






## Caso clínico

# Síndrome de quilomicronemia familiar, deficiencia del factor de maduración de lipasa

Joffre Andrés Calvopiña-Rea <sup>1</sup>, Carlos Alberto Reyes-Silva <sup>2</sup>, William Daniel Acosta-Naranjo <sup>3</sup>,  
Stefany Alexandra Baquero-Contreras <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad de las Américas (UDLA), Quito, Ecuador

<sup>2</sup>Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador

<sup>3</sup>Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito, Ecuador

**Cómo citar:** Calvopiña-Rea JA, Reyes-Silva CA, Acosta-Naranjo WD, Baquero-Contreras SA. Síndrome de quilomicronemia familiar, deficiencia del factor de maduración de lipasa. Reporte de un caso. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(4):e838. <https://doi.org/10.53853/encr.10.4.838>

Recibido: 15/Mayo/2023

Aceptado: 04/Septiembre/2023

Publicado: 01/Diciembre/2023

## Resumen

**Introducción:** el síndrome de quilomicronemia familiar se considera un trastorno autosómico recesivo, poco frecuente, que puede presentarse clínicamente desde la infancia, pero se manifiesta después de su debut a cualquier edad. Clínicamente se presenta con dolor abdominal, pancreatitis aguda recurrente, xantomas cutáneos y hepatoesplenomegalia. Por NGS su confirmación precisa que la variante encontrada siempre es bialélica; los progenitores por definición son heterocigotos para la misma variante y no presentan la enfermedad, solo portan la mutación sin presentar síntomas.

**Objetivo:** investigar la presencia de la quilomicronemia y determinar su patrón de herencia, ya sea como una forma familiar con un patrón monogénico bialélico o como una condición de naturaleza multifactorial.

**Presentación del caso:** se presenta el caso de un paciente con múltiples comorbilidades que acude por dolor abdominal e hipertrigliceridemia de etiología no filiada, al cual se le envían estudios genéticos para filiar la etiología y establecer un tratamiento adecuado.

**Discusión y conclusión:** se realiza un estudio genético de análisis molecular por secuenciación de nueva generación, identificado en homocigosis en el gen LMF1. Esta variante se caracteriza por ser patogénica. Para diagnosticar el síndrome de quilomicronemia se deben identificar variantes bialélicas no patogénicas en el complejo LPL y proteínas relacionadas. El tratamiento consiste en la restricción de grasa en la dieta para reducir la morbilidad y mortalidad, así como el seguimiento por parte de genética para el estudio de familiares con riesgo.

**Palabras clave:** quilomicronemia familiar, homocigoto, triglicéridos, dolor abdominal, variantes patogénicas, lipasa, dieta.

## Destacados

- El síndrome de quilomicronemia familiar es un trastorno autosómico recesivo extremadamente raro con una incidencia estimada de aproximadamente 1 en 300 000 habitantes en la población general. Esta prevalencia es tres veces mayor de lo que se estimaba anteriormente.
- El cuadro clínico se relaciona con dolor abdominal, xantomas cutáneos y hepatoesplenomegalia. Se pueden presentar complicaciones como pancreatitis y diabetes mellitus.
- El diagnóstico es clínico y laboratorial, y se presenta un deterioro de la eliminación de quilomicrones en el plasma y cifras de triglicéridos. El valor de corte es 10 mmol/L (880 mg/dl).
- Las pruebas genéticas moleculares identifican variantes bialélicas APOC2, APOA5, LMF-1, GPIIIBP-1.
- Las terapias de silenciamiento génico son los oligonucleótidos anti Apo CIII Volanesorsen y en un futuro Olezarsen.

 **Correspondencia:** Joffre Andrés Calvopiña Rea, QGP2+6GM, Av. Gran Colombia, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador. Correo-e: [andrescalvopinarea@gmail.com](mailto:andrescalvopinarea@gmail.com)

## Familial chylomicronemia syndrome, combined lipase deficiency

### Abstract

**Introduction:** Familial chylomicronemia syndrome is considered a rare autosomal recessive disorder that can clinically manifest from childhood but may occur at any age. Clinically, it presents with abdominal pain, recurrent acute pancreatitis, cutaneous xanthomas, and hepatosplenomegaly. Confirmation through NGS (Next-Generation Sequencing) is necessary to ensure that the identified variant is always biallelic. The parents, by definition, are heterozygous for the same variant and do not have the disease; they only carry the mutation without experiencing symptoms.

**Objective:** To investigate the presence of chylomicronemia and determine its inheritance pattern, whether it is a familial form with a biallelic monogenic pattern or a condition of multifactorial nature.

**Case presentation:** We present the case of a patient with multiple comorbidities who presents with abdominal pain and unexplained hypertriglyceridemia. Genetic studies are ordered to identify the etiology and establish appropriate treatment.

**Discussion and conclusion:** Genetic studies and molecular analysis are performed through next-generation sequencing, identifying homozygosity in the LMF1 gene, a variant known to be pathogenic. To diagnose chylomicronemia syndrome, nonpathogenic biallelic variants in the LPL complex and related proteins must be identified. Treatment involves dietary fat restriction to reduce morbidity and mortality, as well as genetic follow-up for studying at-risk family members.

**Keywords:** Familial Chylomicronemia, Homozygous, Triglycerides, Abdominal Pain, Pathogenic Variants, Lipase, Diet.

### Highlights

- Familial chylomicronemia syndrome is an extremely rare autosomal recessive disorder, with an estimated incidence of approximately 1 in 300,000 individuals in the general population. This prevalence is three times higher than previously estimated.
- The clinical presentation is related to abdominal pain, cutaneous xanthomas, hepatosplenomegaly, with potential complications such as pancreatitis and diabetes mellitus.
- The diagnosis is clinical and laboratory-based, showing impaired chylomicron elimination in the plasma and triglyceride levels with a cut-off value of 10 mmol/L (880 mg/dL).
- Molecular genetic testing identifies biallelic variants in APOC2, APOA5, LMF-1, and GPIHBP-1.
- Gene silencing therapies include anti-Apo CIII oligonucleotides Volanesorsen and, in the future, Olezarsen.

### Introducción

La deficiencia familiar de lipoproteína lipasa se puede presentar en pacientes adultos jóvenes. Su origen es genético, autosómico recesivo con riesgo elevado de mortalidad, se caracteriza por un acúmulo patológico de partículas ricas en triglicéridos de origen intestinal (quilomicrones) de más allá de ocho horas de la última ingesta de grasas, el cual se genera por la incapacidad primaria de lipoproteína lipasa formando cofactores y proteínas reguladoras (APO C2, APO A5, LMF1) (1).

La quilomicronemia familiar se ha convertido en un factor de riesgo para el apareamiento de pancreatitis aguda y recurrente (2). El diagnóstico debe seguir un algoritmo en el que con una sospecha clínica fundamentada en cifras de triglicéridos que al menos en dos ocasiones sean de más de 1000 mg/dl o se presente pancreatitis, dolor

abdominal recurrente y en ocasiones depósitos cutáneos (xantomas eruptivos) o retinianos (lipemia retinalis), hepatoesplenomegalia, se debe solicitar una ultra centrifugación del plasma (3). Si el índice en quilomicrones/triglicéridos en VLDL es mayor a 4,5 (hiperlipidemia tipo 1), entonces se pediría el diagnóstico genético, que al menos debe estudiar la presencia de variantes en los cinco genes citados (4). En el caso de no disponer de ultracentrífuga se podría solicitar la genética con los mismos condicionantes y un test de Havel con suero claro y sobrenadante cremoso (5). En caso de encontrar una sospecha clínica razonable y un diagnóstico genético dudoso, es mandatario medir la actividad post heparina y la masa de la lipoproteína lipasa (6). El estudio de secuenciación de nueva generación (NGS) se ha convertido en el estándar habitual de diagnóstico definitivo (7).

En el caso de una genética negativa (no bialélica en los cinco genes mayores) y una actividad de lipoproteína lipasa muy disminuida o ausente, se deben solicitar paneles de autoanticuerpos para descartar una quilomicronemia autoinmune (los más estudiados son los anticuerpos (anti-LPL y anti-GPIHP1) (8). En el caso de negatividad, se debe revisar el estudio genético profundizándolo y desplegando regiones intrónicas no estudiadas mediante secuenciación de nueva generación, y en paralelo hacer un estudio de segregación familiar con los progenitores (9).

El tratamiento se centra en reducir los niveles de triglicéridos en la sangre y prevenir las diferentes complicaciones relacionadas con la enfermedad, como por ejemplo la restricción de grasa en la dieta, que es de las más importantes, y un tratamiento farmacológico con oligonucleótidos anti-Apo CIII (Volanesorsen/Olezarsen) (10).

El factor de maduración de lipoproteína lipasa tipo 1 (LMF1) es una proteína transmembrana cuya función es la maduración de la lipoproteína lipasa y de la lipasa hepática. Su afección ocurre en homocigotos, la misma que es de tipo patogénico, razón por la cual la función de la lipoproteína lipasa es nula y genera quilomicronemia (11).

## Presentación del caso

Varón de 34 años con diversas comorbilidades, hipertrigliceridemia de etiología no filiada, enfermedad renal crónica diagnosticada en el año 2012 (tabla 1), sin etiología específica, por lo que fue sometido a diálisis peritoneal por aproximadamente cinco años. En el 2019 fue receptor de donante cadavérico, al momento hiperinmunizado, acude al servicio de emergencias del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo por presentar dolor abdominal de 48 horas de evolución y de gran intensidad, localizado, de inicio, a nivel de epigastrio, con irradiación en hemicinturón, por lo que clínicamente se sospecha en pancreatitis. Se decide su ingreso

al servicio de medicina interna. Se indica la administración de bomba de insulina, obteniendo mejoría en los resultados laboratoriales (tabla 2). Por lo anterior, fue valorado por el servicio de endocrinología por lo que se presume que la hipertrigliceridemia es de origen primario calculando la escala de Moulin para el diagnóstico de síndrome de quilomicronemia familiar con un puntaje más de 10.

Se indica una dieta hiperproteica, hipocarbónica e hipocalórica de 2250 kilocalorías: 112,5 gramos de proteínas, 298 gramos de carbohidratos, 67 gramos de grasa fraccionada en cinco tiempos de comida.

En el examen físico el paciente estaba consciente y orientado en espacio y tiempo; es una persona, en relación a las medidas antropométricas, con un índice de masa corporal de 27,3 kg (sobrepeso); el tórax está en simetría; en cuanto al examen cardiovascular: corazón rítmico, no se ausculta la presencia de soplos ni se evidencia edema a nivel de miembros inferiores. Se ha realizado un seguimiento multidisciplinario por las especialidades de endocrinología, genética, nefrología, cardiología y nutrición. Se solicitaron exámenes complementarios.

El análisis laboratorial previo al trasplante renal muestra la presencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, lo que sugiere la necesidad de una gestión adecuada en el manejo de lípidos con la disfunción renal.

## Perfil bioquímico

Estos resultados muestran una situación preocupante con niveles extremadamente altos de triglicéridos, lo que indica un alto riesgo cardiovascular y la necesidad de intervención inmediata y multidisciplinaria con el servicio de endocrinología y genética.

En la tabla 2 se muestra el control laboratorial durante la hospitalización del paciente por alto riesgo de complicaciones, como pancreatitis.

**Tabla 1.** Perfil bioquímico previo al trasplante

Fecha	Examen	Resultado
16/12/2012	Colesterol	271 mg/dl
16/12/2012	Ácido úrico	5,80 mg/dl
16/12/2012	Glucosa	79 mg/dl
16/12/2012	Triglicéridos	1235,0 mg/dl
16/12/2012	Calcio	9,73 mg /dl
16/12/2012	Amilasa	126 u/l
16/12/2012	Urea	75,10 mg/dl
16/12/2012	Creatinina	3,02 mg/dl

**Fuente:** elaboración propia, tomada de historia clínica HEEE.

**Tabla 2.** Perfil bioquímico de control en hospitalización

Fecha	Examen	Resultado
05/12/2021	Amilasa	100 U/L
05/12/2021	Lipasa	70 U/L
05/12/2021	Glucosa	60 Mg/ DI
05/12/2021	Urea	23 Mg/DI
05/12/2021	Creatinina	0,95 Mg/DI
05/12/2021	Colesterol	324 Mg /DI
05/12/2021	HDL	20,8 Mg/DI
05/12/2021	Trigliceridos	1412 Mg / DI

**Fuente:** elaboración propia, tomada de historia clínica HEEE.

## Análisis

Los estudios de laboratorio revelan niveles altos de triglicéridos de 3119,6 mg/dl, colesterol total de 429,4, mg/dl, colesterol HDL 19,1

mg/ dl (tabla 3), razón por la cual se considera la necesidad de hospitalización ante posibles complicaciones.

**Tabla 3.** Perfil bioquímico ingresado al servicio de emergencia

Fecha	Examen	Resultado
01/11/2021	Amilasa	130 U/L
01/11/2021	Lipasa	128 U/L
01/11/2021	Glucosa	94,8 Mg/Dl
01/11/2021	Urea	49 Mg/Dl
01/11/2021	Creatinina	0,4 Mg/Dl
01/11/2021	Colesterol	429,40 Mg/Dl
01/11/2021	Hdl	19,10 Mg/Dl
01/11/2021	Triglicéridos	3119,60 Mg/Dl

**Fuente:** elaboración propia, tomada de historia clínica HEEE.

Se prescribe el uso de bomba de insulina por alto riesgo de pancreatitis. Además, se solicitan exámenes de control, en los cuales se evidencia una disminución en los valores de triglicéridos a 1412 mg/dl posterior al tratamiento en hospitalización. Por el riesgo cardiovascular presente se realizó un ecocardiograma, el cual reporta hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo.

Se recibe el reporte de estudio molecular (figura 1) por secuenciación de nueva generación en el que se investigaron variantes potencialmente patogénicas en los genes APOA5, APOC2 GPIIB1, LMF1, LPL; no se promueve cambio de aminoácidos en la posición 299 variante sinónima, el cambio de base está altamente conservado entre las diferentes especies biológicas y los predictores *in silico* de patogenicidad sugieren que la variante sea potencialmente deletérea. Adicionalmente, esta sustitución ocurre en la última base del exón, posición generalmente importante para el correcto procesamiento

del ARNm. Esta variante se encuentra ausente entre cerca de 122 000 individuos de bancos poblacionales y ya fue previamente descrita en una única ocasión asociada al cuadro de hipertrigliceridemia grave.

De igual modo, fue identificada en heterocigosis compuesta en *Mendelics Análise Genômica* en dos pacientes con sospecha de quilomicronemia familiar. La combinación del mecanismo molecular, las características de la región en donde se encuentran y la correlación de este gen con los síntomas clínicos indican que esta variante es probablemente patogénica.

Las variantes patogénicas en homocigosis o en heterocigosis compuesta en el gen LMF1 causan deficiencia de lipasa combinada: (OMI-246650), la cual está caracterizada por una deficiencia mixta de lipasa lipoproteica y lipasa triglicéridil hepática, y cursa clínicamente con hipertrigliceridemia grave y pancreatitis recurrente.

Resumen clínico: Hipertrigliceridemia  
 Tipo de muestra: ADN extraído de SWAB bucal enviado al laboratorio.  
 Entrada al laboratorio: 08/03/2022  
 Liberación del resultado: 23/03/2022

### Examen: Panel de Síndrome Quilomicronemia Familiar (SQF) - Ecuador

**Resultado**

Diagnóstico: Deficiencia de lipasa combinada (OMIM # 246650)

Gen	Posición	Variación	Consecuencia	Copias
LMF1	chr16:879.570	C > T	p.Gln299= ENST00000262301	Homocigosis (2 copias)

**Figura 1.** Examen genético de diagnóstico de deficiencia de lipasa combinada

**Fuente:** elaboración propia, tomada de historia clínica HEEE.

## Discusión

Se presenta un paciente con comorbilidades, ingresado desde el servicio de emergencia debido a un dolor abdominal intenso. Los resultados de los paraclínicos revelaron niveles elevados de triglicéridos, de 3119 mg/dl, lo cual indica la presencia de hipertrigliceridemia grave. Como medida inicial para prevenir complicaciones como la pancreatitis, se inició el tratamiento con una bomba de insulina.

Existe una sospecha de síndrome de quilomicronemia familiar (FCS, por sus siglas en inglés). Con el objetivo de confirmar el diagnóstico, se realizó un estudio genético mediante la técnica de secuenciación de nueva generación (NGS). Mediante este análisis, se identificó una variante patogénica en homocigosis en el gen LMF1, la cual es conocida por ser causante de deficiencia de lipasa combinada, característica del síndrome de quilomicronemia familiar.

Es importante destacar que el diagnóstico de esta enfermedad se establece mediante la identificación de variantes genéticas bialélicas a través de pruebas de genética molecular, como la secuenciación de nueva generación.

En cuanto al manejo y tratamiento, es crucial mantener los niveles de triglicéridos por debajo de pro mg/dl para prevenir la morbilidad y mortalidad asociadas. El objetivo deseado es alcanzar

cifras de triglicéridos inferiores a 1000 mg/dl. El éxito del tratamiento radica en la aceptación y el cumplimiento del paciente para seguir una dieta basada en la restricción de grasas, lo que ayuda a prevenir complicaciones, principalmente la pancreatitis aguda recurrente para reducir el riesgo de diabetes mellitus; en estos casos, es secundario a pancreatitis de repetición que afecte o pueda necrosar la cola del páncreas.

## Conclusiones

El algoritmo diagnóstico desempeña un papel crucial en el abordaje de pacientes con hipertrigliceridemia severa, ya que permite distinguir entre dos entidades clínicas importantes: la quilomicronemia familiar y la hipertrigliceridemia multifactorial. Esta distinción es esencial, ya que el manejo de ambas condiciones difiere sustancialmente. En el caso de la quilomicronemia familiar, caracterizada por una deficiencia de lipoproteína lipasa (LPL) debido a variantes bialélicas patogénicas, existe un alto riesgo de pancreatitis aguda recurrente; por lo tanto, el diagnóstico temprano y preciso es crucial para implementar estrategias de tratamiento adecuadas, que incluyen una dieta restringida en grasas y en algunos casos el uso de medicamentos hipolipemiantes bajo supervisión médica. La prevención de la pancreatitis aguda recurrente

es una prioridad, ya que esta complicación puede tener un impacto significativo en la calidad de vida del paciente y conlleva riesgos para la salud a largo plazo.

Las variantes bialélicas patogénicas en el gen LMF1 pueden impedir la adecuada maduración de la lipoproteína lipasa (LPL), lo que resulta en un descenso significativo en su actividad. Como resultado de esta deficiencia funcional de la LPL, la capacidad del organismo para hidrolizar los triglicéridos transportados en quilomicrones y otras lipoproteínas ricas en triglicéridos se ve afectada negativamente.

Se debe sospechar de deficiencia familiar de lipoproteína lipasa en personas jóvenes que presentan un cuadro clínico caracterizado por dolor abdominal, pancreatitis aguda recurrente, xantomas cutáneos eruptivos, hepatoesplenomegalia y concentraciones plasmáticas de triglicéridos superiores a 880 mg/dl.

El tratamiento es mantener la restricción de grasas en la dieta con la finalidad de llegar a cifras de triglicéridos menores a 1000 mg/dl. Se propone emplear como tratamiento farmacológico el uso de Volanesorsen, un oligonucleótido antisentido (ASO) anti APO CIII permitiendo el aclaramiento de los quilomicrones por vía independiente de la lipoproteína lipasa.

Es apropiado evaluar a los hermanos mediante análisis de triglicéridos en ayunas; sin embargo, es normal lo que ocurre en la mayoría de los casos por el patrón mendeliano autosómico recesivo. Por lo tanto, ningún estudio adicional será necesario.

### Contribución de los autores

Joffre Andrés Calvopiña Rea: supervisión, conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión/edición); Carlos Alberto Reyes Silva: análisis formal, escritura (borrador original), escritura (revisión/edición), validación; William Daniel Acosta Naranjo: metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión/edición); Stefany Alexandra Baquero Contreras: curación de datos, escritura (borrador original), escritura (revisión/edición).

### Financiación

El estudio es autofinanciado. Ningún autor ha recibido de algún patrocinador recursos monetarios relacionados con la investigación.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés y todos los autores están de acuerdo con su publicación.

### Implicaciones éticas

Los autores cuentan con los respectivos consentimientos informados para poder usar y publicar la información que describe este caso.

### Agradecimientos

Los autores agradecen al Hospital de Especialidades Eugenio Espejo en Quito, Ecuador, y al paciente que aceptó ser parte del estudio.

### Referencias

- [1] Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA. Familial Lipoprotein Lipase Deficiency. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., eds. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; October 12, 1999 [updated 2017 Jun 22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301485/>
- [2] Dayar E, Pechanova O. Targeted strategy in lipid-lowering therapy. *Biomedicines*. 2022;10(5):1090. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051090>
- [3] Muñiz-Grijalvo O, Diaz-Diaz JL. Quilomiconemia familiar y quilomiconemia multifactorial. *Clin Investig Arterioscler*. 2021;33(2):56–62. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.02.011>
- [4] Garay-García KJ, Chong-Menendez RJ, Nogueira JP, Piedra-Andrade JS. Síndrome de quilomiconemia familiar: primer caso reportado en Ecuador. *Clin Investig Arterioscler*. 2022;34(6):326–329. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2022.08.002>

<http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- [5] Witztum JL, Gaudet D, Arca M, Jones A, Soran H, Gouni-Berthold I, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome: long-term efficacy and safety data from patients in an open-label extension trial. *J Clin Lipidol.* 2023;17(3):342–355. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2023.03.007>
- [6] Lahoz C, Mostaza JM. Hipertrigliceridemia familiar/hipertrigliceridemia poligénica. *Clin Investig Arterioscler.* 2021;33(2):37–42. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.12.014>
- [7] Araujo MB, Eiberman G, Etcheverry N, Pacheco G. Síndrome de quilomicronemia familiar: experiencia pediátrica en Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2022;120(3):e123–e127. <https://doi.org/10.5546/aap.2022.e123>
- [8] Molina-de Salazar DI, Villar-Moya R, Villar-Henríquez M, Murillo-Aranguren MC. Hipertrigliceridemia grave y síndrome de quilomicronemia familiar: una revisión de la literatura reciente. *Rev Colomb Cardiol.* 2021;28(3):274–283. <https://doi.org/10.24875/RCCAR.M21000053>
- [9] Colaço I, Araújo F, Aguiar P, Cruz D, Bourbon M, Sequeira Duarte J, et al. Síndrome de quilomicronemia familiar: algoritmo diagnóstico. *RPMI.* 2021;28(4):369–377. <https://doi.org/10.24950/rspmi.r.92.4.2021>
- [10] Quiroga-Padilla PJ, Gaete PV, Mendevil CO. Quilomicronemia familiar. *Medicina* 2020;80(4):348.358. [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802020000600348](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802020000600348)
- [11] van Hoek M, Dallinga-Thie GM, Steyerberg EW, Sijbrands EJGG. Diagnostic value of post-heparin lipase testing in detecting common genetic variants in the LPL and LIPC genes. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(11):1386–1393. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.61>