CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Nefropatia na infecção VIH – um caso clínico

HIV associated Nephropathy – a clinical case

/ **A. Mingo** / **A. P. Fidalgo** / **S. Sampaio** / **L. Almeida** / **A. P. Proença** / **I. Mendonça**
Serviço de Medicina II. Hospital de Faro

Correspondência:
Amparo Mingo
Serviço de Medicina II
Hospital de Faro
e-mail: amparomingo@gmail.com

/ Resumo

A doença renal tornou-se uma complicação relativamente frequente nos doentes com infecção pelo VIH. A análise de biopsias renais de doentes com infecção VIH mostra que se podem encontrar lesões renais com histologias variadas. A lesão renal melhor caracterizada é a nefropatia associada ao VIH (HIVAN), no entanto são necessários mais estudos para que se possa determinar a prevalência actual da nefropatia HIVAN clássica e da nefropatia não-HIVAN.

Os autores descrevem o caso clínico de um doente de 67 anos de idade com infecção VIH, imunodeficiência severa, síndroma nefrótico e insuficiência renal terminal. A biopsia renal revelou um padrão de glomerulosclerose focal e segmentar (GSFS) com alterações na ponta glomerular (tip), hiperplasia mesangial e fibrose intersticial. A proteinúria melhorou com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) mas a função renal agravou apesar da terapêutica anti-retroviral altamente eficaz (TARAE). Considerando os casos descritos até agora, a variante *tip-lesion* da GSFS é um padrão raro de lesão renal no contexto de infecção VIH.

Palavras-chave: *tip-lesion*, glomerulosclerose segmentar e focal, nefropatia associada ao VIH

/ Abstract

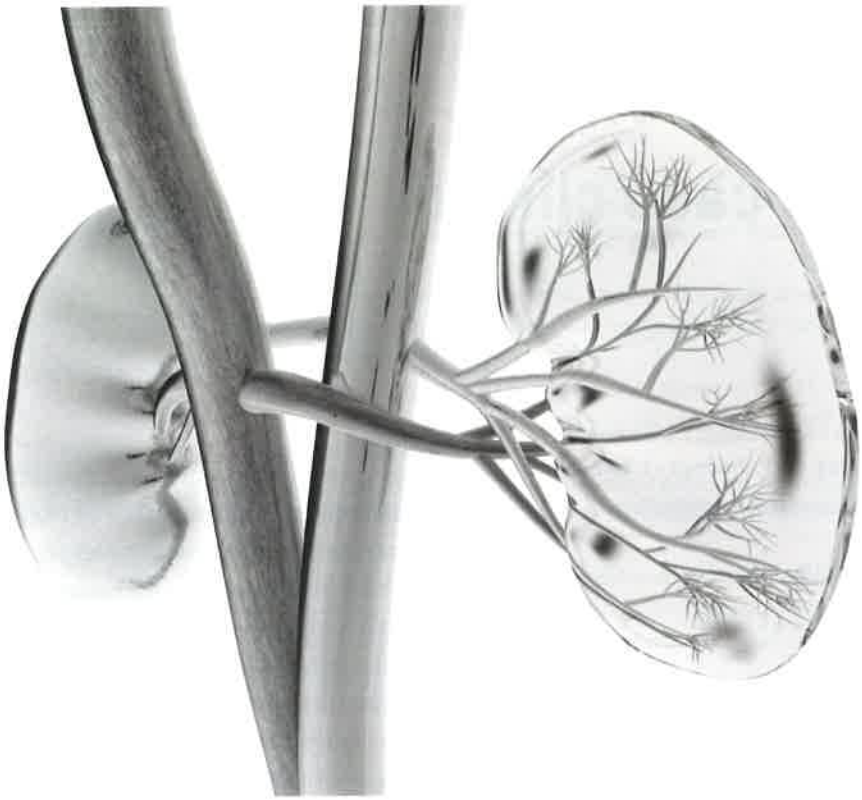
Renal disease becomes a common complication in HIV infection. The renal histologic lesions in patients with HIV infection present a spectrum of findings. While the best described renal lesion is HIV-associated glomerulopathy (HIVAN), to determine the prevalence of both "classic HIVAN" and non-HIVAN pathologies will need further research.

The authors describe the case of a 67-year-old caucasian male with HIV-infection, severe immunosupression, nephrotic syndrome and end-stage renal disease.

The initial biopsy showed a focal glomerulosclerosis pattern with changes at the glomerular tip, mesangial hiperplasia and interstitial fibrosis. Proteinuria improved with ACE-inhibitors and renal function decline to end-stage renal disease while receiving highly active antiretroviral therapy (HAART).

Considering previously reported cases, it appears that tip lesion variant of focal segmental glomerulosclerosis is a rare pattern of renal injury seen in HIV-infected patients.

Key words: *tip-lesion, focal segmental glomerulosclerosis, HIV-associated nephropathy*



/ Introdução

A doença renal tem-se tornado uma complicação relativamente frequente nos doentes com infecção pelo VIH, acarretando um aumento da morbilidade e mortalidade nestes doentes. Os mecanismos fisiopatológicos de insuficiência renal crónica são múltiplos podendo levar a distintas entidades como nefropatia IgA, glomerulonefrite por imunocomplexos, microangiopatia trombótica, nefropatia associada ao VIH (HIVAN), nefropatia túbulo-intersticial. Se por um lado a epidemiologia e a evolução clínica do HIVAN são cada vez melhor caracterizadas, pouco se sabe sobre os factores de risco e a evolução clínica de outras doenças renais não-HIVAN que podem ocorrer como complicação da infecção VIH. [1]

Observações recentes em doentes com SIDA estudados em Bethesda, San Francisco, Paris, Londres e Bologna sugeriram que a GSFS é rara quer na prática clínica quer nos estudos de autópsia. Estes estudos indicam que outras nefropatias, particularmente a microangiopatia trombótica e a glomerulonefrite por imunocomplexos são as mais frequentes. [1]

Os autores apresentam o caso clínico de um doente com infecção VIH, síndroma nefrótico e insuficiência renal terminal em que foi diagnosticada uma variante de GSFS distinta da forma colapsante própria de HIVAN, nomeadamente a variante *tip-lesion* (lesão da ponta).

/ Caso clínico

Homem, raça branca, 67 anos de idade, sem antecedentes pessoais relevantes. Recorre ao serviço de urgência na sequência de quadro de vómitos alimentares e diarreia. À entrada apresentava-se apirético com sinais de desidratação. Sem candidiase oral, sem adenopatias palpáveis. Na auscultação cardíaca apresentava sopro sistólico IV-VI audível em todo o precórdio. Sem hepatoesplenomegalia.

Analiticamente, salienta-se anemia normocrómica normocítica (Hb de 6 g/dl), creatinina 18,5 mg/DL , BUN 137 mg/dl, potássio 6,3 mmol/l.

Apesar de adequada hidratação e transfusão sanguínea teve que iniciar programa de hemodiálise. O *screening* do VIH revela-se positivo.

A carga viral para VIH1 era 223.860 cópias/ml e a contagem de linfócitos CD4+ era de 31 células/mm^3.

Realizou endoscopia digestiva alta que revela ulcerações em todo o esófago. O estudo histológico da biopsia de mucosa gástrica ulcerada mostrou inclusões nucleares sugestivas de infecção por citomegalovírus (CMV).

Do estudo serológico salienta-se positividade para CMV, com IgM 24,4 UA/ml, IgG 1744,5 UA/ml. Rastreio do HBV, HCV e RPR negativos.

A ecografia renal revelou rins com eixo bipolar dentro da normalidade mas com reduzida espessura parenquimatosa e aumento da ecogenicidade do parênquima em relação com nefropatia médica. A diferencição parenquimo-sinusal e córtico-medular estavam preservadas.

A colheita de urina de 24 horas revelou proteinúria nefrótica de 3,4g/dia.

Procedeu-se a realização de biopsia renal que permitiu comprovar a existência de glomerulosclerose segmentar e focal, observando-se numa amostra de 13 glomérulos, três globalmente esclerosados (Figura 1). Num dos glomérulos observou-se sinéquia da cápsula de Bowman com o polo urinário - *tip-lesion* ou lesão da ponta (Figura 2). O interstício apresentava focos de fibrose e infiltrado inflamatório de células mononucleadas. Não foi colhido fragmento para estudo imuno-histoquímico.

Iniciou terapêutica anti-retroviral com Indinavir/ritonavir, Emtricitabina e Estavudina em doses ajustadas para a função renal; verificou-se boa resposta com controlo virológico às 6 semanas. Foi medicado com Ganciclovir endovenoso com melhoria clínica, havendo necessidade de manter Ganciclovir em doses profilácticas durante 6 meses por recorrência dos sintomas gastrointestinais. Verificou-se melhoria da proteinúria com Ramipril, mas no entanto manteve-se em programa de hemodiálise.

/ Discussão

O caso clínico apresentado leva a reflexão sobre diferentes aspectos diagnósticos. O diagnóstico de insuficiência renal por nefropatia médica é feito na sequência de uma agudização de enterite por CMV. O diagnóstico de infecção por VIH é neste caso tardio, e poderá eventualmente ser considerado um achado da pesquisa rotineira de marcadores serológicos nos doentes que vão ser submetidos a técnicas hemodialíticas. O diagnóstico de infecção/enterite por CMV é fundamentado não só na serologia mas também na histopatologia, com demonstração de inclusões intranucleares típicas na biopsia de mucosa gástrica. O tipo de nefropatia é caracterizado por biopsia renal que revela lesão renal compatível com a variante *tip-lesion* da GSFS e não com a variante colapsante como seria de esperar numa GSFS secundária a infecção por VIH.

Recentemente um grupo de trabalho em doença renal propôs um sistema de classificação estandardizado da GSFS que inclui cinco categorias bem definidas: variante colapsante da GSFS (GSFS colapsante), variante *tip-lesion* da GSFS (*tip-lesion* GSFS), variante celular da GSFS (GSFS celular), variante peri-hilar da GSFS (GSFS peri-hilar) e a GSFS não especificada noutra parte (GSFS NOS, do inglês *not otherwise specified*). [2] Trata-se de uma classificação histológica que tem demonstrado correlação clínica e significado prognóstico em vários estudos.

O sistema de classificação proposto diz respeito às formas idiopáticas de GSFS. As causas de GSFS secundária, geralmente reproduzem os mesmos padrões específicos de lesão renal que as variantes histológicas de GSFS idiopática. Assim, a infecção VIH e a nefropatia por Pamidronato manifestam-se geralmente com variante colapsante e não como *tip-lesion* ou variante celular. A variante peri-hilar

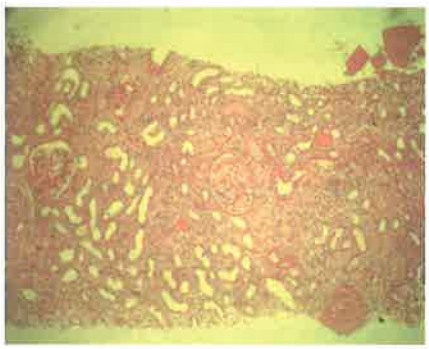


Figura 1 - GSFS *Tip lesion*. Cortical de rim com fibrose e infiltrado inflamatório focal intersticial. Glomérulo globalmente esclerosado.

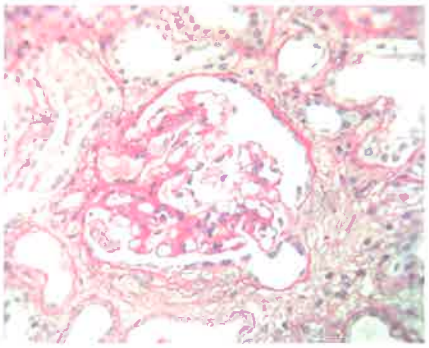


Figura 2 - Glomérulo renal com sinéquia à capsula de Bowman no pólo urinário.

é própria da nefropatia por obesidade ou por diminuição de massa renal. Esta especificidade consoante a causa da lesão faz pensar que estas variantes não são um espectro de doença causado por um mecanismo patogénico comum, mas que tenham uma etiologia diferente. [3]

A lesão da ponta (*Tip-lesion*) consiste, do ponto de vista da histologia, na consolidação celular do glomérulo no polo tubular. Para o diagnóstico é necessário excluir GSFS colapsante e encontrar pelo menos um glomérulo que apresente lesão da ponta.

No que diz respeito a epidemiologia estudos recentes demonstraram que os doentes com GSFS *tip-lesion* são predominantemente caucasianos, sendo a lesão rara em indivíduos de raça negra, ao contrário do que acontece com a nefropatia HIVAN clássica.

A GSFS colapsante e a *tip-lesion* apresentam proteinúria mais severa que as variantes peri-hilar e NOS. A variante *tip-lesion* apresenta geralmente função renal preservada e menor grau de lesão tubulointersticial que os outros tipos de GSFS. [3] Estes doentes apresentam razoável resposta a corticoterapia verificando-se remissão aproximadamente em 50% de casos. Segundo o estudo de Stokes *et al.* publicado em 2004, em 21,5 meses de seguimento 59% dos doentes apresentaram remissão da sindrome nefrótica. [4]

No caso clínico descrito a GSFS *tip-lesion* apresenta uma evolução clínica atípica. Neste doente, a evolução para insuficiência renal terminal poderá estar em relação com outros aspectos, como a idade avançada do doente e as comorbilidades.

Outro aspecto pouco vulgar neste doente foi o facto de apesar de uma rápida descida da carga viral e controlo virológico prolongado, a recuperação imunológica nunca foi importante (subida de CD4+ de 72 cél/mm^3 em 15 meses) e o controlo da infecção pelo CMV foi ineficaz apesar da terapêutica profiláctica mantida. Neste caso podemos também considerar que a idade do doente pode levar a alterações patológicas mais graves em diferentes órgãos, mas também a uma difícil recuperação imunológica que influenciam o prognóstico final.

/ Bibliografia

1. Szezech L, Gupta S, habash R, et al. "The clinical epidemiology and course of the espectrum of renal diseases associated with HIV infection". *Kidney Int* 2004; 66: 1145-1152

2. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA et al. "Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal". *Am J kidney Dis* 2004, 43: 368-382.

3. Thomas DB, Franceschini N, hogan SL et al. "Clinical and pathologic charactheristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants". *Kidney Int* 2006; 69: 920-926.

4. Stokes MB, Markowitz GS, Lin J et al. "Glomerular tip lesion: a distinct entity within the minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis spectrum". *Kidney Int* 2004; 65: 1690-1702.

Agradecimentos: Os autores agradecem ao Serviço de Anatomia Patológica do Centro Hospitalar de Lisboa ocidental, em especial à Dra. Ana Paula Martins, por ter facultado as imagens histológicas.