

นิพนธ์ต้นฉบับ

Thrombotic Microangiopathy in Patient with HIV Infection-Complete Response with only Steroid Therapy : A case report

วิเชียร มงคลศรีตระกูล พ.บ.,

เพ็ญวิทย์ ผลวิชา พ.บ.,

วิชัย ประยูรวิวัฒน์ พ.บ.,

ถนอมศรี ศรีชัยกุล พ.บ., M. Sc.

เรื่องย่อ รายงานคนไข้ 1 ราย เป็นเพศหญิง อายุ 29 ปี มาด้วยเรื่องปัญหาของไข้ อ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย มีจ้ำเลือดตามแขน ขา 2 อาทิตย์ ตรวจร่างกายพบว่ามี petichial hemorrhage ในกระพุ้งแก้มและแขนขา มี retinal hemorrhage ตรวจ peripheral blood smear และ bone marrow เข้าได้กับ MAHA ตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ anti HIV, anti EBV-IgM, anticardiolipin-IgG ให้ผลบวกหลังได้รับการรักษาด้วย steroid ปริมาณเกร็ดเลือดเพิ่มมากขึ้นเป็นปกติ ในระยะเวลา 10 วัน ฮีมาโตคริตเป็นปกติหลังให้ยา 4 อาทิตย์ ได้ review literature เกี่ยวกับการตรวจพบ MAHA และ anticardiolipin antibody ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV และวิจารณ์เปรียบเทียบกับสิ่งตรวจพบและผลการรักษาในผู้ป่วยรายนี้ด้วย

Abstract Thrombotic Microangiopathy in Patient with HIV infection : Complete Response with only Steroid Therapy : A case report

Wichean Mongkonsritragoon, M.D., Pianvit Pholvicha, M.D.

Wichai Prayoonwiwat, M.D. Tanomsri Srichaikul, M.D., M.Sc.

Division of Hematology, Department of Medicine, Pramongkutklao Hospital, Bangkok 10400

Thai J Hematol Transf Med 1993 ; 3(4) : 285-290.

We report a case of 29 year old Thai female came with fever, fatigue and ecchymosis for 2 weeks. The patient had petichial hemorrhage in buccal mucosa and both extremities, and had retinal hemorrhage. The peripheral blood smear and bone marrow compatible with microangiopathic hemolytic anemia (MAHA). Anti-HIV, anti-EB IgM, anticardiolipin in IgG were positive. After corticosteroid treatment, thrombocytopenia was recovered within 10 days, anemia was recovered within 4 weeks. We reviewed literature about MAHA and anticardiolipin in HIV-patient compared with our patient.

Microangiopathic hemolytic anemia มีปัญหา ทางสมอง และไตร่วมด้วย จึงจัดไว้ในกลุ่ม (MAHA) มีรายงานในคนไข้ที่เป็นโรคเอดส์ หรือ คน ของ thrombotic thrombocytopenia purpura (TTP) ที่ติดเชื้อ human immunodeficiency virus (HIV) และ hemolytic uremic syndrome (HUS) รายงาน ในระยะต่าง ๆ อย่างไรก็ตาม อาการทางคลินิก มักจะ ผู้ป่วยรายนี้ เป็นผู้ป่วยหญิงที่มี HIV-sero positive

หน่วยโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม รพ.พระมงกุฎเกล้า กรุงเทพฯ 10400.

เกิดปัญหาของ MAHA โดยที่ไม่มีอาการทางสมอง แต่มีอาการทางไตเล็กน้อย (proteinuria) โดยมีการติดเชื้อ Epstein Barr virus ร่วมด้วย และสนองตอบต่อการรักษาด้วย corticosteroid ดีมาก เท่าที่ review literature ยังไม่มีรายงานใดกล่าวถึงผู้ป่วย MAHA มีการติดเชื้อ HIV และ EBV ร่วมด้วย ตอบสนองต่อการรักษาด้วย corticosteroid เลย จึงได้นำผู้ป่วยรายนี้มาเสนอเพื่อเป็นประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วย HIV ที่มีปัญหา MAHA ต่อไป

รายงานผู้ป่วย

คนไข้หญิงไทย หม้าย อายุ 29 ปี ภูมิลำเนาอยู่จังหวัดเชียงใหม่ มีอาชีพเป็นพนักงานทำความสะอาดของโรงแรม และให้บริการทางเพศ มาพบแพทย์เรื่องปัญหาของไข้ต่ำ ๆ อ่อนเพลีย เหนื่อยง่ายมา 2 อาทิตย์ และสังเกตพบว่ามีจ้ำเลือดตามแขนขา ปกติแข็งแรงดี ไม่มีอาการปวดข้อ ผอมร่วง ตรวจร่างกาย อุณหภูมิ 37.4° ซ ความดัน 120/80 มม.ปรอท หายใจ 18 ครั้ง/นาที ชีพจร 70 ครั้ง/นาที รู้สึกตัวดี ซีดมาก เหลืองเล็กน้อย มีจุดเลือดออกตามแขน ขา ในช่องปาก และ retina ตับ ม้าม ต่อมม้ามเหลืองไม่โต ไม่พบความผิดปกติทางระบบประสาทตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบ มี Hb 6 gm% Hct 18% WBC 12,900/mm³ PMN 51% eosinophile 4% lymphocyte 45% peripheral blood smear พบ normochromic มี aniso-poikilocytosis 3⁺ polychromasia, fragmented cells 3⁺, platelet 1 ตัว/ 10 oil field และเจาะไขกระดูก พบมี hypercellularity, erythroid hyperplasia ประมาณ 40-50%, M : E = 1 : 2 มี megaloblastic change, myeloid พบ normal maturation มี eosinophil สูง, megakaryocyte ปริมาณปกติ และมี plasma cells 5%, coagulogram ปกติ, urine exam มี protein 2⁺ เก็บ 24 ชม. urine protein ได้ 1.71 gm., creatinine clearance 87 cc/min, liver function test ที่ผิดปกติ คือ SGOT

79 U/L SGPT 121 U/L indirect bilirubin 1.52 UmoL (0-10) ตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมทางด้าน auto-immune พบว่า ESR 150 mm/hr, C3 1.26 g/L (90.8-1.5), C4 0.48 g/L (0.2-0.5) ANA positive 1 : 20 homogeneous, anticardiolipin IgG 46 gpl (< 10 gpl), IgM 11 gpl (< 10 gpl) : การตรวจอื่น ๆ คือ VDRL, LE cell, Coombs' test, lupus anti-coagulant, anti DNA, anti SM, anti RNA ได้ผลลบ ตรวจเพิ่มเติมทางด้าน การติดเชื้อ พบว่า anti HIV ให้ผลลบ (ELISA และ GPA), EBV-Igm ให้ผลลบ 1 : 80 (< 1:10) สำหรับการตรวจทางไวรัสอื่น ๆ ได้แก่ antibody ชนิด IgM ต่อ HBc, HAV, Rubella, CMV และ Toxoplasma ให้ผลลบ

วันที่ 2 หลังจากคนไข้ เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ได้รับการรักษาด้วย prednisolone 60 mg/d เนื่องจากมีปัญหาเรื่องจุดเลือดออกมากขึ้น และได้ให้ pack red cell 2 U ในวันที่ 4 หลัง admit เนื่องจาก Hct ลดลงเหลือ 15% วันที่ 10 หลังการรักษา Hct 24% platelet count 110,000/mm³ โปรตีนในปัสสาวะ 0.11 gm/d ผู้ป่วยกลับบ้านหลังจากนอนโรงพยาบาล 14 วัน และมาติดตามการรักษาอีก 2 อาทิตย์ถัดมา พบว่า Hct 34% platelet count 200,000/mm³

Discussion

ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV โดยทั่วไปแล้วเกิดจากกลไกหลายอย่าง¹ ที่สำคัญคือ immune destruction (AIHA) นอกจากนั้นยังมีสาเหตุ อื่น ๆ กล่าวคือ การใช้เหล็กสร้างเม็ดเลือดแดงไม่ได้ ซึ่งเกิดจาก iron reutilization blockage, เม็ดเลือดแดงตัวอื่นไม่ตอบสนองต่อ erythropoietin, มีการปล่อยสารบางอย่างออกมาที่ยับยั้งการสร้างเม็ดเลือดแดง เช่น tumor necrosis factor (TNF), interferon alpha และ beta, มีการรบกวน microenvironment จาก การที่เชื้อ HIV infect ที่ stroma cells ภาวะ thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocy-

topenia purpura/hemolytic uremic syndrome, TTP/HUS)¹⁻⁶ และจากยาที่ใช้ในการรักษา HIV ซึ่งทำให้เกิด megaloblastic anemia ได้

ภาวะ TTP เป็นกลุ่มอาการทางคลินิก ที่ลักษณะสำคัญในการวินิจฉัย คือ ไข้ อาการผิดปกติทางระบบประสาท, MAHA, เกร็ดเลือดต่ำ และการทำงานของไตบกพร่อง อย่างไรก็ตาม รายงานในระยะหลังพบว่าอาจจะไม่มีอาการทางระบบประสาท ซึ่งพบได้ประมาณ 10% อาการทางคลินิกเป็นผลจากการที่มีลิ่มเลือดที่มีส่วนประกอบของเกร็ดเลือดและไฟบริน อุดตามหลอดเลือดแดงเล็ก ๆ และหลอดเลือดฝอยในอวัยวะต่าง ๆ ซึ่งสาเหตุที่ทำให้เกิดยังไม่แน่ชัด จากการศึกษาพบว่า เป็นกลไกผสมที่เกิดจากความผิดปกติของ plasma factors หลายตัว ที่สำคัญคือ การเกิด von-Willebrand multimers ซึ่งมีขนาดใหญ่มากกว่าปกติ ทำให้เกิด hyperaggregation ของเกร็ดเลือด⁷⁻⁸ นอกจากนั้นยังพบว่า มีสารกระตุ้นการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด (platelet activating factor, PAF) โดยอาจกระตุ้นโดยตรง หรือมีการขาดของสารห้ามลิ่มต่อการกระตุ้นเกร็ดเลือดก็ได้ (Platelet activating factor inhibitor, PAFI) ปัจจัยที่ทำให้ plasma factor ต่าง ๆ ผิดปกตินั้นบางรายงานพบว่าเกี่ยวข้องกับปัญหาโรคติดเชื้อ (bacteria, virus, rickettsia, fungus) บางรายเกิดตามหลังการฉีดวัคซีน บางรายคิดว่าเป็น immune process เพราะมีรายงานไว้ว่าในผู้ป่วยบางราย สนองตอบต่อการใช้ corticosteroid ร่วมกับ plasma therapy ได้ดี

ลักษณะทางคลินิกของ TTP ที่มีรายงานในคนไข้ที่ติดเชื้อ HIV นั้น แตกต่างจาก TTP ทั่วไป คือ มักจะพบอาการทางระบบประสาทได้น้อยกว่า (50-80% VS 90%)¹⁻⁶ สำหรับ pathogenesis นั้น มีผู้อธิบายไว้ว่าอาจเกิดจาก HIV ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ endothelial cells ที่ผนังหลอดเลือด โดยมี proliferation มากขึ้นทำให้ผนังหลอดเลือดหดตัว จากการศึกษาพบว่า endothelial cell โตขึ้นและมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง มี multinucleated giant cell ร่วมด้วย⁹ พบ

tubuloreticular inclusion และ free intracytoplasmic eosinophilic granule ใน endothelial¹⁰ บางรายพบเป็น vasculitis ซึ่งมีหลายแบบ¹¹⁻¹³ เช่น leukocytoclastic vasculitis, angitis associated with lymphoproliferative syndrome, granulomatous angitis, necrotizing vasculitis, periarteritis nodosa (PAN), hypersensitivity vasculitis ซึ่งสามารถจะ demonstrate HIV antigen ใน cell ที่ infiltrate ที่เส้นเลือดได้ อย่างไรก็ตาม การเกิดเปลี่ยนแปลงของเส้นเลือดและเกิด vasculitis ขึ้น จะเป็นต้นเหตุของการเกิด TTP หรือไม่ยังต้องมีการศึกษากันต่อไป

ในผู้ป่วยที่มีเชื้อ HIV จะมี anticardiolipin antibody (ACA) ให้ผลบวกได้ประมาณ 80% (เป็น high titer ประมาณ 8%)¹⁴ และมักเป็น IgG¹⁵ ซึ่งแตกต่างจาก SLE ในกลุ่มที่ PNS involvement จะพบ 80% เป็น IgM¹⁶, aCL เป็น antibody ต่อ phospholipid ที่มีประจุลบ หรือ โมเลกุลประกอบระหว่าง phospholipid ประจุลบ plasma protein (beta 2 glycoprotein I)¹⁷ ซึ่งส่วนใหญ่แล้วพบได้ในผู้ป่วยที่เป็น autoimmune disease¹⁸ ในหลอดทดลอง ACA สามารถกระตุ้น endothelial cell ให้หลัง platelet activating factor (PAF) ได้^{19,20}, กระตุ้น platelet ให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและเกิด aggregation ได้²¹ อาจมีฤทธิ์หยุดยั้งขบวนการ protein C activation ที่เกิดจาก thrombomodulin ได้²² สามารถหยุดยั้ง lymphocyte proliferation และ PMN phagocytosis²³ แต่ไม่สามารถกระตุ้น complement pathway ได้²⁴ ACA ใน SLE ที่มี titer สูงมากถึง 20 gpl พบว่ามีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของ SLE (PTT ยาว, เกร็ดเลือดต่ำ)²⁵ สำหรับผู้ป่วย HIV ไม่พบว่าการตรวจพบ ACA จะบ่งบอกการพยากรณ์ของโรค²⁷ และไม่มีความสัมพันธ์กับกลุ่มอาการ antiphospholipid syndrome²⁸

ในผู้ป่วยรายนี้ ลักษณะอาการหลายอย่างเข้าได้

กับ TTP คือ มีไข้, MAHA, เกร็ดเลือดต่ำ ความผิดปกติของไต แม้ว่าจะไม่มมีอาการทางระบบประสาท ก็ไม่สามารถจะ exclude ITP ได้ โดยเฉพาะ HIV มีรายงานว่าอาจไม่พบอาการทางสมองได้ถึง 50%¹⁻⁶ สำหรับอาการทางไตในผู้ป่วยรายนี้ อาจเกิด จากเชื้อ HIV เองดังที่มีรายงานไว้ว่า HIV สามารถทำให้เกิดปัญหาทางไตซึ่งพบได้หลายแบบและทุกระยะของโรค²⁹ เช่น tubulointerstitial หรือ glomerular lesion³⁰⁻³² อาจมีแต่ proteinuria^{29,33} หรือลูกกลมเป็น renal syndrome ได้ (proteinuria, renal failure, focal segmental glomerulosclerosis)³⁴

ผู้ป่วยมี EBV-IgM ให้ผลบวก บ่งบอกว่าน่าจะเป็น acute infection ซึ่งมีรายงานการพบ thrombotic microangiopathy ในคนไข้ EBV infection ในคนไข้รายนี้ TTP อาจเกิดจาก Epstein Barr virus โดยที่ไม่ได้เกี่ยวข้องกับ human immunodeficiency virus ก็ได้ หรืออาจเกิดจาก ACA ซึ่งให้ผลบวกจากการที่มีการติดเชื้อไวรัส แต่นักถึงน้อย เนื่องจาก ACA ใน HIV infection มักไม่ทำให้เกิดอาการ อย่างไรก็ตามจากรายงานที่พบ TTP ในคนไข้ HIV¹⁻⁶ ไม่ได้ทำการศึกษาทงไวรัส ดังนั้นอาจเป็นปัญหาที่รอการพิสูจน์ว่า TTP ที่เกิดขึ้นในคนไข้ HIV อาจจะไม่ได้เกิดจากเชื้อ HIV เอง แต่เกิดจากเชื้อไวรัสตัวอื่นก็ได้ที่บังเอิญมีการติดเชื้อแทรกซ้อน

สิ่งที่น่าสนใจในผู้ป่วยที่รายงานนี้ คือ อาการต่าง ๆ ตื่นอย่างรวดเร็ว เกร็ดเลือดและปัสสาวะกลับมาเป็นปกติ ในเวลา 10 วัน และ Hct กลับมาเป็นปกติในเวลา 4 สัปดาห์ หลังจากได้รับการรักษาเพียงแค prednisolone เพียงอย่างเดียว ซึ่งธรรมดาแล้วการรักษา TTP นั้นต้องใช้ plasma therapy (infusion หรือ pheresis) เป็นหลัก มีเช่นนั้นผู้ป่วยจะมีอาการเลวลงอย่างรวดเร็ว โดยทั่วไปจากรายงานส่วนใหญ่ที่ใช้ steroid ร่วมด้วย ในการรักษามักพบว่า steroid เพียงอย่างเดียวมักจะไม่ไ้ผล จากรายงานฉบับนี้ ข้อเสนอแนะในการรักษา TTP ที่อาการทาง

สมองยังไม่มีและอาการทางคลินิกอื่น ๆ สามารถควบคุมได้ อาจจะใช้เพียงแค steroid ในการรักษา โดยรอดูอาการประมาณ 7-10 วัน ถ้าโรคลูกกลมหรือมีอาการมากขึ้นจึงค่อยใช้ plasma therapy

เอกสารอ้างอิง

1. Rarick M, Espiera B, Mocharnuk r, Trilling Y, Levine A. Thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with human immunodeficiency virus infection : A report of three cases and review of the literature. *Amer J Hematol* 1992 ; 40 : 103-9.
2. Thompson C, Damon L, Ries C, Linker C. Thrombotic microangiopathies in the 1980s ; Clinical features, response to treatment, and the impact of the human immunodeficiency virus epidemic. *Blood* 1992 ; 80 : 1890-5.
3. Bell M, Barnhart J, Martin J. Thrombotic thrombocytopenic purpura causing sudden, unexpected death. A series of eight patients. *J Forensic Sci* 1990 ; 35 : 601-13.
4. Jokela J, flynn T, Henry K. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive homosexual man. *Amer J Hematol* 1987 ; 25 : 341-3.
5. Botti A, Hyde P, Dipillo F. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient who subsequently developed the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1988 ; log : 242-3.
6. Nair J, Bellevue R, Bertoni M, Dosik H. Thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) related complex. *Ann Intern Med* 1988 ; log : 209-12.
7. Moake JL, Mc Pherson PD. Abnormalities of von Willebrand factor multimers in thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Am J Hematol* 1984 ; 32 : 271.
8. Moake JL, et al. Unusually large plasma factor VIII von Willebrand factor multimers

- in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med* 1982 ; 307 : 1432.
9. Smith TW, DeGirolami U, Henin D, Bolgert F, Hauw J. Human immunodeficiency virus (HIV) leukoencephalopathy and the microcirculation. *J Neuropathol Exp Neurol* 1990 ; 49 : 357-70.
 10. Gherardi RK, Mhiri C, Baudrimont M, Rouillet E, Berry JP, Poisier J. Iron pigment deposits, small vessel vasculitis, and erythroplegocytosis in the muscle of human immunodeficiency virus infected patients. *Human Pathol* 1991 ; 22 : 1187-94.
 11. Espinoza LR, Jara LJ, Espinoza CG, et al. There is an association between immunodeficiency virus infection and spondyloarthropathies. *Theor Dis Clin North Am* 1992 ; 18 : 257-66.
 12. Conri C, Mestre C, Caontans J, Vital C. Periarthritis nodosa type vasculitis and infection with human immunodeficiency virus. *Rev Med Intern* 1991 ; 12: 47-51.
 13. Calabrese LH. Vasculitis and infection with the human immunodeficiency virus. *Rheum Dis North Am* 1991; 17: 131-47.
 14. Barrile A, Quattrocchi P, Bonanno D, et al. Presence and significance of anticardiolipin antibodies in infectious diseases. *Recent Prog Med* 1992; 83 : 350-3.
 15. Calabrese LH. The Rheumatic manifestations of infection with the human immunodeficiency virus. *Semin Arthrit Rheum* 1989 ; 4 : 225-39.
 16. Travkina IV, Ivanova MM, Nasonov EL, Shmidt TE, Kovalev VI. The clinico-immunological characteristics of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus : The relationship with antibody to cardiolipin. *Ter Arkh* 1992 ; 64 : 10-4.
 17. Shi W, Chong BH, Chesterman CN. Beta 2 glycoprotein I is a requirement for anticardiolipin antibodies binding to activated platelets : differences with lupus anticoagulants. *Blood* 1993 ; 81 : 1255-62.
 18. Nicoloso G, Hauert J, Stalder M. The value of anticardiolipin assessment. *Schweiz Med Wochenschr* 1992 ; 122 : 1971-3.
 19. Silver PK, O'Connell PD, Caplan MS. Acetylsalicylic acid inhibits anticardiolipin antibody induced platelet activating factor (PAF) synthesis - Prostaglandins 1993 ; 45: 143-51.
 20. Silver RK, Adler L, Hickman AR, Hageman JR. Anticardiolipin antibodies positive serum enhances endothelial cell platelet-activating factor production. *Ann J Obstet Gynecol* 1991 ; 165 : 1748-52.
 21. Lin LY, Wang CT. Activation of human platelets by the rabbit anticardiolipin antibodies. *Blood* 1992 ; 80 : 3135-43.
 22. Toyoshima K, Makino T, Ozawa N, Umeuchi M, Nozawa S. Effect of anticardiolipin antibody in patients with recurrent fetal loss on thrombin-dependent protein C activation. *J Clin Lab Anal* 1993 ; 7 : 57-9.
 23. Yu CL, Sun KH, Tsai CY, Wang SR. Inhibitory effect for anticardiolipin antibodies on lymphocyte proliferation and neutrophil phagocytosis. *Ann Rheum Dis* 1991 ; 50 : 903-8.
 24. Santiago MB, Gaburo NJr, de Oliveira RM, Cossermelli W. Complement activation by anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis* 1991 ; 50 : 903-8.
 25. Picillo U, Migliaresi S, Marcialis MR. Longitudinal survey of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. Relationship with clinical manifestations and disease activity in an Italian series. *Scand J Rheumatol* 1992 ; 21 : 271-6.
 26. Abunohor P, Cerda C, Neira O. Anticardiolipin antibodies in systemic erythematosus : prevalence and clinical associations. *Rev Med Clin* 1991 ; 119 : 517-23.
 27. Coll DJ, Gutierrez CJ, Yazbeck H, Berges A, Ruhie PJ. Anticardiolipin antibodies and acquired immunodeficiency syndrome : prognostic marker or association with HIV infection ? *Infection* 1992 ;

- 20 : 140-2.
28. Johnstone FD, Kilpatrick DC, Burus SM. Anticardiolipin antibodies and pregnancy outcome in women with human immunodeficiency virus infection. *Obstet Gynecol* 1992 ; 80 : 92-6.
29. Kinnel PL, Umana WO, Bosch JP. Abnormal urinary protein excretion in HIV infected patients. *Clin Nephrol* 1993 ; 39 : 17-21.
30. Lopes GS, Marques LS, Eioja LS, et al. Glomerular disease and human immunodeficiency virus infection in Brazil. *Am J Nephrol* 1992 ; 12 : 281-7.
31. 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.
32. Seney FD, Burns DK, Silva FG. Acquired immunodeficiency syndrome and the kidney. *Am J Kidney Dis* 1990 ; 16 : 1-13.
33. Luke DR, Sarnoski TP, Dennis S. Incidence of microalbuminuria in ambulatory patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clinic Nephrol* 1992 ; 38 : 69-74.
34. Kopp JB, Klotman ME, Adler SH, et al. Progressive glomerulosclerosis and enhanced renal accumulation of basement membrane components in mice transgenic for human immunodeficiency virus type I genes. *Prog Natl Acad Sci USA*. 1992 ; 89: 1577-81.