

Ausencia de microalbuminuria en enfermos con hipercolesterolemia familiar homocigótica

J. L. Teruel, C. Gámez, C. Varela* y J. Ortuño

Servicio de Nefrología. * Servicio de Endocrinología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

RESUMEN

Para determinar si las lipoproteínas plasmáticas pueden causar daño en las estructuras glomerulares y, por tanto, contribuir a la progresión de las nefropatías, hemos estudiado la existencia de un marcador precoz de daño glomerular como es la microalbuminuria en tres enfermos con hipercolesterolemia familiar homocigótica. A pesar de que estos enfermos han mantenido cifras muy altas de lipoproteínas de baja densidad durante largos períodos de tiempo, la excreción renal de albúmina está dentro del rango normal en todos ellos. Este dato es un argumento en contra de la posible acción lesiva glomerular de las lipoproteínas.

Palabras clave: **Hipercolesterolemia familiar homocigótica. Microalbuminuria.**

ABSENCE OF MICROALBUMINURIA IN PATIENTS WITH FAMILIAL HOMOZYGOUS HYPERCHOLESTEROLEMIA

SUMMARY

In order to determine if plasmatic lipoproteins can cause damage to the glomerulus and, in this way, contribute to a progression of nephropathies, we have studied the presence of microalbuminuria, as an early sign of glomerular damage, in three patients affected of familial homozygous hypercholesterolemia. Though these patients have showed high levels of low density lipoproteins for a long time the albumin renal excretion was within normal values in all of them. This finding is an argument against the possible harmful action of lipoproteins on the glomerulus.

Key words: **Familial homozygous hypercholesterolemia. Microalbuminuria.**

Introducción

En 1982, Moorhead y cols.¹ especularon sobre la posible influencia de las alteraciones del metabolismo lipídico en la progresión de las nefropatías. Desde entonces se ha intentado implicar a las lipoproteínas como posibles agentes causantes de daño glomerular. Las células glomerulares tienen receptores para las lipoproteínas de

baja densidad (LDL)², cuya función fisiológica está por determinar. Algunos datos inducen a pensar que en determinadas circunstancias las LDL estimulan la proliferación *in vitro* de las células mesangiales y en su forma oxidada pueden activar macrófagos con liberación de citoquinas y otros factores biológicamente activos³. A pH fisiológico se ha comprobado que las LDL pueden unirse a los glicosaminoglicanos de la membrana basal y neutralizar su carga eléctrica negativa⁴.

Para averiguar si las LDL pueden tener algún efecto tóxico sobre el glomérulo con trascendencia clínica, hemos estudiado la excreción urinaria de albúmina en tres enfermos con hipercolesterolemia familiar homocigótica, que es la forma de hipercolesterolemia más severa que se conoce en la clínica humana.

Correspondencia: Dr. José Luis Teruel.
Servicio de Nefrología.
Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. de Colmenar, km 9,100.
28034 Madrid.

Casos clínicos

Hemos investigado la posible existencia de microalbuminuria en tres enfermos diagnosticados de hipercolesterolemia familiar homocigótica que habían sido remitidos a nuestro hospital para ser sometidos a tratamiento con aféresis de LDL. Los tres enfermos estaban normotensos y ninguno de ellos tenía datos clínicos o analíticos sugestivos de nefropatía. Uno de ellos (caso 3) estaba siendo tratado con plasmaféresis.

La microalbuminuria se determinó por radioinmunoanálisis específico con doble anticuerpo (Albumin RIA 100; Pharmacia, Upsala, Suecia) en orina de veinticuatro horas antes del inicio del tratamiento con aféresis de LDL.

En la tabla I se representan los datos clínicos y analíticos más relevantes. Como puede comprobarse, la excreción urinaria de albúmina está dentro del rango normal en los tres enfermos.

Discusión

En los últimos años se está atribuyendo una importancia creciente a las lipoproteínas plasmáticas en la progresión de las nefropatías.

Hay estudios experimentales que demuestran que la evolución de algunas nefropatías puede acelerarse al aumentar la concentración sérica de colesterol por suplementos orales^{5,6}. La reducción de la colesterolemia por drogas o dieta disminuye el daño renal⁶⁻⁸.

Junto a estos datos experimentales, los resultados clínicos con respecto al daño renal por las lipoproteínas plasmáticas y a su contribución a la progresión de la insuficiencia renal crónica son escasos y poco consistentes. Se han descrito casos aislados de nefropatía asociada a deficiencia de lecitín-colesterol aciltransferasa⁹ y a formas anómalas de apolipoproteína E^{10,11}. Con la administración de pravastatina o simvastatina se ha señalado recientemente una reducción de la proteinuria en enfermos hiperlipémicos con glomerulonefritis primitivas¹², un descenso de la microalbuminuria en diabéticos hiperlipémicos¹³ e incluso una disminución de la progresión de la insuficiencia renal¹⁴. Se trata de resultados preliminares de estudios no controlados y con corto período de seguimiento.

El principal argumento en contra de la hipotética acción lesiva sobre el glomérulo de las lipoproteínas es la ausencia de nefropatía en enfermos con hipercolesterole-

lemia primaria. La forma más severa de hipercolesterolemia conocida es la variedad homocigótica de la hipercolesterolemia familiar. Estos enfermos tienen concentraciones de colesterol plasmático cercanas a los 1.000 mg/dl desde el momento del nacimiento, no responden a los tratamientos habituales y, si no son tratados con técnicas de depuración extracorpórea de colesterol, suelen fallecer antes de alcanzar la edad adulta por isquemia coronaria¹⁵. No se ha descrito hasta la fecha la aparición de proteinuria o insuficiencia renal en el contexto de esta enfermedad. Es posible que, dada su supervivencia limitada, no haya tiempo suficiente para la aparición de las alteraciones analíticas renales convencionales.

Teniendo en cuenta que la microalbuminuria es el marcador más precoz de daño glomerular de que disponemos en la actualidad, su presencia en enfermos con hipercolesterolemia familiar homocigótica constituiría un dato a favor de la existencia de daño glomerular por las LDL. La ausencia de microalbuminuria en nuestros tres enfermos, a pesar de la presencia de altas concentraciones de LDL durante períodos prolongados de tiempo, constituye un argumento en contra de su posible acción lesiva intrínseca sobre las estructuras glomerulares. La posible influencia de los lípidos plasmáticos en la progresión de una nefropatía previa es una teoría atractiva, pero necesita ser avalada por estudios clínicos.

Bibliografía

1. Moorhead JF, Chan MK, Nahas M y Varghese Z: Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulointerstitial disease. *Lancet*, 2:1309-1311, 1982.
2. Rayner HC, Horsburghy T, Brown SL, Lavender FL, Winder AF y Walls J: Receptor-mediated endocytosis of low-density lipoprotein by cultured human glomerular cells. *Nephron*, 55:292-299, 1990.
3. Moorhead JF: Lipids and the pathogenesis of kidney disease. *Am J Kidney Dis*, XVII:65-70, 1991.
4. Caulfield JP y Farquhar MG: Loss of anionic sites from the glomerular basement membrane in aminonucleoside nephrosis. *Lab Invest*, 59:505-512, 1987.
5. Diamond JR y Kamovsky MJ: Exacerbation of chronic aminogluco-side nephrosis by dietary cholesterol supplementation. *Kidney Int*, 32:671-678, 1987.
6. Keane WF, Mulcahy WS, Kasiske BL, Kim Y y O'Donnell MP: Hyperlipidemia and progressive renal disease. *Kidney Int*, 39:S41-S48, 1991.
7. Wheeler DC, Nair DR, Singh GS, Persaud P, Sweny P, Varghese Z y Moorhead JF: Lipid-lowering therapy reduces proteinuria in the

Tabla I. Datos clínicos y analíticos de tres enfermos con hipercolesterolemia familiar homocigótica

	Edad	Sexo	Col.	Col-/LDL	Acl. cr.	Microalb.
Caso 1.....	8	Varón	930	876	100	2,4
Caso 2.....	26	Mujer	813	779	110	4
Caso 3.....	23	Varón	445*	400*	99	3

* Valores posplasmaféresis.

Col.: colesterol total (mg/dl). Col.-LDL: colesterol ligado a LDL (mg/dl). Acl. cr.: aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m²). Microalb.: microalbuminuria (microgramos/min) (normal, <20).

J. L. TERUEL y cols.

- uninephrectomised obese Zucker Rat. *Nephrol Dial Transplant*, 3:533, 1988.
8. Kevin PG, Purkerson ML, Yates J y Klahr S: Lovastatin ameliorates the development of glomerulosclerosis and uremia in experimental nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*, 15:16-23, 1990.
 9. Gjone E, Blomhoff JP y Skarbovik AJ: Possible association between an abnormal low density lipoprotein and nephropathy in lecithin cholesterol acyltransferasa deficiency. *Clin Chim Acta*, 54:11-18, 1974.
 10. Watanabe Y, Ozaki I, Yoshida F, Fukatsu A, Itoh Y, Matsuo S y Sakamoto N: A case of nephrotic syndrome with glomerular lipoprotein deposition with capillary ballooning and mesangiolysis. *Nephron*, 51:265-270, 1989.
 11. Saito T, Sato H, Kudo K, Oikawa S, Shibata T, Hara Y, Yoshinaga K y Sakaguchi H: Lipoprotein glomerulopathy: Glomerular lipoprotein thrombi in a patient with hyperlipoproteinemia. *Am J Kidney Dis*, 13:148-153, 1989.
 12. Rabelink AJ, Hene RJ, Erkelens DW, Joles JA y Koomans HA: Partial remission of nephrotic syndrome in patients on long-term simvastatin. *Lancet*, 335:1045-1046, 1990.
 13. Shoji T, Nishizawa Y, Toyokawa A, Kawagishi T, Okuno Y y Morii H: Decreased albuminuria by pravastatin in hyperlipidemic diabetics. *Nephron*, 59:664-665, 1991.
 14. Bazzato G y Toffoletto PP: Proteinuria and hyperlipidemia: Two major risk factors in the progression of renal diseases. *Nephrol Dial Transplant*, 6:789, 1991.
 15. Sprecher DL, Schaefer EJ, Kent KM, Gregg RE, Zech LA, Hoeg JM, McManus B, Roberts WC y Brewer HB: Cardiovascular features of homozygous familial hypercholesterolemia. Analysis of 16 patients. *Am J Cardiol*, 54:20-30, 1984.