SÍNDROME DA QUILOMICRONEMIA FAMILIAR

**Dr. José Galvão-Alves (1), Dra Marta Lucia Carvalho Galvão-Alves (2),
Dra. Bruna Cerbino de Souza (3)**

1. Chefe da 18ª Enfermaria do Hospital Geral da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro
Professor Titular de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques
Professor Titular de Pós-graduação em Gastroenterologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro
Membro Titular da Academia Nacional de Medicina

2. Professora assistente da Fundação Técnico Educacional Souza Marques e da Pontifícia
Universidade Católica do Rio de Janeiro, secretária geral da Sociedade Brasileira do Pâncreas e
Chefe da Radiologia do Ambulatório Geral da Santa Casa da Misericórdia do RJ

3. Membro Titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia
Médica da rotina do Hospital Pró-Cardíaco-RJ
Docente da disciplina de Gastroenterologia da Universidade Estácio de Sá
Médica da 18ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro

INTRODUÇÃO

A síndrome da quilomicronemia familiar (SQF) é uma rara desordem genética autossômica recessiva que resulta de uma deficiência na atividade da enzima lipase lipoproteica (LPL), a qual é responsável por hidrolisar triglicerídeos (TG) dos quilomícrons e das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL). Os produtos de degradação dos triglicerídeos, ácidos graxos e glicerol, são absorvidos por tecidos como o adiposo e o muscular, nos quais são reesterificados e

armazenados, a fim de serem posteriormente utilizados como fonte de energia. A diminuição na atividade da lipase lipoproteica pode influenciar as concentrações dos lipídios plasmáticos, provocando graus variados de hipertrigliceridemia isolada ou associada à hipercolesterolemia.

De acordo com a classificação de *Fredrickson*, que distingue 5 tipos de hiperlipidemias primárias, tanto o tipo I, caracterizado pela elevação dos quilomícrons na circulação, quanto o tipo V, que cursa com aumento concomitante de VLDL e quilomícrons, se manifestam com hipertriglice-

ridemia severa.¹

Hipertrigliceridemia é responsável pela etiologia de cerca de 10% dos quadros de pancreatite aguda (PA), especialmente quando o nível sérico de triglicerídeos em jejum encontra-se acima de 1000 mg/dL.² *Murphy et al.* reportaram uma elevação no risco para PA de 4% a cada aumento de 100mg/dL de triglicerídeos séricos, mesmo diante de níveis inferiores a 1000mg/dL.³ Os pacientes inicialmente exibem sintomas comuns as outras etiologias de PA, no entanto, tendem a evoluir com maior gravidade, além das altas taxas de recidiva, elevando os custos relacionados à saúde. A síndrome da quilomicronemia familiar ou hiperlipoproteinemia tipo I é uma alteração monogênica, presente desde a infância, devendo ser suspeitada diante dos casos de retardo no crescimento, episódios recorrentes de pancreatite aguda, altos níveis de triglicerídeos séricos concomitante a baixos índices das demais lipoproteínas e frente à refratariedade ao tratamento farmacológico habitualmente adotado para o controle da hipertrigliceridemia. Trata-se de uma desordem incomum, porém de difícil diagnóstico e manejo, responsável por grande angústia, tanto para os portadores quanto para os responsáveis por seu cuidado. Felizmente, novos fármacos vêm sendo desenvolvidos, trazendo a promessa de um incremento em qualidade de vida para nossos pacientes.

GENÉTICA E FISIOLOGIA

A SQF é uma entidade rara, com uma prevalência estimada de 1 a cada 500.000 a 1.000.000 indivíduos⁴, sendo, reiteradamente, subdiagnosticada, em parte por seu caráter fortuito, mas também pelo fato de seus portadores serem oligossintomáticos, de modo que sua expressão clínica ocorra principalmente através das crises de pancreatite aguda.

Diversos polimorfismos envolvendo a lipase lipoproteica já foram descritos na literatura, enquanto uma menor proporção de indivíduos apresenta mutações em outros genes que também afetam o metabolismo dos quilomicrons, como o da apolipoproteína C2 (Apo C2), responsável pela ativação da LPL, apolipoproteína 5 (Apo 5), cofator na interação Apo 2 e LPL, proteína de ligação à lipoproteína de alta densidade ancorada em glicosilfosfatidilinositol 1 (PLADGFI1), que transporta LPL do interstício para o lúmen, e o fator para a maturação da lipase 1 (LMF1), necessário para a produção de LPL.⁵ Assim, tais mutações resultam em níveis elevados de triglicerídeos e quilomicrons circulantes (quilomicronemia), os quais contribuem para a hiperviscosidade plasmática, que por sua vez leva à isquemia tecidual. Diante deste quadro isquêmico, há uma mudança na via metabólica celular, de aeróbica para anaeróbica, provocando um aumento de

lactato e acidose, sendo esta um amplificador para a toxicidade dos ácidos graxos livres e a premissa para a auto-ativação do trip-sinogênio. Além desse mecanismo, postula-se que os triglicerídeos ligados aos quilomicrons, ao serem hidrolisados no leito vascular pancreático, libere altas concentrações de ácidos graxos livres que, ao exceder a capacidade de ligação à albumina plasmática, se auto agrupariam em micelas, as quais seriam responsáveis pelos danos às plaquetas, endotélio vascular e células acinares, contribuindo para este microambiente de isquemia e acidose.⁶ Assim, pacientes portadores da deficiência de lipase lipoproteica apresentam um risco idiossincrásico para episódios recorrentes de pancreatite aguda. Em um estudo retrospectivo com indivíduos que apresentavam hipertrigliceridemia severa (TG > 1000mg/dL), a incidência de PA foi de 20%.⁷

DIAGNÓSTICO

Ao exame físico, podem ser encontrados xantomas eruptivos, lesões cutâneas que resultam de uma deposição rápida de lipídios a nível dérmico, com inflamação secundária, as quais geralmente acometem as superfícies extensoras dos membros, nádegas e tronco, e habitualmente ocorrem quando os níveis séricos de triglicerídeos estão acima de 2000mg/dL. Outro achado característico

consiste na lipemia retinalis, aspecto branco leitoso dos vasos retinianos à fundoscopia. Hepatomegalia é frequentemente detectada.

Em indivíduos normais, a depuração de triglicerídeos do plasma ocorre 3 a 4 horas após a ingestão alimentar. Nos casos em que os níveis séricos de triglicerídeos persistem consideravelmente elevados (> 880 mg/dL) 12 a 14 horas após a última refeição, em pelo menos 3 mensurações diferentes, devesse aventar a hipótese de SQF. Ademais, a razão entre os níveis séricos de triglicerídeos e colesterol total acima de 5 (em mg/dL) traduz um aumento dos níveis de quilomicrons e VLDL e corrobora o diagnóstico.⁸

Causas secundárias para o aumento dos níveis de TG devem ser identificadas, como etilismo, diabetes descompensado, obesidade, gestação, hipotireoidismo não tratado, síndrome nefrótica, dieta hiperlipídica e uso de determinados fármacos — corticoides, resinas quelantes de sais biliares, betabloqueadores, antipsicóticos de segunda geração, antirretrovirais, estrógenos, tamoxifeno.

Tais fatores podem coexistir com a SQF e exacerbar a hipertrigliceridemia de base, porém costumam responder às terapias específicas, devendo ser adequadamente excluídos ou tratados.⁵ Os critérios diagnósticos da SQF encontram-se dispostos na **tabela 1**.

A complicação associada à maior morbimortalidade nesses pacientes é a pancreatite aguda recorrente, cuja taxa de mortalidade varia de 5-6% para os casos brandos, podendo

chegar a 30% naqueles que evoluem com falência multiorgânica persistente ou com complicações locais, como necrose do tecido pancreático ou formação de abscessos.⁹ Os

critérios diagnósticos para a pancreatite aguda independem de sua etiologia e, para tal, devem ser identificados pelo menos 2 dos 3 achados: presença de dor

abdominal em andar superior do abdome, podendo ser predominantemente epigástrica ou “em barra”, de início súbito, caráter persistente e de forte intensidade; elevação das enzimas pancreáticas — amilase e/ou lipase maior do que 3 vezes o limite superior da normalidade; alteração estrutural vista ao exame de imagem.

Hipertrigliceridemia severa e refratária	História clínica	Ausência de causas secundárias
TG em jejum > 880mg/dL E	História de pancreatite aguda OU	Abuso alcoólico Diabetes descompensado OU
Mínima/ausência de resposta à terapia padrão hipolipemiante	História de dor abdominal recorrente de etiologia não identificada	Medicamentos ou condições clínicas sabidamente relacionadas à hiperTG

Tabela 1: Critérios diagnósticos para a SQF. Elaborado a partir de: V. Chyzyk and A.S. Brown. Familial chylomicronemia syndrome: a rare but devastating autosomal recessive disorder characterized by refractory hypertriglyceridemia and recurrent pancreatitis. Trends in Cardiovascular Medicine. 2019. 1050-1738.

TRATAMENTO

O objetivo principal do tratamento da SQF é evitar os episódios recorrentes de pancreatite aguda e as complicações advindas dos mesmos. Como se trata de um defeito metabólico, tem-se como propósito reduzir a formação dos quilomicrons através da restrição do consumo dietético lipídico. A dieta hipolipídica é o pilar central da terapia destes pacientes, de modo que o total

de gordura ingerido deva ser inferior a 10-15% das calorias diárias (15 a 20g por dia).¹⁰ Entretanto, a despeito do controle adequado no aporte lipídico, significativa parcela desses indivíduos ainda manifesta PA.

Medicamentos comumente empregados no tratamento das dislipidemias, como fibratos, estatinas, niacina e ômega 3 não apresentam grandes efeitos no controle da hipertrigliceridemia desses pacientes, sendo mais eficazes na forma poligênica (hipertri-

gliceridemia mista ou tipo V).

A terapêutica das crises de PA consiste inicialmente em dieta zero, hidratação venosa adequada e efetiva analgesia. Casos mais severos, com curso mais prolongado, requerem suporte nutricional pela via enteral, de modo a evitar as consequências deletérias do estado hipermetabólico/pró-inflamatório.

Em pacientes com PA grave por hipertrigliceridemia, a plasmaférese foi empregada em alguns estudos, devido a capacidade potencial de rápida redução dos níveis de triglicerídeos e quilomicrons, no entanto, as evidências ainda são limitadas, necessitando de pesquisas robustas antes de se recomendar seu uso rotineiro na prática clínica. A insulina possui um efeito ativador da LPL, capaz de aumentar a degradação dos quilomicrons, porém, as mutações genéticas envolvendo a LPL se associam à resistência insulínica, anulando o efeito da droga, comumente empregada nos episódios de PA causados por outros tipos de hipertrigliceridemia.⁶

Novos medicamentos vêm sendo desenvolvidos, como o volanesorseno de sódio, um oligonucleotídeo antisense cuja função é de inibir a formação da Apo C3, proteína reguladora tanto do metabolismo dos triglicerídeos quanto da depuração hepática dos quilomicrons e outras lipoproteínas ricas em TG. Em outras palavras, a ligação seletiva do volanesorseno ao ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) da ApoC3 impede a tradução desta proteína, removendo assim

um inibidor da depuração de triglicerídeos e promovendo a ativação do metabolismo por via independente da LPL. Estudo recente realizado com 66 pacientes portadores de SQF e conduzido pela Universidade de Montreal obteve uma redução média de 70% nos níveis séricos de triglicerídeos com o uso do volanesorseno na dose de 285mg por semana, via subcutânea.¹¹

Trombocitopenia e reações no sítio de infusão representam os principais efeitos adversos dessa terapia, devendo ser instituído monitoramento frequente dos níveis plaquetários ao se iniciar o medicamento, bem como promover ajuste de dose ou contraindicar seu uso na vigência de trombocitopenia.

Diante do cenário devastador, representado por uma condição que impacta severamente a qualidade de vida, o status emocional e as relações sociais e empregatícias de seus portadores, essa nova terapia vem se mostrando efetiva e oferece a promessa de ganhos significativos no bem-estar global dos pacientes com SQF.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É de conhecimento geral que os níveis elevados de triglicerídeos estão associados a doenças cardiovasculares. No entanto, a hipertrigliceridemia, uma rara, porém bem estabelecida causa de pancreatite aguda, não

tem sido tão valorizada na Clínica Médica e Gastroenterologia.

Níveis de triglicerídeos acima de 1000 mg% acumulam um risco de PA em torno de 5%, enquanto que valores acima de 2000mg% elevam sua chance de ocorrência para 10-20%.¹² Portanto, em fase precoce de PA, devemos solicitar a avaliação lipídica pois, após um breve período de jejum, os níveis de triglicerídeos podem diminuir, inviabilizando o diagnóstico etiológico.¹³

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brahm A, Hegele RA. Hypertriglyceridemia. *Nutrients*. 2013 Mar;5(3):981-1001.
2. Papachristou GI, Machicado JD, Stevens T, Goenka MK, Ferreira M, Gutierrez SC, et al. Acute pancreatitis patient registry to examine novel therapies in clinical experience (AP-PRENTICE): an international, multicenter consortium for the study of acute pancreatitis. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(1):106–13
3. Murphy MJ, Sheng X, MacDonald TM, Wei L. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *JAMA Intern Med*. 2013 Jan;173(2):162–4.
4. 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.
5. V. Chyzhyk and A.S. Brown, Familial chylomicronemia syndrome: A rare but devastating autosomal recessive disorder characterized by refractory hypertriglyceridemia and recurrent pancreatitis, *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2019;1050-1738.
6. Pretis N, Amodio A, Frulloni L. Hypertriglyceridemic pancreatitis: Epidemiology, pathophysiology and clinical management. *United European Gastroenterol J*. 2018 Jun; 6(5):649-655.
7. Lloret Linares C, Pelletier AL, Czernichow S, et al. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas* 2008; 37: 13–2.
8. Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia—current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11(6):352–62
9. Forsmark CE, Vege SS and Wilcox CM. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2016; 375: 1972–1981.
10. Brown WV, Gaudet D, Goldberg I, Hegele R. Roundtable on etiology of familial chylomicronemia syndrome. *J Clin Lipidol* 2018;12:5-11.
11. Witztum JL et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial

Chylomicronemia Syndrome. N Engl J Med. 2019 Aug 8;381(6):531-542.

12. Aghdassi AA, Lerch MM. Acute pancreatitis associated with metabolic disorders, infectious diseases or drugs. In: Beger H et al. The Pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine, and surgery. USA: Wiley Blackwell. 2018: 10-23.
13. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadau D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. J Clin Gastroenterol. 2014; 48(3):195-203.