

Síndrome de Fanconi y raquitismo hipofosfatémico asociado al uso de tenofovir en una niña infectada con VIH

Tenofovir-associated Fanconi's syndrome and rickets in a HIV infected girl

Marcela Zúñiga^a, Armando Galindo^a, María Isabel Galaz^b, Maritza Vivanco^{a,c},
Patricio Romero^c, Paulina Balboa^{a,d} y Claudia Torrejón^{a,d}

^aDepartamentos de Pediatría y Cirugía Norte, Universidad de Chile, Hospital Roberto del Río, Santiago, Chile

^bUnidad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Hospital Roberto del Río, Santiago, Chile

^cUnidad de Endocrinología Pediátrica, Universidad de Chile, Hospital Roberto del Río, Santiago, Chile

^dUnidad de Nutrición, Campus Norte, Universidad de Chile, Hospital Roberto del Río, Santiago, Chile

Recibido el 18 de noviembre de 2015; aceptado el 1 de agosto de 2016

Resumen

Introducción: El tenofovir (TDF) es un inhibidor de la transcriptasa reversa análogo de nucleótidos, aunque tiene buena tolerabilidad y alta actividad antirretroviral, su efecto sobre el riñón ha sido un motivo de preocupación. **Objetivo:** Describir el caso de una niña infectada por VIH que presenta síntomas y hallazgos de laboratorio compatibles con un síndrome de Fanconi durante el tratamiento con TDF como parte de su terapia antirretroviral. **Caso clínico:** Niña infectada por el VIH-1, que después de 18 meses con el tratamiento con TDF presentó pérdida de fuerza y dolor de las extremidades inferiores con deterioro funcional. Los hallazgos de laboratorio fueron compatibles con el síndrome de Fanconi. Las radiografías mostraron fractura bilateral de cadera y muñecas. El síndrome de Fanconi se recuperó por completo cuatro meses después del cambio de terapia antirretroviral. **Conclusiones:** Los médicos que prescriben TDF deben estar preparados para detectar signos y síntomas indicativos de disfunción renal y considerar de inmediato el cambio del fármaco a otro antirretroviral.

Abstract

Introduction: Tenofovir (TDF) is an inhibitor of reverse transcriptase nucleotide analogue, although it has good tolerability and high anti-retroviral activity, its effect on the kidney has been a concern. **Objective:** To describe a girl infected with HIV who presented Fanconi syndrome during antiretroviral therapy with TDF. **Clinical case:** We describe a HIV-1-infected girl, who after 18 months treatment with TDF presented loss of strength and pain of the lower extremities with functional impairment. Laboratory findings were consistent with Fanconi syndrome. Radiographs showed bilateral hip fracture and wrists. Full recovery of Fanconi syndrome was achieved four months after changing antiretroviral therapy. **Conclusions:** TDF-prescribing physicians must be prepared to detect signs and symptoms of renal dysfunction and immediately consider switching to another antiviral drug.

Palabras clave:

Tubulopatías renales;
Efectos colaterales
asociados a fármacos;
Raquitismo
hipofosfatémico;
Virus de la inmunodeficiencia humana.

Keywords:

Renal tubulopathies;
Drug-related
side effects;
Hypophosphatemic
rickets;
HIV.

Introducción

La morbimortalidad asociada a la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ha disminuido considerablemente después de la introducción de terapia antirretroviral altamente efectiva. Sin embargo, diversos efectos adversos han sido descritos con el uso de esta terapia por tiempo prolongado¹.

Fumarato de disoproxilo de tenofovir (TDF), es un análogo de nucleótido que bloquea la acción de la transcriptasa reversa². A pesar de su buena tolerancia y alta efectividad antirretroviral, puede provocar un daño renal acumulativo. TDF es eliminado a través de la filtración glomerular y secreción tubular proximal. Alrededor del 20-30% del fármaco es transportado activamente en las células del túbulo renal proximal a través de los transportadores de aniones orgánicos localizados en la membrana basolateral. Posteriormente, el fármaco es secretado al lumen tubular por los transportadores de la membrana apical^{3,4}.

Un reciente análisis sistemático de la literatura mostró una modesta disminución del clearance de creatinina en los pacientes que usaron TDF⁵. Sin embargo, algunos reportes han descrito el desarrollo de disfunción renal sintomática: tubulopatías proximales, osteomalacia, diabetes insípida y falla renal aguda en relación con el uso de este fármaco^{6,7}. La seguridad renal del TDF en niños y adolescentes no ha sido bien documentada, aunque hay reportes esporádicos de toxicidad renal. Sin embargo, Virgano et al. describieron seguridad renal en el tratamiento de TDF después de 96 semanas de su uso en niños^{8,9}.

El objetivo de este reporte es presentar el caso de una niña infectada por VIH con síntomas y hallazgos

de laboratorio compatibles con un síndrome de Fanconi durante el tratamiento con TDF como parte de su terapia antirretroviral.

Caso clínico

Paciente de 11 años, con antecedentes de VIH con-natal, diagnosticada a los 6 años en etapa N3 (categoría clínica N corresponde al niño infectado asintomático y etapa 3 corresponde a inmunodepresión severa). La terapia antirretroviral altamente activa fue iniciada 6 meses más tarde. Presentó baja adherencia al tratamiento, y a los 4 años de iniciado este se confirmó una carga viral elevada. Se realizó genotipificación viral la cual mostró resistencia a los tres antivirales usados. Se decidió cambio de terapia a Kaletra® (lopinavir 80/ritonavir 20) (3,5 ml cada 12 h), abacavir (300 mg cada 12 h) y TDF (300 mg al día), presentado buena adherencia a esta terapia y descenso de cargas virales. Después de 18 meses de iniciada la terapia, presentó pérdida de fuerza y dolor de extremidades inferiores, incapacidad funcional, dificultad en la deglución y pérdida de peso. A su ingreso presentaba un IMC 14,5 el cual está en el percentil 10 (z -1,9) del correspondiente a su edad y una talla/edad z -1,7 DS.

Los estudios de laboratorio mostraron hipofosfemia, fosfatasas alcalinas elevadas, acidosis metabólica, relación calcio/creatinina elevada, una reabsorción tubular de fosfato disminuida, glucosuria y proteinuria (tabla 1). La resonancia nuclear magnética cerebral y la ultrasonografía renal fueron normales. La densitometría ósea mostró una disminución significativa de la densidad mineral ósea.

Tabla 1. Evolución de exámenes de laboratorio

	Basal	2 meses	4 meses
Calcio (mg/dl)	9,6	10,2	9,8
Fósforo (mg/dl)	2,6	5,3	5,3
Fosfatasas alcalinas U/l	660	275	292
Creatinina(mg/dl)	0,9	0,87	0,68
NaCl/KCl/Cl (mEq/l)	139/3,6/103		139/4,2/103
Ph-HCO ₃ mg/dl-BE	7,31-19- -6,2	7,3-21,5- -1,9	7,35-22- -1,9
Razón calcio/creatinina urinaria	0,8	0,08	0,2
TRP %	55%	94%	94%
Calcio-fósforo urinario	94/83	12/104	32/46
Creatinina urinaria (mg/dl)	104	183	102
PTH (pg/ml)	25,9	25,9	
Vitamina 25 OH (ng/ml)	15,4		88,5
Glucosuria- proteinuria	+	-	-

PTH: paratohormona; TRP: reabsorción tubular proximal.



Figura 1. Fracturas bilaterales de cadera y muñecas.

Ante esto se planteó una acidosis tubular renal proximal (síndrome de Fanconi) y un raquitismo hipofosfatémico secundario. Se inició tratamiento con fósforo (40 mg/kg/día), vitamina D (1.000 U día), bicarbonato de sodio 1 g cada 6 h. Se mantuvo la terapia antirretroviral y se citó a control. La paciente regresó 4 meses más tarde refiriendo dolor a la marcha y ensanchamiento de las muñecas, manteniendo su estado nutricional. Las radiografías mostraron fracturas bilaterales de caderas y muñecas (figura 1).

El caso fue presentado al comité de sida pediátrico, quienes consideraron que el TDF habría causado la tubulopatía secundaria y se cambió la terapia a Kaletra® (lopinavir/ritonavir) (280 mg cada 12 h), y raltegravir (200 mg cada 12 h), manteniendo la terapia para su tubulopatía. Simultáneamente se realizó osteosíntesis de caderas y tratamiento ortopédico de las fracturas de muñecas. Dos meses posterior al cambio de terapia la paciente aumentó de peso (4 kg) alcanzando un IMC entre p25 a 50 (z-0,5 y 0), los exámenes mostraron mejoría de la hipofosfatemia, orina completa normal, reabsorción tubular de fosfato y la relación calcio/creatinina normal. Reanudó la marcha 2 meses después de la cirugía.

El síndrome de Fanconi se recuperó completamente 4 meses después del cambio de terapia antirretroviral y su estado nutricional se mantiene dentro de la curva normal.

Discusión

Nuestra paciente presentó un síndrome de Fanconi y raquitismo hipofosfatémico con múltiples fracturas secundarias al tratamiento con TDF. El síndrome de Fanconi es una disfunción generalizada del túbulo proximal renal, se caracteriza principalmente por hipofosfatemia debido a fosfatúria, glucosuria renal (sin hiperglucemia), aminoaciduria y proteinuria tubular de bajo peso molecular. También puede existir acidosis metabólica hipoclorémica leve (bicarbonato 3 15 meq/l), hipovolemia con poliuria, polidipsia e hipocalcemia¹⁰.

La etiología del síndrome de Fanconi incluye enfermedades hereditarias y adquiridas. Las condiciones genéticas asociadas a este síndrome incluyen enfermedad de Dent, cistinosis, tirosinemia tipo 1, galactosemia, enfermedad de Wilson, síndrome Lowe, intolerancia hereditaria a la fructosa y miopatías mitocondriales. Las causas adquiridas son secundarias a medicamentos y a metales pesados. Entre los medicamentos se incluyen fármacos anticancerígenos (cisplatino, ifosfamida), fármacos antivirales (adefovir, cidofovir y tenofovir), antibióticos (gentamicina, tobramicina y amikacina), anticovulsivante (ácido

valproico) y los secundarios a metales pesados plomo, mercurio y cadmio¹⁰⁻¹².

En pacientes con VIH, la causa principal de síndrome de Fanconi es el uso de fármacos, principalmente TDF y otros análogos de nucleósidos¹³.

Ha habido escasos casos publicados de síndrome de Fanconi en niños tratados con TDF, reportándose una incidencia entre 0,5-2%^{8,9,14}. Los casos descritos han usado además un inhibidor de proteasas (ritonavir) dentro de la terapia antirretroviral altamente activa, como es el caso de nuestro paciente. El ritonavir puede causar aumento en los niveles plasmático de algunos fármacos tales como el TDF lo que puede favorecer su toxicidad^{4,15}.

Los mecanismos patogénicos que involucran el efecto del TDF en el riñón no se conocen bien, algunos sugieren que la acumulación del fármaco en los túbulos proximales sería un mecanismo clave dada su afinidad por el transportador de aniones orgánico (OAT1)¹⁶. Otros estudios sugieren que podría haber factores genéticos que favorecerían este daño, como la afinidad a diferentes proteínas renales¹⁷. Estudios recientes han mostrado que el estrés oxidativo, la inflamación, la insuficiencia renal crónica, la diabetes, la malnutrición y la prescripción simultánea de otros fármacos (didanosina e inhibidores de proteasas) pueden facilitar la nefrotoxicidad^{18,19}.

En cuanto al tiempo de aparición de los síntomas, algunas publicaciones han mostrado que el síndrome de Fanconi se presenta en promedio dentro de 10 meses (1-24 meses) después de la introducción del TDF, el tiempo observado en nuestra paciente fue de 18 meses.

Secundaria, a la fosfaturia del síndrome de Fanconi, se desarrolló en la paciente hipofosfatemia y un raquitismo hipofosfatémico. El raquitismo en sí es la deficiencia en la mineralización del tejido osteoide (tejido nuevo no mineralizado)^{20,21}. La acumulación de tejido óseo no mineralizado lleva al debilitamiento del hueso en las zonas que soportan peso y a las alteraciones clínicas y radiográficas observadas en nuestro paciente. El raquitismo hipofosfatémico compromete principalmente al fósforo y esto se puede deber a un déficit en la absorción a nivel gastrointestinal o por pérdidas renales como en nuestro caso.

No existe un tratamiento específico para el síndrome de Fanconi. La medida principal de tratamiento es la suspensión del fármaco implicado. Nuestra paciente se recuperó 3 meses después de interrumpir la terapia,

lo que es consistente con los datos de la literatura¹⁵. En este caso el síndrome de Fanconi secundario a TDF tuvo un buen pronóstico; sin embargo también se ha descrito daño renal irreversible algunos meses postinicio de terapia²².

Tampoco existe un marcador sensible y específico del daño renal por TDF, aparentemente la excreción aumentada de fosfato sería el marcador más sensible de la disfunción tubular. En un estudio suizo la fosfaturia se presentó en 40-50% de los pacientes con TDF, versus 25% de pacientes con otros antirretrovirales y 4% de paciente no tratados²³.

Considerando que un número reducido de antirretrovirales pueden usarse en niños, es difícil remover el TDF de la terapia combinada, por lo cual los médicos que prescriben este medicamento deben estar alerta a detectar síntomas y signos sugerentes de disfunción renal y de presentarse plantear cambio de la terapia con prontitud para evitar mayores efectos colaterales.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecimientos a Dra. Loreto Ceroni.

Referencias

1. Cooper RD, Tonelli M. Renal disease associated with antiretroviral therapy in the treatment of HIV. *Nephron Clin Pract.* 2011;118:c262-8.
2. Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. [consultado Jul 2014]. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
3. Palacios R, Hidalgo C, Ríos MJ, et al. Effectiveness and safety of simplification from tenofovir-lamivudine (TDF-3TC) to tenofovir-emtricitabine (TDF-FTC) co-formulation (Truvada) in virologically suppressed HIV-infected patients on HAART. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28:399-402.
4. Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDS.* 2008;22:99-103.
5. Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2010;51:496-505.
6. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:804-17.
7. Woodward CL, Hall AM, Williams IG, et al. Tenofovir-associated renal and bone toxicity. *HIV Med.* 2009;10:482-7.
8. Viganò A, Zuccotti GV, Martelli L, et al. Renal safety of tenofovir in HIV-infected children: a prospective, 96-week longitudinal study. *Clin Drug Investig.* 2007;27:573-81.
9. Viganò A, Bedogni G, Manfredini V, et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in vertically HIV infected children, adolescents and young adults: a 60-month follow-up study. *Clin Drug Investig.* 2011;31:407-15.
10. Gregory MJ1, Schwartz GJ. Diagnosis and treatment of renal tubular disorders. *Semin Nephrol.* 1998;18:317-29.
11. Hall AM, Bass P, Unwin RJ. Drug-induced renal Fanconi syndrome. *Q J Med.* 2014;107:261-9.
12. Knights MJ, Finlay E. The effects of sodium valproate on the renal function of children with epilepsy. *Pediatr Nephrol.* 2014;29:1131.
13. James CW, Steinhaus MC, Szabo S, Dressier RM. Tenofovir-related nephrotoxicity: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2004;24:415-8.
14. Papaleo A, Warszawski J, Salomon R, et al. Increased beta-2 microglobulinuria in human immunodeficiency virus-1-infected children and adolescents treated with tenofovir. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:949-51.
15. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot JS, et al. Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients. *AIDS.* 2004;18:1074-6.
16. Nessim S. Les complications du traitement antirétroviral hautement actif, du point de vue de la néphrologie. *Nephrol Conf Sci.* 2005;6:1-6.
17. Kiser JJ, Aquilante CL, Anderson PL, King T, Carten M, Fletcher C. Clinical and genetic determinants of intracellular tenofovir diphosphate concentrations in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;1:298-303.
18. Ramamoorthy H, Abraham P, Isaac B. Preclinical efficacy of melatonin in the amelioration of tenofovir nephrotoxicity by the attenuation of oxidative stress, nitrosative stress, and inflammation in rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2014;27:1-13.
19. Tourret J, Deray G, Isnard-Bagnis C. Tenofovir effect on; the kidneys of HIV-infected patients: a double-edged sword. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:1519-27.
20. Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet.* 2003;362:1389-400.
21. Imel E, Econs M. Approach to the hypophosphatemic patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:696-706.
22. Karras A, Lafaurie M, Furco A, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1070-3.
23. Hall AM, Edwards SG, Lapsley M, et al. Subclinical tubular injury in HIV-infected individuals on antiretroviral therapy: a cross-sectional analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:1034-42.