

## ИНФЕКЦИЈА ВИРУСОМ ХУМАНЕ ИМУНОДЕФИЦИЈЕНЦИЈЕ И БУБРЕГ (II ДЕО): МОРФОЛОШКЕ ПРОМЕНЕ И ЊИХОВ ДИЈАГНОСТИЧКИ ЗНАЧАЈ

Гордана БАСТА-ЈОВАНОВИЋ<sup>1</sup>, Сања РАДОЈЕВИЋ<sup>1</sup>, Марина САВИН<sup>2</sup>,  
Татјана ТЕРЗИЋ<sup>1</sup>, Маја НЕНАДОВИЋ<sup>1</sup>, Биљана СТОЈИМИРОВИЋ<sup>2</sup>,  
Стево ШКОДРИЋ<sup>1</sup>, Видосава НЕШИЋ<sup>2</sup>, Steve DIKMAN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Институт за патологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд;

<sup>2</sup>Институт за нефрологију и урологију, Клинички центар Србије, Београд;

<sup>3</sup>*Department of Pathology, Mount Sinai School of Medicine, New York*

### КРАТАК САДРЖАЈ

Код 7-10% особа оболелих од сиде долази до оштећења бубрега које се испољава различитим клиничким симптомима, а познато је под називом нефропатија изазвана вирусом хумане имунодефицијенције (*HIV*). Симптоми оштећења бубрега могу се јавити у било којој фази *HIV* инфекције. Да бисмо утврдили који је најпоузданији метод за прецизно дијагностиковање овог обољења, тј. којим најосетљивијим и најпоузданијим морфолошким методом можемо с највећом сигурношћу што раније поставити дијагнозу нефропатије изазване с *HIV*, детаљно смо применом светлосне микроскопије (СМ), имунофлуоресценције (ИФ) и електронске микроскопије (ЕМ) испитали налазе биопсије бубрега код 32 испитаника оболела од сиде. Међу разноврсним СМ променама једино су микроцистична дилатација каналића беланчевинастим цилиндрима, интерстицијска инфилтрација и фокусно-сегментна гломерулосклероза забележене код већине болесника. ИФ налаз је неспецифичан, док је ЕМ налаз у великој мери специфичан и представља поуздан дијагностички метод.

**Кључне речи:** нефропатија изазвана с *HIV*; сида; фокусно-сегментна гломерулосклероза, електронска микроскопија

### УВОД

Вишегодишња испитивања су показала да код 7-10% особа оболелих од сиде долази до оштећења бубрега, које се испољава различитим клиничким симптомима, а познато је под називом нефропатија изазвана вирусом хумане имунодефицијенције (*HIV*) [1-5]. Симптоми оштећења бубрега могу се јавити у било којој фази *HIV* инфекције. Најчешће манифестације оштећења бубрега код ових болесника су: 1. акутна тубулска некроза, која најчешће настаје као последица хиповолемијског шока, сепсе, радиоконтрастних агенаса који се користе у дијагностичке сврхе или нефротоксичних лекова који се користе у лечењу основног обољења (сиде); 2. алергијски интерстицијски нефритис, који настаје услед примене лекова; 3. имунокомплексни гломерулонефритис; 4. фокусно-сегментна гломерулосклероза [6]. Занимљиво је да болест бубрега, која се најчешће јавља као протеинурија или као нефротски синдром, по правилу поприма фулминантни ток и после само неколико недеља од појаве првих симптома завршава се уремијом [7, 8].

### ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да применом метода светлосне микроскопије (СМ), имунофлуоресценције (ИФ) и електронске микроскопије (ЕМ) испитамо биопсијске узорке ткива бубрега код 32 особе оболеле од сиде, упоредимо наше резултате с резултатима других истраживача који су се бавили истим проблемом, а затим утврдимо специфичности промена, одно-

сно утврдимо који је најпоузданији метод за прецизно дијагностиковање овог обољења, тј. којим најосетљивијим и најпоузданијим морфолошким методом можемо с највећом сигурношћу што раније поставити дијагнозу нефропатије изазване с *HIV*.

### МЕТОД РАДА

Ради прецизне анализе промена на бубрезима и утврђивања њиховог значаја и специфичности за постављање морфолошке дијагнозе нефропатије изазване с *HIV*, урађена је СМ, ИФ и ЕМ анализа пункционих цилиндара ткива бубрега добијених биопсијом 32 *HIV*-позитивна болесника за које се, на основу клиничких манифестација, веровало да су оболели од сиде и код којих су били изражени различити симптоми оштећења бубрега. Ткиво добијено за СМ анализу обрађено је по уобичајеним стандардима обраде ткива и обојено хематоксилин еозином (HE), техником PAS (ради боље анализе GBM) и трихромним бојењима по Голднеру (*Goldner*) и Мејсону (*Masson*), што су све методе које пружају бољи увид у стање интерстицијума, тј. степен његове фиброзе. Ткиво за ИФ испитивање инкубирано је стандардним серумума, тј. антителима против имуноглобулина (*IgA, IgG, IgM*) и компоненти комплекса (*C1q, C3*). У свим случајевима урађена је имунохистохемијска детекција вирусних протеина уз коришћење *p25, p17, gp41* и *gp120*.

Како су се јавили наговештаји да су код *HIV* инфекције директно нападнуте ћелије паренхима бубрега, пре свега, мезангијске ћелије гломерула, које имају много заједничких особина с моноцитима,

те се претпостављало да поседују могуће *HIV* мембранске рецепторе, *CD4* антиген и *FcR*, сви узорци су испитани и у том смислу. Ткиво бубрега од сва 32 болесника испитано је и применом ЕМ. Ткиво је калупљено у епон, од блокова су сечени препарати који су хватани на бакарне мрежице које су анализирале електронским микроскопом (*Joel 100*).

## РЕЗУЛТАТИ

Светлосномикроскопском анализом ткива бубрега 32 *HIV*-позитивна болесника, код 20 оболелих су утврђене гломерулске промене, и то: код шест болесника врло мале промене, код 12 болесника фокусно-сегментна гломерулосклероза и код по једног болесника мембранопрولیферациони и акутни по-

стстрептококни гломерулонефритис. У свим анализираним ткивима биле су изражене тубулоинтерстицијске промене у смислу микроцистичне дилатације тубула, у чијим су се лумена налазили *PAS* позитивни беланчевинасти цилиндри – промена највише одговара тиреоидизацији, а материјал одговара албуминима и глобулинима, али никада Там-Хорсфаловом (*Tamm-Horsfal*) протеину. У интерстицијуму свих испитаника уочени су различит степен едема и фиброзе, те фокуси мононуклеусне леукоцитне и моноцитне инфилтрације. Имунохистохемијским испитивањем је утврђено да се инфилтрат састоји претежно од лимфоцита, преодминантно *CD8+* Т лимфоцита и мањим делом од плазмоцита, моноцита и В лимфоцита.

Имуноморфолошко испитивање није дало жељене значајне резултате. Ни у једном ткиву бубрега ни-

**ТАБЕЛА 1.** Светлосномикроскопски налаз промена на бубрезима код особа оболелих од сиде.  
**TABLE 1.** Light-microscopy findings of changes in the kidneys in AIDS patients.

	Промене на бубрезима Changes in the kidneys	Број болесника Number of patients		
Наш налаз Our findings (n=32)	Гломерулске Glomerular	Фокусно-сегментна гломерулосклероза Focal segmental glomerular sclerosis	12 (63.15%)	
		Врло мале промене Minor changes	6 (3.15%)	
		Мембранопрولیферациони гломерулонефритис Membranoproliferative glomerulonephritis	20 (46%)	
		Акутни постстрептококни гломерулонефритис Acute poststreptococcal glomerulonephritis	1 (5.26%)	
		Микроцистични тубули Microcystic tubules	32 (100%)	
		Тубулоинтерстицијске Tubulointerstitial	32 (100%)	
	Налаз Презбетеријског медицинског центра у Колумбији Columbia Presbeterian Medical Center findings (n=112)	Гломерулске Glomerular	Фокусно-сегментна гломерулосклероза Focal segmental glomerular sclerosis	73 (65.17%)
			Врло мале промене Minor changes	6 (5.35%)
			Мембранопрولیферациони гломерулонефритис Membranoproliferative glomerulonephritis	10 (8.92%)
			Перимембрански гломерулонефритис Perimembranous glomerulonephritis	112 (93%)
<i>IgA</i> нефритис IgA nephritis			1 (0.89%)	
<i>Lupus-like</i> гломерулонефритис Lupus-like glomerulonephritis			2 (1.78%)	
Хемолитички уремијски синдром Haemolytic uremic syndrome			1 (0.89%)	
Амилоидоза Amyloidosis			3 (2.67%)	
Тубулоинтерстицијске Tubulointerstitial			112 (100%)	
Тубулоинтерстицијске Tubulointerstitial		Микроцистични тубули Microcystic tubules	112 (100%)	
	Фиброза интерстицијума Interstitial fibrosis	112 (100%)		
	Фокуси запаљења Interstitial inflammation	112 (100%)		
	Акутни интерстицијски нефритис Acute interstitial nephritis	2 (1.78%)		
	Лимфом Lymphoma	1 (0.89%)		

смо доказали присуство *HIV* антигена. Сви покушаји да се открију *HIV* мембрански рецептори, *CD4* антиген и *FcR* остали су без успеха.

Налази имунофлуоресценције са стандардним серумима, тј. антителима против имуноглобулина (*IgA*, *IgG*, *IgM*) и компоненти комплемента (*C1q*, *C3*), као и налази имунохистохемијске детекције вирусних протеина уз коришћење *p25*, *p17*, *gp41* и *gp120* свих испитиваних ткива били су негативни. *HIV* мембрански рецептори, *CD4* антиген и *FcR* испитани су у свим узорцима, али ни у једном није добијен позитиван налаз.

Применом електронске микроскопије уочене су промене које обухватају: израженије колапсно измењене гломеруле, хипертрофију и вакуолизацију висцералних епителних ћелија, затим бројне тубулоретикулне структуре у ендотелним, интерстицијским ћелијама и лимфоцитима, фокусно-сегментну гломерулосклерозу, повећан број нуклеусних телашаца у тубулским и интерстицијским ћелијама, тзв. мембранозни профил, прстенасте (*ring-shape*) и тест-тјуб (*test-tube*) форме у једрима и цитоплазми различитих ћелија у бубрегу, те комплекс типа *III-V* нуклеусних телашаца (последње промене забележене су код два *HIV*-позитивна болесника код којих се болест клинички развила после шест месеци, односно 22 месеца, те су схваћене као ране промене важне за дијагностиковање сиде).

## ДИСКУСИЈА

Детаљном СМ анализом биопсијског материјала и поређењем са налазима других истраживача утврдили смо да су морфолошке промене на бубрезима код *HIV*-позитивних болесника разнолике и углавном неспецифичне. Једина промена која је уочена код свих ткива је микроцистично проширење каналића у чијим се луменима налазе беланчевинасти цилиндри који по свом саставу одговарају албуминима и глобулинама. Ни у једном случају није откривен Там-Хорсфалов протеин. Ово би, уз интерстицијске мононуклеусне инфилtrate, који су неспецифични и налазе се код многих обољења бубрега, могла бити заједничка одлика код свих особа оболелих од сиде. У новијој литератури интерстицијски инфилtrate код особа заражених с *HIV* описују се као облик акутног интерстицијског нефритиса под називом *DILS* (*Diffuse Infiltrative Lymphocytosis Syndrome*). Остале СМ промене на гломерулима упоредили смо са променама које су нашли други истраживачи и утврдили да не постоји правилност, односно да се код особа оболелих од сиде не јавља одређено гломерулско обољење везано за *HIV* инфекцију. Утврђено је да се најчешће од свих промена јавља фокусно-сегментна гломерулосклероза, али она никако није типичан налаз на основу којег би се могла поставити дијагноза нефропатије изазване с *HIV*. Табела 1 приказује СМ налаз на нашем узорку који је упоређен са налазом једног од најдетаљнијих нама познатих истраживача групе лекара из Презбетеријског медицинског центра у Колумбији (*Columbia Presbyterian Medical Center*) у Њујор-

ку [3]. Уочава се да је од свих типова гломерулских оштећења код особа оболелих од сиде најчешћа колапсна форма фокусно-сегментне гломерулосклерозе, која би се могла схватити као важан налаз [9], док се остали типови релативно ретко јављају.

ИФ налаз је такође неспецифичан и практично нема значаја у дијагностиковању нефропатије изазване с *HIV* [10, 11]. Често се могу уочити имунски депозити *IgM*, *C3*, ређе *C1q*, некада *IgA*, *IgG* и албумин. Налаз обично одговара типу гломерулског оштећења, те се, према томе, разликује од болесника до болесника.

И према резултатима наших истраживања, као и према подацима из литературе, анализа промена уочених применом ЕМ је од великог значаја и показује одређена обележја на основу којих се и у веома раним стадијумима може поставити дијагноза нефропатије изазване с *HIV*. Типични параметри се према ауторима донекле разликују, али свакако постоје и заједнички прихваћене промене које помажу у дијагностиковању овог обољења. Према Чандеру (*Chander*) и сарадницима [12], типичан ЕМ налаз за сиду су тзв. мембранозни профил, прстенасте (*ring-shape*) и тест-тјуб (*test-tube*) форме у једрима и цитоплазми различитих ћелија у бубрегу, затим комплекс типа *III-V* нуклеусних телашаца и тубулоретикулне структуре у ендотелним и интерстицијским ћелијама.

Д'Агати (*D'Agati*) [9] сматра да су за сиду типични изражени колапсни гломерули, хипертрофија и вакуолизација висцералних епителних ћелија, развој промена које одговарају фокусно-сегментној гломерулосклерози, бројне тубулоретикулне структуре у ендотелним ћелијама и лимфоцитима, повећан број нуклеусних телашаца у тубулским и интерстицијским ћелијама, као и грануларна трансформација хроматина у тубулским и интерстицијским ћелијама. ЕМ промене које Детвајлер (*Detwiler*) и сарадници [13] сматрају специфичним за сиду смо и ми забележили смо наших испитаника и сматрамо да су од велике помоћи у постављању дијагнозе нефропатије изазване с *HIV* [14].

## ЗАКЉУЧАК

Светлосномикроскопске промене на бубрезима, изузев цистичне дилатације каналића, нису типичне за сиду. Имунофлуоресцентни налаз код *HIV*-позитивних болесника је неспецифичан. Електронско-микроскопске промене су, према резултатима великог броја истраживача, али и према налазима наших истраживања, од значаја за дијагностиковање обољења најчешће у раним фазама, када клиничка слика болести бубрега још није развијена.

## ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Global AIDS statistics. *AIDS Care* 1996; 8:127-8.
2. Gardenswartz MH, Lerner CW, Seligson GR, et al. Renal disease in patients with AIDS: A clinicopathologic study. *Clin Nephrol* 1984; 21:197-204.
3. D'Agati V, Suh JL, Carbone L, Cheng JT, Appel G. The pathology of

- HIV nephropathy: A detailed morphologic and comparative study. *Kidney Int* 1989; 35:1358-70.
4. Strauss J, Abitol C, Tilleruelo G, et al. A spectrum of renal disease in children with acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989; 321:625-30.
  5. Bourgiognie JJ. Renal complications of human immunodeficiency virus type I. *Kidney Int* 1990; 37:1571-84.
  6. Rao TK, Friedman EA, Nicastrì AD. The types of renal disease in acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316:1062-8.
  7. Carbone L, D'Agati V, Cheng JT, Appel G. The course and prognosis of human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Am J Med* 1989; 87:389-95.
  8. Langs C, Gallo GR, Schacht RG, Baldwin DF. Rapid renal failure in AIDS-associated focal glomerulosclerosis. *Arch Intern Med* 1990; 150:287-92.
  9. D'Agati V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994; 46:1223-41.
  10. Barbiano di Belgiojoso G, Genderini A, Valo L, et al. Absence of HIV antigens in renal tissue from patients with HIV-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5:489-92.
  11. Karlsson-Parra A, Dimeney E, Fellstrom B, Klarckesog L. HIV receptors (CD4 antigen) in normal human glomerular cells. *N Engl J Med* 1989; 320:741.
  12. Chander P, Sagel I, Weiss R, et al. Renal disease in human immunodeficiency virus infected children [abstract]. *Kidney Int* 1989; 35:368.
  13. Detwiler RK, Falk RJ, Hogan SL, Jennette JC. Collapsing glomerulopathy: A clinically and pathologically distinct variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994; 45:1416-24.
  14. Basta-Jovanović G. Morfološke promene na bubrezima kod obolelih od AIDS. Zbornik apstrakta. Simpozijum „Stremljenja i novine u medicini”. Beograd: Medicinski fakultet; 1995.

## HIV INFECTION AND THE KIDNEYS (PART II): MORPHOLOGIC CHANGES AND THEIR DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE

Gordana BASTA-JOVANOVIĆ<sup>1</sup>, Sanja RADOJEVIĆ<sup>1</sup>, Marina SAVIN<sup>2</sup>, Tatjana TERZIĆ<sup>1</sup>, Maja NENADOVIĆ<sup>1</sup>, Biljana STOJIMIROVIĆ<sup>2</sup>, Stevo ŠKODRIĆ<sup>1</sup>, Vidosava NEŠIĆ<sup>2</sup>, Steve DIKMAN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institute of Pathology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade; <sup>2</sup>Institute of Nephrology and Urology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; <sup>3</sup>Department of Pathology, Mount Sinai School of Medicine, New York

### ABSTRACT

HIV-infected patients may be faced with a variety of renal problem patterns. HIV-associated nephropathy is a unique pattern of sclerosing glomerulopathy and represents the most rapidly progressive form of focal segmental glomerulosclerosis. This study involved the examination of 32 renal biopsies: by light, immunofluorescence, and electron microscopy, in order to determine the most accurate and reliable diagnostic procedure. The findings show that the most sensitive and accurate procedure is electron microscopy, capable of detecting specif-

ic EM changes very early on, which is sufficient for the diagnosis of HIV-associated nephropathy.

**Key words:** HIV-associated nephropathy; AIDS; focal segmental glomerulosclerosis; electron microscopy

Gordana BASTA-JOVANOVIĆ  
Takovska 21, 11000 Beograd  
Tel: 011 3240 747