

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Diagnóstico a primera vista

Mujer con infección por el VIH, intensos dolores osteomusculares y debilidad generalizada

HIV infected women with intense bone and muscular pain and general weakness

Ana Ángeles Pérez-Rivera ^{a,*}, Pilar Sáez ^a, Eva León ^b y Fernando Lozano de León-Naranjo ^b

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España

^b Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España

Caso clínico

Mujer de 46 años, consumidora de drogas por vía intravenosa hasta 4 años antes, que había sido diagnosticada de infección por el VIH en 1991, tuberculosis pulmonar en 1996 y varias neumonías bacterianas durante la última década, y cuya cifra nadir de linfocitos CD4⁺ fue 73 células/ μ l. Estaba coinfectada por los virus de las hepatitis B y C y tenía una cirrosis hepática en grado A de la clasificación de Child-Pugh. Nunca había realizado tratamiento antirretroviral (TAR), hasta que en junio de 2007 comenzó a tomar efavirenz (EFV) a dosis de 600 mg/día y una combinación de tenofovir (TDF) y emtricitabina (FTC) a dosis fijas (300/200 mg/día), por vía oral. Cuando 19 meses después la vimos en nuestro centro estaba asintomática y presentaba: carga viral (CV) < 50 copias/ml de ARN-VIH, recuento de linfocitos CD4⁺: 177 células/ μ l, fosfatemia: 1,67 mg/dl (N = 2,7–4,5); proteinuria: 747 mg/l (N = <300) y filtrado glomerular (FG) estimado por MDRD: 93 ml/min/1,73 m². En esta fecha se simplificó el régimen de TAR a un comprimido diario de una coformulación a dosis fijas de EFV, TDF y FTC (600/300/200 mg). Tres meses después tenía dolores osteomusculares generalizados y muy intensos, que requerían la administración de analgésicos habituales junto a un parche transdérmico de fentanilo (75 μ g/hora de morfina) cada 72 h, y presentaba una gran debilidad muscular e impotencia funcional que le impedía sentarse, levantarse o caminar sin ayuda y que le obligaba a permanecer encamada. La CV fue < 50 copias/ml y el recuento de linfocitos CD4: 128 células/ μ l. En la bioquímica plasmática destacaba: creatinina 0,74 mg/dl (FG: 109 m./min/1,73 m²); fosfato 1,46 mg/dl (N = 2,7–4,5); fosfatasa alcalina: 673 U/l (N = 40–129) y urato 1,1 mg/dl (N = 3,4–7). El análisis de orina mostró: proteinuria: 1.862 mg/l; cociente proteínas/creatinina: 982 mg/g (N = < 200); glucosuria: 76 mg/l; calciuria: 264 mg/24 h (N = 0–260); fosfaturia: 1.332 mg/24 h (N = 600–1.200); reabsorción de fosfato: 51,6% (N = 75–90) y aminoaciduria generalizada con excreción muy aumentada de alanina, asparagina, fenilalanina, glicina, glutamina, histidina, hidroxiprolina, lisina, serina, tirosina, treonina y triptó-

fano. Los parámetros hematológicos, la glucemia basal y los niveles plasmáticos de sodio, potasio, calcio, aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa, lactatodeshidrogenasa, complemento y proteína C reactiva, así como el estudio del sedimento urinario, fueron normales. Un estudio del equilibrio ácido-base efectuado 10 días después de suspender la administración de TDF mostró: pH: 7,35; bicarbonato: 25,2 mmol/l; exceso de base: -1 mmol/l. La concentración plasmática de parathormona (PTH) fue 85 pg/ml (N = 11–67). No se determinó la vitamina D.

Ante este cuadro clínico, se suspendió la administración del TAR y se efectuó una gammagrafía ósea con ^{99m}TC-HDP, en la que se observaron múltiples depósitos patológicos del trazador en la parilla costal, articulaciones costovertebrales, hombros, codos, carpos, sacroiliacas, cadera, rodillas y tarsos, así como una escasa captación renal del mismo (fig. 1).

Diagnóstico

Síndrome de Fanconi (SF) y osteomalacia hipofosfatémica (OH) secundarios a nefrotoxicidad por tenofovir.

Evolución

Se reinició el TAR con un nuevo régimen de EFV (600 mg/día) y una coformulación a dosis fijas de lamivudina y abacavir (300/600 mg/día), por vía oral, y en una revisión efectuada 6 semanas después de haber suspendido la administración de TDF la paciente había experimentado una notable mejoría del dolor (no necesitaba parches de fentanilo) y de la impotencia funcional (podía deambular con una muleta) y ya no tenía proteinuria. Tres meses más tarde estaba totalmente asintomática, sin necesidad de tomar analgésicos, y se habían normalizado todos los parámetros bioquímicos en plasma y orina.

Comentarios

La presentación de la nefrotoxicidad por TDF como un SF es rara y más aún como una OH. En relación a este trastorno metabólico óseo,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anangelspr@hotmail.com (A.A. Pérez-Rivera).

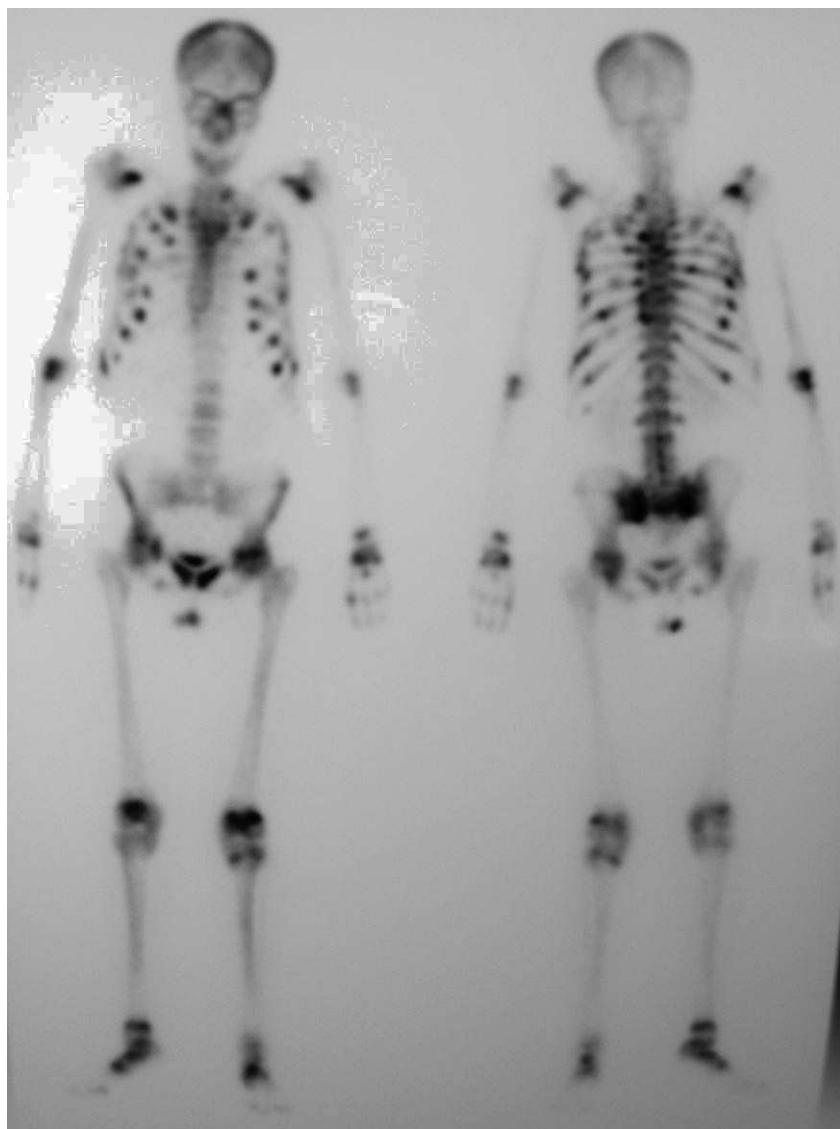


Figura 1. Gammagrafía ósea con 99m Tc-HDP con múltiples depósitos patológicos (parrilla costal, articulaciones costo-vertebrales, hombros, codos, carpos, sacroilíacas, cadera, rodillas y tarsos).

cuyo origen es una disfunción tubular proximal por acumulación intracelular de TDF, a consecuencia de la cual se produce una pérdida exagerada de fosfato, sólo se han publicado poco más de una docena de casos¹⁻⁸ y su prevalencia en una gran cohorte de pacientes tratados con TDF fue del 0,50%⁷. La OH, cuya sintomatología aparece generalmente entre 8 y 30 meses después de iniciar la terapia con TDF¹⁻⁸, debe sospecharse en todo paciente tratado con este análogo de adenosina que presente dolores osteomusculares, con o sin fracturas patológicas, debilidad muscular, niveles elevados de fosfatasa alcalina y un SF parcial o completo (glucosuria normoglucémica, aminoaciduria generalizada, hipercalciuria, hipouricemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, acidosis metabólica, etc.). La gammagrafía ósea, que revela una hipercaptación de 99m Tc en múltiples huesos y articulaciones, confirma el diagnóstico. La PTH suele estar elevada para compensar la pérdida de fosfato mediante una mayor reabsorción ósea³. En la mayoría de los casos publicados los regímenes de TAR incluían un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir¹⁻⁸ (lo que puede explicarse porque estos fármacos incrementan la concentración plasmática de TDF y favorecen su nefrotoxicidad⁹), mientras que en nuestro paciente el TDF se administraba junto con el EFV. El tratamiento de la OH consiste en

suspender el TDF y administrar fosfato y analgésicos. Entre éstos, conviene evitar los antiinflamatorios no esteroideos, pues pueden potenciar el efecto tóxico de el TDF^{6,10}. La evolución suele ser muy buena, con desaparición del cuadro clínico en un periodo de pocas semanas o meses¹⁻⁸.

Bibliografía

1. Earle KE, Seneviratne T, Shaker J, Shoback D. Fanconi's syndrome in HIV+ adults: report of three cases and literature review. *J Bone Min Res.* 2004;19: 717-21.
2. Parsonage MJ, Wilkins EGL, Snowden N, Issa BG, Savage MW. The development of hypophosphataemic osteomalacia with myopathy in two patients with HIV infection receiving tenofovir therapy. *HIV Med.* 2005;6:341-6.
3. Torres MV, García T, Gómez MV, González F, Gambí N, Castilla S, et al. Utilidad de la gammagrafía ósea en el diagnóstico de osteomalacia secundaria en un paciente en tratamiento con tenofovir. *Rev Esp Med Nucl.* 2006;25:103-6.
4. Brim NM, Cu-Uvin S, Hu SL, O'Bell JW. Bone disease and pathologic fractures in a patient with tenofovir-induced Fanconi8 syndrome. *AIDS Read.* 2007;17:322-8.
5. Roselló L, Gort A, Planella R, Cabau J. Hipofosfatemia y fracturas múltiples en un paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tratado con tenofovir. *Med Clin (Barc).* 2007;129:197.
6. Perrot S, Aslangul E, Szwebel T, Caillat-Vigneron N, Le Jeunne C. Bone pain due to fractures revealing osteomalacia related to tenofovir-induced proximal renal

- tubular dysfunction in a human immunodeficiency virus-infected patient. *J Clin Rheumatol.* 2009;15:72–4.
7. Woodward CLN, Hall AM, Williams IG, Madge S, Copas A, Nair D, et al. Tenofovir-associated renal and bone toxicity. *HIV Med.* 2009;10:482–7.
 8. Di Biagio A, Rosso R, Monteforte P, Russo R, Rovetta G, Viscoli. Whole body bone scintigraphy in tenofovir-related osteomalacia: a case report. *J Med Case Report.* 2009;3:8136.
 9. Goicoechea M, Liu S, Best B, Sun S, Jain S, Kemper C, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Clin Infect.* 2008;197:102–8.
 10. Marcotte S, Talbot A, Trottier B. Acute renal failure in four HIV-infected patients: potential association with tenofovir and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2008;19:75–6.