

VIRUS HIV E NEFROPATIE CORRELATE

Giovanni Barbiano di Belgiojoso¹, Antonella Tosoni², Manuela Nebuloni²

¹U.O. Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera-Polo Universitario Ospedale L. Sacco, Milano

²Istituto di Anatomia Patologica, Dipartimento di Scienze Cliniche, Università degli Studi di Milano, Milano

HIV infection and associated kidney disease

A wide spectrum of kidney diseases is observed in patients with HIV infection and renal involvement. After the introduction of highly active antiretroviral treatment (ART), the survival of patients has increased and the pattern of chronic kidney diseases changed. There has been a reduction in the prevalence of diseases more strictly related to HIV infection and an increase in comorbid conditions like diabetic nephropathy, nephroangiosclerosis, HCV hepatitis and drug-related tubulointerstitial nephritis, in particular related to antiretroviral drugs. Among the glomerular diseases four groups can be identified: 1) HIV-associated nephropathy (HIVAN), a severe collapsing glomerulosclerosis; 2) immune-complex glomerulonephritis (ICGN), including many varieties; 3) various non-HIVAN, non-ICGN glomerular diseases; 4) thrombotic microangiopathy. Moreover, acute and chronic tubulointerstitial nephritis has been found to occur. The pathogenesis of HIVAN is due to direct infection of cells, in particular podocytes, by HIV or its viral products. Genetic predisposition plays an important role in HIVAN. The treatment of HIV-related glomerulonephritis is mainly based on prolonged use of ART associated with ACE inhibitors. We have studied a series of 93 patients with HIV infection and kidney disease who underwent renal biopsy in a single nephrology center. Eighty-seven patients had glomerular diseases, among which six cases of thrombotic microangiopathy. Coinfection with HCV was present in 60% of patients with glomerulonephritis. Moreover, we observed six cases of tubulointerstitial nephritis. Dialysis and transplantation can be safely performed in uremic HIV patients without any major complications. ART is used to improve their survival.

Conflict of interest: None

Financial support: None

KEY WORDS:

Immune complexes glomerulonephritis, Focal glomerulosclerosis, HIV, Chronic kidney diseases, Antiretroviral treatment

PAROLE CHIAVE:

Glomerulonefrite da immunocomplessi, Glomerulosclerosi focale, HIV, Nefropatie croniche, Terapia antiretrovirale

Indirizzo degli Autori:

Prof. Giovanni Barbiano di Belgiojoso
U.O. Nefrologia e Dialisi
Ospedale L. Sacco
Via G.B. Grassi 74
20157 Milano
e-mail: g.belgiojoso@libero.it

INTRODUZIONE

L'interessamento renale nei pazienti affetti da infezione HIV comprende un ampio spettro di nefropatie, glomerulari, tubulo-interstiziali e, più raramente, vascolari. La prevalenza di interessamento renale o "chronic kidney disease" (CKD) varia nelle differenti aree geografiche e a seconda dei criteri utilizzati per definire la presenza di nefropatia: se il criterio è basato sulla sola riduzione del filtrato glomerulare, ovvero GFR inferiore a 60 mL/min, la prevalenza varia dal 4.7 all'8.7% (media 5.5%) in Europa, Nord-America

e Asia (1). Se si utilizza come criterio la presenza di proteinuria e/o la riduzione del GFR, la percentuale sale al 17% in media, con un range del 15-21%. La prevalenza di proteinuria nei soggetti HIV in USA è del 32%, più elevata negli afro-americani (39%) rispetto agli altri gruppi etnici. Come accennato, nei Paesi africani la prevalenza di CKD in soggetti HIV è più elevata, fino al 42% (2).

L'introduzione sistematica della terapia antiretrovirale, il cosiddetto "highly active antiretroviral treatment" o ART, ha modificato l'incidenza e la severità delle nefropatie, riducendo la frequenza delle forme più

strettamente correlate con la viremia, come le glomerulopatie, e ha aumentato la sopravvivenza dei pazienti, allontanando vari fattori di mortalità. La prolungata sopravvivenza dei pazienti ha permesso che un maggior numero di questi sviluppasse CKD dovute a fattori diversi rispetto all'infezione virale di per sé. Le nefropatie così emerse sono schematicamente le seguenti: nefropatia diabetica, uratica, ostruttiva e micro-ostruttiva, nefroangiosclerosi da ipertensione arteriosa, epatopatie croniche HCV, malattia ateroembolica e dislipidemia, amiloidosi e nefropatie tubulo-interstiziali da farmaci, in particolare da farmaci antiretrovirali.

Pertanto nei soggetti HIV l'interessamento renale in circa la metà dei casi è dovuto a fattori di co-morbidità come quelli elencati, mentre, per i restanti, a nefropatie più strettamente correlate con l'infezione virale come le glomerulonefriti (GN) o alcune forme interstiziali.

NEFROPATIE HIV-CORRELATE

Le nefropatie più strettamente correlate con l'infezione HIV sono elencate nella Tabella I.

Tra gli squilibri elettrolitici, il più frequente è l'iponatriemia. L'insufficienza renale acuta o "acute kidney injury" (AKI) è in lieve riduzione nell'era ART, con una frequenza del 5-6% tra i pazienti HIV ambulatoriali e del 13-15% tra gli ospedalizzati. Ipovolemia e tossicità da farmaci sono le cause più frequenti di AKI. Le infezioni opportunistiche rimangono un evento causale frequente, con elevata mortalità. L'AKI è tre volte più frequente tra i pazienti HIV rispetto alla popolazione generale. Tra i fattori predisponenti l'insorgenza di una AKI vi sono una precedente nefropatia di qualsiasi natura e uno stadio più avanzato di infezione HIV (viremia superiore a 10.000 copie/mL).

TABELLA I - NEFROPATIE HIV-CORRELATE

Squilibri elettrolitici
- Iper o iponatriemia
- Iper o ipokaliemia
- Acidosi metabolica
Insufficienza renale acuta o "acute kidney injury" (AKI)
Nefropatie glomerulari
- HIV associated nephropathy (HIVAN) collapsing nephropathy
- Glomerulonefriti da immunocomplessi (ICGN)
- Varie glomerulopatie, non-ICGN
- Microangiopatia trombotica
Nefropatie tubulo-interstiziali
- acute
- croniche
Neoplasie

NEFROPATIE GLOMERULARI

HIV associated nephropathy o HIVAN

L'HIVAN, definita anche "collapsing nephropathy" HIV-correlata è la più caratteristica varietà di GN in corso di infezione HIV, per il suo peculiare aspetto in microscopia ottica (MO) di collasso del flocculo, per la grave sindrome nefrosica e la rapida evoluzione in uremia. I pazienti con HIVAN sono per l'85-90% di etnia africana. Nell'era pre-ART, l'HIVAN era la forma più frequente di uremia terminale nei soggetti con infezione HIV (2). Negli Stati Uniti l'HIVAN ha avuto un'incidenza tra il 3.5 e il 12% dei pazienti affetti da HIV nell'era pre-ART, ridotta all'1-2% dopo l'introduzione della terapia antiretrovirale (3, 4). I pazienti con HIVAN sono prevalentemente in uno stadio avanzato di infezione HIV, con viremia al di sopra di 4.000 copie/mL e CD4 inferiori a 200/mm³ (5). Il quadro clinico è caratterizzato da sindrome nefrosica con grave ipoalbuminemia ed evoluzione in ESRD in 18-24 mesi. Ipertensione ed edema sono rari. Ecograficamente si rilevano reni di grosse dimensioni con corticale iperecogena. All'esame istologico, a livello glomerulare, oltre al collasso del flocculo e all'ampliamento dello spazio di Bowman, sono presenti un'iperplasia e un'ipertrofia importanti dei podociti, nel cui citoplasma rigonfio sono presenti numerosi vacuoli e inclusi proteici. A carico dell'interstizio, vi sono un edema e un infiltrato linfo-monocitario marcati e una dilatazione e un'atrofia dei tubuli che assumono un aspetto microcistico, contenenti grossi cilindri densi proteici; vi è una tendenza alla sclerosi interstiziale precoce.

In immunofluorescenza (IF) è presente una debole e focale-segmentaria deposizione di IgM e C3c. L'esame in microscopia elettronica (ME) evidenzia alcune alterazioni nucleari, espressione dello stato di infezione HIV, che si osservano anche nel rene di pazienti non nefropatici e in altri organi e tessuti extrarenali. Tali alterazioni sono la degranolazione della cromatina nucleare e i corpi nucleari, a carico delle cellule tubulari, interstiziali ed endoteliali. Sono frequenti anche le inclusioni tubulo-reticolari o TRI, costituite da formazioni microtubulari, del diametro di 25 nm, anastomizzate tra loro, in contiguità con le membrane cellulari. Le TRI sono presenti nel citoplasma delle cellule endoteliali glomerulari e dei capillari peritubulari, derivano da alterazioni del reticolo endoplasmico e sono espressione di produzione endogena di Interferone. Le TRI non sono patognomoniche di infezione da HIV; possono infatti essere riscontrate anche in casi di *Lupus*, neoplasie e infezioni virali o in corso di terapia con Interferone. Alla ME, i podociti presentano estesa fusione pedicellare e citoplasma rigonfio, contenente numerosi vacuoli e inclusi proteici.

GN da immunocomplessi (IC) HIV-correlate

Questo gruppo di GN è morfologicamente eterogeneo, anche dal punto di vista immunoistologico. Le singole GN HIV-correlate appartenenti a questo gruppo sono elencate nella Tabella II. La classificazione rispecchia la nostra esperienza e concorda con quanto riportato da vari Autori in USA e in Europa (3, 6-9). Tutti i gruppi etnici e i fattori di rischio sono presenti nella ICGN. L'aspetto morfologico è sovrapponibile alle corrispettive forme non-HIV. La GN proliferativa mesangiale, la GN membrano-proliferativa e la GN "lupus-like" rappresentano il 60-65% dei casi di ICGN. Le nefropatie compaiono in stadi non necessariamente avanzati dell'infezione HIV. Un sicuro ruolo eziologico dell'HIV non è la regola, più evidente per alcune forme (7).

Dal punto di vista clinico, oltre la metà dei casi esordisce con sindrome nefrosica o mista nefrosico-nefritica. Le anomalie urinarie con proteinuria e microematuria sono più rare. L'evoluzione verso l'uremia terminale, in assenza di terapia ART, è più lenta che nell'HIVAN. Il livello di proteinuria è correlato con la prognosi. La co-infezione con HCV è più frequente in questo gruppo rispetto all'HIVAN ed è correlata maggiormente alle forme di GN membrano-proliferativa, GN "lupus-like" o GN immunotattoide, con un quadro clinico di sindrome nefrosica e una prognosi peggiore (10). La GN "lupus-like" è così definita per aspetti in MO e IF sovrapponibili alle forme di nefropatia lupica attiva, classe IV, con depositi fibrinoidi di grosse dimensioni in più sedi, "wire loops", pseudotrombi endoluminali e così via. La sierologia per il *Lupus* è negativa (7, 11). Il 70% di queste nefropatie evolve in uremia terminale entro un anno. Le GN fibrillare e immunotattoide sono considerate patologie da IC, con depositi strutturati identificabili solo tramite la ME. In MO si osserva in questi casi una GN membranosa atipica, con qualche aspetto di membranoproliferativa. I depositi immunotattoidi sono prevalentemente a sede subepiteliale, ma anche intramembranosa, subendoteliale e mesangiale

TABELLA II - GLOMERULONEFRITI (GN) DA IMMUNOCOMPLESSI

GN proliferativa mesangiale
GN membrano-proliferativa
GN "lupus-like"
GN fibrillare-immunotattoide
GN proliferativa-essudativa diffusa (acuta)
GN proliferativa extracapillare
Nefropatia a depositi di IgA
GN membranosa

(12). Nei soggetti con infezione HIV, le GN immunotattoidi sono più frequenti rispetto a quelle fibrillari. Ciò è in accordo con il riscontro che le prime sono più strettamente in rapporto con malattie sistemiche o infettive, mentre le seconde sono più spesso "idiopatiche" (13). La co-infezione con HCV è frequente in questa patologia, senza che siano associati elementi clinici o di laboratorio indicativi di una GN crioglobulinemica HCV-correlata. La co-infezione HCV anche in questi casi sembra un fattore aggravativo sul piano clinico; il suo ruolo patogenetico è invece considerato meno importante rispetto all'HIV (10, 12).

La GN proliferativa-essudativa endocapillare diffusa o la GN endo ed extracapillare nei soggetti HIV si presentano con un quadro istologico in MO e IF simile alle forme non-HIV. La ME evidenzia, nei casi di GN proliferativa-essudativa, depositi elettrondensi sottoepiteliali tipo "humps", con una morfologia peculiare, caratterizzata da dimensioni elevate degli stessi, forma allungata o a "bisaccia" (14) e, in IF, aspetto "a ghirlanda". I depositi persistono molto più a lungo rispetto a quelli visibili nelle GN acute non-HIV. Ciò si correla con il quadro clinico severo, che è caratterizzato da un esordio con sindrome nefritica o sindrome nefrosica, peraltro rara nelle GN acute non-HIV (15). Seguono una persistenza dei segni clinici e urinari per oltre 3-4 anni e una ridotta frequenza di guarigione (14). L'infezione HIV, per i casi di GN acuta post-infettiva, viene quindi considerata un fattore predisponente per l'instaurarsi di forme più severe, analogamente ad altre situazioni di deficit immunitari, quali diabete, epatopatie, alcoolismo e abuso di droghe (16).

La nefropatia a depositi di IgA è relativamente rara nei soggetti HIV (5-8% dei casi con GN HIV-correlate), verosimilmente per la presenza di forme oligosintomatiche e conseguente ridotta rilevazione. È più frequente infatti nell'ambito delle casistiche autoptiche (17). Quanto ai gruppi etnici, la nefropatia IgA si osserva più spesso in soggetti di razza caucasica e ispanica rispetto all'etnia africana (7). Un aumento nel siero delle IgA e di IC contenenti IgA si riscontra in poco più della metà dei casi. Le IgA sieriche hanno attività tipo fattore reumatoide, sono cioè IgA anti-IgG, il quale, a sua volta, è anticorpo anti-HIV. In altri casi, le IgA sono dirette contro alcuni antigeni di HIV (gp41, p24) (18). Il quadro clinico è simile a quello che si osserva nelle forme non-HIV, ma con una tendenza a un'evoluzione più rapida verso l'uremia. Anche sul piano istologico la sclerosi glomerulare sembra intervenire più precocemente rispetto alle forme non-HIV (6).

La GN membranosa non presenta particolari differenze anatomo-cliniche rispetto alla forma idiopatica. Si osservano TRI in ME. Da alcuni Autori è inoltre descritta una maggiore presenza di depositi mesangiali, associati al *pattern* membranoso (6, 18).

VARIE GN NON-HIVAN, NON-ICGN

Questo gruppo, eterogeneo sul piano patogenetico, comprende le seguenti entità:

glomerulosclerosi focale e segmentaria *non-collapsing* (NCFSGS), glomerulopatia a lesioni minime, glomerulopatie con sclerosi avanzata inclassificabile (oltre il 75% di glomeruli ialini), amiloidosi renale, glomerulosclerosi diabetica, nefroangiosclerosi.

La NCFSGS è la più frequente in questo gruppo e raggiunge il 15-18% di tutte le GN HIV-correlate. Il quadro istologico è definibile come *"not otherwise specified"* o NOS FSGS, secondo la classificazione del *Columbia Pathology Group* (19). In ME si osserva il TRI. Il quadro clinico varia da sindrome nefrosica a proteinuria e microematuria, insufficienza renale già in fase precoce e tendenza a evoluzione in uremia, più lenta rispetto alla *collapsing* FSGS.

La glomerulopatia a lesioni minime e le amiloidosi renali, prevalentemente secondarie a infezioni croniche, non presentano aspetti clinici e istologici differenti rispetto alle forme non-HIV.

La glomerulosclerosi diabetica viene osservata con una certa frequenza, ma i casi sottoposti a biopsia, come per i diabetici non-HIV, sono limitati a situazioni cliniche selezionate per la presenza di problematiche diagnostiche differenziali. Il diabete di tipo 2 è quattro volte più frequente nel paziente HIV rispetto ai non-HIV. L'aumentata sopravvivenza dei pazienti in seguito alla terapia ART ha permesso, nel gruppo di pazienti con nefropatia diabetica, la comparsa di complicanze vascolari legate al diabete.

Aspetti patogenetici

La patogenesi delle GN HIVAN e non-HIVAN è chiaramente collegata con l'infezione HIV, anche se molti aspetti sono a tutt'oggi poco chiariti. Nell'HIVAN il podocita ha un ruolo centrale. Queste cellule mostrano nell'HIVAN un fenotipo alterato, con de-differenziazione e perdita dei *marker* specifici, re-espressione di proteine immature e conseguente proliferazione e apoptosi (20). Tale danno è dovuto all'infezione diretta da parte del *virus*. In particolare, i geni virali *nef* e *vpr* hanno importanza nelle alterazioni cellulari glomerulari e tubulari, rispettivamente (21). Inoltre, i leucociti circolanti infettati da HIV producono citochine e fattori di crescita che fungono da mediatori extracellulari nel provocare il danno renale, glomerulare e tubulo-interstiziale. Le cellule renali non esprimono in superficie alcun recettore convenzionale specifico per HIV. Forse sono attive altre vie recettoriali, per esempio potrebbe attuarsi il trasferimento passivo di recettori da una cellula all'altra (*"cell-to cell transfer"*) (22). La presenza di HIV mRNA è stata dimostrata nel-

le cellule tubulari, nei podociti, nelle cellule parietali della capsula del Bowman e in cellule mesangiali (con qualche riserva). Non è provata l'infezione diretta delle cellule endoteliali. L'interazione tra gp120 e cellule tubulari produce un richiamo di monociti e la proliferazione di fibroblasti, entrambi fattori di danno tubulo-interstiziale (23). L'infezione HIV determina una risposta immune con produzione di anticorpi e un'ampia serie di citochine e fattori di crescita, il che può spiegare l'instaurarsi di una GN mediata da IC e la relativa flogosi interstiziale. Se il danno glomerulare derivi da un *"trapping"* passivo di IC circolanti o se vi sia una deposizione *in situ* di anticorpi contro gli antigeni virali rimane oscuro. La patogenesi delle forme non-HIVAN e non-IC come lesioni minime e NCFSGS è ancora da chiarire (23).

La distribuzione delle GN in differenti gruppi etnici dimostra che esiste un ruolo importante di fattori genetici nella suscettibilità dell'ospite a formare una nefropatia. Una variazione del gene MYH9 (*myosin heavy chain 9*) nei soggetti africani era inizialmente identificata quale causa di tale suscettibilità allo sviluppo dell'HIVAN (24). Il gene MYH9 appartiene a un *network* di trascrizione che influenza l'espressione delle molecole del podocita. Studi recenti hanno evidenziato che il polimorfismo del gene APOL1 nel cromosoma 22, che codifica per le Apolipoproteine L1, adiacente al gene MYH9, è responsabile della suscettibilità allo sviluppo della FSGS in afro-americani non diabetici (25). Nel gene APOL1 gli alleli hanno anche attività litica nei confronti del *Trypanosoma brucei* e conferiscono una resistenza al parassita responsabile della malattia del sonno africana (regioni Sud-Est). Pertanto queste varianti sono emerse attraverso una selezione naturale positiva, analogamente a quelle della *"sickle cell"* per la malaria.

Microangiopatia trombotica (MT)/sindrome emolitico-uremica

Nell'era pre-ART la MT era descritta con frequenza variabile, ma a incidenza relativamente elevata nei soggetti HIV con bassi valori di CD4, alta viremia e infezioni opportunistiche o neoplasie. L'insorgenza di MT si verifica nelle fasi avanzate della infezione HIV, coinvolge gli individui appartenenti a tutti i gruppi etnici ed ad ogni tipo di gruppo a rischio per l'infezione. Nella genesi della MT il danno endoteliale era attribuito all'infezione virale di per sé, alle co-infezioni batteriche e virali, ai farmaci o a malattie oncologiche coesistenti. Il quadro istologico è simile alle forme non-HIV, con importanti lesioni endoteliali e necrosi focale del flocculo. La presentazione clinica è una AKI o rapidamente progressiva, con proteinuria a livello nefrosico, oppure ad andamento più lento. A seguito dell'intro-

duzione di ART vi sono state una rilevante riduzione dell'incidenza della MT e la comparsa di forme più blande, il che starebbe a evidenziare una relazione tra controllo dell'infezione e prevenzione della MT.

Cenni di terapia

La terapia delle GN HIV-correlate si basa su 4 principali interventi:

1) antiretrovirali con schema ART: due farmaci inibitori della transcriptasi inversa e uno o due anti-proteasi, somministrati per la durata di almeno 9-10 mesi. Tale terapia, in presenza di nefropatia, va somministrata a prescindere dalle indicazioni infettivologiche (viremia, CD4). Sembra meno efficace nelle ICGN che nelle HIVAN;

2) ACE inibitori associati eventualmente a sartanici, per l'effetto anti-proteinurico e di riduzione di citochine come il TGFβ. La durata di impiego di questi farmaci è protratta a tempo indefinito;

3) steroidi per os, prednisone 1 mg/kg/die per 4-6 settimane. Indicazione prevalente per le ICGN, specie in presenza di infiltrato interstiziale in MO. Dosi più elevate o per durata superiore sono sconsigliate, in quanto favorirebbero la replicazione virale. Lo stesso vale per i farmaci citostatici;

4) ciclosporina, 3-5 mg/kg/die per 6-8 mesi, poi *tapering* graduale, indicata per sindromi nefrosiche corticoresistenti o corticodipendenti, maggiormente impiegata in ambito pediatrico. Vi è tendenza alla recidiva con la sospensione del farmaco.

Nefrotossicità da farmaci antiretrovirali

La tossicità viene descritta schematicamente per gruppi di farmaci:

1) inibitori della transcriptasi inversa nucleosidici (NRTI): didanosina, lamivudina, stavudina, abacavir. Inibiscono la DNA polimerasi gamma, interferendo con la replicazione del DNA mitocondriale a livello dei tubuli prossimali. Provocano sindrome di Fanconi e, più raramente, diabete insipido nefrogenico o acidosi tubulare. La zidovudina, che appartiene a questo gruppo, viceversa, non è nefrotossica;

2) inibitori della transcriptasi non nucleosidici (non-NRTI): efavirenz, nevirapina. Possono provocare nefrolitiasi e cristalluria per precipitazione del farmaco nelle cellule e nel lume tubulare. Per la nevirapina sono descritte nefriti interstiziali acute da ipersensibilità;

3) inibitori della transcriptasi nucleotidici (NtRTI): tenofovir, da solo o associato a NRTI; secrezione attiva nel tubulo prossimale, *uptake* attivo, tossicità tubulare con sindrome di Fanconi, diabete insipido nefrogenico, AKI e, più raramente, CKD. Fattori favorenti la tossicità: diabete, nefroangiosclerosi, contemporanea

somministrazione di FANS o aminoglicosidi;

4) inibitori delle proteasi (PI): indinavir, atazanavir, nelfinavir, ritonavir, saquinovir. Precipitano sotto forma di cristalli del farmaco e dei suoi metaboliti nel lume tubulare, specialmente nel collettore, per scarsa solubilità. Si osservano cristalli chiari nel lume tubulare e nell'interstizio midollare, birifrangenti e visibili in luce polarizzata, con reazione mononucleare, dilatazione dei tubuli, espressione di una componente microostruttiva e nefrite interstiziale (26).

L'indinavir, in particolare, ha un'eliminazione renale per il 20%. È utilizzato largamente in associazione con NRTI e non-NRTI. Oltre alle complicanze nefro-urologiche, può provocare lipodistrofia ed epatopatia. Le manifestazioni cliniche sono: cristalluria asintomatica, cristalluria sintomatica, nefrolitiasi, leucocituria sterile e nefrite interstiziale acuta. Fattori di rischio sono: alte dosi del farmaco, elevate temperature ambiente, preesistente CKD, epatite C, obesità, età avanzata e ipertensione arteriosa. Nella prevenzione della nefropatia da indinavir è importante un'idratazione per os, 2-3 litri/die, e soprattutto l'individuazione di fattori di rischio.

NEFRITI TUBULO-INTERSTIZIALI (NTI)

La NTI acuta può essere causata da azione diretta di HIV o di altri *virus*, tra cui EBV, oppure può essere causata da farmaci, con meccanismo di ipersensibilità (nevirapina), o per tossicità tubulare e interstiziale (sulfadiazina, indinavir). La sintomatologia è disfunzione tubulare, AKI di varia entità, proteinuria moderata e/o microematuria.

La NTI cronica può essere causata da infezioni virali, come CMV, polioma *virus* e altro, da infezioni opportunistiche, TBC, micosi e aspergillosi; tra i farmaci, pentamidina, anfotericina B e indinavir. I sintomi sono più sfumati: insufficienza renale cronica, a lenta progressione, anomalie urinarie e disfunzione tubulare moderata.

Dal punto di vista istologico, le NTI in corso di infezione HIV non differiscono da quelle che si verificano nella popolazione generale. Le NTI da indinavir, in MO, mostrano precipitati amorfi e calcifici sia intratubulari, sotto forma di cilindri endoluminali, che nel citoplasma dei tubuli e nell'interstizio, con segni di flogosi cronica.

Casistica personale

Nello spazio di 25 anni, nel nostro ospedale (Ospedale L. Sacco, Milano), sono stati osservati 93 pazienti con infezione HIV e interessamento renale (anomalie urinarie e/o riduzione del GFR), sottoposti a biopsia renale. La distribuzione della casistica da noi riscontrata

ta è esposta nella Tabella III. Le nefropatie glomerulari sono suddivise in 4 gruppi principali, in accordo con i dati della letteratura: HIVAN o *collapsing* FSGS (10 casi, di cui 8 di etnia africana), ICGN (42 casi), varie GN, non-HIVAN e non-IC (29 casi) e MT/sindrome emolitico-uremica (6 casi, di cui 3 autoptici). Il vasto gruppo di glomerulopatie è stato in gran parte oggetto di una precedente pubblicazione (6), corredata dei principali dati clinici. In particolare, la sindrome nefrosica era presente nel 62% dei casi e la co-infezione con HCV nel 60% dei pazienti, più frequente nelle ICGN che negli altri gruppi. Dalla revisione dei vari aspetti istologici in MO, abbiamo potuto rilevare la presenza, rispetto alle corrispettive forme non-HIV, di alcuni peculiari "marker" morfologici, che in qualche caso ci hanno fatto sospettare "a priori" un'infezione HIV: 1) depositi fibrinoidi in più sedi sulle strutture glomerulari, rispetto alle analoghe GN nella popolazione non-HIV, 2) inclusi proteici o vacuoli nel citoplasma ipertrofico dei podociti, anche in forme non-HIVAN, 3) tendenza precoce alla sclerosi glomerulare e sinechie flocculo-capsulari, 4) abbondante infiltrato interstiziale e 5) inclusioni tubulo-reticolari o TRI in ME.

Cenni di terapia sostitutiva

Il paziente HIV viene inserito in terapia dialitica sia per una nefropatia HIV-correlata giunta allo stadio uremico che per una condizione di co-morbidità, quale nefropatia diabetica o nefroangiosclerosi in fase di uremia avanzata. La prevalenza di sieropositivi nella popolazione dialitica varia a seconda delle aree geografiche ed è maggiore nelle aree metropolitane. Le percentuali medie di sieropositivi tra i pazienti in terapia dialitica è pari a circa 1.5% negli USA, a 0.3-0.5% in Europa e allo 0.15% in Italia. La prevalenza dei pazienti HIV in dialisi è rimasta costante anche in

era ART, per il sopraggiungere in dialisi di pazienti affetti da co-morbidità giunti all'uremia terminale, anche dato l'aumento dell'età media di questi pazienti. La sopravvivenza dei pazienti HIV in dialisi è migliorata con l'introduzione di ART, ma resta comunque inferiore a quella dei pazienti uremici non-HIV. Per questi vari motivi, è prevedibile per il futuro un aumento globale dei soggetti HIV in trattamento dialitico cronico. La dialisi peritoneale si è dimostrata idonea al trattamento sostitutivo dei pazienti uremici HIV, non comportando particolari rischi di complicanze. La possibile gestione domiciliare di questi pazienti in peritoneale potrebbe costituire un vantaggio rispetto all'emodialisi e quindi un motivo di scelta.

Il trapianto renale, un tempo negato ai pazienti HIV, è oggi attuabile, purché il paziente giunga al trapianto in ART, con una bassa viremia e con CD4 sopra i 200/mm³. La prognosi dei pazienti HIV sottoposti a trapianto è sovrapponibile a quelli non-HIV con analoghe caratteristiche cliniche e anagrafiche. La terapia anti-rigetto non compromette l'efficacia del trattamento anti-retrovirale.

CONCLUSIONI

L'interessamento renale in corso di infezione HIV è valutato intorno al 15-18% dei casi, in diminuzione dopo la diffusione di ART. Data l'eterogeneità delle lesioni glomerulari nei pazienti HIV, la biopsia renale rimane un presidio diagnostico importante, anche in era post-ART. La biopsia non presenta nei pazienti HIV maggiori rischi di complicanze rispetto alla popolazione generale. Lo studio della patologia renale nei soggetti HIV ha permesso di evidenziare alcune particolari glomerulopatie dapprima poco conosciute, quali l'HIVAN o *collapsing* FSGS, la GN "lupus-like"

TABELLA III - NEFROPATIE HIV-CORRELATE, OSPEDALE L. SACCO (93 CASI). CASISTICA DAL 1986 AL 2011, DIAGNOSI ISTOLOGICA

<i>HIV associated nephropathy</i>	10	<u>Varie non-IC, totale</u>	29
<u>GN immunocomplessi, totale</u>	42	Glomerulosclerosi focale	
GN proliferativa mesangiale	11	<i>Non collapsing</i>	14
GN membrano-proliferativa	8	Lesioni minime	4
GN "lupus-like"	5	GN avanzate (*)	5
GN fibrillare-immunotattoide	4	Amiloidosi	2
GN proliferativa-essudativa	4	Diabetica	4
GN extracapillare	2	<u>Microangiopatia trombotica (*)</u>	6
Nefropatia IgA	4	<u>Nefrite interstiziale</u>	6
GN membranosa	4		

(*) GN con oltre il 75% di glomeruli ialini, inclassificabili

(*) di cui 3 casi con diagnosi autoptica

o alcune forme di GN a depositi strutturati. Rispetto alle corrispettive forme morfologiche non-HIV, le varie glomerulopatie spesso mostrano alcuni "marker" suggestivi della presenza di infezione HIV. La patogenesi dell'HIVAN è dovuta all'azione diretta del virus o dei prodotti virali principalmente sul podocita con de-differenziazione cellulare. Citochine e fattori di crescita sono coinvolti anche nelle forme da IC. I fattori genetici sono rilevanti. Anche in era ART, tenendo conto che vaste popolazioni o non hanno la disponibilità dei costosi farmaci o non sono adeguatamente trattate, l'HIVAN rimane un'importante componente di uremia terminale e di trattamento dialitico.

La terapia delle GN HIV-correlate si basa essenzialmente sui farmaci antiretrovirali in associazione, come da schema ART, per lunghi periodi di tempo. È importante valutare la nefrotossicità di alcuni di questi farmaci, per terapie protratte e su pazienti con precedenti CKD o co-morbidity. La terapia sostitutiva nell'uremico HIV non ha controindicazioni e la sopravvivenza del paziente in dialisi è migliorata dopo la diffusione di ART. Anche il trapianto renale può essere realizzato, purché il paziente arrivi al trapianto adeguatamente trattato con ART.

RIASSUNTO

Nei pazienti con infezione HIV e interessamento renale si osserva un ampio spettro di nefropatie. L'introduzione della terapia antiretrovirale ad alte dosi o "highly active antiretroviral treatment" (ART) ha portato a un aumento della sopravvivenza. Come conseguenza, il pattern di malattie renali croniche (CKD) si è modificato, con una riduzione nella prevalenza delle nefropatie più strettamente correlate con la viremia HIV e un aumento di

condizioni di co-morbidity, quali nefropatia diabetica, nefroangiosclerosi e nefriti tubulo-interstiziali da farmaci, in particolare da farmaci antiretrovirali. Nell'ambito delle nefropatie glomerulari correlate con l'infezione HIV possono essere identificati 4 gruppi: 1) HIV associated nephropathy o HIVAN, una grave glomerulosclerosi "collapsing", 2) glomerulonefrite da immunocomplessi (ICGN), suddivisa in molte varietà, 3) varie GN, non-HIVAN e non-ICGN e 4) microangiopatia trombotica. Inoltre, si possono osservare nefropatie tubulo-interstiziali, acute o croniche.

La patogenesi di HIVAN è dovuta all'infezione diretta delle cellule renali, in particolare il podocita, da parte del virus e dei suoi prodotti. La predisposizione genetica ha un ruolo importante, particolarmente per l'HIVAN. La terapia delle GN HIV-correlate si basa principalmente su ART, per lunghi periodi, associata ad ACE inibitori. L'esperienza personale concerne 93 pazienti, affetti da infezione HIV e nefropatia, tutti sottoposti a biopsia renale, in un unico Centro Nefrologico, con 87 forme glomerulari, di cui 6 con microangiopatia trombotica. La co-infezione con HCV è presente nel 60% dei casi di GN. Abbiamo osservato 6 casi di nefriti interstiziali. La dialisi e il trapianto possono essere effettuati senza particolari complicanze nei pazienti uremici con HIV, ricorrendo alla terapia ART per migliorarne la sopravvivenza.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Post FA, Holt SG. Recent developments in HIV and the kidney. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22: 43-8.
2. Wyatt CM, Klotman PE. HIV-1 and HIV-associated nephropathy 25 years later. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: S20-4.
3. 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* 2004; 66: 1145-52.
4. Fabian J, Naicker S. HIV and kidney disease in sub-Saharan Africa. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 591-8.
5. Atta MG, Choi MG, Longenecker GC, et al. Nephrotic range proteinuria and CD4 count as non-invasive indicators of HIV-associated nephropathy. *Am J Med* 2005; 118: 1288.
6. Nebuloni M, Barbiano di Belgiojoso G, Genderini A, et al. Glomerular lesions in HIV-positive patients: a 20-year biopsy experience from Northern Italy. *Clin Nephrol* 2009; 72: 38-45.
7. Nochy D, Glotz D, Dosquet P, et al. Renal disease associated with HIV infection: a multicentric study of 60 patients from Paris hospitals. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 11-9.
8. Casanova S, Mazzucco G, Barbiano di Belgiojoso G, et al. Pattern of glomerular involvement in human immunodeficiency virus-infected patients: an Italian study. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 446-53.
9. Cove-Smith A, Shealf MT, Ashman N. HIVAN is increasingly less common in HIV-positive Africans living in Europe. *Kidney Int* 2006; 70: 1662.
10. Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. *Curr HIV/AIDS Rep* 2011; 8: 12-22.
11. Haas M, Kaul S, Eustace JA. HIV-associated immune complex glomerulonephritis with "lupus-like" features: a clinicopathological study of 14 cases. *Kidney Int* 2005; 67: 1381-90.
12. Barbiano di Belgiojoso G, Genderini A, Bertoli S, et al. Immu-

- notactoid glomerulopathy in a HIV-infected patient: a novel association. *Nephrol Dial Transpl* 1996; 11: 857-9.
13. Alpers CE, Kowalewska J. Fibrillary glomerulopathy and immunotactoid glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 34-7.
 14. Korbet SM, Schwartz MM. Human immunodeficiency virus infection and nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 97-103.
 15. Fine DM, Perazella MA, Lucas GM, Atta MG. Kidney biopsy in HIV: beyond HIV-associated nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 504-14.
 16. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, et al. Acute postinfectious glomerulonephritis in the modern era: Experience with 86 adults and review of the literature. *Medicine* 2008; 87: 21-32.
 17. Beaufils H, Jouanneau C, Katlama C, Sardovitch V, Hauw JJ. HIV-associated IgA nephropathy -- A post mortem study. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 35-8.
 18. Weiner NJ, Goodman J, Kimmel PL. The HIV-associated renal disease: current insight into pathogenesis and treatment. *Kidney Int* 2003; 63: 1618-31.
 19. D'Agati V, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 368-82.
 20. Barisoni L, Kriz W, Mundel P, D'Agati V. Dysregulated podocyte phenotype: a novel concept in the pathogenesis of collapsing idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and HIV associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 51-61.
 21. Zuo Y, Matsusaka T, Zhong J, et al. HIV-1 genes *vpr* and *nef* synergistically damage podocytes, leading to glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2832-43.
 22. Mack M, Kleinschmidt A, Bruhl H, et al. Transfer of the chemokine receptor CCR5 between cells by membrane-derived microparticles. A mechanism for cellular human immunodeficiency virus 1 infection. *Nat Med* 2000; 6: 769-75.
 23. Nebuloni M, Tosoni A, Barbiano di Belgiojoso G, Rastaldi MP. HIV infection and chronic kidney disease. *European Nephrol* 2010; 4: 19-23.
 24. Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, et al. MYH9 is a major effect-risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2008; 40: 1175-84.
 25. Genovese G, Tonna SJ, Knob AU, et al. A risk allele for focal segmental glomerulosclerosis in African Americans is located within a region containing APOL1 and MYH9. *Kidney Int* 2010; 78: 698-704.
 26. Jao J, Wyatt CM. Antiretroviral medication: adverse effect on the kidney. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: 72-82.