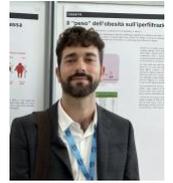


## Esame del sedimento urinario in paziente con malattia renale da immunocomplessi HIV-associata con pattern lupus-like (HIVICK): case report e revisione della letteratura

Nefrologo in corsia

**Gianmarco Borriello<sup>1</sup>, Michelangelo Nigro<sup>2</sup>, Pierluigi D'Angiò<sup>2</sup>, Simona Laurino<sup>2</sup>, Andrea Gigliotti<sup>2</sup>, Davide Viggiano<sup>1</sup>, Giuseppe Gigliotti<sup>2</sup>**

1 UOC Nefrologia e Dialisi, Dipartimento di scienze mediche traslazionali, Univ. della Campania 'Luigi Vanvitelli', Napoli, Italia  
2 UOC Nefrologia e Dialisi, ospedale di Eboli, Salerno, Italia



Gianmarco Borriello

**Corrispondenza a:**

Davide Viggiano  
UOC Nefrologia e Dialisi  
Dipartimento di scienze mediche traslazionali  
Univ. della Campania 'Luigi Vanvitelli', Napoli  
Via Pansini, 5 80131, Napoli, Italia  
Tel: +39 3470173905  
E-mail: Davide.viggiano@unicampania.it

### ABSTRACT

Nei pazienti affetti da infezione da HIV è molto frequente un coinvolgimento renale. Il fenotipo varia dalla più frequentemente variante "collapsing" della glomerulosclerosi focale e segmentale (GSFS) alla "lupus-like HIV-immune complex kidney disease" (HIVICK). Quest'ultima è caratterizzata da un quadro istologico che richiama la nefropatia lupica.

Attraverso un caso clinico, sottolineiamo l'importanza dell'analisi del sedimento urinario nel paziente con sospetto di glomerulopatia. Reperti come le caratteristiche cellule che riportano l'aspetto tipico da infezione da Herpes virus (HSV) o le cellule LE, hanno vicariato in maniera importante la diagnosi di HIVICK. Alla luce delle presenti osservazioni, suggeriamo di praticare sistematicamente un esame citologico del sedimento urinario per avvalorare ipotesi diagnostiche di patologie rare.

**PAROLE CHIAVE:** HIV, HIVICK, HSV, cellule LE, sedimento urinario, citologia

## Introduzione

Nei pazienti affetti da infezione da HIV è molto frequente un coinvolgimento renale. Il fenotipo della malattia renale in corso di HIV varia dalla più frequentemente variante “collapsing” (HIVAN), alla glomerulosclerosi focale e segmentale (GSFS), dalla “lupus-like HIV-immune complex kidney disease” (HIVICK) passando per la malattia a lesioni minime (MCD) e la microangiopatia trombotica. La forma lupus-like è caratterizzata da un quadro istologico che richiama la nefropatia lupica, che può mostrare in maniera variabile ipercellularità endocapillare e/o mesangiale, focale e/o diffusa, oppure un pattern membranoso; caratteristici aggregati tubulo-reticolari nelle cellule endoteliali ben visibili alla microscopia elettronica e un pattern ‘Full House’ con positività anche per C1q all’immunofluorescenza [1]. Non è ben chiaro in che modo l’infezione da HIV possa provocare un coinvolgimento renale. Tra le varie teorie, si pensa che il virus possa direttamente danneggiare i glomeruli e ciò sarebbe supportato da evidenze che dimostrano una regressione del quadro di patologia renale in relazione con la sola terapia antiretrovirale [2] e una maggiore prevalenza di tale condizione in quei pazienti con HIVRNA > 400 copie/ml [3]. Un’altra teoria è a favore di un meccanismo indiretto mediato da anticorpi diretti contro gli antigeni p24 (capside) e gp120 (envelope) dell’HIV, che formerebbero immunocomplessi in circolo che poi precipiterebbero a livello glomerulare, dando i quadri istologici più disparati [1]. Esistono inoltre evidenze secondo le quali il polimorfismo del gene APOL1 sia associato a un maggior rischio, nei pazienti sieropositivi, di sviluppare malattia renale cronica [4] ma non ad una più alta frequenza di HIVICK [1].

I quadri istopatologici sono molto eterogenei e sono riassunti in Tabella 1 [1]. Mancano in letteratura dati di sedimenti urinari in queste condizioni che, come nel seguente caso clinico, potrebbero risultare necessari per vicariare la diagnosi, corroborando tale informazione con quelle fornite dall’agobiopsia renale.

1. HIV-associated nephropathy (HIVAN) (collapsing glomerulopathy).
2. Glomerulosclerosi focale e segmentale (GSFS)
3. Malattia a lesioni minime
4. Microangiopatia trombotica
5. lupus-like HIVimmune complex kidney disease (HIVICK)
6. Glomerulonefrite a depositi di IgA HIV-associata [5, 6].

**Tabella 1. Quadri istopatologici più frequenti di glomerulonefriti in corso di infezione da HIV.**

## Caso Clinico

Un paziente maschio di 53 anni accede in pronto soccorso per forte cefalea e ipertensione. Dagli esami ematochimici si riscontra un danno renale acuto (AKI) con una creatinina di 1.6 mg/dl (confrontata con la precedente effettuata 2 mesi prima per sorveglianza sanitaria sul lavoro di 1.0 mg/dl), ipoalbuminemia (albumina 2.8 g/dl), una proteinuria di 1.5 g/24h (mancano dati precedenti) e microematuria. Viene disposto un ricovero nel reparto di nefrologia per poter effettuare un inquadramento diagnostico. L’anamnesi risulta sostanzialmente muta a detta del paziente. All’esame obiettivo si riscontra lieve edema agli arti inferiori. Si decide di effettuare un esame del sedimento urinario e un’agobiopsia renale. Durante il ricovero, il paziente risulta positivo allo screening dell’HIV, presentando positività alle copie dell’RNA del virus nel plasma (HIVRNA > 800 copie/RNA). L’esame del sedimento urinario risulta particolarmente attivo mostrando: 5 cellule squamose mature delle basse vie urinarie (per campo 40 X), 2 elementi uroteliali (per campo 40 X), 4 emazie dismorfiche (per campo 40 X) (Fig. 1), 5 leucociti neutrofili (per campo 40 X) (Fig. 1), 11 linfomonociti (per campo 40 X) (Fig. 1), 5 plasmacellule (per campo 40 X) (Fig. 1), 1 leucocita eosinofilo (per campo 40 X) (Fig. 1), 3 cilindri emosiderinici (per campo 40 X) (Fig. 2) e altri reperti piuttosto inaspettati quali 5-10 cellule con segni di infezione da Herpes Virus (per campo 40 X) (Fig.

4) e 1-2 cellule LE (per campo 40 X) (Fig. 3) ossia leucociti neutrofili che contengono nel citoplasma una grossa inclusione eosinofila costituita da materiale nucleare fagocitato proveniente da altri leucociti neutrofili, i quali hanno subito una nucleolisi da parte di anticorpi anti-nucleo [7]. Nel sedimento erano presenti anche cellule con nucleo in carioressi.

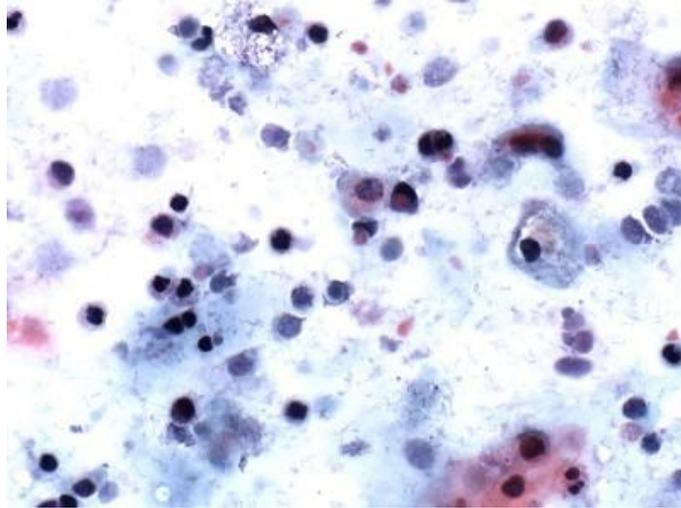


Figura 1. Papanicolaou 20-X.



Figura 2. Papanicolau, 40-X.

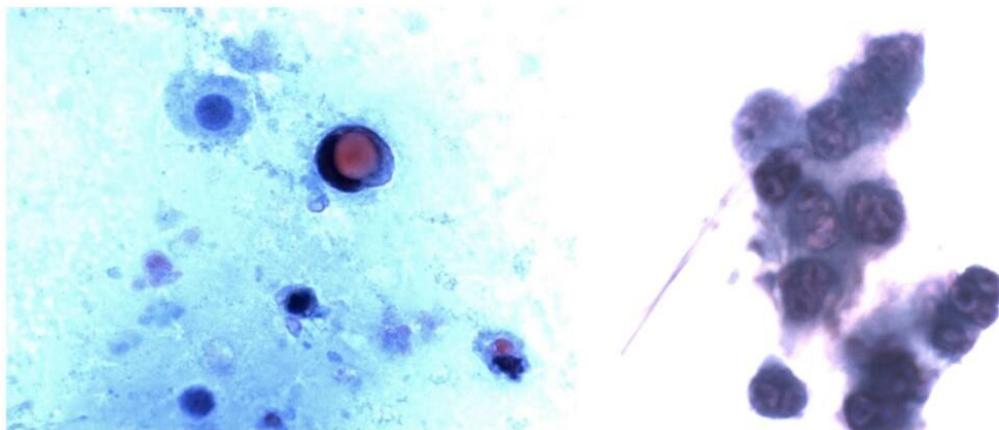


Figure 3 e 4. Papanicolau, 100-X.

Alla luce di tali riscontri, nel contesto di una nuova indagine anamnestica, il paziente ha riferito di avere avuto, circa 4 mesi prima, un'infezione da Herpes Zoster Virus (HZV), spiegando la presenza delle cellule LE con i caratteristici segni dell'infezione nelle urine. Le cellule LE sono descritte soprattutto nel Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e più raramente in altre condizioni reumatologiche sistemiche come l'Artrite Reumatoide (AR) [8]. In seguito al loro riscontro, sono stati dosati gli Anticorpi Anti-Nucleo (ANA) che però sono risultati negativi, come spesso accade nell'HIVICK [9]. Alla luce di queste informazioni, si è concretizzato il sospetto di una HIVICK, confermato con la biopsia. All'esame istologico la microscopia ottica mostrava un pattern membranoso con note di proliferazione endocapillare (classificabile come una nefrite lupica di classe IV-V) (Figure 5, 6, 10), denso infiltrato infiammatorio interstiziale (Fig. 10) composto da linfociti (Fig. 11), monociti (Fig. 12) e plasmacellule (Fig. 13), edema interstiziale, moderata fibrosi e focali aree di atrofia tubulare (Figure 6, 7, 8).

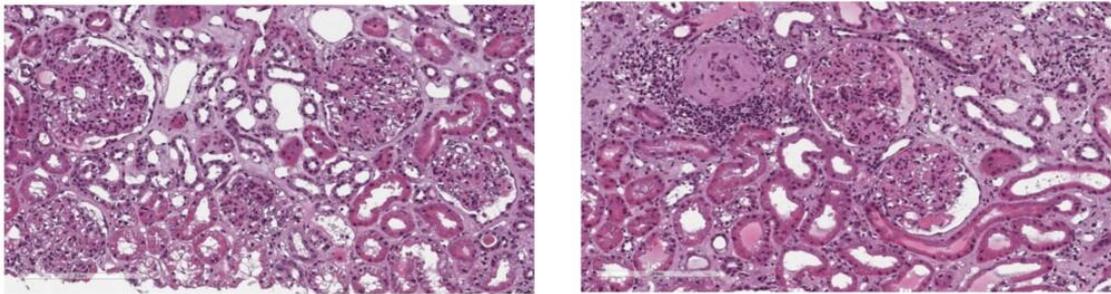


Figure 5 e 6. Istologia (PAS, 10-X).

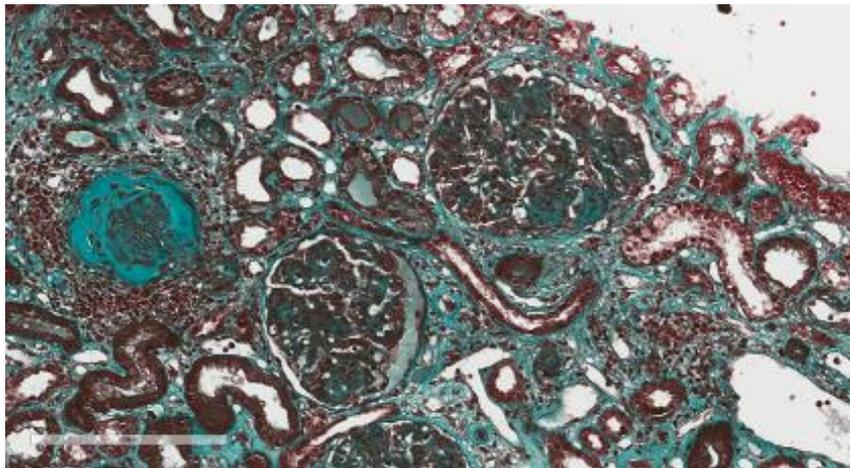


Figura 7. Istologia (Tricromica Masson con Verde Luce, 10-X).

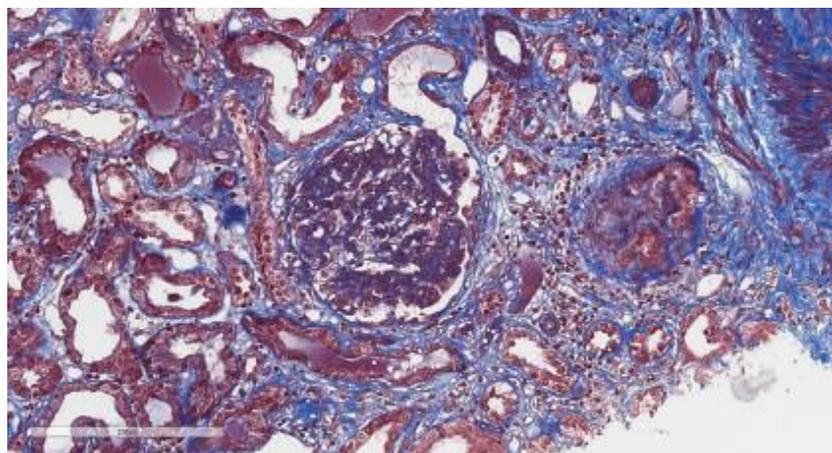
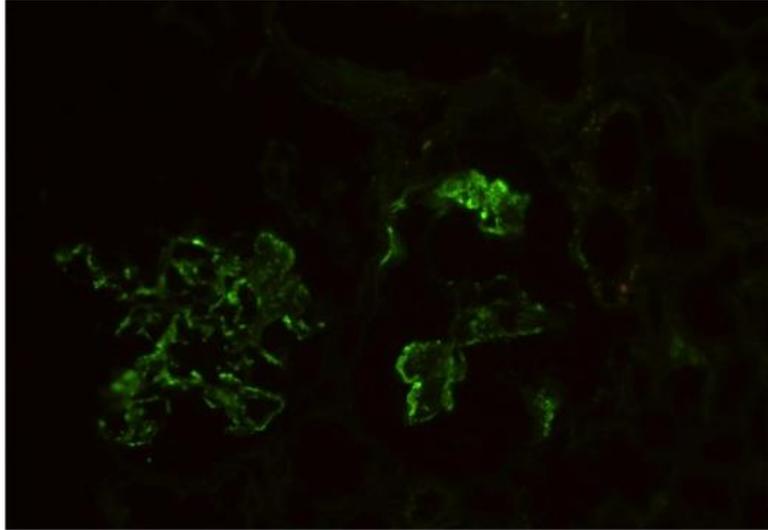


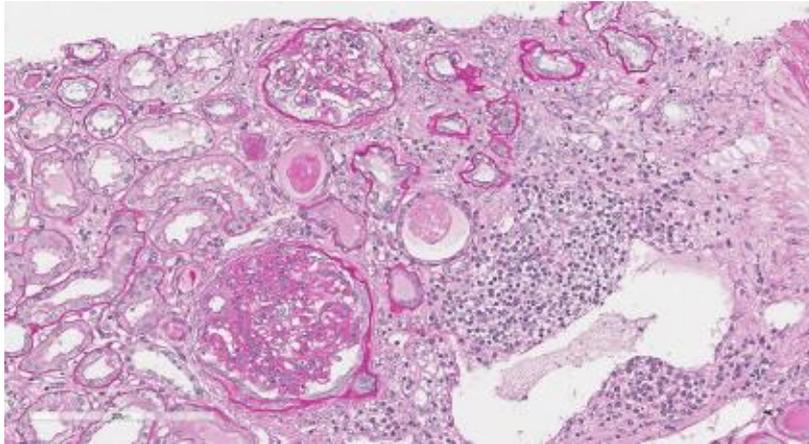
Figura 8. Istologia (Tricromica Masson con Blu di anilina, 10-X).

All'immunofluorescenza, eseguita su tessuto congelato, vi era un pattern 'Full House' con positività per IgG, IgA, IgM, C3, e C1q (Fig. 9), tipico della nefrite lupica.

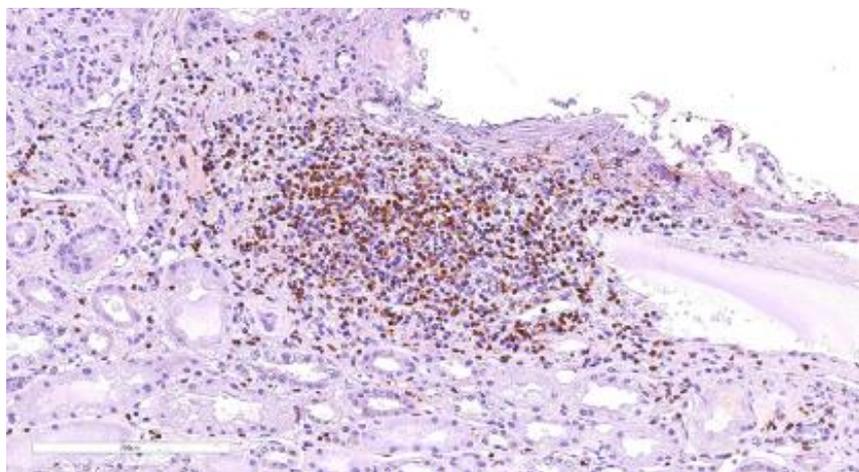


**Figura 9. Immunofluorescenza diretta, depositi granulari di immunocomplessi sub epiteliali, 40-X.**

All'immunoistochimica, positività per C3 (Fig. 11), marker di cellule T CD4+ [10]; CD68 anche intraglomerulare (Fig. 12), marker della linea monocito-macrofagica [11]; e CD 138 (Fig. 13), marker di plasmacellule secernenti [12].



**Figura 10. PAS, 20-X.**



**Figura 11. Immunoistochimica. Positività per anticorpo anti CD3+, 20-X.**

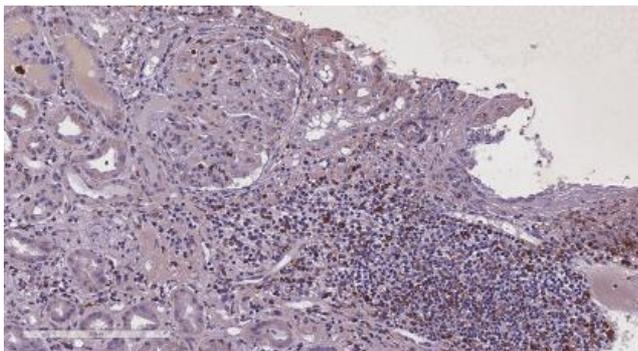


Figura 12. Immunoistochimica. Positività per anticorpo anti CD68+, 20-X.

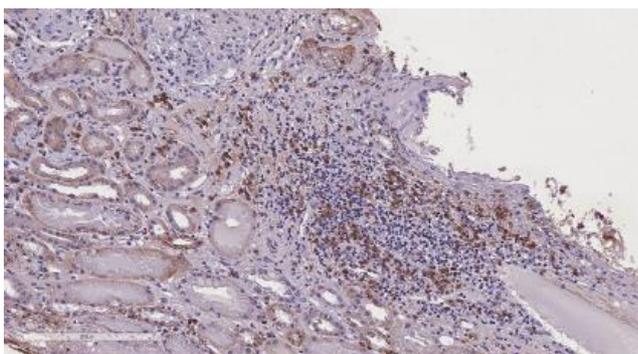


Figura 13. Immunoistochimica. Positività per anticorpo anti CD138+, 20-X.

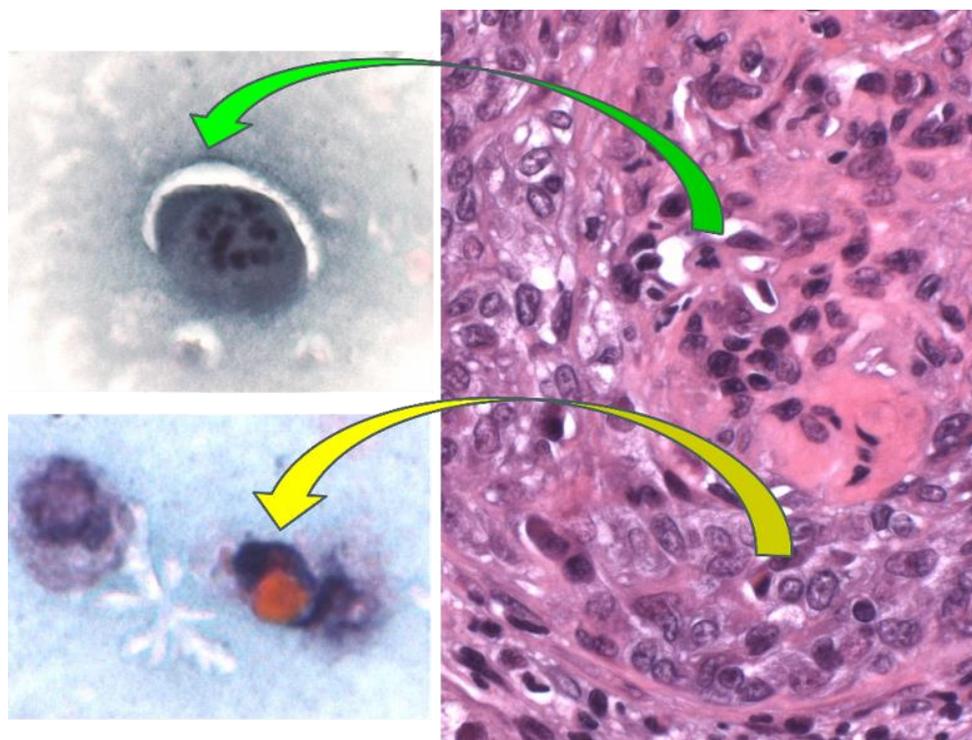
Per il paziente è stata impostata, insieme agli infettivologi, la terapia antiretro-virale oltre a terapia di supporto renale con dieta iposodica, Ace-inibitore, diuretico tiazidico e statina, scegliendo di soprassedere con l'immunosoppressione, data la positività alle copie dell'HIVRNA e il rapporto CD4+/CD8+ ai limiti bassi (500 cellule). Dopo due mesi, il paziente aveva una conta di CD4+ stabile, HIVRNA in netta diminuzione (50 copie/ml) e anche la funzione renale e la proteinuria sono nettamente migliorate (creatininemia 1,2 mg/dl; proteinuria 600 mg/24 h). Attualmente è in follow-up nefrologico e infettivologico e non vi sono le condizioni per iniziare l'immunosoppressione alla luce dei benefici ottenuti con la sola terapia antiretrovirale.

### **HIVICK: dalla diagnosi al trattamento e al follow-up**

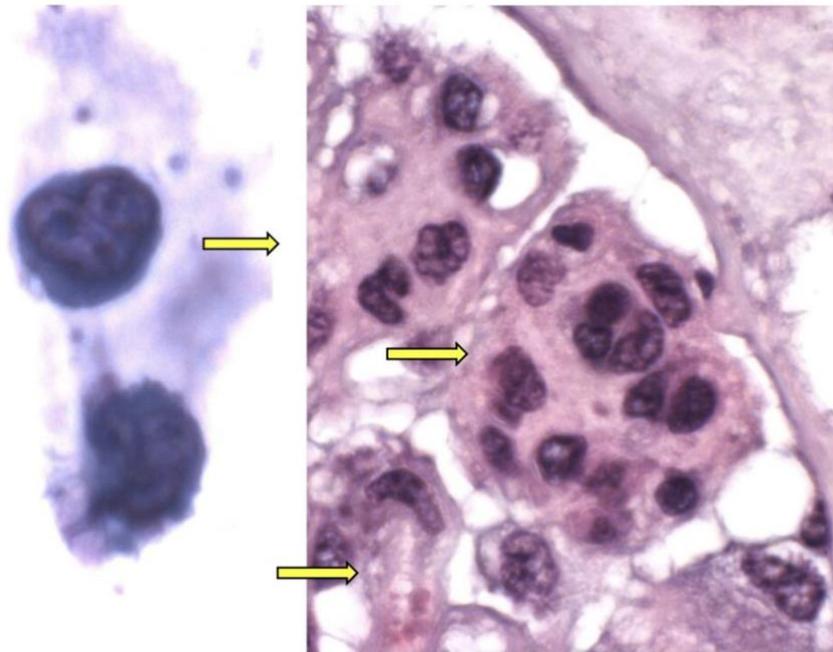
Alla luce del caso clinico riportato, vorremmo porre l'accento sull'importanza di effettuare sistematicamente l'esame citologico del sedimento urinario nell'iter diagnostico dei pazienti nefropatici poiché spesso esso è in grado di fornire preziose informazioni capaci di vicariare in maniera precisa la diagnosi come successo in questo caso. La metodica è semplice: si raccolgono le urine del paziente in un recipiente sterile (evitando contatto con la cute) dopodiché si riempie una provetta tronco-conica con 10 cc di urine; si centrifugano per dieci minuti a 1207 rcf (relative centrifugal field) in modo da dividere la parte corpuscolata dal sopranatante che successivamente viene eliminato e la parte sedimentata viene prelevata e usata per l'allestimento dei vetrini. Oggi per lo studio citologico del sedimento urinario sono disponibili strumenti automatizzati come la microscopia digitalizzata o la citometria a flusso, che consentono l'esame di numerosi campioni in periodi brevi, ma si utilizza soprattutto la microscopia ottica, con la preparazione manuale del sedimento e con lo studio in contrasto di fase e in luce polarizzata. La colorazione effettuata è la metodica di Papanicolau, con la quale si possono identificare e studiare in maniera precisa una serie di elementi figurati quali: emazie dismorfiche e acantociti (distinguendo un'ematuria glomerulare da un'ematuria distale), cristalluria (ad esempio legata a farmaci), cellule maligne, cellule con segni

di infezioni da microrganismi specifici [13]. Una stima quantitativa degli elementi figurati nel sedimento urinario per campo a 40X è mostrata in Tabella 2. Talvolta tale esame risulta avere l'importanza di una biopsia renale, come nel follow-up di pazienti affetti da nefrite lupica, in quanto un sedimento attivo rappresenta un marker sensibile di riacutizzazione della malattia dando la possibilità di rimodulare la terapia immunosoppressiva, talvolta evitando di ri-effettuare una biopsia renale che comunque resta il gold standard [14]. Molto probabilmente questo può rappresentare un importante strumento di follow-up anche nell'HIVICK, ad esempio monitorando l'attività nel sedimento in termini di numero di emazie dismorfiche, cilindri, e cellule LE. Inoltre, i reperti del sedimento urinario, facili da rinvenire in mani esperte, sono spesso rinvenibili all'esame istologico del rene come nel nostro caso in cui all'istologico abbiamo trovato una cellula con nucleo in carioressi e una cellula LE, presenti anche nel sedimento (Fig. 14), così come le cellule con segni di infezione da HSV erano presenti anche nell'istologia renale, oltre che nel citologico urinario (Fig. 15) e questo dimostra l'attendibilità dell'esame e gli conferisce una validità in quanto indicatore di lesioni istologiche anche se lontano dal sostituire la biopsia.

Per quanto riguarda il trattamento, in letteratura sono presenti soprattutto dati a supporto di un miglioramento della condizione renale nei pazienti sieropositivi con la sola terapia anti-retrovirale [15], soprattutto in termini di riduzione della proteinuria e miglioramento della funzione renale e meno in termini di regressione delle lesioni istologiche [16]. Nella nefrite lupus-like in contesto di HIV-positività, la gestione dovrebbe essere in concerto con infettivologi ed eventualmente con reumatologi e deve sempre essere considerata la nefrotossicità degli anti-retrovirali che impone un attento follow-up. Le evidenze sull'uso di corticosteroidi e/o farmaci immunosoppressori in questi pazienti sono poche, ma l'introduzione del cortisone sembra sicura in quei pazienti che hanno un'accettabile conta di CD4+ e livelli di copie dell'HIVRNA assenti [17]. Per quanto riguarda esperienze con l'uso di immunosoppressori, esistono casi, simili a quello descritto di nefropatia lupus-like in contesto di sieropositività, trattati con Tacrolimus in combinazione alla terapia anti-retrovirale in cui si è ottenuta una parziale risoluzione della proteinuria [18].



**Figura 14. Confronto di elementi citologici del sedimento urinario (Papanicolaou, 100 X) con gli aspetti istologici della biopsia (Ematossilina-eosina, 40 X); freccia verde: nucleo in carioressi, freccia gialla: cellula LE.**



**Figura 15. Confronto fra cellule HSV positive del sedimento urinario (Papanicolaou, 100 X) con quadro istologico della biopsia renale (Ematossilina-eosina, 100 X) che morfologicamente mostra le stesse cellule rinvenute nel sedimento urinario (frecche gialle).**

RARI	da 1 a 2 elementi figurati	per campo a 40X
ALCUNI	da 3 a 6 elementi figurati	per campo a 40X
DIVERSI	da 7 a 12 elementi figurati	per campo a 40X
NUMEROSI	> di 12 elementi figurati	per campo a 40X

**Tabella 2. Stima quantitativa degli elementi figurati nel sedimento urinario per campo a 40X.**

## Conclusioni

Suggeriamo di praticare sistematicamente un esame del sedimento urinario accurato nei pazienti sieropositivi poiché spesso può essere in grado di fornire informazioni su eventuali infezioni mediante il riscontro di alterazioni cellulari specifiche e di corroborare le informazioni dell'esame del citologico urinario (eventuale riscontro di cellule LE) con gli esami ematochimici e biopsia renale per fare diagnosi di glomerulonefrite lupus-like in contesto di infezione da HIV. Attualmente non esiste un'indicazione a effettuare un'analisi del sedimento urinario per il follow-up di questi pazienti, ma ulteriori studi potrebbero dimostrare che un sedimento attivo potrebbe rappresentare almeno un criterio di riaccutizzazione della malattia e, ipoteticamente, essere utilizzato per valutare il grado di riaccensione della malattia (in base, ad esempio, alla quantificazione di emazie dismorfiche e cilindri), considerare eventuali cambi di terapia e monitorare la risposta al trattamento, come dimostrano dati preliminari sulla nefropatia lupica [19]. Infine, invitiamo a gestire questi pazienti in concerto con gli infettivologi e a considerare parametri come copie dell'HIVRNA e il rapporto CD4+/CD8+ per eventuale inserimento in terapia di farmaci immunosoppressori.

## BIBLIOGRAFIA

1. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. AJKD Atlas of Renal Pathology: HIV-Associated Immune Complex Kidney Disease (HIVICK). *Am J Kidney Dis.* 2016;68(2):e9-e10. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.06.003>.
2. Booth JW, Hamzah L, Jose S, et al. Clinical characteristics and outcomes of HIV-associated immune complex kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(12):2099-2107. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv436>.
3. Foy MC, Estrella MM, Lucas GM, et al. Comparison of risk factors and outcomes in HIV immune complex kidney disease and HIV-associated nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(9):1524-1532. <https://doi.org/10.2215/CJN.10991012>.
4. Ekrikpo UE, Mnika K, Effa EE, et al. Association of Genetic Polymorphisms of TGF- $\beta$ 1, HMOX1, and APOL1 With CKD in Nigerian Patients With and Without HIV. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(1):100-108. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.01.006>.
5. Ma J, Zheng Q, Zhang H, et al. The spectrum of kidney biopsy findings in Chinese HIV-infected patients. *HIV Med.* 2022;23 Suppl 1:23-31. <https://doi.org/10.1111/hiv.13246>.
6. Kudose S, Santoriello D, Bomback AS, et al. The spectrum of kidney biopsy findings in HIV-infected patients in the modern era. *Kidney Int.* 2020;97(5):1006-1016. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.01.018>.
7. Ruiz-Argüelles A, Alarcón-Segovia D. Novel facts about an old marker: the LE cell. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2001;235:31-37. <https://doi.org/10.1080/003655101753352022>.
8. Puszczewicz M, Białkowska-Puszczewicz G. Komórki LE w płynie stawowym: częstość występowania i ich znaczenie w diagnostyce chorób reumatycznych [[LE cells in synovial fluid: prevalence and diagnostic usefulness in rheumatic diseases]]. *Ann Acad Med Stetin.* 2010;56 Suppl 1:105-108.
9. Wiegersma JS, Franssen CFM, Diepstra A. Nephrotic syndrome due to lupus-like glomerulonephritis in an HIV-positive patient. *Neth J Med.* 2017;75(9):412-414.
10. Hansen CB, Willer A, Bayarri-Olmos R, Kemper C, Garred P. Expression of complement C3, C5, C3aR and C5aR1 genes in resting and activated CD4+ T cells. *Immunobiology.* 2019;224(2):307-315. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2018.12.004>.
11. Chistiakov DA, Killingsworth MC, Myasoedova VA, Orekhov AN, Bobryshev YV. CD68/macrosialin: not just a histochemical marker. *Lab Invest.* 2017;97(1):4-13. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2016.116>.
12. Lee JG, Moon H, Park C, Shin SH, Kang K, Kim TJ. Reversible expression of CD138 on mature follicular B cells is downregulated by IL-4. *Immunol Lett.* 2013;156(1-2):38-45. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2013.09.004>.
13. Becker GJ, Garigali G, Fogazzi GB. Advances in Urine Microscopy. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(6):954-964. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.11.011>.
14. Ayoub I, Birmingham D, Rovin B, Hebert L. Commentary on the Current Guidelines for the Diagnosis of Lupus Nephritis Flare. *Curr Rheumatol Rep.* 2019;21(4):12. Published 2019 Feb 27. <https://doi.org/10.1007/s11926-019-0809-x>.
15. Booth JW, Hamzah L, Jose S, et al. Clinical characteristics and outcomes of HIV-associated immune complex kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(12):2099-2107. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv436>.
16. Fabian J, Naicker S, Goetsch S, Venter WD. The clinical and histological response of HIV-associated kidney disease to antiretroviral therapy in South Africans. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(6):1543-1554. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft010>.
17. Ma J, Zheng Q, Zhang H, et al. The spectrum of kidney biopsy findings in Chinese HIV-infected patients. *HIV Med.* 2022;23 Suppl 1:23-31. <https://doi.org/10.1111/hiv.13246>.
18. Kofotolios I, Tsiakas S, Skalioti C, Kapsia E, Liapis G, Marinaki S. Treatment of HIV-Associated Lupus-like Membranous Nephropathy with Tacrolimus: A Case Report and Review of the Literature. *Life (Basel).* 2023;13(3):641. Published 2023 Feb 25. <https://doi.org/10.3390/life13030641>.
19. Saha MK, Massicotte-Azarniouch D, Reynolds ML, et al. Glomerular Hematuria and the Utility of Urine Microscopy: A Review. *Am J Kidney Dis.* 2022;80(3):383-392. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.02.022>.