DOI: 10.28996/2618-9801-2022-4-892-894

Nephropathy associated with the E3/E4 allelic variant of the APOE gene. Case 1

O.A. Vorobyeva[1], T.E. Nichik[2], S.I. Popova[3]

[1] ***Department of Renal Pathology and Difficult Morphological Diagnosis, National Centre of Clinical Morphological Diagnostics, 32 Slavy Ave, 192071, Saint Petersburg, Russian Federation***

[2] ***Department of Nephrology, Municipal Clinical Hospital N1, 68 Oktyabrskaya Str, 445009, Tolyatti, Russian Federation***

[3] ***Department of Clinical and Diagnostic Nephrology, Regional Clinical Hospital n. a. V.D. Seredavin, 159 Tashkentskaya Str, 443095, Samara, Russian Federation***

For citation: Vorobyeva O.A., Nichik T.E., Popova S.I. Nephropathy associated with the E3/E4 allelic variant of the APOE gene. Case 1. Nephrology and Dialysis. 2022. 24(4):892-894. doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-892-894

Key words: *apolipoprotein E, dyslipidemia, proteinuria*

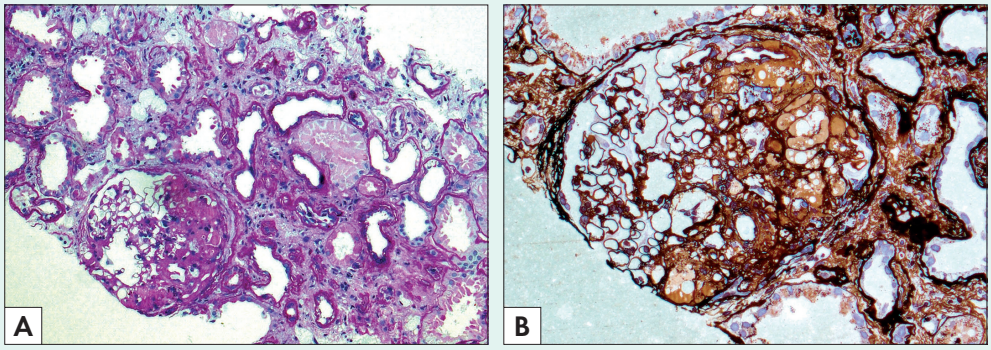


Fig. 1. Light microscopy: **A)** Marked glomerulomegaly with extensive, predominantly perihilar, segmental glomerulosclerosis; PAS staining, x100. **B)** Massive endocapillary lipid accumulation in the zone of insudative changes; Jones' silver staining, x200.

Рис. 1. Световая микроскопия: **A)** Выраженная гломеруломегалия с обширным, преимущественно перихилярным, сегментарным гломерулосклерозом; окраска PAS-реакция, x100. **B)** Выраженное эндокапиллярное накопление липидов в зоне инсудативных изменений; импрегнация солями серебра по Джонсу, x200.

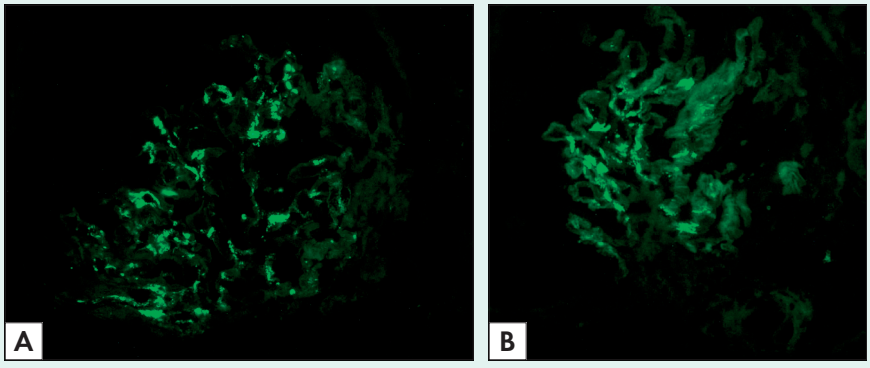


Fig. 2. Immunofluorescence on frozen sections. Moderate mesangial granular expression: **A)** Immunoglobulin A (IgA); **B)** Lambda light chain (λ).

Рис. 2. Иммунофлюоресцентное исследование на свежезамороженных срезах. Умеренная мезангиальная гранулярная экспрессия: **A)** Иммуноглобулин A (IgA); **B)** легкая цепь Lambda (λ).

Apolipoprotein E (APOE) gene encoding apolipoprotein E is located on chromosome 19 (19q13.2). APOE is the main component of chylomicrons and lipoproteins of low and very low density, eliminated by the liver. APOE gene abnormalities lead to impairment of binding of lipoproteins to hepatocyte receptors, which cause the delay or blockade of the lipoproteins clearance and, as a result, increase of their plasma concentration [1]. Three isoforms (alleles/exons) of the APOE gene include E2, E3 and E4. Exon E3 is the most frequent (75%) and "neutral". Exon

E2 is the rarest (5%). Above mentioned impairment of lipoprotein receptor binding associated mainly with exons E2 and E4 variants. Patients with homozygous allelic variants – E2/E2, E4/E4 – experience most severe manifestations [2,3]. Heterozygous allelic variants of the APOE gene with different combinations of exons E2, E3, E4 lead to lipid metabolism disorders with various severity and prognosis [4, 5]. Kidney tissue damage in patients with the APOE gene breakage is a rare condition, merging a group of nephropathies of different clinical and histological severity. The main feature of this nephropahies is the accumulation of lipoproteins in the kidney tissue, primarily in the glomeruli [6].

Patient G., 28-year-old. Family history is significant for stroke, diabetes, and malignancies in grandparents; patient's father had morbid obesity and died early, and younger sister, 24-year-old, developed proteinuria up to 1.5 g/24 h at age of 18 years. Our patient was discovered with proteinuria in 2013. In 2018, his proteinuria increased up to 2.0 g/L, and was accompanied by moderate azotemia. Kidney biopsy was performed in 2019. At the time of biopsy, his BP was 130/90 mm Hg, and his body mass index was normal, serum creatinine was 370 μmol/L, and proteinuria was 16.0 g/24h, without edema or biochemical criteria of nephrotic syndrome. Histological examination revealed metabolic nephropathy with marked glomerulomegaly and extensive secondary segmental glomerulosclerosis, with mesangial and endocapillary lipid accumulation, with moderate tubulointerstitial fibrosis and moderate arteriolosclerosis *(Fig. 1)*. In addition, clinically quiescent moderate mesangial IgA-deposits were identified *(Fig. 2)*. Based on the pathology findings, genetic testing for the APOE gene was strongly recommended, and the APOE-E3/E4 gene polymorphism was confirmed. By February 2021, chronic kidney disease progressed to the Stage 5 with serum creatinine 736 μmol/L and eGFR 5 mL/min. Initiation of hemodialysis was advised, however the patient refused this option of kidney replacement therapy. March 2022 kidney transplantation from the relative donor (patient's mother) was performed. The APOE gene has not been investigated in the mother or other family members.

Thus, we report here the case, belonging to a rare group of genetically determined lipid metabolism disorders, associated with a breakage in the APOE gene. This metabolic disorder lead to chronic kidney disease, which progressed towards kidney failure and required kidney replacement therapy.

Informed patient consent for publication of clinical information and images was obtained.

None of the authors has a conflict of interest.

Authors' contribution:

O.A.V. – histological diagnosis, data collection and analysis, writing and correcting the text;
T.E.N. – patient management, data collection; S.I.P. – patient management, data collection.

Нефропатия, ассоциированная с аллельным вариантом E3/E4 гена APOE. Случай 1

О.А. Воробьева[1], Т.Е. Ничик[2], С.И. Попова[3]

[1] Отделение нефропатологии и сложного морфологического диагноза ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», 192071, Санкт-Петербург, проспект Славы, д. 32, Российская Федерация

[2] Отделение нефрологии ГБУЗ СО «Городская клиническая больница №1», 445009, г. Тольятти, ул. Октябрьская, д. 68, Российская Федерация

[3] Клинико-диагностическое отделение нефрологии ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», 443095, г. Самара, ул. Ташкентская, д. 159, Российская Федерация

Для цитирования: Воробьева О.А., Ничик Т.Е., Попова С.И. Нефропатия, ассоциированная с аллельным вариантом E3/E4 гена APOE. Случай 1. Нефрология и диализ. 2022. 24(4):892-894. doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-892-894

Ключевые слова: *аполипопротеин Е, дислипидемия, протеинурия, клиническое наблюдение*

Ген APOE располагается на 19 хромосоме (19q13.2) и кодирует аполипопротеин Е – основной компонент хиломикронов и липопротеинов низкой и очень низкой плотности. Элиминация их происходит в печени. Поломки в гене APOE приводят к нарушению связывания липопротеинов с рецепторами гепатоцитов, замедлению или блокированию их выведения и, как результат, к накоплению липопротеинов в плазме крови [1]. Три изоформы (аллеля/экзона) гена APOE включают E2, E3 и E4. Экзон E3 – наиболее частый (75%)

и «нейтральный». Экзон Е2 – самый редкий (5%). Описанные выше нарушения рецепторного связывания липипротеинов ассоциированы в основном с вариантами экзонов Е2 и Е4. Особенно тяжелые проявления отмечаются у пациентов с гомозиготными аллельными вариантами – Е2/Е2, Е4/Е4 [2, 3]. Гетерозиготные аллельные варианты гена APOE с разными сочетаниями экзонов Е2, Е3, Е4 ведут к различным по тяжести и прогнозу нарушениям липидного обмена [4, 5]. Поражение ткани почек у пациентов с поломками в гене APOE относится к редким состояниям и представляет собой группу разных по тяжести и гистологической картине нефропатий, суть которых сводится к накоплению липопротеинов в структурах ткани почки, в первую очередь, в клубочках [6].

Больной Г., 28 лет. Семейный анамнез у дедушек и бабушек отягощен по инсульту, сахарному диабету и онкопатологии; отец пациента страдал ожирением, умер в молодом возрасте; а у родной младшей сестры, 24 лет, уже в возрасте 18 лет была выявлена протеинурия до 1,5 г/сут. У нашего пациента протеинурия была впервые выявлена в 2013; в 2018 году разовая протеинурия достигала 2,0 г/л, обнаружена умеренная азотемия. В 2019 году выполнена нефробиопсия. На момент биопсии АД 130/90 мм рт.ст., индекс массы тела в пределах нормы, креатинин 370 мкмоль/л, суточная протеинурия 16,0 г/сут, без отеков и биохимических критериев нефротического синдрома. Гистологическое исследование выявило метаболическую нефропатию с выраженной гломеруломегалией и обширным вторичным сегментарным гломерулосклерозом, с мезангиальным и эндокапиллярным накоплением липидов, с умеренным тубуло-интерстициальным фиброзом и умеренным артериолосклерозом *(Рис. 1)*. В качестве фоновой патологии выявлены клинически незначимые умеренные мезангиальные IgA-депозиты *(Рис. 2)*. По результатам гистологического исследования была заподозрена поломка в гене APOE, и настоятельно рекомендовано генетическое исследование, подтвердившее его полиморфизм – аллельный вариант Е3/Е4. К февралю 2021 хроническая болезнь почек прогрессировала до 5 стадии (креатинин 736 мкмоль/л; рСКФ 5 мл/мин). В марте 2022 года выполнена родственная трансплантация почки от матери. Исследование гена APOE у матери и других членов семьи не выполнялось.

Представлено клиническое наблюдение пациента, страдающего заболеванием, относящимся к редкой группе генетически-детерминированных нарушений липидного обмена, ассоциированных с поломкой в гене APOE, и приведшего к развитию хронической болезни почек, прогрессировавшей до 5 стадии и потребовавшей заместительной почечной терапии.

Получено информированное согласие пациента на публикацию клинической информации и изображений.

Никто из авторов не имеет конфликта интересов.

Вклад авторов:

В.О.А. – гистологическая диагностика, сбор и обработка материала, написание и коррекция текста;
Н.Т.Е. – ведение пациента, сбор материала; П.С.И. – ведение пациента, сбор материала.

References | Список литературы:

1. *Saito T.:* Abnormal lipid metabolism and renal disorders. Tohoku J Exp Med. 1997. 181(3):321-37. doi: 10.1620/tjem.181.321
2. *Ellis D., Orchard T.J., Lombardozzi S. et al:* Atypical hyperlipidemia and nephropathy associated with apolipoprotein E homozygosity. J Am Soc Nephrol. 1995. 6(4):1170-7. doi: 10.1681/ASN.V641170
3. *Balson K.R., Niall J.F., Best J.D.:* Glomerular lipid deposition and proteinuria in a patient with familial dysbetalipoproteinemia. J Intern Med. 1996. 240(3):157-9. doi: 10.1046/j.1365-2796.1996.501855000.x
4. *Eichner J.E., Dunn S.T., Perveen G. et al:* Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. Am J Epidemiol. 2002. 155(6):487-95. doi: 10.1093/aje/155.6.487
5. *Zhou T., Li H., Zhong H. et al:* Association of apoE gene polymorphisms with lipid metabolism in renal diseases. Afri Health Sci. 2020. 20(3):1368-1381. doi: 10.4314/ahs.v20i3.43
6. *Liberopoulos E., Siamopoulos K., Elisaf M.:* Apolipoprotein E and renal disease. Am J Kidney Dis. 2004. 43(2):223-33. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.10.013

Submitted: 23.09.2022 Дата получения статьи: 23.09.2022
Accepted: 21.11.2022 Дата принятия к печати: 21.11.2022

Corresponding author: *Olga A. Vorobyeva*
e-mail: *olvorob70@gmail.com*

Адрес для переписки: *Ольга Алексеевна Воробьева*
e-mail: *olvorob70@gmail.com*
https://orcid.org/0000-0002-6946-6816