

ИНФЕКЦИЈА ВИРУСОМ ХУМАНЕ ИМУНОДЕФИЦИЈЕНЦИЈЕ И БУБРЕГ (I ДЕО)

Гордана БАСТА-ЈОВАНОВИЋ

Институт за патологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Код болесника инфицираних вирусом хумане имунодефицијенције (*HIV*) клинички се може испољити широк спектар симптома који указују на оштећење бубрега. Најчешће се јавља акутна инсуфицијенција рада бубрега, која је обично последица сепсе, хипотензије или нефротоксичних агенса. Поред акутне инсуфицијенције рада бубрега, код извесног броја болесника јавља се нефропатија изазвана с *HIV*, која је склерозирајуће природе и сматра се обликом фокусно-сегментне гломерулосклерозе, која има најпрогресивнији ток.

Кључне речи: *HIV*; нефропатија изазвана с *HIV*; фокусно-сегментна гломерулосклероза; акутна инсуфицијенција бубрега

УВОД

Почетком осамдесетих година 20. века, када је у свету обелодањена пандемија инфекције вирусом хумане имунодефицијенције (*HIV*), чинило се да би бубрег код особа оболелих од сиде могао бити поштеђен. Међутим, 1984. године објављен је први рад у коме се код ових болесника описују и промене на бубрезима. У радовима који су следили описан је читав спектар промена које су утврђене код болесника код којих је била потврђена *HIV* инфекција [1]. Тако су као последица *HIV* инфекције на бубрезима описани: 1. акутна тубулска некроза, која може настати као последица хипотензије, дехидратације, тј. хиповолемијског шока, сепсе, радио контрастних агенса који се користе у дијагностичке сврхе или се може развити као последица примене нефротоксичних лекова [2, 3]; 2. алергијски интерстицијски нефритис, који настаје услед примене лекова који се користе у лечењу сиде, као што су триметоприм-сулфаметоксазол; 3. нефрокалциноза; 4. карцином реналних ћелија; 5. криптококни апсцес; и 6. различите промене на гломерулима. Вишегодишња испитивања су показала да у склопу сиде код 7-10% болесника долази до оштећења бубрега које се испољава као нефропатија изазвана с *HIV* [4-7], која обухвата алергијски интерстицијски нефритис (изазван применом лекова), имунокомплексни гломерулонефритис и фокусно-сегментну гломерулосклерозу. Испитивања су показала да не постоји корелација између развоја нефропатије изазване с *HIV*, старости оболелих особа, трајања *HIV* инфекције или типа опортунистичке инфекције [8].

НЕФРОПАТИЈА ИЗАЗВАНА С *HIV*

У бројним радовима описане су клиничке манифестације које се јављају код болесника с класичном нефропатијом изазваном с *HIV* [2, 8-10]. У свим истраживањима болесника с овим обољењем типичне су протеинурија (која често достиже велике вредности) и инсуфицијенција рада бубрега. Занимљиво је да се код болесника код којих се развије нефротски синдром ретко утврђују хиперхолестеролемија и ге-

нерализовани отоци [2], што се тумачи смањењем синтезе липопотеина у јетри које се јавља у склопу *HIV* инфекције. У литератури постоје различити подаци о учесталости јављања хипертензије код болесника с нефропатијом изазваном с *HIV*. Док се према резултатима истраживања једне групе истраживача хипертензија јавља код 40% оболелих особа, други аутори сматрају да је тај проценат врло мали – свега 12% [2, 9], на супрот високом проценту нормотензивних и хипотензивних болесника. Код појединих болесника забележене су и микрохематурија и стерилна пијурија [2, 11]. Ултразвучним прегледом је утврђено да су бубрези ових болесника по правилу увећани и хиперехогени [8, 10]. Обољење бубрега је најчешће фулминантног тока и завршава се уремијом после неколико недеља или три-четири месеца од јављања првих симптома [12].

Најчешћа патоморфолошка промена која се описује код болесника са нефропатијом изазваном с *HIV* је колапсна форма фокусно-сегментне гломерулосклерозе (ФСГС) [4]. Термин „колапсна” означава изражену ретракцију или набирање гломерулобазалне мембране (ГБМ), што има за последицу оклузију лумена гломерулских капиlara, која може бити сегментна или, чешће, глобална. У захваћеним сегментима практично се не може уочити мезангијска пролиферација, као ни хијалиноза. Готово код свих болесника уочавају се изражена хипертрофија и хиперплазија висцералних епителних ћелија, које изнад колапсно измењених лобулуса васкуларног клубета граде целуларне полумесечасте формације. Висцералне епителне ћелије (подоцити) су знатно измењене. Њихово једро је увећано и везикуларно, а у цитоплазми се налазе бројне протеинске ресорпционе капљице, као и већи број митоза. Испитивања у којима су коришћена *PCNA* (*proliferation cell nuclear antigen*) антители показала су висок пролиферациони потенцијал подоцита [13]. Ретко се на гломерулима могу утврдити лезије које су типичне за ФСГС, као што су повећање мезангијског матрикса, дискретни сегментни оживљци, хијалиноза и капсуларне адхезије.

Код готово свих болесника с нефропатијом изазваном с *HIV* уочава се несклад између блажих промена, које захватају гломеруле, и веома изражених

тубулоинтерстицијских промена, које обухватају дегенерацију и регенерацију епитела каналића, тубулску атрофију, едем и фиброзу интерстицијума, у којем се често налазе веома изражени запаљењски инфилтрати. Израженост тубулоинтерстицијских промена је много већа код болесника с овим обољењем, него код болесника са ФСГС у склопу хероинске нефропатије или особа оболелих од идиопатске ФСГС. Интерстицијски инфилтрати су састављени претежно од лимфоцита, и то преодминантно $CD8^+$ Т ћелија, поред којих се налази и мањи број плазмоцита, моноцита и В лимфоцита. Већ је поменуто да се код већине болесника уочавају дегенерација и атрофија епитела каналића. Осим тога, често се утврђује и микроцистична дилатација тубуларних лумена, у којима се налазе белачевинасти цилиндри састављени од албумина и имуноглобулина, али никада и Там-Хорсфаловог (*Tamm-Horsfall*) протеина [14].

У скорије време код *HIV*-позитивних особа описан је настанак посебног типа акутног интерстицијског нефритиса познат као *DILS* (*diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome*). *DILS* је системска болест која се јавља код малог броја болесника инфилтрацијом с *HIV*, а одликује се израженом инфилтрацијом претежно $CD8$ Т лимфоцита, који прожимају интерстицијум плувачних жлезда, плућа, гастроинтестиналног тракта и бубрега [15, 16]. Код ових болесника клинички се најчешће развија ренална тубулска ацидоза тип IV. Генетска испитивања, која су неколико последњих година веома актуелна, открила су генетску предиспозицију за развој нефропатије изазване с *HIV* код особа заражених овим вирусом. Код 67% болесника са бубрежним манифестацијама откривен је *HLA-DR5* алел *DRB1*1102* или *HLA-DR6* алел *DRB1*1301* [17].

Имунофлуоресцентни налаз на ткиву бубрега код особа оболелих од сиде је неспецифичан. Често се у несклеротичним гломерулима могу уочити депозити *IgM*, *C3*, а нешто ређе *C1*. У интерпретацији имунофлуоресцентних налаза треба бити веома обазрив, да се ресорпционе капљице протеина које се позитивно боје с антителима *IgG*, *IgA* и албумина, а често се налазе у цитоплазми висцералних ћелија, не протумаче као имунски депозити у гломерулима.

Електронскомикроскопском анализом ткива бубрега код особа оболелих од нефропатије изазване с *HIV* увек се уочавају колапсне промене на гломерулима које се испољавају у виду набирања и скврчавања сегмената ГБМ. И у склеротичним и у несклеротичним сегментима јављају се хипертрофија и микровилусна трансформација висцералних ћелија, као и слепљење њихових прстастих продужетака. Ретко се у гломерулима, мезангијуму и субендотелно, односно перимембранозно дуж периферних капиларних петљи, описују мали густо депозити. Код више од 90% биопсијских налаза у гломерулима и ендотелу крвних судова се уочавају бројне тубулоретикулне инклузије. Оне се састоје од тубуларних структура пречника од 24 nm, које се међусобно спајају, а смештене су у дилатираним цистернама ендоплазматског ретикулума. Сличне инклузије се могу наћи и у цитоплазми лимфоцита који се налазе у инфилтрату, као и у цитоплазми подоцита. Ређе се мо-

гу уочити гранулирана дегенерација хроматина у једру интерстицијских и тубулских ћелија, цитомегаловирусне инклузије и повећан број нуклеусних електронски густих телашаца [18].

Многи истраживачи су покушали да објасне механизам настанка, односно патогенезу нефропатије изазване с *HIV*. Према мишљењу једних, она би могла бити последица директног оштећења цитопатским ефектима епителних (висцералних и тубулских) ћелија у склопу вирусне инфекције паренхима бубрега. Према мишљењу других, промене настају индиректним оштећењем бубрега које настаје тако што у ћелије бубрега доспевају молекули са вирусним партикулама који се налазе у циркулацији. На крају, неки истраживачи сматрају да је механизам оштећења бубрега индиректан и да је последица ослобађања цитокина од стране заражених лимфоцита или моноцита, како у циркулацију, тако и у паренхим бубрега, у којем се налазе у виду инфилтратата. Врло вероватно изгледа тумачење да у развоју нефропатије изазване с *HIV* важну улогу имају механизми експресије гена лоцираних на ћелијама паренхима бубрега који су измењени цитокинима и факторима раста. Ови процеси доводе до интерстицијске фиброзе и појачаног стварања гломерулског матрикса. Изгледа природно да кључну улогу у настанку нефропатије у *HIV* инфекцији има природа одговора домаћина на вирусну инфекцију.

Неки истраживачи истичу могућност директне инфекције ћелија бубрега с *HIV*. Као циљно место директне вирусне инфекције наводи се мезангијска ћелија у гломерулу. Мезангијске ћелије имају много сличних особина с моноцитима. Доказано је да оне поседују могуће *HIV*-мембранске рецепторе, *CD4* антиген и *FcR* [19]. Експерименти на животињама су показали да *HIV* може да инфицира и да се реплицира у ендотелним, а у мањој мери и у мезангијским ћелијама гломерула, али не и у висцералним епителним ћелијама. Но, и поред тога, опште је прихваћено мишљење да су имунохистохемијска бојења ради доказивања вирусних протеина *p24*, *p17*, *gp41* и *gp120* у ткиву које је фиксирано у формалину и калупљено у парафину крајње непоуздана. Данас је најшире прихваћено мишљење да је директна инфекција бубрега с *HIV* међу *HIV*-позитивним болесницима честа, али није довољна за настанак нефропатије, за коју су неопходни и други пратећи фактори. Данас се зна да за развој нефропатије није неопходно присуство вируса у ткиву бубрега. Уношење вирусних генских продуката може трансактивацијом гена домаћина директно (директним дејством вирусних генских продуката на циљне ћелије) или индиректно (преко отпуштених цитокина) покренути настанак нефропатије. У даљем следу догађаја долази до активирања базичног фибробластног фактора раста (*bFGF*) и бета трансформишућег фактора раста (*TGF-β*). Занимљиво је да још није прецизно дефинисан активни део вирусног гена. Претпоставља се да, у том смислу, међу вирусним протеинима значајну улогу има тат, који могу ослобађати ћелије инфициране вирусом. Тат подстиче макрофаге костне сржи да поспеше продукцију *TGF-β*, као и глијалне ћелије да повећају синтезу колагена и фибронектина *in vitro*. *HIV* ин-

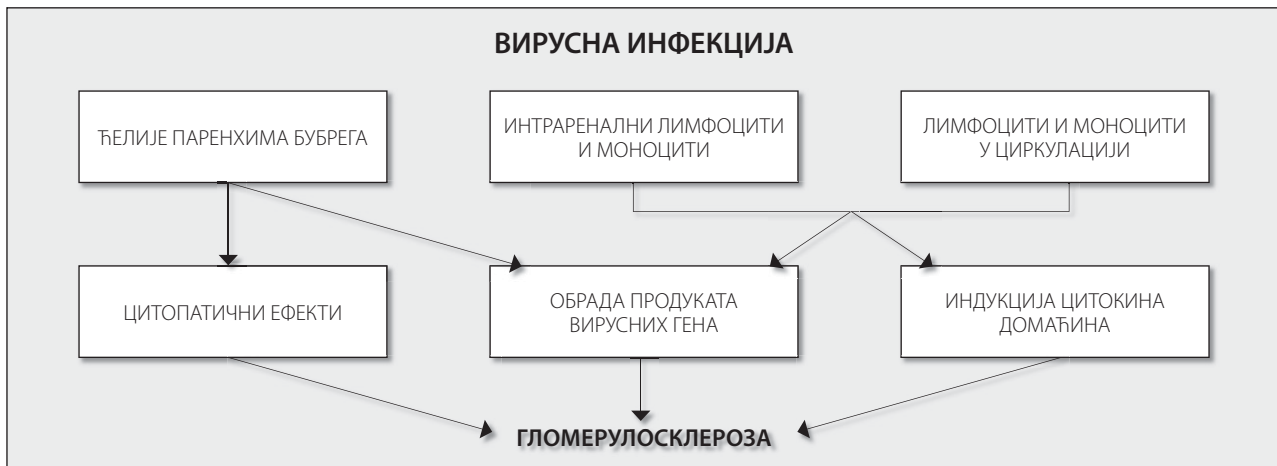


СХЕМА 1. Хипотетичка патогенеза нефропатије изазване с *HIV*.
SCHEME 1. Hypothetical pathogenesis of nephropathy caused by *HIV*.

фекција такође може изазвати поремећај регулације различитих цитокина домаћина, укључујући *IL-1*, *IL-6*, *TNF- α* (*tumor necrosis factor alfa*), као и факторе који стимулишу колоније гранулоцита и макрофага. Међутим, опште је прихваћено мишљење да продукти *HIV* вирусних гена *per se* нису довољни да својим дејством изазову промене у облику нефропатије. Да ли ће до појаве нефропатије изазване с *HIV* доћи или не зависи, поред поменутог дејства вируса, и од стања, односно одговора инфицираног организма (домаћина). На схеми 1 приказан је могући настанак нефропатије у склопу *HIV* инфекције.

ЗАКЉУЧАК

Код болесника са *HIV* инфекцијом клинички се може испољити широк спектар симптома који указују на оштећење бубрега. Најчешће се јавља акутна инсуфицијенција рада бубрега (АИБ), која је обично последица сепсе, хипотензије или нефротоксичних агенса. Код извесног броја болесника може настати нефропатија изазвана с *HIV*, која је склерозирајуће природе и сматра се обликом фокусно-сегментне гломерулосклерозе, која има најпрогресивнији ток. У скорије време код *HIV*-позитивних особа описан је настанак посебног типа акутног интерстицијског нефритиса познат као *DILS*. Симптоми оштећења бубрега могу се јавити у било којој фази *HIV* инфекције. С морфолошког аспекта, међу разноврсним светлосномикроскопским променама једино су микроцистична дилатација каналића беланчевинастим цилиндрима, интерстицијска инфилтрација и фокусно-сегментна гломерулосклероза утврђени код већине оболелих особа. Имунофлуоресцентни налаз је неспецифичан, док је налаз електронске микроскопије у великој мери специфичан и представља поуздан дијагностички метод.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gasrdenswartz MH, Lerner CW, Seligson GR, et al. Renal disease in patients with AIDS: A clinicopathologic study. *Clin Nephrol* 1984; 21:197-204.

2. Valeri A, Neusy AJ. Acute and chronic renal disease in hospitalized patients. *Clinical Nephrol* 1991; 35:110-8.

3. Rao TK, Freidman EA. Outcome of severe acute renal failure in patients with aquired immunodeficiency syndrome. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:390-8.

4. D'Agati V, Suh JI, Carbone L, et al. The pathology of HIV nephropathy: A detailed morphologic and comparative study. *Kidney Int* 1989; 35:1358-70.

5. Pardo V, Bell M, Ortiz C, et al. The spectrum of glomerular lesions in patients with HIV infection [abstract]. *Fed Proc* 1989; 3:A1281.

6. Seney FD, Burns DK, Silva FG. Acquired immunodeficiency syndrome and the kidney. *Am J Kidney Dis* 1990; 16:1-13.

7. Mazbar SA, Schoenfeld PY, Humphreys MH. Renal involvement in patients infected with HIV: Experience at San Francisco General Hospital. *Kidney Int* 1990; 37:1325-30.

8. Bourgoignie JJ. Renal complications of human immunodeficiency virus type I. *Kidney Int* 1990; 37:1571-84.

9. Rao TK, Freidman EA, Nicastrì AD. The types of renal disease in acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316:1062-8.

10. Bourgoignie JJ, Meneses R, Ortiz C, et al. The clinical spectrum of renal disease associated with human immunodeficiency virus. *Am J Kidney Dis* 1988; 12:131-7.

11. Carbone L, D'Agati V, Cheng JT, Appel G. The course and prognosis of human immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989; 87:389-95.

12. Rao TK, Filippone EJ, Nicastrì AD, et al. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 310:669-73.

13. Barisoni L, Szabolcs M, Ward L, D'Agati V. Visceral epithelial cell alterations in focal segmental glomerulosclerosis [abstract]. *Mod Pathol* 1994; 7:157A.

14. Cohen AH, Nast CC. HIV-associated nephropathy: A unique combined glomerular, tubular and interstitial lesion. *Mod Pathol* 1988; 1:87-97.

15. Itescu S, Brancato LJ, Buxbaum J, et al. A diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus (HIV) infection: A host immune response associated with HLA-DR 5. *Ann Intern Med* 1990; 112:3-10.

16. Itescu S, Brancato LJ, Winchester R. A sicca syndrome in HIV infection: Association with HLA-DR5 and CD8 lymphocytosis. *Lancet* 1989; ii:466-8.

17. Itescu S, Rose S, Dwyer E, Winchester R. Certain HLA-DR5 and -DR6 major histocompatibility complex class II alleles are associated with a CD8 lymphocytic host response to human immunodeficiency virus type I characterized by low lymphocyte viral strain heterogeneity and slow disease progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:11472-6.

18. Radojević S, Basta-Jovanović G, Oklobdžija M, Radotić-Smiljanić K, Đorđević LJ. Morphological changes in kidney of AIDS patients and their significance in diagnostics. *Archive of Oncology* 2001; 9(Suppl 1).

19. Karlsson-Parra A, Dimeney E, Fellstrom B, Klarleskog L. HIV receptors (CD4 antigen) in normal human glomerular cells. *N Engl J Med* 1989; 320:741.

HIV INFECTION AND THE KIDNEYS (PART I)

Gordana BASTA-JOVANOVIĆ

Institute of Pathology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade

ABSTRACT

HIV- (Human Immunodeficiency Virus) infected patients may be faced with a variety of renal problem patterns. Acute renal failure is common and most often the result of sepsis, hypertension, and toxic agents. Besides acute renal failure, HIV-associated nephropathy occurs in many HIV-positive patients, representing a unique pattern of sclerosing glomerulopathy. Many authors consider it to be the most rapidly progressive form of focal segmental sclerosis.

Key words: HIV; HIV-associated nephropathy; focal segmental glomerulosclerosis; acute renal failure

Gordana BASTA-JOVANOVIĆ
Takovska 21, 11000 Beograd
Tel: 011 769 027