL
Triglicéridos	3.526 mg/dL	26,1-139,8 mg/dL
Apolipoproteína B	63,78 mg/dL	17-120 mg/dL

Fuente: Elaboración propia, tomado de documentación de historia clínica; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

Tabla 2. Enzimas pancreáticas.

Parámetro	Resultado	Rango normal
Lipasa	378,97 U/L	<38 U/L
Amilasa	30 U/L	22-80 U/L

Fuente: Elaboración propia, tomado de documentación de historia clínica.

Tabla 3. Resultado del panel genético del síndrome de quilomicronemia familiar: *APOA5*, *APOC2*, *GPIHBP1*, *LMF1* y *LPL*.

Gen	Variante	Tipo de variante	Radio alélico	Cigosis	Significado clínico	Referencia
<i>LPL</i> (NM_000237.3)	c.680T>G (p.Val227Gly)	Missense	1	Homocigosis	Probablemente patogénica	rs528243561
Resultado genético: positivo						
Se ha identificado una variante homocigota probablemente patogénica en el gen <i>LPL</i> , asociado con deficiencia de lipoproteína lipasa, que permite dar soporte al diagnóstico de quilomicronemia familiar.						

Fuente: Elaboración propia, tomado de documentación de historia clínica.

LPL asociado a deficiencia de lipoproteinlipasa (Tabla 3).

El equipo médico tratante suspende el sucedáneo de leche materna y ordena la administración de líquidos intravenosos provisionalmente. De igual manera, después de evaluar las condiciones clínicas de la paciente, recomienda una fórmula láctea especial y completa, con bajo contenido de grasas, la cual es ideal para pacientes con alteraciones linfáticas y del metabolismo lipídico. Se explica a los familiares la importancia de un seguimiento integral, por tratarse de una lactante menor con enfermedad crónica en inicio.

Discusión

Para el caso descrito, se trata de una paciente femenina pretérmino tardío, con antecedente de hipoglucemia neonatal y trastorno visual congénito (catarata subcapsular posterior derecha y afaquia izquierda). El incremento en la supervivencia de los recién nacidos prematuros ha dado cabida a una mayor prevalencia de alteraciones visuales graves como resultado de la encefalopatía hipóxico-isquémica, la hipoglucemia y otros desequilibrios metabólicos⁽⁴⁾. Las cataratas en pediatría pueden ser hereditarias o adquiridas; en el primer grupo se ha encontrado una asociación a enfermedades metabólicas, como la galactosemia, la enfermedad de Wilson y la enfermedad de Fabry, entre otros trastornos; sin embargo, hasta el momento no se ha encontrado una asociación entre cataratas congénitas y SQF⁽⁵⁾. Por último, la afaquia primaria congénita se considera una enfermedad rara *per se*, con una prevalencia de 1-5 casos por cada 10.000 nacimientos; al igual que el SQF, es de herencia autosómica recesiva y, sin embargo, la aparición suele ser frecuente en recién nacidos y lactantes. Esta anomalía está causada por variantes del gen *FOXE3*, que, a su vez, están asociadas con un fenotipo mixto variable de trastornos oculares del desarrollo, que incluyen disgenesia del segmento anterior, microftalmia, anomalía de Peters, esclerocórnea, glaucoma, coloboma ocular y catarata de

inicio temprano⁽⁶⁾. Aunque no se ha descrito una relación directa entre las cataratas congénitas y el SQF, las anomalías visuales en esta paciente representan un reto diagnóstico adicional, que podría estar relacionado con otras comorbilidades congénitas o infecciones TORCHS, ya que este grupo de entidades es frecuente en nuestro medio.

Asimismo, el espectro clínico del SQF varía desde pacientes asintomáticos, con un único hallazgo característico, como es el suero lechoso (lipémico o lácteo), hasta síntomas comunes, como dolor abdominal, hepatoesplenomegalia, xantomas eruptivos, *lipemia retinalis* y pancreatitis aguda recurrente, que suelen presentarse desde la niñez o la adolescencia⁽⁷⁾. En este caso, la paciente ingresó al servicio de urgencias por cuadro clínico agudo sugerente de infección de las vías urinarias, confirmado finalmente por urocultivo, por lo que requirió hospitalización para tratamiento antibiótico endovenoso empírico. Sin embargo, los resultados paraclínicos revelaron alteración macroscópica en muestra de sangre venosa consistente en suero lipémico, y este hallazgo incidental fue el único que se pudo relacionar con la sospecha clínica de un trastorno metabólico. En 2019 se publicó una serie de casos de SQF en pacientes pediátricos en Argentina, en la que en nueve de 20 pacientes se llegó al diagnóstico por el hallazgo de suero lechoso en un análisis de laboratorio, y en orden de frecuencia los pacientes presentaron los siguientes signos y/o síntomas: xantomas eruptivos, pancreatitis aguda, dolor abdominal recurrente, hepatoesplenomegalia y *lipemia retinalis*⁽⁸⁾.

Debido a este hallazgo incidental, se ampliaron las ayudas diagnósticas complementarias, incluyendo estudios bioquímicos con informe de hipertrigliceridemia y lipasa muy por encima del valor normal superior. La elevación marcada de triglicéridos puede afectar a los equipos de medición e inducir a la subestimación de los niveles de amilasa, electrolitos y hemoglobina, por lo que los niveles normales de amilasa notificados no excluyeron la sospecha diagnóstica de pancreatitis aguda, teniendo en cuenta que hasta un 85% de los pacientes con hi-

pertrigliceridemia grave de cualquier etiología desarrollará esta complicación⁽⁹⁾.

Los pacientes con SQF tienen un alto riesgo de evolucionar a pancreatitis crónica. Aunque este mecanismo no está completamente descrito en la actualidad, algunos supuestos incluyen la formación excesiva de radicales oxidados a partir de ácidos grasos libres catabolizados por la lipasa pancreática o la inflamación provocada por la sobrecarga mitocondrial, así como la hiperviscosidad de la sangre por los quilomicrones circulantes excesivos que llevan a isquemia local y acidosis dentro del páncreas⁽¹⁰⁾.

En 2018 se reunieron expertos clínicos europeos, quienes establecieron criterios para determinar la probabilidad de padecer SQF mediante un sistema de puntuación, conocido mundialmente como puntuación diagnóstica de Moulin⁽¹¹⁾. Inicialmente debe sospecharse en pacientes con valores de triglicéridos mayores de 885 mg/dL, los cuales son sometidos a esta clasificación para determinar el nivel de probabilidad (Tabla 4). Para el caso descrito, se obtuvieron 10 puntos, por lo que se consideró caso muy probable de SQF y se solicitó estudio genético, que finalmente confirmó el diagnóstico por detección de mutación en el gen *LPL*.

El SQF resulta en más de un 80% de los casos por mutaciones en el gen *LPL*, que codifica y regula el funcionamiento de la lipoproteinlipasa, una enzima crucial en el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, lo que lleva a una acumulación sig-

nificativa de quilomicrones en la sangre (quilomicronemia) y, por lo tanto, a un aumento en los niveles plasmáticos de triglicéridos⁽⁸⁾. Asimismo, existen otros genes descritos relacionados con el desarrollo del síndrome, como *APOC2*, *APOA5*, *LMF-1* e *GPIHBP-1*, que codifican para proteínas que regulan la maduración, el transporte o la polimerización de la lipoproteinlipasa⁽¹²⁾. El patrón de herencia es autosómico recesivo, por lo que la enfermedad sólo la presentan los homocigotos y, en algunos casos, los heterocigotos compuestos. Las mutaciones presentes reducen o eliminan la actividad de la lipoproteinlipasa, evitando que la enzima hidrolice eficazmente los ácidos grasos de los quilomicrones, permaneciendo éstos en el torrente circulatorio tras el ayuno, lo que se traduce en hipertrigliceridemia grave. Dado el avance de las técnicas de secuenciación genética, el diagnóstico de deficiencia de lipoproteinlipasa puede comprobarse con pruebas moleculares mediante la identificación de variantes bialélicas⁽¹³⁾.

De acuerdo con el último consenso realizado en Brasil en 2023, el tratamiento convencional del SQF es no farmacológico y consiste principalmente en la restricción del consumo de grasa en la dieta, la cual debe aportar un máximo de 15-20 g por día, con el objetivo de prevenir síntesis de quilomicrones, ya que estas partículas se forman exclusivamente en el enterocito y, a su vez, son responsables del transporte de grasa y colesterol de origen alimentario. Aunque la restricción de grasas es la forma más importante en el tratamiento del SQF, la dieta también debe ser sin azúcares añadidos, con el fin de indu-

Tabla 4. Puntuación de Moulin para el síndrome de quilomicronemia familiar (SQF).

Parámetro	Puntos
1) Triglicéridos en ayunas > 885 mg/dL (10 mmol/L) en tres mediciones consecutivas en sangre	+5
2) Triglicéridos en ayunas > 1.760 mg/dL (20 mmol/L) al menos una vez	+1
3) Alguna medición previa de triglicéridos < 175 mg/dL (2 mmol/L)	-5
4) Sin factor secundario (excepto embarazo y uso de etinilestradiol)	+2
5) Antecedentes de pancreatitis	+1
6) Dolor abdominal recurrente inexplicado	+1
7) Falta de respuesta a la terapia hipolipemiente	+1
8) Sin antecedente de hiperlipidemia familiar combinada	+1
9) Inicio de síntomas según la edad	
• <40 años	+1
• <20 años	+2
• <10 años	+3
Suma de puntos y nivel de probabilidad	
SQF muy probable	≥10
SQF poco probable	≤9
SQF muy poco probable	≤8

Fuente: Puntuación diagnóstica para el síndrome de quilomicronemia familiar (adaptado de Moulin et al, 2018).

cir vías lipógenas hepáticas, y además debe ser libre de alcohol, ya que su consumo es directamente proporcional a la concentración plasmática de triglicéridos. Por otro lado, preparar un plan de alimentación para lactantes y niños portadores de SQF es un desafío para el nutricionista y para la familia en cuanto a garantizar las cantidades recomendadas de macro- y micronutrientes, debido a la estricta restricción de grasas. Para los pacientes con SQF que son amamantados, se recomienda interrumpir la lactancia tan pronto como se haga el diagnóstico, teniendo en cuenta que la leche materna tiene aproximadamente un 3,2% de grasas, con una fracción lipídica compuesta por aproximadamente un 98% de triglicéridos. En lugar de leche materna, se recomiendan fórmulas lácteas especiales, que se parecen parcialmente a la composición nutricional de la leche materna. Respecto al contenido de grasa, las fórmulas deben prepararse exclusivamente con ácidos grasos de cadena media (cáprico, caprílico y caproico), además de aportar vitaminas liposolubles y cantidades permitidas de ácidos grasos esenciales⁽¹⁴⁾.

Hasta la fecha hay disponible una terapia inyectable capaz de reducir los triglicéridos séricos en un 77%. Se trata de un oligonucleótido antisentido denominado volanesorsén, fármaco que disminuye de manera significativa los niveles de apolipoproteína CIII, lo que conlleva una mayor expresión de la lipoproteinlipasa. Si bien este efecto ya se ha demostrado en varios estudios, se requieren ensayos clínicos en población pediátrica, ya que su uso está aprobado para adultos con diagnóstico de SQF confirmado⁽¹⁵⁾.

Para el caso de la paciente, ante el diagnóstico de pancreatitis asociado a SQF, se decidió mantener el ayuno con líquidos endovenosos, y de manera paralela se evaluaron, con un equipo multidisciplinario, las diferentes alternativas de fórmulas lácteas especiales a base de triglicéridos de cadena media disponibles en el mercado, teniendo en cuenta que, de acuerdo con los lineamientos nacionales de regulación de medicamentos, estas preparaciones tienen indicación para pacientes mayores de 12 meses.

La estrategia terapéutica principal de este trastorno es reforzar las medidas no farmacológicas a través de la armonización de la dieta y la modificación de las pautas de alimentación en el núcleo familiar; sin embargo, estas restricciones son tan estrictas que representan un reto en cuanto a adherencia y mantenimiento a largo plazo. En cuanto al seguimiento, es importante un abordaje interdisciplinario que incluya consejo genético con el fin de determinar la presencia de un patrón de herencia que aún no es reconocido en la familia y que sería un dato crucial para establecer un diagnóstico precoz.

Conclusión

Con este caso clínico de SQF, destacamos la importancia de una detección temprana de enfermedades raras, partiendo de un alto índice de sospecha clínica frente a un hallazgo inusual. Asimismo, y aunque éste sea diagnóstico incidental, consideramos fundamental establecer programas de cribado metabólico en todos los países adecuados a sus medios y posibilidades.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

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

Bibliografía

1. Balasubramanian S, Aggarwal P, Sharma S. Lipoprotein lipase deficiency. In StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
2. Gotoda T, Shirai K, Ohta T, Kobayashi J, Yokoyama S, Oikawa S, et al; Research Committee for Primary Hyperlipidemia, Research on Measures against Intractable Diseases by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan. Diagnosis and management of type I and type V hyperlipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19: 1-12.
3. 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: 305-10.
4. Chhablani PP, Kekunnaya R. Neuro-ophthalmic manifestations of prematurity. *Indian J Ophthalmol* 2014; 62: 992-5.
5. Taylan Şekeroğlu H, Utine GE. Congenital cataract and its genetics: the era of next-generation sequencing. *Turk J Ophthalmol* 2021; 51: 107-13.
6. Orphanet: Afaquia primaria congénita. URL <https://www.orpha.net/es/disease/detail/83461>. Fecha última consulta: 29.10.2024.
7. Vargas-Uricoechea H, Ruiz JÁ, Monsalve Arango C, Castillo Barcias JA, Román-González A,

- Colón Peña CA, et al. Recomendaciones del panel de expertos sobre el enfoque global del diagnóstico y manejo de la quilomicronemia familiar en el adulto. Bogotá: Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo; 2022.
8. Araujo MB, Eiberman G, Etcheverry N, Pacheco G. Síndrome de quilomicronemia familiar: experiencia pediátrica en Argentina. Arch Argent Pediatr 2022; 120: e123-7.
 9. Quiroga-Padilla PJ, Gaete PV, Mendivil CO. Quilomicronemia familiar. Medicina (B Aires) 2020; 80: 348-58.
 10. Molina-de Salazar DI, Villar-Moya R, Villar-Henríquez M, Murillo-Aranguren MC. Hipertrigliceridemia grave y síndrome de quilomicronemia familiar: una revisión de la literatura reciente. Revista Colombiana de Cardiología. Publicaciones permanentes; 2021; 28: 274-83.
 11. Moulin P, Dufour R, Aversa M, Arca M, Cefalù AB, Noto D, et al. Characterisation of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS) and multifactorial chylomicronaemia syndrome (MCS): establishment of an FCS clinical diagnostic score. Data Brief 2018; 21: 1334-6.
 12. Garay García KJ, Chong Menendez RJ, Nogueira JP, Piedra Andrade JS. Familial chylomicronemia syndrome: the first case reported in Ecuador. Clin Investig Arterioscler 2022; 34: 326-9.
 13. Muñoz-Grijalvo O, Diaz-Diaz JL. Familial chylomicronemia and multifactorial chylomicronemia. Clin Investig Arterioscler 2021; 33 (Suppl 2): S56-62.
 14. Izar MCO, Santos Filho RDD, Assad MHV, Chagas ACP, Toledo Júnior AO, Nogueira ACC, et al. Brazilian position statement for familial chylomicronemia syndrome - 2023. Arq Bras Cardiol 2023; 120: e20230203.
 15. Navarro Hermoso A, Valdivielso P. Treatment of chylomicronemia. Clin Investig Arterioscler 2021; 33 (Suppl 2): S75-9.