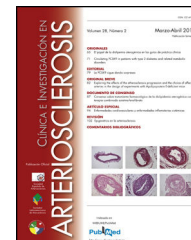




CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



NOTA CLÍNICA

Incremento de lipoproteína(a) en paciente pediátrico asociado a síndrome nefrótico



Paloma Menéndez Valladares^{a,*}, Teresa Arrobas Velilla^{a,b},
José Antonio Bermúdez de la Vega^c, María del Mar Romero Pérez^c,
Fernando Fabiani Romero^a y Concepción González Rodríguez^a

^a Laboratorio de Nutrición y RCV, Unidad de Gestión Clínica de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^b Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Chile, Providencia, Región Metropolitana, Chile

^c Endocrinología Pediátrica, Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

Recibido el 10 de junio de 2016; aceptado el 28 de junio de 2016

Disponible en Internet el 9 de septiembre de 2016

PALABRAS CLAVE

LDL-colesterol;
Lipoproteína (a);
Síndrome nefrótico;
Pediatría

Resumen Una complicación común en los pacientes pediátricos con síndrome nefrótico (SN) es la hiperlipidemia. Alrededor del 20% de los niños no responden al tratamiento con corticoides, presentando un SN corticorresistente (SNCR), que puede evolucionar a insuficiencia renal. Se ha observado que los pacientes pediátricos con SNCR cursan con incremento de c-LDL, c-VLDL y triglicéridos, y presentan niveles elevados de lipoproteína (a) [Lp(a)].

Presentamos el caso de un niño de 5 años con diagnóstico de SNCR y dislipemia, con niveles incrementados de c-LDL, apo B100 y Lp(a). Tras el mal pronóstico de la función renal, se inicia tratamiento inmunosupresor con tacrolimus y con atorvastatina para controlar la dislipemia. A pesar de que el tacrolimus produce una elevación del colesterol total y c-LDL, las notables alteraciones del perfil lipídico del niño sugieren la existencia de un riesgo cardiovascular elevado. En estos casos sería interesante disponer de valores de referencia en edades pediátricas para nuestra área sanitaria.

© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

LDL-cholesterol;
Lipoprotein(a);
Nephrotic syndrome;
Paediatrics

Increased lipoprotein(a) in a paediatric patient associated with nephrotic syndrome

Abstract A common complication in paediatric patients with nephrotic syndrome (NS) is hyperlipidaemia. About 20% of children do not respond to treatment with corticosteroids, presenting with a cortico-resistant NS (CRNS), which can progress to kidney failure. It has been observed that paediatric patients with CRNS have an elevated low density lipoprotein cholesterol (LDL-c),

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: palomamenval@hotmail.com (P. Menéndez Valladares).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2016.06.006>

0214-9168/© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

very low density lipoprotein cholesterol (VLDL-c), and triglycerides levels, as well as elevated Lipoprotein-a [Lp (a)] levels.

The case is presented of a 5 year old boy, diagnosed with CRNS, presenting with dyslipidaemia with increased LDL-c, Apo-B100, and Lp(a) levels. After the poor prognosis of the renal function, immunosuppressant treatment was started with tacrolimus and atorvastatin to control dyslipidaemia. Although tacrolimus causes an elevation of total cholesterol and LDL-c, the significant alterations of the children lipid profile suggest the existence of a high cardiovascular risk. In these cases, it would be interesting to have reference values in children in our health area.

© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La hiperlipidemia es una complicación común de los pacientes con síndrome nefrótico (SN), que cursa con incremento de c-LDL, c-VLDL y triglicéridos. Este hecho contribuye al desarrollo de aterogenicidad vascular y el consecuente daño orgánico¹. El SN idiopático o primario es una de las enfermedades glomerulares más frecuentes en la edad pediátrica. El tratamiento fundamental es la terapia con corticoides y, en función de ello, se distinguen 2 tipos clínicos: SN corticorresistente (SNCR) y SN corticosensible (SNCS). La mayoría de los niños con SN idiopático responden al tratamiento, pero alrededor del 20% son corticorresistentes. De los que presentan SNCR, un 30-50% evolucionan a insuficiencia renal².

En estudios previos³ se ha observado que los pacientes pediátricos con SNCR presentan anomalías funcionales y estructurales de las arterias. Esto incrementa el riesgo de desarrollar arteriosclerosis prematura, además del consecuente riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares. Se ha mostrado la presencia de estrés oxidativo y de inflamación en estos niños, siendo estos cambios más marcados en SNCR que en SNCS³. Además de cursar con incremento de c-LDL, c-VLDL y triglicéridos, presentan niveles elevados de lipoproteína (a) [Lp(a)], factor de riesgo cardiovascular emergente, el cual juega un papel importante en el proceso de la arteriosclerosis⁴.

Caso clínico

Presentamos el caso de un niño de 5 años, con diagnóstico de SNCR por biopsia renal, de inicio a los 2 años y 5 meses de edad, con varias recidivas, y dislipemia que cursa con niveles incrementados de c-LDL, apolipoproteína B100 (apo B100) y Lp(a). Además, se le realizó un estudio genético de los genes NPHS1, NPHS2 y ACTN4 en el que no se observaron mutaciones. Tras el mal pronóstico de la función renal con grave proteinuria de un año de duración, se inicia tratamiento inmunosupresor con tacrolimus y con atorvastatina para controlar la dislipemia. Se completó el estudio para valorar minuciosamente el riesgo de desarrollo de complicaciones cardiovasculares. Las determinaciones se realizaron en el Laboratorio de Nutrición y RCV del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, en el analizador Cobas® 6000 (Roche) mediante enzimoimmunoensayo

(colesterol, c-LDL, c-VLDL, c-HDL y triglicéridos) y en el analizador BN ProSpec® (Siemens) mediante nefelometría [apo B100, apo A1 y Lp(a)].

El niño presenta cifras de colesterol total, c-LDL, apo B y Lp(a), notablemente incrementados, respecto a los valores normales para la edad (según valores de referencia)^{4,5}, además, el cociente c-LDL/apo B100 < 1,3 es compatible con la presencia de partículas c-LDL pequeñas y densas potencialmente aterogénicas (tabla 1). No presenta incremento de otros factores de riesgo cardiovasculares emergentes como homocisteína, PCR o fibrinógeno.

El síndrome nefrótico es la enfermedad en la que más se incrementan los niveles de Lp(a)^{6,7}. La molécula Lp(a) está formada por un subgrupo de partículas c-LDL que contienen apolipoproteína (a) [apo (a)], la cual está unida a apo B100 mediante un enlace disulfuro. Apo (a), responsable de las propiedades metabólicas y bioquímicas de Lp(a), presenta un polimorfismo dependiente del número de secuencias repetidas del anillo Kringle IV. Las isoformas de apo (a) se dividen en 2 grupos: alto peso molecular y bajo peso molecular, siendo estas últimas las isoformas más frecuentes⁸. Las isoformas de apo (a) se correlacionan con las características de Lp(a). Los pacientes que poseen alta concentración de isoformas de apo (a) de bajo peso molecular poseen mayor riesgo de desarrollar arteriosclerosis, y actualmente no existen fármacos capaces de reducir los niveles de dicho colesterol asociado a Lp(a).

Discusión

En la tabla 1 se indican los resultados de 2 analíticas en el seguimiento del paciente. Resulta importante destacar, con relación a los resultados, el efecto dosis/dependiente del tratamiento inmunosupresor (tacrolimus), al estar descrito que provoca la elevación del colesterol total y c-LDL, y en menor medida de los triglicéridos⁹, así como la oxidación de las partículas LDL, y la menor expresión del R-LDL favoreciendo, todo ello, la dislipemia. En consecuencia, todas estas alteraciones del perfil lipídico son tan notables que sugieren la existencia de un RCV elevado.

En pacientes pediátricos con SNCR, de RCV incrementado, es conveniente realizar un estudio exhaustivo de la dislipemia, lo que requiere de un análisis completo de las moléculas aterogénicas, incluidas la Lp(a) y apo B100. Es

Tabla 1 Datos analíticos del paciente

	Valores de referencia	26/08/2014 Analítica 1	17/12/2015 Analítica 2
Colesterol total (mg/dl)	108-187	602	302
c-HDL (mg/dl)	35-82	29	64
c-LDL (mg/dl)	63-129	495	246
c-VLDL (mg/dl)	< 30	94	19
Triglicéridos (mg/dl)	32-116	468	93
Colesterol total/c-HDL	< 5,0	20,76	4,72
c-VLDL/triglicéridos		0,20	0,20
Apo B100 (mg/dl)	44-112	423	185
Apo A1 (mg/dl)	107-179	88	201
Lp(a) (mg/dl)	< 30	291	159
c-LDL/apo B100	< 1,3	< 1,3	1,3
PCR ultrasensible (mg/l)	< 3,0	0,22	< 0,16
Homocisteína (μmol/l)	3,3-8,3	7,8	2,79
Ácido fólico (ng/ml)	0,5-13,0	20	11,42
Prealbúmina (mg/dl)	14,0-30,0	11,3	12,4
Vitamina B ₁₂ (pmol/l)	181-795	353	812
Glucosa (mg/dl)	70-126	73	71
Urea (mg/dl)	6-17	94	16
Creatinina (mg/dl)	0,2-0,8	0,59	0,14
Proteína total (g/dl)	6,0-8,0	3,4	4,9
Albumina (g/dl)	3,5-5,2	2,0	2,8
TSH (μUI/ml)	0,67-5,97	7,71	4,33
T4L (ng/dl)	4,5-11,0	1,09	1,51
Ac anti-TPO (UI/ml)	< 60	37,2	47,5

Evolución de los datos analíticos del paciente, incluyendo el perfil lipídico completo, durante el seguimiento del mismo. En ambas analíticas el paciente estaba sometido a tratamiento inmunosupresor con tacrolimus y con atorvastatina para controlar la dislipemia. Se indican los valores de referencia para cada parámetro^{4,5}.

preciso disponer de valores de referencia en edades pediátricas en nuestra área sanitaria. En el caso presentado, la afectación renal por SNCR y el incremento tan significativo de estos marcadores, hacen pensar en la presencia de un RCV elevado.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Muso E, Mune M, Hirano T, Hattori M, Kimura K, Watanabe T, et al. Immediate therapeutic efficacy of low-density lipoprotein

apheresis for drug-resistant nephrotic syndrome: Evidence from the short-term results from the POLARIS Study. *Clin Exp Nephrol*. 2015;19:379-86.

- Román Ortiz E. Síndrome nefrótico pediátrico. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2014;1:283-301.
- Candan C, Canpolat N, Gokalp S, Yildiz N, Turhan P, Tasdemir M, et al. Subclinical cardiovascular disease and its association with risk factors in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014;29:95-102.
- Soldin J, Brugnara C, Wong C. *Pediatric Reference Intervals*. 5th ed. AACCC Press; 2005.
- Sánchez Bayle M, Baeza Mínguez J, Vila Dupla S, Ruiz-Jarabo Quemada C, Asensio Antón J, Arnaiz P, et al. Lipoproteína (a) en niños con hipercolesterolemia, como marcador de antecedentes familiares de riesgo cardiovascular. *An Esp Pediatr*. 1996;45:53-6.
- Rybi-Szuminska A, Wasilewska A, Michaluk-Skutnik J, Osipiuk-Remza B, Filonowicz R, Zajac M. Are oxidized low-density lipoprotein and C-reactive protein markers of atherosclerosis in nephrotic children? *Ir J Med Sci*. 2015;184:775-80.
- Kronenberg F, Lingenhel A, Lhotta K, Rantner B, Kronenberg MF, König P, et al. The apolipoprotein(a) size polymorphism is associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2004;65:606-12.
- Kronenberg F, Lingenhel A, Lhotta K, Rantner B, Kronenberg MF, König P, et al. Lipoprotein(a)- and low-density lipoprotein-derived cholesterol in nephrotic syndrome: Impact on lipid-lowering therapy? *Kidney Int*. 2004;66:348-54.
- Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC, Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet*. 2011;378:1419-27.