

Hipertrigliceridemias graves en pediatría: una alerta para aplicar el diagnóstico en cascada invertida

Severe hypertriglyceridemias in pediatrics: a warning to apply reverse cascade diagnosis

Dra. Silvina Cuartas¹, Dra. María E. Pérez Torre², Dra. Virginia Bañares³

¹Médica pediatra. Experta en Lípidos (SAL). Directora Grupo Dislipidemias, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

²Médica pediatra. Experta en Lípidos (SAL). Coordinadora Grupo Dislipidemias, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

³Investigadora Superior, Centro Nacional de Genética Médica, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G. Malbrán", Ciudad de Buenos Aires, Argentina

INTRODUCCIÓN

La hipertrigliceridemia (HTG) es una alteración que aparece, con frecuencia, estrechamente asociada con la presencia de obesidad y diabetes. También puede ser provocada por mutaciones que conducen a formas graves desde la infancia, como el síndrome de quilomicronemia familiar (SQF), un trastorno autosómico recesivo poco frecuente que causa una importante elevación de los triglicéridos (TG).¹ La forma grave se define por valores > 885 mg/dl, y la muy grave con > 1770 mg/dl.²

La acumulación de quilomicrones en el plasma más allá del período posprandial es un hecho patológico secundario a la falta de actividad parcial o completa de la lipoproteinlipasa (LPL), que puede conducir a episodios recurrentes de dolor abdominal y pancreatitis aguda. Esta enzima hidroliza los TG de las lipoproteínas y los descompone en ácidos grasos libres a nivel del tejido adiposo y muscular, para lo cual necesita cofactores: el factor de maduración de la lipasa 1 (LMF-1) y la proteína 1 de unión a lipoproteína de alta densidad anclada (GPIHBP1). Además, para volverse completamente funcional requiere unirse a la apolipoproteína C2 (apoC2) y esto, está favorecido por la apoA5, mientras que la apoC3 actúa como un inhibidor de sus funciones.¹ La actividad parcial o nula de la LPL se debe a la

presencia de variantes genéticas de pérdida de función en ambos alelos de alguno de los genes de estas cinco proteínas.

Se denomina cascada invertida o ascendente cuando el estudio de los progenitores se inicia a partir de un niño con hiperlipidemia, lo cual facilita el diagnóstico en sus familiares.³ Aunque diferentes guías recomiendan considerarlo, en la práctica clínica generalmente resulta un recurso poco utilizado.

El objetivo de este trabajo es destacar la importancia de aplicar la cascada invertida en niños con hipertrigliceridemias (HTG) graves.

CASO CLÍNICO

Se presenta un niño de 9 años que fue derivado por su pediatra al consultorio especializado de lípidos por tener niveles de TG de 716 mg/dl, colesterol total (CT) de 185 mg/dl, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) de 120 mg/dl, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) de 37 mg/dl, glucemia de 109 mg/dl, tirotrópina (TSH) de 4.58 μ UI/ml y vitamina D de 23.8 ng/dl. Presenta sobrepeso, con un índice de masa corporal (IMC) de 26.32 kg/m² (peso: 54.5 kg y talla: 144 cm), perímetro de cintura de 88 cm e índice de cintura/talla de 0,61. En un período breve

Correspondencia:

Dra. Silvina Cuartas. Email: doctoracuartas@gmail.com

Las autoras no declaran conflictos de interés.

de 3 meses el paciente respondió rápidamente a las recomendaciones y cambio de hábitos, con aporte de vitamina D y limitación del consumo de fructosa industrial e hidratos de carbono simples. De igual manera, a pesar de descender rápidamente

los valores a 112 mg/dl en 60 días, debido a la presencia de un nivel de TG inicial muy elevado se investigaron los antecedentes familiares. El padre (38 años) refirió tres determinaciones consecutivas con valores > 1000 mg/dl, al igual que su hermano (tío del niño) de 42 años, y ambos cursaron un episodio de pancreatitis con dolor abdominal recurrente (Tabla 1). Se aplicó el puntaje de Moulin, basado en características clínicas y resultados paraclínicos para el diagnóstico de SQF,⁴ obteniéndose un puntaje de 10 para el padre y 11 para el tío; ambos puntajes los ubica en la categoría “muy probable” del puntaje (Tabla 2).

Tabla 1. Cuantificación del puntaje de Moulin en el padre y el tío del niño.

Puntuación	Factores clínicos y de laboratorio a considerar	Padre (38 años)	Tío (42 años)	
+ 5	TG > 885 mg/dl en tres análisis consecutivos.	+ 5	+ 5	
+1	> 1750 mg/dl en un solo análisis	+ 1	+ 1	
Resta 5	TG previos < 175 mg/dl	(-) 1		
+ 1	Sin factores secundarios (excepto embarazo)			
+ 1	Antecedente de pancreatitis	+ 1	+ 1	
+ 1	Dolor abdominal recurrente sin causa clara	+ 1	+ 1	
+1	Sin antecedente de dislipidemia combinada familiar	+ 1	+ 1	
+ 1	Hiporrespuesta (< 20%) al tratamiento	+ 1	+ 1	
+1	Comienzo de los síntomas	+ 1	+ 1	
+2				< 40 años
+3				< 20 años
	< 10 años			
> 10 (*)		10	11	

TG, triglicéridos.

* Un valor igual o mayor de 10 se clasifica como “muy probable”.

Adaptado de Ariza et al.⁵

Tabla 2. Características clínicas, antropométricas y de laboratorio de los pacientes.

Características clínicas y de laboratorio	Padre (38 años)	Tío (42 años)
Edad (años)	38	42
Peso (kg)	94	105
Talla (m)	1.69	1.70
IMC (kg/m ²)	32.9	36.3
Rango mayor de TG	1000 a 2500 mg/dl	1000 a 2500 mg/dl
Medicación	Fenofibrato Omega-3	Fenofibrato
Calor mínimo de TG con medicación	< 200 mg/dl	< 500 mg/dl
Dolor abdominal recurrente	Sí	Sí
Pancreatitis	Sí	Sí
Xantomas eruptivos	Refiere brotes cutáneos recurrentes	No

TG, triglicéridos.

Debido a estos datos de relevancia se solicitó el estudio genético en el padre, con un panel para SQF que incluye los genes *LPL*, *LMF1*, *GPIHBP1*, *APOA5* y *APOC2*, a partir de una muestra de saliva y la firma del consentimiento informado correspondiente, en el marco de la campaña para detección de esta enfermedad, que realiza la Sociedad Argentina de Lípidos. Se identificó una variante en el gen *APOA5*, c.327dup p.(Tyr110LeufsTer158), corrimiento en el marco de lectura, en heterocigosis, no reportada en Clin Var, dbSNP rs1470257190, cuya clasificación clínica –aplicando los criterios del *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) 2015– resulta posiblemente patogénica. Esta variante se produce por la duplicación de una citosina en la posición 327 del gen *APOA5*, que generaría en la proteína un corrimiento en el marco de lectura a partir del aminoácido en la posición 110; allí, una tirosina (Tyr) es reemplazada por una leucina (Leu) y 158 aminoácidos más adelante se genera un codón *stop* y la terminación temprana de la proteína resultante (la proteína apoA5 tiene 366 aminoácidos de longitud). Esta variante fue descrita previamente en un paciente con SQF, junto a otra variante en el mismo gen.⁵ También se observó la presencia de un polimorfismo de nucleótido único (SNP, *single nucleotide polymorphisms*) en el gen *APOA5*, la variante común c.56C>G p.(Ser19Trp), en heterocigosis. Esta variante polimórfica se asocia con valores más elevados de TG en distintas poblaciones.⁶ El estudio se realizó también en el tío del niño, obteniéndose el mismo resultado.

DISCUSIÓN

La detección de niveles elevados de lipoproteínas en niños (tanto hipercolesterolemia como HTG)

debe motivar el estudio de los familiares adultos en primer y segundo grado, lo que se denomina cribado en cascada inversa.

Las personas con concentraciones elevadas de TG presentan riesgo de pancreatitis aguda,⁷ como sucedió con los familiares del niño, pero también se considera un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, por lo que su detección temprana y tratamiento oportuno resultan de vital importancia. Ambos pacientes presentaban obesidad (IMC: 32 y 36 kg/m²), con consumo excesivo de hidratos de carbono y azúcares simples. El estudio genético puso de manifiesto la presencia de una variante probablemente patogénica en heterocigosis en el gen *APOA5*; con este resultado no se confirma que se trate de un caso con una forma monogénica de HTG, o SQF. Una limitación de este estudio es que no se realizó el análisis de variaciones del número de copias (CNV, *copy number variations*) o de deleciones en los genes y no se incluyeron las regiones promotoras, por lo que hay que tener presente que podría existir alguna deleción que no se haya detectado o una variante en alguna zona no evaluada. Cabe señalar que el SQF tiene un patrón de herencia recesivo, por lo que se espera que se presente solo en una generación y que los progenitores sean portadores sanos de las variantes que porta el afectado. En esta familia hay HTG en dos generaciones al menos y respuesta al tratamiento, en concordancia con un origen multifactorial. La combinación de una variante rara patogénica en heterocigosis y el polimorfismo *APOA5* p.S19W en heterocigosis se describió previamente en trabajos de HTG grave, incluso se observaron discrepancias en los niveles de actividad de LPL, ya que algunos casos mostraron actividad disminuida y otros normal; si bien no se conoce si ambas variantes estaban en *cis* o en *trans*, se manifiesta la complejidad de la herencia y la variabilidad fenotípica que podría corresponder a interacciones gen-gen o gen ambiente.⁸ Es importante señalar que como las formas monogénicas y poligénicas pueden coexistir, siempre es apropiado realizar el estudio genético en la familia.

El gen *APOA5* es un determinante importante de las concentraciones plasmáticas de TG por su papel en la activación de la LPL y por inhibición de la producción hepática de colesterol asociado con

lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLc).¹ El SNP identificado en el gen *APOA5* se relaciona con valores elevados de TG y contribuiría a una herencia de origen poligénico multifactorial.

Se estima que alrededor del 4% de la población general sufre algún trastorno heredado del metabolismo de las lipoproteínas, que cobran mayor expresión fenotípica cuando se asocian con factores ambientales (dieta, sedentarismo, tabaquismo, entre otros). La pancreatitis es la complicación clínica más frecuente, grave y característica del síndrome de quilomicronemia multifactorial.⁹ El mecanismo fisiológico sería provocado por la acumulación de TG en los capilares pancreáticos, hidrolizados por acción de la lipasa pancreática, lo que origina acumulación de ácidos grasos libres y citotoxicidad.¹

En esta oportunidad, la identificación de estos casos surgió a partir de la detección de un niño con TG > 700 mg/dl, rodeado de estímulos alimentarios poco saludables; inferimos que esto pudo haberse combinado, también, con la presencia de factores de riesgo genético que contribuyeron a una herencia multifactorial y poligénica, esto coincide con la adecuada y rápida respuesta del paciente a las medidas indicadas y posiciona a la educación nutricional como la principal herramienta para modificar en forma positiva el entorno familiar. Resulta esencial promover la ingesta de alimentos funcionales y fomentar la actividad física desde el equipo de salud, por medio de una tarea comprometida e interdisciplinaria.

Solicitar estudios genéticos no resulta sencillo e implica un alto costo; en este caso, el panel de genes pudo realizarse en el marco de la campaña de detección gratuita de SQF. No obstante, es importante tener en cuenta que el diagnóstico puede inferirse ante la presencia de niveles elevados de TG, por la sintomatología clínica y por la aplicación de puntaje de Moulin. La confirmación genética permite mayor conciencia de enfermedad y mejora la adhesión al tratamiento.

Ante la sospecha diagnóstica de quilomicronemia se debe extremar el aporte de grasas e iniciar la dieta hipolipemiente. Es importante investigar las HTG familiares, principalmente cuando aparecen en varios de los integrantes de una familia o cuando se observan

niveles > 500 mg/dl, lo que implica la presencia de un componente genético que aumenta la susceptibilidad a los factores del entorno. La forma multifactorial es la más frecuente y se ha estimado una prevalencia de 1/600 en la población general; requiere una predisposición genética que altere el metabolismo de los TG y la presencia de factores precipitantes que afecten negativamente la depuración plasmática y la saturación de la cascada lipolítica.⁹

Es importante destacar que no todos los pacientes con predisposición genética para síndrome de quilomicronemia multifactorial lo desarrollarán. En el caso de estos pacientes, presentaban obesidad, con IMC > 30 kg/m² y, eventualmente, el consumo de alcohol o medicación (como corticoides u otros) podrían haber intervenido como causas precipitantes. Según Masson y col., las causas más frecuentes son la coexistencia de diabetes y obesidad.¹⁰

Actualmente ambos pacientes cumplen una dieta muy baja en grasas –con adecuada suplementación de vitaminas liposolubles–, tratan de evitar el consumo de alcohol, reciben fibratos y ácidos grasos omega-3, con respuesta variable. El niño registró HTG grave, influenciado por el peso y el tipo de alimentación mencionado; si bien ha tenido una buena respuesta inicial, los niveles de TG tienden a incrementarse cuando desordena sus hábitos.

CONCLUSIONES

Los valores de TG > 500 mg/dl en niños y adolescentes obligan a identificar otros familiares con HTG grave. Aplicar esta estrategia en forma sistemática permite identificar pacientes afectados sin tratamiento o subtratados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Molina de Salazar D, Villar-Moya R, Villar-Henríquez M, Murillo-Aranguren C. Hipertrigliceridemia grave y síndrome de quilomicronemia familiar: una revisión de la literatura reciente. *Rev Colomb Cardiol* 28(3), 2021.
2. Laufs U, Parhofer K, Ginsberg H, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J* 41:99-109, 2020.
3. Marimón Blanch C, Feliu Rovira A, Rodríguez Borjabad C, Ibarretxe Gerediaga D, Porcar Cardona I, Masana Marín L, et al. Hipercolesterolemia familiar: cribado, diagnóstico y tratamiento en la infancia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 7(1):38-47, 2016.
4. Moulin P, Dufour R, Averna M, Arca M, Cefalù A, Noto D, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome: Expert panel recommendations and proposal of an “FCS score.” *Atherosclerosis* 275:265-272, 2018.
5. Ariza M, Rioja J, Ibarretxe D, Camacho A, Díaz-Díaz J, Mangas A, et al. Spanish Dyslipidemia Registry. Molecular basis of the familial chylomicronemia syndrome in patients from the National Dyslipidemia Registry of the Spanish Atherosclerosis Society. *J Clin Lipidol* 12(6):1482-92e3, 2018.
6. Martinelli N, Trabetti E, Bassi A, Girelli D, Friso S, Pizzolo F, et al. The -1131 T>C and S19W APOA5 gene polymorphisms are associated with high levels of triglycerides and apolipoprotein C-III, but not with coronary artery disease: an angiographic study. *Atherosclerosis* 191(2):409-417, 2007.
7. González Benítez S, Feria Díaz G, Valdés Cabodevilla R, Panchana Yance Stalin F, Jara Rodas I. Hipertrigliceridemia: clasificación, riesgo cardiovascular y conducta terapéutica. *Correo Científico Médico* 24(2):701-719, 2020.
8. Di Filippo M, Marçais C, Charrière S, Marmontel O, Broyer M, Delay M, et al. Post-heparin LPL activity measurement using VLDL as a substrate: a new robust method for routine assessment of plasma triglyceride lipolysis defects. *PLoS One* 9(5):e96482, 2014.
9. Chait A, Eckel RH. The chylomicronemia syndrome is most often multifactorial: a narrative review of causes and treatment. *Ann Intern Med* 170:626-634, 2019.
10. Masson W, Rossi E, Siniawski D, Damonte J, Halsband A, Barolo R, et al. Hipertrigliceridemia grave. Características clínicas y manejo terapéutico. *Clin Invest Arterioscl* 30:217-223, 2018.