

NECROSIS AVASCULAR DE CABEZA Y CUELLO DE FÉMUR EN UN PACIENTE CON SIDA

MARIA F. VILLAFÑE¹, MARCELO E. CORTI¹, MIGUEL CANDELA^{1, 2},
RAUL PEREZ BIANCO^{1, 2}, MIGUEL TEZANOS PINTO^{1, 2}

¹Fundación Argentina de la Hemofilia; ²Academia Nacional De Medicina, Buenos Aires, Argentina.

Resumen La osteonecrosis avascular (ONA) es una complicación que se describe con frecuencia creciente en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo-1 (HIV-1). En su localización más común compromete la cabeza y cuello del fémur con dolor e impotencia funcional, en una o ambas caderas. Su etiología es multifactorial y la terapia antirretroviral de alta eficacia (HAART) con inhibidores de proteasa (IP) puede estar relacionada con la patogenia. En su evolución puede requerir el reemplazo total de la cadera con la colocación de una prótesis. Se presenta un paciente hemofílico, HIV-1 seropositivo, que desarrolló una ONA bilateral de cabeza y cuello de fémur mientras se encontraba bajo HAART.

Palabras clave: necrosis avascular, hemofilia, HIV-1

Abstract **Avascular osteonecrosis of femoral head and neck in an AIDS patient.** Avascular osteonecrosis (AON) has increased in the last few years in patients infected with the human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1). The most commonly affected bone is the femoral head and neck. Frequently these bilateral and clinical findings include moderate to severe pain and functional impotence of the affected joints. The etiology is multifactorial and highly active antiretroviral therapy (HAART) with protease inhibitors (PI) is probably related to its development. In the evolution, a total hip replacement may be needed. We present an hemophilic patient with AIDS, who developed a bilateral AON of the femoral head and neck during HAART.

Key words: avascular necrosis, hemophilia, HIV

La osteonecrosis avascular (ONA) de cabeza y cuello de fémur ha sido descrita en ocasiones, en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo-1 (HIV-1). Diversas etiologías se asocian con el desarrollo de ONA; entre ellas se citan las hemoglobinopatías y el uso de esteroides sistémicos, así como el síndrome de anticuerpos antifosfolípido. En pacientes con enfermedad HIV/SIDA, la ONA se describe como una complicación asociada al uso de terapia antirretroviral de alta eficacia (HAART, por sus siglas en inglés), especialmente en aquellos sujetos que reciben esquemas con inhibidores de la proteasa (IP). Recientemente se ha incrementado la incidencia de ONA y osteoporosis en pacientes con sida, asociada con los desórdenes metabólicos que provoca el uso de drogas antirretro-

virales (hiperglucemia, hiperuricemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y acidosis láctica).

Se presenta un paciente hemofílico, HIV-1 seropositivo, que desarrolló una ONA bilateral de cabeza y cuello de fémur después de haber iniciado la HAART.

Caso clínico

Paciente varón de 22 años, con hemofilia A severa, HIV-1 positivo, HCV reactivo, sin antecedentes de adicción a drogas intravenosas o alcohol. En 1993 presentó episodio de criptococosis diseminada, en 1994 se le diagnostica neumocistosis extrapulmonar y en 1995, toxoplasmosis cerebral. La terapéutica para estas infecciones oportunistas consistió en tratamiento de inducción, con el agregado de esteroides para la criptococosis y toxoplasmosis y profilaxis secundaria en todos los casos. Presentó recuperación sin secuelas de todas estas complicaciones. En septiembre de 1997 con una carga viral plasmática de 141 000 copias/mL (RT-PCR) y recuento de linfocitos T CD4+ de 6 células/μL (1%), comenzó HAART con lamivudina (3TC) 300 mg/día, estavudina (d4T) 60 mg/día e indinavir (IDV) 2 400 mg/día.

En octubre de 1997, luego de un mes de iniciar HAART con buena tolerancia y adherencia, el laboratorio de rutina era normal, excepto la velocidad de sedimentación globular

Recibido: 20-VIII-2003

Aceptado: 19-XI-2003

Correspondencia: Dra. María F. Villafañe, Colpayo 55, 1405 Buenos Aires, Argentina.

Fax: (54-11) 4963-1755

e-mail: mfioti@intramed.net.ar



Fig. 1.- RMN de ambas caderas: Imágenes líticas y rarefacción ósea bilateral con sinovitis de cadera izquierda.

(54 mm) y la carga viral plasmática descendió a 5 800 copias/mL.

En diciembre de 1997, luego de tres meses de tratamiento consulta por dolor e impotencia funcional en ambas caderas, a predominio del lado derecho. La radiografía simple mostró imágenes osteolíticas con rarefacción ósea de la cabeza y cuello de fémur e irregularidades en los bordes del cótilo, especialmente del lado derecho. La resonancia magnética nuclear (RMN) mostró ONA de ambas caderas con signos de sinovitis en la cadera izquierda (Fig. 1). La detección de anticuerpos antifosfolípido y anticardiolipina resultó negativa. Inició tratamiento fisiátrico y se indicó antiinflamatorios no esteroides (AINES) con buena respuesta clínica. Continuó con el mismo régimen de fármacos antirretrovirales. En el último examen de laboratorio de control, realizado en abril de 2003, la carga viral fue de 5300 copias/mL y el recuento de linfocitos TCD4+ de 337 células/μL (21%).

Discusión

La introducción de la HAART ha tenido un impacto beneficioso en la supervivencia de los pacientes con enfermedad HIV/SIDA. Sin embargo, a medida que aumenta el número de pacientes tratados y se prolonga el tiempo de seguimiento, también se incrementa la frecuencia de efectos adversos relacionados con el uso de estos fármacos¹. Los eventos adversos más frecuentes son la lipodistrofia, la lipoatrofia, y los trastornos meta-bólicos².

La ONA es una complicación asociada a la infección por HIV-1 que ha sido descrita, en forma esporádica, desde los últimos años de la década del '80. Timpone y col³ comprueban una prevalencia de ONA en pacientes que reciben IP, como el caso que se presenta, de 8/600 pacientes. El área comprometida con mayor frecuencia es la cabeza femoral; sin embargo, también fue descrita la necrosis de cabeza de húmero, de cóndilo femoral, de tibia proximal y de los pequeños huesos de la mano.

Diversas condiciones clínicas se asocian con el desarrollo de ONA; entre ellas se incluyen lupus eritematoso sistémico, tratamiento con corticoides, alcoholismo,

hipercoagulabilidad, trauma vascular, dislipidemia y presencia de anticuerpos antifosfolípido y anticardiolipina. La hiperlipidemia (o el uso de fármacos hipolipemiantes), así como el uso de testosterona o esteroides anabólicos también se asocian con el desarrollo de ONA en pacientes HIV positivos^{4, 5, 6}. Sin embargo, Johns y col⁷ en un trabajo donde incluyeron a tres pacientes con ONA, de una población total de 700, concluyeron que ninguno de ellos tenía factores predisponentes para el desarrollo de esta patología, pero eran HIV-1 seropositivos.

La hemofilia es una causa rara de necrosis avascular de fémur, con una incidencia menor del 3% en algunas series⁸.

Antes del uso extendido de la HAART, la infección por HIV-1 se asoció como factor predisponente para el desarrollo de ONA^{3, 4, 5}; sin embargo, en los últimos 5 años, algunos estudios de casos y controles concluyeron que no hay una asociación específica entre el desarrollo de ONA y uso de HAART⁹. En estos estudios, la causa más frecuentemente asociada ha sido el uso previo de corticoesteroides, aun en tratamientos cortos como para la neumonía por *Pneumocystis carinii*^{10, 11}. Nuestro paciente recibió corticoesteroides en ocasión de haber presentado complicaciones oportunistas como la criptococosis y la toxoplasmosis cerebral. Jimeno y col¹² observaron sólo 2 casos de ONA en una población de 500 pacientes HIV-1 seropositivos. Uno de ellos recibía HAART, que consistía en d4T, 3TC e indinavir, igual que el paciente que se presenta, por un período de 9 meses previos a la instalación de dolor en la región del trocánter izquierdo. La carga viral en el momento del inicio de la sintomatología era menor a 200 copias/mL y el recuento de linfocitos T CD4+ era de 63 células/μL. Los valores del hemograma, coagulograma y hepatograma se encontraban dentro de parámetros normales, igual que en el caso que se presenta, pero el test de anticuerpos anticardiolipina resultó positivo. La RMN confirmó el diagnóstico de ONA de ambas caderas. El otro paciente no recibía HAART, el hemograma, coagulograma y recuento de lípidos estaban dentro de parámetros normales y el recuento de linfocitos T CD4+ era de 135 células/μL. La radiografía simple de ambas caderas mostró necrosis avascular subcondral con imágenes quísticas y esclerosis de ambas cabezas de fémur, al igual que el paciente que se presenta. Este caso no respondió al tratamiento con AINES y 3 años después se efectuó reemplazo de cadera con excelente evolución. Los autores concluyen señalando que las anomalías metabólicas asociadas al tratamiento con IP, pueden ser un factor de riesgo, pero habría otros mecanismos involucrados en la patogénesis de la ONA en estos pacientes. En este sentido, otras causas predisponentes podrían ser los fenómenos de vasculitis inducidos por el propio HIV-1, mecanismos inmunológicos, factores metabólicos y alteraciones circulatorias.

Más recientemente, Miller y col¹³ efectuaron el diagnóstico de ONA de cabeza de fémur en 15 de 339 pacientes HIV-1 seropositivos asintomáticos a través de la RMN. La prevalencia de osteonecrosis en este estudio fue de 4.4%. Los autores señalan que 14 de estos 15 pacientes presentaban anticuerpos anticardiolipina.

Hasta el momento, el valor de los estudios de diagnóstico en pacientes asintomáticos es limitado; sin embargo, aquellos pacientes con diagnóstico de ONA unilateral deben ser evaluados de la cadera contralateral, ya que el compromiso bilateral es frecuente, como en nuestro caso¹⁴.

El paciente que se presenta recibió HAART, que incluye indinavir, un IP, por más de 4 años, con buena respuesta clínica, virológica e inmunológica. Sus parámetros de laboratorio son normales y la investigación de anticuerpos anticardiolipina y antifosfolípido es negativo. La ONA permanece estable hasta el momento.

En conclusión, la etiología de la ONA en pacientes con sida puede ser multifactorial y el tratamiento antirretroviral puede estar relacionado con su desarrollo. Consideramos que en nuestro paciente, esta complicación pudo estar asociada a diversos factores que incluyen vasculitis y eventos trombóticos relacionados con la infección crónica por HIV-1, el uso de HAART con IP o el antecedente del tratamiento con corticoides¹⁵.

Con el uso extendido del tratamiento antirretroviral, la aparición de complicaciones óseas y articulares se irá incrementando. Son necesarios nuevos estudios clínicos y de laboratorio para determinar mejor las causas y los factores de riesgo, así como los mecanismos para evitar estas complicaciones.

Bibliografía

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Eng J Med* 1998; 338: 853-60.
2. Carr A, Samaras K, Burton S, Cooper DA. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: F51-F58.
3. Timpone J, Fluhme D, Nascone J, Evans B, Kumar P. Avascular necrosis in HIV + patients: a possible link to protease inhibitors. 6th *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Chicago, 1999 [Abstract 680].
4. Belmonte MA, García-Portales R, Domenech I, Fernandez-Niebro A, Camps MT, de Ramon E. Avascular necrosis of bone in human immunodeficiency virus infection and antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1993; 20: 1425-8.
5. Chevalier X, Larger-Piet B, Hernigou P, Gherardi R. Avascular necrosis of the femoral head in HIV-infected patients. *J Bone Joint Surg (Br)* 1993; 75: 160.
6. Gerster JC, Camus JP, Chave JP, Koeger AC, Rappoport G. Multiple site avascular necrosis in HIV infected patients. *J Rheumatol* 1991; 18: 300-2.
7. Johns DG, Gill MJ. Avascular necrosis in HIV infection. *AIDS* 1999; 13: 1997-8.
8. Paton RW, Evans DI. Silent avascular necrosis of the femoral head in haemophilia. *J Bone Joint Surg Br* 1998; 70: 737-9.
9. Usher BW Jr, Friedman RJ. Steroid-induced osteonecrosis of the humeral head. *Orthopedics* 1995; 18: 47-51.
10. Scribner AN, Troia-Cancio PV, Cox BA, Marcantonio D, Hamid F, Keiser P, et al. Osteonecrosis in HIV: A case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 2000; 25: 19-25.
11. Glesby MJ, Hoover DR, Vaamonde CM. Osteonecrosis in patients infected with human immunodeficiency virus; a case-control study. *J Infect Dis* 2001; 184: 519-23.
12. Jimeno A, Moltó J, Mirete S, Padilla S, Gutierrez F, Masiá M, et al. Avascular necrosis in infected patients. 7th *European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection*. Lisboa, 1999. [Abstract 1004].
13. Miller KD, Massur H, Jones EC, Joe GO, Rick ME, Kelly G, et al. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. *Ann Intern Med* 2002; 137: 17-24.
14. Plate AM, Boyle BA. Review of avascular necrosis and HIV. *AIDS read* 2000; 10: 570-3.
15. Rademaker J, Dobro JS, Solomon G. Osteonecrosis and human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol* 1997; 24: 601-4.

To live is to change, and to be perfect is to have changed often.

Vivir es cambiar, y ser perfecto es haber cambiado a menudo.

Cardinal John Henry Newman (1801-1890)

The development of Christian Doctrine, 1834