Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria
ISSN-Online: 2236-6814

Data de Submissão: 18/05/2021
Data de Aprovação: 30/11/2021

RELATO DE CASO

Síndrome de quilomicronemia familiar: relato de caso

Familial chylomicronemia syndrome: case report

Alana Maria Vasconcelos Parente[1], Ricardo Fernando Arrais[1], Jenner Chrystian Veríssimo de Azevedo[1], Marina Targino Bezerra Alves[2]

Palavras-chave:
Dislipidemias, Hipertrigliceridemia, Lipase lipoproteica.

Resumo

Objetivo: Relatar um caso de síndrome de quilomicronemia familiar diagnosticado em lactente após internação em unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal por quadro de pancreatite aguda e realizar uma breve revisão da literatura sobre o tema. **Relato de caso:** Lactente do sexo masculino com histórico de irritabilidade, baixo ganho ponderal e regurgitações desde 15 dias de vida, com piora progressiva. Aos 3 meses, evoluiu com vômitos biliosos e desidratação, com necessidade de internação hospitalar. Evidenciados acidose metabólica e hipertrigliceridemia, além de aspecto lipêmico do soro. Instituída hidratação venosa rigorosa, dieta zero e antibioticoterapia, com melhora clínica e redução drástica de triglicerídeos séricos. Após suspeita de síndrome de quilomicronemia familiar, iniciada dieta à base de leite desnatado e coleta de teste molecular específico, o qual confirmou o diagnóstico posteriormente. Após alta hospitalar, encaminhado ao ambulatório de endocrinologia pediátrica para seguimento. **Discussão:** A descrição de um caso raro de dislipidemia grave é ferramenta essencial para suspeição clínica, possibilitando o manejo adequado e redução das complicações e risco de morte.

Keywords:
Dyslipidemias, Hypertriglyceridemia, Lipoprotein lipase.

Abstract

Objective: To report a case of familial chylomicronemia syndrome diagnosed in an infant after admission to the intensive care unit for acute pancreatitis and to conduct a brief review of the literature on the subject. **Case Description:** Male infant with a history of irritability, low weight gain and regurgitations since 15 days of life, with progressive worsening. At 3 months of age, developed bilious vomiting and dehydration, requiring hospitalization. Metabolic acidosis and hypertriglyceridemia were evidenced, in addition to the lipemic aspect of the serum. Strict venous hydration was instituted, zero diet and antibiotic therapy, with clinical improvement and drastic reduction of serum triglycerides. After suspected familial chylomicronemia syndrome, skimmed-milk diet was started and specific molecular test was collected, which later confirmed the diagnosis. After hospital discharge, he was referred to the pediatric endocrinology clinic for follow-up. **Comments:** The description of a rare case of severe dyslipidemia is an essential tool for clinical suspicion, allowing for proper management and reduction of complications and risk of death.

[1] Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Unidade de Endocrinologia Pediátrica - Natal - Rio Grande do Norte - Brasil.
[2] Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Departamento de Pediatria - Mossoró - Rio Grande do Norte - Brasil.

Endereço para correspondência:
Alana Maria Vasconcelos Parente.
Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Campus Universitário Lagoa Nova, Caixa postal 1524, Natal, RN, Brasil. E-mail: alanaparente@hotmail.com

Este trabalho está licenciado sob uma Creative Commons Attribution 4.0 International License.

INTRODUÇÃO

A síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) é um distúrbio autossômico recessivo extremamente raro, com uma incidência estimada de 1 caso/1.000.000 pessoas[1]. Caracteriza-se por severa hipertrigliceridemia, como consequência de mutações em genes associados à atividade da lipase lipoproteica (LPL), enzima responsável pela lipólise e depuração dos quilomicrons no plasma. Dentre esses genes, destaca-se o papel do gene LPL, cuja mutação é responsável por mais de 90% dos casos dessa doença[2].

As manifestações clínicas podem se apresentar ainda na primeira infância ou no adulto jovem, e incluem xantomas eruptivos, soro lipêmico, *lipemia retinalis*, hepatoesplenomegalia, dor abdominal, entre outros. A principal complicação dessa doença é a pancreatite aguda, que pode ser recorrente e evoluir com necrose pancreática ou pancreatite crônica[3,4]. O diagnóstico da SQF é baseado na clínica, laboratório e análise genética[5].

Será descrito um caso de síndrome de quilomicronemia familiar diagnosticado em lactente de 3 meses.

RELATO DE CASO

SBM, 3 meses, procedente de Patu/RN, apresentou quadro de irritabilidade, regurgitações e baixo ganho ponderal desde 15 dias de vida, evoluindo com piora progressiva dos sintomas. Aos 3 meses, levado ao pronto-socorro com quadro de vômitos biliosos e desidratação. Em coleta de amostra sanguínea, observado soro lipêmico (Figura 1). Laboratorialmente, evidenciados anemia, plaquetopenia, hipertrigliceridemia severa, além de alteração de função hepática e renal. Transferido à UTI pediátrica para estabilização clínica.

Tratava-se de primeiro filho de pais saudáveis com parentesco distante. Pré-natal sem intercorrências. Nasceu de parto cesárea por descolamento prematuro de placenta, pré-termo de 35 semanas, AIG. Aleitamento materno exclusivo até 1 mês de vida, com introdução de fórmula infantil desde então. Há 3 dias da internação, substituída fórmula infantil por leite integral. Negava internações anteriores ou outros antecedentes patológicos.

Durante internação em UTI, diante da confirmação de hipertrigliceridemia grave, levantada hipótese de síndrome de quilomicronemia familial complicada com pancreatite aguda (Balthazar A). O paciente foi mantido em dieta zero durante 6 dias, além de hidratação venosa rigorosa e antibioticoterapia. Após esse período, iniciada dieta à base de leite desnatado. Evoluiu satisfatoriamente, com queda importante dos níveis de triglicerídeos (Tabela 1), sem necessidade de plasmaférese. Realizada coleta de material genético com swab bucal para painel de síndrome de quilomicronemia familial, evidenciando mutação no gene LPL em homozigose, confirmando o diagnóstico.

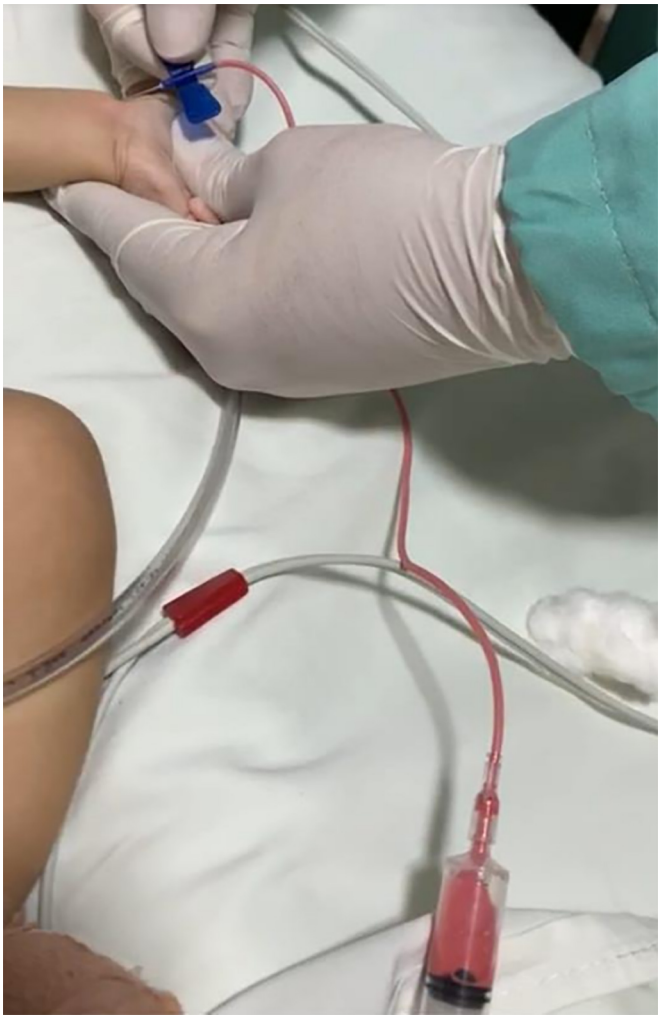


Figura 1. Soro de aspecto lipêmico observado durante coleta de amostra de sangue.

Após 10 dias de internação, recebeu alta hospitalar e foi encaminhado para ambulatório de endocrinologia pediátrica e nutrição para seguimento clínico.

DISCUSSÃO

Os distúrbios lipídicos em crianças e adolescentes podem ser resultados de defeitos na produção, transporte ou degradação das lipoproteínas. Mutações genéticas foram identificadas como causa de alguns desses distúrbios, caracterizando as dislipidemias primárias. Estas, por sua vez, podem apresentar-se como distúrbios do metabolismo do colesterol, distúrbio de superprodução de VLDL e distúrbios de hipertrigliceridemia acentuada, sendo a síndrome da quilomicronemia familial um dos representantes deste último grupo[6].

A síndrome de quilomicronemia familial, tradicionalmente conhecida por hiperlipoproteinemia do tipo I (classificação de Fredrickson)[7,8], é uma rara doença autossômica recessiva caracterizada pelo acúmulo de quilomícrons no

Tabela 1. Evolução dos exames laboratoriais durante internação em UTI em 2019

	06/10	07/10	08/10	09/10	10/10	11/10	12/10	15/10
Triglicerídeos (mg/dL)	5661,6	2720	1426,8	1689,5	1186,61	590,63	401,56	217,72
Colesterol Total (mg/dL)	1202,5	736,5	-	608	463,71	384,89	353,66	378,5
Glicemia (mg/dL)	582,43	389,92	237,2	-	-	104,04	106,74	81,88
Creatinina (mg/dL)	Sem leitura		0,19				0,42	
Ureia (mg/dL)	48,3		7,39				15,66	
AST (U/L)		860,2	19,3		23,85		36,36	
ALT (U/L)		210,4	40,6		97,61		13,82	
Lipase (UI/L)	304,1	107,2	148,5	216,2	116,9	69,4		
Amilase (UI/L)						16,25		

sangue. Estes são grandes partículas de lipoproteínas ricas em triglicerídeos produzidas pelos enterócitos após uma refeição. Em condições fisiológicas, os quilomícrons são rapidamente depurados do plasma pela ação da lipase lipoproteica (LPL), enzima localizada na superfície endotelial do tecido adiposo e muscular. Na SQF, devido a mutações bialélicas no conjunto de genes associados à LPL, há prejuízo na depuração de quilomícrons do plasma[9]. Dentre esses genes, destacam-se o gene LPL (90% dos casos), que codifica a LPL, além de 4 genes adicionais envolvidos na função da LPL, a saber APOC2, APOA5, LMF1 e GPIHBP1[10].

A SQF é caracterizada laboratorialmente por concentrações plasmáticas de triglicerídeos muito elevadas (>10mmol/L ou 880mg/dL). Uma particularidade é o plasma de aparência viscosa, cremosa, devido à presença de grande número de partículas de quilomícrons[6,9].

Os indivíduos acometidos podem ser assintomáticos ou apresentar manifestações diversas, com início geralmente durante a infância ou adolescência[4]. Entre as manifestações, destaca-se a dor abdominal recorrente, cuja intensidade pode variar de leve a incapacitante. Além disso, apresentam alto risco de desenvolver pancreatite aguda (50 a 80%), complicação mais séria, com taxa de mortalidade variando entre 5 e 30% em adultos e 5% em crianças[3]. Esta pode ser recorrente, predispondo à pancreatite crônica, dano permanente ao tecido pancreático, insuficiência pancreática e diabetes tipo 3. Os riscos de desenvolver pancreatite aumentam quando os níveis de triglicerídeos são >885mg/dL, aumentando acentuadamente quando >1800mg/dL, embora a maioria ocorra com níveis >3000mg/dL[2,9,11].

Outros sintomas clínicos incluem xantomas eruptivos transitórios, que afetam <50% dos indivíduos, frequentemente aparecendo no tronco e extremidades, e *lipemia retinalis*, uma aparência leitosa dos vasos retinianos. Hepatoesplenomegalia também pode resultar da captação de triglicerídeos pelos macrófagos. Sintomas neurológicos, como irritabilidade, distúrbios de memória, demência e depressão, também foram documentados. Pacientes com SQF tendem a ser magros devido à restrição alimentar para controle da dor abdominal. O impacto da doença é tal que a qualidade de vida e as atividades diárias, incluindo o trabalho, podem ser adversamente afetadas[9].

Para suspeição clínica, deve-se verificar hipertrigliceridemia severa e refratária, isto é, níveis de triglicerídeos >880mg/dL em 3 coletas de sangue consecutivas, com pouco ou nenhum benefício observado com terapias padrões redutoras de lipídios[3]. Além disso, deve-se excluir quaisquer causas secundárias de hipertrigliceridemia, tais como alcoolismo, obesidade, resistência à insulina, hipotireoidismo grave, diabetes não controlado, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, dieta inadequada e uso de medicamentos hiperlipemiantes, tais como betabloqueadores, estrogênios orais, retinoides, antipsicóticos atípicos, resinas de ligação de ácidos biliares, inibidores de protease, corticosteroides, tamoxifeno[2].

Embora descrito na literatura, o ensaio de atividade de LPL pós-heparina para diagnóstico confirmatório não está amplamente disponível e geralmente conduz a resultados variáveis[3]. O sequenciamento completo do gene LPL e dos quatro genes adicionais é recomendado e representa o padrão-ouro para determinar com precisão qual a base do distúrbio metabólico[4]. Um diagnóstico molecular pode ajudar na identificação precoce de membros da família em risco e no estabelecimento da candidatura para terapias emergentes, especialmente para pacientes que se apresentam em idade jovem[2].

No tratamento agudo e manejo da pancreatite, a interrupção da ingestão oral é usada para interromper a produção de lipoproteínas, reduzindo os triglicerídeos pela metade a cada 48 horas. Medidas de suporte devem ser instaladas, tais como hidratação endovenosa, controle da dor e monitoramento frequente do desenvolvimento de complicações, como necrose pancreática ou abscessos pancreáticos. Em casos muito graves, a plasmaférese ou hemodiálise podem ser necessárias[2,11].

O tratamento em longo prazo requer acompanhamento regular e multidisciplinar, a fim de manter níveis de triglicerídeos abaixo do limite para risco de pancreatite[3]. Atualmente, a terapia nutricional é o cerne da terapêutica desses pacientes, consistindo em dieta com muito baixo teor de gordura (20g de gordura por dia, correspondendo a 15% de calorias diárias), com limitação de carboidratos simples e refinados. Lactentes com diagnóstico de SQF requerem uma fórmula especial com baixo teor de gordura (porém alto teor de triglicerídeos

de cadeia média) ou leite materno ordenhado desnatado e fortificado[12].

As drogas hipolipemiantes padrões (fibratos, estatinas, niacina, ômega 3) são minimamente eficazes, pois seu mecanismo de ação depende de uma via lipolítica LPL funcional[3]. O aumento da compreensão das características moleculares tem permitido evolução na terapia gênica. Volanesorsen, um nucleotídeo *antisense* inibidor da APOC3, destaca-se nesse contexto, sendo liberado na Europa como um adjuvante da dieta em pacientes adultos com SQF geneticamente confirmada e com alto risco de pancreatite, nos quais a resposta à dieta e à terapia para redução de triglicerídeos foi inadequada[13]. No momento, não há tratamentos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para a SQF[12].

CONCLUSÃO

A SQF é um distúrbio genético raro do metabolismo dos lipídios que, além de comprometer a qualidade de vida do indivíduo, está associada a complicações sérias, como a pancreatite. Um traço comum entre os pacientes é o atraso no diagnóstico devido à falta de conhecimento dos profissionais sobre a doença[3]. A suspeição clínica, baseada em sintomatologia, histórico de saúde e dados laboratoriais, permite uma melhor abordagem, otimizando tratamento e o manejo de todos os aspectos do cuidado ao paciente.

REFERÊNCIA

1. Teramoto R, Tada H, Kawashiri Ma, Nohara A, Nakahashi T, Konno T, et al. Molecular and functional characterization of familial chylomicronemia syndrome. Atherosclerosis. 2018;269:272-8.
2. Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia: current diagnosis and future therapies. Nat Rev Endocrinol. 2015;11(6):352-62.
3. Falko JM. Familial chylomicronemia syndrome: a clinical guide for endocrinologists. Endocr Pract. 2018 Aug;24(8):756-63.
4. Stroes E, Moulin P, Parhofer KG, Rebours V, Löhr JM, Averna M. Diagnostic algorithm for familial chylomicronemia syndrome. Atheroscler Suppl. 2017;23:1-7.
5. Shah NP, Cho L, Ahmed HM. Familial chylomicronemia syndrome: clinical characteristics an long-term cardiovascular outcomes. J Am Coll Cardiol. 2018 Sep;72(10):1177-9.
6. Daniels SR, Couch SC. Distúrbios lipídicos em crianças e adolescentes. In: Sperling MA. Endocrinologia pediátrica. 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015. p. 849-64.
7. Paquette M, Bernard S, Hegele RA, Baass A. Chylomicronemia: differences between familial chylomicronemia syndrome and multifactorial chylomicronemia. Atheroscler. 2019;283:137-42.
8. Alves C de AD. Dislipidemia. In: Alves C de AD. Endocrinologia pediátrica. 1ª ed. Barueri: Manole; 2019. p. 450-80.
9. Moulin P, Dufour R, Averna M, Arca M, Cefalù AB, Noto D, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". Atheroscler. 2018;275:265-72.
10. 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. 2018;12(4):920-7.
11. Chaudhry R, Viljoen A, Wierzbicki A. Pharmacological treatment options for severe hypertriglyceridemia and familial chylomicronemia syndrome. Expert Rev Clin Pharmacol. 2018;11(6):589-98.
12. Williams L, Rhodes KS, Karmally W, Welstead LA, Alexander L, Sutton L. Familial chylomicronemia syndrome: bringing to life dietary recommendations throughout the life span. J Clin Lipidol. 2018;12(4):908-19.
13. Committee for Medicinal Products for Human Use. European Medicines Agency [Internet]. 2019; [cited 2021 Mar 4]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/waylivra.