

RASSEGNA

LA SINDROME CHILOMICRONEMICA FAMILIARE

Familial chylomicronaemia syndrome

LAURA D'ERASMO¹, ALESSIA DI COSTANZO¹, MARCELLO ARCA¹

¹Dipartimento di Scienze Cliniche e Specialità Mediche, "Sapienza",
Università degli Studi di Roma

SUMMARY

Chylomicronaemia presents in two distinct primary forms. The first form is a very rare monogenic severe chylomicronaemia (FCS), characterized by the pathological persistence of chylomicrons in plasma, a very severe hypertriglyceridemia (HTG) with triglycerides levels (TG) >10 mmol/L (886 mg/dl), with or without episodes of abdominal pain and acute pancreatitis. It is due to the lack of lipoprotein lipase (LPL) function resulting from homozygous or compound heterozygous mutations in *LPL* gene and/or in its modulators: *APOC2*, *APOA5*, *LMF1* and *GPIHBP1*. The second form, the polygenic multifactorial chylomicronaemia syndrome (MCS), is equally characterized by a very severe hypertriglyceridemia (HTG) as FCS, but it is typically multigenic; it is caused by the cumulative burden of common and rare variants and can be exacerbated by secondary factors. The recognition and correct diagnosis of monogenic FCS is challenging and often difficult due to its rarity, the lack of specificity of signs and symptoms and the large overlap in phenotypic characteristics with MCS. However, the onset of HTG often appear earlier in life and the incidence of acute pancreatitis is more frequent in patients with FCS as compared with patient with MCS. Noteworthy, FCS subjects are those who need an early and correct diagnosis. Based on recent data, we discuss new developments in understanding the basis of chylomicronaemia, a challenging metabolic disorder for which there is an unmet clinical need.

Keywords: *Chylomicronaemia, hypertriglyceridemia, genetics, pancreatitis, therapy.*

Con un'incidenza stimata in tutto il mondo di uno o due individui per milione, la sindrome chilomicronemica familiare (*familial chylomicronaemia syndrome* o FCS) è una rara malattia ereditaria delle lipoproteine ricche in trigliceridi (TRLs)

(1). L'FCS si manifesta generalmente durante l'età infantile e la sua presenza è stata descritta in tutte le etnie, anche se una maggiore prevalenza è stata osservata in particolari aree geografiche quali il Quebec, a causa di un effetto fondatore. Con il termine chilomicronemia si intende un accumulo nel flusso sanguigno di chilomicroni i quali sono delle grandi particelle lipoproteiche ricche in trigliceridi (TGs) prodotte dagli enterociti dopo un pasto (1, 2). In condizioni fisiologiche, i chilomicroni vengono rapidamente eliminati

Indirizzo per la corrispondenza

Marcello Arca
Dipartimento di Scienze Cliniche
e Specialità Mediche, "Sapienza",
Università degli Studi di Roma
E-mail: marcello.arca@uniroma1.it

dal plasma grazie all'azione della lipoproteina lipasi (LPL), un enzima situato sulla superficie endoteliale del tessuto adiposo e muscolare, che idrolizza i TGs in acidi grassi e glicerolo. I chilomicroni vengono poi convertiti in chilomicroni *remnant*, che vengono a loro volta captati da specifici recettori cellulari (3). Nella FCS, una mancanza di funzionalità della LPL, principalmente causata da mutazioni nei geni coinvolti nella funzione LPL, altera marcatamente la *clearance* dei chilomicroni dal plasma. I primi casi descritti di FCS riguardavano soggetti omozigoti o eterozigoti composti per mutazioni nei geni *LPL* e apolipoproteina C2 (*APOC2*). Successivamente, mutazioni nei geni che codificano per apolipoproteina A5 (*APOA5*), fattore di maturazione della lipasi 1 (*LMF1*), glicosilfosfatidilinositolo ancorato alla proteina ad alta densità legante le lipoproteine 1 (*GPIHBP1*) sono stati identificati come causali di FCS (4-10). La genetica della chilomicronemia include primariamente forme monogeniche a trasmissione autosomica recessiva (FCS primaria o monogenica) associate tipicamente a mutazioni bialleliche in geni che codificano per gli enzimi di *check-point* chiave implicati nella lipolisi (nel gene *LPL* o nei geni che codificano fattori interagenti, tra cui *APOA5*, *APOC2*, *LMF1* e *GPIHBP1* (2, 11)). La chilomicronemia monogenica colpisce da una persona su 100.000 a 1.000.000 (2). Molto più comunemente, al contrario delle forme monogeniche, è possibile osservare una predisposizione genetica alla chilomicronemia che è la conseguenza dell'accumulo di fattori poligenici (chilomicronemia poligenica); questi sono rappresentati da molteplici varianti genetiche, sia comuni che rare, con piccoli effetti individuali sui livelli di trigliceridi che, accumulandosi, aumentano il rischio di sviluppare chilomicronemia

(2). Tuttavia, non tutti i soggetti con una predisposizione poligenica sviluppano la sindrome; infatti, nel caso della sindrome chilomicronemica multifattoriale (multifactorial chylomicronaemia syndrome o MCS), sono solitamente richiesti fattori secondari non genetici in grado di scatenare la comparsa di chilomicronemia (sindrome chilomicronemica multifattoriale o MCS). Questi includono diabete di tipo 1 o 2 scarsamente controllato (12-14), eccessiva assunzione di alcol (15-17), cattiva alimentazione, obesità, proteinuria, lupus eritematoso sistemico (LES), gravidanza (15-17) e alcuni farmaci quali estrogeni, tamoxifene, glucocorticoidi, beta-bloccanti e inibitori della proteasi (15-17). I meccanismi reali con cui questi fattori possono aumentare il rischio di chilomicronemia sono complessi; tra questi potrebbe essere implicato l'aumento della produzione di TRLs, in seguito a saturazione della piattaforma lipolitica, il cui funzionamento potrebbe essere compromesso in seguito ad una causa di natura genetica (15, 18). In alternativa, alcuni fattori possono direttamente down-regolare la lipolisi, amplificando così un danno parziale dovuto a fattori ereditari. Rispetto alla FCS monogenica, l'MCS sembrerebbe essere associata ad un quadro di minore gravità (2).

C'è comunque da sottolineare che, in una grande percentuale di pazienti con fenotipo simile ad FCS, non viene rilevata alcuna mutazione nei geni candidati, motivo per cui è possibile che in futuro vengano identificati ulteriori geni coinvolti nella patogenesi di questa malattia (19, 20). La complicanza più temibile associata alla sindrome chilomicronemica familiare è la pancreatite acuta (PA) (21). Tuttavia, rimane difficile identificare i pazienti con FCS che svilupperanno PA rispetto quelli che non lo faranno. La PA è comunque un evento molto pericoloso per la vita del

paziente, che determina la necessità di ospedalizzazione e, nei casi più gravi, si associa a morte. Le terapie ipolipemizzanti attualmente disponibili hanno un'efficacia limitata nei pazienti affetti da FCS in cui i livelli di trigliceridi circolanti si mantengono elevati nonostante i farmaci. Per tale motivo in questi pazienti sono necessarie misure preventive (alimentazione a basso contenuto in grassi) al fine di limitare l'elevazione della chilomicronemia post-prandiale ed evitare eventi potenzialmente catastrofici. Ad oggi, una preoccupazione degli specialisti del settore, è che possano mancare gli strumenti necessari per una diagnosi clinica chiara di FCS primaria monogenica. Come discusso precedentemente, l'FCS è molto rara e gli alti livelli di TG, che comunemente contraddistinguono i pazienti che giungono ai nostri ambulatori, sono più spesso dovuti a fattori multifattoriali e poligenici (sindrome chilomicronemica multifattoriale o MCS) (7, 22). Ciò determina che il raro fenotipo FCS possa essere facilmente confuso con un fenotipo MCS con conseguente ritardo nella diagnosi della forma più grave e soprattutto quando già si siano verificati eventi acuti quali l'AP. Considerata la gravità del quadro clinico, al momento attuale, esiste un notevole interesse scientifico nello sviluppo di nuove terapie per gestire la più severa FCS monogenica, quella associata a più elevata mortalità e morbilità (quali, in particolare, pancreatiti acute recidivanti). Studi clinici dimostrano come alcuni di questi farmaci abbiano mostrato risultati promettenti in grado di facilitare notevolmente la gestione clinica di questi pazienti migliorandone anche l'impatto sulla qualità della vita.

Obiettivo di questa rassegna, è quello di fornire un quadro completo in modo da aiutare il clinico nella diagnosi differenziale della chilomicronemia monogenica

e poligenica. Questo potrebbe aiutare a identificare i soggetti potenzialmente a rischio di complicanze da indirizzare presso i centri di secondo livello.

La sindrome chilomicronemica primaria

1. Definizione

La sindrome chilomicronemica familiare (FCS - chilomicronemia primaria o monogenica) è una rara malattia monogenica caratterizzata da una grave ipertrigliceridemia (HTG), con presenza di chilomicroni a digiuno e livelli di trigliceridemia (TG) >10 mmol/L (886 mg/dl) ed elevata incidenza di pancreatiti acute e mortalità. Presenta la classica ereditarietà autosomica recessiva, con stime pubblicate di prevalenza di ~1: 1.000.000 (cifra approssimativamente uguale alla prevalenza stimata per l'ipercolesterolemia familiare omozigote) (2, 15).

Il deficit di LPL (codifica dell'enzima lipoproteina lipasi (LPL); OMIM # 238600) e di ApoC2 (codifica dell'apolipoproteina C-II, l'attivatore di LPL, OMIM # 207750), sono le condizioni patologiche storicamente responsabili della sindrome, ma di recente sono state individuate mutazioni a carico di altri geni che regolano il catabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi (TRLs), tra cui *APOA5* (codifica dell'apolipoproteina AV, un attivatore di LPL; OMIM # 144650), *LMF1* (codifica del fattore di maturazione della lipasi 1; OMIM # 611761) e *GPIHBP1* (codifica della glicosil-fosfatidilinositolo-ancorata ad alta densità-lipoproteina-binding protein 1; OMIM # 612757), i quali sembrano ricoprire un ruolo importante nella genesi della sindrome. Gli individui omozigoti o eterozigoti composti per mutazioni con perdita di funzione ad ampio effetto a carico dei 5 geni sopra descritti, hanno un'atti-

vità della lipoproteina lipasi ridotta e/o assente, causa principale del tipico fenotipo clinico che si osserva in questi pazienti.

La *conditio sine qua non* per la definizione di FCS primaria, indipendentemente dalla sua eziologia e dalle sue conseguenze cliniche, è la persistenza patologica dei chilomicroni nel plasma dopo un periodo di digiuno di 12-14 ore (23). Negli individui con metabolismo normale, i chilomicroni vengono eliminati dal plasma entro 3-4 ore dal consumo di un pasto contenente grassi. La presenza di chilomicroni a digiuno è associata tipicamente a livelli di TG a digiuno >10 mmol/L; tuttavia, in questi soggetti, i trigliceridi possono raggiungere valori anche di 7000-8000 mg/dl. Gli individui con FCS presentano solitamente livelli di colesterolo totale (CT) aumentati, ma questo dato non indica la presenza di una dislipidemia a carattere misto in quanto l'aumento del CT, in questo caso, è legato alla quota di colesterolo contenuta nelle TRLs (quota che è marginale nelle situazioni di normo-lipidemia ma che in questi casi diventa significativa). Al contrario, i livelli di colesterolo HDL e colesterolo LDL sono tipicamente particolarmente bassi (2).

La manifestazione più grave della chilomicronemia primaria è la pancreatite acuta, associata a mortalità nel 5-6% dei casi che può avvicinarsi al 30% in sottogruppi selezionati con sintomi clinici particolarmente gravi. L'FCS primaria viene solitamente diagnosticata in età pediatrica (anche se è possibile l'evoluzione asintomatica fino all'età giovane adulta) proprio per la comparsa di dolori addominali ricorrenti e/o episodi di pancreatite acuta. Studi retrospettivi mostrano come almeno il 15% dei pazienti con HTG severa presenti storia di pancreatite acuta, con tassi di pancreatite a 5 anni in più del 3,5% dei casi (24). Purtroppo, al momento non è

chiaro quali siano i meccanismi con i quali l'HTG severa conduca alla pancreatite. Esiste probabilmente una correlazione tra il rilascio di acidi grassi liberi (FFA) dai TGs per opera della lipasi pancreatica e la pancreatite acuta; infatti, gli FFA, in quanto tossici, potrebbero condurre a necrosi dei capillari e delle cellule acinari del pancreas (25). Un'altra possibile ipotesi è che l'aumento della viscosità plasmatica, dovuta alla presenza di un maggior numero di chilomicroni nella microcircolazione pancreatica, contribuisca allo sviluppo della pancreatite: l'interruzione del flusso di sangue a livello dei capillari condurrebbe ad ischemia e conseguentemente ad acidosi. Quest'ultima, favorirebbe l'attivazione del tripsinogeno in tripsina e l'insorgenza della pancreatite acuta (25). I rischi assoluti e relativi di sviluppare pancreatite aumentano quando i livelli di TG sono >10 mmol/L, e aumentano bruscamente quando i livelli di TGs sono >20 mmol/L (26-29). Molti dati dimostrano come il rischio di pancreatite in pazienti con FCS risulti marcatamente diminuito dopo riduzione dei livelli di trigliceridi a sottolineare quanto sia cruciale implementare i sistemi per l'identificazione dei soggetti affetti da FCS primaria e trovare una cura per HTG severa tipica di questi pazienti (30).

La relazione tra chilomicronemia primaria ed *end-point* cardiovascolare aterosclerotico è al contrario poco esplorata ma, nella chilomicronemia monogenica, la segnalazione di aterosclerosi prematura sembra essere una eccezione confermando il ruolo non aterogeno dei chilomicroni (31). Altri sintomi tipici dell'FCS sono la presenza di xantomi eruttivi, *lipemia retinalis*, epatosplenomegalia e, non di rado, coesistono alterazioni dell'attenzione e cefalea probabilmente da attribuire all'iperviscosità ematica causata dall'eccesso di chilomicroni (33, 34). Gli xantomi eruttivi, descritti

in circa un terzo dei pazienti con diagnosi di FCS, sono generalmente presenti sui glutei, sulle spalle e sulla superficie estensoria di mani e piedi e rappresentano verosimilmente la risposta infiammatoria all'accumulo di lipidi nei tessuti (33). La *lipemia retinalis* è una rara manifestazione oculare caratterizzata da alterazione dei vasi retinici che appaiono sbiancati all'esame del fondo dell'occhio sebbene la visione non sia compromessa (34). L'epatosplenomegalia è dovuta alla infiltrazione di macrofagi in risposta alla deposizione dei chilomicroni e si associa dunque alla presenza di steatosi epatica (34).

2. Enzimi chiave del Metabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi (TRLs)

La Lipoproteina Lipasi (LPL) è l'enzima chiave nell'idrolisi intravascolare dei TG contenuti nelle TRLs (in particolare chilomicroni e lipoproteine a bassissima densità, VLDL). L'LPL viene sintetizzata da diversi tessuti (sistema nervoso, fegato, reni, polmoni e dai macrofagi), ma la forma matura è espressa in modo particolare sulla superficie dell'endotelio capillare del tessuto adiposo e muscolare. Per diventare completamente funzionale, l'LPL necessita della presenza di cofattori aggiuntivi, tra cui ApoC2, ApoA5 e fattori recentemente identificati quali LMF1 e GPIHBP1 (35-36). Chilomicroni e VLDL forniscono ApoC2, attivatore di LPL, e ApoA5, modulatore della funzione di LPL al complesso LPL-lipoproteina. In particolare, si ritiene che l'ApoA5 stabilizzi il complesso lipoproteina-enzima e aumenti la lipolisi; quindi, quando l'ApoA5 è difettoso o assente, l'efficienza della lipolisi LPL mediata risulta ridotta (37, 38). Una volta attivata, LPL lega a sua volta GPIHBP1, nota come 'proteina glicosil-fosfatidilinositol - ancorata alla lipoproteina ad alta

densità (HDL) - legante 1'. Il GPIHBP1 è stata identificata come la proteasi endoteliale che facilita il traffico di LPL verso la superficie delle cellule endoteliali e il legame LPL, ApoC2 e ApoA5 creando una piattaforma funzionale che mette l'LPL in contatto con il suo substrato per avviare la lipolisi dei TGs (2, 20). Il sito di legame di GPIHBP1 putativo di LPL è stato identificato a valle del sito di legame dell'eparina tra gli amminoacidi 443 e 462. GPIHBP1 è una proteina endoteliale di 184 amminoacidi, che agisce come un trasportatore per LPL attraverso le cellule endoteliali al lume capillare e sembra essere il principale sito di legame per LPL sulla superficie endoteliale. GPIHBP1 appartiene alla famiglia delle proteine Ly6, così chiamato a causa di un dominio dell'antigene 6 dei linfociti che contiene 10 residui di cisteina, formando legami disolfuro e creando un caratteristico motivo strutturale a 3 dita. Il dominio Ly6 è cruciale perché è coinvolto nel legame con LPL e consente le interazioni di LPL con ApoC2, ApoA5 e lipoproteine ricche di TG sulla superficie endoteliale. Questi dati forniscono una spiegazione per il fenotipo HTG grave in pazienti con mutazioni in questa regione di LPL, le quali abolendo questo legame compromettono la lipolisi del TG (39). Recentemente, è stato identificato il ruolo del fattore di maturità della lipasi 1 (LMF1), emerso come fattore essenziale per la maturazione di LPL e della lipasi epatica (HL) nelle loro forme pienamente funzionali. Si tratta infatti di una molecola *chaperone* richiesta per il corretto *folding* ed espressione di LPL sulla superficie delle cellule endoteliali nonché della maturazione di LPL nel reticolo endoplasmico (40, 41).

3. La genetica: FCS vs MCS

La chilomicronemia monogenica può dunque derivare da mutazioni in uno o

più geni che compromettono la lipolisi e la clearance dei chilomicroni. Il gene più comunemente interessato è *LPL*, in cui le mutazioni con perdita di funzione rappresentano più del 90% dei casi (*Tabella 1*). Sono state descritte oltre 114 mutazioni sul gene *LPL* che portano alla chilomicronemia, comprese *mutazioni frameshift*, missenso e nonsense; tuttavia, nessuna singola mutazione in *LPL* predomina. Sebbene la letteratura generale enfatizzi ancora *LPL* e *APOC2* (riconosciuto come secondo gene maggiormente implicato) come principali cause di chilomicronemia monogenica (2, 42), geni aggiuntivi sono stati implicati nella patogenesi di FCS monogenica (o primaria) (*Tabella 1*). Le mutazioni in altri geni che causano la chilomicronemia monogenica sono ancora più rare, con pochi probandi e familiari descritti in letteratura per ciascuna di esse. Queste altre mutazioni includono quelle in *APOA5*, *LMF1* e *GPIHBP1* (37). Le mutazioni in *APOA5* sono state descritte in tre famiglie (11, 37, 43-46). Mutazio-

ni in *GPIHBP1* sono state riportate in 10 famiglie (47-48). Le mutazioni in *LMF1* causano ridotta espressione di *LPL* e sono state descritte in due famiglie (11, 40, 46). *LMF1* e *GPIHBP1* sono esaltatori o enzimi chiave coinvolti nel corretto funzionamento della *LPL* e dunque, nell'idrolisi dei chilomicroni; i soggetti portatori di mutazioni recessive nei geni che codificano queste proteine tendono a presentare il tipico fenotipo clinico dell'FCS monogenica sebbene in questi pazienti l'esordio sia più tardivo e con tratti meno gravi rispetto agli individui con deficit di *LPL* e *ApoC2* (*Tabella 1*) (11, 46).

La chilomicronemia poligenica può essere anch'essa definitiva come "familiare"; sono state identificate varianti genetiche su geni multipli all'interno delle famiglie in grado di predisporre allo sviluppo di chilomicronemia. In questi casi, tuttavia, il tratto della malattia non mostra una forte trasmissione verticale attraverso le generazioni. In questi soggetti la suscettibilità al fenotipo risulta dall'accumulo di

Tabella 1 - Cause genetiche dell'iperchilomicronemia primaria monogenica (2).

Gene	Prevalenza omozigosi	Funzione della proteina	Caratteristiche cliniche	Caratteristiche molecolari	% di mutazioni monogeniche
<i>LPL</i>	Circa 1 su 1 milione di individui	Idrolisi dei trigliceridi ed uptake degli FFA	Chilomicronemia severa nell'infanzia/adolescenza	Severamente ridotta o assente attività della <i>LPL</i>	95.0
<i>APOC2</i>	Riportate 10 famiglie	Cofattore <i>LPL</i>	Chilomicronemia severa nell'infanzia/adolescenza	Assente o non funzionale <i>ApoC II</i>	2.0
<i>GPIHBP1</i>	Riportate 10 famiglie	- Stabilizza il legame dei chilomicroni alla <i>LPL</i> ; - Piattaforma per la lipolisi	Chilomicronemia in età adulta	Assente o difettivo <i>GPIHBP1</i>	2.0
<i>APOA5</i>	Riportate 3 famiglie	Promotore dell'attività dell' <i>LPL</i>	Chilomicronemia in età adulta	Assente o difettivo <i>ApoA5</i>	0.6
<i>LMF1</i>	Riportate 2 famiglie	<i>Chaperone</i> molecolare necessario per il <i>foldig</i> e l'espressione di <i>LPL</i>	Chilomicronemia in età adulta	Assente o difettivo <i>LMF1</i>	0.4

più varianti genetiche, che includono, sia varianti rare con grandi effetti metabolici in eterozigosi, sia varianti comuni con effetti piccoli (cioè polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs)) (20, 46, 49, 50). Queste varianti individuali non sono sufficienti a causare la comparsa del fenotipo clinico; tuttavia, in questi casi, la presenza di

ciascuna variante aumenta in modo incrementale il rischio di sviluppare la chilomicronemia, nella quale, in alcuni casi, i livelli di TGs possono raggiungere anche valori simili riscontrabili nell'FCS monogenica. Gli stessi *single nucleotide polymorphism* (SNPs) identificati negli studi di associazione genomica (GWAS) associati a sotti-

Tabella 2 - Forme primarie di chilomicronemia: FCS vs MCS (2).

Caratteristiche	Chilomicronemia monogenica	Chilomicronemia poligenica
Nomenclatura precedente	Chilomicronemia familiare Iperlipemia tipo 1 (WHO)	Dislipidemia mista Iperlipemia tipo 5 (WHO)
Disturbo lipidico predominante	Aumento dei chilomicroni	Aumento delle TRLs Aumento dei chilomicroni Aumento delle VLDL Aumento dei chilomicroni remnants Aumento delle VLDL remnants
Disturbi lipidici associati	Ridotti livelli di VLDL, LDL, HDL	Solitamente ridotti livelli di HDL ed alcune volte LDL
Esordio tipico	Età pediatrica o adolescenza	Età adulta
Caratteristiche cliniche	Difficoltà nel procreare Dolori addominali Nausea Vomito Xantomi eruttivi Lipaemia retinalis Pancreatiti Epatosplenomegalia	Dolori addominali Nausea Vomito Xantomi eruttivi (rari) Lipaemia retinalis (rara) Pancreatiti (circa 1% di rischio/anno)
Associazione con CVD	Minima	Alcune evidenze di associazione
Prevalenza	Circa da 1:100000 a 1:1000000	Circa 1:600
Contributo dei fattori secondari	Minimo	Rilevante
Meccanismo di trasmissione	Autosomica recessiva	Trasmissione familiare
Cause genetiche	Mutazioni a carico di <i>LPL</i> , <i>APOC2</i> , <i>APOA5</i> , <i>GPIHBP1</i> , <i>LMF1</i>	Aumentata prevalenza di: - Varianti rare in eterozigosi ad ampio effetto nei geni <i>LPL</i> , <i>APOC2</i> , <i>APOA5</i> , <i>GPIHBP1</i> , <i>LMF1</i> , <i>GCKR</i> e <i>CREBH</i> ; - Varianti comuni (SNPs) a basso effetto in circa 40 geni identificati negli studi di associazione caso-controllo sull'intero genoma (GWAS);
Terapia	- Dieta a basso contenuto di grassi ± integrazione con Olio a media catena; - Scarso controllo con terapia convenzionale con fibrati, niacina, acidi grassi omega 3 o statine.	- Dieta a basso contenuto di calorie, grassi, zuccheri semplici ed alcool; - Controllo dei fattori di rischio secondari; - Terapia convenzionale con fibrati, niacina e acidi grassi omega 3 (variabile efficacia).

li variazioni nei livelli di trigliceridi nella popolazione generale sana, sono anche associati ad un aumentato rischio di grave ipertrigliceridemia e chilomicronemia (49, 50). Inoltre, varianti rare eterozigoti che, nello stato omozigote, causano chilomicronemia autosomica recessiva risultano notevolmente rappresentate in pazienti con MCS, dato che dimostra come tali varianti abbiano un ruolo cruciale nella patogenesi della malattia. Un dato che merita particolare menzione, è che nei pazienti con chilomicronemia poligenica, il numero di varianti rare eterozigoti localizzate nei geni associati a ipertrigliceridemia, risulta fortemente aumentato (50, 51).

Nonostante i progressi nella comprensione delle cause genetiche alla base sia della chilomicronemia monogenica che poligenica, circa il 30% dei pazienti con chilomicronemia non ha né varianti rare recessive né un numero maggiore di varianti rare eterozigoti o SNPs comuni in geni associati a ipertrigliceridemia noti. Queste informazioni suggeriscono l'esistenza di ulteriori, non ancora identificati, geni coinvolti nello sviluppo della chilomicronemia sottolineando l'importanza di continuare ad investigare. Quello che sappiamo al momento, è che quando un numero sufficiente di queste varianti genetiche viene ereditato simultaneamente, si crea cumulativamente uno stato di predisposizione alla chilomicronemia. Questa predisposizione viene ulteriormente modulata da fattori secondari quali cattiva alimentazione, obesità, consumo di alcol e diabete mellito di tipo 1 o tipo 2 non controllato con comparsa di un quadro sindromico che possiamo chiamare sindrome chilomicronemica multifattoriale o MCS.

Sebbene in alcuni casi, la distinzione tra FCS monogenica e MCS poligenica possa essere complicata, il fenotipo metabolico dei pazienti con chilomicronemia poligeni-

ca tende solitamente ad essere meno severo rispetto a quelli con chilomicronemia monogenica. Gli individui con chilomicronemia poligenica sembrano manifestare il fenotipo in età adulta (spesso durante la mezza età) e livelli più bassi di trigliceridi, meno gravi manifestazioni fisiche e minore frequenza di complicanze (*Tabella 2*).

4. La diagnosi

Ad oggi, il riconoscimento e la corretta diagnosi della FCS monogenica è ancora una sfida per la comunità scientifica poiché è una patologia rara, mancante di segni e sintomi specifici e in cui la diagnosi differenziale con altre forme di chilomicronemia poligenica può essere complicata. Esperti di lipidi, endocrinologi, gastroenterologi e medici di medicina generale possono incontrare pazienti potenzialmente affetti da FCS (2, 34). Tuttavia, ad oggi, non esistono dei criteri diagnostici prestabiliti che permettano di identificare l'iperchilomicronemia primaria monogenica e di differenziarla rispetto alle forme poligeniche, e l'approccio eseguito si basa prevalentemente su una diagnosi per "esclusione". Mancano, quindi, un consenso o delle linee guida che permettano di identificare con elevata certezza i soggetti portatori di mutazioni in omozigosi e quindi affetti da FCS monogenica, al contrario di quanto invece accade, per esempio, per la diagnosi clinica di Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote (FH). Basti infatti pensare che gruppi di esperti hanno formulato criteri diagnostici, più o meno stringenti, in grado di predire la diagnosi di FH con alto grado di probabilità. I criteri diagnostici più noti a livello internazionale sono stati sviluppati dall'US MedPed Program (Make early diagnosis, Prevent early dead), dal Simon Broome Register Group nel Regno Unito e dal Dutch Lipid Clinic Network in Olanda (52-54), ampiamente

utilizzati nella pratica clinica per identificare i soggetti con FH.

Nell'idea di definire criteri diagnostici univoci per l'identificazione dell'FCS, i pazienti con livelli di trigliceridi a digiuno >10 mmol/L hanno probabilmente una componente chilomicronemica e devono essere studiati seguendo un approccio graduale. In primo luogo, devono essere ricercate le caratteristiche cliniche della sindrome e devono essere escluse cause secondarie come diabete mellito di tipo 1 o 2 non controllato, ipotiroidismo, dieta povera, abuso di alcool, sindrome nefrosica o uso di farmaci associati. In seguito, il sospetto clinico, posto sulla base dell'esame obiettivo completo e dei dati ematochimici di routine, deve ricevere una prima conferma attraverso la valutazione dell'aspetto del plasma incubato per 24 ore a 4°C , che si mostra con il tipico aspetto dell'orletto cremoso su un infra-natante limpido monogenica (*Figura 1*).

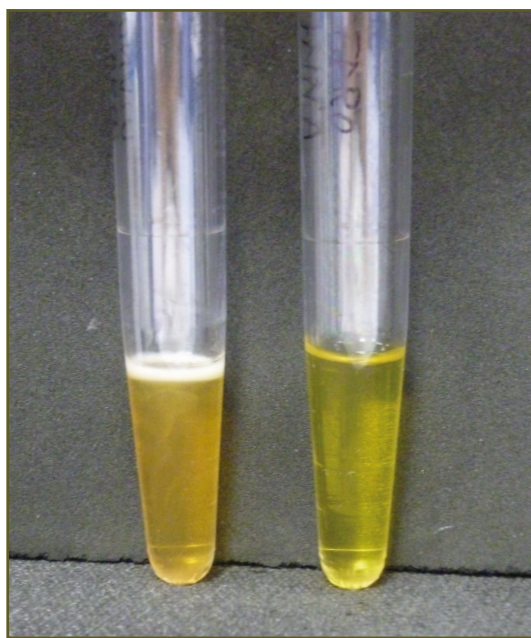


Figura 1 - Orletto cremoso su sovra-natante limpido di un soggetto con FCS monogenica.

Nei soggetti in età pediatrica o adolescenziale con pochi o nessun fattore secondario, si può cercare con maggiore sicurezza una causa monogenica, la cui causa più probabile sarà il deficit di LPL. In passato, sono stati utilizzati studi biochimici per determinare se le attività LPL o ApoC2 fossero ridotte o carenti, ma oggi il sequenziamento dei geni candidati risulta essere il metodo diagnostico di prima scelta. I pazienti affetti da iperchilomicronemia monogenica sono omozigoti o eterozigoti composti per mutazioni rare con perdita di funzione nei geni causativi: *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *LMF1* e *GPIHBP1* (2). Questi geni possono essere inclusi in un pannello come parte di un sequenziamento mirato di nuova generazione (NGS) al fine di confermare il sospetto clinico di FCS monogenica. La diagnosi molecolare risulta, infatti, ad oggi l'unica via per:

- a) confermare con certezza la diagnosi di FCS monogenica;
- b) consentire l'identificazione di membri della famiglia esposti a rischio precoce di sviluppare la sindrome;
- c) stabilire i soggetti candidabili alle nuove terapie emergenti per la cura di HTG severa.

Con l'obiettivo di consentire una diagnosi certa di FCS, un comitato di esperti europei, ha pensato di definire un algoritmo diagnostico per guidare i professionisti nella diagnosi e ottimizzare le strategie terapeutiche. Questo algoritmo diagnostico rappresenta uno strumento potenzialmente utile per supportare i professionisti dell'assistenza primaria e secondaria nel riconoscimento di segni e manifestazioni cliniche in individui potenzialmente affetti da FCS (55). Traendo lezione dagli score clinici comunemente utilizzati per predire la probabilità di riscontrare una mutazione patogenetica

Tabella 3 - Terapie emergenti per il trattamento della sindrome chilomicronemica familiare (2).

Classe di farmaco	Meccanismo d'azione	Vantaggi	Svantaggi
MTTP inibizione (lomitapide)	Previene il trasferimento di trigliceridi alle particelle contenenti ApoB	- Piccola molecola che può essere somministrata per via orale - Riduce i trigliceridi dal 30-40%	- Effetti collaterali comuni GI (nausea e diarrea) - Aumento degli enzimi epatici - Steatosi epatica - Costo elevato
Terapia genica con LPL (alipogene tiparvovec)	Introduce il gene LPL normale nei tessuti dei pazienti con deficit di LPL	- Unica iniezione intramuscolo - Possibile miglioramento della cinetica dei chilomicroni	- Effetto limitato dopo 12 settimane - Indicato solo in soggetti con deficit di LPL (massa residua)
DGAT1 inibizione	Previene la sintesi e risintesi dei trigliceridi	- Piccola molecola che può essere somministrata per via orale - Riduce i trigliceridi fino all'80%	- Effetti collaterali comuni GI - Dati sull'efficacia e sicurezza a lungo termine scarsi - Possibile cross-reattività con DGAT2
Interferenza con ApoB mRNA (mipomersen)	Previene la sintesi e secrezione delle particelle contenenti ApoB	- Somministrazione per via sottocutanea di RNA antisenso - Efficacia teorica nel ridurre la produzione sia Apo-B48 che ApoC2	- Limitati dati di efficacia nella chilomicronemia - Comuni reazioni avverse locali e sintomi simil-influenzali
Interferenza con ApoC3 mRNA (volanesorsen)	Aumento l'attività della LPL e riduce la produzione di lipoproteine ricche in trigliceridi (TRLs)	- Target genetico validato - Somministrazione sottocutanea - Riduce i livelli fino al 70%	- Limitati dati a lungo termine relativi a sicurezza ed efficacia
Interferenza con ANGPTL3 mRNA (ISIS-ANGPTL3)	Promuove l'attività della LPL riducendo l'inibizione mediata da ANGPTL3	- Target genetico validato - Somministrazione sottocutanea - Efficace nel ridurre i livelli sia di trigliceridi che colesterolo	- Limitati dati a lungo termine relativi a sicurezza ed efficacia

per FH, attualmente sono in corso di validazione alcuni score clinici che possano aiutare ad identificare i pazienti che con elevata probabilità sono affetti da FCS monogenica. In questa prospettiva sarà possibile, mediante l'applicazione di un semplice calcolo, identificare i soggetti

che dovranno essere avviati ai centri di secondo livello in cui, mediante indagini del DNA, potrà essere effettuata diagnosi molecolare. I soggetti così identificati come affetti da FCS certa, potranno essere candidati alle nuove terapie emergenti per la cura dell'FCS (Tabella 3).

RIASSUNTO

La chilomicronemia si presenta in due distinte forme primarie. La prima forma, rara, è la chilomicronemia monogenica grave (FCS), caratterizzata dalla persistenza patologica dei chilomicroni nel plasma e da ipertrigliceridemia molto severa (HTG) con livelli di trigliceridi (TG) >10 mmol/L (886 mg/dl), con o senza episodi di dolore addominale e pancreatite acuta. È dovuta alla mancanza di funzione della lipoproteina lipasi (LPL), derivante da mutazioni omozigoti o eterozigoti composte nel gene LPL e/o nei suoi modulatori: APOC2, APOA5, LMF1 e GPIHBP1.

La seconda forma, la sindrome poligenica da chilomicronemia multifattoriale (MCS), è ugualmente caratterizzata da ipertrigliceridemia (HTG) grave come nella FCS, ma è tipicamente multigenica; è causata dal carico cumulativo di varianti geniche comuni e rare e può essere esacerbata da fattori secondari. Il riconoscimento e la corretta diagnosi della FCS monogenica è spesso difficile a causa della sua rarità, della mancanza di specificità di segni e sintomi e della grande sovrapposizione delle caratteristiche fenotipiche con la MCS.

Tuttavia, l'insorgenza di HTG compare spesso prima nella vita e l'incidenza di pancreatite acuta è più frequente nei pazienti con FCS rispetto a quelli con MCS. Da sottolineare che i soggetti FCS sono quelli che hanno maggior bisogno di una diagnosi precoce e corretta. Ci proponiamo di discutere, sulla base di dati recenti, i nuovi sviluppi nella comprensione della chilomicronemia, un disturbo metabolico complesso per il quale esiste un bisogno clinico insoddisfatto.

Parole chiave: *Chilomicronemia, ipertrigliceridemia, genetica, pancreatite, terapia.*

Bibliografia

1. Burnett JR, Hooper AJ, Hegele R. Familial Lipoprotein Lipase Deficiency. 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1308/> (accessed 15/02/2018).
2. Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia-current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 11: 352-362.
3. Linton MF, Hasty AH, Babaev VR, Fazio S. Hepatic apo E expression is required for remnant lipoprotein clearance in the absence of the low density lipoprotein receptor. *J Clin Invest*. 1998; 101: 1726-1736.
4. Beigneux AP, Miyashita K, Ploug M, et al. Autoantibodies against GPIHBP1 as a cause of hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1647-1658.
5. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016; 253: 281-344.
6. Dionisi-Vici C, Shteyer E, Niceta M, et al. Expanding the molecular diversity and phenotypic spectrum of glycerol 3-phosphate dehydrogenase 1 deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2016; 39: 689-695.
7. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2: 655-666.
8. Johansen CT, Hegele RA. Genetic bases of hypertriglyceridemic phenotypes. *Curr Opin Lipidol*. 2011; 22: 247-253.
9. Joshi M, Eagan J, Desai NK, et al. A compound heterozygous mutation in GPD1 causes hepatomegaly, steatohepatitis, and hypertriglyceridemia. *Eur J Hum Genet*. 2014; 22: 1229-1232.
10. Rios JJ, Shastry S, Jasso J, et al. Deletion of GPIHBP1 causing severe chylomicronemia. *J Inherit Metab Dis*. 2012; 35: 531-540.
11. Brahm A, Hegele RA. Hypertriglyceridemia. *Nutrients*. 2013; 5: 981-1001.
12. Abbate SL, Brunzell JD. Pathophysiology of hyperlipidemia in diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990; 16 (Suppl. 9): S1-7.
13. Chait A, Robertson HT, Brunzell JD. Chylomicronemia syndrome in diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1981; 4: 343-348.
14. Jialal I, Amess W, Kaur M. Management of hypertriglyceridemia in the diabetic patient. *Curr Diab Rep*. 2010; 10: 316-320.
15. Brunzell JD, Bierman EL. Chylomicronemia syndrome. Interaction of genetic and acquired hypertriglyceridemia. *Med Clin North Am*. 1982; 66: 455-468.
16. Chait A, Brunzell JD. Acquired hyperlipidemia (secondary dyslipoproteinemias). *Endocrinol*

- Metab Clin North Am. 1990; 19: 259-278.
17. Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North Am.* 1994; 78: 117-141.
 18. Nakajima K, Nakano T, Tokita Y, et al. Postprandial lipoprotein metabolism: VLDL vs chylomicrons. *Clin Chim Acta.* 2011; 412: 1306-1318.
 19. Rabacchi C, Pisciotto L, Cefalù AB, et al. Spectrum of mutations of the LPL gene identified in Italy in patients with severe hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis.* 2015; 241: 79-86.
 20. Surendran RP, Visser ME, Heemelaar S, et al. Mutations in LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1 and LMF1 in patients with severe hypertriglyceridaemia. *J Intern Med.* 2012; 272: 185-196.
 21. Carr RA, Rejowski BJ, Cote GA, Pitt HA, Zyromski NJ. Systematic review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: a more virulent etiology? *Pancreatol.* 2016; 16: 469-476.
 22. Brown WV, Gaudet D, Goldberg I, Hegele R. Roundtable on etiology of familial chylomicronemia syndrome. *J Clin Lipidol.* 2018; 12: 5-11.
 23. Chait A, Subramanian S, Brunzell JD. Genetic Disorders of Triglyceride Metabolism. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. *Endotext (Internet).* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2000-2015 Jun 12.
 24. Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med.* 2014; 25: 689e694.
 25. Yadav D, Pitchumoni CS. Issue in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2003; 36: 54-62.
 26. Ranson JH. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol.* 1982; 77: 633-638.
 27. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology.* 1990; 174: 331-336.
 28. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD 3rd. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1995; 90: 2134-2139.
 29. Sandhu S, Al-Sarraf A, Taraboanta C, Frohlich J, Francis GA. Incidence of pancreatitis, secondary causes, and treatment of patients referred to a specialty lipid clinic with severe hypertriglyceridemia: a retrospective cohort study. *Lipids Health Dis.* 2011; 10: 157.
 30. Gaudet D, et al. Medical resource use and costs associated with chylomicronemia. *J. Med. Econ.* 2013; 16: 657-666.
 31. Pascale Benlian, Jean Luc De Gennes, Luc Foubert, Hanfang Zhang, S. Eric Gagné, Michael Hayden. Premature atherosclerosis in patients with familial chylomicronemia caused by mutations in the lipoprotein lipase gene. *N Engl J Med.* 1996; 335: 848-854.
 32. <https://ommbid.mhmedical.com/book.aspx?bookID=971> (last access April 19th 2018)
 33. Hall LD, Ferringer T. The best diagnosis is: eruptive xanthoma. *Cutis.* 2012; 90: 15-16.
 34. Gotoda T, Shirai K, Ohta T, Kobayashi J, Yokoyama S, Oikawa S, et al. Research Committee for Primary Hyperlipidemia, Research on Measures against Intractable Diseases by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan. Diagnosis and management of type I and type V hyperlipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb.* 2012; 19: 1-12.
 35. Li Y, He PP, Zhang DW, Zheng XL, Cayabyab FS, Yin WD, Tang CK. Lipoprotein lipase: From gene to atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2014; 237: 597-608.
 36. Young SG, Zechner R. Biochemistry and pathophysiology of intravascular and intracellular lipolysis. *Genes Dev.* 2013; 27: 459-484.
 37. Calandra S, Priore Oliva C, Tarugi P, Bertolini S. APOA5 and triglyceride metabolism, lesson from human APOA5 deficiency. *Curr Opin Lipidol.* 2006; 17: 122-127.
 38. Nilsson SK, Heeren J, Olivecrona G, Merkel M. Apolipoprotein A-V; a potent triglyceride reducer. *Atherosclerosis.* 2011; 219: 15-21.
 39. Voss CV, Davies BS, Tat S, Gin P, Fong LG, Pelletier C, Mottler CD, et al. Mutations in lipoprotein lipase that block binding to the endothelial cell transporter GPIHBP1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108: 7980-7984.
 40. Péterfy M. Lipase maturation factor 1: a lipase chaperone involved in lipid metabolism. *Biochim. Biochim Biophys Acta.* 2012; 1821: 790-794.
 41. Doolittle MH, Ehrhardt N, Péterfy M. Lipase maturation factor1 (LMF1): structure and role in lipase folding and assembly. *Curr Opin Lipidol.* 2010; 21: 198-203.
 42. Fojo SS, Stalenhoef AF, Marr K, Gregg RE, Ross RS, Brewer HB Jr. A deletion mutation in the ApoC2 gene (ApoC2 Nijmegen) of a patient with a deficiency of apolipoprotein C-II. *J Biol Chem.* 1988; 263: 17913-6.
 43. Nilsson SK, Heeren J, Olivecrona G, Merkel M. Apolipoprotein A-V; a potent triglyceride reducer. *Atherosclerosis.* 2011; 219: 15-21.
 44. Albers K, Schlein C, Wenner K, Lohse P, Bartelt A, Heeren J, et al. Homozygosity for a partial deletion of apoprotein A-V signal peptide results in intracellular missorting of the protein and chylomicronemia in a breast-fed infant. *Atherosclerosis.* 2014; 233: 97-103.
 45. Minoru Okubo, Mitsuki Ishihara, Tadao Iwasaki, Tetsu Ebara, Yoshiko Aoyama, Toshio

- Murase, Hiroaki Hattori. A novel APOA5 splicing mutation IVS2+1 g>a in a Japanese chylomicronemia patient. *Atherosclerosis*. 2009; 207: 24-25.
46. Johansen CT, Kathiresan S, Hegele RA. Genetic determinants of plasma triglycerides. *J Lipid Res*. 2011; 52: 189-206.
 47. Anne P. Beigneux, Remco Franssen, André Bensadoun, Peter Gin, Kristan Melford, Jorge Peter, et al. Chylomicronemia with a mutant GPIHBP1 (Q115P) that cannot bind lipoprotein lipase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29: 956-962.
 48. Remco Franssen, Stephen G. Young, Frank Peelman, Jozef Hertecant, Jeroen A. et al. Chylomicronemia with Low Postheparin Lipoprotein Lipase Levels in the Setting of GPIHBP1 Defects. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010; 3: 169-178.
 49. Johansen CT, Wang J, Lanktree MB, McIntyre AD, Ban MR, Martins RA, et al. An increased burden of common and rare lipid-associated risk alleles contributes to the phenotypic spectrum of hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011; 31: 1916-1926.
 50. Johansen CT, Wang J, McIntyre AD, Martins RA, Ban MR, Lanktree MB, et al. Excess of rare variants in non-genome-wide association study candidate genes in patients with hypertriglyceridemia. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012; 5: 66-72.
 51. Teslovich TM, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*. 2010; 466: 707-713.
 52. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol*. 1993; 72: 171-176.
 53. Scientific Steering Committee on Behalf of The Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis*. 1999; 142: 105-112.
 54. World Health Organization. Familial hypercholesterolemia - report on a second WHO Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1999 (WHO publication no. WHO/HGN/FH/CONS/ 99.2).
 55. Stroes E, Moulin P, Parhofer KG, Rebours V, Löhr JM, Averna M. Diagnostic algorithm for familial chylomicronemia syndrome. *Atheroscler*. 2017; 23: (Suppl.) 1-7.