

HOT TOPICS

EM ATEROSCLEROSE

Quilomicronemia Familiar SQF

COORDENADOR

■ João Sequeira Duarte

Com o apoio da Sobi:



NP-26002 - Aprovado em abril de 2023

Com a Chancela da SPA:



PERMANYER PORTUGAL
www.permanyer.com

HOT TOPICS

EM ATEROSCLEROSE

Quilomicronemia Familiar SQF

COORDENADOR

■ **João Sequeira Duarte**



PERMANYER PORTUGAL
www.permanyer.com



PERMANYER

www.permanyer.com

© Março de 2023 Permanyer Portugal

Av. Duque d'Ávila, 92, 6.º Dtº
1050-084 Lisboa
Tel.: 21 315 60 81
permanyer@permanyer.com



www.permanyer.com



Impresso em papel totalmente livre de cloro



Este papel cumpre os requisitos de ANSI/NISO
Z39-48-1992 (R 1997) (Papel Estável)

ISBN:xxxxxx
Ref.: 6626AP211

Reservados todos os direitos

Sem prévio consentimento da editora, não poderá reproduzir-se, nem armazenar-se num suporte recuperável ou transmissível, nenhuma parte desta publicação, seja de forma electrónica, mecânica, fotocopiada, gravada ou por qualquer outro método. Todos os comentários e opiniões publicados são da responsabilidade exclusiva dos seus autores.

Autores



Catarina O'Neill

*Serviço de Gastreenterologia
Centro Hospitalar Lisboa Ocidental*

Diogo Fonseca Cruz

*Médico internista
Serviço de Medicina
Hospital de Cascais - Dr. José de Almeida
Cascais*

Esmeralda Martins

*Centro de Referência de Doenças Hereditárias
do Metabolismo
Centro Hospitalar Universitário do Porto
Porto*

Margarida Paiva Coelho

*Centro de Referência de Doenças Hereditárias
do Metabolismo
Centro Hospitalar Universitário do Porto
Porto*

Patrício Aguiar

*Serviço de Medicina I e Centro de Referência de
Doenças Metabólicas Hereditárias
Centro Hospitalar a Universitário de Lisboa Norte
Clínica Universitária de Medicina I da Faculdade
de Medicina da Universidade de Lisboa*

Abreviaturas

AAV	vírus adeno-associado	LDL	lipoproteína de baixa densidade
ACGM	ácidos gordos de cadeia média	LMF1	<i>lipase maturation factor 1</i>
AGCL	ácidos gordos de cadeia longa	LPL	lipoproteína lipase
AG-CM	ácidos gordos de cadeia média	mAb	anticorpo monoclonal
ALA	ácido α -linoleico	mRNA	RNA mensageiro
ANGPTL3	proteína semelhante à angiopoetina 3	MTTP	proteína microsomal de transferência de TAG
ANGPTL4	angiopoietin Like 4	OMIM #238600	Online Mendelian Inheritance in Man
ANGPTL8	angiopoietin-like protein 8	PA	pancreatite aguda
Apo C-III	Apoproteína CIII	PA-HTG	pancreatite aguda associada a hipertrigliceridemia
apoB	apolipoproteína B	PC	pancreatite crônica
apoB-100	apolipoproteína B100	PPAR-α	Peroxisome Proliferator Activated Receptors
apoB-48	apolipoproteína B-48	QM	quilomicra
APO C-II	apolipoproteína CII	RNA	ácido ribonucleico
ASFA	American Society for Apheresis	siRNA	RNA de interferência
ASO	oligonucleótido <i>antisense</i>	SIRS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
CMF	quilomicronemia familiar	SQF	síndrome de quilomicronemia familiar
CRISPR-Cas9	técnica de edição genética muito sofisticada	TAG	triglicéridos
DFPP	plasmaférese por dupla filtração	TG	tireoglobulina
DGAT	diacilglicerol O-acetiltransferase	TG/CT	triglicerídeos/colesterol Total
EMA	Agência Europeia do Medicamento	VIH	vírus da imunodeficiência humana
GPIHBP1	<i>glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein (HDL)-binding protein 1</i>	VLDL	lipoproteínas de densidade muito baixa / <i>very low density lipoproteins</i>
HDL	<i>lipoproteínas de alta densidade</i>		
HF	hipercolesterolemia familiar		
LA	ácido linoleico		

Índice



Prefácio	IX
<i>João Sequeira Duarte</i>	
Capítulo 1	
Síndrome da quilomicronemia familiar, a visão do internista	1
<i>Diogo Cruz</i>	
Capítulo 2	
Quilomicronemia familiar – visão do pediatra	9
<i>Margarida Paiva Coelho e Esmeralda Martins</i>	
Capítulo 3	
Quilomicronemia familiar, a visão do gastroenterologista	15
<i>Catarina O'Neill</i>	
Capítulo 4	
Quilomicronemia familiar: novos recursos terapêuticos	23
<i>Patrício Aguiar</i>	



Prefácio

O objetivo destes Hot Topics Aterosclerose Quilomicronemia Familiar é chamar a atenção para um distúrbio genético raro do metabolismo lipídico, na sua forma homozigótica, a síndrome de quilomicronemia familiar (SQF). A SQF é uma doença muito rara, classificada como uma doença órfã, que tipicamente provoca episódios sucessivos de pancreatite. Com base na prevalência global relatada de um a dois doentes por milhão de pessoas, estima-se que possam existir cerca de 10 a 21 doentes com SQF em Portugal. Embora a prevalência deste distúrbio seja baixa, um perfil lipídico semelhante decorrente de causas poligénicas e/ou multifatoriais é bastante mais frequente na prática clínica, associando variantes ou heterozigotia para os genes envolvidos na quilomicronemia familiar, agravadas por fatores ambientais, gravidez, obesidade, diabetes *mellitus*, álcool e um número apreciável de medicamentos. É importante que os profissionais de saúde estejam familiarizados com os critérios diagnósticos destas entidades, nas diferentes fases da vida e diferentes formas de apresentação, bem como com a utilização de scores diagnósticos, cada vez mais consensuais.

Assim, contamos com a contribuição de um painel de médicos de várias especialidades que nos apresentam com clareza, a forma como cada uma delas encara os aspetos diagnósticos e as apresentações clínicas com que se deparam, face a um doente com valores de triglicéridos circulantes muito elevados. Um internista, uma gastroenterologista e uma pediatra de um centro de referência para doenças hereditárias do metabolismo dão-nos as suas perspetivas desta situação desafiante.

É sublinhado que a SQF impõe uma carga significativa aos doentes e cuidadores, afetando adversamente a saúde física e emocional, a situação profissional, os relacionamentos e a vida social, particularmente nas refeições. As pessoas com SQF geralmente apresentam várias comorbidades e sintomas a nível dos domínios físico, emocional e cognitivo. Os estudos publicados que avaliam a qualidade de vida destes doentes ilustram este impacto.

Estas pessoas são forçadas a seguir dietas muito rígidas com um teor de lípidos que nunca deve ultrapassar os 20 g/dia, a evitar alimentos de elevado índice glicémico e as bebidas com álcool, fatores que promovem a secreção de VLDL, que depois não conseguem degradar por défice da lipoproteína lípase (LPL), o defeito genético mais comum (~90% dos casos).

No último capítulo são apresentadas as terapêuticas atuais e as que poderão vir a estar disponíveis entre nós. Na SQF o tratamento tem sido suportado sobretudo pelas intervenções dietéticas, pois os fármacos disponíveis têm resultados limitados nos valores dos triglicéridos (geralmente abaixo dos 20% de redução) e na morbilidade. O volanesorseno, um oligonucleótido *anti-sense* contra a apoproteína CIII, está aprovado para utilização na Europa e esperamos que em breve esteja

disponível em Portugal. Os dados recolhidos nos estudos de Fase II e III confirmaram o potencial deste fármaco inovador para modificar o prognóstico das pessoas com SQF.

João Sequeira Duarte

*Presidente da Sociedade Portuguesa de Aterosclerose
Diretor do Serviço de Endocrinologia
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental
Lisboa*



Síndrome da quilomicronemia familiar, a visão do internista

Diogo Cruz

O QUE É A SÍNDROME DA QUILOMICRONEMIA FAMILIAR?

A síndrome da quilomicronemia familiar (SQF, ou hiperlipoproteinemia tipo 1 ou déficit de lipoproteína lipase) é uma doença genética rara (OMIM #238600), de transmissão autossômica recessiva. Foram já descritas várias mutações, todas elas afetando o metabolismo dos quilomicra^{1,2}. A prevalência mundial estimada é de um a dois indivíduos por milhão³.

Os genes cujas mutações se associam a esta síndrome são:

- Lipoproteína lípase;
- Apolipoproteína C-II;
- Apolipoproteína A-V;
- Fator da maturação da lipase 1;
- Proteína de ligação à lipoproteína de alta densidade ancorada ao glicosilfosfolinositol²;
- Destas, as mutações as associadas ao gene da lipoproteína lipase (LPL) são responsáveis por cerca de 90% dos casos e habitualmente cursam com valores de triglicéridos superiores aos das restantes mutações⁴.

Trata-se de uma doença do metabolismo dos quilomicra, onde mutações num destes genes, em homozigotia ou heterozigotia composta, impedem a normal *clearance* dos quilomicra, o que resulta em valores de triglicéridos séricos em jejum muito elevados, habitualmente dez vezes mais

altos do que os valores de referência, o que confere ao plasma um aspeto leitoso⁴.

Como se verifica nas restantes doenças do metabolismo lipídico, a alimentação e a atividade física têm um papel no fenótipo da doença. No entanto, na síndrome de quilomicronemia familiar, os aspetos relacionados com o estilo de vida não são obrigatórios para que as manifestações se desenvolvam, nem melhoram significativamente o quadro quando são alvo de intervenção⁵.

Clinicamente, o quadro clínico típico caracteriza-se por uma elevação marcada dos triglicéridos séricos, com valores habitualmente superiores a 880 mg/dl, associada a dor abdominal e elevado risco de pancreatite aguda, que pode repetir-se múltiplas vezes e acarretar elevada morbimortalidade. Associam-se outros sinais e sintomas, mais variados e inespecíficos. A confirmação diagnóstica definitiva realiza-se por teste genético, habitualmente no contexto de consulta de especialidade em lipidologia a nível hospitalar.

QUAIS SÃO AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA SÍNDROME DA QUILOMICRONEMIA FAMILIAR?

As manifestações clínicas justificam-se do ponto de vista da fisiopatologia pela limitação na *clearance* dos quilomicra característica da SQF¹.

Os sintomas que mais se destacam entre os doentes com SQF são a dor abdominal, que se

Tabela 1. Síntese dos sinais e sintomas na síndrome de quilomicronemia^{9,10}

Dor abdominal	Anemia
Pancreatite aguda recorrente	Fadiga
Hepatoesplenomegalia	Confusão mental
Vômitos e diarreia	Dificuldades de memória
Xantomas eruptivos	Depressão
<i>Lipaemia retinalis</i>	Rubor facial com ingestão de álcool
Proteinúria	

pode relacionar ou não com a pancreatite, e a pancreatite recorrente que pode evoluir para pancreatite crônica.

Além de os episódios de pancreatite aguda poderem ser fatais, a pancreatite crônica acarreta elevada morbidade pela insuficiência pancreática e diabetes associadas. Outras manifestações clínicas são: xantomas eruptivos do tronco e membros (em menos de 50% dos doentes); *lipaemia retinalis* (aspeto leitoso dos vasos da retina); hepatoesplenomegalia; atraso no desenvolvimento; náuseas; vômitos; artralguas; fadiga; sintomas neurológicos (irritabilidade, défice de memória, demência, depressão⁵⁻⁸) (Tabela 1).

ESTA SÍNDROME TEM IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA DOS DOENTES?

Para avaliar a sintomatologia e o seu impacto na qualidade de vida dos doentes com SQF foi realizado o estudo IN-FOCUS: um questionário *on-line* que reuniu as respostas de 60 doentes, o que permitiu destacar os sintomas múltiplos e heterogêneos experienciados por estes doentes¹¹. Entre 22 e 35% dos doentes referiram distensão ou dor abdominal, dispepsia, astenia ou fadiga; 42% tinham história de pancreatite aguda. Um terço dos indivíduos relatou ainda que a ameaça constante de um episódio de pancreatite aguda debilitante ou potencialmente fatal prejudicava gravemente o seu bem-estar. Mais de 90% dos doentes que integraram este estudo reportaram que o seu diagnóstico afetou as suas oportunidades e escolhas profissionais¹². 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 social¹³. As restrições alimentares ditadas pelas recomendações terapêuticas podem, assim, ter um impacto negativo na qualidade de vida⁶.

QUAIS OS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE QUILOMICRONEMIA?

A classificação dos valores de hipertrigliceridemia não é unânime para todos os autores.

Os valores de triglicéridos são considerados normais quando os valores se encontram abaixo de 150 mg/dl (embora alguns autores considerem o valor de 180 mg/dl). Valores entre os 175 e os 499 mg/dl são considerados como pertencentes à faixa da hipertrigliceridemia moderada¹⁴. A designação hipertrigliceridemia grave aplica-se no caso de os valores serem superiores a 500 mg/dl nas recomendações americanas¹⁴ ou 885 mg/dl nas recomendações europeias¹⁰.

Com base no estudo de Johansen, et al. propõe-se como limite de triglicéridos em jejum para o diagnóstico de quilomicronemia o valor de 880 mg/dl¹⁵.

O QUE SÃO OS QUILOMICRA?

Os ácidos gordos e os monoacilgliceróis que resultam da digestão dos triglicéridos na dieta são transportados para o interior dos enterócitos. No interior destas células são resintetizados em triglicéridos pela ação da enzimas acil-coenzima A: monoacilglicerol aciltransferase e acil-coenzima A: diacilglicerol aciltransferase 1 e 2. Os triglicéridos são depois agregados com a apoB48 para formar quilomicra. Os quilomicra são secretados para o ducto torácico de forma a integrar o plasma sanguíneo onde adquirem outras lipoproteínas como a ApoA-V e a ApoE. As apoC-II e apoC-III são de particular relevância para a sua *clearance* do plasma¹⁶.

Os quilomicra têm como função o transporte dos lípidos para os tecidos periféricos. Estas

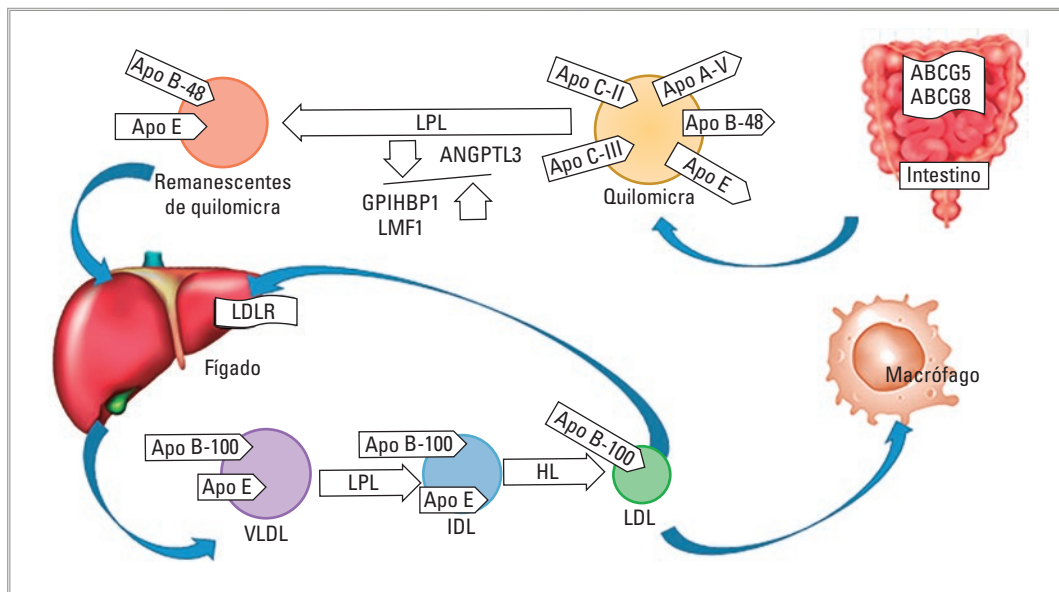


Figura 1. Metabolismo dos quilomicra (adaptado de Hegele, et al. 2020¹⁰).

lipoproteínas sofrem depois a ação de uma enzima, a LPL, que promove a hidrólise dos triglicéridos. A LPL está presente em diversos tecidos como o adiposo e os músculos cardíaco e esquelético^{10,16} (Fig. 1).

COMO SE FAZ O DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DA QUILOMICRONEMIA FAMILIAR?

O diagnóstico definitivo é baseado na presença de características clínicas sugestivas e confirmado através de um teste genético. Dada a sua raridade, o clínico necessita de um elevado grau de suspeição para a realização do diagnóstico.

O ponto de partida será o achado de triglicéridos em jejum acima de 880 mg/dl. No entanto, estes valores são habitualmente 10 vezes mais elevados do que o limite superior do normal em doentes com SQF, embora possam estar elevados mais de 100 vezes⁶.

Além dos dados semiológicos que podem estar presentes nestes doentes (ver ponto 2), existem aspetos laboratoriais sugestivos do SQF. O restante

perfil lipídico também pode fazer suspeitar de SQF. Um rácio de TG/CT maior que 5 e uma ApoB menor do que 100 mg/dl são compatíveis com a presença de quilomicronemia e VLDL de grandes dimensões⁵.

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 atividade^{5,6}. Níveis de atividade enzimática abaixo dos 20% são sugestivos de SQF⁹.

Atualmente, o teste genético é o *gold standard* diagnóstico.

OS DOENTES COM SÍNDROME DA QUILOMICRONEMIA FAMILIAR TÊM EVENTOS CARDIOVASCULARES PRECOSES?

A reduzida prevalência desta doença a par da existência de numerosos outros fatores de risco cardiovascular tornam difícil estabelecer uma relação causal definitiva entre a SQF e eventos

cardiovasculares precoces. Os portadores de SQF possuem elevadas concentrações de quilomicra em jejum, mas habitualmente não desenvolvem aterosclerose prematura, provavelmente pelo elevado tamanho dos quilomicra, que impede as partículas de atravessarem a barreira endotelial, processo-chave na aterogênese¹⁰.

O colesterol LDL, colesterol HDL, ApoB e VLDL são habitualmente baixos nos doentes com SQF. Este facto salienta uma característica metabólica fundamental ao SQF: dada a ausência ou mínima atividade da LPL, há um défice de conversão das partículas ricas em TG a formas remanescentes, capazes de penetrar o endotélio. Embora existam diferentes genes mutados em associação a esta síndrome, os valores de colesterol total são igualmente elevados nos doentes com mutação da LPL e dos restantes genes¹⁷.

TODOS OS DOENTES COM TRIGLICÉRIDOS SUPERIORES A 1000 MG/DL TÊM SÍNDROME DA QUILOMICRONEMIA FAMILIAR?

Considerando que a prevalência mundial da SQF é de um a dois indivíduos por milhão, podemos cogitar que a maioria das hipertrigliceridemias graves terão outra etiologia⁷. Na verdade, a maioria das síndromes quilomicronémicas ocorre num contexto de predisposição genética em combinação com um ou mais fatores agravantes³.

Em todas as situações, nas quais mesmo que assintomático se detete quilomicronemia (triglicéridos > 880 mg/dl), deve ser sempre equacionada a hipótese diagnóstica de síndrome de quilomicronemia familiar, assim como a quilomicronemia multifatorial. Aspetos tais como a idade do diagnóstico, a frequência de ocorrência da dor abdominal e pancreatite, o índice de massa corporal, a variabilidade dos níveis de triglicéridos e a resposta à terapêutica convencional podem favorecer uma ou outra hipótese⁴.

A primeira abordagem deve passar por uma avaliação cuidada das causas secundárias para

hipertrigliceridemia (ver tabela 2^{9,14}). Estas são múltiplas e estão relacionadas com as alterações dos estilos de vida, mas também com patologias endocrinológicas, fármacos, entre outros.

DEVO FAZER UM TESTE GENÉTICO A TODOS OS DOENTES?

O teste genético será indicado nos doentes com critério diagnóstico de quilomicronemia (elevação dos triglicéridos em jejum superior a 880 mg/dl) e após a exclusão de causas secundárias de hipertrigliceridemia. A compensação/reversão destas causas e reavaliação laboratorial favorável pode reforçar a suspeita da etiologia secundária da hipertrigliceridemia. Colaço, et al. sugerem, com base na organização dos cuidados de saúde portugueses, que esta primeira fase possa ser levada a cabo a nível dos cuidados de saúde primários². A integração de um score publicado em 2018 por Moulin, et al. acelera o encaminhamento de casos com forte suspeita diagnóstica (score superior a 10 pontos) para consulta de especialidade hospitalar⁵. Os doentes com score inferior a 10 mas com uma má resposta à terapêutica da farmacologia instituída ou que tenham história de pancreatite recorrente devem também ser encaminhados. Após avaliação adicional em consulta de especialidade em lipidologia, pode ser feito o pedido de teste genético caso se justifique^{2,5} (Figs. 2 e 3).

QUAIS AS MEDIDAS FARMACOLÓGICAS?

O tratamento da hipertrigliceridemia tem dois objetivos distintos: a prevenção imediata da pancreatite em doentes com hipertrigliceridemia grave e a redução do risco cardiovascular global. Para atingir estes objetivos, além das medidas farmacológicas, as medidas modificadoras do estilo de vida são essenciais:

- Hábitos alimentares: restrição calórica, dieta hipolipídica, abstinência alcoólica;
- Exercício físico;
- Controlo do peso corporal¹⁸.

Tabela 2. Causas secundárias de hipertrigliceridemia

	Fármacos
Gravidez	
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 Bass et al, 2019¹; Warden et al., 2010²; Blom et al., 2018⁶; Hegele et al., 2020¹⁰.

Logicamente, a existirem outras causas de hipertrigliceridemia (ver ponto 8), estas também devem ser objeto de tratamento⁹.

No entanto, os doentes com SQF respondem de forma pouco eficaz às terapêuticas farmacológicas «convencionais». Apesar do cumprimento da dieta e programa de exercício, um estudo mostrou que 53% dos doentes mantinham-se sintomáticos¹¹.

O volanesorseno foi aprovado pela Agência Europeia do Medicamento para o tratamento da SQF confirmada geneticamente, como adjuvante à dieta em doentes adultos e com risco elevado de pancreatite, cuja resposta a dieta e a terapêutica de redução dos triglicéridos demonstrou ser inadequada. O volanesorseno é um inibidor da síntese da apoC-III de segunda geração que atua nos hepatócitos. É um oligonucleótido antissentido que

se liga seletivamente ao RNA mensageiro (mRNA) da apoC-III (inibidora da LPL), o que evita a sua translação, levando à sua degradação por uma ribonuclease¹⁹. A eficácia e a segurança do volanesorseno foi avaliada em dois ensaios de fase 3. No COMPASS, um ensaio aleatorizado, duplamente cego e controlado por placebo, 113 doentes com hipertrigliceridemia grave foram aleatorizados para administração de 300 mg de volanesorseno semanais vs. placebo por 26 semanas. O volanesorseno mostrou uma redução nos triglicéridos de 72,7%, assim como redução do risco de pancreatite aguda. O fármaco foi bem tolerado à exceção de uma elevada incidência de reações cutâneas no local de administração²⁰.

A ANGPTL3 tem um papel-chave na regulação dos triglicéridos em circulação, assim como dos níveis de colesterol através da inibição reversa da

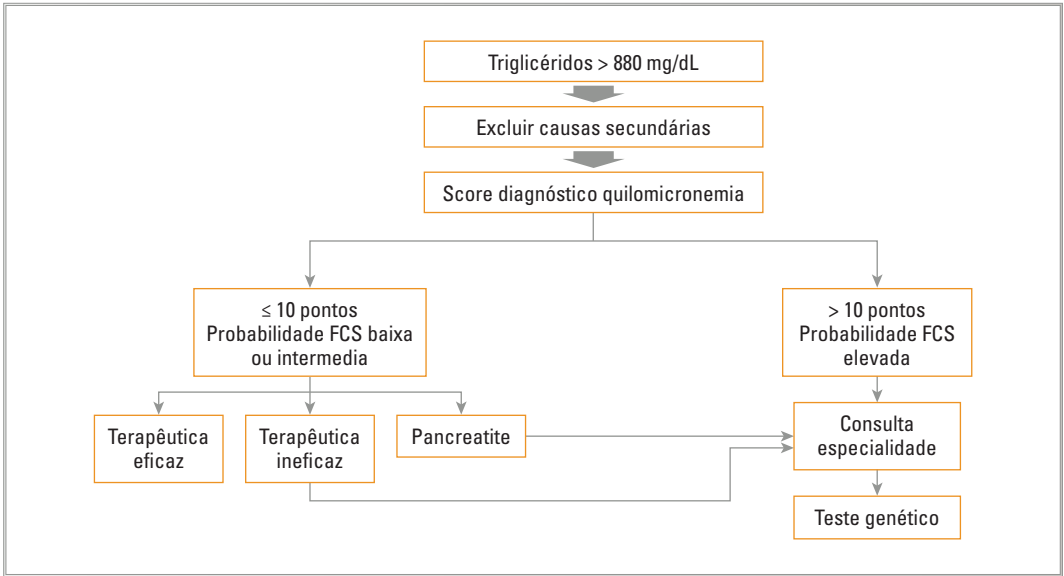


Figura 2.

HTG primária grave (Jejum TGs > 10 mmol/L ou 885 mg/dL)

Pré-seleção do doente em situação não aguda

1. Jejum de TGs > 10 mmol/L por três análises ao sangue consecutivas (+5)^a
Jejum de TGs > 20 mmol/L pelo menos uma vez (+1)
2. TGs anteriores < 2 mmol/L (-5)
3. Nenhum fator secundário (exceto gravidez^b e etinilestradiol) (+2)
4. História de pancreatite (+1)
5. Dor abdominal recorrente inexplicada (+1)
6. Sem história de hiperlipidemia familiar combinada (+1)
7. Sem resposta (Redução de TG < 20% a tratamento hipolipidémico (+1)
8. Início dos sintomas aos:
 - < 40 anos (+1)
 - < 20 anos (+2)
 - < 10 anos (+3)

FCS Score
 ≥ 10: FCS muito provável
 ≤ 9: FCS improvável
 ≤ 8: muito improvável

Figura 3.

LPL e da atividade enzimática das lípases endoteliais²¹. Assim, esta proteína tem sido um alvo de estudo para novas estratégias terapêuticas. Atualmente, estão em fase precoce de

desenvolvimento duas abordagens: o anticorpo monoclonal inibidor da ANGPTL3 evinacumab e o oligonucleótido antisentido para a «ANGPTL3» «IONIS-ANGPTL3-LRx».

BIBLIOGRAFIA

1. Baass A, Paquette MA-O, Bernard S, Hegele RA. Familial chylomicronemia syndrome: an under-recognized cause of severe hypertriglyceridaemia. *Journal of Internal Medicine*. 2019;4:340-8. 1365-2796 (Electronic).
2. Colaço I AF, Aguiar P, Cruz D, Bourbon M, Sequeira Duarte J, Teixeira Veríssimo M. Síndrome de Quilomiconemia Familiar: Algoritmo Diagnóstico. *RPMI*. 2021;28:369-77.
3. Warden BA, Minnier J, Duell PB, Fazio S, Shapiro MD. Chylomicronemia syndrome: Familial or not? *J Clin Lipidol*. 2020;14(2):201-6.
4. Paquette M, Bernard S, Hegele RA, Baass A. Chylomicronemia: Differences between familial chylomicronemia syndrome and multifactorial chylomicronemia. *Atherosclerosis*. 2019;283:137-42.
5. Moulin P, Dufour R, Averna M, Arca M, Cefalù AB, Noto D, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis*. 2018;275:265-72.
6. Blom DJ, O'Dea L, Digenio A, Alexander VJ, Karwatowska-Prokoczuk E, Williams KR, et al. Characterizing familial chylomicronemia syndrome: Baseline data of the APPROACH study. *Journal of Clinical Lipidology*. 2018;12(5):1234-43.e5.
7. Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia—current diagnosis and future therapies. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015;11(6):352-62.
8. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, Alexander VJ, Singleton W, Hughes SG, et al. Targeting APOC3 in the Familial Chylomicronemia Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(23):2200-6.
9. Chait A, Eckel RH. The Chylomicronemia Syndrome Is Most Often Multifactorial: A Narrative Review of Causes and Treatment. *Ann Intern Med*. 2019;170(9):626-34.
10. Hegele RA, Borén J, Ginsberg HN, Arca M, Averna M, Binder CJ, et al. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(1):50-67.
11. 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 Review of Cardiovascular Therapy*. 2017;15(5):415-23.
12. Ahmad Z, Halter R, Stevenson M. Building a better understanding of the burden of disease in familial chylomicronemia syndrome. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2017;10(1):1-3.
13. Davidson M, Hsieh A, Ahmad Z, Roeters van Lennep J, Stevenson M. Examining the High Disease Burden and Impact on Quality of Life in Familial Chylomicronemia Syndrome. *Atherosclerosis Supplements*. 2018;32:66.
14. 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. 2019;139(25):e1082-e143.
15. Johansen CT, Hegele RA. Genetic bases of hypertriglyceridemic phenotypes. *Curr Opin Lipidol*. 2011 Aug;22(4):247-53.
16. Hypertriglyceridemia: Pathophysiology, Role of Genetics, Consequences, and Treatment [Internet]. Updated 2019 Apr 23. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326743/>.
17. 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):920-927.e4.
18. Masson W, Rossi E, Siniawski D, Damonte J, Halsband A, Barolo R, et al. Severe hypertriglyceridemia. Clinical characteristics and therapeutic management. *Clin Investig Arterioscler*. 2018;30(5):217-23.
19. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(6):531-42.
20. Gouni-Berthold I, Alexander V, Digenio A, Dufour R, Steinhagen-Thiessen E, Martin S, et al. Apolipoprotein C-III inhibition with volanesorsen in patients with hypertriglyceridemia (COMPASS): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis Supplements*. 2017;28:e1-e2.
21. Hassan M. ANGPLT3: A novel modulator of lipid metabolism. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2017;2017(1):e201706.

Quilomicronemia familiar – visão do pediatra

Margarida Paiva Coelho e Esmeralda Martins

QUAL A APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA QUILOMICRONEMIA FAMILIAR EM IDADE PEDIÁTRICA?

A quilomicronemia familiar é uma doença rara a ultrarrara (incidência igual ou menor a 1 caso em cada 1.000.000 pessoas) devida a um erro inato do metabolismo das lipoproteínas, mais especificamente dos quilomicra.

Carateriza-se por hipertrigliceridemia grave em jejum (superior a 885 mg/dL) e deve-se a défice na lipólise e/ou *clearance* dos quilomicra. Os TG, colesterol e ácidos gordos provenientes da dieta são absorvidos e juntamente com outros compostos lipossolúveis constituem os quilomicra (QM). Em condições metabólicas normais, por ação da lipase endotelial, os QM fornecem os TG provenientes da dieta aos tecidos (fibras musculares e adipócitos) como fonte energética, enquanto os QM remanescentes são captados no fígado, sendo rapidamente metabolizados nas primeiras horas do período pós-prandial. Na ausência de atividade da lipoproteína lipase (LPL) ou de algum dos seus cofatores, os QM mantêm-se em circulação e acumulam-se no plasma¹.

A elevação acentuada dos níveis de TG em jejum (> 1000 mg/dl) pode provocar sintomas gastrointestinais, incluindo pancreatite grave. Até 25% dos lactantes com QMF pode ter episódios de pancreatite aguda. Lesão das veias retinianas

(lipemia retiniana) e aspeto lácteo do plasma sanguíneo, além de parestesias, dispneia e confusão podem surgir com valores acima de 2000 mg/dl. Outros sinais clínicos são xantomas eruptivos, presentes sobretudo nos joelhos, nádegas e braços, hepato e/ou esplenomegalia, má evolução ponderal, vômitos e náuseas. Alguns recém-nascidos apresentam alteração do estado geral e irritabilidade.

Os xantomas manifestam-se como pápulas e nódulos de coloração amarelada, isolados ou confluentes, predominantemente encontrados nas áreas de extensão dos membros e região glútea. Podem ter um halo eritematoso. As lesões podem ser pruriginosas e dolorosas, e o fenómeno de Koebner (aparecimento de novas lesões em locais de traumatismo) pode ser observado. O mecanismo para a formação do xantoma está provavelmente associado ao extravasamento de lipoproteínas circulantes para o tecido. Na derme, particularmente no tecido perivascular, os lipídios são fagocitados por histiócitos, constituindo-se em células xantomatosas ou espumosas (*foam cells*). Podem também acumular-se no interstício celular.

A *lipaemia retinalis* define-se pela observação à fundoscopia de vasos retinianos com aspeto esbranquiçado. Não se acompanha por défice visual.

A hepatosplenomegalia decorre da infiltração de macrófagos a nível do fígado e baço como

reposta à deposição de QM. Pode ser revertida com a redução dos valores de trigliceridemia.

No entanto, uma parte considerável dos diagnósticos na infância (incluindo no período neonatal) deve-se a achados incidentais de sangue com aspeto leitoso em extrações de sangue por outros motivos.

QUAL O PERFIL LIPÍDICO HABITUALMENTE ENCONTRADO AO DIAGNÓSTICO E COMO SE ESTABELECE O DIAGNÓSTICO DEFINITIVO DE QUILOMICRONEMIA FAMILIAR?

As lipoproteínas são complexos macromoleculares que permitem o transporte de lípidos no plasma; são essencialmente compostas por uma membrana simples de fosfolípidios, colesterol não-esterificado e apolipoproteínas que circundam triglicéridos (TG) e ésteres de colesterol. As suas diferentes densidades e composições (nomeadamente de lipoproteínas) conferem-lhes características distintas.

De notar que os TG produzidos de forma endógena encontram-se em circulação sob a forma de *very low density lipoproteins* (VLDL). Os hepatócitos sintetizam VLDL a partir de QM remanescentes, TG derivados dos ácidos gordos livres e incorporam apolipoproteína B100 (apoB-100) antes das partículas de VLDL entrarem em circulação. Por sua vez, os TG provenientes da dieta encontram-se nas QM associadas a apolipoproteína B-48 (apoB-48), que é utilizado como marcador específico de QM intestinal, dado que a síntese de apoB-48 é realizada apenas no enterócito enquanto a apoB-100 é sintetizada a nível hepático.

Desta forma, na quilomicronemia familiar podem-se encontrar níveis normais a baixos de VLDL, LDL e HDL, com níveis elevados de apoB-48. Na quilomicronemia não-familiar (multifatorial) é frequente encontrar-se também elevação de apoB-100. Na QMF existe também uma maior discrepância entre o valor de TG e o colesterol total (tendo em conta que a constituição de QM

é proporcionalmente mais rica em TG do que em colesterol em comparação com VLDL).

No entanto, o diagnóstico definitivo de QMF é apenas obtido através de estudos genéticos que confirmem a presença de variantes patogénicas em homozigotia ou heterozigotia composta do gene da lipoproteína lipase (LPL) ou dos genes que codificam para os cofatores da LPL (nomeadamente *APO C-II*, *APO A-V*, *LMF1* e *GPIHBP1*).

QUAIS AS DIFERENÇAS FENOTÍPICAS E IDADE DE APARECIMENTO DO SINTOMAS DIFERENTES GENES ENVOLVIDOS NA QMF?

A QMF resulta de alterações da utilização de QM ou VLDL, nomeadamente da LPL (95% dos casos), ou mais raramente devido a mutações no *APO C-II*, *APO A-V*, *LMF1* e *GPIHBP1*. Estes genes codificam respetivamente: apolipoproteína (apo) C-II, apoA-V, *lipase maturation factor 1* (LMF1) e *glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein (HDL)-binding protein 1* (GPIHBP1) (Tabela 1)¹.

Na generalidade, as patologias devidas a variantes patogénicas nos genes não-LPL possuem atividade LPL residual, o que significa que a quilomicronemia observada pode ser discretamente menos grave do que a observada no défice de lipoproteína lipase familiar (LPL). De realçar que a quilomicronemia familiar é uma patologia autossómica recessiva, no entanto, casos de heterozigotia no gene *LDL* justificam casos de hipertrigliceridemia moderada a grave (sobretudo na presença de fatores de risco extrínseco) mas não a síndrome de quilomicronemia familiar. Estima-se que a heterozigotia de *LDL* tenha uma prevalência de 1:600. Nestes casos, a autoevicção de alimentos com elevada carga calórica pode ser suficiente para atrasar as manifestações clínicas para a idade adulta.

Variantes em heterozigotia em genes de cofatores da LPL também estão relacionados com casos de hipertrigliceridemia multifatorial (nomeadamente, variantes no *LMF1*)³.

Tabela 1. Principais características dos genes responsáveis pela síndrome de quilomicronemia familiar

Doença (Gene)	Função	Hereditariedade Prevalência	Fenótipo lipídico
Lipase familiar (LPL)	Hidrólise dos TG e absorção dos ácidos gordos livres	AR 1/1000.000	↑↑↑↑ TG N/↓ CT e LDL ↑ VLDL
Défice apoproteína C-II (APO C-II)	Cofator fundamental da LPL	AR Ultrarrara	↑↑↑ TG N/↓ CT e LDL ↑ VLDL
GPIHBP1	Estabiliza ligação do QM à LDL e favorece a lipólise	AR Ultrarrara	
LMF1	Chaperone da expressão e conformação da LPL	AR Ultrarrara	
APO C-V	Estimulador da ação da LPL	AR Ultrarrara	↑↑↑ TG e VLDL N/↓ CT e LDL

AR: autossômico recessivo; TG: triglicéridos; VLDL: *very low density lipoproteins*; CT: colesterol total; LDL: *low density lipoproteins*; N: normal.

QUE OUTRAS CAUSAS DEVEM SER CONSIDERADAS NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE HIPERTRIGLICERIDEMIA GRAVE EM IDADE PEDIÁTRICA?

Apesar da hipertrigliceridemia grave (superior a 880 mg/dl) não ser um achado raro nos adultos, é infrequente em idade pediátrica e apenas uma pequena parte destes doentes terá síndrome de quilomicronemia familiar.

As alterações que condicionam hipertrigliceridemia estão listadas na tabela 2³. Relativamente às causas primárias de hipertrigliceridemia grave, o mais comum é serem causadas por mutações em heterozigotia no gene LPL.

A disbetalipoproteinemia é causada por déficit na *clearance* dos QM remanescentes, deve-se a defeitos na apolipoproteína E e habitualmente cursa com elevação semelhante de colesterol total (CT) e TG, com HDL normal. O diagnóstico definitivo obtém-se pela eletroforese de lipoproteínas (predomínio da banda β), razão VLDL: TG > 0,30 ou mutação em homozigotia no gene que codifica para ApoE2. Nos adultos pode manifestar-se com xantomas (joelhos, nádegas e cotovelos) e descoloração amarelo-alaranjada palmar, mas em

pediatria pode apresentar-se como exantema inespecífico.

No caso específico das lipodistrofias, pode-se observar elevação significativa dos TG e VLDL a partir da adolescência juntamente com o padrão de perda de massa gorda característico. As alterações do perfil lipídico não estão presentes desde o nascimento.

Mais comumente, a hipertrigliceridemia é de causa multifatorial, resultando de importantes influências epigenéticas e ambientais, em conjunto com a presença de fatores de risco genético. A introdução de agentes exógenos como fármacos (*second hit*) sobrepostas em indivíduos com fatores de suscetibilidade genética (variantes patogênicas no gene LPL ou LMF1). Os fármacos provocam trigliceridemia por múltiplos mecanismos como aumento da produção de VLDL, aumento da produção de Apo C-II ou inibição da atividade da LDL.

De realçar que a insulina é um potente indutor da atividade da LPL. Por isso, indivíduos com insulinoresistência grave (obesidade, síndrome metabólica), diminuição da insulina (diabetes mal controlada, cetoacidose diabética) têm *clearance* de QM e VLDL diminuída, resultando em hipertrigliceridemia.

Tabela 2. Causas de hipertrigliceridemia

Primária	Disbetalipoproteinemia Hipertrigliceridemia familiar Lipodistrofias congênitas Pseudo-hipertrigliceridemia (elevação do glicerol sérico) no déficit de glicerol-cinase Glicogenose tipo 1
Secundária (fatores exógenos)	Álcool Obesidade Síndrome metabólica Diabetes (não-controlada ou <i>de novo</i>) Gammopatias, neoplasias hematológicas Infecções graves como septicemia a microorganismos gram-negativo, infecção por VIH Doença hepática Doença renal Fármacos (corticoides, tiazidas, sertralina, antipsicóticos atípicos, contraceptivos orais, isotretinoína, β-bloqueadores, antirretrovirais ou quimioterápicos como L-asparaginase) Autoanticorpos anti-LPL

Uma nota para as causas autoimunes por presença de autoanticorpos anti-LPL ou anti-GPIHBP1, com perfil lipídico e consequente sintomatologia similar e tão grave quanto um quadro de déficit primário. A QM devida a causas autoimunes pode estar associada a outras doenças autoimunes. O diagnóstico far-se-á pelo doseamento destes autoanticorpos (sendo o seu valor absoluto não preditivo da gravidade).

QUAL O PAPEL DOS ESTUDOS GENÉTICOS EM CASOS CUJO DIAGNÓSTICO DERIVA DE ACHADOS INCIDENTAIS NA AUSÊNCIA DE SINTOMAS DE DOENÇA?

De acordo com a legislação portuguesa, na ausência de sintomas, os testes genéticos são considerados como pré-sintomáticos, pelo que o seu estudo só deve ser realizado se houver um benefício inequívoco para o seu portador. No caso de menores de idade, os testes não devem ser realizados se a patologia tiver apresentação apenas em idade adulta, sem intervenção ou cura eficazes.

No caso da quilomicronemia familiar, a presença de hipertrigliceridemia ainda que na ausência de outros sintomas, constitui uma base para

prosseguir na investigação genética, dado que é uma patologia com apresentação habitual antes da idade adulta e que o controlo da hipertrigliceridemia se acompanha de menor incidência de complicações da doença.

DEVERÁ SER EFETUADO RASTREIO DA CRIANÇA/ ADOLESCENTE NO CASO DE UM DOS PROGENITORES SER AFETADO? DE QUE TIPO?

Em criança descendente de um progenitor afetado, mesmo considerando que é uma doença autossômica recessiva, deverá ser realizado um doseamento de triglicéridos tão precocemente quanto possível, atendendo que podem ser tomadas diligências para minimizar o impacto da doença. Caso seja afetado, a hipertrigliceridemia estará presente desde o nascimento e o aconselhamento sobre o aporte alimentar poderá ser realizado de imediato. Apenas no caso de hipertrigliceridemia terá indicação para estudos genéticos.

Comparativamente às indicações de rastreio de dislipidemia em crianças de elevado risco e que devem realizar perfil lipídico aos dois anos de idade, os autores entendem que, na possibilidade

de quilomicronemia familiar, o doseamento de triglicéridos deverá ser antecipado para tão cedo quanto possível, conforme explicado acima.

De recordar que de acordo com a lei portuguesa (Decreto-Lei 12/2005 de 26 de janeiro), testes pré-sintomáticos devem ser solicitados por «um médico com a especialidade de genética e na sequência da realização de consulta de aconselhamento genético». No caso de menores, carecem de consentimento informado parental e preferencialmente com envolvimento da criança/adolescente de acordo com a sua autonomia. Os testes genéticos deverão ser apenas solicitados na presença de hipertrigliceridemia sugestiva de quilomicronemia familiar.

QUAIS AS PARTICULARIDADES DA GESTÃO NUTRICIONAL NAS DIFERENTES FAIXAS ETÁRIAS?

A base do tratamento da síndrome de quilomicronemia familiar é uma dieta pobre em gorduras. Isso implica iniciar precocemente uma dieta com conteúdo lipídico inferior a 10-15% das calorias totais, o que comporta vários desafios em idade pediátrica. O objetivo da terapêutica nutricional é reduzir os triglicéridos para valores inferiores a < 2000 mg/dl, preferencialmente otimizado para valores inferiores a 1000 mg/dl.

O principal desafio da dieta hipolipídica é simultaneamente considerar um adequado aporte energético, de ácidos gordos essenciais, vitaminas lipossolúveis e micronutrientes.

Nos primeiros meses de vida, há que considerar que cerca de metade das calorias ingeridas no leite humano são derivadas de gorduras, pelo que frequentemente é necessário reduzir ou suspender por completo o aleitamento materno. Em alguns casos, é necessário que o aporte dietético seja predominantemente feito à base de mistura de aminoácidos, o que implica controlo nutricional e analítico apertado pelo potencial de défices minerais e vitamínicos associados.

É possível, no entanto, suplementar a dieta com ácidos gordos de cadeia média dado que estes

atravessam diretamente para a circulação portal sem necessidade da ação da LPL para a sua absorção. Desta forma, não elevam o valor pós-prandial de triglicéridos. Podem ser indicados como aporte de 3-5% de energia.

Deve também ser tida em consideração a ingestão de 3-5% das calorias sob a forma de ácidos gordos essenciais (ω -3 e ω -6).

A formação dos cuidadores e dos doentes na seleção e composição alimentar (assim como em estratégias de confeção dos alimentos) é fundamental para a adesão terapêutica.

QUAIS AS TERAPÊUTICAS FARMACOLÓGICAS DISPONÍVEIS NESTA IDADE?

Na quilomicronemia familiar, os fármacos habitualmente usados na hipertrigliceridemia são ineficazes, sendo uma dieta pobre em gorduras a única terapêutica efetiva. A limitação da utilização de fármacos nesta patologia é também imposta pelo reduzido número de fármacos aprovados em idade pediátrica.

Os fibratos são agonistas dos recetores nucleares PPAR- α e favorecem a degradação dos TG e VLDL, pelo que são hipolipemiantes com utilização preferencial na hipertrigliceridemia. O seu uso generalizado em idade inferior a 18 anos não está aprovado, sendo apenas indicados em crianças com hipertrigliceridemia acima de 500 mg/dl ou com risco de pancreatite, não-responsivas a medidas dietéticas.

Apesar do tratamento adjuvante com ácidos gordos omega-3 (diminuem o conteúdo hepático de ácidos gordos, a síntese de TG e a libertação de VLDL) ou orlistat parecerem ter resultados promissores, mas não estão aprovados para uso em menores de idade na Europa.

O volanesorseno^{5,6} é um inibidor da síntese de Apo-C3 (via inibição da translação do mRNA) e parece promover a *clearance* dos quilomícra por via independente da LPL. Os estudos fase III demonstraram uma redução muito significativa dos triglicéridos com reduzidos efeitos adversos (trombocitopenia e efeitos relacionados com o local

da injeção). No entanto, os ensaios clínicos realizados até à data apenas incluíram adultos, e como tal a indicação aprovada pela Agência Europeia do Medicamento não contempla a população pediátrica, com diagnóstico genético confirmatório em risco de pancreatite e com resposta inadequada a terapêutica nutricional e terapêutica farmacológica habitualmente recomendada, em âmbito de ensaio clínico (em curso).

Em casos extremos de hipertrigliceridemia, sobretudo no período neonatal, foram usadas com sucesso a plasmaferese e exsanguíneo-transusão⁷.

QUAL O IMPACTO DA QUILOMICRONEMIA FAMILIAR NO CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO INFANTIL?

Existem casos de quilomicronemia familiar com apresentação sintomática precoce, incluindo quadro de malabsorção e má evolução ponderal. Nestes casos, após controlo da hipertrigliceridemia o crescimento habitualmente retoma o padrão esperado. Em termos de desenvolvimento, as sequelas neurossensoriais podem ser deletérias mas existem poucos casos descritos. A hospitalização frequente no caso de complicações pode também ter implicações no desenvolvimento psicomotor.

O tratamento com dieta muito restrita em gorduras tem efeitos potenciais no crescimento e desenvolvimento pubertário. O balanço do aporte calórico, de vitaminas lipossolúveis e micronutrientes pode ser complexo. Caso o crescimento seja afetado, pode estar indicada a suplementação adicional com ácidos gordos de cadeia média e até com maltodextrina.

QUAL O IMPACTO DA DOENÇA (E SEU TRATAMENTO) NA QUALIDADE DE VIDA E NO RISCO CARDIOVASCULAR FUTURO?

A hipertrigliceridemia relacionada com a quilomicronemia familiar comporta um risco cardiovascular futuro substancialmente inferior aos casos de hipertrigliceridemia secundária (pelo risco que a patologia de base confere) e ainda menor em relação aos casos de hipercolesterolemia (sobretudo do LDL). Adicionalmente, o grau de elevação dos TG não parece ter correlação com a magnitude do risco cardiovascular.

Este grande diferencial poderá ser explicado pelo tamanho de partículas em circulação, predominantemente de grandes dimensões, com dificuldade em penetrar a íntima e, portanto, baixo potencial aterogénico⁸.

BIBLIOGRAFIA

1. Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia—current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(6):352-62.
2. 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. *Journal of Clinical Lipidology.* 2018;12(4):920-7.e4.
3. Goldberg RB, Chait A. A Comprehensive Update on the Chylomicronemia Syndrome. *Front Endocrinol.* 2020;11:593931.
4. Chaudhry R, Viljoen A, Wierzbicki AS. Pharmacological treatment options for severe hypertriglyceridemia and familial chylomicronemia syndrome. *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 2018;11(6):589-98.
5. Tünnemann-Tarr A, Scharnagl H, Katzmann JL, Stürzebecher P, Laufs U. Familial chylomicronemia syndrome due to a heterozygous deletion of the chromosome 8 treated with the apoCIII inhibitor volanesorsen: A case report. *Medicine.* 2021;100(42):e27573.
6. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med.* 2019;381(6):531-42.
7. Valaiyapathi B, Ashraf AP. Hospital Management of Severe Hypertriglyceridemia in Children. *CPR.* 2018;13(4):225-31.
8. Leopold S, Zachariah JP. Pediatric Lipid Disorders. *Pediatr Ann [Internet].* 2021[cited 2022 May 7];50(3). Disponível em: <https://journals.healio.com/doi/10.3928/19382359-20210218-01>

Quilomicronemia familiar, a visão do gastroenterologista

Catarina O'Neill

COMO SE DEFINE A PANCREATITE AGUDA NA QUILOMICRONEMIA FAMILIAR?

A pancreatite aguda secundária a hipertrigliceridemia (PA-HTG) é a manifestação mais grave de quilomicronemia familiar (CMF) e o principal determinante de prognóstico, ocorrendo em 42% dos doentes^{1,2}. Embora muitos doentes apresentem episódios de pancreatite aguda (PA) durante a infância, noutros casos, a apresentação pode ser ligeira ou mais tardia e não são diagnosticados precocemente, aumentando o risco de novos episódios de PA. A PA-HTG pode ser complicada por necrose pancreática, disfunção multiorgânica e mortalidade entre 5-30% dos adultos e 5% nas crianças³.

A associação entre hiperlipidemia e PA foi descrita pela primeira vez por Speck em 1865, e desde então muitos estudos mostraram que a hiperlipidemia, especificamente a hipertrigliceridemia grave, pode ser uma causa de PA.

Foi definido que a hipertrigliceridemia é considerada a etiologia da PA, na ausência de outros fatores etiológicos e quando as concentrações de triglicéridos são > 1000 mg/dl, contudo este limite é arbitrário⁴. Nem todos os doentes com hipertrigliceridemia grave desenvolvem PA, e muitos doentes com hipertrigliceridemia grave nunca desenvolvem PA. A PA-HTG é responsável por até 9% de todos os casos de PA⁵. O risco de PA em doentes

com hipertrigliceridemia grave (≥ 1000 mg/dl) é 5%, e se muito grave (≥ 2000 mg/dl), este risco aumenta para 10 a 20%, o que é significativamente maior que o risco da população em geral de 0,5% a 1%³. Na maioria dos casos de PA-HTG verifica-se uma alteração preexistente dos lípidos além de um fator secundário, como diabetes *mellitus* com inadequado controlo metabólico, abuso de álcool, gravidez, hipotiroidismo, síndrome nefrótica ou medicamentos (estrogénios orais, tamoxifeno, corticosteroides, β -bloqueador, antirretrovirais inibidores da protease, imunossuppressores, isotretinoína, diuréticos, quelantes de ácidos biliares, sertralina, etc.).

Por outro lado, na CMF verificam-se níveis séricos extremamente elevados de triglicéridos devido a ausência ou diminuição da atividade da LPL (lipoproteína lipase) ou por deficiência dos cofatores de LPL, e pode ocorrer PA na ausência de outro fator precipitante identificado. Doentes com CMF apresentam triglicéridos em jejum > 1000 mg/dl e os níveis podem atingir > 15000 mg/dl.

Deve ser tido em conta que, perante níveis elevados de triglicéridos (> 500 mg/dl), a amilase sérica e também a lipase podem encontrar-se falsamente baixas, devido à interferência dos triglicéridos com o ensaio de determinação, sendo necessário manter um elevado nível de suspeição para o diagnóstico de PA-HTG¹. Nestes casos pode ser necessário realizar exames de imagem para confirmar o diagnóstico.

Até 50% dos doentes com CMF apresentam ainda episódios recorrentes de dor abdominal não associada a PA³.

QUAL A PATOGÊNESE DA PANCREATITE AGUDA SECUNDÁRIA A HIPERTRIGLICERIDEMIA NA QUILOMICRONEMIA FAMILIAR?

Na CMF, a PA é secundária a hipertrigliceridemia, contudo os mecanismos fisiopatológicos exatos não estão definitivamente esclarecidos, sendo este um tópico de discussão controverso.

Os quilomicra são compostos por triglicéridos (~86%), ésteres de colesterol, colesterol livre, fosfolípidos e apolipoproteínas na superfície⁶. Na CMF, por deficiência de LPL ou deficiência dos cofatores de LPL, os quilomicra não são normalmente hidrolisados pela LPL endotelial, acumulando-se. Sabe-se que os triglicéridos *per se* não são diretamente tóxicos, contudo, os elevados níveis de quilomicra aumentam a viscosidade sanguínea e podem causar obstrução dos capilares, compromisso do fluxo sanguíneo e consequente isquemia, nomeadamente a nível do pâncreas^{7,8}. Por sua vez, a lipase pancreática, uma enzima digestiva secretada pelo pâncreas exócrino, responsável pela hidrólise dos triglicéridos da dieta a nível do intestino delgado, mantém a sua função preservada na CMF⁹. De acordo com a teoria mais comumente aceite, avançada por Havel, a lipase pancreática liberta-se das células acinares pancreáticas lesadas, contactando com os quilomicra nos capilares que envolvem as células acinares e hidrolisando os triglicéridos, originando-se assim ácidos gordos livres em elevadas concentrações, que superam a capacidade de ligação à albumina^{8,10}. A peroxidação lipídica da membrana celular é um componente importante da lesão das células pancreáticas mediada pelos ácidos gordos livres. Adicionalmente, os ácidos gordos livres podem também induzir ativação de tripsinogénio e dano a células acinares, através da libertação anormal de cálcio do citosol⁹.

Este dano inicial é perpetuado com libertação adicional de enzimas pancreáticas na corrente

sanguínea, provocando mais hidrólise de triglicéridos e acumulação de ácidos gordos livres, o que agrava a inflamação sistémica⁹.

Muito provavelmente, as várias teorias descritas contribuem em algum grau para o desenvolvimento da PA-HTG na CMF, no entanto será necessária mais investigação na área para esclarecer o mecanismo fisiopatológico exato implicado.

QUAL A ABORDAGEM DO DOENTE COM PANCREATITE AGUDA SECUNDÁRIA A HIPERTRIGLICERIDEMIA NA QUILOMICRONEMIA FAMILIAR?

Os procedimentos diagnósticos e terapêuticos iniciais na PA-HTG devem seguir as recomendações estabelecidas para a abordagem da PA de qualquer etiologia, incluindo hidratação endovenosa intensiva, analgesia e pausa alimentar. Deve ser realizada uma anamnese e exame objetivo completo para identificar possíveis causas secundárias concomitantes. Os sinais de agravamento clínico devem ser precocemente detetados, para se escalam apropriadamente os níveis de cuidados e se minimizarem as disfunções de órgão e sequelas.

Adicionalmente, deve alcançar-se uma redução do nível sérico de quilomicra com o objetivo potencial de evitar a continuação do dano pancreático. Para este propósito, as opções terapêuticas incluem abordagem nutricional, insulina endovenosa e a aférese terapêutica. Existem outras terapêuticas com benefícios incertos, nomeadamente a heparina. Os agentes hipolipemiantes orais podem ser introduzidos após a fase aguda, embora sejam menos eficazes na CMF.

Em relação ao suporte nutricional, em doentes sem via oral, deve ser iniciada nutrição entérica por sonda nasojejunal com dieta hipolipídica ou nutrição parentérica contendo ácidos gordos de cadeia média (AGCM) e pobre em ácidos gordos de cadeia longa (AGCL)¹¹. Quando tolerada, podem iniciar dieta hipolipídica oral.

Em doentes com diabetes *mellitus* e glicémia não-controlada, a administração de insulina endovenosa pode ser benéfica. Esta pode ser mais

eficaz do que insulina subcutânea, é mais fácil titular e poderá ser administrada em infusão contínua em conjunto com solução de glicose 5%. Os níveis de triglicéridos devem ser monitorizados a cada 12 horas, a glicemia deve ser monitorizada a cada hora. O tratamento pode ser interrompido quando o nível de triglicéridos é inferior a 500 mg/dl, o que normalmente ocorre após alguns dias^{4,12}.

O papel da heparina não-fractionada na diminuição dos níveis de triglicéridos na PA-HTG é controverso e esta não é habitualmente utilizada em primeira linha. Pode ser usada isoladamente ou em conjunto com insulina. A heparina potencia a libertação de LPL agregada às células endoteliais, para a circulação. O aumento da LPL em circulação é apenas transitório e seguido de degradação intra-hepática da mesma, esgotando as reservas plasmáticas e resultando num aumento dos níveis de triglicéridos, além disso, tem um risco aumentado de hemorragia¹³. O seu uso não está estudado na CMF.

QUAL O PAPEL DA AFÉRESE TERAPÊUTICA NA ABORDAGEM DO DOENTE COM PANCREATITE AGUDA SECUNDÁRIA A HIPERTRIGLICERIDEMIA NA QUILOMICRONEMIA FAMILIAR?

A aférese terapêutica tem sido avançada como uma intervenção específica da PA-HTG. Neste tratamento, o plasma é separado do sangue (por filtração ou centrifugação), sendo substituído por um fluido de substituição (albumina ou plasma), e assim eliminando os triglicéridos em excesso. A evidência publicada que suporta o uso da aférese na PA-HTG é ambígua e de fraca qualidade, incluindo apenas séries de casos e estudos controlados não-aleatorizados, não estando disponível até ao presente nenhum estudo clínico aleatorizado.

Elevados níveis de triglicéridos na PA-HTG mostraram correlacionar-se com uma maior taxa de complicações locais, de falência de órgão persistente e com PA de gravidade moderada a grave segundo os critérios de Atlanta^{14,15}. A aférese,

ao conseguir remover rapidamente os triglicéridos em excesso, parece uma opção biologicamente plausível e atrativa para reduzir a gravidade da PA-HTG, além de reduzir citocinas inflamatórias¹⁶.

Pela maior frequência, na maioria dos estudos, foram investigados doentes com PA-HTG de causas secundárias, embora se antecipe que seja especialmente benéfico em doentes com CMF. Também durante a gravidez a aférese poderá ter um papel mais relevante, dado que outras terapêuticas frequentemente usadas estão contraindicadas.

Duas revisões sistemáticas, mostraram que a aférese é um tratamento muito eficaz na diminuição da concentração sérica de triglicéridos^{5,17}. Já os dados sobre eficácia da aférese focam-se sobretudo na melhoria de sintomas clínicos, particularmente da dor abdominal⁵, reportando escassa informação sobre o impacto da aférese nos parâmetros de gravidade da PA-HTG, nomeadamente falência de órgão, complicações locais. Dois estudos documentaram diminuição do score de APACHE II após aférese⁵. Dois estudos que reportaram informação sobre grupos de controlo que não receberam plasmaférese, não demonstraram uma diminuição significativa da mortalidade da PA-HTG face a abordagem conservadora⁵. Deste modo, com base na literatura disponível e na ausência de ensaios clínicos controlados e aleatorizados, não é possível concluir sobre a eficácia da plasmaférese na redução da gravidade e mortalidade da PA-HTG.

Este tratamento pode ter complicações associadas, nomeadamente reações anafiláticas, alérgicas, hipotensão, hipocalcemia, relacionadas com aceso vascular, depleção de fatores de coagulação¹⁸.

De acordo com a American Society for Apheresis (ASFA), a utilização da aférese na PA-HTG é considerada uma indicação na categoria III, ou seja, doenças nas quais o contributo específico da aférese não está completamente estabelecido, devendo a sua utilização ser baseada numa decisão individualizada. A ASFA faz uma recomendação forte para a utilização da aférese na PA-HTG grave, embora esta seja baseada em evidência de pouca qualidade¹⁶.

QUAIS AS ESPECIFICIDADES DA AFÉRESE TERAPÊUTICA NA ABORDAGEM DO DOENTE COM PANCREATITE AGUDA SECUNDÁRIA A HIPERTRIGLICERIDEMIA NA QUILOMICRONEMIA FAMILIAR?

O objetivo do tratamento deve ser a redução dos triglicéridos séricos para níveis ligeiros a moderados (< 1000 mg/dl), sendo atingindo em 49-97% após um único procedimento, nos restantes casos este alvo é atingindo após duas a três sessões⁸. O efeito da aférese é transiente, sendo essencial uma abordagem integrada para um efeito persistente.

Em alguns centros, a aférese é apenas usada em casos com PA-HTG grave, no entanto, outros centros incluem doentes com scores baixos de APACHE II⁸. Deve ser sobretudo equacionada em doentes com fatores de risco de mau prognóstico (Tabela 1)¹². A ausência de disponibilidade em todos os centros e os custos elevados podem limitar o seu uso.

Em alguns centros, a aférese é realizada precocemente no curso da PA-HTG, mas alguns autores recomendaram o seu uso apenas na ausência de melhoria com medidas conservadoras^{8,16}. Um estudo observacional de coorte incluindo 111 casos de PA-HTG, não mostrou diferença na mortalidade entre início precoce (< 36 horas após início da dor) ou início tardio de plasmaférese¹³. Esta decisão deve ser individualizada com base na resposta às medidas conservadoras otimizadas e estado clínico, mas entre as 24 e as 96 horas após o início de sintomas pode representar a melhor janela de oportunidade¹⁷.

Adicionalmente, não estão definitivamente estabelecidos os aspetos técnicos da aférese para esta indicação. A plasmaférese é a técnica mais usada, e atualmente recorre-se sobretudo à separação por filtração através de membranas, contudo, na CMF foi reportada eficácia comprometida devido à presença de grandes quantidades de quilomicra, podendo ser preferível optar pelo método de separação por centrifugação¹⁶. Também

Tabela 1. Fatores de mau prognóstico em doentes com PA-HTG

Sinais de hipocalcemia
Acidose láctica
Presença de dois ou mais critérios de SIRS (<i>Systemic inflammatory response syndrome</i>)
Sinais progressiva de disfunção de órgão ou disfunção multiorgânica

foi descrito com sucesso a aférese seletiva de lipoproteínas. Este método utiliza a separação do plasma através de membranas que impedem a passagem seletiva de lipoproteínas, evitando a necessidade de substituir todo o plasma humano como na plasmaférese¹⁶.

Também não estão disponíveis estudos comparativos que permitam recomendar o fluido de reposição mais adequado. Na maioria dos casos reportados foi utilizada uma solução de albumina e, alternativamente, pode ser utilizado o plasma fresco congelado, que poderia teoricamente potenciar a remoção de triglicéridos pois contém lipoproteína lipase. Em relação ao anticoagulante a utilizar também não existem dados disponíveis, podendo ser utilizado citrato ou heparina¹⁶. Um único estudo observacional de coorte incluindo 111 casos de PA-HTG encontrou uma redução significativa da mortalidade (1 vs. 11%), se usada anticoagulação com citrato em comparação com a heparina¹³.

A PANCREATITE AGUDA SECUNDÁRIA A HIPERTRIGLICERIDEMIA ASSOCIA-SE A UM PIOR PROGNÓSTICO?

A literatura existente sobre a gravidade da PA-HTG é escassa, alguns estudos apresentam limitações metodológicas e os resultados são heterogêneos, explicados, em parte, pela utilização de diferentes scores de gravidade de PA e variabilidade na forma de os reportar. Numa revisão sistemática, Carr, et al. selecionaram nove estudos

que comparavam a gravidade da PA-HGT com a PA por outras causas, dos quais apenas três não mostraram diferenças na gravidade ou *outcomes*⁵. Os restantes estudos sugeriram que a PA-HTG resulta num curso mais grave relativamente a PA por outras causas, determinada por, pelo menos, um *score* de gravidade. Doentes com PA-HTG demonstraram ter PA mais grave de acordo com o *score* de Atlanta^{19,20}, Balthazar^{19,20}, *score* de APACHE-II²¹, taxa de infeção²¹, necessidade de admissão em unidades de cuidados de intensivos¹⁵, mortalidade^{19,21}. Em doentes com PA-HTG, níveis mais elevados de triglicéridos (> 2648 mg/dl) associaram-se significativamente a maior taxa de complicações locais e a pancreatite de gravidade moderada e grave, segundo o *score* de Atlanta; foi verificada uma tendência para maior mortalidade¹⁴. Também de acordo com Nawaz, et al., na PA-HTG, a taxa de falência de órgão persistente (> 48 horas) correlacionou-se proporcional e independentemente com elevados níveis de triglicéridos, atingindo 48% em doentes com hipertrigliceridemia grave ou muito grave (vs. 17% sem hipertrigliceridemia)¹⁵.

Com base nos dados disponíveis, a PA-HTG parece ter um curso mais grave e ter pior prognóstico do que a PA por outras causas, no entanto, serão necessários mais estudos para avaliar esta hipótese.

A QUILOMICRONEMIA FAMILIAR ASSOCIA-SE AO DESENVOLVIMENTO DE PANCREATITE CRÔNICA?

A hipertrigliceridemia é uma etiologia de PA, mas o seu papel na etiologia da pancreatite crônica (PC) é controverso.

Até 50% dos doentes com CMF que apresentam níveis não-controlados de triglicéridos desenvolvem PA recorrente². Assim, aceita-se que a PC se possa desenvolver mais frequentemente nos casos com apresentação mais precoce, mais graves, prolongados e pouco controlados que sofrem episódios frequentes de PA, por acumulação de danos irreversíveis no parênquima pancreático²²⁻²⁴.

É preciso enfatizar que doentes com CMF e PA recorrente, mesmo os que apresentam o mesmo genótipo de LPL, podem apresentar cursos diferentes de doença, podendo não progredir para PC²². Os mecanismos subjacentes à progressão para PC não estão esclarecidos tal como na PC por outras etiologias. A percentagem de doentes com CMF que desenvolvem PC é desconhecida.

Alguns relatos de caso e séries de caso de CMF descrevem desenvolvimento de calcificações²³, insuficiência pancreática exócrina^{22,24} ou endócrina, incluindo diabetes tipo 3c^{23,24}. Sintomas como diarreia, flatulência, distensão abdominal e perda ponderal inexplicável podem apontar para o desenvolvimento de insuficiência pancreática exócrina. Esta ocorre quando se regista uma diminuição de 90% da produção de enzimas pancreáticas e a terapêutica de reposição de enzimas pancreáticas está indicada em cada refeição e lanche. Os doentes com CMF e PC devem manter as mesmas recomendações nutricionais descritas seguidamente¹¹.

O diagnóstico precoce da CMF e tratamento adequado são imperativos, no entanto desconhece-se se a progressão para PC pode ser prevenida pela implementação precoce destas medidas²².

QUAIS AS RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS PARA A QUILOMICRONEMIA FAMILIAR?

Na CMF, a única opção terapêutica eficaz para a diminuição dos triglicéridos (< 1000 mg/dl), resolução de hepatoesplenomegalia, dor abdominal recorrente, xantomas e prevenção de PA é a adesão a uma dieta hipolipídica estrita²⁵. Independentemente do cumprimento regular desta dieta, consumos pontuais de gorduras ou de álcool resultam num aumento acentuado de triglicéridos, colocando os doentes em risco de PA¹¹. Os doentes devem ser continuamente acompanhados por um nutricionista, permitindo melhorar a adesão continuada à dieta e evitar défices nutricionais¹¹.

As principais recomendações nutricionais (Tabela 2) e de estilo de vida são¹¹:

- Restringir a ingestão de lípidos para menos de 15-20 gramas por dia, ou para menos de 10-15% do total calórico diário;
- Utilizar AGCM como fonte calórica de lípidos. Estes são ácidos gordos saturados contendo 6 a 12 carbonos, que atravessam o intestino delgado diretamente para a circulação portal, não formando quilomicra, e são metabolizados pelo fígado. Óleo de AGCM contendo exclusivamente ácido caprílico e/ou capríco pode ser adquirido. Os AGCM também estão presentes naturalmente no óleo ou derivados de coco (embora também contenham AGCL);
- Cumprir a dose diária recomendada de ácidos gordos essenciais: ácido α -linoleico (ALA) e ácido linoleico (LA), devendo constituir 2-4% do total calórico diário. O ALA está presente nas sementes de chia, óleo ou sementes de linhaça, avelãs, feijões de soja ou tofu. Uma fonte de LA são cereais integrais;
- Suplementar vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) e minerais, sempre que necessário;
- Ingerir hidratos de carbono complexos e limitar hidratos de carbono refinados ou alimentos com adição de açúcar, pois os hidratos de carbono em excesso são metabolizados em gordura e contribuem para o aumento dos triglicéridos. Alimentos recomendados incluem vegetais, cereais integrais, leguminosas, fruta (apenas 1-4 porções por dia), laticínios magros;
- Ingerir proteínas magras, como claras, camarões, linguado, feijão, lentilhas, carne de aves magra (peito sem gordura ou pele);
- Evitar agentes que provocam aumento de triglicéridos, nomeadamente álcool e alguns medicamentos;
- Praticar 150 minutos por semana de atividade física moderada a intensa para manutenção do estado de saúde global.

Nos primeiros meses de vida, há que considerar que cerca de metade das calorias ingeridas no leite humano são derivadas de gorduras, pelo que frequentemente é necessário suspender o aleitamento materno. Na maioria dos casos, é necessário que o aporte dietético seja predominantemente feito à base de fórmulas poliméricas

Tabela 2. Alimentos a incluir e evitar em doentes com CMF

Alimentos a incluir na dieta	Alimentos a evitar na dieta
Vegetais	Álcool
Cereais integrais	Açúcares adicionados
Leguminosas	Sobremesas
Laticínios magros	Sumos de fruta e bebidas açucaradas
Proteínas magras	Sprays/óleos para cozinhar
Água	Alimentos contendo gordura

hipolipídicas/mistura de aminoácidos, o que implica controlo nutricional e analítico apertado pelo potencial de défices minerais e vitamínicos associados. Existem casos descritos em que foi mantido um baixo aporte de leite materno em associação com fórmulas hipolipídicas e/ou suplementação com ácidos gordos de cadeia média nos primeiros meses de vida¹¹.

QUAIS AS OUTRAS ESTRATÉGIAS PARA A PREVENÇÃO DE PANCREATITE AGUDA NA QUILOMICRONEMIA FAMILIAR?

O volanesorsen (Waylivra) é atualmente a única terapêutica especificamente aprovada pela Agência Europeia do Medicamento com indicação para doentes com CMF em risco de PA, refratários à dieta hipolipídica e terapêutica convencional²⁶.

Na CMF, agentes convencionais utilizados para o tratamento de hipertrigliceridemia grave como os fibratos, ácidos gordos omega-3 e niacina são normalmente ineficazes, porque o seu mecanismo de ação depende de uma via lipolítica dependente da LPL, cuja função está comprometida ou ausente na CMF^{1,3,25}. Evidência anedótica sugere que estes medicamentos podem ser úteis em doentes que não tenham total perda de função dos componentes da via lipolítica ou naqueles com um fator secundário concomitante para

a hipertrigliceridemia²⁵. Doentes com PA recorrente e níveis elevados de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) podem responder a terapêutica com fibratos, com uma redução ligeira dos triglicéridos plasmáticos, embora a resposta seja variável²⁷. A utilização de ácidos gordos omega-3 (ácido eicosapentaenoico e docosahexaenoico) em elevada dose (4-6 gramas/dia) foi descrito em séries de casos de CMF, com resultados inconsistentes^{11,25}. Se forem consumidos, a dose diária de lípidos deve ser ajustada em conformidade. O efeito da niacina não foi estudado na CMF, contudo, em indivíduos com aumento concomitante de quilomicra e VLDL pode reduzir os triglicéridos por diminuição das VLDL²⁵.

Relatos de caso isolados em doentes com CMF, indicaram que a administração de orlistat, um inibidor da lipase pancreática que, assim, minimiza a absorção intestinal de gordura, em conjunto com uma dieta hipolipídica, pode reduzir triglicéridos em jejum e evitar episódios recorrentes de dor abdominal e PA. Foi descrita a utilização da dose de 120 mg, antes das refeições²⁸. Durante a toma de orlistat, o incumprimento de dieta hipolipídica resulta no aparecimento de fezes gordurosas e flatulência devido à gordura não digerida e está recomendada a suplementação com vitaminas lipossolúveis.

A aférese terapêutica de manutenção tem sido usada em doentes com CMF e PA-HTG recorrente não-responsivos à dieta e à terapêutica médica, para manter níveis de triglicéridos ligeiros a moderados e prevenção de novos episódios de PA. Para esta indicação pode ser preferível a realização de aférese seletiva de lipoproteínas, como a plasmaférese por dupla filtração (DFPP), que permite a remoção de lipoproteínas de grandes dimensões ricas em triglicéridos por filtração por membrana, evitando a necessidade de substituir o plasma humano como ocorre na plasmaférese. Não foram realizados estudos comparativos entre a plasmaférese e a aférese seletiva de lipoproteínas. Um estudo com 10 doentes com PA-HTG recorrente (não apenas CMF) mostrou diminuição da incidência de PA após início de DFPP²⁹. As limitações ao seu uso por rotina incluem o elevado custo, o

efeito transitório e a falta de disponibilidade em todos os centros³. O seu uso poderá ser especialmente útil durante a gravidez³.

QUAL O IMPACTO DA GRAVIDEZ NA DOENTE COM QUILOMICRONEMIA FAMILIAR?

Na gravidez, consequentemente ao aumento do estrogénio, existem mudanças fisiológicas no perfil lipídico, como o aumento da produção hepática de VLDL e, consequentemente, o aumento dos níveis de triglicéridos³⁰. Contudo na CMF, por diminuição da capacidade lipolítica, estas alterações podem ser extremamente marcadas, especialmente no segundo e terceiro trimestres e manifestar-se com complicações graves como a PA-HTG. A PA é rara na gravidez (1:1000 a 1:12000), e quando acontece é mais frequentemente causada por litíase³¹. A PA-HTG na gravidez é definida se triglicéridos > 1000 mg/dl, contudo este é um valor arbitrário e não há valores seguros definidos. Casos de PA estão associados a complicações graves tanto para a mãe quanto para o feto, incluindo aumento do risco de parto prematuro, aborto espontâneo e mortalidade materna³. Estas doentes devem ter um acompanhamento multidisciplinar apertado para garantir o sucesso da gestação.

A dieta hipolipídica e o suporte nutricional com ácidos gordos omega-3 e AGCM são a base da terapia, mas é necessário um equilíbrio cuidadoso das necessidades nutricionais fetais e maternas. O uso de agentes hipolipemiantes, como fibratos e niacina, está contra-indicado e o uso de insulina e heparina permanece controverso⁴. A aférese terapêutica foi considerada segura e eficaz para o tratamento de emergência de PA-HTG durante a gravidez²⁹. Relatos de caso descreveram o uso da aférese terapêutica para prevenção secundária de PA-HTG em grávidas de elevado risco de PA, permitindo o nascimento de bebés saudáveis^{29,31}. Foram descritos os métodos de plasmaférese e aférese seletiva de lipoproteínas, realizados com uma frequência de uma a duas vezes por semana.

BIBLIOGRAFIA

- Gotoda T, Shirai K, Ohta T, Kobayashi J, Yokoyama S, Oikawa S, et al. Diagnosis and management of type I and type V hyperlipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19(1):1-12.
- Davidson M, Stevenson M, Hsieh A, Ahmad Z, Roeters van Lennep J, Crowson C, et al. The burden of familial chylomicronemia syndrome: Results from the global IN-FOCUS study. *J Clin Lipidol* [Internet]. 2018;12(4):898-907.e2. Disponivel em: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.04.009>
- Falko JM. Familial chylomicronemia syndrome: A clinical guide for endocrinologists. *Endocr Pract*. 2018;24(8):758-63.
- Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: Presentation and management. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(4):984-91.
- Carr RA, Rejowski BJ, Cote GA, Pitt HA, Zyromski NJ. Systematic review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A more virulent etiology? *Pancreatology* [Internet]. 2016;16(4):469-76. Disponivel em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2016.02.011>.
- Jacobsen A, Duffy E, Blumenthal RS, Martin SS. Clinical Review on Triglycerides [Internet]. American College of Cardiology. 2020. Disponivel em: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2020/03/03/15/08/Clinical-Review-on-Triglycerides>.
- Pirahanchi Y, Anoruo MD, Sharma S. Biochemistry, Lipoprotein Lipase. [Consultado a 30 de Maio de 2022] [Internet]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Disponivel em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537040/>.
- Valdivielso P, Ramirez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2014;25(8):689-94. Disponivel em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2014.08.008>.
- Yang F, Wang Y, Sternfeld L, Rodriguez JA, Ross C, Hayden MR, et al. The role of free fatty acids, pancreatic lipase and Ca²⁺ signalling in injury of isolated acinar cells and pancreatitis model in lipoprotein lipase-deficient mice. *Acta Physiol (Oxf)*. 2009;195(1):13-28.
- Havel RJ. Pathogenesis, differentiation and management of hypertriglyceridemia. *Adv Intern Med*. 1969;15:117-54.
- 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* [Internet]. 2018;12(4):908-19. Disponivel em: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.04.010>.
- Gelrud, Andres; Whitcomb DC. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis [Internet]. UpToDate. 2021. [Consultado a 22 de Maio de 2022] Disponivel em: <https://www.uptodate.com/contents/hypertriglyceridemia-induced-acute-pancreatitis>.
- Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Romozi K, Ponikvar R. Factors affecting outcome in acute hypertriglyceridemic pancreatitis treated with plasma exchange: an observational cohort study. *PLoS One*. 2014;9(7):e102748.
- Wang S-H, Chou Y-C, Shangkuan W-C, Wei K-Y, Pan Y-H, Lin H-C. Relationship between Plasma Triglyceride Level and Severity of Hypertriglyceridemic Pancreatitis. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(10):1-10. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163984>.
- Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, Slivka A, Whitcomb DC, Singh VP, et al. Elevated Serum Triglycerides are Independently Associated With Persistent Organ Failure in Acute Pancreatitis. *Off J Am Coll Gastroenterol | ACG* [Internet]. 2015; 110(10). Disponivel em: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2015/10000/Elevated_Serum_Triglycerides_are_Independently.24.aspx.
- Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aquil N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher* [Internet]. 2019;34(3):171-354. Disponivel em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jca.21705>.
- Click B, Ketchum AM, Turner R, Whitcomb DC, Papachristou GI, Yadav D. The role of apheresis in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol*. 2015;15(4):313-20.
- Kaplan A, Fridley JL. Therapeutic apheresis (plasma exchange or cytapheresis): Complications. UpToDate. 2021. [Consultado a 30 de Maio de 2022] Disponivel em: <https://www.uptodate.com/contents/therapeutic-apheresis-plasma-exchange-or-cytapheresis-complications>.
- Huang YX, Jia L, Jiang SM, Wang SB, Li MX YB. Incidence and clinical features of hyperlipidemic acute pancreatitis from Guangdong, China: a retrospective multicenter study. *Pancreas*. 2014;43(4):548-52.
- Yin G, Hu G, Cang X, Yu G, Hu Y, Xing M, et al. C-reactive protein rethinking its role in evaluating the severity of hyperlipidemic acute pancreatitis. *Pancreas*. 2014;43(8):1323-8.
- Deng L-H, Xue P, Xia Q, Yang X-N, Wan M-H. Effect of admission hypertriglyceridemia on the episodes of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2008;14(28):4558-61.
- Truningger K, Schmid PA, Hoffmann MM, Bertschinger P, Ammann RW. Recurrent acute and chronic pancreatitis in two brothers with familial chylomicronemia syndrome. *Pancreas*. 2006; 32(2): 215-9.
- Sisman G, Erzin Y, Hatemi I, Caglar E, Boga S, Singh V, et al. Familial chylomicronemia syndrome related chronic pancreatitis: A single-center study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* [Internet]. 2014;13(2):209-14. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1499-3872\(14\)60033-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1499-3872(14)60033-3).
- Krauss RM, Levy AG. Subclinical chronic pancreatitis in type I hyperlipoproteinemia. *Am J Med*. 1977;62(1):144-9.
- Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia-current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(6):352-62.
- Agency EM. Waylivra, INN-volanesorsen Summary of product characteristics. [Consultado a 30 de Maio de 2022].
- Santamarina-Fojo S. The Familial Chylomicronemia Syndrome. *Lipid Disord*. 1998;27(3):551-67.
- Blackett P, Tryggstad J, Krishnan S, Li S, Xu W, Alaupovic P, et al. Lipoprotein abnormalities in compound heterozygous lipoprotein lipase deficiency after treatment with a low-fat diet and orlistat. *J Clin Lipidol* [Internet]. 2013;7(2):132-9. Disponivel em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2012.11.006>.
- Grupp C, Beckermann J, Köster E, Zewinger S, Knittel M, Walek T, et al. Relapsing and Progressive Complications of Severe Hypertriglyceridemia: Effective Long-Term Treatment with Double Filtration Plasmapheresis. *Blood Purif* [Internet]. 2020;49(4):457-67. Disponivel em: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000506506>.
- Watts G, Morton K, Jackson P, Lewis B. Management of patients with severe hypertriglyceridaemia during pregnancy: report of two cases with familial lipoprotein lipase deficiency. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 1992;99(2):163-6.
- Michalova R, Mankova A, Vnucak M, Mikulova S, Nehaj F, Raslova K, et al. Therapeutic plasma exchange in secondary prevention of acute pancreatitis in pregnant patient with familial hyperchylomicronemia. *Biomed Pap* [Internet]. 2019;163(1):90-4. Disponivel em: <https://doi.org/10.5507/bp.2018.044>.



Quilomicronemia familiar: novos recursos terapêuticos

Patrício Aguiar

QUAIS SÃO OS OBJETIVOS DO TRATAMENTO DA QUILOMICRONEMIA FAMILIAR?

O tratamento da síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) pretende atingir quatro objetivos distintos:

- Prevenção da pancreatite, que ocorre em virtude dos níveis persistentemente elevados de triglicéridos (TAG);
- Redução do risco cardiovascular global;
- Diminuição do risco de desenvolvimento de esteato-hepatite não alcoólica;
- Melhorar a qualidade de vida dos doentes.

Na medida em que a SQF é caracterizada por aumento das concentrações de remanescentes de proteínas ricas em TAG, definem-se como alvos secundários de tratamento o colesterol LDL, o colesterol não-HDL e a apolipoproteína B (apoB)¹⁻³.

Com o intuito de atingir os primeiro e último objetivos preconiza-se uma redução dos níveis de TAG dos doentes para um nível inferior ao limiar de quilomicronemia significativa, ou seja, 750 a 885 mg/dl, com o intuito de diminuir o risco de pancreatite aguda e melhorar a qualidade de vida dos doentes^{4,5}. Não obstante, parece existir um contínuo de risco entre os níveis de TAG e a probabilidade de pancreatite aguda, iniciando-se para valores de TAG de cerca de 530 mg/dl⁶.

Embora um dos objetivos seja a redução do risco cardiovascular global, existe alguma

controvérsia sobre a ligação entre a SQF e o aumento do risco cardiovascular; a evidência sugere que esse mesmo risco é menor nos doentes com SQF, na comparação com os doentes com quilomicronemia multifatorial⁷.

QUAL O PAPEL DAS MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DE QUILOMICRONEMIA FAMILIAR?

A identificação e a remoção de fatores que possam agravar a hipertrigliceridemia são essenciais na avaliação dos doentes com SQF. A título de exemplo, deve ser aconselhada, sempre que clinicamente aplicável, a cessação do consumo de álcool, a otimização do controlo glicémico e a perda ponderal; acresce ainda a obrigatoriedade da revisão de todos os fármacos em curso com o intuito de, sempre que possível, suspender ou substituir por uma alternativa os medicamentos que agravem a hipertrigliceridemia³.

Do ponto de vista alimentar é aconselhável uma dieta com uma franca redução do consumo de lípidos para menos de 20-30 gramas por dia (ou seja, menos de 10-15% do aporte calórico devem ser provenientes deste consumo); não obstante, é essencial a manutenção do consumo de ácidos gordos essenciais (por exemplo, através do consumo de sementes de chia ou linhaça), bem como a suplementação de vitaminas lipossolúveis e minerais⁴.

Com o intuito de evitar uma dieta pobre em calorias e desnutrição, deve ser aconselhado o aumento do consumo de ácidos gordos de cadeia média (AG-CM); estes são absorvidos pelo intestino e ligam-se diretamente à albumina, alcançando o fígado através do sistema porta, onde são oxidados a cetonas, logo, não são incorporados nos quilomicrons e podem melhorar o sabor dos alimentos, bem como aumentar a saciedade; no entanto, não são uma fonte de ácidos gordos essenciais e podem causar desconforto gastrointestinal e conduzir a um estado de cetose⁸.

Pelo descrito, a adesão, a longo prazo, a uma dieta como a descrita é difícil e não impede a existência de sintomas, pelo que o aconselhamento contínuo é essencial no seguimento destes doentes.

SERÁ QUE OS FÁRMACOS DISPONÍVEIS PARA O TRATAMENTO DA DISLIPIDEMIA ATUAM NA SÍNDROME DE QUILOMICRONEMIA FAMILIAR?

Tal como descrito na fisiopatologia da SQF, esta tem a sua génese na diminuição quase absoluta da atividade da lipoproteína lípase (LPL), condicionada por mutações, em homocigotia ou heterocigotia composta, no gene da LPL ou numa das suas proteínas reguladoras ou cofatores⁹.

Os fármacos convencionais que atuam na hipertrigliceridemia, nomeadamente fibratos, estatinas, niacina e ácidos gordos ómega-3, dependem da existência de uma via lipolítica funcional, centrada na LPL; por conseguinte, o seu efeito em doentes com SQF é reduzido¹⁰.

Um dos principais mecanismos de ação dos fibratos é o aumento da lipólise de lipoproteínas ricas em TAG, quer através do aumento da atividade intrínseca da LPL ou da redução da apoCIII, um inibidor da LPL, pelo que terão uma eficácia muito reduzida em doentes com SQF¹¹. A niacina diminui a produção hepática de partículas de VLDL, o que não constitui o principal mecanismo fisiopatológico na SQF e este fármaco nunca foi avaliado especificamente neste conjunto de doentes, sendo a sua utilização muito limitada pelos seus efeitos

adversos¹⁰. De forma semelhante, as estatinas podem contribuir para redução dos TAG através da inibição da incorporação da apoB e dos triglicéridos nas partículas de VLDL, pelo que, do ponto de vista fisiopatológico, a sua utilização em doentes com SQF terá uma eficácia muito limitada¹².

Os ácidos gordos ómega-3 reduzem a produção hepática de VLDL e aumentam a *clearance* plasmática de quilomicrons através da inibição da apoCIII. A sua eficácia na redução dos TAG foi demonstrada em pequenas séries de doentes com quilomicronemia primária, mas não em ensaios clínicos com este objetivo e nesta população de doentes com SQF^{13,14}.

QUE EVIDÊNCIA SUPORTA A UTILIZAÇÃO DE PLASMAFERESE NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DE QUILOMICRONEMIA FAMILIAR?

A plasmaferese ou a troca plasmática têm sido descritas como eficazes na redução dos triglicéridos em doentes com quilomicronemia e pancreatite aguda; contudo, a demonstração de que estas técnicas se associam a melhores resultados em termos de duração do internamento em Unidade de Cuidados Intensivos ou hospitalar ou na prevenção de complicações associadas à pancreatite grave não foi demonstrada¹⁵⁻¹⁷.

Acresce ainda que na fase aguda da pancreatite, quando é suspensa a alimentação oral, são utilizadas as medidas de suporte adequadas e as causas secundárias e hipertrigliceridemia são abordadas, os níveis de TAG reduzem significativamente em cerca de 50%, mesmo sem recurso à plasmaferese¹⁸. Sendo assim, nas pequenas séries de casos e ensaios clínicos em que se compararam a plasmaferese com o tratamento conservador não foi demonstrado benefício claro na utilização da primeira^{15,19}.

Adicionalmente a plasmaferese é dispendiosa e requer um centro e profissionais especializados. Pelo descrito, a plasmaferese não é aconselhada por rotina pela maioria dos autores, com exceção feita a hipertrigliceridemia grave associada à gravidez em doentes com SQF⁴.

Tabela 1. Tratamentos em desenvolvimento para o tratamento da quilomicronemia

Classe	Fármaco	Mecanismo	Efeito metabólico	Aprovação
Inibidor apoCIII	Volanesorseno	ASO	↓ TAG	SQF
	Olezarsen	ASO		-
	ARO-APO C-III	siRNA		-
Inibidor ANGPTL3	Evinacumab	mAb	↓ colesterol LDL ↓ TAG	HF homozigótica
	ARO-ANG3	siRNA		-

ASO: oligonucleótido antisense; HF: hipercolesterolemia familiar; mAb: anticorpo monoclonal; siRNA: RNA de interferência; SQF: síndrome de quilomicronemia familiar.

QUE FÁRMACOS FORAM DESENVOLVIDOS NO PASSADO PARA TRATAMENTO DA SÍNDROME DE QUILOMICRONEMIA FAMILIAR?

A SQF em contexto de mutações da LPL foi a primeira doença para a qual foi aprovada, pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), terapia génica, alipogene tiparvovec.

O alipogene tiparvovec é uma terapêutica génica que utiliza como vetor um vírus adeno-associado (AAV) não-replicativo e não-integrante, desenhado para fornecer e expressar a variante humana do gene da LPL p.S447X, que é uma variante natural com ganho de função, encontrada em cerca de 20% dos caucasianos²⁰. Este fármaco é injetado, sob anestesia espinal, em múltiplos locais dos músculos dos membros inferiores, numa administração única²¹.

Nos ensaios clínicos de desenvolvimento ficou demonstrado que se tratava de uma terapêutica segura, com a maioria das reações adversas estando relacionadas com os locais de punção para administração do fármaco; embora fosse utilizada, em alguns dos ensaios, imunossupressão, não foram registados eventos adversos graves em relação com esta medicação concomitante²¹.

Após 12 semanas de tratamento, constatou-se uma redução significativa dos TAG em jejum, bem como da fração de TAG nos quilomicrons e da razão de TAG associada a quilomicrons/TAG totais no plasma no período pós-prandial. Contudo, após este período inicial constatou-se um

posterior aumento dos TAG para níveis semelhantes aos basais, associados à diminuição da expressão da LPL pelas células transfetadas (mesmo em doentes submetidos a imunossupressão)^{21,22}.

Nenhum dos ensaios foi especificamente desenhado para avaliar a eficácia em termos de qualidade de vida e eventos associáveis à doença, como pancreatites. No entanto, análises posteriores de comparação do período pré e pós-administração da terapia génica permitiram demonstrar uma possível redução nos episódios de pancreatite, na gravidade dos episódios e no número e duração das hospitalizações²¹.

Pelos resultados descritos de efeitos apenas transitórios, o programa de desenvolvimento do fármaco foi descontinuado em 2017, não se encontrando atualmente disponível para utilização³.

QUE NOVOS ALVOS ESTÃO A SER UTILIZADOS NO DESENVOLVIMENTO DE TRATAMENTOS?

Diversos novos tratamentos para doentes com SQF têm sido desenvolvidos (Tabela 1). Genericamente, podem dividir-se em fármacos que atuam diretamente no processo fisiopatológico através do aumento da atividade da LPL (Fig. 1) e fármacos que atuam noutros locais do metabolismo lipoproteico, mas que podem condicionar uma diminuição dos TAG e/ou dos quilomicrons.

Entre estes últimas encontram-se os inibidores da proteína microsomal de transferência de TAG (MTTP), como a lomipatida, os inibidores da

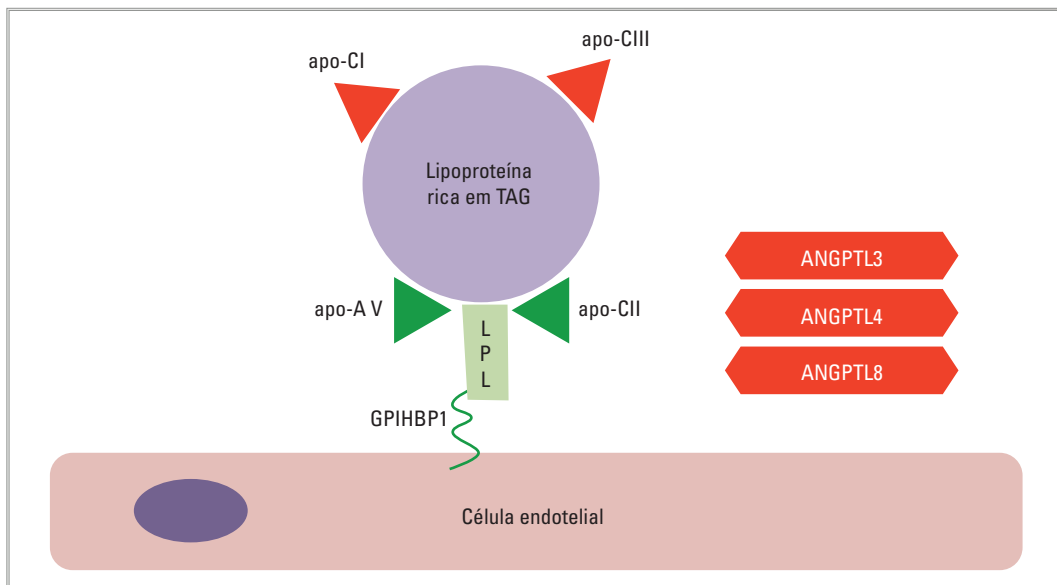


Figura 1. Proteínas reguladoras da lipoproteína lipase – a verde estão indicadas as proteínas ativadoras deste complexo enzimático; a vermelho estão indicadas a proteínas inibidoras.
 ANGPTL: angiopoietin-like protein; apo: apolipoproteína; GPIHBP1: glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1; LPL: lipoproteína lipase; TAG: triglicéridos.

diacilglicerol O-acetiltransferase (DGAT) e os RNA de interferência na síntese de apoB, como o mipomersen.

O inibidor da MTTP lomipatida, reduz a transferência dos TAG para lipoproteínas ricas em apoB, pelo que diminui os níveis pós-prandiais de TAG em cerca de 30-40%. Esta terapêutica encontra-se aprovada pela EMA para o tratamento da hipercolesterolemia familiar homocigótica; contudo, em Portugal, a avaliação efetuada pelo Infarmed não identificou valor terapêutico acrescentado – aspeto relacionado, em parte, com o perfil de segurança pouco favorável, com risco de aumento de progressão de esteato-hepatite²³. A experiência publicada em relação à utilização de lomipatida em doentes com SQF limita-se a um relato único de caso, no qual foi possível obter uma redução de 60-70% dos níveis plasmáticos de TAG, associada a diminuição do número de episódios de pancreatite, mas que condicionou, após 13 anos de tratamento, o desenvolvimento de fibrose hepática de etiologia não estabelecida,

que poderia estar possivelmente em relação com o mecanismo de ação do próprio fármaco²⁴.

O desenvolvimento clínico dos inibidores da DGAT tem sido muito limitado pelos frequentes efeitos adversos gastrointestinais, pelo que apenas se encontra publicada uma pequena série de seis casos de utilização de um destes agentes farmacológicos em doentes com SQF, onde se demonstrou uma redução de TAG de cerca de 70-80%, mas com os descritos efeitos adversos experienciados por todos os doentes, embora sem que motivassem descontinuações²⁵.

O mipomersen poderia diminuir os TAG por redução da produção e secreção de apo-CIII, mas o seu perfil de eficácia e segurança não permitiu a aprovação para uso clínico pela EMA e condicionou a descontinuação da sua utilização nos Estados Unidos da América²⁶.

Mais recentemente, os fármacos que aumentam a atividade da LPL através dos seus reguladores tornaram-se as principais estratégias terapêuticas em desenvolvimento para o tratamento da SQF.

Entre estas encontram-se os: inibidores da proteína semelhante à angiotensina 3 (ANGPTL3), um inibidor reversível da LPL; inibidores da transcrição da apo-CIII, apoproteína cuja função fisiológica parece ser o controle da função de estimulação da apo-CII na ativação da LPL (Fig. 1 Tabela 1)¹⁰.

QUE EVIDÊNCIA SUSTENTA A UTILIZAÇÃO DE FÁRMACOS INIBIDORES DA ANGPTL3 EM DOENTES COM SÍNDROME DE QUILOMICRONEMIA FAMILIAR?

A ANGPTL3 é uma proteína que, entre outras funções, inibe a atividade da LPL (Fig. 1) e da lipase endotelial, afetando o metabolismo das lipoproteínas.

Estudos da Genome Wide Association e outros estudos genéticos populacionais identificaram que as pessoas portadoras de variantes genéticas associadas a perda de função da ANGPTL3 apresentavam valores de TAG, colesterol LDL e colesterol HDL significante inferiores aos das pessoas não portadoras; alterações estas que se associavam a menor risco de doença cardiovascular^{27,28}.

Pelo descrito, os fármacos utilizados para inibição da ANGPTL3 condicionam a redução de TAG e de colesterol HDL pelo aumento da atividade da LPL e da lipase endotelial, respetivamente; o mecanismo pelo qual diminuem o colesterol LDL não é totalmente esclarecido. Duas estratégias farmacológicas distintas têm sido utilizadas na inibição da ANGPTL3: anticorpos monoclonais e inativação genética²⁹.

O evinacumab é um anticorpo monoclonal humano contra a proteína ANGPTL3, que deve ser administrado mensalmente por via endovenosa e que demonstrou uma redução de cerca 50% do colesterol LDL e dos TAG em doentes com hipercolesterolemia familiar (HF) homozigótica ou heterozigótica grave, o que permitiu a sua aprovação pela EMA para doentes com HF homozigótica^{30,31}. O evinacumab dispõe ainda de um ensaio de fase 2, duplamente-ocultado, em doentes com hipertrigliceridemia grave associada a, pelo menos uma, hospitalização prévia por pancreatite; embora se tenha demonstrado uma redução significativa dos TAG em doentes com síndrome

de quilomicronemia multifatorial, o mesmo não foi observado em doentes com SQF; postulou-se que poderiam ser necessárias doses mais elevadas de evinacumab em doentes com SQF³².

Duas estratégias de inativação genética da ANGPTL3 foram desenvolvidas, ambas tendo como alvo o RNA. A terapêutica com o oligonucleótido *antisense* vupanorseno demonstrou resultados iniciais favoráveis num ensaio de fase 2, em doentes com obesos, com diabetes tipo 2, esteatose hepática moderada e TAG > 150 mg/dl, em que se verificou uma redução de até 63,1% e 32,9% nos valores de TAG e de colesterol LDL, respetivamente³³; contudo, no ensaio de fase 3 em doentes com dislipidemia combinada, o efeito hipolipemiante foi apenas modesto e associado e um aumento das transaminases e da esteatose hepática, pelo que, no início de 2022, foi suspenso o programa de desenvolvimento deste fármaco.

Encontra-se também em desenvolvimento um fármaco com RNA de interferência para inibição ANGPTL3, ARO-ANG3. Um ensaio de fase 1 demonstrou eficácia na redução de TAG e colesterol LDL em doentes com HF heterozigótica, e foram iniciados recentemente ensaios clínicos em doentes com dislipidemia mista e HF homozigótica³⁴.

QUE FUTURAS ESTRATÉGIAS SE EQUACIONAM PARA INIBIÇÃO DA ANGPTL3?

Métodos mais custo-efetivos de inibição do ANGPTL3 estão em desenvolvimento em fases pré-clínicas, entre os quais se encontram a edição génica e a vacinação.

Como descrito previamente, existem variantes genéticas associadas a perda de função do gene ANGPTL3 que se associam a perfil lipídico e de risco cardiovascular mais favoráveis, pelo que a edição génica por CRISPR-Cas9 deste mesmo gene poderá constituir uma nova estratégia para tratamento. Os estudos iniciais em modelo murino de HF homozigótica demonstraram resultados promissores, embora seja necessária a melhoria do perfil de segurança antes que esta tecnologia possa ser utilizada em humanos³⁵.

O desenvolvimento de vacinas anti-ANGPTL3 também poderá vir a constituir, no futuro, uma nova estratégia terapêutica no tratamento da dislipidemia, com resultados preliminares favoráveis em modelo murino de HF e de obesidade, embora ainda com dificuldade na indução de uma resposta imune duradoura³⁶.

EXISTE ALGUMA TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA APROVADA ESPECIFICAMENTE PARA A SÍNDROME DE QUILOMICRONEMIA FAMILIAR?

Como previamente referido, a apo-CIII diminui a atividade da LPL (Fig. 1), através da redução da atividade da apo-CII, um cofator necessário ao funcionamento da LPL.

A única terapêutica aprovada pela EMA e especificamente indicada para doentes com SQF é um oligonucleótido *antisense* inibidor da apo-CIII, o volanesorseno; pelo seu mecanismo de ação, aumenta a atividade da LPL.

A segurança e eficácia do volanesorseno foi avaliada em dois ensaios de fase 3, o COMPASS e o APPROACH, este segundo especificamente desenhado para doentes com SQF, onde foram aleatorizados 66 doentes com SQF e TAG em jejum ≥ 750 mg/dl para 300 mg de volanesorseno por via subcutânea, semanalmente, durante 52 semanas vs. placebo. Foi obtida uma redução de TAG de 77% em comparação com os valores iniciais no grupo tratado com volanesorseno, ao invés de um aumento de 18% nos TAG no grupo placebo. A incidência de pancreatite aguda foi também reduzida durante o tratamento (um caso no grupo de intervenção e quatro casos no grupo placebo), embora o número reduzido de eventos não permita uma diferença estatisticamente significativa. O efeito adverso mais frequentemente reportado foi reação cutânea no local de administração da terapêutica (61% [n = 20 in 33] no braço volanesorseno, 30% [n = 20 in 66] todos doentes do ensaio); contudo, o aparecimento de trombocitopenia $< 100.000/\mu\text{l}$ ocorreu em 16 dos 33 participantes no grupo de tratamento

ativo, condicionando a interrupção da terapêutica em cinco dos doentes, que recuperaram após a suspensão e início de corticoterapia³⁷.

Um estudo aberto, de extensão do ensaio supracitado em doentes com SQF, denominado ReFOCUS permitiu demonstrar que os doentes que efetuaram volanesorseno apresentavam melhoria da qualidade de vida e sintomática, incluindo da esteatorreia e da dor pancreática³⁸.

Não foi avaliado especificamente o impacto desta terapêutica na redução do risco cardiovascular em doentes com SQF, mas, como referido previamente, a relação entre esta síndrome e o aumento do risco cardiovascular não se encontra totalmente estabelecida.

QUE OUTROS INIBIDORES DA APO-CIII ESTÃO EM DESENVOLVIMENTO PARA O TRATAMENTO DA SÍNDROME DE QUILOMICRONEMIA FAMILIAR?

Além do volanesorseno, outros fármacos inibidores da apo-CIII estão em fases mais precoces de desenvolvimento.

Olezensen é um oligonucleótido *antisense* de segunda geração produzido pela mesma companhia do volanesorseno, mas que difere deste por ser conjugado com N-acetilgalactosamina, o que permite uma eficiência muito superior na penetração nos hepatócitos, com doses muito inferiores e, em teoria, com menores riscos de efeitos adversos. Confirmando esta hipótese, no ensaio clínico de fase 1/2a não se constataram casos de trombocitopenia, pelo que está a decorrer um ensaio clínico de fase 3 para avaliação de segurança e eficácia deste fármaco em doentes com SQF³⁹.

Por fim, também se encontra em desenvolvimento um RNA de interferência dirigido à apo-CIII, o ARO-APO C-III. Os ensaios de fase 1 demonstraram eficácia de redução de cerca de 88% nos níveis de TAG em doentes com quilomicronemia, pelo que está em curso um ensaio de fase 3 em doentes com SQF com o intuito de avaliar a eficácia e segurança deste fármaco nesta população⁴⁰.

BIBLIOGRAFIA

1. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014;2(8):655-66.
2. 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 Review of Cardiovascular Therapy*. 2017;15(5):415-23.
3. Goldberg RB, Chait A. A Comprehensive Update on the Chylomicronemia Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11.
4. Falko JM. Familial Chylomicronemia Syndrome: A Clinical Guide for Endocrinologists. *Endocrine Practice*. 2018;24(8):756-63.
5. 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;275:265-72.
6. Lindkvist B, Appelros S, Regnér S, Manjer J. A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose. *Pancreatology*. 2012;12(4):317-24.
7. Paquette M, Bernard S, Hegele RA, Baass A. Chylomicronemia: Differences between familial chylomicronemia syndrome and multifactorial chylomicronemia. *Atherosclerosis*. 2019;283:137-42.
8. Ahmad Z, Wilson DP. Familial chylomicronemia syndrome and response to medium-chain triglyceride therapy in an infant with novel mutations in GPIIIBP1. *Journal of Clinical Lipidology*. 2014; 8(6):635-9.
9. 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. *Journal of Clinical Lipidology*. 2018;12(4):920-7.e4.
10. Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia—current diagnosis and future therapies. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015;11(6): 352-62.
11. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart J-C. Mechanism of Action of Fibrates on Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Circulation*. 1998;98:2088-93.
12. Ginsberg HN. Effects of Statins on Triglyceride Metabolism. *Am J Cardiol*. 1998;81(4A):32B-5B.
13. Pschierer V, Richter WO, Schwandt P. Primary chylomicronemia in patients with severe familial hypertriglyceridemia responds to long-term treatment with (n-3) fatty acids. *J Nutr*. 1995;125:1490-4.
14. Richter WO, Jacob BG, Ritter MM, Schwandt P. Treatment of primary chylomicronemia due to familial hypertriglyceridemia by ω -3 fatty acids. *Metabolism*. 1992;41:1100-5.
15. Ferreira DM, Lobo F, Fonseca JP, Afonso Mendes P, Aragão A, Ferreira M, et al. Hypertriglyceridemic Pancreatitis: Conventional Treatment Versus Therapeutic Plasma Exchange. *Medicina Interna*. 2017;24(2):98-105.
16. Izquierdo-Ortiz MJ, Abaigar-Luquin P. Severe hypertriglyceridaemia. Treatment with plasmapheresis. *Nefrologia*. 2012;32:417-8.
17. Syed H, Bilusic M, Rhondia C, Tavaría A. Plasmapheresis in the treatment of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: A community hospital's experience. *Journal of Clinical Apheresis*. 2010; 25(4):229-34.
18. Dominguez-Muñoz JE, Malferrtheiner P, Ditschuneit HH, Blanco-Chavez J, Uhl W, Büchler M, et al. Hyperlipidemia in acute pancreatitis. Relationship with etiology, onset, and severity of the disease. *Int J Pancreatol*. 1991;10:261-7.
19. Chen JH, Yeh JH, Lai HW, Liao CS. Therapeutic plasma exchange in patients with hyperlipidemic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2004;10:2272-4.
20. Rip J, Nierman MC, Ross CJ, Jukema JW, Hayden MR, Kastelein JJP, et al. Lipoprotein lipase S447X: a naturally occurring gain-of-function mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:1236-45.
21. Gaudet D, Méthot J, Kastelein J. Gene therapy for lipoprotein lipase deficiency. *Current Opinion in Lipidology*. 2012;23(4):310-20.
22. Carpentier AC, Frisch F, Labbé SM, Gagnon R, de Wal J, Green-tree S, et al. Effect of Alipegine Tiparovec (AAV1-LPLS447X) on Postprandial Chylomicron Metabolism in Lipoprotein Lipase-Deficient Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(5):1635-44.
23. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2013;381(9860):40-6.
24. Sacks FM, Stanesa M, Hegele RA. Severe Hypertriglyceridemia With Pancreatitis. *JAMA Internal Medicine*. 2014;174(3):443.
25. Meyers C, Gaudet D, Tremblay K, Amer A, Chen J, Aimin F. The DGAT1 Inhibitor LCQ908 Decreases Triglyceride Levels in Patients with the Familial Chylomicronemia Syndrome. *Journal of Clinical Lipidology*. 2012;6(3):266-7.
26. Furtado JD, Wedel MK, Sacks FM. Antisense inhibition of apoB synthesis with mipomersen reduces plasma apoC-III and apoC-III-containing lipoproteins. *J Lipid Res*. 2012;53:784-91.
27. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, O'Dushlaine C, Schurmann C, Gottesman O, et al. Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(3):211-21.
28. Romeo S, Yin W, Kozlitina J, Pennacchio LA, Boerwinkle E, Hobbs HH, et al. Rare loss-of-function mutations in ANGPTL family members contribute to plasma triglyceride levels in humans. *Journal of Clinical Investigation*. 2008.
29. Mohamed F, Mansfield BS, Raal FJ. ANGPTL3 as a Drug Target in Hyperlipidemia and Atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*. 2022;24(12):959-67.
30. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(8):711-20.
31. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, Baum SJ, Stroes ESG, Ali S, et al. Evinacumab in Patients with Refractory Hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(24):2307-19.
32. Rosenson RE, Gaudet D, Ballantyne CM, Baum SJ, Bergeron J, Kershaw EE, et al. A phase 2 trial of the efficacy and safety of evinacumab in patients with severe hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*. 2021;331:e293.
33. Gaudet D, Karwatowska-Prokopczuk E, Baum SJ, Hurh E, Kingsbury J, Bartlett VJ, et al. Vupanorsen, an N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to ANGPTL3 mRNA, lowers triglycerides and atherogenic lipoproteins in patients with diabetes, hepatic steatosis, and hypertriglyceridaemia. *European Heart Journal*. 2020;41(40):3936-45.
34. Watts GF SC, Scott R. Pharmacodynamic effect of ARO-ANG3, an investigational RNA interference targeting hepatic angiopoietin-like protein 3, in patients with hypercholesterolemia. *Circulation*. 2020;142(Suppl 3):15751.
35. Chadwick AC EN, Lv W, Musunuru K. Reduced blood lipid levels with in vivo CRISPR-Cas9 base editing of ANGPTL3. *Circulation*. 2018;137(9):975-7.
36. Fukami H MJ, Nakagami H, Hayashi H, Okadome Y, Matsunaga E. Vaccine targeting ANGPTL3 ameliorates dyslipidemia and associated diseases in mouse models of obese dyslipidemia and familial hypercholesterolemia. *Cell Rep Med*. 2021;2(11):100446.
37. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(6):531-42.
38. Arca M HA, and Soran H. 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.
39. Alexander VJ XS, Hurh E. N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to APO C-III mRNA, triglycerides and atherogenic lipoprotein levels. *Eur Heart J*. 2019;40(33):2785-96.
40. Clifton P SD, Baker J. Pharmacodynamic effect of ARO-APO C-III, an investigational hepatocyte-targeted RNA interference therapeutic targeting apolipoprotein C3, in patients with hypertriglyceridemia and multifactorial chylomicronemia. *Circulation*. 2020; 142(Suppl 3):12594.

