

Casuística

Glomerulopatías halladas en pacientes HIV (+) casuística de un Hospital Público de la Ciudad de Buenos Aires.

*José Petrolito, **Daniel Di Tullio, **Ruben Schiavelli, **Gabriel Chanta, **Sebastian Kidd, **Victor Mera, **Shigeru Kozima, **Nebil Larrañaga.

*Profesor Consultor del Servicio de Nefrología

**Hospital Argerich de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Servicio de Nefrología y Trasplante.

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue estudiar los hallazgos anatomopatológicos renales y la evolución de pacientes HIV-1 que presentaban proteinuria y/o hematuria con o sin deterioro de la función renal.

Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) HIV-1 (+), en seguimiento por consultorio externo de nefrología.

Se identificaron 6 pacientes (p), todos argentinos y de raza blanca. La enfermedad renal no fue la forma de presentación inicial del SIDA en ninguno de nuestros pacientes.

Las formas clínicas al momento de la primera consulta fueron las siguientes: todos los pacientes presentaban microhematuria y proteinuria, en dos de rango nefrótico; 1 p con macrohematuria, 2 p con insuficiencia renal, un solo p. presentó hipertensión arterial (HTA).

Los informes anatomopatológicos de las biopsias renales fueron heterogéneos: glomerulonefritis endo y extracapilar: 1p; nefropatía por IgA: 1p; glomerulonefritis mesangial por IgM: 1p; glomerulosclerosis focal y segmentaria clásica: 1p; nefropatía membranosa: 1p; glomerulonefritis membranoproliferativa tipo III: 1p.

Uno de los pacientes, que había presentado deterioro de la función renal desde el inicio, evolucionó con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) y requerimiento dialítico; los otros 5p evolucionaron estables en su función renal, con valores de proteinuria persistente y refractaria a los tratamientos clásicos.

Al diagnóstico de la enfermedad renal todos los pacientes tenían tratamiento HAART consolidado, tolerado y sin toxicidad renal. Dos pacientes presentaban conteo de CD4 < 200 y tenían carga viral (+); 3 p evidenciaban enfermedades infecciosas concomitantes, 2 de ellos con HCV (+) y sífilis, 1 con HCV(+) y anti-HBc(+) con HBsAg (-) .

Un solo paciente recibió tratamiento inmuno supresor (esteroides), 3 fueron tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) solos o asociados .

Conclusiones: Los criterios que fueron utilizados para la realización de la biopsia renal fueron altamente predictivos de glomerulonefritis. No se pudo identificar una glomerulopatía prevalente, aunque el mecanismo patogénico predominante fue semejante al mediado por inmunocomplejos, el patrón histológico de las glomerulopatías resultó muy variable.

Dado que el seguimiento fue a corto plazo, no se pudo llegar a conclusiones relacionadas con el pronóstico de la nefropatía.

Palabras Clave: SIDA, HIV, Glomerulonefritis, HIVAN, HAART, Inmunocomplejos.

SUMMARY

The purpose of this study was to study the renal pathological findings and the evolution of HIV-(+) patients with proteinuria and / or hematuria with or without impaired renal function.

We performed a retrospective analysis of patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) HIV-1 (+), following by external nephrology clinic.

We identified 6 patients (p), all Argentine and white. Kidney disease was not the initial presentation of AIDS in any of our patients.

The clinical manifestations at first consultation were as follows: all patients had microscopic hematuria (p 1 with gross hematuria) and proteinuria, nephrotic range in 2 p, two p. with renal failure, one p. had arterial hypertension (HTA).

The pathology reports of renal biopsies were heterogeneous: Glomerulonephritis and endo extracapilar: 1p; IgA nephropathy: 1p; mesangial IgM glomerulonephritis : 1p; glomerulosclerosis focal segmental

classical 1p; membranous nephropathy: 1p; Membranoproliferative glomerulonephritis type III 1p.

One of the patients who had presented impaired renal function since the beginning, evolved with ESRD and dialysis requirement, the other 5p evolved with stable renal function with persistent proteinuria values and refractory to conventional treatments.

By the time of the diagnosis of kidney disease, all patients had consolidated HAART treatment, and tolerated without renal toxicity. Two patients had CD4 viral load (+), p 3 showed concomitant counts of < 200 and had infectious diseases, 2 of them with HCV (+) and syphilis, 1 with HCV (+) and anti-HBc (+) with HBsAg (-).

A single patient received immune suppressive treatment (steroids), 3 were treated with inhibitors of angiotensin II.

Conclusions: The criteria that were used for performing the renal biopsy were highly predictive of glomerulonephritis. We were not able to identify a glomerulopathy prevalent, although the predominant pathogenic mechanism similar to that caused by immunocomplexes, and the histological pattern of glomerulopathies was very variable.

As follow-up was short term, we could not reach conclusions regarding the prognosis of neuropathy.

Key Words: AIDS, HIV, glomerulonephritis, HIVAN, HAART, Immune Complex

INTRODUCCIÓN.

En el año 1980 se publicó el trabajo sobre el síndrome de inmunodeficiencia adquirido (SIDA) en cinco pacientes homosexuales portadores de neumonía por neumocistis carini⁽¹⁾

Un año más tarde, más de 450 casos de SIDA fueron registrados en el Centro para Control de Enfermedades en USA, no solamente en p. homosexuales sino también heterosexuales y contactos parenterales en general.

En el Instituto Pasteur de Paris en 1983, detectaron, en un paciente con SIDA, un retrovirus⁽²⁾. El mismo año, en USA en el Instituto Nacional del Cáncer, Gallo y col. clonaron en un paciente leucémico un retrovirus que denominan HIV-1⁽³⁾.

En 1984 se comunica, en pacientes con SIDA, un tipo de glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) semejante a la forma idiopática⁽⁴⁾. Wiess comunicó las formas colapsantes⁽⁵⁾ y posteriormente D'Agatti en las formas colapsantes, describió microquistes, dilatación tubular, inflamación intersticial y atrofia⁽⁶⁾

La nefropatía asociada a HIV (HIVAN) fue descrita en casos avanzados de SIDA, pero Carbone y D'Agatti⁽⁷⁾ la hallaron en formas precoces.

Recién en 1993 Kimmel y col.,⁽⁸⁾ practicando microdissección del DNA viral en pacientes biopsiados con síndrome nefrotico y Sida, infirieron que las células renales podrían estar infectadas por el virus HIV.

En el año 2000 Bruggeman y col.⁽⁹⁾ hallaron que el epitelio renal estaba colonizado por el retrovirus del SIDA.

A pesar de la rápida progresión a la IRCT y muerte, los pacientes con HIVAN no fueron tenidos en cuenta, en consecuencia hubo un período de casi 20 años en el cual la nefropatía pasó desapercibida.

Actualmente es sabido que las complicaciones renales son frecuentes en los pacientes HIV (+) y su prevalencia está en aumento en relación a una mayor supervivencia de los mismos con el tratamiento antiretroviral altamente activo (HAART), así como por la toxicidad de estos agentes y tratamientos asociados.

Las causas de insuficiencia renal en los pacientes HIV (+) pueden estar relacionadas directamente al virus, ser consecuencia de su tratamiento o pueden no guardar ninguna relación con estos. En este último caso comparten los mismos causales que la población general: ser secundaria a nefrotoxicidad por tratamientos concomitantes, nefritis intersticial aguda, (sepsis sistémica) o coinfecciones por otros virus (HCV-HBV, BK, ADENOVIRUS, CMV, PARVOVIRUS, B19). (Tabla 1)

El deterioro de la función renal está en el orden del 30%⁽¹⁰⁾, debido a esta alta tasa la presencia de proteinuria debería inducir a la sospecha de existencia de nefropatía en un paciente portador de SIDA.

Objetivos:

Estudiar en un grupo de pacientes con SIDA HIV-1 + enviados a nuestro servicio, la enfermedad renal asociada, caracterizada por: deterioro de la función, proteinuria y/o microhematuria. A todos se les realizó biopsia renal percutánea para establecer los hallazgos anatomopatológicos, la forma de presentación, la evolución de la nefropatía, y discutir la patogenia en terreno clínico y experimental, y los tratamientos.

Tabla 1 Causas frecuentes de insuficiencia renal en pacientes infectados por HIV

Causas de insuficiencia renal aguda (IRA)	Causas de insuficiencia renal crónica (IRC)
Causa pre-renal	Nefroangioesclerosis
Hipovolemia real-efectiva	Nefropatía diabética
Causa renal intrínseca	Glomerulopatías
NTA Tóxica-isquémica	Otras
Nefrotoxicidad por drogas	
Nefritis intersticial aguda	
Infecciones del parénquima renal	
Glomerulopatía	
Microangiopatía trombótica	
Rabdomiolisis	
Causa post-renal	
Obstrucción intra-extrarenal (inducida por drogas)	
Obstrucción uretral-vesical	

Material y métodos:

Se evaluaron en forma retrospectiva 6 pacientes HIV (+) que concurrieron por consulta a nuestro servicio, todos de nacionalidad argentina y de raza blanca. Presentaban compromiso renal manifestado ya sea por insuficiencia renal (filtrado glomerular \leq 60 ml/min) o creatininemia $>$ de 2mg./dl.) asociada a proteinuria (albuminuria \geq 300 mg/d) y/o hematuria (hematíes \geq 3/campo) o alguno de estos 2 últimos hallazgos aislados con función renal conservada.

Todos los pacientes presentaban anticuerpos anti-HIV por ELISA, confirmados por análisis Western Blot y conteo de CD4

A todos se les solicitó laboratorio que incluyó: hemograma, uremia, creatininemia, creatininuria de 24 hs, aclaración de creatinina, estudios de coagulación sanguínea, hepatograma completo, glucemia, uricemia, eritrosedimentación, serología HCV y HBV, ANA, anti-DNA, complemento (C3-C4-CH50), proteínograma electroforético de plasma y orina, detección de crioglobulinas plasmáticas, sedimento urinario, proteinuria de 24 hs.

Las biopsias de los 6 pacientes fueron estudiadas con microscopía óptica e inmunofluorescencia para detección de anticuerpos anti-IgG, anti-IgA, anti-IgM, antiC3, antiC4 y fibrinógeno. Se realizó tinción de las muestras con hematoxilina-eosina, PAS, tricrómico y metenamina plata. No se realizó microscopía electrónica en ningún caso.

Resultados:

Ningún paciente había presentado enfermedad oportunista antes ni al momento de la primera consulta. Al diagnóstico de la enfermedad renal todos los pacientes tenían tratamiento HAART consolidado y tolerado. Tabla (2)

Se identificaron 6 pacientes (p) en seguimiento, los informes anatomopatológicos de las biopsias renales fueron de diferentes características: glomérulonefritis endo y extracapilar 1p, nefropatía por IgA 1p, glomérulonefritis mesangial IgM, gloméruloesclerosis focal y segmentaria clásica 1p, nefropatía membranosa 1p y glomérulonefritis membrano proliferativa tipo III 1p. 1p, glomeruloesclerosis focal y segmentaria clásica 1p, nefropatía membranosa 1p y glomérulonefritis membranoproliferativa tipo III 1p.

La enfermedad renal no fue la forma de presentación del SIDA HIV+ en ninguno de nuestros pacientes.

Al momento de la primer consulta todos los pacientes presentaban microhematuria y proteinuria; 1 p con macrohematuria, en 2 p. la proteinuria alcanzó rango nefrótico, 2p con insuficiencia renal y uno solo presentó HTA.

En cuanto al tratamiento específico de su nefropatía 1 solo p. recibió tratamiento inmunosupresor (esteroides), 3 p recibieron IECA-ARA II solos o asociados. Un paciente que había presentado deterioro de la función renal desde el inicio evolucionó a IRCT y requerimiento dialítico, los otros 5 pacientes evolucionaron estables en su función renal y valores de proteinuria, si bien el seguimiento fue a corto plazo y no se pueden extraer conclusiones en cuanto al pronóstico de la nefropatía.

Al diagnóstico de la enfermedad renal todos los pacientes tenían tratamiento HAART, 2p. presentaban conteo de CD4 $<$ 200 y tenían carga viral (+). 3p. presentaban enfermedades infecciosas concomitantes: 2p. con HCV (+) y sífilis, 1p. con HCV (+) y anti-HBc (+) con HBsAg (-)

Tabla2

Pac.	Edad	Sexo	Raza	Fact. Riesgo HIV	Tiempo de diagnóstico de HIV previo consulta nefrológica	CD4 Carga viral	PBR	Infección concomitante	FG ml/min	Sedimento	Proteinuria g/d	HTA	Tratamiento viral	Tratamiento Renal	Evolución Renal
1	42	M	B	Hetero	1 año	62 67	GN proliferativa endo-extra capilar	HCV (+) Anti-HBc (+)	32	mH	5.7	NO	3TC ABV	IECA	6 meses FG:30 ml/min Sed: idem Prot: 4.7 g/d
2	55	M	B	Homo	12 años	390 < 50	N IgA	NO	85	mH MH	0.5	NO	3TC EFV ABV	IECA ARA II Genfibrozil	24 meses FG:69 ml/min Sed: Normal Prot: 0.3 g/d
3	49	M	B	Homo	12 años	420 < 50	GN Prolif-Mesangial IgM	HCV (+) Sífilis	138	mH	2.3	NO	AZT 3TC	IECA ARA II Atorvastat	6 meses FG: 118 ml/m Sed: Normal Prot: 2 g/d
4	30	M	B	Hetero Adicto IV	6 meses	637 27931	GEFyS	HCV (+) Sífilis	128	mH	10	NO	EFV ddI d4T	IECA Prednisona	6 meses FG: 135ml/m Sed: mh Prot: 13.5 g/d
5	45	M	B	¿	6 años	432 65	Nefropatía Membranosa	NO	122	¿	3	NO	EFV d4T 3TC	IECA	12 meses FG: 118 ml/m Sed: mh Prot: 3.8 g/l
6	26	F	B	Hetero	1 año	19 99	GNMP Tipo III	NO	47	mH	2.4	SI	3TC d4T EFV	IECA	7 meses IRCT Hemodiálisis

Discusión:

Los resultados de este trabajo a pesar del número reducido de pacientes, demuestra la baja incidencia de HIVAN en nuestra población así como que las enfermedades glomerulares detectadas pueden mostrar diferentes formas de presentación. (Tabla 3)

Los criterios clínicos utilizados para la realización de la biopsia renal fueron altamente predictivos de glomerulopatía (11) y se fundamentaron en los descriptos en la literatura. (12) (Tabla 4)

Nuestros hallazgos son concordantes con informes previos donde se destacó un amplio espectro de manifestaciones histológicas asociados a la glomerulonefritis HIV (+) mediada por inmunocomplejos ⁽¹¹⁾ ⁽¹²⁾⁽¹³⁾.

Tabla3

Lesiones glomerulares en pacientes infectados por HIV (Tabla 3)
1. HIVAN (Glomerulopatía colapsante)
2. GEFyS (No colapsante)
3. Cambios mínimos
4. Glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos:
Símil Lupus
Nefropatía IgA
Glomerulonefritis membranoproliferativa
Neuropatía membranosa
Glomerulonefritis aguda post infecciosa
5. Glomerulonefritis fibrilar e inmunotactoide
6. Nefropatía diabética
7. Amiloidosis AA
8. Microangiopatía Trombótica

Tabla 4

Indicaciones de biopsia renal
Insuficiencia renal sin causa aparente (fundamentalmente si se asocia a proteinuria/hematuria)
Proteinuria de reciente comienzo (fundamentalmente si es de rango nefrótico)
Hematuria sin causa aparente (fundamentalmente si presenta cilindros celulares/deterioro de la función renal)
Glomerulonefritis rápidamente evolutiva
Evidencia clínica de microangiopatía trombótica
IRC sin causa aparente con algunas de las características mencionadas anteriormente o con progresión inexplicable

Está descrito que en estos pacientes predomina la hipertensión arterial (HTA), el deterioro de la función renal, la hematuria, la proteinuria y en ocasiones la hipocomplementemia. De nuestros pacientes 2 presentaron insuficiencia renal, se constató un único caso de HTA y ningún paciente presentó alteración del complemento sérico.

Un solo paciente con GEFS recibió tratamiento inmunosupresor con esteroides, similar al de la población adulta HIV (-), a pesar de ello persistió con síndrome nefrótico sin cambios en los valores de proteinuria, no modificó el conteo de CD4, ni positivizó la carga viral. El patrón de compromiso glomerular fue muy variable en nuestros pacientes, la gran mayoría de las glomerulopatías se asociaron a mecanismos por inmunocomplejos (IC) o similar IC, concordante con lo publicado anteriormente en otra serie de pacientes europeos de etnia latina y raza blanca.⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾ En lo que respecta a Sudamérica, hay un trabajo publicado con 5 casos de HIV (+) en los cuales 2 p. tenían nefropatía por cambios mínimos y los 3 restantes, de raza negra, presentaron glomerulosclerosis focal y segmentaria clásica (HIVAN). En los pacientes de raza blanca no hallaron HIVAN en las biopsias renales, lo que confirma la rareza de esta entidad en aquellas poblaciones que no tienen origen afro americano.⁽¹⁵⁾ Desde el punto de vista racial la HIVAN ha afectado desproporcionadamente a la raza negra en relación a la raza blanca.⁽¹⁶⁾ Sin embargo no todas las poblaciones africanas tienen la misma predisposición a la HIVAN, por ej. un grupo de inmigrantes de Etiopía en Israel con HIV + presentaban glomerulopatías diferentes a ésta.⁽¹⁷⁾

En los últimos años se han comunicado casos de pacientes africanos portadores de HIVAN, en los cuales en forma aguda, la afección se transforma en una glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos (IC).⁽¹⁸⁾

En la población europea de raza blanca, las nefropatías por HIV detectadas en pacientes con SIDA incluyeron una amplia variedad de entidades patológicas agudas y crónicas. Las primeras descripciones histológicas fueron del tipo lupus o similar (IC), se caracterizaron por formas focales o difusas y depósitos en mesangio de inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM) y complemento C3 y C1q. La serología para LES, buscada insistentemente era negativa⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾.

En la raza negra predomina la GEFS en todos sus tipos mientras que en la raza blanca se encuentran las formas no clásicas de presentación.

Esta susceptibilidad racial se debería probablemente a aspectos genéticos moleculares del huésped infectado y a las múltiples mutaciones virales así como a factores ambientales que ocurren a lo largo del proceso inflamatorio por HIV⁽²¹⁾

Está descrito que la infección por HIV produce hipergammaglobulinemia policlonal y la formación de inmunocomplejos circulantes, los cuales podrían estar formados por péptidos relacionados con el HIV.⁽¹⁹⁾

En algunos casos la formación de estos inmunocomplejos puede ser una respuesta a infecciones oportunistas secundarias al estado de inmunosupresión producido por el virus, como una forma de glomerulonefritis postinfecciosa. Otras veces la relación con la infección no es tan clara y en estos casos podría compartir los mismos mecanismos etiopatogénicos que las glomerulopatías primarias.⁽²²⁾⁽²³⁾⁽²⁴⁾

Han sido propuestos diferentes mecanismos patogénicos para explicar la glomerulonefritis por inmunocomplejos; algunos investigadores la vinculan con el atrapamiento pasivo de complejos inmunocirculantes, mientras que para otros se debería a la formación de complejos antígeno-anticuerpo in situ, secundaria a la unión de anticuerpos circulantes con el genoma viral depositado en el glomérulo durante cualquier estadio de la infección.

Esto último avalado por datos experimentales en ratas Tg26 y biopsias en humanos que sugieren la localización del virus en las células tubulares, parietales y podocitos.⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾

La sospecha de la participación de ambos mecanismos está basada en la detección de inmunocomplejos que contienen diferentes antígenos virales (p24- gp41-gp120) en la circulación y en el tejido renal.⁽²⁷⁾

Estos casos se caracterizan por poseer carga viral baja en plasma, mientras que las copias de DNA provirales en el tejido renal son elevadas⁽²⁸⁾, fortaleciendo la hipótesis de la formación de CI in situ y explicando porque los tratamientos realizados con HAART no modificaron la función renal, la intensidad de los síndromes nefrítico/nefrotico ni la evolución a IRCT.

La localización viral en células, tejidos y órganos que actúa como reservorio es independiente de su concentración en sangre e induce a complicaciones específicas en monocitos y en determinados órganos (sistema nervioso central, riñón, etc) en los cuales fracasan los mecanismos de defensa humoral y celular.⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾

Por el contrario en la HIVAN la carga viral es elevada y explicaría la respuesta diferente al tratamiento HAART donde a pesar de persistir el virus en el tejido renal, al disminuir la carga viral en plasma es posible observar cierta mejoría funcional e histológica.⁽³¹⁾

Con respecto a la patogenia de la HIVAN se comprobó por estudios de inmunohistoquímica que los podocitos están sobre regulados por la presencia de marcadores de proliferación y desdiferenciación, esto conduce a la desregulación del epitelio glomerular, pérdida de la arquitectura y apoptosis. Estas alteraciones son la principal causa de glomeruloesclerosis en HIVAN.

Estos datos sugieren que la HIVAN es el resultado de la localización directa del virus del HIV-1 en células tubulares, glomérulo visceral, y células parietales; como se ha demostrado por hidridización in situ del RNA y PCR amplificada.

El riñón no solamente es capaz de infectarse, sino de transformarse en reservorio viral mediante una lenta replicación.⁽³²⁾⁽³³⁾

Todo esto está avalado por los extraordinarios logros en el terreno experimental donde se ha podido colonizar el virus HIV-1 en ratas transgénicas (la más utilizada es la Tg26), lo cual ha permitido reproducir la enfermedad en todo su espectro: la replicación del virus, la detección de 7 de sus 15 mutaciones, la localización en determinados órganos, ensayos terapéuticos y en particular reproducir la GEFS y lesiones túbulo

intersticiales con sorprendente similitud al humano.

Trabajos realizados en ratas transgénicas (Tg26) sanas han demostrado que si se trasplanta un riñón de otra rata Tg26 infectada por el HIV-1 reproduce la enfermedad renal a través de fenómenos proliferativos y de desdiferenciación de los podocitos, independientemente de factores humorales circulantes.⁽³³⁾⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾

El genoma viral HIV-1 codifica un total de 10 genes que codifican proteínas estructurales, reguladoras o accesorias. De estas, la más importante en el desarrollo del SIDA es la proteína accesorio Nef. (factor de regulación negativo) pues aumenta la replicación viral, inhibe los CD4 y las moléculas clase 1 del sistema HLA; es, por lo tanto, un inhibidor de la respuesta inmune.⁽³⁶⁾

La replicación viral acelerada es favorecida por receptores de membrana, proteínas estructurales, reguladoras y accesorias las cuales son proclives a alterar los procesos de transcripción generando múltiples mutantes virales. Semejante velocidad de replicación es capaz de evadir el sistema inmune.

Las mutaciones de péptidos virales que son presentadas al sistema HLA1 eluden el reconocimiento de las células y linfocitos T citotóxicos

Las variaciones antigénicas inhiben el sistema HLA II y por lo tanto la inmunidad humoral es inefectiva, y aparece la resistencia a drogas⁽³⁷⁾

Las proteínas virales alteran el ciclo celular y la barrera de filtración glomerular con proteinuria nefrótica o no, desregulan el fenotipo de los podocitos, producen apoptosis y finalmente glomeruloesclerosis.⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾

En relación con este aspecto, se ha demostrado que la mejoría del HIVAN se puede lograr inhibiendo a las Kinasas ciclino-dependientes; también se ha demostrado en ratas infectadas con HIV, efectos sobre el factor de transcripción nuclear NF-kB involucrado en la apoptosis del epitelio renal.⁽⁴⁰⁾

Se han identificado y van en aumento los efectos de las proteínas virales sobre el riñón, por ejemplo: las Kinasas 1 y 2 poseen acción mitógena e inducen claros efectos nocivos sobre los podocitos.⁽⁴¹⁾

Otro aspecto patogénico importante en la HIVAN es la desregulación del factor de crecimiento vascular del endotelio glomerular (VEGF), que juega un papel importante en la regulación y el mantenimiento en la barrera de filtración glomerular.

Sus efectos biológicos se correlacionan estrechamente con las isoformas 165 y 164 del VEGF y sus acciones son mediadas por dos receptores de membrana VEGFR1 y VEGFR2.

Como se ha señalado anteriormente los podocitos

están sobre expresados con proliferación, desdiferenciación y ausencia de sinaptopodina. Por el virus las acciones biológicas del VEGF están exageradamente sobre reguladas así como sus isoformas, receptores de membrana y factores transcripcionales.

También están sobre reguladas la proteína Nef en ratas Tg26 y en humanos infectados cuyas biopsias por inmunohistoquímica demostraron la activación del VEGF en las formas colapsantes de GEFS.⁽⁴²⁾

En síntesis podríamos colegir que la replicación viral y síntesis de proteínas virales (Nef y otras) inducen lesiones y alteraciones funcionales en los podocitos y otras células renales. La HIVAN está relacionada directamente con la carga viral – efecto patogénico directo-. Las glomerulonefritis tipo LES o IC son más sensibles a la carga del DNA tisular, lo que sugiere un proceso inmunológico local y formación de complejos inmunes in situ.

Está descrito que el tratamiento inmunosupresor presentó resultados variables.

El riesgo de inmunosuprimir a estos pacientes debe ser evaluado en relación con la colonización de gérmenes y virus oportunistas. La insuficiencia renal en el momento de iniciación del tratamiento con HAART es un predictor independiente de la mortalidad en esta población.⁽¹¹⁾

Se aconseja maximizar el empleo de IECA, ARA II y estatinas antes del inicio de cualquier esquema inmunosupresor.⁽¹⁶⁾⁽¹⁹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾

Conclusiones:

Existe una variedad de manifestaciones renales asociadas al virus HIV. Los pacientes que presentan las características clínicas y de laboratorio como los de nuestra serie, tienen altas probabilidades de padecer una glomerulopatía.

Los criterios utilizados para la realización de la biopsia renal fueron altamente predictivos. En nuestra población no se pudo identificar una glomerulopatía prevalente, pero hay un claro predominio de las glomerulonefritis simil inmunocomplejos; el patrón histológico de las mismas fue extremadamente variable...

El tejido renal con sus estructuras más sensibles y funcionalismo sofisticado: endotelio glomerular, membrana basal, podocitos integrados en la barrera de filtración, células tubulares y parietales, son las estructuras más lesionadas por el virus, ya sea por colonización o efectos directos de proteínas como la Nef.

La patogenia de la enfermedad renal es ampliamente discutida y parecen existir predominantemente dos

tipos de nefropatías con notables diferencias innatas al factor racial: en la raza negra. la clásica HIVAN y, en la raza blanca, la nefropatía o glomerulonefritis HIV con una característica histológica del tipo IC.

No podemos afirmar en nuestro trabajo conclusiones en relación al pronóstico, dado el acotado número de pacientes y el corto seguimiento temporal de los mismos. Sin embargo, desde el punto de vista fisiopatológico todo indica que la persistencia del virus, sus mutaciones, la síntesis de péptidos virales, alteran el ciclo celular y llevan en tiempos variables a la IRCT.

El tratamiento de estas glomerulopatías es controvertido, pues al momento actual se puede, con HAART, modificar la carga viral en plasma pero a nivel celular aún no se han logrado acciones terapéuticas eficaces en el humano.

No obstante, todas las medidas tendientes a evitar la progresión de la enfermedad renal deben ser utilizadas exhaustivamente y se aconseja agotar hasta última instancia el tratamiento de sostén, dado que la inmunosupresión no solamente ha fracasado en los síndromes nefrítico/ nefrótico y otras formas de presentación de la nefropatía sino que pueden acarrear serias consecuencias relacionadas a un incremento de inmunosupresión en estos pacientes.

Bibliografía:

- 1). Christina M. Wyatt and Paul E. Klotman: HIV-1 and associated Nephropathy 25 years later, *J Am Soc Nephrol.* 2: S20-S24 2007.
- 2). Barre-Sinoussi F, Cherman JC, Rey F, et al: Isolation of T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220:868-871, 1983
- 3). Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, et al.: Isolation of human T-cell leukaemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220 865-867, 1983
- 4). Rao TK, Filippone EJ, Nicastrì AD, et al: Associated FSGS in AIDS. *N Engl J Med* 310: 669-673, 1984
- 5). Weiss MA, Daquiaoag E, Margolin EG, et al: Nephrotic syndrome progressive irreversible renal failure and glomerular “collapse”: A new clinic pathologic entity. *Am J Kidney Dis*, 7: 20-28, 1986
- 6). D’Agati V, Suh JI, Carbone L, et al: Pathology of HIV-associated nephropathy: A detailed morphologic and comparative study: *Kidney Int*, 35:1358-1370, 1989.
- 7). Carbone L, D’Agati V, Cheng JT, et al: Course and prognosis of human immunodeficiency virus-associated nephropathy, *Am J Med* 87: 389-395, 1989
- 8). Kimmel PL, Ferreire-Centeno A, Farkas- Szallasi T, et al: Viral DNA in micro dissected renal biopsy tissue

- from HIV infected patients with nephritic syndrome. *Kidney Int* 43: 1347-1352, 1993
- 9). Bruggeman LA, Ross MD, Tanji N, et al: Renal epithelium is a previously unrecognized site of HIV-1 infection, *J Am Soc Nephrol* 11: 2079-2087, 2000
- 10). Ross MJ, Klotman PE. Recent Progress in HIV-Associated Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2997-3004.
- 11). Fine DM. AIDS PATIENT CARE and STDs 2007; Volume 21, Number 11: 813-824.
- 12). Casanova S, Mazzuco G. Pattern of glomerular involvement in human immunodeficiency virus-infected patients: an Italian study. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 26, No 3, 446-453, 1995
- 13). E. Gutiérrez E, Morales E, Gutiérrez Martínez M. HIV infection-associated glomerulopathies: a spanish perspective. *NEFROLOGÍA*. 2007 Volumen 27. No 4:439-447
- 14) Nochy D, Glotz D. Renal disease associated with HIV infection: a multicentric study of 60 patients from Paris hospitals. *Nephrol Dial Transplant*. 1993, 8: 11-19.
- 15). Lopes GS, Marques LP, Rioja LS, et al. Glomerular disease and human immunodeficiency virus infection in Brazil. *Am J Nephrol* 1992; 12:281-7.
- 16). Krzysztof Kiryluk, Jeremiah Martino, and Ali G. Charavi. Genetic Susceptibility HIV infection, and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: S25-S35, 2007
- 17). Behar DM, Shlush LI, Maor C et al. Absence of HIV-associated nephropathy in Ethiopians. *Am J Kidney Dis*, 47: 88-94, 2006.
- 18) Matignon M, Lidove O, Dupuis E, et al: A lupus-like glomerulonephritis following acute HIV-1 seroconversion in an African woman. *Nephrol Dial Transplant*. 20:438-440, 2005.
- 19) Kimmel PL, Phillips TM, Ferreira-Centeno A, et al. HIV-associated immune-mediated renal disease. *Kidney Int*. 1993;44:1327-40.
- 20). Cohen SD, Kimmel PL. Immune complex renal disease and human immunodeficiency virus infection. *Semin Nephrol*. 2008 Nov;28(6): 535-44.
- 21). Risch NJ: Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature* 405:847-856, 2000
- 22). Kimmel PL, Phillips TM, Ferreira-Centeno A, Farkas-Szallasi T, Abraham AA, Garrett CT. Brief report: idiopathic IgA nephropathy in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1992; 327: 729-30.
- 23). Katz A, Bargman JM, Miller DC and cols. IgA nephritis in HIV-positive patients: a new HIV associated nephropathy? *Clin Nephrol* 1992; 38: 61-8.
- 24). Kimmel PL, Moore J Jr. Viral glomerular diseases. In: Schrier R, editor. *Diseases of the kidney and urinary tract*. New York: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 1495-7
- 25). Fine DM, Perazella MA, Lucas GM, Atta MG. Kidney biopsy in HIV: beyond HIV-associated nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2008 Mar;51(3):504-14.
- 26). Kimmel PL, Barisoni L, Kopp JB. Pathogenesis and treatment of HIV-associated renal diseases: lessons from clinical and animal studies, molecular pathologic correlations, and genetic investigations. *Ann Intern Med*. 2003;139: 214-26..
- 27). Nishanian P, Huskins KR, Stehn S, Detels R, Fahey JL. A simple method for improved assay demonstrates that HIV p24 antigen is present as immune complexes in most sera from HIV-infected individuals. *J Infect Dis*. 1990;162:21-8.
- 28). Marras D, Bruggeman LA, Gao F, et al: Replication and compartmentalization of HIV-1 in kidney epithelium of patient with HIV-associated nephropathy. *Nat Med* 8: 522-526, 2002.
- 29). Zerhouni-Layachi B, Husain M, Ross MJ, et al: Dual tropism of HIV-1 envelopes derived from renal tubular epithelial cells of patients with HIV-associated nephropathy. *AIDS* 20:621-624, 2006
- 30) Bodi I, Abraham AA, Kimmel PL. Macrophages in human immunodeficiency virus-associated kidney diseases. *Am J Kidney Dis*. 1994;24:762-7.
- 22) Cohen AH, Sun NC, Shapshak P, Imagawa DT. Demonstration of human immunodeficiency virus in renal epithelium in HIV-associated nephropathy. *Mod Pathol*. 1989;2:125-8..
- 31) Viard JP, Burgard M, Hubert JB, et al : Impact of 5 years maximally successful highly active antiretroviral therapy on CD4 cell count and HIV-1 DNA level. *AIDS* 18: 45-49, 2004
- 32). Scott D. Cohen, MD, MPH, and Paul L. Kimmel, MD. Immune Complex Renal Disease and Human Immunodeficiency Virus Infection. *Seminars in Nephrology*, Vol 28, No 6, November 2008, pp 535-544.
- 33) Hanna Z, Kay DG, Cool M, et al: Transgenic mice expressing human immunodeficiency virus type 1 in immune cells develop a severe AIDS-like disease. *J Virol* 72:121-132, 1998
- 34). Bruggeman LA, Dikman S, Meng C, et al: Nephropathy in human immunodeficiency virus-1 transgenic mice is due to renal transgene expression. *J Clin Invest* 100:84-92, 1997
- 35). Weiner NJ, Goodman JW, Kimmel PL: The HIV-associated renal diseases: current insight into pathogenesis and treatment . *Kidney Int* 63:1618-1631, 2003
- 36) Szczech LA, Gupta SK, Habash R ,et al: The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection. *Kidney Int* 66: 1145-1152, 2004

like” features: a clinicopathologic study of 14 cases. *Kidney Int* 67: 1381-1390, 2005

37). V.Audard, J Avouac, M Wirden et al. HIV-related nephropathies associated with changes in blood and kidney tissue virus load. *Kidney Int* 2008 73: 651-655

38) Petrolito J, Negri A: Estructura de la barrera de filtración y sus alteraciones. *Rev.de Nefrol. Dial. y Trasp.*27: 1,23-30, 2007. Asociación Nefrológica de Buenos Aires.

39). Petrolito J, Negri A : Estructura de la barrera de filtración y sus alteraciones, segunda parte. *Rev.de Nefrol. Dial. y Trasp.*28: 1, 21-28, 2008. Asociación Nefrológica de Buenos Aires

40). Martinka S, Bruggeman LA: Persistent NF-kappaB activation in renal epithelial cell in a Mouse model of HIV-associated nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 290:F657-F665, 2006

41).He JC, Husain M, Sunamoto M ,et al : Nef stimulates proliferation of glomerular podocytes through activation of Src-dependent Start 3 and MAPK1,2 pathways. *J Clin Invest* 114: 643-651, 2004

42). Sonal Navin Korgaonkar, Xiaobei Feng, Michael D. Ross, et al: Hiv-1 Upregulates VEGF in Podocytes: *J Am Soc Nephrol* 19:877-883, 2008.

Recibido en su forma original: 27 de abril de 2009

En su forma corregida: 10 de mayo de 2007

Aceptación Final: 16 de junio de 2009

Correspondencia: Dr. José Petrolito

Servicio de Nefrología y Trasplante

Hospital Dr. Cosme Argerich

Almirante Brown 240

C.P. C1155AHD - Ciudad A. de Bs. As. - Argentina

Tel: (54-11)4362-6163

e.mail: josepetrolito@yahoo.com.ar