

Лобулярная гломерулопатия: всегда ли мембранопролиферативный гломерулонефрит?

Э.К. Петросян^{1,2}, Е.В. Пушкарева¹, Б.Л. Кушнир², П.Е. Повилайтите³, П.В. Шумилов^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997 Москва, ул. Островитянова д. 1, Россия

² ОСП Российская детская клиническая больница, ФГБОУ ВО Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119571 Москва, Ленинский пр-т, д. 117, Россия

³ Государственное учреждение здравоохранения Ростовской области "Патологоанатомическое бюро", 344015 г. Ростов-на-Дону, Благодатная, 170а, Россия

Lobular glomerulopathy: is it always membranoproliferative glomerulo-nephritis?

E.K. Petrosyan^{1,2}, E.V. Pushkareva¹, B.L. Kushnir², P.E. Povilaitite³, P.V. Shumilov^{1,2}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., Moscow 117997, Russian Federation

² Russian Children's Clinical Hospital, 117 Leninsky Prospect, Moscow 119571, Russian Federation

³ Rostov Region patoloanatomical Bureau, 170a Blagodatnaya, Rostov-on-Don 344015, Russian Federation

Ключевые слова: мембранопролиферативный гломерулонефрит, фибронектиновая и фибриллярная/иммунотоктоидная гломерулопатии

Резюме

Мембранопролиферативный гломерулонефрит – термин, объединяющий ряд гломерулопатий, сходных по светооптической картине, но различающихся по этиологии, патогенезу, иммуногистохимическим и ультраструктурным диагностическим критериям. Данную морфологическую форму можно рассматривать как весьма неоднородную группу заболеваний. В данной статье представлен клинический случай девочки 16 лет. Дебют заболевания в возрасте 2,5 лет с изолированного мочевого синдрома (протеинурия). С тринадцатилетнего возраста наблюдалась с диагнозом хронического мембранопролиферативный гломерулонефрит, установленным по данным световой микроскопии. Однако повторная нефробиопсия, проведенная в нашей клинике с использованием комплексного морфологического исследования, позволила выявить редкую гистологическую форму – фибронектиновую гломерулопатию. Гломерулопатия с фибронектиновыми отложениями является редким наследственным заболеванием почек, характеризующимся обширным отложением фибронектина в клубочках, особенно в мезангиальных областях и субэндотелиальных зонах. Относится к группе гломерулопатий с организованными (фибрилярными) депозитами. Дифференциальная диагностика проводится между фибриллярной и иммунотоктоидной гломерулопатиями, амилоидозом. Сочетание данных электронной микроскопии и иммуногистохимического исследования позволяет уточнить характер повреждения почечной ткани. Разработанных методов лечения фибронектиновой гломерулопатии нет. Прогностически болезнь известна как медленно прогрессирующая, приводящая в большинстве случаев к почечной недостаточности.

Адрес для переписки: Петросян Эдита Константиновна
e-mail: Ed3565@yandex.ru

Corresponding author: Edita Petrosyan
e-mail: Ed3565@yandex.ru

Abstract

Membranoproliferative glomerulonephritis is a term that is used for a number of glomerulopathies, which have similar light microscopy pictures, but differ in etiology, pathogenesis, immunohistochemical and ultrastructural changes in the renal parenchyma. Here we present a clinical case of a 16-year-old girl who had proteinuria when she 2.5 years old. She was diagnosed with chronic membranoproliferative glomerulonephritis with light microscopy at the age of 13. However, with later nephrobiopsy performed in our clinic with the use of a three-component morphological study allowed us to establish a rare histological manifestation of the disease, fibronectin glomerulopathy. Glomerulopathy with fibronectin deposits is a rare hereditary kidney disease, characterized by extensive deposition of fibronectin in the glomeruli, especially in mesangial regions and subendothelial zones. Refers to the group of glomerulopathies with the formation of microfibrils. Differential diagnosis between the fibrillary and immunotactoid glomerulopathies is necessary. The combination of electron microscopy and immunohistochemical data makes it possible to clarify the nature of the damage of renal tissue. So far, there are reliable methods for treatment of fibronectin glomerulopathy. The disease was reported as slowly progressing, leading to kidney failure in the most cases.

Key words: membranoproliferative glomerulonephritis, fibronectin and fibrillar / immunotactoid glomerulopathies

Введение

Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН) – морфологический паттерн, объединяющий группу гломерулопатий, имеющих сходную морфологическую картину при световой микроскопии, но различающихся по этиологии, патогенезу, иммуногистохимическим и ультраструктурным изменениям почечной паренхимы. Данную морфологическую форму можно рассматривать как весьма неоднородную группу заболеваний. Среди патогенетических механизмов выделяют иммунокомплексный вариант развития МПГН, комплемент-зависимый, обусловленный либо дисфункцией системы комплемента – "болезнь плотных депозитов", либо чрезмерной активацией системы комплемента. Однако выделяют также иммуноглобулин- и комплемент-негативный МПГН, этиологией которого является первичное поражение эндотелиоцитов (ГМА, ТГП, АФС, синдром злокачественной гипертензии, радиационный нефрит, парапротеинемии и др), с последующей репаративной фазой в форме пролиферативных изменений в клубочке. При электронной микроскопии в этих случаях не выявляются электронно-плотные депозиты [1].

Клинический случай

В отделение нефрологии Российской детской клинической больницы поступила девочка 16 лет с диагнозом хронический гломерулонефрит, морфологически – мембрано-пролиферативный. Со слов родителей, наследственность по патологии почек в семье не отягощена.

Из анамнеза заболевания известно, что в 2,5 года перенесла двухстороннюю пневмонию, после чего в общих анализах мочи периодически стала фиксироваться минимальная протеинурия (0,3-0,5 г/л). При плановом обследовании в возрасте 13 лет изолированная протеинурия до 1,5 г/сут. По месту жительства

проведена нефробиопсия с гистологическим исследованием нефробиоптата, по результатам которой выявлен мембранопротеративный гломерулонефрит. На основании установленной морфологической формы гломерулонефрита девочке была назначена иммуносупрессивная терапия: сочетание стероидов с цитостатиками (циклофосфамид); антиагрегантная, нефропротективная и симптоматическая терапия. В дальнейшем вследствие неэффективности проведенного лечения в терапию был добавлен препарат майфортик (микофеноловая кислота) в дозе 1260 мг/сут. Однако на фоне приема майфортика сохранялась активность основного заболевания и более того, девочка жаловалась на ухудшение общего соматического состояния.

При поступлении состояние девочки расценивалось как относительно удовлетворительное, ее рост, вес, артериальное давление составляли 158 см, 44 кг, 140/90 мм рт.ст., соответственно, суточная протеинурия до 811 мг/сут, в общих анализах мочи белок 0,98-1,24 г/л, измененные эритроциты 1-3 в п/зр. Также девочке проведены общий и биохимический анализы крови, коагулограмма – показатели в пределах рефересных значений, в иммунограмме – уровень С3 и С4 компонентов комплемента составляли 118 мг/дл (N 79-152 мг/дл) и 25 мг/л (N 10-25 мг/дл), соответственно. В протеинограмме отмечались повышение α_2 -глобулина (14%) и гипогаммаглобулинемия (10%). Уровень СКФ по формуле Шварца – 130 мл/мин/1,73 м². УЗИ почек – без патологии.

Девочке произведена повторная пункционная нефробиопсия с последующим морфологическим исследованием биоптата (световая микроскопия, иммуногистохимическое исследование, электронная микроскопия). По данным световой микроскопии и иммуногистохимии: в пределах исследованного материала картина диффузной лобулярной гломерулопатии с массивными мезангиальными и субэндотелиальными фуксинофильными депозитами. Иммунофлюоресцентное исследование

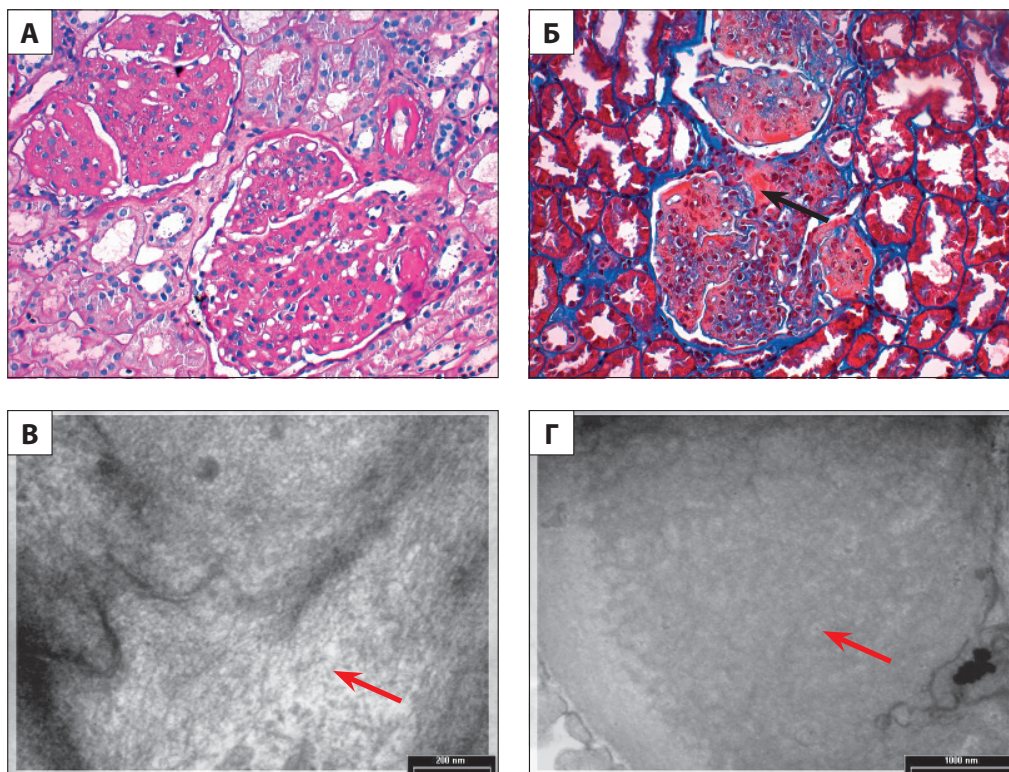


Рис. 1. Данные световой (увеличение 1:400) и электронной микроскопии

А – клубочки выражено увеличены в размерах, имеют дольчатый вид за счёт резкого расширения PAS-позитивного мезангиального матрикса с менее выраженной мезангиальной гиперклеточностью. Стенки капиллярных петель выражено утолщены. **Б** – при окраске трихромом по Массону в мезангии и субэндотелиально определяются крупные фуксифильные депозиты.

В – фибриллы, несколько сходные с амилоидными. Увел. 75 000.

Г – ячеистая структура отложений фибрилл. Увел. 18 000.

Fig. 1. Light and electron microscopy data

A – glomeruli are markedly enlarged in size, have a lobate appearance due to a sharp expansion of the PAS-positive mesangial matrix with less pronounced mesangial hypercellularity. The walls of the capillary loops are thickened, without reliable two-contouring, PAS-positive. **B** – when coloring with Masson trichrome in mesangium and subendothelial large fuchsinophilic deposits are determined.

C – fibrils, somewhat similar to amyloid. $\times 75\,000$. **D** – cell structure of fibril deposits. $\times 18\,000$.

нефробиоптата было негативным (IgA, IgM, IgG, C3, C1q, Карра, Lambda, Fibrinogen – отрицательно). Отмечаются тяжёлые инсудативные изменения артериол по типу гипертонического артериологалиноза. При электронной микроскопии в клубочках парамезангиальные зоны заполнены массивными депозитами довольно высокой электронной плотности. Депозиты состоят из коротких прямых фибрилл, на поперечных срезах отчетливого просветления в центре (характерно для микротрубочек) не просматривается, как и отчетливой поперечной исчерченности. Толщина фибрилл колеблется от 8 до 12 нм (промеры затруднены в связи с малыми размерами). Микрофибриллы образуют разнонаправленные пучки, в связи с чем в некоторых местах на малом увеличении депозиты имеют ячеистую структуру (рис. 1). По данным электронной микроскопии: картина соответствует гломерулопатии с организованными депозитами. По ультраструктурным признакам фибриллярные отложения наиболее сходными с таковыми при

фибрилярной/иммунотактоидной и фибронектиновой нефропатии.

Таким образом, на основании данных световой микроскопии, иммуногистохимического исследования и электронной микроскопии у девочки была предположена фибронектиновая нефропатия (сочетание лобулярной нефропатии, PAS-позитивного мезангиального матрикса, иммунонегативная иммуногистохимия и наличие депозитов, состоящих из фибрилл по данным электронной микроскопии).

Дискуссия

В представленном случае у пациентки дебют гломерулонефрита с изолированной протеинурии отмечался в возрасте 2,5 лет после перенесенной двусторонней пневмонии. Наличие инфекции как триггера или причины гломерулонефрита наблюдается достаточно часто, однако столь латентное течение заболевания не совсем укладывалось в клинические

характеристики идиопатического и, тем более, постинфекционного нефрита. Более того, обращал на себя внимание характер мочевого синдрома, проявляющийся в виде изолированной протеинурии, что может быть маркером у детей не только воспаления, но и дисплазии почек. Тем не менее, в течение 10 лет у девочки сохранялась и носила нарастающий характер протеинурия, что и послужило поводом для проведения полного нефрологического обследования, включающего также проведение нефробиопсии с гистологическим исследованием нефробиоптата. На основании полученного заключения гистологического исследования в виде наличия у пациентки мембранопролиферативного гломерулонефрита, по данным световой микроскопии, больной была назначена иммуносупрессивная терапия, которая оказалось неэффективной. Более того, на фоне приема иммуносупрессантов отмечалось ухудшение общего соматического состояния: у девочки отмечались слабость, плохой аппетит, быстрое утомление. Повторная нефробиопсия с расширенным гистологическим исследованием, включающая в себя, наряду со световой микроскопией, иммуногистохимическую и электронную микроскопию позволило обнаружить истинную причину мочевого синдрома и отказаться от иммуносупрессивной терапии.

Фибронектиновая гломерулопатия – это редкое заболевание с недостаточно изученными этиологией и патогенезом [2, 3]. В 1980 г. Burgin M. и соавт. описали семейный случай нефропатий, проявляющихся в зрелом возрасте протеинурией и гематурией со сходными морфологическими изменениями характеризующиеся субэндотелиальным, трансмембранным и мезангиальным отложением фибриллярных структур, видимых с помощью электронной микроскопии [4]. В последующем Strom E.H. и соавторы пересмотрели данные почечной гистологии в семействе, описанную Burgin и соавт. в мезангиальном и субэндотелиальном пространствах были выделены однородные PAS-положительные отложения, которые проявляли сильную иммунореактивность к фибронектину [5]. Электронная микроскопия из 2 образцов показала конгломератные участки фибрилл с диаметром от 14 до 16 нм во внутримышечных и субэпителиальных областях. Эти фибриллярные отложения не соответствовали амилоиду, также и не было выявлено отложения иммуноглобулинов. Mazzucco G. и соавт. описали итальянскую семью (мать и дочь) с медленно прогрессирующим нефротическим синдромом [6]. Протеинурия была впервые обнаружена в возрасте 25 и 11 лет, соответственно. Гистологическое исследование нефробиоптатов обеих пациенток обнаружило сходные гломерулярные изменения, включая заметное расширение мезангиального матрикса, нерегулярное утолщение базальной мембраны и наличие мезангиальных и субэндотелиальных отложений. Электронная микроскопия выявила крупные гломерулярные электроноплотные отложения, содержащие

12-нм фибриллы. В 1995 году Assmann KJ с соавт. показали наличие обширных отложений в мезангии и субэндотелиальном пространстве с сильной иммунной реактивностью к фибронектину у отца и сына с протеинурией (у отца протеинурия и артериальная гипертензия были выявлены в 30-летнем возрасте, у сына протеинурия в 18 лет) [7]. Они назвали болезнь "семейным гломерулонефритом с фибронектиновыми отложениями". Впоследствии в литературе появились описания других подобных случаев в разных возрастных категориях – от 3 до 88 лет. Niimi K. и соавт. сообщила о 3-летнем японском мальчике с протеинурией, микрогематурией и гипертензией, с сохраненной почечной функцией, с отложениями фибронектина по данным биопсии [8].

Современные исследования доказывают, что данное заболевание генетически-гетерогенное с аутосомно-доминантным типом наследования, однако описаны также спорадические случаи [9]. В 1998 г. Vollmer M. и соавт. у пациентов с гломерулопатией наблюдаемых Burgin и соавт. обнаружили связь с геном *GFND1* расположенной в хромосоме 1q32 [10]. В 2008 году Castelletti F. и соавт. обнаружили связь фибронектиновой гломерулопатии с геном *FN1* на хромосоме 2q34. Выявленные миссенс-мутации W1925R, L1974R и Y973C отвечали за области фибронектина, которые играют ключевую роль в фибрилlogenезе и взаимодействии клеток [11]. Таким образом, в настоящее время известно наличие мутации в двух генах с аутосомно-доминантным типом передачи ответственных за развитие фибронектиновой нефропатии. Отличительной особенностью этих двух мутаций является размер фибронектиновых фибрилл. У пациентов с мутацией в гене *GFND1* фибронектиновые фибриллы достигают 16-18 нм, тогда как при мутации в гене *FN1* размер фибрилл не более 12 нм.

Фибронектин – это адгезивный, многофункциональный высокомолекулярный гликопротеин, участвующий в различных физиологических процессах, таких как миграция клеток, адгезия, регуляция клеточного цикла и дифференцировка клеток, связывание гепарина, взаимодействие клеток через интегрин. Функциональные исследования показали при данных мутациях более низкое связывание фибронектина с гепарином, эндотелиальными клетками и подоцитами, что приводит к нарушению реорганизации цитоскелета эндотелиальных клеток и подоцитов [12].

Клиническими проявлениями фибронектиновой гломерулопатии являются протеинурия, микрогематурия, артериальная гипертензия и почечная недостаточность, в ряде случаев с тенденцией к быстрому прогрессированию [13]. По данным зарубежной литературы, встречается у взрослых пациентов приблизительно в 1% всех диагностических биопсий почек. Дифференциальный диагноз массивных фибриллярных отложений следует проводить с амилоидозом, криоглобулинемией, парапротенемией,

иммунотактоидной гломерулопатией и фибриллярным гломерулонефритом. Отрицательная окраска Конго-красным исключает амилоидоз, хаотичная ориентация фибрилл и негативная иммуногистохимия нефробиоптата не типична для иммунотактоидной гломерулопатии и криоглобулинемии [2, 14].

Для фибронектиновой гломерулопатии не разработаны стандартные протоколы специфической терапии. В настоящее время медикаментозное воздействие нацелено на ренопротекцию и антипротеинурическое, антигипертензивное воздействие [14].

Прогноз данной патологии точно определить не представляется возможным в связи с отсутствием "исторического контроля" пациентов с данной патологией.

В нашем случае наличие фибрилл размером от 8 до 12 нм, предполагает аутосомно-доминантную фибронектиновую нефропатию с мутацией в гене *FN1*. Однако мы не выявили наследственную отягощенность, что предполагает либо наличие спорадического случая, либо недостаточное обследование у родителей.

Заключение

На сегодняшний день морфологическая характеристика гломерулопатий имеет очень важное значение, т.к. именно она играет решающую роль в определении дальнейшей тактики ведения. Приведенный клинический случай иллюстрирует необходимость трехкомпонентного подхода к морфологическому обследованию (световая микроскопия, иммуногистохимическое исследование, электронная микроскопия), который позволяет адекватно оценить патологический процесс, происходящий в ткани почек, принять решение о необходимости иммуносупрессивной терапии. Данный случай позволяет сделать вывод, что под маской мембранопротерогенного гломерулонефрита может скрываться редкая генетически-детерминированная патология с невоспалительным характером повреждения, для распознавания которой необходимо обязательное проведение электронной микроскопии. Необходимость формирования у клиницистов-нефрологов "настроенности" на этот диагноз очевидна, особенно при первичном обследовании пациента, у которого поражение почек дебютирует с нефротическим синдромом, сочетающимся с гематурией и почечной недостаточностью.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Сиповский В.Г., Трофименко И.И., Пирожков П.А., Каюков П.Г., Лебедев К.И. Клинические рекомендации по диагностике, лечению

и прогнозу мембранопротерогенного гломерулонефрита. *Нефрология* 2014; Т.18: 82-93.

Smirnov AV, Dobronravov VA, Sipovskiy VG, Trofimenko II, Pirozhkov PA, Kayukov IG, Lebedev KI. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniu i prognozu membrano-proliferativnogo glomerulonephrita. *Nephrologia* 2014; Т.18: 82-93.

2. Rosenstock J.L., Markowitz G.S., Valeri A.M., Sacchi G., Appel G.B., D'Agati V.D. Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis: Distinct entities with different clinical and pathologic features. *Kidney Int.* 2003; 63(4):1450-1461.

3. Brady H.R. Fibrillary glomerulopathy (Nephrology Forum). *Kidney Int.* 1998; 53(5):1421-1429.

4. Burgin, M., Hofmann, E., Reutter, F. W., Gurtler, B. A., Matter, L., Briner, J., Gloor, F. Familial glomerulopathy with giant fibrillar deposits. *Virchows Arch. A Path. Anat. Histol.* 1980; 388: 313-326.

5. Strom, E. H., Fanfi, G., Krampf, R., Abt, A. B., Mazzuco, G., Monga, G., Gloor, F., Neuweiler, J., Riess, R., Stosiek, P., Hebert, L. A., Sedmak, D. D., Gudat, F., Mihatsch, M. J. c: a newly recognized hereditary disease. *Kidney Int.* 1995; 48: 163-170.

6. Mazzuco, G., Maran, E., Rollino, C., Monga, G. Glomerulonephritis with organized deposits: a mesangiopathic, not immuno complex-mediated disease? *Hum. Path.* 1992; 23: 63-68.

7. Assmann, K. J. M., Koene, R. A. P., Wetzel, J. F. M. Familial glomerulonephritis characterized by massive deposits of fibronectin. *Am. J. Kidney Dis.* 1995; 25: 781-791.

8. Niimi, K., Tsuru, N., Uesugi, N., Takebayashi, S. Fibronectin glomerulopathy with nephrotic syndrome in a 3-year-old male. *Pediat. Nephrol.* 2002;17: 363-366.

9. Mandal SN, Shrivastava S, Piras R, Gowrishankar S. Fibronectin glomerulopathy – A sporadic case with unusual clinical manifestation. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2017; 28(6):1416-1420.

10. Vollmer, M., Krampf, R., Hildebrandt, F. Exclusion of the uteroglobin gene as a candidate for fibronectin glomerulopathy (GFND). (Letter) *Nephrol. Dial. Transplant* 1998; 13: 2417-2418.

11. Castelletti, F., Donadelli, R., Banterla, F., Hildebrandt, F., Zipfel, P. F., Bresin, E., Otto, E., Skerka, C., Renieri, A., Todeschini, M., Caprioli, J., Caruso, M. R., Artuso, R., Remuzzi, G., Noris, M. Mutations in FN1 cause glomerulopathy with fibronectin deposits. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2008; 105: 2538-2543.

12. Tuttle, S. E., Sharma, H. M., Bay, W., Hebert, L. A. Unique familial lobular glomerulopathy. *Arch. Path. Lab. Med.* 1987; 726-731.

13. Cheng G, Wang Z, Yuan W, Dou Y, Liu D, Xiao J, et al. Fibronectin glomerulopathy in a 88 year old male with acute kidney injury on chronic kidney disease: A case report and a review of the literature. *Nefrologia.* 2017; 37:93-96.

14. Chen H, Bao H, Xu F, Zhu X, Zhu M, He Q, et al. Clinical and morphological features of fibronectin glomerulopathy: A report of ten patients from a single institution. *Clin Nephrol* 2015; 83: 93-99.

Дата получения статьи: 02.05.2018

Дата принятия к печати: 21.08.2018

Submitted: 02.05.2018

Accepted: 21.08.2018