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

Data de Submissão: 18/07/2022
Data de Aprovação: 05/11/2022

RELATO DE CASO

Hipertrigliceridemia grave em lactente: um caso de síndrome de quilomicronemia familiar

Infant with severe hypertriglyceridemia: a case report of familial chylomicronemia syndrome

Janinne Barboza Rangel[1], Wallace William da Silva Meireles[1], Ana Carolina Rathsam Leite[1], Cristina Touguinha Neves Medina[1], Maria Teresinha de Oliveira Cardoso[1], Romina Soledad Heredia Garcia Silva[1]

Palavras-chave:
Hipertrigliceridemia,
Hiperlipoproteinemia tipo I,
Doenças raras,
Lipase lipoproteica.

Resumo

A síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) é uma doença rara, de herança autossômica recessiva, afetando 1:1.000.000 indivíduos. Caracteriza-se por hipertrigliceridemia grave devido à deficiência da enzima lipoproteína lipase (LPL) ou de um de seus cofatores, comprometendo o metabolismo dos triglicerídeos (TG). Neste relato de caso, apresentamos um lactente de 2 meses de idade com hipertrigliceridemia severa de 33280 mg/dL, hepatomegalia com esteatose e lipemia retinalis (LR). O paciente realizou exsanguineotransfusão, o que possibilitou diminuição brusca dos TG minimizando o risco de pancreatite aguda e resolução dos sinais clínicos relacionados à hipertrigliceridemia. O exame molecular do probando confirmou o diagnóstico de deficiência de LPL, através do sequenciamento do gene LPL foram identificadas variantes patogênicas em heterozigose composta. Este caso destaca a importância da suspeição clínica para o diagnóstico precoce da hipertrigliceridemia grave, possibilitando o manejo adequado e redução das complicações e risco de morte.

Keywords:
Hypertriglyceridemia,
Hyperlipoproteinemia type I,
Rare diseases,
Lipoprotein lipase.

Abstract

Familial chylomicronemia syndrome (FCS) is a rare, autosomal recessive monogenic disease, affecting 1:1,000,000000. A hallmark of the disease is the severe hypertriglyceridemia caused by either lipoprotein lipase (LPL) enzyme deficiency or one of its cofactors, compromising triglycerides (TG) metabolism. The index case is a 2 months old male infant with severe hypertriglyceridemia, level at presentation was extremely high 33280 mg/dL, hepatomegaly, steatosis and lipemia retinalis. Exchange transfusion blood was performed to reduce triglycerides to acceptable levels and to minimize the potential for acute pancreatitis and clinical signs related to hypertriglyceridemia. Sequencing of the LPL gene revealed a compound heterozygous pathogenic variants. This report highlights the importance of clinical suspicion for early diagnosis of severe hypertriglyceridemia, which is needed for prompt management and prevention of severe complications and risk of death.

[1] SES-DF, Serviço de Genética Médica - Brasília - Distrito Federal - Brasil.

Endereço para correspondência:
Janinne Barboza Rangel.
SES-DF. Quadra 12 - s/n Ar 1 – Sobradinho/DF, 73010-124 E-mail: 3janinne@gmail.com

DOI: 10.25060/residpediatr-2024.v14n1-923

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, que afeta 1 indivíduo a cada 1.000.000 de pessoas[1]. Caracteriza-se por hipertrigliceridemia grave, mesmo em jejum, devido à deficiência da enzima lipoproteína lipase (LPL) ou de um de seus cofatores (APOC2, LMF1, APOA5, GPHIBP1), comprometendo o metabolismo de triglicerídeos (TG)[2].

A SQF causada pela deficiência de lipoproteína lipase devido a variantes patogênicas bialélicas no gene *LPL* é a causa genética mais comum de hipertrigliceridemia muito grave[3]. Essa forma específica de SQF é definida como deficiência de lipoproteína lipase (LPL) ou hiperlipoproteinemia tipo I.

A enzima LPL é a enzima-chave necessária para a hidrólise dos triglicerídeos presentes nos quilomícrons e VLDL em ácido graxo livre para produção ou armazenamento de energia; sua ausência leva ao acúmulo significativo de quilomícrons no plasma[4]. Como os quilomícrons contêm colesterol, haverá elevação simultânea de TG e colesterol. O diagnóstico de deficiência de LPL deve ser considerado quando os níveis de TG estão acima de 1.000 mg/dL em combinação com colesterol total e VLDL elevados.

A hipertrigliceridemia geralmente é silenciosa e comumente não é diagnosticada no período neonatal, sendo detectada em crianças mais velhas, adolescentes e, às vezes, durante a vida adulta, dependendo da gravidade do fenótipo. Aproximadamente 25% dos pacientes apresentam sintomas antes de 1 ano de idade e a maioria dos pacientes desenvolverá sintomas aos 10 anos[5]. Os pacientes com SQF podem apresentar uma variedade de sintomas como xantomas eruptivos, *lipemia retinalis*, hepatoesplenomegalia e episódios recorrentes de dores abdominais. A pancreatite aguda é comum nesses pacientes e o risco aumenta quando níveis de triglicerídeos são maiores que 1.000 mg/dL[6]. Além disso, a *lipemia retinalis* é observada quando os níveis de triglicerídeos excedem 2.500 mg/dL[7].

O objetivo deste relato é descrever um caso de diagnóstico clínico, laboratorial e molecular de SQF, bem como o manejo da hipertrigliceridemia grave em um lactente jovem.

RELATO DE CASO

O probando é o primeiro filho de casal não consanguíneo, pré-natal sem ocorrência de eventos clínicos relevantes. Nasceu de parto normal, a termo, adequado para idade gestacional, apresentou icterícia neonatal com necessidade de fototerapia por 3 dias, sem incompatibilidade sanguínea. Recebeu alta hospitalar no quinto dia de vida, em aleitamento materno exclusivo. Não possui história familiar relevante.

Aos 2 meses de idade, foi admitido com história de diarreia persistente, baixo ganho ponderal e irritabilidade extrema. Durante a coleta de exames laboratoriais admissionais, foi observado soro de aspecto leitoso (Figura 1) e a análise bioquímica revelou TG de 33280 mg/dL e colesterol total 1533 mg/dL. Devido à amostra lipêmica, não foi possível obter outras dosagens bioquímicas. Complementarmente, a ultrassonografia abdominal mostrou moderada esteatose hepática e esplênica. A avaliação oftalmológica constatou *lipemia retinalis* bilateralmente.



Figura 1. Soro de aspecto leitoso.

Devido à hipertrigliceridemia muito grave, após jejum de 24 horas, lactente realizou exsanguineotransfusão (EST) e iniciou uso de leite desnatado acrescido de triglicerídeos de cadeia média (TCM). Cinco dias após a EST, não havia mais *lipemia retinalis*, houve redução da hepatoesplenomegalia e nível sérico de TG <250 mg/dL.

O paciente recebeu alta hospitalar com TG <150 mg/dL e dieta elaborada por nutricionista com as seguintes orientações: nutrição com restrição de gorduras (<10% da necessidade diária), 60% das calorias de carboidratos complexos, 25-30% de proteínas, e suplementação com TCM.

Foi realizado exame molecular por sequenciamento de nova geração em painel para hipertrigliceridemias e pancreatites, compreendendo os genes *ABCA1, AGPAT2, AKT2, APOA5, APOC2, BSCL2, CAV1, CFTR, CIDEC, CTRC, CYP27A1, GPIHBP1, LIPA, LIPE, LMF1, LMNA, LMNB2, LPL, PLIN1, POLD1, PPARG, PRSS1, PSMB8, SMPD1, SPINK1, ZMPSTE24.* O exame molecular identificou variantes patogênicas em heterozigose composta no gene *LPL*, c.701C>T; p.(Pro234Leu) e c.644G>A; p.(Gly215Glu), confirmando o diagnóstico de deficiência da enzima LPL.

O exame molecular dos pais do probando mostrou que a mãe é heterozigota para variante patogênica *missense* c.701C>T e o pai heterozigoto para variante patogênica *missense* c.644G>A. O perfil lipídico de ambos não tem alterações.

O paciente, atualmente com 1 ano de idade, realiza acompanhamento ambulatorial com a equipe da Genética Médica e Nutrição, mantendo dieta com restrição de gorduras, especialmente triglicerídeos, estável clinicamente, com ganho pôndero-estatural satisfatório, mantendo níveis séricos de triglicerídeos dentro do alvo (<1000 mg/dL) para paciente com SQF e desenvolvimento neuropsicomotor adequado para a idade.

DISCUSSÃO

Mutações no gene *LPL* são responsáveis por mais de 80% dos casos de SQF relatados na literatura, e mais de 180 mutações foram identificadas[8]. A deficiência de LPL é caracterizada bioquimicamente por hipertrigliceridemia grave e apresentação clínica variável, podendo incluir xantomas eruptivos, *lipemia retinalis*, hepatomegalia, dor abdominal e pancreatite recorrente.

A restrição de gordura na dieta continua sendo a base do tratamento para a deficiência de LPL. Embora a terapia medicamentosa com fibratos, ácidos graxos, ômega-3 e orlistat possa diminuir os níveis de triglicerídeos quando combinada com uma dieta com restrição de gordura, o uso desses agentes é bastante controverso para essa condição.

A plasmaférese tem sido relatada como uma medida eficaz na redução dos níveis de triglicerídeos em pacientes adultos com hipertrigliceridemia[9]. No entanto, exsanguinotransfusão é proposta como a melhor alternativa para depleção de triglicerídeos em lactentes jovens[10].

O tratamento no longo prazo requer acompanhamento regular e multidisciplinar, a fim de manter níveis de triglicerídeos abaixo do limite para risco de pancreatite[11]. Como esses pacientes não são capazes de metabolizar os TG, a orientação nutricional atual consiste em dieta com muito baixo teor de gorduras (de <10-15% das calorias totais, ou cerca de 15-20 g de gorduras por dia) e restrição a carboidratos refinados. Adicionalmente, indivíduos com SQF, de todas as idades, devem ser regularmente monitorados quanto ao consumo de micronutrientes, particularmente as vitaminas lipossolúveis[12]. Dependendo da tolerabilidade individual, os TCM podem ser indicados para aporte calórico da dieta.

O diagnóstico precoce de deficiência de LPL é desafiador devido à raridade e ausência de sinais e sintomas específicos. A hipótese diagnóstica deve ser considerada quando os níveis de TG estão >1000mg/dL em combinação com colesterol total e VLDL elevados. A dieta com restrição de gordura deve ser feita ao longo de toda vida a fim de reduzir os episódios de pancreatite e, por conseguinte, o risco de complicações fatais.

REFERÊNCIAS

1. Patni N, Li X, Adams-Huet B, Garg A. The prevalence and etiology of extreme hypertriglyceridemia in children: data from a tertiary children's hospital. J Clin Lipidol. 2018;12(2):305-10.
2. Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia--current diagnosis and future therapies. Nat Rev Endocrinol. 2015 Jun;11(6):352-62. DOI: https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.26.
3. El-Koofy NM, Abdo YA, El-Fayoumi D, Esmael AF, Elmonem MA, Ezzeldin Z. Management strategy and novel ophthalmological findings in neonatal severe hypertriglyceridemia: a case report and literature review. Lipids Health Dis. 2021 Apr;20(1):38. DOI: https://doi.org/10.1186/s12944-021-01464-2.
4. Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA. Familial lipoprotein lipase deficiency. 1999 Oct 12 [updated 2017 Jun 22]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. GeneReviews® [internet]. 2022; [cited 2022 jul 01]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018.
5. Nampoothiri S, Radhakrishnan N, Schwentek A, Hoffman MM. Lipoprotein lipase deficiency in an infant. Indian Pediatr. 2011;48:805-6.
6. Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. CMAJ. 2007 Apr;176(8):1113-20. DOI: https://doi.org/10.1503/cmaj.060963.
7. Zahavi A, Snir M, Kella YR. Lipemia retinalis: case report and review of the literature. J AAPOS. 2013 Feb;17(1):110-1. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2012.10.010.
8. Rabacchi C, Pisciotta L, Cefalù AB, Noto D, Fresa R, Tarugi P, et al. Spectrum of mutations of the LPL gene identified in Italy in patients with severe hypertriglyceridemia. Atherosclerosis. 2015 Jul;241(1):79-86. DOI: https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.815.
9. Click B, Ketchum AM, Turner R, Whitcomb DC, Papachristou GI, Yadav D. The role of apheresis in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A systematic review. Pancreatology. 2015 Jul/Aug;15(4):313-20. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pan.2015.02.010.
10. Ghoor S, Berlyn P, Brey N. Exchange transfusions for extreme hypertriglyceridemia in a 7-week-old infant with multi-organ failure. J Clin Lipidol. 2018 Jan/Feb;12(1):243-5. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.10.018.
11. Falko JM. Familial Chylomicronemia Syndrome: A Clinical Guide For Endocrinologists. Endocr Pract. 2018 Aug;24(8):756-63. DOI: https://doi.org/10.4158/EP-2018-0157.
12. Williams L, Rhodes KS, Karmally W, Welstead LA, Alexander L, Sutton L, et al. Familial chylomicronemia syndrome: Bringing to life dietary recommendations throughout the life span. J Clin Lipidol. 2018 Jul/Aug;12(4):908-19. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.04.010.