


Patogênese, achados histopatológicos e modalidades de tratamento da glomerulopatia por lipoproteínas: Uma revisão

Pathogenesis, histopathologic findings and treatment modalities of lipoprotein glomerulopathy: A review

Autor

Eduardo Cambruzzi^{1,2,3} 
Karla Lais Pêgas^{1,2}

¹ Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Departamento de Patologia, Porto Alegre, RS, Brasil.

² Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, RS.

³ Universidade Luterana do Brasil, Canoas, RS, Brasil.

RESUMO

A glomerulopatia por lipoproteínas (GLP) é uma patologia rara que causa síndrome nefrótica e/ou insuficiência renal. Na microscopia, a GLP é caracterizada pela presença de trombos de lipoproteínas em capilares glomerulares dilatados devido a diferentes mutações no gene da ApoE. O gene da ApoE está localizado no cromossomo 19q13.2 e pode ser identificado em quase todas as lipoproteínas séricas. A ApoE age como fator de proteção na arterioesclerose por conta de sua interação com a depuração de lipoproteínas mediada por receptores e com o receptor de colesterol. Dentre os polimorfismos mais comuns destacam-se ApoE2/2, ApoE3/2, ApoE3/3, ApoE4/2, ApoE4/3 e ApoE4/4. A GLP pode acometer indivíduos de todas as faixas etárias, com discreta predominância do sexo masculino. Pacientes afetados tipicamente apresentam dislipidemia, hiperlipoproteinemia tipo III e proteinúria. O tratamento da GLP é conduzido com fenofibrato, antilipêmicos, corticosteroides, LDL-afereze, troca de plasma, antiplaquetários, anticoagulantes, uroquinase e transplante renal. Recidiva no enxerto renal indica a existência de componentes patogênicos do complexo humoral extraglomerular resultante de metabolismo lipoproteico anômalo, possivelmente associado a ApoE.

Palavras-chave: Insuficiência Renal Crônica; Lipoproteína; Nefropatias; Apolipoproteína; Síndrome Nefrótica; Fenofibrato.

ABSTRACT

Lipoprotein glomerulopathy (LPG) is an uncommon cause of nephrotic syndrome and/or kidney failure. At microscopy, LPG is characterized by the presence of lipoprotein thrombi in dilated glomerular capillaries due to different ApoE mutations. ApoE gene is located on chromosome 19q13.2, and can be identified in almost all serum lipoproteins. ApoE works as a protective factor in atherosclerosis due its interaction with receptor-mediated lipoprotein clearance and cholesterol receptor. Most common polymorphisms include ApoE2/2, ApoE3/2, ApoE3/3, ApoE4/2, ApoE4/3, and ApoE4/4. All age-groups can be affected by LPG, with a discrete male predominance. Compromised patients typically reveal dyslipidemia, type III hyperlipoproteinemia, and proteinuria. LPG treatment includes fenofibrate, antilipidemic drugs, steroids, LDL aphaeresis, plasma exchange, antiplatelet drugs, anticoagulants, urokinase, and renal transplantation. Recurrence in kidney graft suggests a pathogenic component(s) of extraglomerular humoral complex resulting from abnormal lipoprotein metabolism and presumably associated to ApoE.

Keywords: Renal Insufficiency, Chronic; Lipoprotein; Kidney Diseases; Apolipoprotein; Nephrotic Syndrome; Fenofibrate.

INTRODUÇÃO

A glomerulopatia por lipoproteínas (GLP) é uma doença autossômica recessiva rara, que leva a proteinúria acentuada e progressão para insuficiência renal. Os glomérulos comprometidos apresentam lúmens capilares ectásicos e dos preenchidos por trombos de lipoproteínas.^{1,2,3} A GLP

tipicamente afeta indivíduos asiáticos, em particular os japoneses. O número de casos de indivíduos do sexo masculino supera o número de casos do sexo feminino à razão de dois para um. Os níveis séricos de lipoproteína estão tipicamente aumentados, especialmente de β -lipoproteína e pré- β -lipoproteína.^{2,4,5,6} A GLP pode assemelhar-se

Data de submissão: 09/07/2018.

Data de aprovação: 27/08/2018.

Correspondência para:

Eduardo Cambruzzi.
E-mail: dudacambuzzi@yahoo.com.br

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0148



à hiperlipoproteinemia tipo III; contudo, arterioesclerose, arco corneano e xantomas cutâneos são raros. A apolipoproteína E (ApoE) é um componente das lipoproteínas humanas com peso molecular de cerca de 39kD, que serve como ligante para a absorção celular de lipoproteínas ricas em triglicérides por meio de receptores específicos do receptor de LDL.^{7,8,9,10} A identificação das isoformas da ApoE E2/3, E2/4, E3/3 e E4/4 pode estabelecer o diagnóstico de GLP. Indivíduos adultos são preferencialmente acometidos pela GLP, com prevalência mais elevada entre pacientes do sexo masculino (2:1 em relação aos do sexo feminino).^{1,4,5,7,11,12}

O primeiro caso de GLP descrito na literatura inglesa foi o de Saito et al., que relataram o caso de um paciente com síndrome nefrótica resistente e acúmulo de gotículas lipídicas nas alças glomerulares.⁹ A associação entre síndrome nefrótica córtico-resistente e proteinúria grave é a assinatura clínica da GLP. A doença evolui lentamente para insuficiência renal em aproximadamente 50% dos pacientes. Recidiva em aloenxerto renal também foi relatada.^{1,4,5,7,12,13,14,15,16}

PATOGÊNESE

A ApoE é um componente fundamental do metabolismo de lípidos e lipoproteínas, atuando como ligante para o catabolismo mediado por receptores de quilomícrons, alguns HDLs e VLDLs. A ApoE está presente em quase todas as lipoproteínas séricas e atua como fator de proteção na arterioesclerose em função de sua interação com a depuração de lipoproteínas mediada por receptores e o receptor de colesterol.^{1,3,4,7,8,17} O gene da ApoE está localizado no cromossomo 19q13.2 e possui três alelos comuns: e2, e3 e e4. O gene da ApoE contém quatro exons e três introns. Seus polimorfismos mais comuns são ApoE2/2, ApoE3/2, ApoE3/3, ApoE4/2, ApoE4/3 e ApoE4/4. São três as suas isoformas principais: E2, E3 e E4, que diferem na substituição de um aminoácido. A ApoE é uma proteína de 34 kDa com 299 aminoácidos que faz a mediação da absorção tecidual de lipoproteínas através da proteína relacionada ao receptor de LDL e do receptor de LDL.^{3,4,5,7,12,15,18,19} Cerca de 90% da ApoE sérica é sintetizada nos hepatócitos e 10% por macrófagos. À microscopia, a GLP é caracterizada por trombos intraglomerulares de lipoproteínas e hiperlipoproteinemia tipo III devido à mutação heterozigótica do gene da ApoE. Dezesseis diferentes mutações do gene da ApoE foram identificadas em pacientes com GLP (onze missense, quatro deleções de aminoácidos e uma duplicação de aminoácidos). A maior parte dessas mutações está localizada no domínio de ligação ao receptor da LDL ou próximo

deste.^{1,4,5,9,19,21,22,23,24} Entre as mutações missense, quatro são substituições por prolina, quatro por arginina (nas posições 145, 147, 150 e 158 da proteína madura) e três são substituições de cisteína por arginina (nas posições 25, 114 e 150 da proteína madura).^{4,7,8,19,25,26,27,28} As deleções envolvem a região das sequências de resíduos de aminoácidos 141-146 (141-143, 142-144 e 144-146 na região central do domínio de ligação) ou a região das sequências de resíduos de aminoácidos 156-173 (que inclui o resíduo de Arg172 imbricado na ligação ao receptor da LDL).^{13,15,17,19,20,23,29,30} Uma duplicação de aminoácidos relatada recentemente envolve o resíduo de Asp151.³¹

A Arg25Cys é uma mutação comum do gene da ApoE conhecida como ApoE Kyoto.^{12,19,21} Hu et al. estudaram 35 pacientes com GLP portadores do alelo ApoE Kyoto no sudoeste da China, caracterizando-a como uma mutação frequentemente relacionada à GLP.²¹ Hu realizou um estudo familiar e descobriu que a mãe do paciente era portadora heterozigótica da mutação ApoE Kyoto e que seu pai era portador da mutação Cys112Arg. O autor provou que os genes mutados do paciente foram herdados de seus pais. Os pais eram saudáveis e, até o momento do estudo, não apresentavam sintomas patológicos.²¹ Matsunaga et al.³³ e Rovin et al.³⁴ relataram achados semelhantes. Rovin et al.³⁴ estabeleceram que a mutação da ApoE parecia ser suficiente para levar à deposição glomerular de lipoproteínas, mas não à GLP clínica. Li et al. sugeriram que as mutações Arg25Cys e Cys112Arg são patogênicas, embora não dispusessem de evidências para afirmar que tais mutações contribuíssem para a patogênese da GLP de forma independente ou conjunta. É possível que tenha havido uma relação dose-efeito na mutação da ApoE induzida pela GLP. Em outras palavras, a ocorrência simultânea de duas mutações (dois cromossomos respectivamente portadores de uma mutação) induz o aparecimento de manifestações clínicas relativamente evidentes.³⁵

Chen et al.³⁶ examinaram o fragmento de 5,5 kb do DNA genômico abrangendo todo o locus da ApoE e as regiões adjacentes em 17 pacientes chineses com GLP e concluíram que não havia mutação no gene da ApoE nesses pacientes com GLP. Portanto, a mutação do gene da ApoE pode não ser a única causa da GLP. A identificação de 64 membros da família como casos índice portadores de mutação que contudo não desenvolveram GLP e a diferença significativa no perfil de lipoproteínas entre indivíduos com ou sem GLP portadores das mesmas mutações da ApoE favorecem a hipótese de que a presença de ApoE anômala é necessária, mas não é o único fator determinante para o

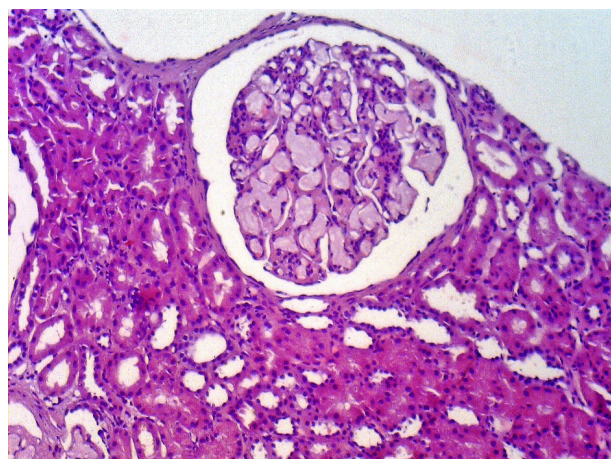
desenvolvimento da GLP.³⁶ Os fatores possivelmente relacionados ao acúmulo mais acentuado de lipoproteínas remanescentes e expressão clínica da doença incluem: a) variantes alélicas adicionais em exons, introns ou regiões reguladoras da ApoE (localizadas em cis ou trans) que podem induzir diferentes níveis de expressão do alelo mutante em relação ao selvagem (a expressão mais elevada do alelo mutante da ApoE determina nível plasmático mais elevado de lipoproteínas que contêm ApoE, que podem se agregar nos glomérulos); b) mutação incomum ou polimorfismo de outro gene possivelmente associado à expressão fenotípica plena da GLP; e c) processos epigenéticos relacionados à regulação de um gene mutante.³¹ Kanamaru et al.³⁷ identificaram lesões glomerulares em modelo animal semelhantes às encontradas na GLP induzidas pela reação crônica do enxerto contra o hospedeiro em camundongos com deficiência de receptor Fcγ (FcRγ). Ito et al.³⁸ geraram mudanças análogas às da GLP em camundongos duplo knockout para ApoE e FcRγ através da injeção de vários vetores da ApoE. Os resultados sugerem que a disfunção dos macrófagos pode ser um dos mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento de trombos de lipoproteínas e pela ausência de macrófagos na GLP.²

A mutação mais comum é a forma Sendai, caracterizada por uma troca de prolina por arginina-145. A ApoE Sendai pode quebrar a estrutura α -helicoidal da ApoE no domínio de ligação ao receptor da lipoproteína de baixa densidade e modificar a proteína da ApoE depositada nos trombos e mesângio dos glomérulos.^{2,7,8,19,21,39,40} A substituição de cisteína por arginina-25 pode ser encontrada na ApoE Kyoto.^{19,21,34,41,42} As isoformas E2 e E4 também podem estar implicadas na arteriosclerose. A proteína da isoforma E3 é comumente encontrada na população geral e é considerada um fenótipo “neutro”. A isoforma E4 está associada a risco aumentado de doença de Alzheimer. A ApoE2 apresenta afinidade de ligação inferior a 1% para o receptor hepático da LDL.^{3,8,13,14,15,17,21,28,38} A ApoE Kyoto facilita a deposição de lipoproteínas nos capilares glomerulares por conta do aumento da ligação de células endoteliais.^{19,21,34,41,42}

ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS

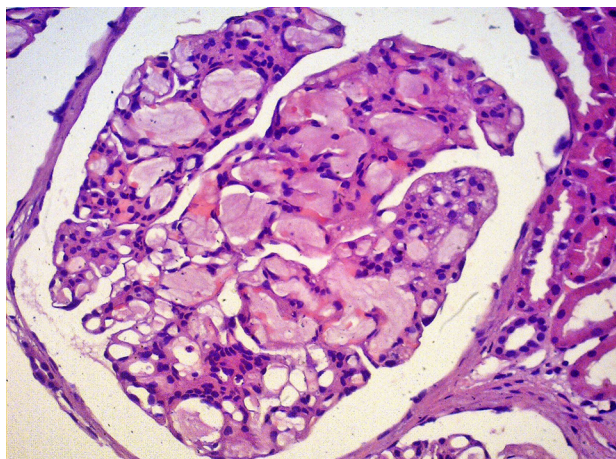
O achado histológico característico da GLP é a presença de glomérulos aumentados por conta da ectasia das alças capilares preenchidas por trombos de lipoproteínas (Figura 1). A lesão glomerular está associada a

Figura 1. Glomerulopatia por lipoproteínas: glomérulos aumentados com material eosinofílico claro na luz capilar. Hematoxilina-eosina, 200x.



polimorfismos e isoformas mutantes da ApoE. Deficiência na absorção intraglomerular de lipoproteínas por células mononucleares e distúrbios da ligação ao receptor da LDL surgem como um possível mecanismo de lesão glomerular.^{1,5,6,9,16} A ativação de macrófagos e os depósitos de lipoproteínas estão relacionados a mesangiólise. Tipicamente, os glomérulos comprometidos na GLP exibem trombos eosinofílicos claros de lipoproteínas em alças capilares glomerulares acentuadamente dilatadas (Figura 2). Os trombos glomerulares são positivos para ácido periódico/prata metenamina e fracamente positivos para ácido periódico de Schiff, e devem ser diferenciados em relação a trombos de fibrina e deposição de amiloide. Técnicas Oil Red O ou Sudan revelam gotículas lipídicas nos trombos glomerulares.^{2,7,9,19,22,25} A análise ultraestrutural mostra que os trombos de lipoproteínas são concêntricamente lamelados, com pequenos vacúolos lipídicos. Lesão podocitária está relacionada a proteinúria/síndrome nefrótica, enquanto hiperplasia mesangial está associada a contorno duplo. As mutações da ApoE mais comumente associadas à GLP são ApoE Sendai (Arg145Pro), ApoE Kyoto (Arg25Cys), ApoE Tóquio, ApoE1, ApoE Guangzhou (Arg150Pro), ApoE Maebashi, ApoE Tsukuba, ApoE Chicago e ApoE Okayama.^{4,6,15,23,26,30,34} Proteínas ApoE anômalas determinam alterações mesangiais e da membrana basal, por sua vez associadas a aumento da permeabilidade glomerular e síndrome nefrótica com níveis mais elevados de LDL, VLDL e apolipoproteínas B, C-II e C-III. Glomerulomegalia leve, esclerose segmentar e focal, proliferação mesangial e reduplicação focal dos capilares da membrana basal com interposição mesangial podem ser encontradas em alguns casos. Nenhuma célula espumosa derivada de macrófagos pode ser identificada no interstício glomerular/renal.^{1,7,10,11,15,16,22,28,43}

Figura 2. Glomerulopatia por lipoproteínas: alças capilares dilatadas exibindo trombos de lipoproteína eosinofílicos na luz capilar. Hematoxilina-eosina, 400x.



Imunoexpressão positiva para anticorpos ApoB/ApoE é observada em amostras ocasionais de trombos glomerulares. A técnica de imunofluorescência convencional não revela depósitos de imunoglobulinas ou complementos. Deposição de IgA pode ser observada em casos raros. Rins comprometidos podem apresentar glomeruloesclerose e perda glomerular, o que pode levar a insuficiência renal crônica. Rins acentuadamente comprometidos podem apresentar fibrose intersticial e periglomerular.^{4,6,7,9,23,27,32} O diagnóstico diferencial inclui deficiência de lecitina-colesterol aciltransferase (com apresentação de capilares “bolhosos”, mesângio vacuolado e células espumosas no mesângio e capilares) e embolia gordurosa (glóbulos redondos de gordura nas alças glomerulares, com pouco ou nenhum componente de apolipoproteína e sem aparência laminada à microscopia eletrônica).^{1,9,11,15,17,32,44}

ACHADOS CLÍNICOS

Além dos achados histológicos, as marcas características da GLP incluem proteinúria, dislipidemia e níveis séricos aumentados de apolipoproteínas. Os pacientes apresentam hiperlipoproteinemia tipo III e evoluem para síndrome nefrítica na maioria dos casos. O acometimento por GLP afeta indivíduos de todas as faixas etárias, com predomínio discreto para o sexo masculino.^{1,5,8,15,21,25,32} A maioria dos pacientes com GLP não é afetada por xantomas cutâneos e arteriosclerose. Pacientes com hiperlipidemia tipo III usualmente apresentam dislipidemia grave, xantomas cutâneos, arteriosclerose acentuada e homozigose para o gene da ApoE. Os raros casos de acometimento renal na hiperlipidemia tipo III são caracterizados por acúmulo mesangial e intersticial de células espumosas. Biópsia renal é obrigatória para o diagnóstico

de GLP, dado que não há achados clínicos ou laboratoriais específicos.^{5,8,15,21,25,32,45,46}

TRATAMENTO

Os tratamentos relatados na literatura incluem LDL-aferese, troca de plasma, transplante renal, corticosteroides, antiplaquetários, anticoagulantes, inibidores da ECA, BRA, uroquinase e antilipêmicos.^{4,8,18,21,32,35,39} Leiri et al.³⁹ e Arai et al.⁴⁰ prescreveram terapia intensiva com hipolipemiantes para pacientes com GLP e hiperlipidemia. Os pacientes de ambos os estudos apresentaram reduções significativas na proteinúria, melhora da hiperlipidemia e desaparecimento dos trombos glomerulares de lipoproteínas em biópsias renais realizadas entre 11 meses e 2 anos após o tratamento.^{39,40} Eficácia clínica do tratamento com fibratos foi relatada em dois outros pacientes.^{41,42} Inicialmente, Matsunaga et al.⁴³ trataram uma paciente japonesa de quatro anos de idade em condição nefrótica e hematúria diagnosticada com GLP com base no exame patológico e molecular com probucol, enalapril e dipiridamol. Os autores acusaram redução no nível de ApoE pelo período de um ano. A condição nefrótica da paciente não apresentou melhora. O probucol foi posteriormente substituído por bezafibrato. Foram somados ao tratamento atorvastatina cálcica e valsartana. A ApoE e o colesterol total diminuíram e a albumina sérica aumentou durante os quatro anos seguintes de tratamento.⁴³ Fibratos - agonistas dos receptores ativados por proliferadores de peroxissoma alfa (PPAR-alfa) - diminuíram os níveis de HDL, partículas remanescentes, colesterol de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e secreção hepática de triglicérides por meio da ativação da sinalização da PPAR-alfa. Embora alguns autores tenham relatado melhora com hipolipemiantes, não foi definido ainda um tratamento padrão eficaz para GLP.^{4,21,32,35,39} Russi et al.⁴⁵ descreveram o caso de uma mulher branca de 60 anos de idade com GLP e mutação no gene da apolipoproteína E_{MODENA} tratada com sucesso com LDL-aferese por meio do sistema extracorpóreo de precipitação de lipoproteínas induzida por heparina. O sistema extracorpóreo de precipitação da LDL induzida pela heparina (HELP) é um meticuloso e seletivo procedimento de aferese. Com a aplicação de heparina e a redução do valor do pH, ocorre uma queda de 50-60% nos níveis de lipoproteínas e fibrinogênio. Além disso, as moléculas de adesão (ICAM-1, VCAM-1, p-selectina), que

desempenham papel fundamental no desenvolvimento e progressão da arterioesclerose, também sofrem reduções acentuadas.⁴⁴ Em pacientes refratários ao tratamento convencional, a LDL-aferese é uma ferramenta terapêutica válida quando associada a tratamento medicamentoso para reduzir rapidamente os níveis de lípidos séricos e melhorar a função renal, reduzindo desta forma o efeito tóxico.⁴⁵ Hamatani et al.⁴⁷ relataram os casos de dois pacientes com GLP, filha e mãe, submetidas a tratamento bem-sucedido com niceritrol. As duas pacientes eram portadoras da mutação ApoE Tóquio/Maebashi. Uma delas foi tratada com vários medicamentos, incluindo pravastatina, icosapentato de etila, enalapril, varfarina e ciclofosfamida, em tentativas infrutíferas para reduzir a proteinúria. A pravastatina foi trocada por niceritrol 500 mg/dia, posteriormente aumentado para 750 mg/dia. Após o início do tratamento com niceritrol, a relação proteína-creatinina na urina caiu para cerca de 1,0 g/gCr e a creatinina sérica diminuiu para cerca de 0,7 mg/dl. Devemos ressaltar que nem todos os pacientes respondem bem ao niceritrol. Saito et al.⁴⁸ relataram o caso de um paciente tratado com niceritrol cuja função renal continuou a deteriorar apesar da medicação. Niacina também reduz os níveis de triglicérides e LDL-colesterol. Embora o mecanismo exato ainda não tenha sido elucidado, postula-se que a niacina iniba a lipólise de triglicérides no tecido adiposo, reduzindo assim a síntese hepática de triglicérides. A queda no nível de triglicérides reduz o VLDL e, assim, a formação de LDL-colesterol.⁴⁹ Um relato recente sobre o tratamento combinado com estatina e niacina de liberação prolongada acusou regressão significativa na espessura da camada íntima-média da artéria carótida e prevenção de eventos cardiovasculares graves.⁴⁷ Xin et al.⁵⁰ demonstraram que a imunoabsorção com proteína A, um procedimento de remoção seletiva de imunoglobulinas de pacientes em circuito extracorpóreo, foi associada a resposta significativa demonstrada por redução da proteinúria, diminuição da ApoE e resolução de trombos intraglomerulares em treze pacientes com GLP. Os autores postularam que a repetição de ciclos de imunoabsorção também poderia ser eficaz em pacientes recorrentes, sugerindo que esta seria uma alternativa terapêutica aceitável para indivíduos com GLP.

Apesar dos benefícios proporcionados pelos tratamentos citados, nem todos os pacientes com GLP respondem

da mesma maneira. Um ponto a ser analisado é a heterogeneidade da patologia e o tipo de mutação em questão. A maioria das mutações associadas à GLP - incluindo ApoE Sendai - está localizada no entorno do domínio de ligação ao receptor da LDL-colesterol e reduz a atividade de ligação ao receptor. Os pacientes frequentemente apresentam associação com hiperlipidemia. Além disso, vários pacientes com mutações ApoE Kyoto ou ApoE5, localizadas longe dos sítios de ligação ao receptor, não apresentam hiperlipidemia como complicação. Tais mutações indicam que as variações da ApoE mutante que causam GLP não produzem lesão glomerular via hiperlipidemia, mas por via direta, formando depósitos agregados de lipoproteínas com alta afinidade ou baixa depuração nos glomérulos.^{1,4,8,12,21,32,35} Além das mutações do gene da ApoE, outros fatores, incluindo disfunção mesangial ou endotelial e anomalias macrofágicas ou do receptor do fragmento cristalizável (Fc), são etiologicamente atribuídos à GLP.⁴³ Em função da heterogeneidade e raridade da doença, estabelecer um tratamento eficaz é tarefa complexa, em parte porque a melhor terapia para cada paciente é determinada, na maioria dos casos, após tratamento prévio sem sucesso. Alguns pacientes apresentam a patologia em estágio avançado crônico. Indivíduos com GLP devem ser estratificados em função do tipo de mutação e outros fatores associados. Seu seguimento de longo prazo, juntamente com as estratégias terapêuticas, devem ser relatados.^{1,4,8,12,21,32,35,43}

Transplante renal deve ser levado em consideração, uma vez que metade dos pacientes com GLP pode evoluir para doença renal terminal. Contudo, o desfecho de longo prazo do transplante renal em pacientes com GLP permanece incerto. Todos os cinco pacientes submetidos a transplante renal relatados na literatura tiveram recidiva de GLP confirmada por biópsia do enxerto renal dentro de dois anos contados a partir da data do transplante. Parece que a recorrência de GLP em rins transplantados é inevitável, o que também está associado a mau prognóstico.^{12,21,32} Cheung et al.¹² relataram o caso de um paciente que sofria de DRT com GLP e glomerulonefrite fibrilar que recebeu um transplante renal de doador falecido. O seguimento de 10 anos não revelou nenhum aspecto clínico da recorrência da doença. Recidiva em rins transplantados sugere um papel patogênico dos componentes humorais extraglomerulares resultantes do metabolismo anormal das lipoproteínas, possivelmente ligado à ApoE.⁵¹

REFERÊNCIAS

1. Liao MT, Tsai IJ, Cheng HT et al. A rare cause of childhood-onset nephrotic syndrome: lipoprotein glomerulopathy. *Clin Nephrol*, 2012, 78 (3): 237-240.
2. Takasaki S, Maeda K, Joh K et al. Macrophage Infiltration into the Glomeruli in Lipoprotein Glomerulopathy. *Case Rep Nephrol Dial*, 2015, 5 (3): 204-212.
3. Barter P. Lipoprotein metabolism and CKD: overview. *Clin Exp Nephro*, 2014, 18 (2): 243-246.
4. Kodera H, Mizutani Y, Sugiyama S et al. A Case of Lipoprotein Glomerulopathy with apoE Chicago and apoE (Glu3Lys) Treated with Fenofibrate. *Case Rep Nephrol Dial*, 2017, 7 (2): 112-120.
5. Saito T, Ishigaki Y, Oikawa S et al. Etiological significance of apolipoprotein E mutations in lipoprotein glomerulopathy. *Trends Cardiovasc Med*, 2002, 12(2): 67-70.
6. Saito T, Matsunaga A, Oikawa S. Impact of lipoprotein glomerulopathy on the relationship between lipids and renal diseases. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47 (2): 199-211.
7. Ishimura A, Watanabe M, Nakashima H et al. Lipoprotein glomerulopathy induced by ApoE-Sendai is different from glomerular lesions in aged apoE-deficient mice. *Clin Exp Nephrol*, 2009, 13(5): 430-437.
8. Usui R, Takahashi M, Nitta K et al. Five-year follow-up of a case of lipoprotein glomerulopathy with APOE Kyoto mutation. *CEN Case Rep*, 2016, 5 (2): 148-153.
9. Saito T, Sato H, Kudo K et al. Lipoprotein glomerulopathy: glomerular lipoprotein thrombi in a patient with hyperlipoproteinemia. *Am J Kidney Dis*, 1989, 13: 148-53.
10. Chen W, Jiang Y, Han J et al. Atgl deficiency induces podocyte apoptosis and leads to glomerular filtration barrier damage. *FEBS J*, 2017, 284 (7): 1070-1081.
11. Kaur A, Sethi S. Histiocytic and Nonhistiocytic Glomerular Lesions: Foam Cells and Their Mimickers. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67 (2): 329-336.
12. Cheung CY, Chan AO, Chan GP et al. Long-term outcome of kidney transplantation in a patient with coexisting lipoprotein glomerulopathy and fibrillary glomerulonephritis. *Clin Kidney J*, 2014, 7(4): 396-398.
13. Li W, Wang Y, Han Z et al. Apolipoprotein e mutation and double filtration plasmapheresis therapy on a new Chinese patient with lipoprotein glomerulopathy. *Kidney Blood Press Res*, 2014, 39(4): 330-339.
14. Tavori H, Fan D, Giunzioni I et al. Macrophage-derived apoE-Sendai suppresses atherosclerosis while causing lipoprotein glomerulopathy in hyperlipidemic mice. *J Lipid Res*, 2014, 55 (10): 2073-2081.
15. Matsunaga A, Saito T. Apolipoprotein E mutations: a comparison between lipoprotein glomerulopathy and type III hyperlipoproteinemia. *Clin Exp Nephrol*, 2014, 18 (2): 220-224.
16. Saito T, Matsunaga A. Lipoprotein glomerulopathy may provide a key to unlock the puzzles of renal lipidosis. *Kidney Int*, 2014, 85 (2): 243-245.
17. Marais AD, Solomon GA, Blom DJ. Dysbetalipoproteinaemia: a mixed hyperlipidaemia of remnant lipoproteins due to mutations in apolipoprotein E. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2014, 51 (1): 46-62.
18. Magistroni R, Bertolotti M, Furci L et al. Lipoprotein glomerulopathy associated with a mutation in apolipoprotein e. *Clin Med Insights Case Rep*, 2013, 6: 189-196.
19. Chen Y. Lipoprotein glomerulopathy in China. *Clin Exp Nephrol*, 2014, 18 (2): 218-219.
20. Stratikos E, Chroni A. A possible structural basis behind the pathogenic role of apolipoprotein E hereditary mutations associated with lipoprotein glomerulopathy. *Clin Exp Nephrol*, 2014, 18 (2): 225-229.
21. Hu Z, Huang S, Wu Y et al. Hereditary features, treatment, and prognosis of the lipoprotein glomerulopathy in patients with the APOE Kyoto mutation. *Kidney Int*, 2014, 85 (2): 416-424.
22. Wu Y, Chen X, Yang Y et al. A case of lipoprotein glomerulopathy with thrombotic microangiopathy due to malignant hypertension. *BMC Nephrol*, 2013, 14: 53.
23. Toyota K, Hashimoto T, Ogino D et al. A founder haplotype of APOE-Sendai mutation associated with lipoprotein glomerulopathy. *J Hum Genet*, 2013, 58 (5): 254-258.
24. Georgiadou D, Stamatakis K, Efthimiadou EK et al. Thermodynamic and structural destabilization of apoE3 by hereditary mutations associated with the development of lipoprotein glomerulopathy. *J Lipid Res*, 2013, 54 (1): 164-176.
25. Liao MT, Tsai IJ, Cheng HT et al. A rare cause of childhood-onset nephrotic syndrome: lipoprotein glomerulopathy. *Clin Nephrol*, 2012, 78 (3): 237-240.
26. Saito T, Matsunaga A. Significance of a novel apolipoprotein E variant, ApoE Osaka/Kurashiki, in lipoprotein glomerulopathy. *J Atheroscler Thromb*, 2011, 18 (6): 542-543.
27. Pasquariello A, Pasquariello G, Innocenti M et al. Lipoprotein glomerulopathy: first report of 2 not consanguineous Italian men from the same town. *J Nephrol*, 2011, 24 (3): 381-385.
28. Langheinrich AC, Kampschulte M, Scheiter F et al. Atherosclerosis, inflammation and lipoprotein glomerulopathy in kidneys of apoE^{-/-}/LDL^{-/-} double knockout mice. *BMC Nephrol*, 2010, 11: 18.
29. Cautero N, Di Benedetto F, De Ruvo N et al. Novel genetic mutation in apolipoprotein E2 homozygosis and its implication in organ donation: a case report. *Transplant Proc*, 2010, 42 (4): 1349-1351.
30. Sam R, Wu H, Yue L et al. Lipoprotein glomerulopathy: a new apolipoprotein E mutation with enhanced glomerular binding. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47 (3): 539-548.
31. Pasquariello A, Pisciotta L, Sampietro T et al. Lipoprotein Glomerulopathy: Molecular Characterization of Three Italian Patients and Literature Survey. *J Genet Disor Genet Rep*, 2014, 3: 1.
32. Pêgas KL, Rohde R, Garcia CD et al. Lipoprotein glomerulopathy: a case report of a rare disease in a Brazilian child. *J Bras Nefrol*, 2014, 36 (1): 93-95.
33. Matsunaga A, Sasaki J, Komatsu T et al. A novel apolipoprotein e mutation, e2 (arg25cys), in lipoprotein glomerulopathy. *Kidney Int*, 1999, 56: 421-427.
34. Rovin BH, Roncone D, McKinley A et al. ApoE kyoto mutation in european americans with lipoprotein glomerulopathy. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2522-2524.
35. Li W, Wang Y, Han Z et al. Apolipoprotein E Mutation and Double Filtration Plasmapheresis Therapy on a New Chinese Patient with Lipoprotein Glomerulopathy. *Kidney Blood Press Res*, 2014, 39: 330-339.
36. Chen S, Liu ZH, Zheng JM et al. A complete genomic analysis of the apolipoprotein e gene in chinese patients with lipoprotein glomerulopathy. *J Nephrol*, 2007, 20: 568-575.
37. Kanamaru Y, Nakao A, Shirato I et al. Chronic graft-versus-host autoimmune disease in Fc receptor γ chain-deficient mice results in lipoprotein glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13: 1527-1533.
38. Ito K, Nakashima H, Watanabe M et al. Macrophage impairment produced by Fc receptor gamma deficiency plays a principal role in the development of lipoprotein glomerulopathy in concert with apoE abnormalities. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27: 3899-3907.
39. Leiri N, Hotta O, Taguma Y. Resolution of typical lipoprotein glomerulopathy by intensive lipid-lowering therapy. *Am J Kidney Dis*, 2003, 41: 244-249.
40. Arai T, Yamashita S, Yamane M et al. Disappearance of intraglomerular lipoprotein thrombi and marked improvement of nephrotic syndrome by bezafibrate treatment in a patient with lipoprotein glomerulopathy. *Atherosclerosis*, 2003, 169: 293-299.
41. Hagiwara M, Yamagata K, Matsunaga T et al. A novel apolipoprotein E mutation, ApoE tukuba (Arg 144Cys), in lipoprotein glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23: 381-384.
42. Kinomura M, Sugiyama H, Saito T et al. A novel variant apolipoprotein E Okayama in a patient with lipoprotein glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant*, 2008; 23: 751-756.

43. Matsunaga A, Furuyama M, Hashimoto T et al. Improvement of nephrotic syndrome by intensive lipid-lowering therapy in a patient with lipoprotein glomerulopathy. *Clin Exp Nephrol*, 2009, 13: 659–662.
44. Mellwig KP. Heparin-induced Extracorporeal Low-density Lipoprotein Precipitation. *Therapeutic apheresis and dialysis*, 2003, 7 (3): 365-369.
45. Russi G, Furci L, Leonelli M et al. Lipoprotein glomerulopathy treated with LDL-apheresis (heparin induced extracorporeal lipoprotein precipitation system): a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 2009, 3: 9311.
46. Lin Y, Mousa SS, Elshourbagy N et al. Current status and future directions in lipid management: emphasizing low-density lipoproteins, high-density lipoproteins, and triglycerides as targets for therapy. *Vasc Health Risk Manag*, 2010, 6: 73–85.
47. Hamatani H, Hiromura K, Kobatake K et al. Successful treatment of lipoprotein glomerulopathy in a daughter and a mother using niceritrol. *Clin Exp Nephrol*, 2010, 14: 619-624.
48. Saito T, Oikawa S, Sato H et al. Lipoprotein glomerulopathy: renal lipidosis induced by novel apolipoprotein E variants. *Nephron*, 1999, 83: 193–201.
49. Lin Y, Mousa SS, Elshourbagy N, Mousa SA. Current status and future directions in lipid management: emphasizing low-density lipoproteins, high-density lipoproteins, and triglycerides as targets for therapy. *Vasc Health Risk Manag*, 2010, 6: 73–85.
50. Xin Z, Zhihong L, Shijun L et al. Successful treatment of patients with lipoprotein glomerulopathy by protein A immunoadsorption: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24: 864–869.
51. Miyata T, Sugiyama S, Nangaku M et al. Apolipoprotein E2/E5 Variants in Lipoprotein Glomerulopathy Recurred in Transplanted Kidney. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10: 1590–1595.