DOI: 10.28996/2618-9801-2022-4-895-897

Nephropathy associated with the E3/E4 allelic variant of the APOE gene. Case 2

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 2. Nephrology and Dialysis. 2022. 24(4):895-897. doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-895-897

Key words: *apolipoprotein E, lipid microthrombi, proteinuria*

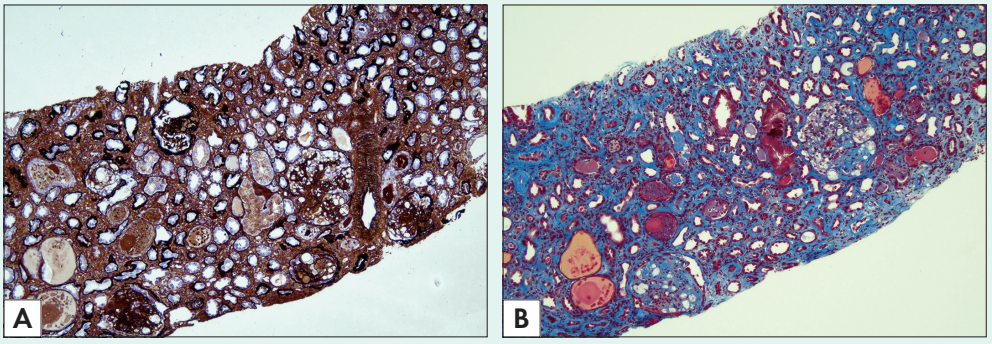


Fig. 1. Light microscopy: **A)** Marked glomerulomegaly with extensive subglobular glomerulosclerosis; Jones' silver staining, x100. **B)** Conglomerates of "foamy" cells in areas of glomerulosclerosis; Masson's trichrome staining, x100.

Рис. 1. Световая микроскопия: **A)** Выраженная гломеруломегалия с обширным суб-глобулярным гломерулосклерозом; импрегнация солями серебра по Джонсу, x100. **B)** Конгломераты «пенистых» клеток в участках гломерулосклероза; окраска трихромом по Массону, x100.

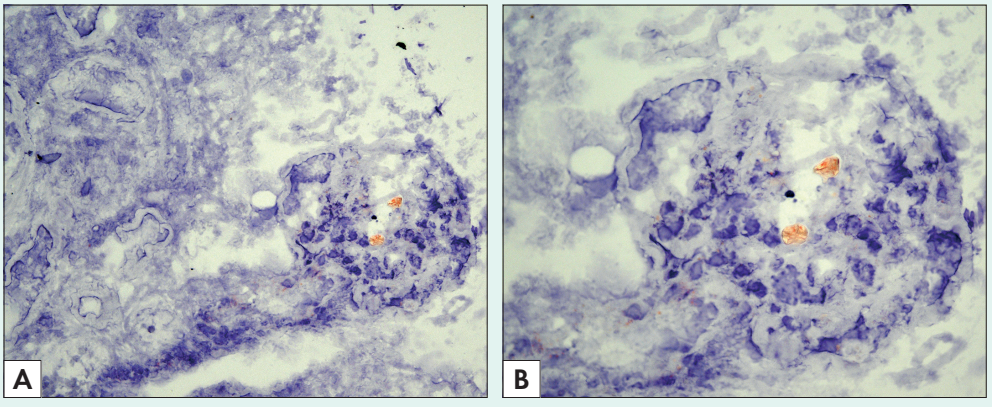


Fig. 2. Light microscopy on freshly frozen sections. Single lipid microthrombi in the lumen of glomerular capillaries: **A)** magnification x200; **B)** magnification x400. Sudan-III staining.

Рис. 2. Световая микроскопия на свежезамороженных срезах. Единичные липидные микротромбы в просветах гломерулярных капилляров: **A)** увеличение x200; **B)** увеличение x400. Окраска Суданом III.

Brief information about the disease pathogenesis presented in the introduction to the previous case.

Patient E., 27-year-old. Family history is remarkable for myocardial infarctions – patient's father had recurrent myocardial infarctions and died at the age of 52 years. Our patient developed obesity and arterial hypertension with BP up to 170/110 mm Hg at the age of 13 years. In 2020 he had proteinuria, and his serum creatinine was 600 μmol/L; same year kidney biopsy was performed. At the time of biopsy he had morbid obesity (body weight

160 kg), and newly diagnosed diabetes mellitus, his BP was 140/90 mm Hg, total cholesterol 12.0 mmol/L, fasting glucose 6.3 mmol/L, serum creatinine 635 μmol/L, and proteinuria 17.0 g/24h without edema or biochemical criteria of nephrotic syndrome. Pathology examination revealed metabolic nephropathy with extensive secondary sub-globular glomerulosclerosis, with massive conglomerates of foamy cells *(Fig. 1),* with lipid microthrombi in the glomerular capillaries *(Fig. 2),* marked chronicity with extensive complete glomerulosclerosis, severe tubulointerstitial fibrosis and severe arteriolosclerosis. Based on the pathology findings, genetic testing for the APOE gene was strongly recommended, and the APOE-E3/E4 gene polymorphism was confirmed. June 2021 his serum creatinine was 640 μmol/L and eGFR 9 ml/min; and he was diagnosed with chronic kidney disease Stage 5. August 2021 he was started on kidney replacement therapy with peritoneal dialysis December 2021 kidney transplantation from relative donor (patient's mother) was performed. The APOE gene has not been investigated in the mother or other family members.

Thus, we report another case from a rare group of genetically determined lipid metabolism disorders, associated with a breakage in the APOE gene. The peculiarity of the case is the infrequent possibility to visualize lipid microthrombi in the glomerular capillaries. The disease progressed to the chronic kidney disease Stage 5, demanding kidney replacement therapy.

In both cases, graft function prognosis is most important. For the described patient's category, the issues of the recurrence of the metabolic nephropathy in the graft remains almost unstudied due to the rarity of the condition, which does not allow drawing valid conclusions so far. However, a very important general conclusion for all categories of kidney transplant recipients has been drawn by two independent groups of investigators: along with other well-established prognostic risk factors, such as donor's age and the number of acute rejection episodes, the recipient's APOE gene E3/E4 polymorphism is an independent negative prognostic factor and predictor of chronic transplant nephropathy [1, 2].

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 2

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 2. Нефрология и диализ. 2022. 24(4):895-897. doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-895-897

Ключевые слова: *аполипопротеин Е, липидные микротромбы, протеинурия*

Краткая информация о патогенезе заболевания представлена во введении к предыдущему случаю.

Больной Е., 27 лет. Семейный анамнез отягощен: у отца в молодом возрасте повторные инфаркты миокарда; умер в возрасте 52 лет. У пациента с возраста 13 лет артериальная гипертензия с повышением АД до 170/110 мм рт.ст., ожирение. В 2020 году выявлено повышение креатинина крови до 600 мкмоль/л, протеинурия; в том же году была выполнена нефробиопсия. На момент биопсии морбидное ожирение (вес тела 160 кг), впервые выявлен сахарный диабет, АД 140/90 мм рт.ст., общий холестерин 12,0 ммоль/л, глюкоза

6,3 ммоль/л, креатинин 635 мкмоль/л, суточная протеинурия 17,0 г/сут, без отеков и биохимических критериев нефротического синдрома. Гистологическое исследование выявило метаболическую нефропатию с обширным вторичным суб-глобулярным гломерулосклерозом, с массивными конгломератами «пенистых» клеток *(Рис. 1),* с липидными микротромбами в гломерулярных капиллярах *(Рис. 2),* с выраженной хронизацией в виде распространенного полного гломерулосклероза, тяжелого тубуло-интерстициального фиброза и тяжелого артериолосклероза. По результатам гистологического исследования была заподозрена поломка в гене APOE, и настоятельно рекомендовано генетическое исследование, подтвердившее его полиморфизм – аллельный вариант E3/E4. В июне 2021 года креатинин 640 мкмоль/л, рСКФ 9 мл/мин, диагностирована хроническая болезнь почек 5 стадии (ХБП 5); с августа 2021 года начата заместительная почечная терапия (ЗПТ) методом перитонеального диализа. В декабре 2021 года выполнена родственная трансплантация почки от матери. Исследование гена APOE у матери и других членов семьи не выполнялось.

Таким образом, здесь представлено второе клиническое наблюдение из редкой группы генетически-детерминированных нарушений липидного обмена, ассоциированных с поломкой в гене APOE. Особенностью этого случая является нечастая возможность визуализации жировых микротромбов в гломерулярных капиллярах. Заболевание привело к прогрессированию ХБП до 5 стадии с потребностью в ЗПТ.

В обоих описанных случаях важен дальнейший прогноз функционирования трансплантата. Вопрос возврата метаболической нефропатии в трансплантате у описанной категории пациентов практически не изучен в связи с редкостью данной патологии и невозможностью на сегодняшний день сделать обоснованные выводы. Однако в отношении всех категорий пациентов с трансплантированной почкой в целом, двумя группами исследователей был сделан очень важный вывод: наряду с другими известными прогностическими факторами риска, такими как возраст донора и количество эпизодов острого отторжения, E3/E4 полиморфизм гена APOE у реципиента является независимым негативным прогностическим фактором и предиктором развития хронической трансплантационной нефропатии [1, 2].

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. *Hernandez D., Salido E., Linares J. et al.* Role of apolipoprotein E epsilon 4 allele on chronic allograft nephropathy after renal transplantation. Transplant Proc. 2004. 36(10):2982-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.10.038
2. *Cofan F., Cofan M., Rosich E. et al.* Effect of apolipoprotein E polymorphism on renal transplantation. Transplant Proc. 2007. 39(7):2217-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.06.011

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