

Síndrome de hiperquilomicronemia primaria tratado con ciprofibrato en la infancia



Primary hyperchylomicronemia syndrome treated with ciprofibrate in childhood

El síndrome de hiperquilomicronemia primaria o hiperlipoproteinemia tipo 1 (HLP-1) de la clasificación de Fredrickson es un desorden genético caracterizado por una marcada elevación de triglicéridos y quilomicrones en la sangre, que ocasiona un elevado riesgo de pancreatitis y otras complicaciones¹. Es causado por mutaciones en el gen que codifica a la enzima lipoproteinlipasa (LPL) o, menos frecuentemente, por mutaciones en genes que codifican otras proteínas necesarias para la función de la LPL². La enfermedad habitualmente es diagnosticada en la infancia¹, etapa en la que existen controversias acerca del uso de fármacos hipolipemiantes.

Presentamos el caso de una paciente de sexo femenino de 3 años de edad, sin antecedentes familiares de consanguinidad ni hiperlipidemias primarias, quien fue referida por presentar hipertrigliceridemia grave (8.492 mg/dl) e hipercolesterolemia (584 mg/dl), objetivada a los 2 años y 10 meses de edad. El examen físico reveló un peso corporal de 17 kg, talla de 98 cm e índice de masa corporal 17,7 kg/m² (entre percentiles 90 y 97). Se evidenciaron xantomas eruptivos localizados en cara, hombros, glúteos, miembros superiores e inferiores. La evaluación del fondo ocular demostró la existencia de *lipemia retinalis*, y a nivel abdominal se encontró hepatomegalia, sin esplenomegalia. Se repitió el perfil lipídico, evidenciando un plasma lactescente, cuyo análisis objetivó una concentración plasmática de colesterol total de 475 mg/dl, triglicéridos 4.727 mg/dl y colesterol de HDL de 32 mg/dl. La electroforesis de lipoproteínas demostró una marcada elevación solo de quilomicrones. La hematología completa reveló anemia normocítica normocrómica (10,2 g/dl). La ecografía abdominal confirmó la hepatomegalia.

Ante la clínica de la paciente y los datos obtenidos en los exámenes complementarios, se planteó el diagnóstico de HLP-1, y se indicó dieta baja en grasa (18 g/día) y la adición de triglicéridos de cadena media (30 ml diarios en las ensaladas). A pesar de ello, a los 2 meses de tratamiento, la paciente consultó por dolor abdominal y se objetivó una trigliceridemia de 3.273 mg/dl. No se observó elevación de las enzimas hepáticas ni de amilasa. Ante la persistencia de la hipertrigliceridemia, se indicaron 50 mg diarios de ciprofibrato después de la cena, obteniendo a los 4 meses de tratamiento una mejoría significativa de la clínica descrita. El perfil lipídico mostró un colesterol total de 191 mg/dl, triglicéridos 169 mg/dl, colesterol HDL 44 mg/dl y colesterol de LDL de 112 mg/dl. No presentó elevación de las transaminasas ni de la creatinofosfoquinasa.

El análisis genético no encontró variaciones en la secuencia de los genes de la apolipoproteína C-II (*APOC2*), apolipoproteína A-V (*APOA5*) y *GPIHBP1* (proteína que transporta la LPL a los capilares, que sirve como plataforma para la hidrólisis de quilomicrones mediada por esta enzima). El

análisis del gen de la LPL (*LPL*) demostró una variante del promotor 1-281C>T, la cual no se asoció a ninguna mutación.

Tras 2 años de tratamiento con ciprofibrato, la paciente no había presentado nuevos episodios de dolor abdominal, ni nuevos xantomas eruptivos. En la última evaluación, el colesterol total era de 212 mg/dl, triglicéridos 307 mg/dl, LDL 112 mg/dl y HDL 37 mg/dl.

La hipertrigliceridemia es definida durante la infancia por una concentración plasmática de triglicéridos por encima del percentil 95 para la edad y el sexo, siendo la HLP-1 el mejor ejemplo de hipertrigliceridemia grave³. La HLP-1 es de herencia autosómica recesiva, por lo que es necesario el cribado de familiares en primer grado; sin embargo, en este caso, la paciente no posee hermanos, y los padres no cursan con alteraciones del perfil lipídico como es de esperar. Se destaca, que la variante del promotor 1-281C>T en el gen *LPL* no está descrita en la literatura, pero no es capaz de producir la hipertrigliceridemia objetivada en la paciente, debido a que no produce cambios en la secuencia de aminoácidos y, por tanto, no altera la función de la LPL. Al respecto, Surendran et al.², demostraron en 86 sujetos con formas graves de hipertrigliceridemia que en el 26% de los casos se encontraban variantes comunes en *LPL* y *APOA5*, y en el 21% no se encontraba ninguna mutación. Estos datos abren el estudio a nuevos genes candidatos que regulen el metabolismo de los triglicéridos. No existe relación entre el genotipo y el fenotipo, pero las mujeres con HLP-1 cursan frecuentemente con anemia⁴, la cual también se objetivó en esta paciente.

El tratamiento básico consiste en la restricción de grasas en la dieta, limitando la ingesta a no más de 20 g/día⁵; sin embargo, en el paciente pediátrico se observa una pobre adherencia al tratamiento dietético debido a su baja palatabilidad. Además, es recomendable el consumo de triglicéridos de cadena media, ya que pasan a la circulación sin ser incorporados a quilomicrones⁵.

Los fármacos recomendados para el tratamiento de la hipertrigliceridemia son los derivados del ácido fibríco (fibratos). Estos son agonistas del receptor activado del proliferador de peroxisomas alfa, y disminuyen los niveles extracelulares de triglicéridos mediante la inducción de la transcripción del gen *LPL* y la reducción en la expresión del gen de la apolipoproteína C-III, un inhibidor de la LPL⁶. Hasta donde tenemos conocimiento, no hay en la literatura otro caso de HLP-1 tratado con ciprofibrato; sin embargo, existe evidencia del uso efectivo y seguro de 300 mg de gemfibrozilo en un niño de 7 y otro de 4 años con HLP-1⁷. En ambos casos no se realizó genotipificación, pero existe evidencia de que los pacientes con mutación heterocigota en *APOA5* responden adecuadamente al tratamiento médico⁴. Por tanto, es posible plantear que la respuesta a los fibratos en pacientes con HLP-1 podría depender de la existencia de una actividad residual importante de la LPL.

Los principales efectos adversos derivados del uso de fibratos son gastrointestinales. Wheeler et al.⁸, realizaron un estudio aleatorizado, prospectivo, en 14 niños con hipercolesterolemia familiar tratados con bezafibrato, y evidenciaron buena tolerancia y ausencia de efectos adversos tanto en el crecimiento como en el desarrollo puberal.

Actualmente, existe evidencia favorable al uso de terapia génica en pacientes con HLP-1; sin embargo, el acceso a

estos nuevos agentes es limitado, y la terapia génica exige detectar mutación causal en el gen *LPL* y ausencia de masa de la *LPL* para su uso, por lo que la paciente quedaría descartada. Por tanto, el manejo nutricional combinado con el uso de fibratos pudiera ser una opción efectiva y segura en niños con síndrome de hiperquilomicronemia primaria.

Conflicto de intereses

Los autores no poseen ningún conflicto de intereses relacionado al presente manuscrito.

Agradecimientos

Al Dr. Joep Defesche y al personal del Departamento de Medicina Vasculat del Academic Medical Center en Amsterdam (Holanda) por la realización de los estudios genéticos. De igual forma, agradecemos a Sylvia Wertheim de Novartis Venezuela por su asistencia en la revisión bibliográfica.

Bibliografía

1. Sugandhan S, Khandpur S, Sharma VK. Familial chylomicronemia syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2007;24:323–5.
2. Surendran RP, Visser ME, Heemelaar S, Wang J, Peter J, Defesche JC, et al. Mutations in *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *GPIHBP1*, and *LMF1* in patients with severe hypertriglyceridaemia. *J Intern Med*. 2012;272:185–96.
3. Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: Its etiology, effects and treatment. *CMAJ*. 2007;176:1113–20.
4. Chokshi N, Blumenschein SD, Ahmad Z, Garg A. Genotype-phenotype relationships in patients with type I hyperlipoproteinemia. *J Clin Lipidol*. 2014;8:287–95.
5. Gotoda T, Shirai K, Ohta T, Kobayashi J, Yokoyama S, Oikawa S, et al. Diagnosis and management of type I and type V hyperlipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19:1–12.
6. Brisson D, Méthot J, Tremblay K, Tremblay M, Perron P, Gaudet D. Comparison of the efficacy of fibrates on hypertriglyceridemic phenotypes with different genetic and clinical characteristics. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20:742–7.
7. Al Azkawi H, Alalwan I. Two siblings with familial chylomicronemia syndrome: Disease course and effectiveness of early treatment. *Case Rep Med*. 2010;2010:807434.
8. Wheeler KA, West RJ, Lloyd JK, Barley J. Double blind trial of bezafibrate in familial hypercholesterolaemia. *Arch Dis Child*. 1985;60:34–7.

Marcos M. Lima-Martínez^{a,b,*}, Martha Piñango^a
y Miguel Lima-Ostos^{a,c}

^a *Departamento de Ciencias Fisiológicas, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad de Oriente, Ciudad Bolívar, Venezuela*

^b *Unidad de Endocrinología, Diabetes, Metabolismo y Nutrición, Anexo A, Centro Médico Orinoco, Ciudad Bolívar, Venezuela*

^c *Consultorio Dermatológico «Lima-Ostos», Ciudad Bolívar, Venezuela*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marcoslimamedical@hotmail.com (M.M. Lima-Martínez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2015.10.006>