

# Síndrome de Quilomicronemia Familiar: Algoritmo Diagnóstico

## *Familial Chylomicronaemia Syndrome (Fcs): A Diagnostic Algorithm*

Inês Colaço<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2910-4527>), Francisco Araújo<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-6224-4866>), Patricio Aguiar<sup>3</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2393-3463>), Diogo Cruz<sup>4</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-9694-5364>), Mafalda Bourbon<sup>5</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8843-3799>), João Sequeira Duarte<sup>6</sup>, Manuel Teixeira Verissimo<sup>7</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2793-2129>)

### Resumo:

A hipertrigliceridemia, a par do aumento do risco cardiovascular pode, em níveis muito elevados, ter consequências como a pancreatite recorrente e dor abdominal. A síndrome da quilomicronemia familiar (SQF) é uma doença autossômica recessiva rara do metabolismo dos quilomicra, causada mais frequentemente por mutação do gene da lipoproteína lipase. A concentração plasmática de triglicéridos (TG) pode ser dez vezes superior ao normal. Distinguir esta condição da quilomicronemia multifactorial (QMM) pode tornar-se difícil pela semelhança fenotípica, sendo necessário realizar o teste genético. O tratamento da hipertrigliceridemia foca-se na prevenção da pancreatite em doentes com hipertrigliceridemia grave e na redução do risco cardiovascular global. O volanesorseno é um fármaco indicado na SQF que actua sobretudo pela clearance dos TG por vias independentes da LPL, atingindo em estudos de fase 2 reduções da apoC-III e de TG de 79,6% e 70,9% respectivamente; em estudos de fase 3, a redução de TG foi de 77%, com efeitos adversos *minor*. Os dados acerca da redução de risco cardiovascular são mais limitados. Tendo em conta a realidade nacional, os autores propõem um algoritmo de abordagem da hipertrigliceridemia que se inicia nos Cuidados de Saúde Primários com a exclusão de causas secundárias de hipertrigliceridemia e determinação da necessidade de referência a uma consulta de especialidade para confirmação do diagnóstico, com base no score do SQF sugerido por Moulin *et al* em 2018.

**Palavras-chave:** Algoritmo; Hiperlipoproteinemia Tipo I/ diagnóstico; Técnicas de Apoio para a Decisão.

### Abstract:

*Hypertriglyceridemia increases not only the cardiovascular risk but can also cause abdominal pain and recurrent pancreatitis when in very high levels. Familial chylomicronaemia syndrome (FCS) is a rare autosomal recessive disease that affects chylomicron metabolism. FCS is most commonly caused by mutation of the lipoprotein lipase (LPL) gene, which results in triglycerides 10 times higher than normal. The phenotypic resemblance makes the differential diagnosis with multifactorial chylomicronaemia very difficult, requiring genetic testing. Treatment has 2 goals: reducing cardiovascular risk as well as pancreatitis prevention. Volanesorsen is authorized for FCS treatment, acting by triglyceride clearance non-related to lipoprotein lipase. Phase 2 studies showed an apoC-III and TG reduction of 79.6% and 70.9% respectively; in phase 3 studies the TG reduction was 77% with minor adverse reactions. Data on the cardiovascular risk reduction are limited. We propose an algorithm for the approach of hypertriglyceridemia adapted to the Portuguese reality. Exclusion of secondary causes for hypertriglyceridemia begins in primary care; hospital referral is needed to confirm the diagnosis based on the score proposed by Moulin *et al* in 2018.*

**Keywords:** Algorithms; Decision Support Techniques; Hyperlipoproteinemia Type I/diagnosis.

### Introdução

Valores de triglicéridos (TG) (Tabela 1) superiores a 150 mg/dL conferem um aumento do risco vascular com base em estudos observacionais de larga dimensão, não estando o mecanismo causal na doença cardiovascular completamente esclarecido.<sup>1,2</sup> Além do risco cardiovascular, níveis muito, elevados de TG associam-se a pancreatite.

Definem-se níveis normais de triglicéridos se forem inferiores a 150 mg/dL, hipertrigliceridemia moderada entre 150 e 499 mg/dL e grave quando igual ou superior a 500 mg/dL.<sup>3</sup> Adotamos a definição de quilomicronemia quando os valores de triglicéridos são superiores a 880 mg/dL (10 mmol/L); esta situação representa um excesso de quilomicra na circulação sanguínea, lipoproteínas ricas em TG produzidas pelos enterócitos após uma refeição.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Urgência, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal.

<sup>2</sup>Serviço de Medicina, Hospital Lusíadas, Lisboa, Portugal.

<sup>3</sup>Serviço de Medicina 1, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal.

<sup>4</sup>Serviço de Medicina, Hospital de Cascais, Cascais, Portugal.

<sup>5</sup>Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

<sup>6</sup>Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar de Lisboa Oriental, Hospital Egas Moniz, Lisboa, Portugal.

<sup>7</sup>Presidente do Conselho de Administração, Hospital Distrital da Figueira da Foz, Portugal.

**Tabela 1:** Lista de acrónimos

APO A5: Apolipoproteína A5
Apo B: Apolipoproteína B
Apo C II: Apolipoproteína C II
Apo C III: Apoproteína C III
Col: Colesterol
γGT: gamaglutamil transferase
GPIHBP1: Proteína de ligação à lipoproteína de alta densidade ancorada ao glicosilfosfatidilinositol
HDL: Lipoproteína de alta densidade
IMC: índice de massa corporal
LDL: Lipoproteína de baixa densidade
LMF1: Fator de maturação da lipase 1LPL: Lipoproteína lipase
Lp(a): Lipoproteína (a)
QM: Quilomicron
QMM: Quilomicronémia multifactorial
SQF: Síndrome da quilomicronémia familiar
TG; Triglicéridos
VLDL- <i>very low density lipoprotein</i>

Em Portugal, a hipertrigliceridemia tem uma prevalência estimada de 13%. Contudo, a hipertrigliceridemia grave não se encontra devidamente estudada, podendo apenas inferir-se que estará presente em menos de 0,7% da população, afetando sobretudo os homens (1,2% vs 0,2%: de acordo com o estudo VALSIM).<sup>5</sup>

Dados extrapolados do estudo NHANES apontam para que 1,7% da população adulta dos Estados Unidos tenha níveis de TG entre 500 e 2000 mg/dL.<sup>2</sup> No *Copenhagen General Population Study*, a frequência da hipertrigliceridemia entre 442 e 885 mg/dL foi de 1% nas mulheres e 3% em homens; a quilomicronemia (triglicéridos superiores a 885 mg/dL) registou-se em 0,03% das mulheres e 0,14% dos homens.<sup>6</sup>

A quilomicronemia pode ser diferenciada em dois subtipos, clinicamente semelhantes, mas com diferentes etiologias, e consequentemente com respostas diferentes à terapêutica: síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) e quilomicronemia multifactorial (QMM).<sup>7</sup>

### FISIOPATOLOGIA DA QUILOMICRONEMIA

Os quilomicra são habitualmente removidos do plasma pela ação da lipoproteína lipase (LPL), enzima presente na superfície das células adiposas e musculares, que hidrolisa os QM a remanescentes, sendo depois captados pelas células. A redução da actividade da LPL pode dever-se a mutações do gene da LPL ou de outras proteínas envolvidas como seus cofactores.<sup>8</sup>

O metabolismo dos triglicéridos é controlado por múltiplas proteínas das quais duas têm um papel fundamental: apoC-III e ANGPTL<sup>3</sup>. A apoC-III é uma glicoproteína (sintetizada sobretudo no fígado, mas também no intestino) que se liga à superfície de quase todas as lipoproteínas. Estão propostos 2 mecanismos pelos quais a apoC-III aumenta os TG: inibição da lipólise mediada pela LPL e/ou atenuação da captação hepática dos TG, aparentando ser este último o predominante no SQF.<sup>9</sup>

Além dos seus efeitos no metabolismo das lipoproteínas, a apoC-III tem também propriedades pro-ateroscleróticas intrínsecas: ela promove a adesão dos monócitos ao endotélio, aumenta a produção de mediadores inflamatórios e aumenta a retenção de LDL na parede arterial.<sup>10</sup>

A ANGPTL3 é uma proteína produzida no fígado, também inibidora da LPL e da lipase endotelial.<sup>11</sup> Mutações de perda de função na ANGPTL3 em homozigotia resultam numa redução significativa de todas as lipoproteínas plasmáticas excepto da Lp(a). Apesar de o número de homozigotos ser reduzido, parecem partilhar características como défice da lipemia pós-prandial, diabetes *mellitus*, esteatose hepática e o risco cardiovascular parece ser menor em relação aos não portadores.<sup>12</sup>

### SÍNDROME DA QUILOMICRONÉMIA FAMILIAR OU QUILOMICRONEMIA MONOGÉNICA

A síndrome da quilomicronemia familiar (SQF), quilomicronemia monogénica, tradicionalmente conhecida como hiperlipoproteinemia tipo 1 (OMIM#238600) é uma doença autossómica recessiva rara do metabolismo dos quilomicra. A SQF caracteriza-se por níveis de TG acima de 880 mg/dL na ausência de medidas terapêuticas.

Estima-se que a quilomicronemia possa ocorrer em 1:600 adultos, sendo o SQF uma parcela reduzida destes casos.<sup>7</sup> A SQF tem uma hereditariedade autossómica recessiva, com uma prevalência estimada de cerca de 1 em cada 1 000 000 de habitantes.

São conhecidas mutações em diversos genes relacionados com a lipólise dos quilomicra, podendo todas estas mutações apresentar-se com o fenótipo de SQF:

- 1) Lipoproteína lipase (LPL), responsável por mais de 90% dos casos
- 2) Apolipoproteína C2 (APOC2);
- 3) Apolipoproteína A5 (APOA5);
- 4) Factor de maturação da lipase 1 (LMF1);
- 5) Proteína de ligação à lipoproteína de alta densidade ancorada ao glicosilfosfatidilinositol (GPIHBP1).

Mutações destes genes em homozigotia ou heterozigotia composta, comprometem a *clearance* dos quilomicra, com valores de TG doseados em jejum superiores a 900 mg/dL.<sup>7</sup> A tendência verificada é de valores mais elevados de TG nos doentes com mutação da LPL do que nos restantes genes que referimos.<sup>13</sup>

Classicamente é descrito que o plasma destes pacientes tem um aspeto leitoso, visualizando-se um sobrenadante composto por quilomicra após decantação ou centrifugação do plasma.<sup>10</sup>

Os valores de triglicéridos em doentes com SQF são habitualmente 10 vezes mais elevados que o limite superior do normal, embora possam estar elevados mais de 100 vezes.<sup>14</sup>

Apesar de os factores ambientais intensificarem a quilomiconemia, não são necessários para a expressão da doença.<sup>8</sup>

Em relação ao risco cardiovascular e aterogénese, os valores de colesterol total são igualmente elevados nos doentes com mutação da *LPL* e dos restantes genes, ao passo que o colesterol LDL, colesterol HDL, ApoB e VLDL são baixos em todos os doentes com SQF. Este facto salienta uma característica metabólica fundamental ao SQF: dada a ausência ou mínima actividade da *LPL*, há um défice de conversão das partículas ricas em TG a formas remanescentes.<sup>13</sup>

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA SQF

Os portadores possuem elevadas concentrações de quilomicra em jejum, mas habitualmente não desenvolvem aterosclerose prematura, provavelmente pelo tamanho dos quilomicra, que impede as partículas de atravessar a barreira endotelial.<sup>1</sup>

As manifestações clínicas são múltiplas, destacando-se a dor abdominal (relacionada ou não com a pancreatite) e a pancreatite recorrente, que pode ser fatal, ou evoluir para pancreatite crónica. Esta condição prende-se com elevada morbidade devido à insuficiência pancreática e diabetes tipo 3 associadas. Nas manifestações da SQF contam-se ainda os xantomas eruptivos do tronco e membros (em menos de 50% dos doentes), lipemia *retinalis* (aspeto leitoso dos vasos da retina), hepatoesplenomegalia, atraso no desenvolvimento, náuseas, vómitos, artralhas, fadiga e sintomas neurológicos (irritabilidade, défice de memória, demência, depressão). A qualidade de vida e a capacidade para o trabalho podem ser gravemente afetadas.<sup>8,14-16</sup>

A hipertrigliceridemia é a terceira causa mais frequente de pancreatite, seguindo-se às etiologias alcoólica e litiásica. Uma revisão sistemática identificou a hipertrigliceridemia grave como causa de 9% das pancreatites agudas.<sup>17</sup>

A pancreatite aguda é a complicação mais grave da hipertrigliceridemia. Pode ser fatal, e se recorrente, originar pancreatite crónica com insuficiência endócrina e exócrina.<sup>7</sup> Está associada com uma evolução mais grave do que a pancreatite que decorre de outras etiologias, com maior incidência de falência de órgão, necrose pancreática e necessidade de cuidados intensivos.<sup>14</sup> Não existe outro biomarcador identificado para prever o risco de pancreatite. Assim, a redução da hipertrigliceridemia para menos de 885 mg/dL é o único alvo válido para a redução do risco.<sup>8</sup>

Uma análise interina ao estudo IN-FOCUS, um questionário online respondido por 60 doentes com SQF, permitiu

destacar os sintomas múltiplos e heterogéneos experienciados por estes doentes.<sup>18</sup> Entre 22% e 35% dos doentes referiram distensão ou dor abdominal, dispepsia, astenia ou fadiga; 42% tinham história de pancreatite aguda. A ameaça constante de um episódio de pancreatite aguda debilitante ou potencialmente fatal prejudicava gravemente o bem-estar do indivíduo em 1/3 dos casos. Mais de 90% dos doentes que integraram este estudo reportaram que o seu diagnóstico afetou as suas oportunidades e escolhas profissionais.<sup>20</sup>

As restrições alimentares ditadas pelas recomendações terapêuticas podem causar ansiedade relacionada com a alimentação e ter um impacto negativo na qualidade de vida.<sup>14</sup> No IN-FOCUS, foi reportado que aplicar as restrições alimentares consumia muito tempo e se tornava esgotante (81% e 70% respetivamente), o que conduzia a ansiedade e isolamento social. Apesar destas restrições, 53% dos doentes mantinha-se sintomático.<sup>19</sup>

### QUILOMICRONEMIA MULTIFACTORIAL (QMM)

A QMM, por vezes designada hiperlipoproteinemia tipo V é uma doença oligo/poligénica exacerbada pela presença de causas secundárias de hipertrigliceridemia (Tabela 2), surgindo habitualmente em idades mais avançadas que o SQF.<sup>7</sup>

Resulta de diversas variáveis predisponentes, que vão desde mutações de perda de função em heterozigotia, a polimorfismos funcionais, quando associados a comorbilidades ou factores ambientais classicamente associados a elevação dos triglicéridos.<sup>20,21</sup>

Num estudo que envolveu a caracterização genética de mais de 500 doentes com hipertrigliceridemia grave, 1,1 % eram homozigotos ou heterozigotos compostos para variantes genéticas raras (SQF), 14,4% apresentavam heterozigotia para variantes raras e em cerca de um terço (32%) identificou-se uma acumulação de várias alterações comuns (elevado *score* para hipertrigliceridemia poligénica).<sup>22</sup>

Salienta-se ainda que o alelo E2 da apolipoproteína E está presente na maioria dos doentes com QMM pelo que é provável que contribua para a redução da *clearance* dos remanescentes de quilomicra no fígado em doentes já com variantes patogénicas que alteram a actividade da *LPL*. Contudo a quilomiconemia não é comum mesmo em homozigóticos E2/E2 pelo que devem ser classificados como QMM.<sup>8</sup>

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE SQF E QMM

A semelhança fenotípica entre o SQF e QMM em conjunto com o desconhecimento da doença conduz ao subdiagnóstico da SQF, sendo frequente uma história de episódios recorrentes de pancreatite aguda antes do diagnóstico, com referenciação e seguimento inadequados.<sup>8</sup>

Embora com valores de triglicéridos elevados, os doentes com QMM têm história de pancreatite aguda com menos frequência que os doentes com SQF (6% vs 60%) assim como de episódios de dor abdominal ou pancreatite recorrente.<sup>7</sup>

Tabela 2: Causas secundárias de hipertrigliceridemia

Gravidez	Fármacos
Obesidade	Anti-retrovirais (inibidores da protease)
Dieta com excesso calórico	Beta-bloqueantes não selectivos
Álcool	Glicocorticóides
Síndrome metabólico	Terapêutica de substituição hormonal
Diabetes <i>mellitus</i>	Tamoxifeno, raloxifeno
Hipotiroidismo	Tiazidas
Hipopituitarismo	Sequestradores de ácido biliares
Acromegália	Ciclofosfamida
Síndrome de Cushing	Antipsicóticos de segunda geração (ex: clozapina, olanzapina, mirtazapina)
Lipodistrofia parcial familiar	Sirolimus, tacrolimus
Glicogenose	Propofol
Síndrome nefrótico	Interferão alfa
Paraproteinémia	L-asparaginase
Gamapatia monoclonal	
Lupus eritematoso sistémico	Adaptado de: <sup>1,3,6,10</sup>

Na QMM, a variabilidade dos níveis de TG é superior; a resposta à dieta e ao tratamento farmacológico com fibratos é significativa ao contrário da SQF.<sup>8</sup>

O diagnóstico diferencial entre SQF e QMM é auxiliado pela idade da primeira manifestação, o índice de massa corporal (IMC) e a gamaglutamil transferase. Os doentes com SQF têm manifestações clínicas mais precoces, IMC mais baixo e níveis de  $\gamma$ GT inferiores que os doentes com QMM<sup>7</sup> (Tabela 3).

Já foi sugerido que o risco cardiovascular é inferior nos doentes com SQF em comparação à QMM.<sup>23</sup>

A diferenciação entre SQF e QMM é possível com base na eletroforese das lipoproteínas ou na ultracentrifugação. No caso desta última, enquanto que no SQF apenas se demonstram quilomicra, na QMM são detetados quilomicra e VLDL.<sup>7</sup> O lipidograma não é fiável dado que os quilomicra de maior dimensão com frequência não penetram no gel de

agarose e não se detetam consistentemente.<sup>8</sup>

No passado, o teste de heparina foi importante no diagnóstico. A injeção intravenosa de heparina liberta a LPL do endotélio o que permite a determinação da sua actividade.<sup>14</sup> O ensaio de actividade da LPL baseia-se na determinação da actividade da LPL que se mostra dramaticamente reduzida mesmo após injeção de 50 IU/kg de heparina.<sup>8</sup> Níveis abaixo dos 20% são sugestivos de SQF.

Actualmente o teste genético é o *gold standard* diagnóstico.

#### TERAPÊUTICA DA SQF

O tratamento da hipertrigliceridemia tem dois objectivos distintos: a prevenção imediata da pancreatite em doentes com hipertrigliceridemia grave e a redução do risco cardiovascular global. Uma vez que a hipertrigliceridemia se caracteriza por elevação dos quilomicra remanescentes, as

Tabela 3: Principais diferenças clínicas entre SQF e QMM

	Síndrome quilomicronemia familiar (SQF)	Quilomicronemia multifactorial (QMM)
Idade do diagnóstico	Mais jovem	Mais tardia
Dor abdominal e Pancreatite	Mais frequente, com início em idade jovem e recorrente	Menor frequência, mais tardia e recorrência menor
IMC	Em geral baixo	Habitualmente mais elevado
Níveis de triglicéridos	Níveis +++ em permanência	Níveis ++ e com variabilidade
Resposta à terapêutica convencional	<i>Pouco eficaz</i>	Eficaz
Risco cardiovascular	Menor	Maior

[7, 8, 23]

concentrações do colesterol não-HDL ou ApoB são alvos secundários de tratamento.<sup>1</sup>

A base terapêutica da hipertrigliceridemia grave, consiste em dieta pobre em gorduras e hidratos de carbono e evicção de álcool.<sup>24</sup> Os doentes com QMM respondem a medidas modificadoras do estilo de vida e correção das causas secundárias de hipertrigliceridemia assim como à terapêutica farmacológica.

Pelo contrário, os doentes com SQF respondem mal à terapêutica farmacológica pelo que o tratamento mais eficaz até recentemente tem sido a restrição dietética extrema.<sup>7</sup> Uma dieta extremamente rigorosa com menos de 20 g de gordura por dia tem algum resultado nos doentes com SQF. Também a utilização de ácidos gordos de cadeia média tem resultados interessantes neste contexto e pode reduzir os níveis de triglicéridos para valores abaixo do limiar do risco de pancreatite. Ambas as estratégias são mal toleradas e difíceis de manter a longo prazo.<sup>6</sup>

Uma vez que a maioria das intervenções que reduzem os triglicéridos atuam, pelo menos parcialmente, pela *clearance* mediada pela LPL, estas não têm efeito na SQF.<sup>8</sup> Agentes hipolipemiantes como estatinas, fibratos, ómega 3 e ácido nicotínico são ineficazes na SQF pois actuam na redução da síntese de VLDL no fígado e pelo incremento na actividade da LPL, o que requer a actividade desta enzima, que se encontra ausente ou reduzida no SQF.<sup>25</sup>

Apesar de estarem descritos casos isolados de plasmáferese para controlo dos níveis de hipertrigliceridemia grave, esta técnica é utilizada geralmente apenas no contexto de pancreatite aguda, pelo que não será alvo de análise neste artigo.<sup>26</sup>

A DGAT-1 é uma enzima necessária para a síntese dos TG a partir da gordura da dieta. O pradigastat inibe esta enzima, tendo sido altamente eficaz na redução da lipémia pós-prandial. Apesar de promissor na terapêutica do SQF,

o seu desenvolvimento foi suspenso pelos graves efeitos adversos gastrointestinais.<sup>10</sup>

A terapêutica genética com o alipogene tiparovec destinada ao défice de LPL esteve disponível há alguns anos, tendo sido descontinuada pelo produtor por ausência de eficácia sustentada em conjunto com custos elevados.<sup>27</sup> A terapêutica implicava múltiplas injeções intramusculares de um vector viral que continha uma variante da LPL com ganho de função. No entanto, após 12 semanas de tratamento, os níveis plasmáticos de TG normalizavam. A resposta imunitária contra o vector viral anulava a eficácia da terapêutica.<sup>27</sup> Retrospectivamente, verificou-se uma redução da frequência de pancreatite aguda.<sup>14</sup>

Tendo em conta o papel da ANGPTL3 no metabolismo lipídico, esta surge como um alvo terapêutico. Actualmente, estão em fase precoce de desenvolvimento duas abordagens: o anticorpo monoclonal inibidor da ANGPTL3 evinacumab e o oligonucleótido anti-sentido para a apoC-III IONIS-ANGPTL3-LR.<sup>27</sup>

O evinacumab foi estudado em voluntários saudáveis em doses únicas crescentes até 20 mg/kg com reduções dos TG e do LDL de até 75% e 23%, respetivamente.<sup>28</sup>

O IONIS-ANGPTL3-LRx foi testado em voluntários com hipertrigliceridemia com múltiplas doses (10, 20, 40, ou 60 mg subcutâneos por semana durante 6 semanas) resultando em reduções de ≤63,1% (TG), 32,9% (LDL), 60,0% (VLDL), 36,6% (não-HDL), 25,7% (apoB-100), e 58,8% (apoC-III).<sup>29</sup>

## VOLANESORSENO

O volanesorseno é um inibidor da síntese da apoC-III de segunda geração que actua nos hepatócitos. É um oligonucleótido anti-sentido que se liga selectivamente ao RNA mensageiro (mRNA) da apoC-III, o que evita a sua translação e permite a sua degradação por uma ribonuclease (Fig. 1).

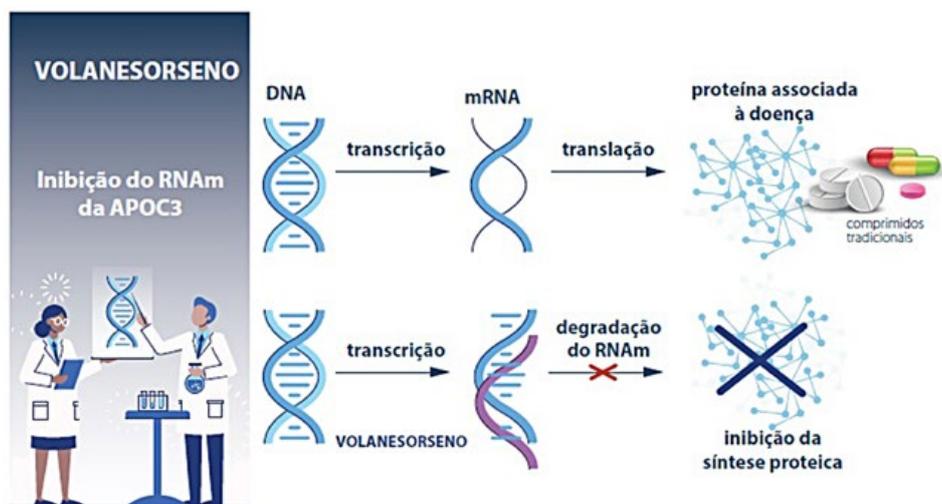


Figure 1: Mecanismo de ação do volanesorseno.

Inicialmente, colocou-se a hipótese de que a apoC-III aumentava os TG plasmáticos pela inibição da actividade da LPL, no entanto, um ensaio inicial de pequenas dimensões mostrou que o volanesorsen também reduzia os TG entre 56% e 86% em 3 doentes com SQF, o que demonstra que a apoC-III também inibe uma via de depuração de lipoproteínas ricas em TG não dependente da LPL.<sup>16</sup>

Assim, promove a *clearance* dos TG por vias independentes da LPL como a inibição pela apoC-III de receptores hepáticos e os receptores da proteína 1 relacionada com o receptor de LPL.<sup>30</sup>

Nos estudos de fase 1 em indivíduos saudáveis foi demonstrado que o volanesorsen atinge o pico de concentração plasmática rapidamente após a administração (2-4 horas no intervalo 50-400 mg) e os tempos de permanência curtos (6,4-8,1 horas) sugerem que a distribuição pelos tecidos é rápida. A farmacocinética é semelhante nos doentes com SQF, sendo a concentração em estado estacionário superior com doses semanais ao invés de bissemanais.

O volanesorsen liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (>98%) independentemente da concentração com um volume de distribuição estimado nos doentes com SQF de 330L.

A semivida plasmática em voluntários saudáveis que receberam várias doses durou entre 11,7 e 31,2 dias, com uma eliminação sobretudo por metabolitos urinários.<sup>30</sup>

Num estudo de fase 1 em voluntários saudáveis, o volanesorsen provocou uma redução dependente da dose na apoC-III e dos TG.<sup>31</sup> Nos estudos de fase 2, demonstrou a sua eficácia a reduzir os TG em doentes com elevados níveis de VLDL com múltiplas causas. Em particular, a dose mais elevada de 300 mg semanais reduziu a apoC-III e os TG em 79,6% e 70,9% respetivamente.<sup>32-34</sup>

A eficácia e segurança do volanesorsen foi avaliada em dois ensaios de fase 3. No COMPASS, um ensaio randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, 113 doentes com hipertrigliceridemia grave foram aleatorizados para administração de 300 mg de volanesorsen semanais versus placebo por 26 semanas. O volanesorsen mostrou uma redução nos TG de 71,8% juntamente com uma redução do risco de pancreatite aguda. Excepto pela elevada incidência de reacções cutâneas no local de administração (23,5%), o fármaco foi bem tolerado.<sup>35</sup>

No ensaio APPROACH, foram aleatorizados 66 doentes com SQF com TG em jejum  $\geq 750$  mg/dL para terapêutica com 300 mg de volanesorsen por via subcutânea semanalmente durante 52 semanas versus placebo. Foi o maior estudo até ao momento realizado nesta população. Foi obtida uma redução de TG de 77% em comparação aos valores iniciais no grupo tratado com volanesorsen em comparação com um aumento de 18% no grupo placebo. A incidência de pancreatite aguda foi também reduzida durante o tratamento (um caso no grupo de intervenção versus 4 no placebo),

contudo, a baixa frequência não permite significância estatística dos resultados.

À semelhança do COMPASS, o efeito adverso mais comum foram reacções cutâneas no local de administração da terapêutica (17%). A ocorrência de trombocitopenia levou à exclusão precoce de 5 doentes, que recuperaram após suspensão da terapêutica e corticoterapia.<sup>36</sup> Num estudo randomizado em 15 doentes com diabetes *mellitus* com hemoglobina glicada superiores a 7,5% e hipertrigliceridemia superior a 200 mg/dL, os efeitos foram acompanhados por um acréscimo na sensibilidade à insulina, com correlação significativa com a apoC-III e TG.<sup>37</sup>

A longo prazo, a eficácia do volanesorsen é sustentada no tempo. Mais ainda, o colesterol não-HDL foi reduzido em 45%, sugerindo que a redução de apoC-III conseguida com este fármaco incrementa a *clearance* de lipoproteínas ricas em TG nos doentes sem actividade da LPL.<sup>38</sup>

O estudo ReFOCUS realizado em doentes tratados com volanesorsen permitiu descrever uma melhoria na sua qualidade de vida global, com um decréscimo significativo dos sintomas em todos os domínios estudados, incluindo sintomas físicos, emocionais e cognitivos.<sup>24</sup>

Em relação ao impacto sobre o risco cardiovascular, os dados disponíveis são limitados. Foi demonstrada uma marcada redução dos TG com redução moderada da Apo B com a inibição da ApoC-III enquanto a inibição da ANGP3TL resulta na redução marcada de ambos. Pode assim colocar-se a hipótese que os inibidores da ANGP3TL poderão oferecer maior redução do risco cardiovascular do que os inibidores da ApoC-III, no entanto são necessários mais estudos com estas moléculas para determinar o seu potencial nesse sentido.<sup>9</sup>

## ALGORITMO DIAGNÓSTICO DA SQF

Tratando-se de uma doença rara, o diagnóstico só é possível se o clínico estiver ciente da sua existência. O conhecimento da doença em conjunto com alguns dados da história clínica e perfil lipídico permitem validar a suspeita clínica ainda a nível dos cuidados de saúde primários. É possível assim, à luz do conhecimento atual, sugerir um algoritmo de decisão para auxiliar na marcha diagnóstica. Optamos por definir que o diagnóstico será efetuado em duas fases: a primeira em ambiente de cuidados primários, em que a suspeita clínica levanta o diagnóstico. A segunda, em ambiente hospitalar para confirmação do diagnóstico (Fig. 2).

### Fase 1 – Cuidados de saúde primários

Com base no estudo de Johansen *et al*<sup>39</sup> Propõe-se como limite de triglicéridos em jejum, o valor de 880 mg/dL para o diagnóstico de quilomicronemia.

Uma vez detetada a quilomicronemia, a abordagem inicial implica a exclusão de causas secundárias. Enquanto algumas, como o alcoolismo e a diabetes *mellitus* são rapidamente despistadas, outras doenças endócrinas ou

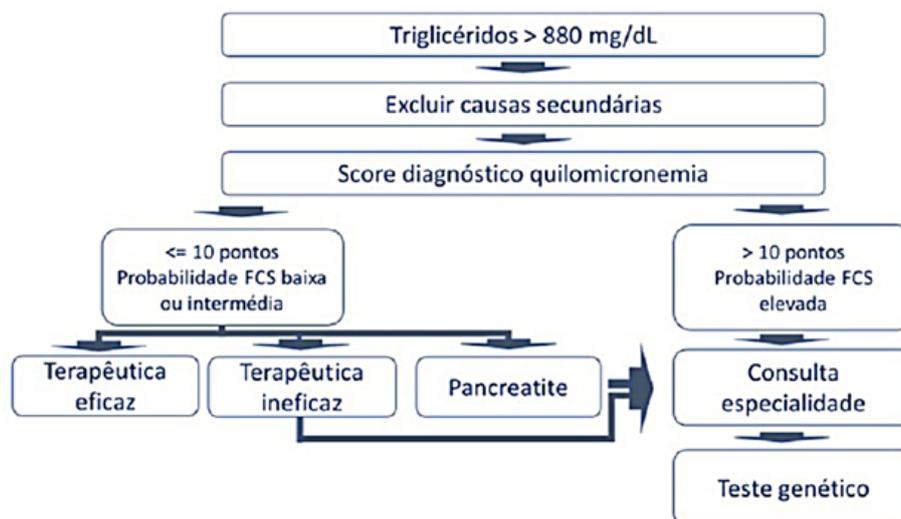


Figure 2: Algoritmo diagnóstico da síndrome de quilomicronemia familiar.

genéticas requerem uma investigação mais aprofundada. A correção destas causas e reavaliação laboratorial favorável, pode reforçar a suspeita da etiologia secundária da hipertrigliceridemia.

O conhecimento da doença em conjunto com alguns dados da história clínica e perfil lipídico permite validar a suspeita clínica ainda a nível dos cuidados de saúde primários. Moulin *et al* (2018) propuseram um score diagnóstico para SQF, baseado em dados clínicos e na idade do paciente (Fig. 3). Este score foi desenvolvido e validado externamente em duas coortes italianas, obtendo-se uma sensibilidade de 88% (IC 95%: 0,97, 0,76) e especificidade de 85% (IC 95%: 0,94, 0,75). Trata-se assim de uma ferramenta de avaliação fenotípica útil que permite selecionar os pacientes que devem ser referenciados a uma consulta de especialidade hospitalar.<sup>8</sup>

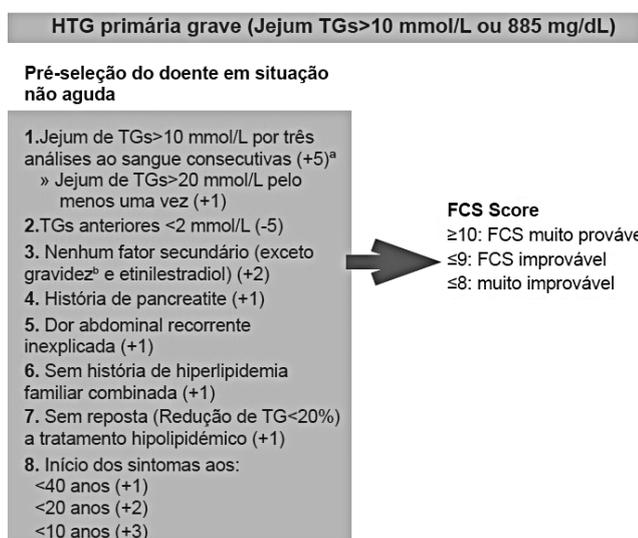


Figura 3: Score FCS.

#### Fase 2 – consulta de Lipidologia/Especialidade

A consulta hospitalar tem como objectivos a confirmação do diagnóstico definitivo da causa de quilomicronemia (por testes bioquímicos ou genéticos), a estratificação do risco de complicações (metabólicas, cardiovasculares, pancreatite), a seleção da terapêutica apropriada e o seguimento dos doentes com SQF confirmado.

O perfil lipídico pode fazer suspeitar de SQF. Um rácio de TG/CT maior que 5 e uma ApoB menor que 100 mg/dL com TG superiores a 885 mg/dL são compatíveis com a presença de quilomicronemia e VLDL de grandes dimensões.<sup>8</sup>

Actualmente, o *gold standard* do diagnóstico é a identificação de uma variante patogénica nos genes do complexo da LPL. A facilitação do acesso a testes de sequenciação de nova geração (NGS) virá provavelmente facilitar o diagnóstico de SQF uma vez que os genes *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *GPIHBP1*, *LMF1* associados ao metabolismo dos quilomicro podem ser testados com recurso a um painel de genes.<sup>9</sup> No entanto se as mutações encontradas não tiverem sido descritas anteriormente é necessário realizar o teste da atividade da LPL para determinar se as alterações encontradas são causadoras de doença.

#### Conclusão

A SQF é uma doença rara cuja principal manifestação é a pancreatite aguda. O diagnóstico diferencial é dificultado pela existência de causas secundárias de hipertrigliceridemia.

Assim Moulin *et al* propõem que a SQF se defina como uma doença monogénica, com potencial suficiente para manter os níveis de TG constantemente acima de 880 mg/dL com descompensações frequentes na ausência de factores secundários óbvios. Além do défice homocigótico de LPL, consideram-se também as mutações nos genes *APOC2*, *APOA5*, *GPIHBP1*, *LMF1* e *G3PDH* em homocigotia ou heterocigotia composta. Em oposição, os doentes com QMM podem ter

uma combinação de variantes em heterozigotia de perda de função e/ou polimorfismos funcionais nos genes que elevam os TG o que resulta numa quilomicronemia flutuante – entre as descompensações podem ter apenas uma hipertriglicéridemia ligeira.<sup>8</sup> O teste genético é importante para fazer a distinção entre estas duas condições.

O tratamento da SQF tem-se resumido até hoje à restrição dietética severa, que se tem revelado ineficaz na resolução do problema. Actualmente, está disponível uma terapêutica eficaz no controlo da hipertriglicéridemia e dos múltiplos sintomas associados, com segurança demonstrada. O diagnóstico precoce assegura o controlo metabólico e a qualidade de vida dos doentes com SQF. ■

### Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

### Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

### Correspondence / Correspondência:

Inês Colaço – irccol@gmail.com

Serviço de Urgência, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

Av. Prof. Egas Moniz MB, 1649-028, Lisboa

Received / Recebido: 29/03/2021

Accepted / Aceite: 25/07/2021

Publicado / Published: 21/12/2021

### REFERÊNCIAS

1. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:655-66. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70191-8.
2. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, for the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014;35:3033-69, 3069a-3069k. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283. Erratum in: *Eur Heart J.* 2015;36:2666. Erratum in: *Eur Heart J.* 2015;36:2642.
3. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139:e1182-e1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625. Erratum in: *Circulation.* 2019;139:e1182-e1186.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, for the ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41:111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
5. Cortez-Dias N, Robalo Martins S, Belo A, Fiúza M; em nome dos Investigadores do Estudo VALSIM. Caracterização do perfil lipídico nos utentes dos cuidados de saúde primários em Portugal. *Rev Port Cardiol.* 2013;32:987-96. doi: 10.1016/j.repc.2013.06.008.
6. Chait A, Eckel RH. The Chylomicronemia Syndrome Is Most Often Multifactorial: A Narrative Review of Causes and Treatment. *Ann Intern Med.* 2019;170:626-34. doi:10.7326/M19-0203
7. Paquette M, Bernard S, Hegele RA, Baass A. Chylomicronemia: Differences between familial chylomicronemia syndrome and multifactorial chylomicronemia. *Atherosclerosis.* 2019;283:137-42. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.019.
8. 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". *Atherosclerosis.* 2018 ;275:265-272. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.814.
9. Reeskamp LF, Tromp TR, Stroes ESG. The next generation of triglyceride-lowering drugs: will reducing apolipoprotein C-III or angiopoietin like protein 3 reduce cardiovascular disease? *Curr Opin Lipidol.* 2020;31:140-6. doi: 10.1097/MOL.0000000000000679.
10. Florentin M, Kostapanos MS, Anagnostis P, Liamis G. Recent developments in pharmacotherapy for hypertriglyceridemia: what's the current state of the art? *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21:107-20. doi: 10.1080/14656566.2019.1691523.
11. Reiner Ž. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Novel Targets for Anti-atherosclerotic Therapy. *Korean Circ J.* 2018;48:1097-119. doi: 10.4070/kcj.2018.0343.
12. Minicocci I, Tikka A, Poggiogalle E, Metso J, Montali A, Ceci F, et al. Effects of angiopoietin-like protein 3 deficiency on postprandial lipid and lipoprotein metabolism. *J Lipid Res.* 2016;57:1097-107. doi: 10.1194/jlr.P066183.
13. 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;12:920-7.e4. doi: 10.1016/j.jacl.2018.03.093.
14. Blom DJ, O'Dea L, Digenio A, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Williams KR, et al. Characterizing familial chylomicronemia syndrome: Baseline data of the APPROACH study. *J Clin Lipidol.* 2018;12:1234-43.e5. doi: 10.1016/j.jacl.2018.05.013.
15. Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia--current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11:352-62. doi: 10.1038/nrendo.2015.26.
16. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, Alexander VJ, Singleton W, Hughes SG, et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371:2200-6. doi: 10.1056/NEJMoa1400284.
17. Carr RA, Rejowski BJ, Cote GA, Pitt HA, Zyromski NJ. Systematic review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A more virulent etiology? *Pancreatology.* 2016;16:469-76. doi: 10.1016/j.pan.2016.02.011.
18. Davidson M, Stevenson M, Hsieh A, Ahmad Z, Crowson C, Witztum JL. The burden of familial chylomicronemia syndrome: interim results from the IN-FOCUS study. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2017;15:415-23. doi: 10.1080/14779072.2017.1311786.
19. Davidson M, Stevenson M, Hsieh A et al. Examining the High Disease Burden and Impact on Quality of Life in Familial Chylomicronemia Syndrome Atherosclerosis 2018. *Supplements* 32:66 doi:10.1016/j.atherosclerosis-sup.2018.04.199
20. Ahmad Z, Halter R, Stevenson M. Building a better understanding of the burden of disease in familial chylomicronemia syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10:1-3. doi: 10.1080/17512433.2017.1251839.

21. D. Gaudet, J. de Wal, K. Tremblay, S. Déry, S. van Deventer, A. Freidig, et al., Review of the clinical development of alipogene tiparvovec gene therapy for lipoprotein lipase deficiency, *Atheroscler Suppl* 2010;11:55-60. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.004.
22. Dron JS, Wang J, Cao H, McIntyre AD, Iacocca MA, Menard JR, et al. Severe hypertriglyceridemia is primarily polygenic. *J Clin Lipidol*. 2019;13:80-8. doi: 10.1016/j.jacl.2018.10.006.
23. Tremblay K, Méthot J, Brisson D, Gaudet D. Etiology and risk of lactescent plasma and severe hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5:37-44. doi: 10.1016/j.jacl.2010.11.004.
24. Arca M, Hsieh A, Soran H, Rosenblit P, O'Dea L, Stevenson M. The effect of volanesorsen treatment on the burden associated with familial chylomicronemia syndrome: the results of the ReFOCUS study. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018;16:537-46. doi: 10.1080/14779072.2018.1487290.
25. Ramírez-Bueno A, Salazar-Ramírez C, Cota-Delgado F, de la Torre-Prados MV, Valdivielso P. Plasmapheresis as treatment for hyperlipidemic pancreatitis. *Eur J Intern Med*. 2014;25:160-3. doi: 10.1016/j.ejim.2013.08.701.
26. Stock JK. Commentary on rare dyslipidaemia paper. *Atherosclerosis*. 2020;295:54-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.012
27. Hegele RA, Tsimikas S. Lipid-lowering agents. *Circ Res*. 2019;124:386-404.
28. Wang Y, Gusarova V, Banfi S, Gromada J, Cohen JC, Hobbs HH. Inactivation of ANGPTL3 reduces hepatic VLDL-triglyceride secretion. *J Lipid Res*. 2015;56:1296-307. doi: 10.1194/jlr.M054882
29. Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, Tai LJ, Fu W, Peralta R, et al. Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. *N Engl J Med*. 2017;377:222-32. doi: 10.1056/NEJMoa1701329
30. Paik J, Duggan S. Volanesorsen: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79:1349-54. doi: 10.1007/s40265-019-01168-z.
31. Graham MJ, Lee RG, Bell TA 3rd, Fu W, Mullick AE, Alexander VJ, et al. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res*. 2013;112:1479-90. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300367.
32. Lee RG, Graham MJ, Fu W, et al. Antisense suppression of serum apoC-III improves hypertriglyceridemia and insulin sensitivity in multiple species. *Diabetes*, volume 62:Suppl 1A:LB14
33. Alexander V, Gaudet D, Cheng W, et al. An antisense inhibitor of apolipoprotein C-III significantly decreases apolipoprotein C-III, triglycerides, very-low-density lipoprotein cholesterol and particle number, and increases high-density lipoprotein cholesterol and particle number in hypertriglyceridemic patients on a fibrate. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: A1453.
34. Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, Brisson D, Tremblay K, Singleton W, et al. Antisense Inhibition of Apolipoprotein C-III in Patients with Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2015;373:438-47. doi: 10.1056/NEJMoa1400283.
35. Gouni-Berthold I, Alexander V, Digenio A, et al. Apolipoprotein C-III inhibition with volanesorsen in patients with hypertriglyceridemia (COMPASS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis Suppl*. 2017;28:e1-e2 doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.04.038>
36. Gaudet D, Digenio A, Alexander V et al. The APPROACH study: a randomized, double blind, placebo-controlled, phase 3 study of volanesorsen administered subcutaneously to patients with familial chylomicronemia syndrome (FCS). *J Clin Lipidol*. 2017;11:814-5. doi: 10.1016/j.jacl.2017.04.071
37. Digenio A, Dunbar RL, Alexander VJ, Hompesch M, Morrow L, Lee RG, et al. Antisense-Mediated Lowering of Plasma Apolipoprotein C-III by Volanesorsen Improves Dyslipidemia and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39:1408-15. doi: 10.2337/dc16-0126.
38. Gordts PL, Nock R, Son NH, Ramms B, Lew I, Gonzales JC, et al. ApoC-III inhibits clearance of triglyceride-rich lipoproteins through LDL family receptors. *J Clin Invest*. 2016;126:2855-66. doi: 10.1172/JCI86610.
39. Johansen CT, Hegele RA. Genetic bases of hypertriglyceridemic phenotypes. *Curr Opin Lipidol*. 2011;22:247-53. doi: 10.1097/MOL.0b013e3283471972.