

Dr. Oana AILIOAIE

Dr. Nadia ARZOUK

Dr. Jérôme TOURET

Dr. Ruxandra CĂLIN

Dr. Marc Antoine VALANTIN

Pr. Benoit BARROU

Rinichiul în infecția HIV

**De la boala cronică de rinichi la transplantul
renal**



Editura Medicală
București, 2021

Cuprins

Prefață	13
Introducere	15
CAPITOLUL 1	
<i>Infecția HIV- Date generale</i>	17
1.1. Epidemiologia infecției HIV	17
1.2. Structura virusului HIV	18
1.3. Ciclul de replicare al virusului HIV	19
1.4. Istoria naturală a infecției HIV	20
1.5. Rolul terapiei antiretrovirale	21
CAPITOLUL 2	
<i>Afectarea renală în infecția HIV</i>	25
2.1. Noțiuni introductive	25
2.2. Estimarea funcției renale la PIH	25
2.3. Tipurile de afectare renală în infecția HIV	27
2.3.1. Nefropatia asociată infecției HIV (<i>HIV-associated nephropathy-HIVAN</i>)	28
2.3.2. Nefropatiile cu complexe immune asociate HIV (<i>HIV-immune complex kidney disease - HIVICK</i>)	39
2.3.3. Microangiopatiile trombotice	41
2.3.4. Nefropatiile tubulo-intersticiale	44
2.3.5. Injuria renală acută la PIH	53
2.3.6. Boala cronică de rinichi la PIH	54
2.4. Tratamentul afectării renale la PIH	60
2.4.1. Tratamentul antiretroviral	60
2.4.2. Tratamentul antiproteinuric și nefroprotector	62
2.4.3. Tratamentul factorilor de risc metabolici	62
2.5. Tratamentul de substituție a funcției renale la PIH	65
2.5.1. Hemodializa (HD)	66
2.5.2. Dializa peritoneală (DP)	69
CAPITOLUL 3	
<i>Transplantul renal la PIH</i>	73
3.1. Beneficiile transplantului renal la PIH	73
3.2. Accesul la transplant renal al PIH	73
3.3. Criteriile de selecție pentru transplant renal la PIH	74

3.4. Imunologia transplantului	75
3.4.1. Imunitatea înnăscută	76
3.4.2. Imunitatea adaptativă	80
3.5. Tratamentul imunosupresor post transplant	83
3.5.1. Terapia de inducție	83
3.5.2. Terapia de întreținere	87
3.5.3. Interacțiunile medicamentoase între antiretrovirale și imunosu- presoare	94
3.5.4. Concluzii asupra tratamentului imunosupresor la PIH	101
3.6. Rejetul la PIH transplantați renal	103
3.6.1. Generalități despre rejet în transplantul renal	103
3.6.2. Tipuri de rejet în transplantul renal	105
3.6.3. Rejetul la PIH	110
3.6.4. Tratamentul rejetului	114
3.7. Infecțiile post transplant	116
3.7.1. Generalități despre infecțiile post transplant	116
3.7.2. Infecțiile bacteriene	120
3.7.3. Infecțiile oportuniste (IO)	127
3.7.4. Infecțiile oportuniste la PIH	128
3.7.5. Infecția cu SARS-CoV-2	135
3.7.6. Reactivarea infecției HIV la PIH transplantați renal	141
3.7.7. Transplantarea HIV-HIV	145
3.8. Complicațiile neoplazice la PIH transplantați renal	147
3.8.1. Sarcomul Kaposi (SK)	148
3.8.2. Sarcomul Kaposi la PIH transplantați renal	149
3.9. Supraviețuirea PIH post transplant	150
3.10. Abordarea multidisciplinară a îngrijirii PIH transplantați	152
Bibliografie	155

1 Infecția HIV- Date generale

1.1. Epidemiologia infecției HIV

Infecția cu virusul imunodeficienței umane (*Human Immunodeficiency Virus* – HIV) a devenit o problemă globală. Conform rapoartelor UNAIDS (*United Nations Acquired Immune Deficiency Syndrome* - Organizația Națiunilor Unite pentru SIDA)¹¹ din 2019 și din 2020, în lume trăiesc actualmente 38 milioane (31,6-44,5) de persoane infectate cu HIV, ceea ce reprezintă o creștere semnificativă față de 24 milioane (20-28,2) în anul 2000 și 7,7 milioane (6,5-9,1) în anul 1990.

Actualmente, din totalul pacienților infectați cu HIV, un număr de 19,2 milioane (16,4- 22,2) sunt femeii și 1,8 milioane (1,3-2,2) sunt copii cu vârsta sub 15 ani. Aproximativ 70% dintre PIH trăiesc în Africa.

Comunitatea internațională face eforturi ca acești pacienți să primească îngrijiri medicale și tratament antiretroviral. Dacă în anul 2000, la nivel mondial, doar un număr de 0,6 milioane de persoane primeau tratament antiretroviral (2,5%), acest număr a crescut în 2010 la 7,8 milioane de persoane (25,3%), iar în 2019 a ajuns la 25,4 milioane de persoane (66,8%). Procentul celor care au atins supresia virală în 2019 a fost de 59%.

Datorită unei mai bune îngrijiri medicale, numărul de noi infecții cu HIV este în scădere, de la 2,7 milioane de persoane anual în 2000 la 1,7 milioane de persoane anual în 2019. Numărul de decese este și el în scădere, de la 1,4 milioane de cazuri anual în 2000, la 690.000 de cazuri anual în 2019.

Observăm că numărul anual de noi infecții cu HIV este mai mare decât numărul anual de decese este mai mic decât numărul anual de noi infecții cu HIV, ceea ce face ca numărul total al acestor pacienți să crească la nivel global.

De asemenea, numărul de decese atribuite direct infecției HIV prin cașexie și infecții oportuniste este în scădere. Pacienții infectați cu HIV trăiesc mai mult, dar în timp se acumulează complicațiile cronice, cum ar fi hipertensiunea, diabetul și boli-

le cardio-vasculare, atribuite stilului de viață modern dar și efectelor secundare pe termen lung ale medicației antiretrovirale.

1.2. Structura virusului HIV

Virusul HIV este un retrovirus ARN din genul Lentivirus. Există două tipuri de virus HIV: HIV-1 și HIV-2. HIV-2 este întâlnit mai ales în Africa de Vest și este diferit antigenic de virusul HIV-1. Deoarece virusul HIV-1 este responsabil de majoritatea infecțiilor, vom vorbi în continuare despre acesta.

Morfologic, HIV-1 este un virus sferic, cu un diametru de 100-120 nm ¹².

Virusul are la exterior o anvelopă a cărei membrană provine din membrana celulei gazdă. La nivelul anvelopei sunt prezente glicoproteinele transmembranare gp 120 și gp 41.

Glicoproteina gp 120 are rol în legarea de receptorii de suprafață ai celulelor, în special receptorul CD4 de pe limfocitele T. Legarea glicoproteinei gp 120 de receptorul CD4 produce infecția limfocitelor T și depleția lor, caracteristică majoră a infecției HIV. Mai mult, gp 120 eliberată în circulație inhibă răspunsul imun anti-HIV și favorizează persistența infecției virale.

Glicoproteina gp 41 are rol în procesul de fuziune al membranei virusului HIV cu membrana celulei gazdă ¹³⁻¹⁵.

Sub anvelopă virusul HIV prezintă o matrice lipidică, formată din proteina p17, o proteină de 17 kDa. Proteina p17 este implicată în replicarea virusului HIV, dar are și rol de citokină proinflamatorie, ce acționează asupra limfocitelor T, cu rol în favorizarea replicării virale. Studii *in vitro* au demonstrat că proteina p17 stimulează producția de factor de necroză tumorală alfa (*tumor necrosis factor-alfa*) TNF-alfa și interferon gamma (IFN-gamma), cu rol în crearea unui mediu propice pentru replicarea virusului HIV. Mai mult, există o asemănare structurală între proteina p17 și IFN-gamma ¹⁶⁻¹⁸.

La nivelul capsidei virale se află proteina p24, care este un antigen recunoscut de testele imunologice de nouă generație. Proteina p24 poate fi detectată în sânge la două săptămâni după infecție și reprezintă un marker precoce al infecției virale ¹⁹.

În interiorul capsidei se află enzimele virale, printre care reverstranscriptaza, proteaza și integraza. Aceste enzime sunt ținta medicamentelor antiretrovirale, respectiv inhibitorii nucleozidici și non nucleozidici de reverstranscriptază, inhibitorii de protează și inhibitorii de integrază.

În centrul virionului se află nucleocapsida care conține genomul viral, format din două lanțuri de ARN. Genomul viral este o structură ARN de 9,2 kb, formată din 9 gene. Genele structurale sunt gag, pol și env. Gena gag codează proteina p55, care este ulterior clivată de către protează în proteine care formează structura virionului: proteinele p17, p24, p7. Gena pol codează enzimele: revers transcriptaza, proteaza și integraza. Gena env codează glicoproteinele de suprafață gp 120 și gp 41. Genele reglatoare sunt tat (activatoare a transcripției), rev (codează proteina cu rol de transport al ARN mesager), vif (importantă în procesul de maturare al virionului), nef (crește infecțivitatea virală), vpu și vpr (implicate în replicarea virală) ²⁰⁻²¹.

1.3. Ciclul de replicare al virusului HIV

Virusul se leagă de celula gazdă prin intermediul glicoproteinei gp 120, care interacționează cu receptorul CD4. Ulterior apar modificări conformaționale care duc la fuziunea membranelor virionului și a celulei gazdă. Această etapă poate fi blocată de inhibitorii de fuziune.

O dată intrat în celula gazdă, virusul HIV eliberează enzimele și materialul nuclear viral: ARN-ul viral care este transformat de către reverstranscriptaza virală în ADN. Acest proces poate fi inhibat de către inhibitorii de revers transcriptază nucleozidici, nucleotidici (tenofovirul) și non nucleozidici. ADN-ul viral nou format se integrează în nucleul celulei gazdă cu ajutorul integrezei. Acest fenomen poate fi inhibat de inhibitorii de integrază. În nucleu, ADN-ul viral este transcris de factorii de transcripție ai celulei gazdă în ARN. Proteinele virale sunt sintetizate de către celula gazdă și ulterior are loc asamblarea virionului și eliberarea lui în circulație. La exteriorul celulei are loc maturarea virionului, proces în care proteaza clivează poli-proteina gag în proteinele matricei, capsidei și nucleocapsidei,

care se assemblează și conferă stabilitate virionului. Acest proces poate fi inhibat de către inhibitorii de protează ²².

1.4. Istoria naturală a infecției HIV

Virusul HIV se transmite pe cale sexuală, prin contaminarea cu sânge a instrumentelor sau a seringilor (în cazul consumatorilor de droguri) și de la mamă la făt în timpul nașterii sau al alăptării.

Infecția HIV acută apare în medie la 2-4 săptămâni de la contactul infectant. Se manifestă ca un sindrom viral acut, cu simptome nespecifice care se remit spontan în aproximativ 4 săptămâni. Biologic se observă scăderea limfocitelor CD4. Antigenul P24 este primul care se pozitivează, la 2 săptămâni după infecție. După aproximativ 3-4 săptămâni apar anticorpilor anti HIV. Viremia HIV este inițial foarte înaltă, stabilizându-se ulterior la un nivel care rămâne în platou în următorii ani.

Stadiul asimptomatic poate dura câțiva ani. Pacienții nu au manifestări clinice, dar virusul HIV se replică continuu și distruge progresiv sistemul de apărare al organismului, determinând scăderea nivelului de limfocite CD4 ²³.

Stadiul simptomatic se manifestă inițial prin infecții recurente sau persistente, clasificate de CDC (*Centers for Disease Control* - Centrul de control al bolilor) în categoria B: herpes zoster recurent, candidoză orofaringiană, febră sau diaree cu durată peste o lună etc.

În stadiul simptomatic tardiv (stadiul de SIDA) apare scăderea marcată a limfocitelor CD4. Acest stadiu este caracterizat prin apariția de infecții oportuniste severe. Pot apărea de asemenea infecții cu germeni obișnuiți, dar care se remarcă prin severitate sau capacitatea de recurență. Aceste infecții sunt clasificate în categoria C de către sistemul CDC. Exemple: candidoza esofagiană, retinita CMV, criptococoza, pneumoniile cu *Pneumocystis*, pneumoniile bacteriene recurente, tuberculoza etc. De asemenea în această categorie au fost incluse și unele neoplazii: sarcomul Kaposi, limfomul Burkitt, carcinomul cervical invaziv etc ²⁴.

1.5. Rolul terapiei antiretrovirale

Introducerea terapiei antiretrovirale a modificat semnificativ evoluția infecției HIV la nivel mondial. Primul medicament a fost zidovudina (AZT), aprobată în 1987. AZT și primii inhibitori nucleozidici de revers transcriptază au reprezentat primele încercări, insuficiente, de a opri infecția HIV. Terapia antiretrovirală înalt activă (*Highly Active Antiretroviral Therapy* - HAART), numită azi terapie antiretrovirală combinată – (*combined antiretroviral therapy* - cART) a fost introdusă în 1996. Introducerea cART a dus la scăderea mortalității și morbidității prin SIDA. Studiul EuroSIDA a evaluat date de la aproximativ 9000 de pacienți din 70 de țări. S-a observat ca incidența SIDA a scăzut cu 50% după introducerea cART. De asemenea, mortalitatea a scăzut cu 66% (53-82%, $p = 0,0002$)²⁵⁻²⁷.

Datorită cART, pacienții aflați în stadiul de SIDA au recuperat o stare de sănătate normală, putându-se reintegra în societate și în câmpul muncii. Acest fenomen a fost numit efectul Lazăr (*“Lazarus Effect”*), prin analogie cu personajul biblic înviat din morți²⁸.

Sunt cunoscute azi mai multe clase de medicamente antiretrovirale și cercetarea continuă, descoperindu-se mereu alte noi molecule. Pentru a combate mai eficient infecția HIV se folosesc asocieri de medicamente. Din punct de vedere practic, acest lucru complică existența bolnavului, care poate avea până la 20 de comprimate pe zi. Progresele remarcabile din ultimii ani au dus la apariția tratamentelor combinate și a triterapiilor disponibile într-un singur comprimat. Acest lucru îmbunătățește calitatea vieții pacienților, ameliorează aderența la terapie și controlul imunovirologic.

O strategie eficientă de prevenire a transmisiei HIV este TasP (« *Treatment as Prevention* »: tratamentul ca prevenție), demonstrată de studiile HPTN.

Studiul HPTN 052 publicat în 2011 a luat în evidență 1763 de cupluri serodiscordante (un partener infectat cu HIV, celălalt seronegativ). Au fost tratați doar pacienții infectați cu HIV. Un număr de 886 de pacienți au luat tratament antiretroviral precoce, pe când 877 de PIH au luat tratament antiretroviral în mod decalat, doar din momentul scăderii CD4 sau a apariției de

complicații infecțioase diagnostice pentru SIDA. Grupul al doilea a avut o perioadă de observație în care virusul nu a fost tratat, pe când primul grup a fost tratat precoce. Concluzia studiului a fost că cART instaurat precoce reduce cu 96% rata de transmisie a HIV la partenerul seronegativ, în condițiile în care partenerul seropozitiv a avut nivele undetectabile de virus. Aceste concluzii au fost întărite de o analiză acestui studiu pe o perioadă mai îndelungată, publicată în 2016.

Astăzi, se consideră că pacienții infectați cu HIV care primesc tratament antiretroviral și au un nivel al virusului undetectabil cu controale regulate pe termen lung (timp de cel puțin un an de la începerea tratamentului) nu mai transmit virusul. TasP este principala modalitate de scădere a diseminării virusului HIV ^{29,30}.

O altă modalitate de control a epidemiei HIV o reprezintă profilaxia pre-expunere (*pre-exposure prophylaxis* - PrEeP). Aceasta constă în administrarea de tratament antiretroviral pacienților seronegativi pentru HIV, cu conduită sexuală la risc sau consumatorilor de droguri intravenoase, cu scopul de a preveni infecția HIV. Succesul acestei terapii depinde însă de aderența la tratament a subiecților implicați ³¹.

Altă modalitate de profilaxie a infecției HIV este profilaxia post-expunere (*post exposure prophylaxis* - PEP). Aceasta se adresează pacienților seronegativi după expunere potențială la HIV, prin contact sexual la risc, utilizare de droguri intravenoase sau accident prin înțepare în rândul personalului medical. Pentru a fi eficientă, PEP trebuie administrată într-un interval de maxim 72 de ore după contactul potențial infectant. Regimul PEP constă într-un tratament antiretroviral combinat ce conține o asocieră de 3 medicamente antiretrovirale, administrat pe o perioadă de 28 de zile. Totuși, pentru înfirmarea definitivă a infecției HIV, testele trebuie repetate la 3 luni după oprirea tratamentului ^{32,33}.

Deși cART a ameliorat mult mortalitatea, morbiditatea și calitatea vieții pacienților infectați cu HIV, totuși nu reprezintă un tratament care să ducă la vindecarea infecției HIV, ci doar la o remisiune pe termen îndelungat. Efectele secundare ale cART au fost și ele mult diminuate prin progresele terapiei antiretrovirale. Unele dintre efectele secundare cum ar fi lipodistrofia, steatoza hepatică sau toxicitatea mitocondrială nu mai sunt

întâlnite, decât la pacienții care au fost expuși la primele molecule disponibile la începutul anilor '90. În schimb anumite clase de antiretrovirale continuă să prezinte un risc metabolic, prin dislipidemie sau creșterea în greutate ^{34,35}.

Cercetările continuă pentru a descoperi noi antiretrovirale. Studiile aflate în curs vizează asocieri de molecule cu o durată de viață prelungită care să permită administrarea medicamentelor o dată pe săptămână, o dată pe lună sau o dată la mai multe luni.