

<https://doi.org/10.48061/SAN.2025.26.4.301>

REPORTE DEL PRIMER CASO DE SÍNDROME DE QUILOMICRONEMIA FAMILIAR EN MISIONES

REPORT OF THE FIRST CASE OF FAMILIAL CHYLOMICRONEMIA SYNDROME IN MISIONES

Cynthia Mariana Villalba¹ y Nicolás Vanni²

¹ Hospital Nivel III Oberá Misiones. Servicio Enfermedades crónicas no transmisibles. Área Diabetes. Facultad de Medicina. UNNE. Especialista en clínica médica. Carrera de Especialista en Nutrición - Fundación Barceló. Servicio de Enfermedades crónicas no transmisibles, área Diabetes. Miembro titular SAN. Distrito NEA. <https://orcid.org/0009-0001-3860-8340>

² Facultad de Medicina. UNNE. Especialista en clínica médica. Carrera de Especialista en Cardiología- Fundación Favaloro. Centro privado cardiología. Misiones. Argentina. Miembro activo SAC. Presidente Distrito Misiones. <https://orcid.org/0009-0003-0719-2973>

Correspondencia: Cynthia Mariana Villalba

E-mail: cynthivillalba08@gmail.com

Presentado: 16/7/25. Aceptado: 7/11/25

RESUMEN

Introducción: Se presenta el caso de una mujer de 47 años que consulta en múltiples oportunidades por dolor abdominal, sin pancreatitis y que tiene largo historial de hipertrigliceridemia hasta que se diagnostica un síndrome de quilomicronemia familiar (SQF).

Metodología: Esta es una entidad genética de herencia autosómica recesiva. El trastorno fundamental es la ausencia prácticamente total de actividad de la enzima lipoproteína lipasa, clave en la hidrólisis y el catabolismo de los triglicéridos. Esta deficiencia se debe a variantes patogénicas bialélicas con pérdida de función en cinco genes (LPL, GPIHBP1, APOA5, APOC2 y LMF1), que codifican proteínas involucradas en la maduración, el transporte o la polimerización de la lipoproteína lipasa; constituyen las causas más frecuentes, aunque no las únicas¹. Un diagnóstico genético indeterminado con alta sospecha clínica lleva al uso complementario de la prueba de actividad de lipoproteína lipasa con lo que diagnosticamos síndrome de quilomicronemia familiar. Ante la falta de respuesta y al fallar el tratamiento convencional, se indica tratamiento con un oligonucleótido antisentido diseñado para inhibir la formación de la apoC-III. Conclusión: Dada la baja frecuencia de esta entidad y, en particular, más aún una presentación clínica atípica (sin pancreatitis), se justifica el reporte del primer caso diagnosticado en Misiones.

Palabras clave: quilomicronemia familiar; hipertrigliceridemia severa; prueba de actividad de LPL.

ABSTRACT

We present the case of a 47-year-old woman who consulted on multiple occasions for abdominal pain, without pancreatitis and with a long history of hypertriglyceridemia until she was diagnosed with familial chylomicronemia syndrome (FCS). This is a genetic entity of autosomal recessive inheritance. The fundamental disorder is the practically total absence of activity of the lipoprotein lipase enzyme, a key enzyme in the hydrolysis and catabolism of triglycerides, due to the existence of biallelic pathogenic variants with loss of function in the 5 detailed genes (LPL, GPIHBP1, APOA5, APOC2 and LMF1)⁹⁻¹⁰ that encode for proteins that regulate the maturation, transport or polymerization of lipoprotein lipase, are the most common causes, but not the only ones¹. An indeterminate genetic diagnosis with high clinical suspicion led to the complementary use of the lipoprotein lipase activity test, leading to a diagnosis of familial chylomicronemia syndrome. When conventional treatment failed, treatment with an antisense oligonucleotide designed to inhibit the formation of apoC-III was indicated. This very rare entity, and even more so its atypical clinical presentation, motivated the report of the first case diagnosed in Misiones.

Keywords: familial chylomicronemia; severe hypertriglyceridemia; LPL activity test.

INTRODUCCIÓN

Caso clínico: Paciente femenina de 47 años de edad. Peso: 104.00 Kg Talla 1.75 mts IMC 33.96 perímetro abdominal: 103.00 cm. Recabando información de antecedentes, se encuentra la historia de que a los 20 años presenta obesidad progresiva relacionada a tres embarazos y cambios en el estilo de vida, sufre accidente isquémico transitorio a los 30 años y desarrolla diabetes tipo 2 a los 38 años, consultas múltiples a lo largo de su vida por dolores abdominales moderados relacionados a ingestas copiosas sin pancreatitis. Medicación habitual: valsartán 160 mg, clortalidona 50 mg, AAS 100 mg, carvedilol 25 mg, fenofibrato micronizado 200 mg amlodipina 10 mg metformina 2g, dapaglifozina 10 mg. Déficit de Vitamina D3. Recién a los 47 años de edad concurre a nuestro hospital a un control médico y se registra triglicéridos de 1.243 mg/dl. Se revisa el historial, aparece en el registro de 15 años atrás un valor de hipertrigliceridemia severa de 2.223 mg/dl. Inicia un tratamiento multidisciplinario, descenso de peso 7%, en su evolución se observa una falta de respuesta, con TG: 1745mg, 995mg, 1501mg. Se descartan causas secundarias de la hipertrigliceridemia, presenta hemoglobina glicada 5,6%, sin antecedentes familiares. Score de Moulin 10, se sospecha de síndrome de quilomicronemia familiar (SQF). Se realiza estudio genético que arroja resultado indeterminado (figura 1), por lo que se continúa con la prueba de actividad de lipoproteína lipasa (LPL), que confirma la disminución en la actividad de dicha enzima (figura 2) y con estos resultados se indica tratamiento con volanesorsen.

DISCUSIÓN

La hiperquilomicronemia, definida como la persistencia patológica de los quilomicrones plasmáticos en ayunas, esta se asocia con múltiples comorbilidades y constituye un subgrupo de hipertrigliceridemia grave (triglicéridos plasmáticos > 880 mg/dl o 10 mmol/l) El síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) es una enfermedad genética rara, de origen monogénico y herencia recesiva y es causada por variantes genéticas en los genes involucrados en la lipólisis intravascular de lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT), como los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Esta condición puede presentarse con dos variantes genéticas en el gen de la lipoproteína lipasa (LPL), pero también, así como en los genes de otras proteínas que regulan la función de la LPL, como la apolipoproteína (apo) C-II, la apoA-V, el factor de maduración de la lipasa 1 (LMF1) o la proteína de unión a lipoproteínas de alta densidad anclada en glucosilfosfatidilinositol 1 (GPI-HBP1)². Su verdadera prevalencia es desconocida; clásicamente se estima en valores tan bajos como 1 en 1.000.000⁴⁻⁵. La clínica se distingue por la falta de respuesta a los tratamientos convencionales de reducción de triglicéridos, más episodios repetidos de dolor abdominal, xantomatosis cutánea eruptiva, lipemia retinalis, hepatoesplenomegalia y pancreatitis. Además, presentan deterioro en el estado físico, emocional y cognitivo que impacta en la educación, en la situación laboral y en la calidad de vida³. La complicación más grave de la quilomicronemia es la pancreatitis aguda, ya que genera desenlaces fatales hasta en un 30% de los casos y una alta carga de morbilidad dada por falla multiorgánica, necrosis o insuficiencia pancreática, absceso o pseudoquiste pancreático y pancreatitis crónica^{18-19A} pesar de ser la mayor consecuencia, la pancreatitis aguda es prevenible⁷. Se asocian con un mayor riesgo cardiovascular, sobre todo debido al riesgo conferido por las lipoproteínas remanentes VLDL y quilomicrones parcialmente metabolizados⁷⁻⁸.

Se han propuesto varios algoritmos clínicos para diagnosticar SQF. Cada uno tiene como objetivo diferenciar entre SQF y síndrome quilomicronemia multifactorial (MCS). La puntuación de Moulin (figura 3) considera TG en ayunas sostenidas >10 mmol/L, no alcanzar TG <2 mmol/L, antecedentes de pancreatitis y edad temprana de inicio. Una puntuación de Moulin >10 sugiere un diagnóstico de FCS¹⁵. Se han descrito más de 60 mutaciones causantes de hiperquilomicronemia familiar en el gen de la LPL, que consta de 10 exones⁴⁻⁵. Como resultado de dichas mutaciones, la actividad LPL es baja o nula, bien por defecto de concentración en la pared capilar y/o por defecto de la actividad catalítica específica (actividad relativa a la concentración). Muchas de las mutaciones mencionadas se han localizado en la porción central de la enzima, una región altamente conservada de la familia de las lipasas de diferentes especies animales y que corresponde a los exones 4, 5 y 6 del gen. Estos defectos resultan en mutaciones cercanas a la región, altamente conservada, donde se encuentra el sitio catalítico de la enzima (Ser132-Asp156-His241)^{5,6}.

El diagnóstico es genético ante un paciente con HTG grave (> 880 mg/dl) y presencia de Qm en la ultracentrifugación, con suero lechoso, en ausencia de causas secundarias (ingesta de alcohol, diabetes mal controlada, obesidad, resistencia insulínica, fármacos, enfermedad renal crónica, paraproteinemias, etc.) dado que se trata de una enfermedad muy poco frecuente, y la clínica puede pasar desapercibida respecto a otras etiologías⁹⁻¹⁰.

Un diagnóstico genético indeterminado generalmente surge porque se detectan 1 o 2 variantes de significado incierto en 1 de los genes del SQF, o porque solo se encuentra una única variante patogénica heterocigótica. Dichos hallazgos impiden un diagnóstico positivo definitivo de SQF.¹⁵ Cuando el diagnóstico genético no esté disponible, o sea negativo, con una alta sospecha clínica, podría medirse la actividad de la LPL tras inyección de heparina^{10,15}. Una actividad de LPL menor al 20% confirmaría el diagnóstico¹¹. El método puede, a la vez, detectar la deficiencia de apoC-II como posible causa de la hipertrigliceridemia¹²

El lipograma electroforético es una herramienta cualitativa, útil para evidenciar la presencia de QM, los cuales pueden visualizarse en diferentes estados de degradación. Este método, además, permite constatar si hay incremento de VLDL, lo cual indica la presencia de otro tipo de HTGG. El gel de agarosa como soporte es el que ofrece menor interferencia en la electroforesis.

En relación a las recomendaciones de tratamiento, se habla de una ingesta de grasas como límite al 10%-15% de la ingesta calórica diaria que cumpla con las necesidades de ácidos grasos esenciales con una ingesta calórica diaria del 2% al 4% de ácido alfa linolénico y ácido linolénico. El aceite con triglicéridos de cadena media de calidad recetada, que contiene solo ácido caprílico y ácido cáprico, se puede utilizar para obtener grasas y calorías adicionales para satisfacer las necesidades individuales. Las vitaminas liposolubles (A, D, E, K) deben monitorearse los niveles y complementar según sea necesario en función de la deficiencia confirmada por laboratorio o los signos clínicos. Actualmente no hay pautas de dosificación explícitas¹⁵.

Los fibratos están considerados actualmente como el tratamiento farmacológico más adecuado en los pacientes con HTG¹². Los efectos hipolipemiantes de los fibratos están mediados por la activación del receptor alfa activado de la proliferación de los peroxisomas (PPAR α). Los PPAR son factores nucleares de transcripción que intervienen en la regulación de múltiples genes. Mediante su activación, se estimula la producción de LPL y se reduce la producción hepática de la apoC-III (inhibidora de la LPL). De esta manera, aumenta la lipólisis y la depuración plasmática de las partículas aterogénicas ricas en TG. Los fibratos pueden disminuir los niveles de TG entre un 40% y 55% y aumentar los niveles de HDLc entre un 10% y 50%. Los complementos de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico) pueden también utilizarse. En dosis adecuadas, pueden reducir los niveles de TG entre un 25% y 45%. El mecanismo de acción principal se debe, en parte, al aumento de la beta oxidación de los ácidos grasos, lo que resulta en menos sustrato para la síntesis de VLDL. Asimismo, ejercen una estimulación moderada del factor nuclear PPAR α aumentando la actividad de la LPL y favoreciendo la inhibición de la apoC-III. Todos los efectos son dependientes de la dosis, por lo que deben indicarse en dosis adecuadas para lograr efectos lipídicos clínicamente relevantes (2-4 gramos diarios)¹².

El volanesorsen es un oligonucleótido antisentido que inhibe la apoC-III. En ensayos clínicos, ha demostrado disminuir los niveles de esta enzima hasta en un 80% y los valores de TG entre un 30% 70%. Dos importantes estudios en fase III, aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo evaluaron el volanesorsen. El primero (ensayo APPROACH) incluyó a 66 pacientes con SHQF¹³ y el segundo (estudio COMPASS) reclutó a 113 sujetos con HTGG¹⁴. En los datos publicados de estos estudios se informó una reducción de aproximadamente 70%-80% de las concentraciones de apoC-III y TG. Como reacción adversa, potencialmente grave y que merece una consideración especial, se describe la potencial aparición de plaquetopenia, generalmente no grave y no asociada con eventos hemorrágicos de importancia. Este compuesto, de aplicación subcutánea, se encuentra aprobado (como fármaco huérfano) por la European Medicines Agency (EMA) y por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina para casos de SHQF genéticamente confirmados, como medicamento de uso compasivo¹².

CONCLUSIONES

La hiperquilomicronemia, especialmente en su forma genética como el síndrome de quilomicronemia familiar, representa un desafío clínico significativo debido a su baja prevalencia y asociación con complicaciones graves como la pancreatitis aguda, y su impacto en la calidad de vida de los pacientes. La prueba de actividad de LPL con suero postheparínico fue fundamental para el diagnóstico y confirma la importancia de contar con un laboratorio con protocolos estandarizados para certeza diagnóstica. A pesar de su rareza, un diagnóstico preciso y un enfoque terapéutico adecuado son cruciales para prevenir desenlaces fatales y mejorar el manejo de esta condición.

Agradecimientos

A la Dra. Gabriela Berg. Lab. de Lípidos y Aterosclerosis Facultad de Farmacia y Bioquímica-Hospital de Clíni-

cas-UBA por brindar protocolo y realizar la prueba de actividad de LPL.

Conflictos de interés

No hubo financiamiento externo para este caso, excepto el destinado a la logística para la realización del estudio genético y la prueba de actividad de LPL, provisto por el Laboratorio PTC.

Los autores disponen de la autorización o consentimiento informado del paciente involucrado en este caso, mientras que la identidad de la paciente ha sido mantenida en el anonimato a lo largo del informe.

REFERENCIAS

1. Garay García KJ, Chong Menendez RJ, Nogueira JP, Piedra Andrade JS. Familial chylomicronemia syndrome: The first case reported in Ecuador. *Clin Investig Arterioscler*. 2022 Nov-Dec;34(6):326-329. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2022.08.002. Epub 2022 Sep 30. PMID: 36184299.
2. Dr. Pablo Corral, Dr. Walter Masson, Dr. Alberto Cafferata, Dra. Cecilia Closs, Dra. Virginia Bañares, Dra. Laura Schreier, Dra. Gabriela Berg, Dr. Juan Patricio Nogueira. Diagnóstico y tratamiento de la hipertrigliceridemia grave: Documento de Posición. *Rev. Arg. de Lípidos - Vol. 5 (2) 2021 (25-36)*.
3. Davidson M, Stevenson M, Hsieh A, Ahmad Z, Crowson, J.L. Witztum. The burden of familial chylomicronemia syndrome: Interim results from the IN-FOCUS study. *Expert Rev Cardiovasc Ther.*, 15 (2017), pp. 415-423.
4. Hegele RA, Pollex RL. Hypertriglyceridemia: phenomics and genomics. *Mol Cell Biochem* 326(1-2):35-43, 2009.
5. Mohandas MK, Jemila J, Ajith Krishnan AS, George TT. Familial chylomicronemia syndrome. *Indian J Pediatr* 72(2):181, 2005.
6. Julvea J, Cireraa S, Reinab R, Batllec X, Martín Camposa X, González Sastréd F, Ordóñezd, Blanco Vacaa. Diagnóstico de hiperquilomicronemia familiar debida a deficiencia de lipoproteínlipasa: estudio clínico, bioquímico y genético de un caso y análisis de las mutaciones identificadas en otros 10 casos. *Clínica e investigación en arteriosclerosis*. Vol. 12. Núm. 4. Páginas 191-198 (julio 2000).
7. Quiroga Pedro, Padilla Paula, Gaete Carlos. Quilomicronemia familiar. *MEDICINA BUENOS AIRES 2020 - 2025*. Volumen 80 - Año 2020 - N.º 4 - Julio Agosto.
8. Wulff AB, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. APOC3 Loss-of-Function Mutations, Remnant Cholesterol, Low-Density Lipoprotein Cholesterol, and Cardiovascular Risk: Mediation- and Meta-Analyses of 137 895 Individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018; 38: 660-8.
9. Agustín Blanco Echevarría, María José Ariza Corbo, Ovidio Muñoz-Grijalvo, José Luis Díaz-Díaz. *journal/clínica-e-investigación-en-arteriosclerosis*. Quilomicronemia familiar: nuevas perspectivas. //doi.org/10.1016/j.arteri.2024.10.006
10. Moulin P, Dufour R, Aversa M, Arca M, Cefalù AB, Noto D, et al. Identificación y diagnóstico de pacientes con síndrome de quilomicronemia familiar (FCS): recomendaciones de un panel de expertos y propuesta de una «puntuación FCS» *Atherosclerosis*, 275 (2018), pp. 265-272.
11. Sisman G, Erzin Y, Hatemi I, Caglar E, Boga E, Singh V et al. Pancreatitis crónica relacionada con el síndrome de quilomicronemia familiar: un estudio de un solo centro *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 13 (2014), pp. 209-214.
12. Corral P, Masson W, Cafferata A. Diagnóstico y tratamiento de la hipertrigliceridemia grave: Documento de Posición *Rev. Arg. de Lípidos - Vol. 5 (2) 2021 (25-36)*.
13. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander V, Digenio A, Williams K, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med* 381(6):531-542, 2019.
14. Gouni-Berthold I, Alexander VJ, Yang Q, et al. Efficacy and safety of volanesorsen in patients with multifactorial chylomicronaemia (COMPASS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9(5):264-275, 2021.
15. Javed, Fiza et al. Familial chylomicronemia syndrome: An expert clinical review from the National Lipid Association. *Journal of Clinical Lipidology*, Volume 19, Issue 3, 382-403. Month 2025.

Figura 1.

Haplotipo hallado

Se detectó la variante NM_001371904.1:c.56C>G - p.(Ser19Trp) también conocida como el alelo APOA5*3 en el gen **APOA5** que podría ser relevante de acuerdo a la clínica de la paciente. La misma ha implicado una asociación con niveles elevados de triglicéridos en diversas publicaciones científicas ^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12}.

| POSICIÓN | GEN | CAMBIO DE NUCLEÓTIDO /PROTEÍNA | INFO EXTERNA | GENOTIPO (PROF.) | HAPLOTIPO |
|--------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------|------------------|----------------|
| 11:116791691 | APOA5 NM_001371904.1 | c.56C>G p.(Ser19Trp) | rs3135506 MIM: 606368 | HOM (112/112) | APOA5*3 |

Figura 2.

| Determinación | Aspecto del suero: Lechoso Resultado | Valores de Decisión Clínica |
|---|---|---|
| Triglicéridos Método: enzimático Colorimétrico | 2364 mg/dl | En Ayunas < 150 mg/dl Sin Ayuno < 175 mg/dl |
| Colesterol total Método: enzimático Colorimétrico | 405 mg/dl | Menor de 200 mg/dl |
| Colesterol-HDL Método: Homogéneo | 29 mg/dl | Hombres ≥ 40 mg/dl Mujeres ≥50 mg/dl |
| Apolipoproteína B Método: Inmunoturbidimétrico | 159 mg/dl | Riesgo CV Moderado < 90 mg/dl Riesgo CV Alto < 85 mg/dl Riesgo CV Muy Alto <65mg/dl CV: Cardiovascular |

Electroforesis de Lipoproteínas

Alfa Lipoproteína (HDL) Disminuida
 Pre Beta Lipoproteína (VLDL) Presente
 Quilomicrones Presentes
 Abundante presencia de Remanentes de Lipoproteínas Ricas en Triglicéridos (RLP)



Actividad de Lipoproteína Lipasa

Método radiométrico modificado en este Laboratorio a partir del método de Nilsson Ehle

-Sin el agregado de suero activador (fuente de apoCII y apoAV):

7.36 mUI (µmoles ácidos grasos/L Plasma Post-heparínico.min)

-Con el agregado de suero activador (fuente de apoCII y apoAV):

17.23 mUI (µmoles ácidos grasos/L Plasma Post-heparínico.min)

Valores de Referencia: 18.7-70.3 mUI (µmoles ácidos grasos/L Plasma Post-heparínico.min)

Figura 3.

Score para el diagnóstico del síndrome de Quilomicronemia Familiar (FCS)

El **score de Moulin** es una escala para ayudar a llegar al diagnóstico de FCS. Consiste en realizar una sumatoria de los puntos correspondientes a cada criterio cumplido por el paciente.

El puntaje total clasifica al paciente en una de tres categorías:

≥10

FCS MUY PROBABLE

=9

FCS IMPROBABLE

≤8

FCS MUY IMPROBABLE

| TRIGLICÉRIDOS MAYORES A 885 mg/dl+ Sin respuesta a terapia hipolipemiente convencional | | |
|---|---|---------------------------------|
| TG en ayuno: | | |
| +5 | >885 mg/dl en 3 mediciones consecutivas <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO | |
| +1 | ≥1770 mg/dl al menos una vez <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO | |
| -5 | TG previo <177 mg/dl al menos una vez <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO | |
| +2 | Ausencia de factores secundarios excepto embarazo y uso de etinilestradiol <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO | |
| +1 | Historia de pancreatitis <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO | |
| +1 | Dolor abdominal recurrente sin causa conocida <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO | |
| +1 | Sin antecedente de Hiperlipemia Familiar Combinada <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO | |
| +1 | Ausencia de respuesta (disminución de TG <20%) al tratamiento hipolipemiente <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO | |
| +1 | Edad de inicio de síntomas <input type="radio"/> > 40 años | |
| +1 | | <input type="radio"/> < 40 años |
| +2 | | <input type="radio"/> < 20 años |
| +3 | | <input type="radio"/> < 10 años |
| www.scorefcs.com | | |

