



La sindrome da chilomicronemia familiare: a che punto siamo?

Ilenia Calcaterra¹, Gabriella Iannuzzo¹, Matteo Di Minno²

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università Federico II, Napoli; ²Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II, Napoli

Introduzione

L'ipertrigliceridemia (HTG) è una forma di dislipidemia caratterizzata da elevati livelli plasmatici di trigliceridi (TG). L'HTG può essere causata da disturbi ereditari (sindrome da chilomicronemia familiare, iperlipidemia combinata familiare e HTG familiare), oppure essere secondaria ad altre patologie (diabete, sindrome metabolica, insulino-resistenza, alterazioni della funzione tiroidea, sindrome nefrosica), all'assunzione di alcuni farmaci (tiazidici, corticosteroidi, immunosoppressori, beta-bloccanti, antipsicotici, estrogeni, isotretinoina, inibitori delle proteasi) o ad abitudini voluttuarie (assunzione eccessiva di alcolici) (1).

I chilomicroni sono grandi lipoproteine ricche in trigliceridi (TG), sono le lipoproteine che per prime vengono sintetizzate a livello dell'intestino e, una volta prodotte, vengono immesse nei capillari linfatici, e dopo 1-2 ore dal pasto raggiungono il sangue (1).

La sindrome da chilomicronemia familiare (FCS) è una malattia rara a trasmissione autosomica recessiva con una prevalenza stimata di circa 1-9 individui per milione. La FCS è dovuta all'alterazione della clearance dei chilomicroni che ne comporta l'accumulo ematico (chilomicronemia) con livelli di trigliceridi sierici oltre 885 mg/dl (2).

La FCS è causata da un deficit dell'attività dell'enzima lipoproteina lipasi (LPL) secondario alla mutazione del gene LPL che ne codifica la sintesi. La LPL è un enzima situato sulla superficie dell'endotelio vascolare prevalentemente a livello del tessuto adiposo e muscolare con l'importantissima funzione biologica di effettuare la clearance dei chilomicroni attraverso l'idrolisi dei TG in acidi grassi e glicerolo in essi contenuti. I chilomicroni vengono così

convertiti in chilomicroni-remnants e quindi assorbiti da specifici recettori cellulari proseguendo il loro destino metabolico. Questo rappresenta uno dei principali meccanismi alla base del metabolismo dei TG (2).

Inoltre, meno frequentemente, la FCS è causata dal deficit (secondario a mutazione genetica) di alcuni cofattori essenziali per il funzionamento dell'enzima LPL come l'apolipoproteina C2 (APOC2) essenziale per l'idrolisi dei trigliceridi; l'apolipoproteina A5 (APOA5) che modula sia la funzione di LPL che la regolazione della sintesi di altri cofattori; il glicosil-fosfatidil-inositolo proteina legante la lipoproteina ad alta densità 1 (GPIHBP1) che si lega alla LPL facilitandone il trasporto a livello della superficie delle cellule endoteliali; il fattore di maturazione della lipasi 1 (LMF1) essenziale per la maturazione di LPL nella sua forma funzionante (3).

Quindi, in rari casi, anche in presenza di alterazioni a carico di LPL, l'assenza dell'azione di uno dei cofattori può compromettere la clearance dei chilomicroni provocandone l'accumulo a livello sierico. L'accumulo dei chilomicroni a livello sierico risulta molto evidente rendendo il siero lattescente. Questo rappresenta un segno patognomonico che ci deve indurre a richiedere un adeguato approfondimento diagnostico.

La sindrome da chilomicronemia familiare (FCS), malattia rara a trasmissione autosomica recessiva, è dovuta all'alterazione della clearance dei chilomicroni che ne comporta l'accumulo ematico

Le manifestazioni cliniche sono molteplici e coinvolgono diversi organi e apparati, specialmente il pancreas con i quadri clinici gravi e complessi della pancreatite acuta ricorrente

È molto importante individuare questi soggetti facendo diagnosi tempestivamente al fine di ridurre quanto più possibile eventuali complicanze attraverso l'instaurazione di un adeguato trattamento. Il trattamento dei pazienti FCS ha rappresentato nel tempo una sfida per i clinici, ma nuove prospettive terapeutiche sembrano dare risposta ad un problema insoluto.

Nel presente articolo verranno descritte le caratteristiche cliniche della FCS e si discuterà delle nuove opzioni terapeutiche e dell'impatto delle nuove terapie sulla qualità della vita dei soggetti con FCS.

Quadro clinico della sindrome da chilomicronemia familiare

Le manifestazioni cliniche della FCS sono molteplici e coinvolgono diversi organi ed apparati: pancreas, fegato, milza, cute, occhio, sistema nervoso centrale (SNC).

La principale manifestazione clinica è a carico del pancreas, infatti questi soggetti sperimentano nel corso della vita molteplici episodi di pancreatite acuta con quadri variabili che potenzialmente possono evolvere fino all'exitus del paziente.

I soggetti con FCS presentano epato-splenomegalia di vario grado ed entità. Sono riportati anche diversi sintomi a livello dell'apparato gastro-enterico, tra cui il principale è il dolore addominale cronico. Inoltre, in misura e frequenza variabile, sintomi aspecifici quali: senso di gonfiore addominale, dispepsia, nausea, diarrea (2).

Le manifestazioni cutanee dell'FCS sono legate al deposito di trigliceridi in tale sede. La principale è la presenza della xantomatosi eruttiva cioè la presenza di papule del colore giallo-rosso situate prevalentemente a livello degli arti, ma anche a livello di altri distretti corporei (ad esempio glutei, tronco). Il manifestarsi della xantomatosi eruttiva può essere un fenomeno transitorio e strettamente correlato ai livelli di TG. Può quindi risolversi attraverso la riduzione dei TG sierici.

A livello oculare, particolarmente a livello dei capillari della retina, si manifesta il quadro della *lipemia retinalis*. I reperti caratteristici riscontrati all'esame del fondo oculare, derivano dalla dispersione della

luce indotta dai chilomicroni presenti a livello del plasma che transitano a livello dei capillari retinici. Un ulteriore aspetto non trascurabile, è rappresentato dalle manifestazioni a carico del SNC. Tali manifestazioni sono molteplici e variegata, comprendendo da quadri sfumati ed aspecifici a quadri di maggiore gravità. Ad essere coinvolta è la sfera cognitiva con alterazioni della memoria, difficoltà di concentrazione, capacità di giudizio alterata.

I soggetti con FCS non presentano generalmente complicanze aterosclerotiche, in quanto i chilomicroni non hanno uno spiccato effetto aterogeno a causa delle loro dimensioni che impediscono di oltrepassare l'endotelio vascolare. Tuttavia i dati in letteratura in merito a questo argomento sono contrastanti, ed ulteriori studi sono necessari per chiarire questa problematica (4).

La pancreatite nel soggetto con FCS e le conseguenze

Come descritto in precedenza la pancreatite è la manifestazione clinica peculiare dei soggetti con FCS. La struttura e le dimensioni dei chilomicroni sono i principali determinanti nell'induzione della pancreatite acuta nei pazienti con FCS. Infatti, queste lipoproteine a causa della loro dimensione, si accumulano a livello dei capillari pancreatici ostruendoli in maniera meccanica. Ciò induce dei fenomeni ischemici che comportano la lisi delle cellule pancreatiche e, di conseguenza, il rilascio degli enzimi litici. Questi fenomeni portano allo sviluppo in fase acuta di tutto il quadro clinico grave e complesso della pancreatite. Sebbene la mortalità associata a pancreatite acuta nei soggetti con FCS non sia nota, la mortalità per pancreatite associata a HTG è stata stimata tra il 5% ed il 30% dei pazienti che presentano gravi complicanze all'esordio (necrosi pancreatica in associazione ad ascessi o insufficienza multiorgano) (5).

Aldilà del quadro acuto, un aspetto importante da considerare sono le sequele croniche secondarie a multipli episodi di pancreatite. I pazienti con pancreatiti ricorrenti, possono sviluppare un quadro di pancreatite cronica con le relative manifestazioni cliniche legate sia al deficit della funzione esocrina

La diagnosi clinica di questa patologia si basa sul riscontro di siero lattescente associato a ipertrigliceridemia severa alla quale non sono riconducibili cause secondarie

del pancreas (malassorbimento, steatorrea), sia ad alterazioni del pancreas endocrino con riduzione della funzione delle beta-cellule e sviluppo di diabete mellito. Ciò comporta un ulteriore peggioramento del quadro clinico dei pazienti, già molto complesso. Diventa quindi fondamentale, prevenire quanto più possibile gli episodi recidivanti di pancreatite acuta al fine di ridurre sia il rischio immediato per la vita del paziente che lo sviluppo di complicanze croniche.

Come fare diagnosi di sindrome da chilomicronemia familiare

Il riscontro di siero lattescente associato a HTG severa rappresenta il primo campanello d'allarme. Un'attenta valutazione delle cause secondarie di ipertrigliceridemia è molto importante al fine di escludere le forme secondarie precedentemente descritte.

Alcune volte la prima manifestazione clinica è rappresentata proprio dalla pancreatite acuta, ma spesso basta la valutazione del profilo lipidico per orientare il medico verso l'ipotesi diagnostica. Indubbiamente, l'indagine genetica per la ricerca di mutazioni causative nei geni della LPL e dei

suoi cofattori (APOC2; APOA5; GPIHBP1; LMF1), rappresenta lo strumento principale per effettuare la diagnosi di FCS. Il quadro clinico deve sempre orientare il medico nel richiedere il test genetico. A tal proposito, recentemente è stato introdotto uno score clinico che permette di stimare la probabilità di un soggetto di essere affetto da FCS in base alle caratteristiche cliniche (**Figura 1**). Il riscontro di un punteggio maggiore di 10 è suggestivo di una diagnosi molto probabile di FCS.2 Quindi, tramite la valutazione clinica mirata è possibile individuare i soggetti a cui richiedere l'esecuzione del test genetico o eventualmente da indirizzare al centro di riferimento di competenza per il trattamento della FCS.

Inoltre, per quantificare l'entità del deficit di LPL, è possibile effettuare specifiche valutazioni laboratoristiche per stimare sia la massa che l'attività dell'enzima LPL. La misurazione della massa della LPL plasmatica viene effettuata con metodiche immunologiche, le quali, utilizzando l'enzima purificato e anticorpi monoclonali, sfruttano la reazione antigene-anticorpo. L'attività della LPL, che è l'aspetto che più interessa da un punto di vista fisiopatologico, può essere misurata in diversi campioni

Di recente è stato introdotto uno score clinico per stimare la probabilità di un soggetto di essere affetto da FCS, ma solo l'esame genetico permette di fare diagnosi con certezza

Fig. 1 Score clinico per la probabilità di diagnosi della sindrome da chilomicronemia familiare

1. TG a digiuno >10 mmol/ per 3 consecutivi analisi del sangue **(+5)**
2. TG a digiuno >20 mmol/L almeno una volta **(+1)**
3. TG precedenti <2 mmol/L **(-5)**
4. Nessun fattore secondario (eccetto gravidanze e etinil-estradiolo) **(+2)**
5. Storia di pancreatite **(+1)**
6. Dolore addominale ricorrente inspiegabile **(+1)**
7. Nessuna storia di iperlipidemia combinata familiare **(+1)**
8. Nessuna risposta (diminuzione TG <20%) al trattamento ipolipemizzante **(+1)**
9. Insorgenza dei sintomi all'età:
 - <40 anni **(+1)**
 - <20 anni **(+2)**
 - <10 anni **(+3)**

PUNTEGGIO FCS:

- ≥10: FCS molto probabile
- ≥9: FCS improbabile
- ≥8: FCS molto improbabile

TG: trigliceridi; mmol/L: millimoli/litro; FCS: sindrome da chilomicronemia familiare

Moulin P, et al. Atherosclerosis. 2018;275:265-272.

biologici (plasma, tessuto adiposo e tessuto muscolare). Tuttavia generalmente, a causa della minore invasività, viene effettuata sul plasma dopo bolo endovenoso di eparina (plasma post-eparinico). Infatti, la somministrazione endovenosa di eparina promuove il rapido rilascio della LPL in circolo. Questo è dovuto al fatto che l'eparina compete con l'eparansolfato, proteoglicano a cui è ancorata la LPL, la quale viene rilasciata in circolo sotto forma di complesso stabile LPL-eparina. L'attività della LPL può essere misurata anche nel plasma senza stimolo di eparina (plasma pre-eparinico), con risultati meno attendibili in relazione alla bassa attività dell'enzima in assenza di stimolo (6).

Il saggio funzionale è molto importante per stabilire il grado di compromissione dell'attività della LPL e considerato ove eseguibile parte integrante del percorso diagnostico nel paziente con FCS.

La terapia della sindrome da chilomicronemia familiare: nuove prospettive

La dieta a ridotto contenuto di lipidi e carboidrati rappresenta il primo presidio per il controllo dei livelli sierici di TG. Sebbene le terapie ipolipemizzanti disponibili (fibrati, statine e acidi grassi omega-3) riducano significativamente i livelli di TG sierici, i soggetti affetti da FCS sono generalmente refrattari a tali terapie.

Il supplemento di olio con trigliceridi a media ca-

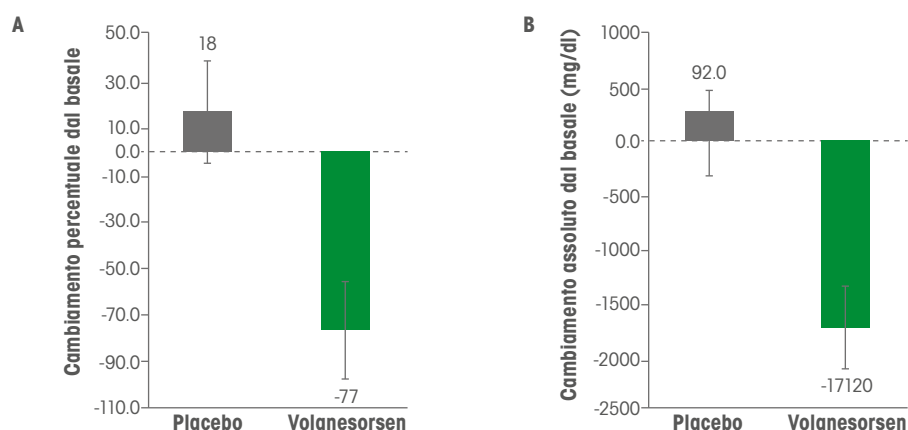
Volanesorsen, nucleotide antisenso anti apolipoproteina C3, è stato recentemente approvato con l'indicazione specifica per la FCS

tena rappresenta un ulteriore ausilio per questi pazienti che generalmente, non arrivano a raggiungere comunque valori di TG tali da ridurre il rischio di pancreatite (< 1000 mg/dl). Una terapia genica è stata sviluppata per i portatori di deficit genetico di LPL con il vettore virale adeno-associato alipogene tiparvovec (AMT-011, AAV1-LPL(S447X)) (7). Si tratta di un vettore virale non replicante che fornisce copie del gene LPL al tessuto muscolare, tuttavia questa terapia, è stata ritirata dal mercato a causa del limitato profilo di rischio/beneficio legato all'invasività e ai costi elevati (8).

La terapia aferetica (effettuata mediante plasma exchange o filtrazione lipidica) rappresenta un'ulteriore opzione terapeutica. Il trattamento aferetico è indicato nelle emergenze mediche come la pancreatite acuta. Infatti, in base ai dati disponibili in letteratura, l'aferesi è in grado, in tempi rapidi, di indurre una riduzione dei TG di circa il 70%, rimuovendo di fatto l'agente eziologico causativo dell'infiammazione pancreatica (9).

L'utilizzo della plasmaferesi in cronico è tuttavia limitato, a causa dei costi piuttosto elevati, della limi-

fig. 2 Variazione dei livelli di trigliceridi a digiuno nello studio di fase III APPROACH



Cambiamento percentuale (pannello A) e assoluto (pannello B) del livello dei trigliceridi sierici dopo 3 mesi di terapia nei pazienti del braccio trattato con volanesorsen (n=33) e nel braccio placebo (n=33)

mg/dl: milligrammi/decilitro

Witztum JL, et al. N Engl J Med, 2019. 381(6): p. 531-542.

tab. 1 Farmaci utilizzati nel trattamento dei soggetti con sindrome da chilomicronemia familiare

Farmaco	Meccanismo d'azione	Vantaggi	Svantaggi
Fibrati	Aumento del livello di LPL, diminuzione della sintesi epatica dei TG mediante induzione dell'ossidazione epatica degli acidi grassi e stimolazione del trasporto inverso del colesterolo	Farmaco di prima scelta nel trattamento delle ipertrigliceridemie	Inizio lento dell'abbassamento dei trigliceridi
Acidi grassi Omega-3 (PUFA)	Ridotta sintesi epatica dei TG, aumento dell'ossidazione perossisomiale, aumento dell'attività ed espressione di LPL nel tessuto adiposo	Potente farmaco senza effetti collaterali, effetto immediato	No svantaggi
Olio MCT	Inibizione della formazione di chilomicroni, induzione della beta-ossidazione mitocondriale degli acidi grassi	Effetto immediato	No svantaggi
Volanesorsen	Inibizione della sintesi di APOC3	Efficace anche in severo deficit di LPL, riduzione marcata dei TG, unico farmaco con Indicazione specifica FCS	Possibile trombocitopenia come effetto collaterale
Alipogene tiparvovec	Terapia genica con vettore adenovirale non replicante di sostituzione del gene della LPL	n.d.	Non disponibile in commercio

LPL: lipoprotein-lipasi; TG: trigliceridi; FCS: sindrome da chilomicronemia familiare; MCT: trigliceridi a media catena; APOC3: apolipoproteina C3

tata disponibilità della procedura, ridotta tolleranza da parte del paziente (per il trattamento cronico possono essere necessarie 2 sedute di aferesi a settimana), e quindi riservato al trattamento delle complicanze acute (10,11).

Recentemente il volanesorsen, un oligonucleotide antisense (ASO) diretto contro l'RNA messaggero della apolipoproteina C3 (APOC3) (precedentemente chiamato ISIS 304801, ISIS-ApoCIII Rx e IONIS-ApoCIII Rx), è stato introdotto per il trattamento dell'ipertrigliceridemia severa (12).

L'APOC3 è una proteina che inibisce la funzione della LPL, tuttavia l'APOC3 sembra essere coinvolta anche in una via metabolica del catabolismo dei trigliceridi indipendente dalla funzione di LPL. Inibire la sintesi della APOC3 permetterebbe di avere una via metabolica alternativa per lo smaltimento dei TG anche in presenza di deficit severo della funzione della LPL. Questo è confermato dai risultati degli studi clinici randomizzati di fase II e fase III condotti con volanesorsen versus placebo in soggetti con FCS.

Lo studio di fase III (APPROACH), in doppio cieco, randomizzato di 52 settimane condotto al fine di valutare sicurezza ed efficacia di volanesorsen in 66 pazienti con FCS (13), il cui end-point primario era la variazione percentuale dei livelli di trigliceridi a digiuno al basale e dopo 3 mesi di terapia, ha

L'introduzione in clinica di volanesorsen apre nuove prospettive per la gestione dei soggetti con FCS, patologia fino a poco tempo fa orfana

mostrato che nel braccio dei pazienti trattati con volanesorsen si è osservata una riduzione del 77% dei TG rispetto al valore basale (13) (**Figura 2**).

Gli effetti collaterali più frequentemente riportati sono state le reazioni a livello del sito di iniezione e la trombocitopenia. Quindici dei 33 pazienti nel gruppo volanesorsen hanno mostrato trombocitopenia, di questi solo 2 avevano valori di piastrine al di sotto di 25.000 per microlitro. Non sono stati registrati episodi di sanguinamento maggiore ed i pazienti sono stati trattati con steroidi ed immunoglobuline in maniera efficace. Successivamente, con l'introduzione del monitoraggio stretto dell'emocromo e la possibilità di dilazionamento della dose, nessun paziente ha riportato una conta piastrinica inferiore a 50.000 per microlitro (13).

La terapia con volanesorsen potrebbe essere in grado inoltre di ridurre gli eventi di pancreatite nei soggetti con FCS. Dati provenienti dalla sotto-analisi di 2 trial clinici (COMPASS e APPROACH) hanno mostrato una riduzione significativa degli eventi di

pancreatite. Infatti, durante il periodo di osservazione dei pazienti nello studio APPROACH i soggetti con storia di eventi multipli di pancreatite (nei 5 anni precedenti alla randomizzazione) non hanno manifestato episodi di pancreatite durante il periodo di trattamento (14).

Il 10 febbraio 2021 l'agenzia italiana del farmaco (AIFA) ha approvato la rimborsabilità di volanesorsen (*Determina n. DG/175/2021*) con la seguente indicazione: *come coadiuvante della dieta in pazienti adulti affetti da sindrome da chilomicronemia familiare (FCS) confermata geneticamente e ad alto rischio di pancreatite, in cui la risposta alla dieta e alla terapia di riduzione dei trigliceridi è stata inadeguata.*

La possibilità di intraprendere una terapia per una patologia fino a poco tempo fa orfana apre nuove prospettive per la gestione clinica del soggetto con FCS. Gli incoraggianti risultati degli studi clinici rappresentano un presupposto che porterà ad effettuare ulteriori valutazioni condotte nell'ambito della *real-world practice* in modo da valutare a lungo termine i dati di efficacia e sicurezza.

In **tabella 1** vengono riportate le caratteristiche dei principali farmaci utilizzati nel trattamento per dei soggetti con FCS.

La qualità della vita nei pazienti con sindrome da chilomicronemia familiare

La FCS come patologia ha un impatto molto forte sulla qualità della vita dei soggetti che ne sono affetti. Vengono infatti coinvolti molti aspetti della sfera emotiva e relazionale. L'impatto della patologia sulla qualità della vita nei soggetti con FCS è stato studiato nella survey condotta su una popolazione di soggetti Canadesi con FCS nello studio IN-FOCUS (15).

Il dolore addominale cronico che molto spesso viene riportato dai soggetti con FCS compromette notevolmente le attività della vita quotidiana. A tal proposito, molti soggetti riferiscono che le loro azioni quotidiane vengono compromesse dalla paura di sviluppare un nuovo episodio di pancreatite. Inoltre, le restrizioni dietetiche molto strette che questi soggetti devono seguire, impattano negativamente sulla sfera relazionale e sociale.

Un altro importante problema compromette la qualità della vita delle donne affette da FCS. Considerato che la gravidanza in assenza di FCS comporta un aumento di 2-3 volte dei livelli di TG a causa dell'aumento associato degli estrogeni endogeni, risulta evidente che nelle donne affette da FCS il rischio di sviluppare una pancreatite in gravidanza

Determinando una notevole diminuzione dei trigliceridi, il trattamento con volanesorsen potrebbe incidere sulla riduzione degli episodi di pancreatite acuta con un impatto positivo sulla qualità di vita dei soggetti con FCS

è molto alto (5). Ciò si traduce in un'ulteriore compromissione della sfera personale e decisionale, con un'influenza significativa sulla loro decisione in merito all'opportunità di avere figli.

L'avvento di una prospettiva terapeutica per i soggetti affetti da FCS, che comporta una riduzione significativa dei livelli della chilomicronemia, potrebbe avere un impatto significativo sulla loro qualità di vita. Questo è supportato dai dati provenienti dallo studio REFOCUS che mostra come la terapia con volanesorsen in 22 soggetti valutati con una mediana di 222 giorni sia in grado di ridurre significativamente il numero di sintomi per paziente in termini fisici, emotivi e cognitivi. In particolare, la riduzione significativa rispetto al basale per steatorrea, dolore pancreatico e preoccupazione costante per un attacco di pancreatite acuta, suggerisce un miglioramento complessivo della gestione dei sintomi e una riduzione dell'interferenza della patologia con lo svolgimento delle normali attività quotidiane, scolastiche e lavorative (5).

Conclusioni

La FCS rappresenta una patologia rara a carattere genetico che ha molteplici manifestazioni cliniche, di cui la più grave è rappresentata dalla pancreatite e dai rischi che essa comporta sia in termini di complicanze in acuto che in cronico. I soggetti con FCS sono generalmente refrattari alla terapia standard per il trattamento delle altre forme di HTG e, fino a poco tempo fa, per questi pazienti non erano disponibili trattamenti.

Oggi è disponibile un farmaco, il volanesorsen (ASO anti APOC3), che è stato approvato con l'indicazione specifica per questa patologia, in grado di indurre significative riduzioni dei TG sierici che si traducono anche in un implemento nella qualità di vita. Nonostante alcune preoccupazioni iniziali sulla possibile induzione di trombocitopenia, questo effetto collaterale può essere controllato attraverso l'esecuzione di uno stretto monitoraggio. Ulteriori studi in contesti di *real-world practice* sono necessari per definire ulteriormente l'impatto della terapia sui pazienti.

Bibliografia

1. Brunzell JD, Schrott HG. The interaction of familial and secondary causes of hypertriglyceridemia: role in pancreatitis. *J Clinical Lipidol.* 2012;6(5):409-412.
2. Moulin P, Dufour R, Averna M, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis.* 2018;275:265-272.
3. Hegele RA, Berberich AJ, Ban MR, et al. Clinical and biochemical features of different molecular etiologies of familial chylomicronemia. *J Clinical Lipidol.* 2018;12(4):920-927 e924.
4. Benlian P, De Gennes JL, Foubert L, et al. Premature atherosclerosis in patients with familial chylomicronemia caused by mutations in the lipoprotein lipase gene. *New Engl J Med.* 1996;335(12):848-854.
5. Arca M, Hsieh A, Soran H, et al. 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(7):537-546.
6. Costabile G, Annuzzi G, Riccardi G, Rivellese A. Lipasi lipoproteica: Funzione e significato clinico. *G It Diabetol Metabol.* 2007;27:82-92.
7. Scott LJ. Alipogene tiparvovec: a review of its use in adults with familial lipoprotein lipase deficiency. *Drugs.* 2015;75(2):175-182.
8. Shukla V, Seoane-Vazquez E, Fawaz S, et al. The landscape of cellular and gene therapy products: authorization, discontinuations, and cost. *Hum Gene Ther Clin Dev.* 2019;30(3):102-113.
9. Ewald N, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia: an indication for apheresis? *Atheroscler Suppl.* 2009;10(5):49-52.
10. Ewald N, Kloer HU. Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2012;7:31-35.
11. Fitts E, Lee PDK, Yates SG. Efficacy of therapeutic plasma exchange in reducing the incidence of recurrent pancreatitis related to familial chylomicronemia. *Transfusion.* 2019;59(11):3324-3328.
12. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *New Engl J Med.* 2014;371(23):2200-2206.
13. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial Chylomicronemia Syndrome. *New Engl J Med.* 2019;381(6):531-542.
14. D'Erasmus L, Freedman SDF, Gelrud, A, et al. Treatment with volanesorsen (VLN) reduced triglycerides and pancreatitis in patients with familial chylomicronemia syndrome (FCS) and severe hypertriglyceridemia (SHTG) Vs placebo: results of the APPROACH and COM-PASS studies. *Giornale Italiano dell'arteriosclerosi.* 2019;4:100.
15. Gaudet D, Stevenson M, Komari N, et al. The burden of familial chylomicronemia syndrome in Canadian patients. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):120.