

CASO CLÍNICO

Síndrome de Quilomicronemia Autoimmune: hipertrigliceridemia severa resistente asociado a pancreatitis

- Autoimmune Chylomicronemia Syndrome: Severe resistant hypertriglyceridemia associated with pancreatitis
- Síndrome de Quilomicronemia Autoimmune: Hipertrigliceridemia resistente grave associada à pancreatite

Jimena Ravera¹

ORCID: 0000-0002-7017-1580

Rodrigo Bertaiola¹

ORCID: 0009-0003-5063-5901

Cecilia Montenegro¹

ORCID: 0000-0003-0263-7868

Murakami Masami²

ORCID: 0000-0001-8795-5712

Fernando Machado¹

ORCID: 0000-0001-9344-2403

Pablo Corral³

ORCID: 0000-0003-0017-8725

Martín Yandian^{1,4}

ORCID: 0000-0001-9446-4778

Resumen

Es el primer caso reportado en Uruguay de Síndrome de Quilomicronemia Autoimmune confirmado con positividad de autoanticuerpos específicos contra la proteína 1 de unión a lipoproteínas de alta densidad anclada a glicosilfosfatidilinositol (GPIHBP1). Respuesta adecuada y mantenida a la hipertrigliceridemia bajo esquema terapéutico con rituximab.

Palabras Claves: Hipertrigliceridemia, GPIHBP1, Anticuerpos.

Abstract

The first reported case in Uruguay of Autoimmune Chylomicronemia Syndrome confirmed with positivity for specific autoantibodies against the protein 1 of high-density lipoprotein-binding protein anchored to glycosylphosphatidylinositol (GPIHBP1). Adequate and sustained response to hypertriglyceridemia under a therapeutic regimen with rituximab.

Key words: Hypertriglyceridemia, GPIHBP1, Antibodies.

Resumo

Primeiro caso reportado no Uruguai de Síndrome de Quilomicronemia Autoimmune confirmado com positividade para autoanticorpos específicos contra a proteína 1 de ligação a lipoproteínas de alta densidade ancorada a glicosilfosfatidilinositol (GPIHBP1). Resposta adequada e mantida à hipertrigliceridemia sob esquema terapêutico com rituximabe.

Palavras-chave: Hipertrigliceridemia, GPIHBP1, Anticorpos.

1-Uruguay. Médica Uruguaya
2-Japón. Facultad de Medicina.
Universidad de Gunma.
3-Argentina. Facultad de Medicina.
Universidad FASTA.
4-Universidad de la República.
Facultad de Medicina. Unidad
Académica Clínica Médica A.

Introducción

La hipertrigliceridemia es un trastorno metabólico que se caracteriza por niveles elevados de triglicéridos (TG) en sangre y conlleva un aumento en el riesgo de pancreatitis.

Su elevación leve-moderada se define con valores de 150 a 499 mg/dl, severa con valores mayores o iguales a 500 mg/dl y extrema con valores mayores de 880 mg/dl ⁽¹⁾.

La etiología más frecuente es secundaria/adquirida, asociado al estilo de vida, diabetes mellitus, síndrome metabólico, hipotiroidismo, fármacos y otras menos frecuentes como mecanismo autoinmune.

Se trata del primer caso reportado en Uruguay de Síndrome de Quilomicronemia Autoinmune, una entidad extremadamente rara que puede asociarse a enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide (AR). Se caracteriza por presentar niveles elevados de TG en plasma, provocado por la afectación en el transporte de lipoproteína lipasa (LPL) debido a la interferencia generada por autoanticuerpos de la proteína de unión a lipoproteína de alta densidad 1 anclada a glicosilfosfatidilinositol (GPIHBP1) o mutaciones genéticas que provocan la incapacidad de hidrólisis de TG con el consecuente acúmulo en el torrente sanguíneo.

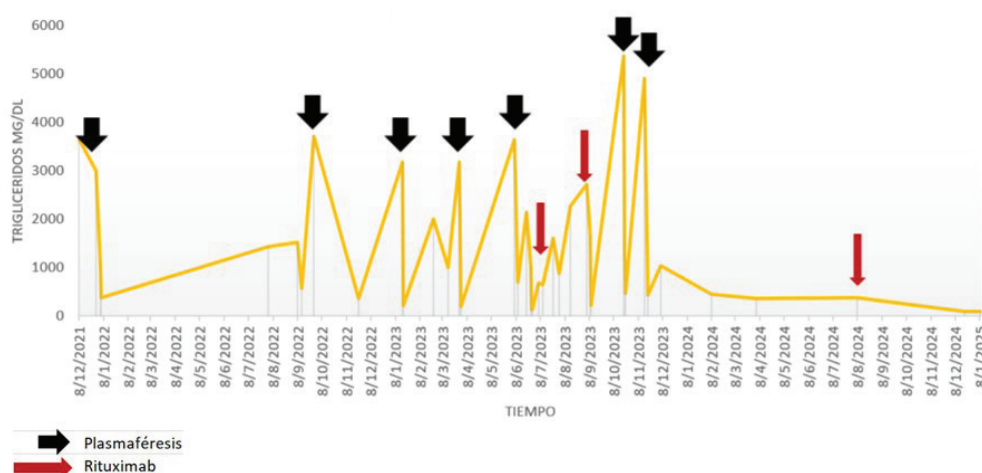
El objetivo de reportar este caso clínico se fundamenta en su baja prevalencia, donde el esclarecimiento de su mecanismo patogénico específico es de alto impacto ya que define una conducta terapéutica específica y evita procedimientos de aféresis de lipoproteínas.

Caso clínico

Sexo femenino, 63 años. Portadora de hipertensión arterial y artritis reumatoide seropositiva diagnosticada en el año 2002 en tratamiento con leflunomida.

En enero 2022 presentó episodio de pancreatitis aguda no litiasica secundaria a hipertrigliceridemia severa con cifras mayores de 4000 mg/dl. En dicha oportunidad se realizó una primera aféresis plasmática y se inició tratamiento con ciprofibrato 100 mg al día más dieta acorde.

En la evolución aumento persistente de los valores de triglicéridos llegando a cifras de hasta 5380 mg/dl a pesar de aumento de fibrato, y la adición de estatina, ezetimibe y ácidos grasos omega 3 (EPA/DHA). Ha requerido un total de 7 procedimientos de aféresis plasmática (gráfica 1).



Gráfica 1: Evolución de la determinación de triglicéridos y tratamiento realizado.

Se plantea una hiperquilomicronemia autoinmune que se confirma con la positividad de los autoanticuerpos específicos contra la proteína 1 de unión a lipoproteínas de alta densidad anclada a glicosilfosfatidilinositol (GPIHBP1). Concomitantemente se estudió la masa de GPIHBP1 y LPL, evidenciándose una disminución significativa de ambas. Se confirma así, el diagnóstico de Síndrome de Quilomicronemia Autoinmune. (Tabla 1)

Tabla 1: Valores de GPIHBP1 y lipoproteína lipasa.
Abreviaturas- GPIHBP1: Autoanticuerpos de la proteína de unión a lipoproteína de alta densidad 1 anclada a glicosilfosfatidilinositol. Ac: Anticuerpo. LPL: Lipoproteinlipasa.

	GPIHBP1- Ac	GPIHBP1- Masa	LPL- Masa
Valor	20992,4	166,4	9,8
Unidades	U/ml	pg/ml	ng./ml
Valor de referencia	< 58,4	570,6-1625,6	26,5- 105,5

Se inició esquema terapéutico con Rituximab a dosis inicial de 2 gramos y dosis complementaria de 1 gramo adicional a los 3 meses. Al año del primer ciclo, recibió otros 2 gramos adicionales. Gráfica 1.

La evolución fue buena con una franca mejoría de valores de forma progresiva y sostenida a los 6 meses de iniciado el tratamiento con Rituximab. Tras un año y medio se encuentra bajo remisión de su artritis reumatoide, no ha presentado nuevos episodios de pancreatitis, no ha requerido aféresis plasmáticas y sus valores de triglicéridos en el rango de la normalidad de forma sostenida.

Discusión

El Síndrome de Quilomicronemia Autoinmune se trata de una hipertrigliceridemia primaria dado por defecto en la síntesis y el metabolismo de los triglicéridos. La edad de presentación es variable pero con franco predominio en la vida adulta y suele asociarse con otras enfermedades autoinmunes como en el caso reportado ^(2,3).

En la figura 1 se presenta un esquema sobre el mecanismo fisiopatológico de este síndrome. Fisiológicamente el GPIHBP1 se une y transporta LPL desde el espacio intersticial a la luz capilar cuya función es hidrolizar triglicéridos. En presencia de anticuerpos contra GPIHBP1 estos triglicéridos no son hidrolizados con una consecuente hipertrigliceridemia, por tanto, se evidencia en el Síndrome de Quilomicronemia Autoinmune una disminución de la masa de GPIHBP1 y de la actividad y masa de LPL plasmática, como en el caso reportado ^(4,5,6).

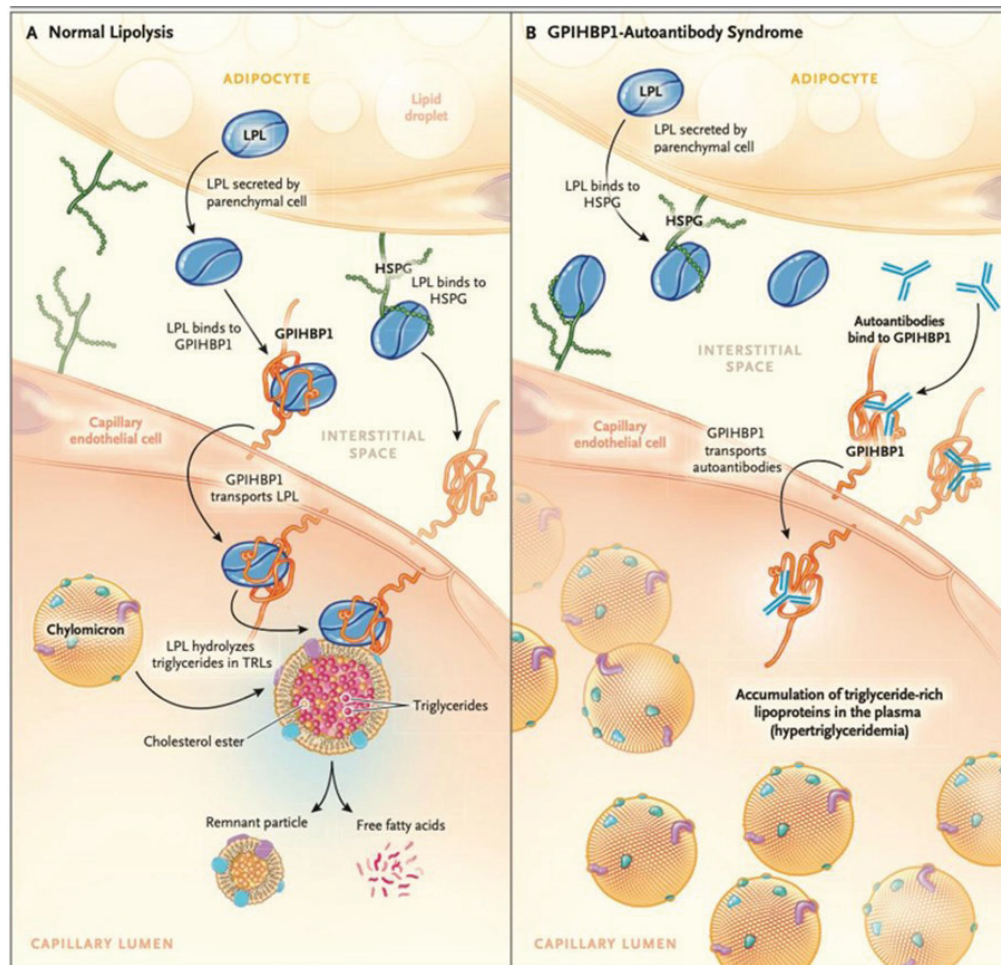


Figura 1: Lipólisis normal y procesamiento defectuoso de triglicéridos en el síndrome de autoanticuerpos específicos contra la proteína 1 de unión a lipoproteínas de alta densidad anclada a glicosilfosfatidilinositol (GPIHBP1). Tomado de ⁽⁶⁾
El **panel A** muestra el procesamiento intravascular normal de los triglicéridos y el **panel B** el procesamiento defectuoso en un paciente con síndrome de autoanticuerpos GPIHBP1.

Debemos sospechar la presencia de autoanticuerpos GPIHBP1 en pacientes que presentan hipertrigliceridemia severa adquirida de causa inexplicable y refractaria a los tratamientos estándares.

La bibliografía actual y los últimos reportes se centran en el tratamiento inmunosupresor con rituximab, ^(3,7,8) un anticuerpo monoclonal que tiene como objetivo la depleción de linfocitos B productores de anticuerpos con lo que se reducen sus niveles en plasma y consecuentemente se impacta directamente en el mecanismo patogénico.

No se cuenta con un protocolo estandarizado de tratamiento farmacológico, describiendo en la literatura distintos planes terapéuticos y respuesta variable al mismo ⁽³⁾. En el caso presentado evidencia una respuesta adecuada al tratamiento con rituximab, logrando un descenso sostenido de triglicéridos luego de los 6 meses.

La necesidad de ciclos futuros de rituximab se determinará según la evolución clínica y analítica, teniendo en cuenta la actividad de su artritis reumatoide como los valores de triglicéridos.

Queda por determinarse, si la medición seriada de los niveles de los autoanticuerpos contra la GPIHBP1 podría ser una herramienta útil para anticiparse al aumento en plasma de los triglicéridos e indicar de forma precoz nuevos ciclos de rituximab.

Conclusiones

El diagnóstico de síndrome de quilomicronemia autoinmune debe ser considerado en pacientes con hipertrigliceridemia severa y refractaria al tratamiento convencional.

La identificación oportuna de esta entidad permite instaurar una terapéutica dirigida al mecanismo patogénico específico mediada por autoanticuerpos, evitando complicaciones y procedimientos invasivos innecesarios como la aféresis. En este caso se demuestra la respuesta favorable y sostenida con tratamiento inmunosupresor en base a rituximab.

Bibliografía

- 1- Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Guía Nacional de recomendaciones para el abordaje de las dislipemias del adulto. MSP: Montevideo; 2024. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/guia-nacional-recomendaciones-para-abordaje-dislipemias-del-adulto>
- 2- Nozue T, Tada H, Murakami M, Michishita I. A case of hyperchylomicronemia associated with GPIHBP1 autoantibodies and fluctuating thyroid autoimmune disease. *J. Clin Lipidology*. 2023; 17(1): 68–72. doi: 10.1016/j.jacl.2022.10.005
- 3- Miyashita K, Lutz J, Hudgins LC, Toib D, Ashraf AP, Song W, et al. Chylomicronemia from GPIHBP1 autoantibodies. *J Lipid Res*. 2020 Nov;61(11):1365–1376. doi: 10.1194/jlr.R120001116.
- 4- Hirano Y, Suematsu Y, Yano Y, Sato S, Miura SI. A Woman With Hypertriglyceridemia Who Acquired Antibody Against GPIHBP1. *JACC Case Rep*. 2020 Jan 15;2(1):15–18. doi: 10.1016/j.jaccas.2019.11.052.
- 5- Miyashita K, Fukamachi I, Nagao M, Ishida T, Kobayashi J, Machida T, et al. Autoantibodies against GPIHBP1 as a Cause of Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2017 Apr 27;376(17):1647–1658. doi: 10.1056/NEJMoa1611930.
- 6- Beigneux AP, Miyashita K. Autoantibodies against GPIHBP1 as a Cause of Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2017 Apr 27;376(17):1647–1658. doi: 10.1056/NEJMoa1611930.
- 7- Lutz J, Dunaj-Kazmierowska M, Arcan S, Kassner U, Miyashita K, Murakami M, Ploug M, Fong LG, Young SG, Nakajima K, Beigneux AP. Chylomicronemia From GPIHBP1 Autoantibodies Successfully Treated With Rituximab: A Case Report. *Ann Intern Med*. 2020 Nov 3;173(9):764–765. doi: 10.7326/L20-0327.
- 8- Strøm TB, Tveita AA, Bogsrud MP, Leren TP. Molecular genetic testing and measurement of levels of GPIHBP1 autoantibodies in patients with severe hypertriglyceridemia: The importance of identifying the underlying cause of hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol*. 2024 Jan-Feb;18(1):e80–e89. doi: 10.1016/j.jacl.2023.11.002.

Nota de contribución autoral

Jimena Ravera: Conceptualización, análisis formal, investigación, redacción, metodología. Redacción -borrador original, revisión y edición.

Rodrigo Bertaiola: Conceptualización, análisis formal, investigación, redacción, metodología. Redacción -borrador original, revisión y edición.

Cecilia Montenegro: Supervisión, validación.

Murakami Masami: Supervisión. Validación.

Fernando Machado: Supervisión. Validación. Redacción -revisión y edición.

Pablo Corral: Supervisión. Validación. Redacción -revisión y edición-.

Martín Yandian: Conceptualización, redacción, Supervisión. Validación, metodología.

Nota de referencia autoral

Jimena Ravera: Residente de Medicina Interna

Rodrigo Bertaiola: Residente de Medicina Interna

Cecilia Montenegro: Laboratorio Inmunología

Murakami Masami: Presidente del Consejo Japonés de Promoción de Pruebas de Laboratorio. Director de la Asociación Japonesa de Médicos de Laboratorio Clínico.

Fernando Machado: Médico Internista y Cardiólogo. Policlínica de hipertrigliceridemia familiar.

Pablo Corral: Instituto de Investigaciones Clínicas

Martín Yandian: Médico Internista. Máster en Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clinic, Barcelona. Profesor Adjunto Unidad Académica Clínica Médica A.

Nota del editor

El editor responsable por la publicación del presente artículo es la **Dra. Mercedes Perendones**.