

Síndrome de quilomicronemia en pediatría: dos formas de presentación

Chylomicronemia syndrome in pediatrics: two different presentation forms

Dra. Natalia Etcheverry¹, Lic. Leticia Bercellini², Dra. Marcela Dalieri³

¹ Médica pediatra, especialista en nutrición infantil. Médica de planta, Consultorio de Dislipemias, Servicio de Nutrición y Dietoterapia, Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría Sor María Ludovica, La Plata, Argentina

² Licenciada en Nutrición, Servicio de Nutrición y Dietoterapia, Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría Sor María Ludovica, La Plata, Argentina

³ Médica pediatra, especialista en nutrición infantil. Jefa de Servicio, Servicio de Nutrición y Dietoterapia, Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría Sor María Ludovica, La Plata, Argentina

INTRODUCCIÓN

El déficit de lipoproteína lipasa (LPL) es una enfermedad rara caracterizada por hipertrigliceridemia grave, debido a la mutación en el gen *LPL*.¹

Presentamos dos casos clínicos pediátricos con valores elevados de triglicéridos (TG). En ambos casos los pacientes asistieron a los controles habituales con su pediatra. El hallazgo de las manifestaciones clínicas y los valores de laboratorio motivó la derivación al especialista en nutrición pediátrica.

Caso clínico 1

Motivo de consulta: paciente de sexo femenino, cinco meses de vida, sin antecedentes perinatales. Derivada por oftalmología con diagnóstico de lipemia *retinalis*.

Antecedentes familiares: no refirieron. Laboratorio de ambos padres normal.

Examen físico: paciente eutrófica, lactancia exclusiva. Sin otras particularidades en la evaluación

clínica. Se solicitaron análisis de laboratorio por el diagnóstico de lipemia *retinalis*.

Laboratorio: TG 4700 mg/dl, presencia de quilomicrones luego de 12 horas de ayuno. Suero lechoso. Con imposibilidad de procesamiento de los demás parámetros.

Diagnóstico presuntivo: síndrome de quilomicronemia familiar (FCS, por su sigla en inglés) o hiperlipidemia tipo I.

Conducta terapéutica: Dado el valor de TG y la edad de la paciente se decidió internación. Se indicó suspender la lactancia e inició de fórmula especial, 80% de triglicéridos de cadena media (TCM), 20% de triglicéridos de cadena larga (TCL) para asegurar el aporte de ácidos grasos esenciales. Más el aporte suplementario de vitaminas liposolubles.

Evolución clínica: se implementó el cambio de alimentación y la paciente no presentó complicaciones graves. Dado el buen estado general de la paciente y con valores de TG aún elevados (2500 mg/dl), pero en descenso, se otorgó el alta y seguimiento semanal para garantizar la adhesión al

Tabla 1. Evolución de los estudios de laboratorio del caso 1.

Laboratorio	Inicio	15 días de tratamiento	30 días de tratamiento	Valores mínimos en seguimiento
Aspecto del suero	Lechoso	Lipémico		
Quilomicrones	Sí	Sí	No	No
Triglicéridos (mg/día)	4700	2500	482	368
Colesterol total (mg/dl)	-	-	219	86
LDLc (mg/dl)	-	-	120	21
HDLc (mg/dl)	-	-	15	18
ApoA-1 (mg/dl)	89	54		
ApoB (mg/dl)	35	68.3		

Se observa como el valor de triglicéridos fue descendiendo con la implementación de la dieta. Cabe destacar que el resto del perfil lipídico, con valores muy bajos de LDLc, HDLc y de triglicéridos, a pesar del tratamiento, no alcanza valores normales.

LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; Apo, apolipoproteína.

tratamiento. Luego de 30 días de tratamiento llegó a valores de TG de 482 mg/l (Tabla 1).

Se realizó nuevo fondo de ojos, que resultó normal. En esta etapa la paciente inició alimentación complementaria, correspondiente a los 6 meses de vida, y por decisión materna mantuvo fórmula especial y suspendió la lactancia.

Se confeccionó un plan de alimentación adecuado a la paciente, según edad, peso y talla. Se tuvo en cuenta la cantidad suficiente de energía, con el componente graso reducido al 10% al 15% de las calorías totales. Se aseguró el aporte de ácidos grasos esenciales y el aporte suplementario de vitaminas liposolubles.

Dificultades en la implementación del tratamiento: se intentó mantener una o dos tomas diarias la lactancia, pero aumentaban rápidamente los valores de TG.

La dificultad para adquirir fórmulas especiales es un problema por el alto costo, por lo cual en alguna oportunidad se requirió indicar preparaciones caseras que no eran tan bien toleradas por agregado de 4 módulos: polimerosa y TCM para lograr cubrir los requerimientos calóricos.

Durante el primer año de vida, con seguimiento quincenal logró el crecimiento adecuado, manteniendo curvas entre los percentiles 25 y 50, tanto en peso como en talla, que luego fue mejorando hasta continuar su crecimiento en el percentil 50. Actualmente continúa en tratamiento con restricción de grasas en la alimentación,

siempre adecuando los requerimientos acordes con su edad para garantizar un crecimiento óptimo. En esta etapa aparecen las nuevas dificultades en lo concerniente a un niño en edad preescolar, relacionadas con la disponibilidad de alimentos en la escuela, con sus pares y eventos sociales.

Mantiene valores de TG entre 400 y 600 mg/dl, los cuales persisten elevados, sin que haya presentado complicaciones graves.

Estudio genético: homocigota para la variante c.644>A (Gly 215 Glu) en el gen *LPL*.

Caso clínico 2

Motivo de consulta: paciente de sexo femenino, de 9 años y 9 meses. Eutrófica. Consulta a su pediatra por lesiones en la piel; inicialmente se sospecha molusco contagioso, pero por las características de las lesiones se descartan y su pediatra solicita un análisis de laboratorio.

Antecedentes personales: no refiere enfermedad previa. El único dato positivo correspondía a laboratorios del último año, con valores de TG entre 575 mg/dl y 1080 mg/dl, donde se dieron pautas de alimentación saludable y actividad física.²

Antecedentes familiares: se desconocen.

Laboratorio de derivación: TG 4585 mg/dl. Suero lechoso, presencia de quilomicrones luego de 12 horas de ayuno. Ante este resultado es derivada a nuestro servicio.

Tabla 2. Evolución de los estudios de laboratorio del caso 2.

Laboratorio	Inicio	15 días de tratamiento	30 días de tratamiento	Valores mínimos de seguimiento
Aspecto del suero	Lechoso	Lipémico		
Quilomicrones	Sí	Sí	No	No
Triglicéridos (mg/dl)	4585	1330	559	204
Colesterol total (mg/dl)	540	218	270	127
LDLc (mg/dl)	-	199	188	56
HDLc (mg/dl)	-	171	18	30
ApoA (mg/dl)	-	62.7	-	-
ApoB (mg/dl)	-	110	-	-

LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; Apo, apolipoproteína.

Examen físico: xantomas eruptivos. Resto sin particularidades.

Diagnóstico presuntivo: FCS.

Tratamiento: inicio de alimentación con restricción de grasas del 10% al 15% del valor calórico total, lo que equivale a 20 g/día de grasas y aporte suplementario con vitaminas liposolubles.

A los 15 días logra valores de 1330 mg/dl, y en 30 días, de 559 mg/dl, con persistencia de muy pocos xantomas.

Evolución: actualmente continúa con la dieta, en seguimiento estricto, y mantiene valores de TG de 200 mg/dl, sin xantomas eruptivos (Tabla 2).

Dificultades en la implementación del tratamiento: no presentó dificultades ante el cambio en la dieta. La edad de la niña facilitó la comprensión, con la posibilidad de que ella misma cuente los gramos de grasa calculados para llegar a cantidad permitida por día.

Al igual que en el caso anterior, las dificultades se centraron en la edad escolar y las actividades sociales. Para ello, el acompañamiento con talleres y cuentos adaptados para que comprendan la enfermedad facilitaron la adhesión al tratamiento.

Estudio genético: no se detectó ninguna variante patogénica en los genes analizados. Se realizó estudio para grandes rearrreglos de LPL, sin hallarse variantes patogénicas.³

DISCUSIÓN

El valor de TG al diagnóstico, en ambos casos, fue mayor de 4000 mg/dl, con suero lechoso, lipemia *retinalis* y xantomas eruptivos, lo que indica un diagnóstico presuntivo de FCS.

El FCS es una enfermedad rara, con una prevalencia de 1/1 000 000. Se presenta con valores de TG en plasma luego del ayuno mayores de 885-1000 mg/dl, presencia de quilomicrones y, frecuentemente, el suero es lechoso.^{2,4}

La depuración plasmática de lipoproteínas ricas en TG luego de una ingesta en condiciones habituales se produce en 3-4 horas; la hidrólisis es mediada por la acción de la LPL ubicada en el endotelio de los vasos sanguíneos de tejido adiposo y músculo.²

Es una enfermedad autosómica recesiva; la mutación más frecuente (> 90%) es bialélica, homocigota o heterocigota compuesta para el gen *LPL*. Hay cuatro genes adicionales relacionados con la activación o inhibición de la función de LPL que pueden presentar mutaciones:² apolipoproteína C-II (*APOC2*) y apolipoproteína V (*APO5*), factor uno de maduración de lipasa (*LMF1*) y lipoproteína 1 unida a lipoproteínas de alta densidad anclada a glicofosfatidilinositol (*GPIHBP1*).

El síndrome de quilomicronemia multifactorial (MFCS, por su sigla en inglés) tiene una incidencia mayor, donde la pérdida de función o la baja actividad de LPL es inconstante. Podría corresponder a combinaciones heterocigotas con

variantes poligénicas u oligogénicas, y alguna condición predisponente. Los pacientes alternan entre valores moderados y muy elevados de TG.⁴

Las manifestaciones clínicas, tanto para FCS como para MFCS, son: xantomas eruptivos, lipemia *retinalis*, pancreatitis recurrente y hepatoesplenomegalia.⁵ La manifestación más grave es la pancreatitis, asociada siempre con valores muy elevados de TG, generalmente más de 500 mg/dl. Se ha demostrado que la inflamación persistente del páncreas, aun con valores menores entre 200 y 443 mg/dl, se puede presentar, aunque en menor porcentaje, con un episodio agudo de pancreatitis.⁶

El tratamiento consiste en la dieta muy restringida en grasas, comprobando que su ingesta corresponda al 10% a 15 % (7-25 g/día de grasa), entre ácidos grasos de cadena larga y de cadena corta; el 2% a 4% de las calorías totales debe corresponder a los ácidos grasos esenciales, con una relación omega-6/omega-3 de 5/15.

En cuanto a hidratos de carbono, corresponde un 60%, con la indicación preferentemente de los complejos, y un 25% a 30% de proteínas.³

Debe indicarse aporte suplementario de vitaminas liposolubles e, idealmente, su monitorización en sangre.

En los casos presentados, las dos pacientes tuvieron la misma respuesta a la implementación del tratamiento recién mencionado. En el primer caso se confirma FCS, con dificultad en mantener valores cercanos a la normalidad, los cuales persisten elevados más allá de la dieta.

En cuanto al segundo caso, sin hallazgos de variantes patogénicas al momento, podemos asumir que podría ser alguna variante dentro de las

quilomicronemias aún no documentadas. Apoya esta hipótesis la evolución clínica de la paciente y la respuesta al tratamiento.

Podemos concluir la importancia de sospechar el diagnóstico ante valores de TG mayores de 885 a 1000 mg/dl en ayunas. La mayoría de los pacientes hacen su primera manifestación en la edad pediátrica, puede transitar asintomática hasta la primera manifestación clínica, que puede ser grave como la pancreatitis, o un hallazgo como los dos casos presentados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Colima Fausto AG, González García JR, De Jesús Hernández Flores T, Vázquez Cárdenas NA, Solís Perales NE, Magaña Torres MT. Homozygous LPL p.Gly188Glu mutation in a Mexican girl with lipoprotein lipase deficiency. *Ann Lab Med* 37(4):355-358, Jul 2017.
2. Hegele RA, Berberich AJ, Ban MR, Wang J, Digenio A, Alexander VJ, et al. Clinical and biochemical features of different molecular etiologies of familial chylomicronemia. *J Clin Lipidol* 12(4):900-927, 2018.
3. Williams L, Rhodes KS, Karmally W, Welstead LA, Alexander L, Sutton L. Familial chylomicronemia syndrome: bringing to life dietary recommendations throughout the lifespan. *J Clin Lipidol* 12(4): 908-919, Jul-Aug 2018.
4. Moulin P, Dufour R, Aversa M, Arca M, Cefalù AB, Noto D, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis* 275:265-272, 2018.