

DOI: 10.28996/2618-9801-2022-3-502-505

Fibrillary glomerulonephritis – difficult diagnosis facilitated by the new diagnostic markers

E.V. Zakharova^{1,2}, S.A. Krivushkin³, O.V. Vinogradova¹, E.S. Stolyarevich^{4,5}, O.A. Vorobyeva⁶

¹ Botkin City Clinical Hospital; 5, 2-nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1 BARRIKADNAYA str., Moscow, 123995, Russian Federation

³ S.S. Yudin City Clinical Hospital; 4 Kolomensky proezd, Moscow, 115446, Russian Federation

⁴ A.I Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1 DeLEGATSKAYA str., Moscow, 127473, Russian Federation

⁵ City Clinical Hospital №52; 3 Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation

⁶ Department of Renal Pathology and Difficult Morphological Diagnosis, National Centre of Clinical Morphological Diagnostics; 32 Slavy Ave, Saint-Petersburg, 192071, Russian Federation

For citation: Zakharova E.V., Krivushkin S.A., Vinogradova O.V. et al. Fibrillary glomerulonephritis – difficult diagnosis facilitated by the new diagnostic markers. *Nephrology and Dialysis*. 2022; 24(3):502-505. doi: 10.28996/2618-9801-2022-3-502-505

Key words: kidney biopsy, nonamyloid fibrils, immunohistochemistry, DNAJB9

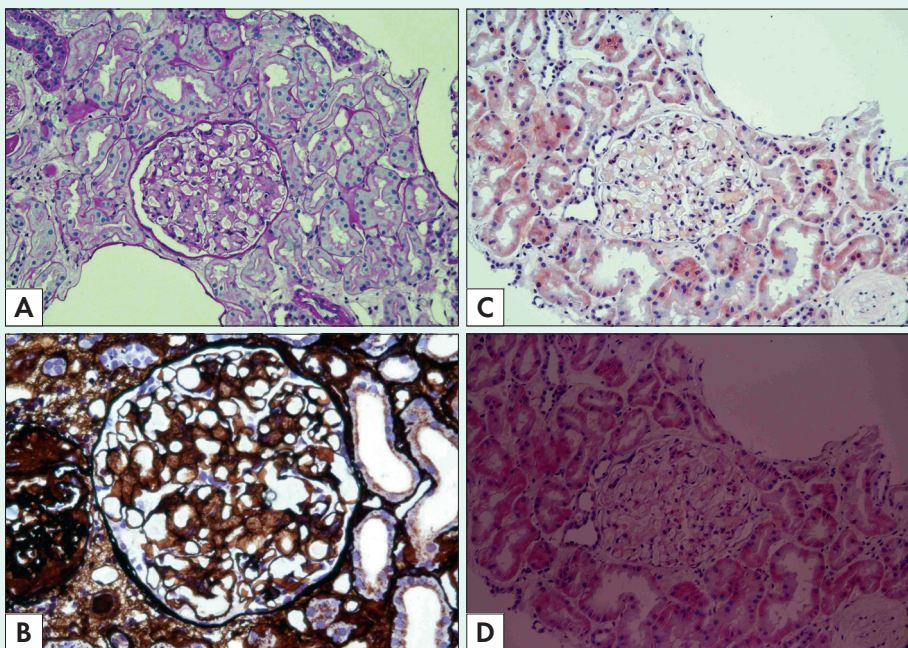


Fig. 1. Light microscopy. A) PAS-negative amorphous mesangial and sub-endothelial deposits; PAS-staining, x200. B) Nonargyrophilic deposits; Jones staining, x400. C) Weak false congophilia; Congo-red staining, x200. D) Absence of birefringence under polarized light; Congo-red staining, polarized light, x200.

Рис. 1. Световая микроскопия: А) Отложение PAS-негативного гомогенного бесклеточного материала в мезангиальном и субэндотелиальном пространствах клубочка; окраска PAS-реакция, x200. В) Депозиты не импрегнируются солями серебра; окраска по Джонсу, x400. С) Слабая ложная конгофильность депозитов; окраска Конго-красным, x200. D) Отсутствие лучепреломления в поляризованном свете; окраска Конго-красным в поляризованном свете, x200.

Fibrillary glomerulonephritis (FGN) is a rare condition, characterized by the glomerular deposition of non-amyloid fibrils. Light microscopy (LM) reveals mesangial expansion with weakly eosinophilic PAS-negative and mainly Congo-negative non-argyrophilic material, or membranoproliferative pattern; and immunofluorescence (IF) demonstrates predominantly polyclonal IgG, C3 and C1q deposits. These findings, suggestive for FGN, can be confirmed by electron microscopy (EM), which shows large (diameter 16-24 nm) nonbranching randomly oriented fibrils in mesangium and along capillary walls [1]. EM was critical to establish FGN diagnosis until 2018, when a new highly specific biomarker of FGN was identified – DNAJB9, a molecule, belonging to a family of proteins that function as “co-chaperones” to heat-shock protein 70. DNAJB9 is localized in the endoplasmic reticulum in all tissues, and it is up-regulated by various inflammatory mediators. Pathogenic role of DNAJB9 in FGN remains unknown, presumably it is related to exaggeration of its physiological role as a stress molecule; anyway, co-localization of DNAJB9 with IgG and complement deposits is characteristic for FGN and not found in amyloidosis or immunotactoid glomerulopathy [1-3]. The cause of FGN is not always established, although up to 50% of patients have a history of malignancies, monoclonal gammopathy, autoimmune diseases, hepatitis C, diabetes mellitus or chronic infections [1, 4].

52-year-old Caucasian male presented with proteinuria and arterial hypertension. 18 years ago, he underwent inguinal hernioplasty, and same time a perianal fistula was revealed. A year ago, at admission to colorectal clinic,

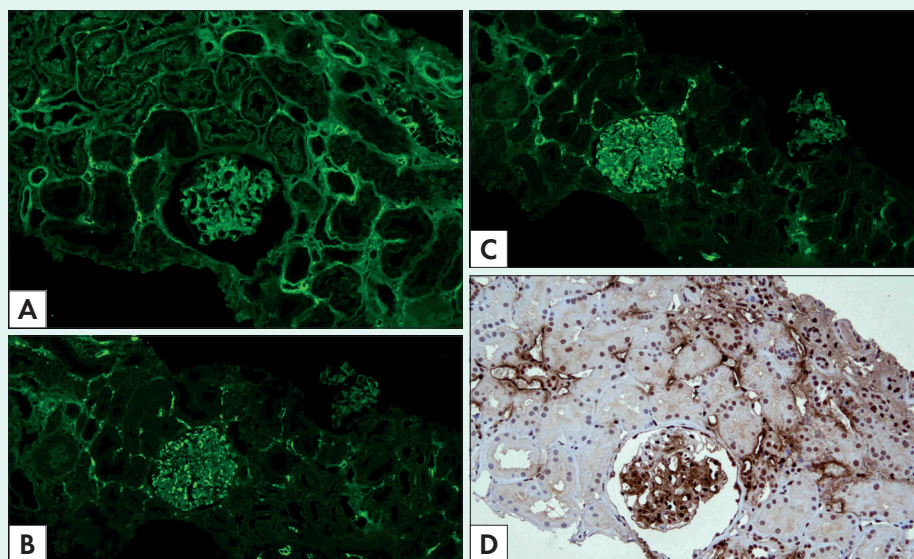


Fig. 2. Immunofluorescence and immunohistochemistry. Homogenous-lumpy moderate IgG (A), light chain kappa (B) and light chain lambda (C) expression co-localized with amorphous deposits; IF on pronase-digested paraffin-embedded sections. D) Marked confluent granular DNAJB9 expression co-localized with amorphous deposits; immunohistochemistry on paraffin-embedded sections, immunoperoxidase method.

Рис. 2. Иммунофлуоресцентное и иммуногистохимическое исследования: Гомогенно-глыбчатая умеренная экспрессия IgG (A), легкой цепи Карра (B) и легкой цепи Lambda (C) в участках отложения патологического материала; ИФ на обработанных проназой парафиновых срезах. D) Выраженная гранулярная сливная экспрессия DNAJB9 в участках отложения патологического материала; ИГХ на парафиновых срезах, иммунопероксидазный метод.

his blood pressure was 150/90 mm Hg, and work-up found proteinuria 1.18 g/L. After fistulectomy he was referred to nephrology, his proteinuria was 2.25 g/L and accompanied by microhaematuria 10-12-20-25 RBC/hpf; his serum creatinine was 135 $\mu\text{mol/L}$, serum urea 10 mmol/L, uric acid 677 $\mu\text{mol/L}$; the rest blood chemistry and total blood count were within normal range and infectious screening was negative. ECG, plain chest X-ray, kidney and abdominal ultrasound and ECHO-CG were otherwise normal.

He underwent kidney biopsy, LM found 4 totally or partially sclerosed glomeruli, the rest 11 glomeruli were enlarged, with PAS- and Congo-negative amorphous material in mesangium and along capillary walls, without hypercellularity or double-contours; mild diffuse-focal interstitial fibrosis and tubular atrophy; and normal arteries and arterioles. IF showed IgG $^{++}$, C3 $^{+}$, κ^{++} , λ^{++} staining co-localized with amorphous material. These findings were suggestive for FGN.

Screening for autoimmune diseases was negative, chest and abdominal CT was otherwise normal; bone marrow biopsy did not reveal lymphoma but could not exclude plasma cell dyscrasia, however serum and urine immunochemistry did not confirm monoclonal gammopathy.

Review of bone marrow biopsy excluded lymphoproliferative disorder. Review of kidney biopsy confirmed non-immune-complex diffuse glomerulopathy with mesangial and sub-endothelial PAS/Jones/Fuchsin/Congo-negative deposits and with IgG/ κ / λ expression (Figure 1 A-D and Figure 2 A-C). Immunoperoxidase immunohistochemistry with anti-DNAJB9 antibodies showed bright homogenous-granular DNAJB9 $^{+++}$ expression co-localized with PAS-negative glomerular deposits (Figure 2 D), which confirmed FGN diagnosis.

As the detailed work-up did not find neither malignancy, nor monoclonal gammopathy, autoimmune disease, viral hepatitis, nor diabetes mellitus, we concluded, that FGN in this particular case is associated with chronic infection due to persistent for 18 years perianal fistula. Eight months after fistulectomy our patient doing well on nephroprotective treatment only; his blood pressure is within target range, proteinuria 0.3-0.123 g/L, urine sediment is blunt, and serum creatinine 124-102-140 $\mu\text{mol/L}$.

Informed consent was obtained from the individual participant included in the study.

None of the authors declares a conflict of interests.

Authors contribution:

E.V.Z. – conceptualization, data analysis, writing; S.A.K. – data collection; O.V.V. – data collection; E.S.S. – kidney biopsy reading; O.A.V. – kidney biopsy evaluation, immunohistochemistry, analysis, figures design.

Фибриллярный гломерулонефрит – трудности и возможности диагностики

Е.В. Захарова^{1,2}, С.А. Кривушкин³, О.В. Виноградова¹, Е.С. Столяревич^{4,5}, О.А. Воробьева⁶

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» ДЗМ; 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, дом 5, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Москва, улица Баррикадная, дом 2/1, Российская Федерация

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина»; 115446, Москва, Коломенский проезд, дом 4, Российская Федерация

⁴ ГБОУ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Москва, улица Делегатская, дом 20/1, Российская Федерация

⁵ ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы; 123182, Москва, Пехотная улица, дом 3, Российская Федерация

⁶ Отделение нефропатологии и сложного морфологического диагноза ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики»; 192071, Санкт-Петербург, проспект Славы, д. 32, Российская Федерация

Для цитирования: Захарова Е.В., Кривушкин С.А., Виноградова О.В. и соавт. Фибриллярный гломерулонефрит – трудности и возможности диагностики. Нефрология и диализ. 2022; 24(3):502-505. doi: 10.28996/2618-9801-2022-3-502-505

Ключевые слова: биопсия почки, неамилоидные фибриллы, иммуногистохимия, DNАJB9

Фибриллярный гломерулонефрит (ФГН) – редкая патология, характеризующаяся депозицией в клубочках неамилоидных фибрилл. При световой микроскопии (СМ) наблюдается экспансия мезангия за счет слабо-эозинофильного PAS-негативного и, как правило, Конго-негативного неаргиروفильного материала, или мембранопротрофиеративный профиль повреждения, а иммунофлюоресцентное (ИФ) исследование выявляет преимущественно поликлональный IgG, C3 и C1q. Эти изменения позволяют заподозрить ФГН, но подтверждение диагноза до недавнего времени было возможно только методом электронной микроскопии (ЭМ), при которой в мезангии и вдоль стенок капиллярных петель обнаруживаются неветвящиеся хаотично расположенные фибриллы, которые существенно крупнее амилоидных (16-24 нм в диаметре) [1]. В 2018 г. был идентифицирован новый высокоспецифичный гистологический биомаркер ФГН – DNАJB9, представитель семейства белков-шаперонов теплового шока. DNАJB9 локализуется в эндоплазматическом ретикулуме всех тканей и активируется различными провоспалительными медиаторами. Патогенетическая роль DNАJB9 при ФГН не ясна, полагают, что депозиция DNАJB9 в клубочках связана с усилением его действия в качестве стрессового белка. Установлено, что колокализация DNАJB9 с депозитами IgG, C3 и C1q характерна для ФГН и не наблюдается ни при амилоидозе, ни при иммунотактоидном гломерулонефрите [1-3]. В части случаев причина ФГН остается неустановленной, но у 30-50% пациентов имеется ассоциация с злокачественными новообразованиями, моноклональными гаммапатиями, аутоиммунными заболеваниями, вирусным гепатитом С, сахарным диабетом и хроническими инфекциями [1, 4].

Пациент А., 52 лет. 18 лет назад выполнено грыжесечение паховой грыжи, тогда же диагностирован ректальный свищ. Год назад обратился к проктологу, выявлено повышение АД до 150/90 мм рт.ст., протеинурия 1,18 г/л. После иссечения транссфинктерального свища обследован в нефрологическом отделении. Протеинурия 2,1-2,25 г/л, микрогематурия до 10-12-20-25 Эр в п/зр, креатинин 135 мкмоль/л, мочевина 10 ммоль/л, мочевая кислота 677 мкмоль/л; показатели клинического анализа крови, общий белок, альбумин, холестерин, глюкоза, железо, электролиты – в пределах нормы; скрининг на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С негативен. ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и почек и Эхо-КГ без значимой патологии.

Выполнена биопсия почки, при СМ из 15 клубочков 4 частично или полностью склерозированы, оставшиеся клубочки увеличены в размерах, без гиперклеточности, стенки капиллярных петель не утолщены, одноконтурные. В большинстве клубочков определяются отложения эозинофильного PAS- и Конго-негативного бесклеточного материала в мезангии и в стенках капиллярных петель. Небольшой диффузно-очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев, артерии и артериолы – без особенностей. ИФ: IgG++, C3+, к++, λ++ в проекции отложений бесклеточных масс. Наличие Конго/PAS-негативных бесклеточных масс заставило заподозрить ФГН.

КТ органов грудной клетки и брюшной полости: признаков онкопатологии не найдено; трепанобиопсия костного мозга: данных за лимфому нет, минимальный субстрат плазмоклеточной дискразии. Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи – моноклональной секреции не выявлено. АНЦА, АНА, криоглобулины не обнаружены; С3, С4 в норме.

При пересмотре биопсийного материала костного мозга данных в пользу лимфопролиферативного заболевания не получено. При дополнительном исследовании почечной ткани подтверждена диффузная не-иммунокомплексная гломерулонефрит с мезангиальными и субэндотелиальными PAS/Джонс/Фуксин/Конго-негативными депозитами, с иммуноэкспрессией IgG/ κ / λ (Рис. 1 А-D и Рис. 2 А-С). При иммуногистохимическом исследовании иммунопероксидазным методом с антителом к DNАJB9 в участках, соответствующих локализации PAS-негативных гломерулярных депозитов обнаружена выраженная гомогенно-гранулярная экспрессия DNАJB9+++ (Рис. 2 D), что позволило подтвердить диагноз ФГН.

В ходе обследования пациента с верифицированным ФГН данных за злокачественное новообразование, моноклональную гаммапатию, аутоиммунные заболевания, хронический вирусный гепатит С и сахарный диабет не получено. Наиболее вероятной причиной развития ФГН является хроническая инфекция – трансфинктеральный свищ, после его иссечения и на фоне нефропротективной терапии через 8 месяцев АД в пределах целевых значений, протеинурия 0,3-0,123 г/л, Эр 2-3 в п/зр, креатинин 124-102-140 мкмоль/л.

Информированное согласие получено от пациента на публикацию клинических данных и изображений.

Никто из авторов не имеет конфликта интересов.

Вклад авторов:

Е.В.З. – общее руководство, анализ данных, написание текста; С.А.К. – сбор данных; О.В.В. – сбор данных; Е.С.С. – исследование биопсийного материала; О.А.В. – дополнительная оценка и исследование биопсийного материала, анализ данных, подготовка рисунков.

References:

1. Rosenstock J.L., Markowitz G.S. Fibrillary Glomerulonephritis: An Update. *Kidney Int Rep.* 2019. 4(7):917-922. doi: 10.1016/j.ekir.2019.04.013
2. Dasari S., Alexander M.P., Vrana J.A. DnaJ heat shock protein family B member 9 is a novel biomarker for fibrillary GN. *J Am Soc Nephrol.* 2018. 29:51–56, doi: 10.1681/ASN.2017030306
3. Andeen N.K., Yang H.Y., Dai D.F. DnaJ homolog subfamily B member 9 is a putative autoantigen in fibrillary GN. *J Am Soc Nephrol.* 2018. 29:231-239 doi: 10.1681/ASN.2017050566
4. Andeen N.K., Troxell M.N., Riazzy m. et al. Fibrillary Glomerulonephritis. Clinicopathologic features and Atypical Cases from a Multi-Institutional Cohort. *CJASN.* 2019. 14(12):1741-1750. doi: 10.2215/CJN03870319

Submitted: 28.07.2022

Дата получения статьи: 28.07.2022

Accepted: 13.08.2022

Дата принятия к печати: 13.08.2022

*Corresponding author: Elena Zakharova
e-mail: helena.zakharova@gmail.com*

*Адрес для переписки: Елена Викторовна Захарова
e-mail: helena.zakharova@gmail.com*

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>; eLibrary SPIN: 2059-4649