



## NOTA CLÍNICA

# Síndrome de quilomicronemia familiar: primer caso reportado en Ecuador



Karla Johana Garay García<sup>a</sup>, Ricardo Javier Chong Menendez<sup>b</sup>,  
Juan Patricio Nogueira<sup>c</sup> y Jefferson Santiago Piedra Andrade<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup> Unidad Técnica de Endocrinología, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador

<sup>b</sup> Unidad Técnica de Gastroenterología, Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador

<sup>c</sup> Investigador Adjunto del CONICET, Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina

<sup>d</sup> Coordinación general de docencia, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador

Recibido el 1 de abril de 2022; aceptado el 8 de agosto de 2022

Disponible en Internet el 30 de septiembre de 2022

## PALABRAS CLAVE

Quilomicrones;  
Trastornos del  
metabolismo de los  
lípidos;  
Pancreatitis;  
Hipertrigliceridemia;  
Lipoproteína lipasa;  
Remanentes de  
quilomicrones

**Resumen** El síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) es una entidad genética de herencia autosómica recesiva. Las mutaciones en genes (como APOC2, APOAV, LMF-1, GPIHBP-1) que codifican para proteínas que regulan la maduración, transporte o polimerización de lipoproteína lipasa-1 son las causas más comunes, pero no las únicas. El objetivo de este estudio fue reportar el primer caso documentado en el Ecuador.

**Caso clínico:** hombre de 38 años que presentó hepatosplenomegalia crónica, trombopenia, atrofia pancreática e hipertrigliceridemia severa refractaria al tratamiento. Se realizó un análisis molecular por secuenciación de nueva generación que determinó una deficiencia de lipoproteína lipasa OMIM #238600 en homocigosis. La confirmación genética es necesaria a fin de poder establecer la etiología de HTGS para un adecuado manejo de esta patología.

© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis.

## KEYWORDS

Chylomicrons;  
Lipid metabolism  
disorders;  
Pancreatitis;  
Hypertriglyceridaemia;  
Lipoprotein lipase;  
Chylomicron  
remnants

**Familial chylomicronemia syndrome: The first case reported in Ecuador**

**Abstract** Familial chylomicronemia syndrome (FCS) is a genetic entity with autosomal recessive inheritance. Mutations in genes (such as APOC2, APOAV, LMF-1, GPIHBP-1) that code for proteins that regulate the maturation, transport, or polymerization of lipoprotein lipase-1 are the most common causes, but not the only ones. The objective of this study was to report the first documented case in Ecuador.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [santpiedra@outlook.com](mailto:santpiedra@outlook.com) (J.S. Piedra Andrade).

**Clinical case:** A 38-year-old man presented with chronic hepatosplenomegaly, thrombocytopenia, pancreatic atrophy, and severe hypertriglyceridemia refractory to treatment. A molecular analysis was performed by next generation sequencing that determined a deficiency of Lipoprotein Lipase OMIM #238600 in homozygosity. Genetic confirmation is necessary in order to establish the etiology of HTGS for an adequate management of this pathology.

© 2022 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Arteriosclerosis.

## Introducción

El síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) es una enfermedad metabólica crónica que se caracteriza por una marcada elevación de triglicéridos y quilomicrones en sangre<sup>1</sup>. El SQF tiene origen genético, es de herencia autosómica recesiva y predispone a una elevada mortalidad por pancreatitis<sup>2,3</sup>.

El SQF se considera como una patología poco frecuente en el mundo y subestimada en el Ecuador<sup>2</sup>. La prevalencia global es de 1 por cada 1.000.000 de habitantes, y en centros especializados de alta complejidad, de hasta 1 por cada 300.000 habitantes<sup>3</sup>.

El SQF se identifica en la infancia debido a la hipertrigliceridemia severa (triglicéridos > 10 mmol/l) y pancreatitis aguda recurrente<sup>2,4</sup>. La clínica se distingue por la falta de respuesta a los tratamientos convencionales de reducción de triglicéridos más episodios repetidos de dolor abdominal, xantomatosi cutánea eruptiva, lipidemia retinalis, hepatoesplenomegalia y pancreatitis<sup>3</sup>. Además, presentan deterioro en el estado físico, emocional y cognitivo que impacta en la educación, en la situación laboral y en la calidad de vida<sup>5</sup>.

El diagnóstico del SQF se realiza con una prueba genética<sup>3</sup>. Las mutaciones patógenas bialélicas en los genes lipoproteína lipasa (LPL), apolipoproteína c2 (APOC2), *glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1* (GPIHBP1) o *lipase maturation factor 1* (LMF-1) confirman la enfermedad. Se reportaron seis pacientes en los que se evaluaron autoanticuerpos contra las proteínas LPL o GPIHBP1, sin quilomicronemia familiar y con respuesta a inmunosupresores<sup>1</sup>.

El tratamiento está dirigido a reducir el triglicérido proveniente del intestino bajo la forma de quilomicrón. El Volanesorsen para los SQF<sup>6</sup> es un oligonucleótido antisentido para disminuir la producción de la apoproteína C-III. La ApoC-III parece ser también un inhibidor de LPL-1 y especialmente un antagonista de apoE. Dentro de los efectos colaterales está la trombocitopenia<sup>7</sup> y su uso está contraindicado en pacientes con una cifra de plaquetas menor de 140.000 (unidades). No se han reportado otras alternativas farmacoterapéuticas eficaces y seguras. La estrategia quirúrgica para disminuir una pancreatitis como la cirugía bariátrica<sup>8</sup> y esplenectomía han sido alternativas extremas que incluso no se recomiendan por falta de evidencia<sup>9</sup>. El objetivo de este reporte fue describir la sintomatología y el diagnóstico confirmado de SQF que se presentó de forma atípica.

## Caso clínico

Un hombre de 38 años con antecedentes médicos de diabetes mellitus tipo 2 e hipotiroidismo; en la historia familiar se destacó la hermana, que murió a los 25 años a causa de pancreatitis necrosante.

Se registraron triglicéridos elevados (560 mg/dl) por primera vez a los 27 años y tuvo varias hospitalizaciones por hipertrigliceridemia, con niveles que llegaron hasta 3.000 mg/dl, sin presentar pancreatitis ni diagnóstico específico en los egresos hospitalarios. El paciente tenía un índice de masa corporal (IMC) de 23 kg/m<sup>2</sup> y signos vitales estables. No hubo hallazgos pertinentes durante el resto del examen físico.

Se realizó una ecografía abdominal que identificó el hígado heterogéneo de aspecto micronodular y esplenomegalia. Se definió como hepatopatía crónica.

Los estudios de laboratorio iniciales revelaron niveles altos de triglicéridos, de 890 mg/dl (fig. 1), colesterol total de 154 mg/dl, colesterol LDL de 16 mg/dl, colesterol HDL de 12 mg/dl y 115 000 plaquetas por microlitro (μl).

Se realizó una tomografía contrastada de abdomen que identificó el páncreas atrófico, el bazo aumentado de tamaño (hepatoesplenomegalia), sin líquido libre en la cavidad abdominal. Se decidió realizar biopsia hepática percutánea guiada por ecografía para la valoración de fibrosis debido a la discordancia entre los estudios de imagen (fig. 2).

Se realizó el estudio histopatológico, que identificó el parénquima hepático con estructura general conservada: se identificaron ocho espacios portales entre completos e incompletos. Los espacios portales y las estructuras ductales no presentaron alteraciones, y las estructuras vasculares no se observaron dilatadas. Los hepatocitos guardaron su habitual disposición radiada, las venas centrales no presentaron alteraciones y no se identificó fibrosis.

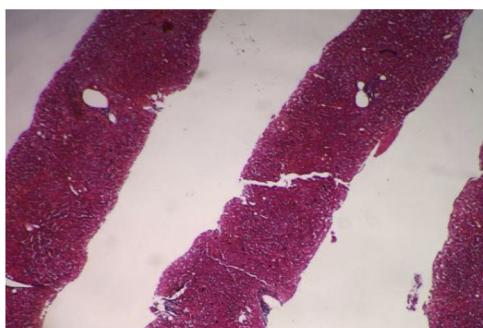
Se consultó a oftalmología para la realización de fondo de ojo, que no identificó lipidemia retinal (fig. 3).

Por la historia de múltiples ingrasos por hipertrigliceridemia y la respuesta refractaria al tratamiento hipolipemiantre se realizó el diagnóstico presuntivo de SQF, aunque el paciente negó consanguinidad entre los padres.

Se realizó el estudio molecular por secuenciación de nueva generación de los genes LPL, APOA5, APOC2, GPIHBP1 y LMF1. El análisis identificó una mutación homocigota en el gen LPL (lipoproteína lipasa, OMIM\* 609708): c.547G>A (pAsp183Asn) [dbSNPrs118204064] (fig. 4). Esta mutación es considerada patogénica y se ha encontrado como responsable de deficiencia de lipoproteína lipasa<sup>10</sup>.



**Figura 1** Suero lipídico del paciente con SQF.  
Elaborado por: Equipo de Comunicación del HECAM.



**Figura 2** Biopsia hepática percutánea sin evidencia de cirrosis.  
Fuente: Unidad de Anatomía Patológica. Historia Clínica AS400. HECAM.

Se empezó tratamiento desde hace 4 años con metformina, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 e insulina, gemfibrozilo, estatinas y ácido fenofíbrico. Además de la dieta baja en grasas y el control adecuado de



**Figura 3** Fondo de ojo.

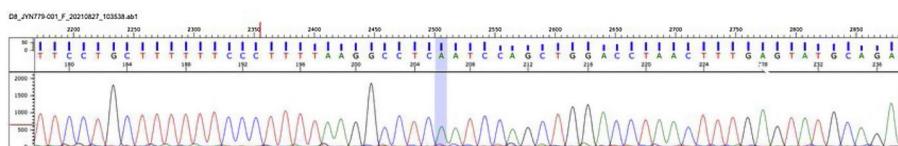
Fuente: Unidad Técnica de Oftalmología. Historia Clínica AS400. HECAM.

comorbilidades. Los estudios de laboratorio actuales de triglicéridos fueron similares a los iniciales debido a la falta de una terapia eficaz y segura.

## Discusión

En esta investigación se reportó el primer caso con SQF de Ecuador, que se integra en los pocos descritos a nivel mundial<sup>2,5</sup>. El paciente presentó hipertrigliceridemia y afectación esplénica sin pancreatitis, una sintomatología atípica. El análisis genético encontró una mutación homocigota en el gen LPL.

Se han descrito varios casos de SQF con otras mutaciones y caracterizados por la presencia de pancreatitis. Truniger et al.<sup>11</sup> describieron dos hermanos en Suiza que tuvieron SQF debido a mutaciones heterocigotas compuestas en el gen LPL; ambos presentaron pancreatitis aguda recurrente. Ahmad y Wilson<sup>12</sup> reportaron una paciente pediátrica en Estados Unidos con SQF que presentó pancreatitis aguda, tuvo mutaciones en el gen GPHBP1 y respondió bien a una dieta extremadamente baja en grasas y rica en triglicéridos de cadena mediana. Zhang et al.<sup>13</sup> reportaron dos hermanos de China que presentaron signos de SQF en las primeras semanas de vida y tuvieron mutaciones en el gen LPL; los niveles de lípidos en plasma bajaron luego de intervenciones en sus dietas. Pinilla-Monsalve et al.<sup>14</sup> reportaron una paciente colombiana de 50 años con SQF que tuvo mutaciones en el gen APOC e historia médica de episodios severos y recurrentes de pancreatitis, sin respuesta al uso de agentes farmacológicos. Ueda et al.<sup>15</sup> estudiaron tres hermanos de Estados Unidos con SQF que tuvieron mutación en el gen LPL e iniciaron con síntomas en la adolescencia, presentaron pancreatitis recurrente y respondieron a una dieta con restricción de lípidos. Cefalù et al.<sup>16</sup> reportaron un paciente italiano con SQF con inicio de síntomas desde antes de los 10 años, se identificaron mutaciones en el gen LPL y además



**Figura 4** Déficit de lipoproteína lipasa, electroferograma: estudio molecular por secuenciación de nueva generación de los genes LPL, APOA5, APOC2, GPIHBP1 y LMF-1. El análisis identificó una mutación homocigota en el gen LPL (lipoproteína lipasa, OMIM\* 609708): c.547G>A (pAsp183Asn) [dbSNP rs118204064].

Fuente: Mendelics Analise Genomica S, Sao Paulo, Brasil.

tuvo pancreatitis recurrente. Este paciente presentó buena respuesta frente al tratamiento con lomitapida.

El SQF debe sospecharse con valores de triglicéridos mayores a 885 mg/dl. Se propone usar el puntaje de Moulin basado en características clínicas, que con valores mayores de 10 indica una alta probabilidad de esta patología<sup>3</sup>. El SQF debe diferenciarse del síndrome de quilomicronemia multifactorial (SQM), que se presenta también con hipertrigliceridemia severa y pancreatitis pero difiere en la edad de presentación. El primero aparece usualmente en la infancia o en la adolescencia, mientras que el segundo lo hace más frecuentemente en la adultez. El SQM también puede estar acompañado de otras patologías metabólicas, como diabetes mellitus y esteatosis hepática<sup>17</sup>. La heterogeneidad de aparición de pancreatitis y la falta de conocimiento de la enfermedad contribuyen a una atención inadecuada<sup>2,18</sup>.

La evaluación del paciente reportado fue atípica, y el seguimiento a largo plazo de futuras complicaciones aún queda por investigar. El manejo multidisciplinario y la detección oportuna con el análisis genético frente a una dislipidemia refractaria al tratamiento convencional permitieron el diagnóstico del primer caso de SQF reportado en el Ecuador. El abordaje interdisciplinario y el diagnóstico molecular mediante la identificación de mutaciones en genes candidatos permitirían un manejo adecuado con las opciones terapéuticas disponibles.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Dron JS, Wang J, Cao H, McIntyre AD, Iacocca MA, Menard JR, et al. Severe hypertriglyceridemia is primarily polygenic. *J Clin Lipidol.* 2019;13:80–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2018.10.006>. PMID: 30466821.
- Santos RD, Lorenzatti A, Corral P, Nogueira JP, Cafferata AM, Aimone D, et al. Challenges in familial chylomicronemia syndrome diagnosis and management across Latin American countries: An expert panel discussion. *J Clin Lipidol.* 2021;15:620–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2021.10.004>.
- Corral P, Masson M, Cafferata A, Closs C, Bañares V, Schreier L, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipertrigliceridemia grave: Documento de posición. *Rev Arg de Lipidos.* 2021;5:25–36. Disponible en: [https://www.sociedadargentinadelipidos.com/\\_files/ugd/c4ab3f-1a6802ddffbb44af98c7d61621f7d953f.pdf](https://www.sociedadargentinadelipidos.com/_files/ugd/c4ab3f-1a6802ddffbb44af98c7d61621f7d953f.pdf)
- Baass A, Paquette M, Bernard S, Hegele RA. Familial chylomicronemia syndrome: An under-recognized cause of severe hypertriglyceridaemia. *J Intern Med.* 2020;287:340–8, <http://dx.doi.org/10.1111/joim.13016>. PMID: 31840878.
- Davidson M, Stevenson M, Hsieh A, Ahmad Z, Crowson C, Witztum JL. The burden of familial chylomicronemia syndrome: Interim results from the IN-FOCUS study. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2017;15:415–23, <http://dx.doi.org/10.1080/14779072.2017.1311786>. PMID: 28338353.
- Fogacci F, Norata GD, Toth PT, Arca M, Cicero AFG. Efficacy and safety of Volanesorsen (ISIS 304801): The evidence from phase 2 and 3 clinical trials. *Curr Atheroscler Rep.* 2020;22:18, <http://dx.doi.org/10.1007/s11883-020-00836-w>.
- Khetarpal SA, Wang M, Khera AV. Volanesorsen, familial chylomicronemia syndrome, and thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2019;381:2582–4, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1912350>.
- Nosso G, Capaldo B, Cocoza S, Vaccaro O. A 19 year follow-up of a woman with lipoprotein lipase deficiency treated with biliopancreatic diversion. *Clin Case Rep.* 2015;3:1030–3, <http://dx.doi.org/10.1002/ccr3.433>. PMCID: PMC4693709.
- Marco-Benedí V, Lamiquiz-Moneo I, Álvarez-Sala LA, Civeira F. Disappearance of recurrent pancreatitis after splenectomy in familial chylomicronemia syndrome. *Atherosclerosis.* 2018;275:342–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.870>. PMID: 30015297.
- Brazil. Mendelics Analise Genomica SA [Analisis Genetico, informe], 20 diciembre 2020, Sao Paulo, Brasil.
- Truninger K, Schmid PA, Hoffmann MM, Bertschinger P, Ammann RW. Recurrent acute and chronic pancreatitis in two brothers with familial chylomicronemia syndrome. *Pancreas.* 2006;32:215–9, <http://dx.doi.org/10.1097/01.mpa.0000202942.93578.dd>. PMID: 16552344.
- Ahmad Z, Wilson DP. Familial chylomicronemia syndrome and response to medium-chain triglyceride therapy in an infant with novel mutations in GPIHBP1. *J Clin Lipidol.* 2014;8:635–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2014.08.010>. PMID: 25499947.
- Zhang Y, Zhou J, Zheng W, Lan Z, Huang Z, Yang Q, et al. Clinical, biochemical and molecular analysis of two infants with familial chylomicronemia syndrome. *Lipids Health Dis.* 2016;15:88195, <http://dx.doi.org/10.1186/s12944-016-0254-z>. PMID: 27153815.
- Pinilla-Monsalve GD, Lores J, Pachajoa H, de León JD, López A, Rodríguez-Rojas LX, et al. A novel APOC2 mutation in a Colombian patient with recurrent hypertriglyceridemic pancreatitis. *Appl Clin Genet.* 2020;13:63, <http://dx.doi.org/10.2147/TACG.S243148>. PMID: 32280258.
- Ueda M, Burke FM, Remaley AT, Hegele RA, Rader DJ, Dunbar RL. Familial chylomicronemia syndrome with a novel homozygous LPL mutation identified in three siblings in their 50s. *Ann Intern Med.* 2020;172:500–2, <http://dx.doi.org/10.7326/L19-0568>. PMID: 31739313.
- Cefalù AB, Giannamico A, Noto D, Spina R, Cabibi D, Barbagallo CM, et al. Effectiveness and safety of lomitapide in a patient with familial chylomicronemia syndrome. *Endocrine.* 2021;71:344–50, <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-020-02506-y>. PMID: 33006726.
- Belhassen M, Van Ganse E, Nolin M, Bérard M, Bada H, Bruckert E, et al. 10-year comparative follow-up of familial versus multifactorial chylomicronemia syndromes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106:e1332–42, <http://dx.doi.org/10.1210/clinend/dgaa838>.
- Falko JM. Familial chylomicronemia syndrome: A clinical guide for endocrinologists. *Endocr Pract.* 2018;24:756–63, <http://dx.doi.org/10.4158/EP-2018-0157>. PMID: 30183397.