

Nefropatia associada ao VIH e a hipergamaglobulinémia policlonal IgG

HIV associated nephropathy with massive polyclonal hypergammaglobulinaemia

Lúisa Rebocho, Amélia Almeida*, Margarida Lucas**, Rui M.M. Victorino****

Resumo

Uma forma particular de envolvimento renal no contexto da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) tem sido referida na literatura sob a designação de “nefropatia associada ao VIH”, e coloca problemas de diagnóstico diferencial em relação a outras causas de lesão renal nestes doentes. Caracteriza-se habitualmente por um quadro de proteinúria grave, insuficiência renal rapidamente progressiva sendo a lesão anatomopatológica mais característica a glomeruloesclerose segmentar e focal. Descreve-se um caso de síndrome nefrótica num doente de raça negra, com infecção pelo VIH1 em que a biópsia renal mostrou glomeruloesclerose segmentar e focal e que tinha a particularidade de apresentar uma hipergamaglobulinémia policlonal maciça (IgG 71 g/l). Discutem-se brevemente as hipóteses patogénicas para este quadro.

Palavras chave: infecção pelo VIH, nefropatia associada ao VIH, SIDA, hipergamaglobulinémia, síndrome nefrótica.

Abstract

A particular form of renal disease in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV) is the HIV-associated nephropathy. It is important to consider this entity in the differential diagnosis of renal disease in these patients. This condition is usually characterized by a severe proteinuria, rapid progression to end-

stage renal disease, with the most typical pathologic alteration being focal segmental glomerulosclerosis. We describe here a coloured patient with HIV1 infection who presented with nephrotic syndrome. The patient exhibited a massive form of polyclonal hypergammaglobulinaemia (IgG 71 g/l) and the renal biopsy showed a focal and segmental glomerulosclerosis. The possible aetiopathogenesis of this picture is discussed.

Key words: HIV infection, HIV nephropathy, AIDS, hypergammaglobulinaemia, nephrotic syndrome

Introdução

Nos últimos anos têm sido descritas, sob a designação habitual de “Nefropatia associada ao VIH”, lesões parenquimatosas renais envolvendo predominantemente os glomérulos de doentes em fases diversas da infecção pelo VIH. A expressão clínica é variada, incluindo proteinúria, síndrome nefrótica e insuficiência renal por vezes rapidamente progressiva¹. A glomeruloesclerose segmentar e focal é o substrato anatomopatológico mais frequentemente descrito^{2,3} apesar de se reconhecer actualmente que o espectro histopatológico é muito mais diversificado, incluindo as “lesões mínimas”, nefropatia IgA crescêntica ou não crescêntica, bem como glomerulopatia proliferativa difusa⁴.

Apresenta-se o caso clínico de um doente com infecção pelo VIH1 que desenvolveu um quadro de síndrome nefrótica, que se associava a uma forma maciça de hipergamaglobulinémia IgG policlonal. Este último aspecto foi recentemente descrito na literatura e será discutido no contexto das várias hipóteses patogénicas para a nefropatia associada ao VIH.

Caso clínico

Trata-se de um doente do sexo masculino, 29 anos de idade, raça negra, natural do Zaire e residente em Portugal desde Julho de 1992 que foi internado para esclarecimento de um síndrome febril com 2 meses de evolução com sudação nocturna profusa acompanhada de anorexia e emagrecimento de 5 kg (\pm 5% do peso corporal). Nos dois dias que precederam o internamento referia uma toracalgia direita, que se agravava com a inspiração e que se acompanhava de tosse não produtiva e dificuldade respiratória de agravamento progressivo. Dos antecedentes pessoais havia apenas a destacar o diagnóstico de hipertensão arterial ligeira desde os 20 anos de idade não medicada e de asma brônquica desde a segunda infância. No exame objectivo registava-se febre (39°C), a tensão arterial era de 130/100 mm Hg e apresentava adenopatias cervicais, (\pm 2 cm) e inguinais (< 1 cm), bilaterais, indolores, móveis e de consistência elástica. A observação pulmonar era compatível com a existência de um der-

*Assistente Eventual de Medicina Interna do H.S.M.

**Assistente Graduada de Medicina Interna do H.S.M

***Chefe de Serviço de Medicina Interna do H.S.M
Serviço de Medicina II do Hospital de Santa Maria, Lisboa
Recebido para publicação a 22.01.97

rame pleural à direita e havia ainda hepatomegália (4 cm abaixo do bordo costal direito) e esplenomegália de 4 cm. Dos exames laboratoriais salientava-se uma Hb 8,4 g/dl, VS 135 mm, função renal com ureia de 5,8 mmol/l (N:1,7-8,3), creatinina de 106 µmol/l (N:44-100) e sedimento com proteinúria (+) e hematúria (+). A radiografia do torax PA confirmou a suspeita clínica de derrame pleural para além de mostrar uma condensação no lobo superior direito. Na toracocentese o líquido era serofibrinoso, com proteínas de 8,7 g/l, 1410 células/mm³ (linfócitos 81%) e com adenosina deaminase (ADA) de 73, sendo os exames bacteriológicos directo, cultural e pesquisa de BK negativos. A biópsia pleural mostrou tuberculose com sinais de actividade.

Por se tratar de um doente de raça negra oriundo de um país africano, foram feitas as pesquisas de anticorpos VIH1 e VIH2 que foi positiva para o VIH1 pelo método ELISA com confirmação pelo Western-Blot. A avaliação imunológica efectuada na altura mostrou linfócitos CD4+ de 479 células/mm³ (20%) e linfócitos CD8+ de 1532 células/mm³ (64%). Verificou-se uma boa resposta à terapêutica tuberculostática (isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol).

Cerca de um ano depois dos diagnósticos de tuberculose e seropositividade para o VIH1, surgiu um quadro de cefaleias intensas, pulsáteis, na região frontal. Os valores de tensão arterial que até esta altura se tinham mantido sem alterações significativas, passaram a registar valores de tensão arterial sistólica entre 170-190 mm Hg e de diastólica entre 120-130 mm Hg. A observação dos fundos oculares era normal e na auscultação cardíaca havia um reforço de S2. Os exames laboratoriais mostraram: Hb 10.4 g/dl, leucocitos de 7350 e plaquetas 180000, a VS era de 125 mm, ureia 9.6 mmol/l, creatinina 178 µmol/l, ácido úrico 660 µmol/l (N: 200-420), com valores de colesterol e triglicéridos normais. As proteínas totais eram de 123g/l com hipoalbuminémia de 23 g/l e hipergamaglobulinémia de 80 g/l (Fig. 1). O doseamento das imunoglobulinas mostrou uma IgG de 71,9 g/l (N: 7,23-16,85), uma IgA de 1,85g/l (N:0,69 - 3.82) e uma IgM de 2.57 g/l (N:0,63-2,77) e cadeias leves k: 67,7 g/l (5,58-13,29), λ 20,9 g/l (2,8-6,65), e k/λ 3,24 g/l (1,47- 2,9) Face à suspeita clínica de nefropatia associada ao VIH, foi feita biópsia renal que mostrou dois glomérulos com esclerose focal e os restantes com esclerose segmentar, havendo também lesões de nefrite tubulointerstitial. Os estudos imunohistoquímicos mostraram depósitos de IgG. O doente fez terapêutica com nifedipina (30 mg/dia) e manteve isoniazida (300 mg/dia) e zidovudina (500 mg/dia). Nos dois meses subsequentes, os valores de tensão arterial mantiveram-se controlados e a função renal não se agravou, tendo o doente regressado ao seu país de origem.

Discussão

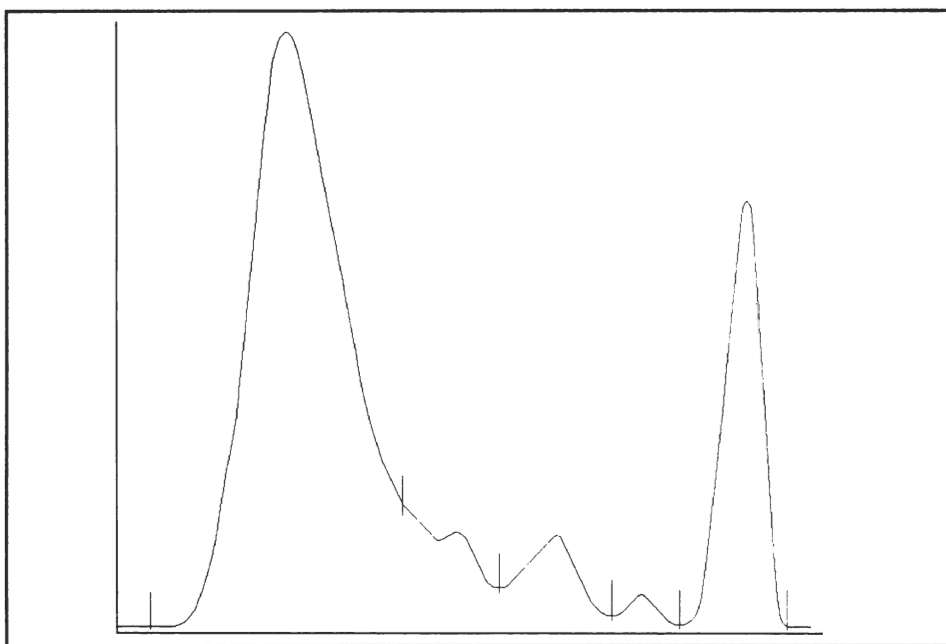
O presente doente com o diagnóstico de infecção pelo VIH e tuberculose pleuro-pulmonar tratada e com boa

resposta à terapêutica apresentou-se um ano depois do estabelecimento destes diagnósticos com um quadro de hipertensão arterial, alteração da função renal e proteinúria de níveis nefróticos, tendo a biópsia renal demonstrado a existência de glomeruloesclerose segmentar. O termo "Nefropatia do VIH" tem sido utilizado para descrever casos de glomerulopatia por vezes acompanhada de lesões tubulointerstitiais, sendo a glomeruloesclerose o tipo de lesão anatomopatológica mais frequentemente referido nestes casos¹⁻³ apesar de mais recentemente se ter descrito um espectro anatomopatológico mais diversificado^{4,5}, incluindo lesões tipo "lesão mínima", nefropatia IgA (crescêntica ou não crescêntica) e glomerulopatia proliferativa difusa⁴.

A etiopatogénese destas lesões, que têm sido descritas predominantemente em pessoas de raça negra⁶, tem sido muito discutida⁷⁻¹⁰ admitindo-se a hipótese de existirem factores relacionados directamente com o vírus da imunodeficiência humana, sugeridos pela existência de DNA viral nas biópsias renais destes doentes¹¹, bem como pela resposta à terapêutica antiviral com regressão do síndrome nefrótico e melhoria da função renal¹². A possibilidade de envolvimento de complexos imunes circulantes tem sido também admitida¹³⁻¹⁴ e a este propósito é interessante salientar a existência de uma hipergamaglobulinémia maciça IgG no nosso doente. Apesar de os níveis excepcionalmente elevados de gamaglobulina sérica não implicarem necessariamente lesões por hipersensibilidade tipo III, é possível especular sobre a possibilidade de estes níveis estarem **associados a** perturbações imunorregulatórias importantes com eventual papel na patogénese da glomerulopatia¹⁵. O papel patogénico de perturbações imunorregulatórias foi recentemente enfatizado pela recente constatação de que a infecção pelo VIH de células renais se associava à síntese aumentada de TGF-B, uma citocina com papel confirmado em diversas lesões fibróticas e em modelos experimentais de glomeruloesclerose¹⁶. Por outro lado, investigações recentes sugeriram que a apoptose de células tubulares renais poderia constituir um mecanismo envolvido na patogénese das lesões¹⁷. Um outro aspecto importante refere-se à maior prevalência destas complicações renais em doentes em que o factor de risco para a infecção pelo VIH é a toxicodependência e, por outro lado, em doentes de raça negra como era o caso do presente doente. É de facto possível que aspectos imunogenéticos particulares sejam responsáveis por uma maior vulnerabilidade às lesões renais associadas à infecção pelo VIH^{18,19}.

Muitos doentes com infecção pelo VIH desenvolvem, no decorrer da doença, alterações da função renal com gravidade muito variável sendo os factores etiológicos diversos, como por exemplo, desidratação, hipotensão, reacções adversas a fármacos, lesões pós renais por obs-

trução tumoral ou por infecções oportunistas. É importante neste contexto identificar esta forma particular de envolvimento renal, a nefropatia associada ao VIH, em virtude da gravidade deste quadro que evolui, frequentemente, para a síndrome nefrótica e insuficiência renal terminal. Apesar do tratamento não estar suficientemente investigado, alguns doentes responderam à terapêutica antiviral¹² e outros a uma terapêutica imunomoduladora com corticoides e ciclosporina apesar de na maioria dos casos se registarem recorrências após suspensão. Este aspecto tem levado a uma atitude de alguma reserva quanto à realização destas terapêuticas em doentes seropositivos em virtude dos riscos potenciais de imunossupressão farmacológica²⁰. É importante salientar que a nefropatia associada ao VIH pode ocorrer quer em fases precoces da imunodeficiência com número de linfócitos CD4+ mantido ou em fases avançadas⁴, havendo descrições na literatura de casos isolados de resposta à terapêutica corticoide em qualquer estadió da imunodeficiência²¹.



Electroforese de proteínas revelando hipergamaglobulinemia policlonal de 80 g/l.

Em conclusão, este caso de síndrome nefrótica por glomerulosclerose focal associado à infecção pelo VIH é bem ilustrativo da possibilidade de complicações renais desta infecção, particularmente em doentes de raça negra, sendo de destacar a presença de uma hipergamaglobulinemia policlonal IgG maciça, aspecto este só recentemente descrito e que sugere a associação a perturbações imunorregulatórias.

Bibliografia

1. Carbone L, D'Agati V, Cheng JT, Appel GB. Course and prognosis of human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Am J Med* 1989; 87: 389-395.
2. Rao TKS, Filippone EJ, Nicastrì AD et al. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 310: 669-673.
3. Pardo V, Aldana M, Colton RM et al. Glomerular lesions in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984; 101: 429-434.
4. Rigsby M, Crowley S. The spectrum of HIV-associated renal disease. *AIDS Clinical Care* 1996; 8 (7): 53-56.
5. Connolly JO, Weston CE, Hendry BM. HIV-associated renal disease in London hospitals. *Q J Med* 1995; 88: 627-634.
6. Rao TKS, Friedman EA, Nicastrì AD: The types of renal diseases in the acquired immunodeficiency syndrome. *New Engl J Med* 1987; 316: 1062-1068.
7. D'Agati V, Cheng JT, Carbone L et al. The pathology of HIV nephropathy: a detailed morphologic and comparative study. *Kidney Int* 1989; 35: 1358-1370.
8. Bourgoignie JJ, Ortiz-Butcher C, Green DF, Pardo V. Renal diseases and AIDS. In: Brother S, Merican TP, Bolognesi D, eds. *Textbook of AIDS Medicine*. Baltimore: Williams Wilkins, 1994: 597-608.
9. Humphreys MH. Human immunodeficiency virus-associated glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1995; 48: 311-320.
10. Rappaport J, Kopp JB, Klotman PE. Host virus interactions and the molecular regulation of HIV1: role in the pathogenesis of HIV associated nephropathy. *Kidney Int* 1994; 46: 16-27.
11. Farkas-Szallasi T, Ferreira-Centeno A, Abraham AA et al. Viral DNA in biopsy material from HIV infected patients with nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 306.
12. Lam M, Park MC. HIV associated nephropathy: beneficial effect of zidovudine therapy. *N Engl J Med* 1990; 323: 1775-1776.
13. Patri B, Doazan H, N'Guyen et al. Hépatite et insuffisance rénale aiguës associées a une seroconversion au virus de l'immunodéficience humaine. *Press Med (Paris)* 1988; 17: 1094-1095.
14. Couser WG. New insights into mechanisms of immune glomerular injury. *West J Med* 1994; 160: 440-446.
15. Bourgoignie JJ. Renal complications of human immunodeficiency virus type I. *Kidney Int* 1990; 37: 1571-1584.
16. Ketteler M, Noble NA, Border WA. Increased expression of transforming growth factor- β in renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994; 3: 446-452.
17. Bodi I et al. Apoptosis in human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 286-291.
18. Chaisson RE, Fuchs E, Stanton DL, Quinn TC, Hendricksen C,

- Bartlett JG, Fazadegan H. Racial heterogeneity of HIV antigenemia in people with HIV infection. *AIDS* 1991; 5:177-180.
19. Cantor ES, Kimmel PL, Bosch JP. Effect of race on the expression of AIDS associated nephropathy. *Arch Int Med* 1991; 151: 125-128.
20. Rahman M et al: Prednisone ameliorates the progression of HIV-associated nephropathy (HIV-AN). *J Am Soc Nephrol* 1995; 6(3): 430 (abstract).
21. Smith MC et al. Effect of corticosteroid therapy on human im-

munodeficiency virus-associated nephropathy. *Am J Med* 1994; 97: 145-151.

Agradecimentos

Agradecemos ao Prof. Carlos Silva Duarte a colaboração no estudo anatomopatológico renal bem como ao Dr. António Gomes da Costa pela discussão de alguns aspectos nefrológicos.

■ NOTÍCIAS

Nova sede

Concretizou-se finalmente o objectivo definido há cerca de 6 anos pela Direcção presidida pelo Dr. Barros Veloso — a aquisição pela SPMI de uma sede própria. No passado dia 19 de Novembro, o Presidente da Direcção, Dr. Santana Maia, e o Secretário-Geral, Dr. Faustino Ferreira, assinaram, em representação da SPMI, a escritura de compra da nova sede, que fica situada na sala 7, 2º andar, Lote 10 da Rua da Tóbis Portuguesa, em Lisboa. A partir do dia 2 de Dezembro, a sede da Sociedade passou a funcionar neste espaço, que poderá desde já ser visitado por todos os associados. Esperamos poder inaugurar oficialmente a nova sede no final do primeiro trimestre de 1998, possivelmente por ocasião da Assembleia Geral Ordinária

