

# ¿Cuál es el abordaje actual del síndrome de quilomicronemia familiar?

## *What is the current approach to familial chylomicronemia syndrome?*

Dr. Juan Patricio Nogueira<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Investigador Adjunto del CONICET; Cátedra de Metodología de la Investigación, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina

### ¿QUÉ ES EL SÍNDROME DE QUILOMICRONEMIA FAMILIAR?

Es un trastorno hereditario autosómico recesivo que se caracteriza por un déficit grave del catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT) de origen intestinal, conocido como quilomicron (QM). El catabolismo de las LRT depende principalmente de la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL). Dicha enzima es responsable de la hidrólisis de triglicéridos (TG) en ácidos grasos libres; los TG pueden tener origen exógeno, o sea alimentario, o bien endógeno o hepático. El transporte de TG exógenos se realiza por intermedio del QM, que tiene a la apolipoproteína (apo)B48 como proteína constitutiva; en cambio, el transporte de TG endógenos se lleva a cabo por intermedio de una lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), que tiene a la apoB100 como apolipoproteína constitutiva.<sup>1</sup>

Fisiológicamente, la LPL tiene mayor afección por el QM que por la VLDL, en gran parte debido a que la mayor parte del tiempo lo transcurrimos en las etapas posprandiales y posabsortivas. Comprendiendo esta regulación fisiológica, entendemos mejor que el déficit grave de LPL altera en primer lugar el catabolismo del QM, y en segundo término, el catabolismo de la VLDL. A su vez, la regulación de la actividad de LPL depende de 2 factores inhibidores y 4 factores activadores. En la familia de los factores activadores destacamos a la apoA5, la apoC2, el glicosilfosfatidilinositol anclado

a lipoproteína de alta densidad-proteína de unión 1 (GPIHBP1) y el factor 1 de maduración de lipasas (LMF1); dentro del grupo de factores inhibidores encontramos a la apoC3 y a la proteína similar a la angiopoyetina tipo 3 (ANGPTL3).<sup>2</sup>

Los genes más frecuentemente afectados en el síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) son mutaciones con pérdida de sentido, corresponden a la LPL-1 y a la familia de activadores como: *APOC2*, *APOAV*, *LMF-1*, *GPIHBP-1*. Sin embargo, en cerca del 30% de los pacientes no se encuentra la variante causal.<sup>3</sup>

Entre las manifestaciones clínicas más características, podemos destacar: xantomatosis eruptiva del tronco y las extremidades, lipemia retinalis, dolor abdominal recurrente, pancreatitis aguda o recurrente y hepatoesplenomegalia. Además de estos signos y síntomas, el SQF puede ir acompañado de otras manifestaciones como esteatosis hepática, alteraciones gastrointestinales, trastornos cognitivos, pérdida de la memoria, confusión, fatiga, neuropatía periférica, alteraciones hematológicas (hiperviscosidad sanguínea, hemólisis, anomalías en el recuento de plaquetas con trombocitosis y trombocitopenia) y complicaciones psicosociales (ansiedad, depresión, deterioro de la calidad de vida, riesgo de exclusión profesional y social). Todos estos síntomas son explicados en gran parte por la acumulación de QM; esta fracción lipídica, al tener menor densidad, tiene a su vez mayor tamaño, lo que explica que se aumente la viscosidad sanguínea por su acumulación.

## ¿QUÉ PARÁMETROS PERMITEN DIFERENCIAR EL SQF DEL SÍNDROME DE QUILOMICRONEMIA MULTIFACTORIAL?

Entre estos síntomas, la pancreatitis es más característica o representativa del SQF. Un estudio de cohorte francés mostró una prevalencia de pancreatitis aguda del 50% en 30 pacientes con SQF (vs. 0% en el grupo control) y del 20% en 124 pacientes con síndrome de quilomicronemia multifactorial (SQM) (vs. 0.3% en el grupo control).<sup>4</sup>

La relación entre el SQF y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica no se comprende completamente. En el SQF, la aterosclerosis prematura parece poco frecuente, a diferencia del SQM en el que coexisten otras alteraciones lipídicas proaterogénicas. En una serie francesa, durante un seguimiento de 10 años, el grupo con SQM mostró un riesgo 10 veces mayor de ser hospitalizado por enfermedad cardiovascular, en comparación con el grupo control. Dichos hallazgos no se observaron en el grupo con SQF. Se ha visto que ciertas variables clínicas, como el índice de masa corporal (IMC) < 26 kg/m<sup>2</sup>, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) < 40 mg/dl o el inicio de la diabetes posterior al diagnóstico de un evento lipídico, son muy útiles para orientar el diagnóstico, actuando como parámetros de ajuste en casos dudosos.<sup>5</sup>

El lipograma electroforético es una herramienta cualitativa, útil para poner en evidencia la presencia de QM en el SQF, los cuales pueden visualizarse en diferentes estados de degradación. Este método, además, permite constatar si hay incremento de VLDL, lo cual indica la presencia de otro tipo de SQM. El gel de agarosa como soporte es el que menos interferencias ofrece en la electroforesis.

## ¿QUÉ UTILIDAD CLÍNICA TENDRÍA LA UTILIZACIÓN DEL PUNTAJE DE QUILOMICRONEMIA FAMILIAR?

Debido a que en la presentación clínica del SQF y del SQM se superponen en gran medida e incluyen pancreatitis aguda, dolor abdominal inexplicable, hepatoesplenomegalia, fatiga o alteraciones mentales, y a que algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos, puede haber un retraso de varios años desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico formal de SQF. El método de

referencia (*gold standard*) para diferenciar entre SQF y SQM es la prueba genética para los genes implicados en el SQF, pero esto es lento y costoso. Existe disponibilidad limitada de pruebas genéticas en los recursos del sistema sanitario. Esto puede retrasar el diagnóstico oportuno de SQF, lo que, en consecuencia, lleva a un retraso en la introducción de la terapia hipolipemiente.<sup>6</sup> En 2018, un comité internacional de expertos propuso el diagnóstico de SQF mediante la aplicación de un puntaje que incorpora 8 parámetros clínicos/biológicos, y diferenciar entre SQF y SQM.<sup>7</sup> representa una herramienta para identificar a los pacientes con un fenotipo de SQF; de esta forma, el comité propuso una puntuación de corte de 10 puntos para ayudar a diferenciar entre SQF y SQM, con sensibilidad y especificidad del 88% y el 85%, respectivamente, sobre la base de un grupo de pacientes caucásicos de Francia, Italia y Canadá, con predominio de la variante del gen LPL causal de SQF. A pesar de su utilidad potencial, la puntuación de SQF requiere una validación rigurosa que abarque una población divergente, incluido un grado variable de gravedad de la enfermedad, antecedentes étnicos y un perfil genético versátil para garantizar su fiabilidad y reproducibilidad. En un reciente trabajo inglés se validó el puntaje con 75 pacientes con SQF y 76 con SQM. En el umbral de puntuación SQF recomendado de 10 puntos, la sensibilidad y especificidad de este puntaje en la población del Reino Unido fueron del 96% y del 75%, respectivamente. El análisis de la curva de características operativas del receptor (ROC) arrojó un área bajo la curva (ABC) de 0.88.<sup>8</sup>

## ¿QUÉ UTILIDAD TIENE LA MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LPL?

Par establecer la actividad de LPL se puede medir la actividad in vitro de la enzima LPL en plasma posheparínico por método radiométrico, accesible a laboratorios especializados. Debido a que el método utiliza dos sueros activadores con apoCII y apoAIV, este método puede, a la vez, detectar la deficiencia de apoCII y apoAIV como posible causa del SQF. La determinación es específica, aunque en varios casos de hipertrigliceridemia grave la actividad de LPL no disminuye, lo cual sugiere que la causa podría residir en sus reguladores y no en la enzima misma. En un trabajo español reciente, teniendo en cuenta una buena relación de sensibilidad y especificidad, los resultados apuntan a un valor de

corte de 25.1 mU/ml.<sup>9</sup> La actividad de LPL en las cohortes de SQF y de SQM no se superponen en absoluto; las medianas de actividad de LPL en los grupos de SQM son al menos 35 veces mayores que las medianas en los grupos de SQF. Se ha tomado como valor de corte un 20% de la actividad de LPL como valor diagnóstico para el SQF. En pacientes con alta sospecha de SQF y en los cuales no se encuentra la confirmación genética, la actividad de LPL es determinante para el diagnóstico de SQF.

### ¿CUÁL SERÍA EL ALGORITMO DE ABORDAJE DEL SQF?

Consideramos que existe hipertrigliceridemia grave a partir de valores de TG > 885 mg/dl. En relación con el diagnóstico de SQF, recomendamos usar el puntaje de SQF, dado que con valores > 10 existe alta probabilidad de llegar al diagnóstico. El análisis genético es necesario y confirmatorio, aunque no excluyente de diagnóstico de SQF; se recomienda usar el panel de genes candidatos, como *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *LMF1* y *GPIHBP1*. Entre las complicaciones más graves del SQF se encuentran la pancreatitis aguda y la pancreatitis recurrente; no existe un umbral definido del valor de TG predictor de pancreatitis, pero niveles de TG superiores a 1000 mg/dl son de alto riesgo. Existen variables clínicas en las que podemos apoyarnos con el fin de facilitar el diagnóstico de SQF, principalmente en casos dudosos, como ser IMC < 26 kg/m<sup>2</sup>, colesterol asociado con LDL (LDLc) < 40 mg/dl e inicio de diabetes posterior al diagnóstico del evento lipídico; por lo tanto, recomendamos el uso de dichos parámetros clínicos. En casos dudosos, se recomienda la medición de la actividad de LPL; cuando esta es < 20%, es confirmatoria de SQF.

La primera medida higiénico-dietética en pacientes con SQF es la restricción del consumo de grasas a menos de 20 g/día; si bien es eficaz, se dificulta su mantenimiento en el tiempo. El uso de fibratos y omega-3 es necesario para distinguir la respuesta entre las dos grandes etiologías: SQF vs. SQM, dado que generalmente en la primera existe una hiporrespuesta absoluta, con un descenso del nivel de TG < 20%; en la segunda, en cambio, se obtienen respuestas > 20%. El tratamiento definitivo debe ser el oligonucleótido antisentido apoCIII (volanesorsen) debido a la eficacia en la reducción de los valores de TG > 70% y de los eventos de pancreatitis.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J* 41(1):99-109c, 2020.
2. Wen Y, Chen YQ, Konrad RJ. The regulation of triacylglycerol metabolism and lipoprotein lipase activity. *Adv Biol* 6(10):e2200093, 2022.
3. Goldberg RB, Chait A. A comprehensive update on the chylomicronemia syndrome. *Front Endocrinol* 11:593931, 2020.
4. Belhassen M, Van Ganse E, Nolin M, Bérard M, Bada H, Bruckert E, et al. 10-year comparative follow-up of familial versus multifactorial chylomicronemia syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 106(3):e1332-e1342, 2021.
5. Gallo A, Béliard S, D'Erasmus L, Bruckert E. Familial chylomicronemia syndrome (FCS): recent data on diagnosis and treatment. *Curr Atheroscler Rep* 22(11):63, 2020.
6. Jones A, Peers K, Wierzbicki AS, Ramachandran R, Mansfield M, Dawson C, et al. Long-term effects of volanesorsen on triglycerides and pancreatitis in patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS) in the UK Early Access to Medicines Scheme (EAMS). *Atherosclerosis* 375:67-74, 2023.
7. Moulin P, Dufour R, Aversa 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* 275:265-272, 2018.
8. Bashir B, Kwok S, Wierzbicki AS, Jones A, Dawson C, Downie P, et al. Validation of the familial chylomicronaemia syndrome (FCS) score in an ethnically diverse cohort from UK FCS registry: Implications for diagnosis and differentiation from multifactorial chylomicronaemia syndrome (MCS). *Atherosclerosis* 391:117476, 2024.
9. Rioja J, Ariza MJ, Benítez-Toledo MJ, Espíldora-Hernández J, Coca-Prieto I, Arrobas-Velilla T, et al. Role of lipoprotein lipase activity measurement in the diagnosis of familial chylomicronemia syndrome. *J Clin Lipidol* 17(2):272-280, 2023.