

SINDROM LIPODISTROFIC ASOCIAT CU OSTEONECROZĂ LA O ADOLESCENTĂ INFECTATĂ CU HIV

C. Chiriac¹, Prof. dr. R. Pascu¹, I. Kezdi¹, A. Balint³, M. Dobreanu², A. Incze¹, D. Părvu⁴, V. Căreianu⁵

¹UMF Tg Mureș - Clinica Boli Infecțioase

²UMF Tg Mureș - Laboratorul de Biologie Moleculară

³Clinica Ortopedie II, Spitalul Clinic Județean de Urgență Tg. Mureș

⁴Laborator Boli Infecțioase, Spitalul Clinic Județean de Urgență Tg. Mureș

⁵Clinica de Radiologie și Imagistică Medicală, Spitalul Clinic Județean de Urgență Tg. Mureș

Cuvinte cheie

osteonecroza, sindrom lipodistrofic, HAART, infecția HIV

Introducere: HAART a crescut semnificativ durata de viață a pacienților infectați cu HIV, totodată a generat noi patologii de o complexitate deosebită, incomplet elucidate: patologia mitocondrială, tulburările metabolismului glucido-lipidic, sindromul lipodistrofic, osteopenia/osteonecroza. **Obiectiv:** se prezintă cazul unei paciente seropozitive HIV, cu sindrom lipodistrofic și osteonecroza capului femural. **Material și metodă:** analiza complexă a caracteristicilor demografice, clinice, a factorilor de risc asociați cu terapia HAART, care au generat un sindrom lipodistrofic și osteopenia, respectiv osteonecroza capului femural, la o adolescentă infectată cu HIV. **Rezultate:** pacienta M.A., în vârstă de 17 ani, în stadiul SIDA, prezintă o patologie asociată complexă: tumoră frontală dreaptă operată, meningoencefalită cu *Cryptococcus neoformans*, sindrom de hipertensiune intracraniană intermitent, epilepsie simptomatică, tuberculoză pulmonară. Valoarea medie a limfocitelor TCD4 este de 332/mm³. Expunerea la inhibitori nucleozidici de reverstranscriptază (INRT) și inhibitori de protează (IP) este de 60 luni. Din decembrie 2006 acuză dureri și impotență funcțională la nivelul articulațiilor humerale și articulația soldului drept. Radiografiile osoase seriate, osteodensitometria (DEXA) consultul ortopedic, au stabilit diagnosticul de osteopenie, necroză aseptică a capului femural (NACF) drept, stadiul I. Factorii de risc asociați au fost: hiperlipidemia (valoarea medie a trigliceridelor: 196mg/dl, a colesterolemiei totale: 229mg/dl), expunere la corticoterapie: în medie 2 luni.

Concluzii: osteonecroza corelată cu infecția HIV se constituie ca o complicație emergentă, cu incidența în creștere, asociată cu factori de risc specifici: hiperlipidemia asociată cu terapia antiretrovirală, expunerea la corticosteroizi.

The syndrome of lipodystrophy associated with osteonecrosis in an adolescent infected with HIV

introduction: HAART significantly increased the lifespan of a patients infected with HIV and at the same time it generated new pathologies of increased complexity and not completely elucidated: mitochondrial pathology, disorders of the glucido-lipid metabolism, lipodystrophy syndrome, osteopenia/osteonecrosis.

Objective: it is presented the case of an HIV seropositive patient with lipodystrophy syndrome and osteonecrosis of the femur.

Material and method: a complex analysis of demographic and clinical characteristics of risk factors associated with the HAART therapy, which generated the lipodystrophy syndrome and osteopenia, correspondingly the osteonecrosis of the femur in a female adolescent infected with HIV

Results: M.A., a 17 year old patient diagnosed with AIDS presents a complex associated pathology: frontal right operated tumor, meningoencephalitis with *Cryptococcus neoformans*, syndrome of intermittent intracranial hypertension, symptomatic epilepsy, pulmonary tuberculosis.

The mean value of TCD4 lymphocytes is 332/mm³. The exposition time to nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) and protease inhibitors (PI) is of 60 months. Starting from December 2006 the patient complained of aches and pains and functional impotence at the articulation level of the humerus and right hip.

As a result of seriate bone radiography, osteodensitometry (DEXA) and orthopedic examination the diagnosis of osteopenia, 1st stage aseptic necrosis of the right femur (ANF) was set up. The associated risk factors were: hyperlipidemia (the mean value of triglycerides was 196mg/dl and the total value of cholesterol: 229mg/dl) and exposition to corticotherapy for an average of 2 months.

Conclusions: Osteonecrosis correlated with HIV infection appears as an emergent complication with an increasing incidence associated with specific risk factors like hyperlipidemy associated with antiretroviral therapy and exposition to corticosteroids.

Keywords

osteonecrosis, lipodystrophy syndrome, HAART, HIV infection

Introducere:

Terapia antiretrovirală înalt activă (HAART) a modificat profund prognosticul infecției HIV care a devenit o boală tratabilă, ca multe alte boli cronice.

Prelungirea supraviețuirii pacienților infectați HIV a relevat un spectru patologic nou corelat nu numai cu virusul HIV, dar și cu reacțiile adverse la terapia combinată antiretrovirală. În acest spectru un rol foarte important îl ocupă leziunile specifice de organ și tulburările metabolice care reunesc hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, insulinorezistența, lipodistrofia.

În acest context, interesul pentru manifestările osteoarticulare asociate cu infecția HIV, a crescut considerabil în ultimii ani.

Osteonecroza (ON) –necroza avasculară, necroza aseptică, se definește prin moartea țesutului osos, in situ, consecință a tulburărilor circulatorii la nivelul țesutului osos subcondral. Este o boală osoasă și vasculară cauzată de diminuarea fluxului sanguin osos, apare mai frecvent la nivelul femurului, dar poate afecta și humerusul, genunchiul, oasele mâinilor. Se diferențiază de osteopenie - reducerea densității mineral - osoase(DMO)și respectiv osteoporoză - pierderea de țesut osos^{2,3,4,5}.

Remodelarea osoasă este dependentă de integ-

ritatea activității a două tipuri majore de celule osoase: osteoblastele care sintetizează țesutul osos și osteoclastele care distrug osul îmbătrânit. Echilibrul între numărul și activitatea osteoclastelor și a osteoblastelor este crucial în determinarea masei osoase, care este în relație directă cu fragilitatea osoasă și riscul de fractură.⁷

Tulburările vascularizației țesutului osos subcondral duc la moartea osteoblastelor și posibil la moartea țesutului osos.^{2,3}

Fluxul sanguin osos este perturbat de o serie de factori de risc de "categoria 1": abuzul de alcool, expunerea la corticoterapia sistemică, tulburările de coagulare, anemia cronică. Factorii de risc din categoria 2 includ: anomalii biologice generate de sindromul lipodistrofic: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, diabetul.^{1,2,4}

Asocierea între osteonecroza și infecția HIV s-a raportat încă din anii 1990. Odată cu introducerea terapiei HAART, incidența osteonecrozei este în creștere. Unele studii raportează o creștere de la 0,08% la 1,33%.⁷ Utilizând RMN ca metodă screening, la o cohortă de 339 pacienți seropozitivi HIV asimptomatici se descoperă ca 4% prezintă osteonecroză⁹. Studii de histomorfometrie la un lot de pacienți infectați HIV constată că o serie de parametri sunt semnificativ mai scăzuți la aceștia decât la grupul control⁷. Amiel et al^[cit de 7].

analizează densitatea mineral-osoasă la un lot de 48 pacienți seropozitivi naivi comparativ cu 49 pacienți seropozitivi HIV tratați cu inhibitori de protează, 51 pacienți infectați HIV fără inhibitori de protează și 81 indivizi - grupul de control, non infectați HIV. Rezultatele au arătat o scădere semnificativă a densității mineral-osoase la toți pacienții infectați HIV, comparativ cu grupul control. Keruly et al⁸ raportează 15 cazuri de necroza avasculară a capului femural la pacienți infectați HIV.

Se prezintă cazul unei adolescente în vârstă de 18 ani care a fost confirmată cu infecția HIV în anul 2002, transmiterea infecției HIV realizându-se pe cale parenterală.

În antecedente, pacienta a prezentat tumoră a

lobului frontal drept, de etiologie neprecizată (a ridicat suspiciunea de sindrom de imunodeficiență), operată în anul 2002. Post-operator a dezvoltat epilepsie simptomatică cu crize focale cu generalizare secundară, care necesită tratament cronic cu anticonvulsivante și în prezent.

În anul 2006 a fost diagnosticată cu tuberculoză pulmonară cu *Mycobacterium tuberculosis* izolat în cultura din spută, pentru care a urmat terapia specifică antituberculoasă timp de 12 luni.

În anul 2007 evoluează cu meningoencefalită cu *Cryptococcus neoformans* după care dezvoltă un sindrom intermitent de hipertensiune intracraniană care necesită terapie sistemică și cu corticosteroizi. În aceeași perioadă, pacienta se confruntă cu o metropatie hemoragică disfuncțională controlată cu

| | |
|---|---|
| Sex | Feminin |
| Mediul | Urban |
| Data nașterii | 1989 |
| Primul test HIV pozitiv | 2001(herpes zoster?) |
| Data luării în evidență | 2002 |
| Calea de transmitere a infecției HIV | Parenterală |
| Stadializare clinico-imunologică (CDC) | C3 |
| CD4 cel/mmc - Baseline (2002) - La momentul diagnosticului NA CF(2007) | 4 630 |
| Viremia -RNA – HIV copii/ml - Baseline (2002) - La momentul diagnosticului NACF (2007) | 153460 <400 |
| TARV (durata) - expunere la INRT - expunere la INNRT - expunere la IP | 5 ani 5 ani - 4 ani |
| Perioada de expunere la infecția HIV | 6 ani |
| Boli asociate /oportuniste definitorii SIDA | Tumoră lob frontal drept Tuberculoză pulmonară Meningoencefalită cu <i>Cryptococcus neoformans</i> Pneumonii bacteriene recurente Hepatită cronică AgHBs+ |

Tabel I Caracteristici demografice și clinice:

| | |
|--------------------------------------|-----------|
| Trigliceridemie (val medie - mg/dl) | 198 |
| Colesterolemie (val medie - mg/dl) | 229 |
| Anticorpi anticardiolipinici (U/ml) | 8,8 |
| Corticoterapie sistemică | 2 luni |
| Metropatie hemoragică disfuncțională | 2006/2007 |
| Indice masă corporală | 20,5 |
| Zidovudina | 36 luni |
| Stavudina | 3 luni |
| Didanozina | 3 luni |
| Indinavir | 3 luni |
| Ritonavir | 15 luni |
| Atazanavir | 12 luni |
| Pancreatită acută toxică post ARV | 2002 |
| Nevrită periferică post ARV | 2002 |
| Anemie post ARV | 2002 |

Tabel II Factori de risc potențiali pentru NACF

terapia cu dydrogesteronum (consult ginecologic și endocrinologic).

Clinic se remarcă lipohipertrofia tronculară, cu lipoatrofia memebrelor superioare și inferioare, biologic, valoarea medie a trigliceridelor a fost de 196mg/dl, colesterolemia totală, a înregistrat valoare medie de 229mg/dl.

Istoricul terapiei ARV: în momentul confirmării infecției HIV pacienta prezintă o valoare foarte scăzută a limfocitelor CD4: 4celule/mm³ și o viremie de 153460copii/ml fiind încadrată clinic-imunologic în stadiul C3.

În iunie 2002 s-a inițiat terapia aniretrovirală cu Combivir și Nelfinavir. După 2 luni de terapie dezvoltă anemie, s-a continuat terapia cu Stavudină + Didanozină asociat cu Indinavir, asociere la care dezvoltă nevrită periferică, pancreatită formă clinică medie. Se instituie în continuare tratament cu Trizivir (și în perioada terapiei antituberculoase). În prezent terapia antiretrovirală constă Abacavir + Epivir + Atazanavir boostat cu Ritonavir. În toată această perioadă evoluția imunologică și virusologică a fost favorabilă: s-a obținut restaurarea funcțiilor imunologice – valoarea medie CD4: 332mm³ și deprimarea viremiei la valori nedetectabile: <400copii/ml.

La 6 ani de la diagnosticul infecției cu HIV și cu un istoric de 5 ani de terapie antiretrovirală combinată, în decembrie 2006, pacienta relatează dureri articulare progresive la nivelul articulațiilor mari, mai accentuate la nivelul articulației coxo-



Figura 1 Deformarea capului femural drept, zone de osteocondensare și osteoporoză, osteocleroza sprâncenei cotiloidiene

femorale drepte.

Examenul clinic local constată mers șchiopătat, dificil, mișcări pasive și active limitate, dureroase la nivelul șoldului drept și dureri la presiunea marelui trohanter.

Evoluția clinică: durerile osoase difuze și dizabilitățile legate de mers prin afectarea articulației coxofemorale drepte, progresive, au ridicat suspiciunea unei afecțiuni osteoarticulare generate de perturbări ale metabolismului osos.

Diagnosticul de osteonecroză a capului femural drept s-a realizat coroborând manifestările clinice cu examene radiologice convenționale, consulturile endocrinologice, ortopedice, reumatologice.

Densitatea mineral osoasă, apreciată prin metoda DEXA (Dual Energy X – Ray Absotimetri) a fost compatibilă cu diagnosticul de osteopenie. Scorul T (care reprezintă numărul deviațiilor standard ale DMO pacient, față de peak-ul masei osoase a unui adult tânăr, sănătos de același sex) a fost la nivelul. L1-L2-L3,- 2, 17, la nivelul colului femural drept - 0,20.

- *Consult endocrinologic*: metropatie hemoragică disfuncțională. Osteomalacie
- *Consult reumatologic*: Osteonecroză aseptică a capului femural (NACF) drept decompensată algic și funcțional cu indicație de protezare.
- *Consult ortopedic*:
 - ianuarie 2007-NACF dr. stadiul I
 - iunie 2007- NACF stadiul V, se recomandă protezarea articulației coxofemorale dr. și cu acordul familiei se programează pentru intervenția chirurgicală în ianuarie 2008.
- Examenul ecografic al lojei tiroidiene: fără

modificări, fără hipertrofia glandelor paratiroide.

- *Calcemie*: 8,85mg/dl (n:9-11)
- *Magneziemie*: 1,92mg/dl (n:1,6-2,6)
- *Fosforemia*: 2,68mg/dl (2,70-4,59)
- *Dozare parathormon* (PTH): 18,04pg/ml (n:15-65pg/ml)
- *Anticorpi anticardioplinici*: 8,8u/ml

Radiografii standard ale articulațiilor coxofemorale, humerale au evidențiat iregularități ale capului femural drept.

La recomandarea specialistului endocrinolog, pacienta a urmat tratament de fond cu Alfa D3, calciu, antiinflamatoare nesteroidiene, dydrogesteronum, fără rezultate semnificative.

Discuții:

Cazul prezentat confirmă complexitatea manifestărilor asociate infecției HIV, în era HAART, la adolescenți.

ON, o boală cu consecințe severe, nu are în prezent o terapie eficientă, stipulată în ghidurile de management al bolii HIV.

În literatura de specialitate cauzele producerii ON, la pacienții infectați HIV, sunt heterogene și incomplet elucidate. Se menționează rolul infecției HIV avansate, durata expunerii la terapia cARV, asocierea cu factori de risc^{1,2,4,7}

Terapia ARV servește ca factor de risc pentru ON, prin efectele secundare asupra metabolismului lipidic și sindromul de reconstrucție imună.

Factorii de risc probabili, subliniază rolul abuzului de alcool, al corticoterapiei sistemice, al tulburărilor de coagulare, al anemiei cronice, prezența Ac antifosfolipidici.

La cazul prezentat se constată conexiunea între NACF și o serie de evenimente care pot fi incriminate ca factori de risc importanți: imunodepresia severă în momentul depistării statutului de seropozitiv HIV, CD4=4cel/mmc, expunerea prelungită la INRT, dintre care Stavudina este puternic asociată cu toxicitatea mitocondrială, iar Zidovudina cu anemia. Pacienta a avut în terapie cele doi INRT asociați cu IP. Unii autori sugerează că IP, prin perturbarea metabolismului lipidic pot constitui deasemenea un factori de risc major al scăderii DMO. Atât hipertrigliceridemia cât și hipercolesterolemia pot induce infiltrarea endoteliului vascular, generând obstrucția circulației sanguine locale. Pacienta a prezentat valori medii crescute ale trigliceridelor, colesterolului total. Wang et al⁷,

relevă acțiunea IP-Indinavirului asupra mecanismelor de reglare a sintezei țesutului osos, prin activarea osteoclastogenezei și resorbția osoasă și a Ritonavirului care blochează osteoclastogeneza și pierderea de țesut osos. Corticosteroizii utilizați în managementul variatelor boli asociate cu infecția HIV constituie un factor de risc major asociat cu ON. Într-un studiu recent se demonstrează că Ritonavirul crește expunerea la prednisolon la pacienții infectați HIV, favorizând progresia unei ON din stadiul asimptomatic în stadiul simptomatic⁶. Ipoteza acțiunii Ac anticardioplinici și creșterea sintezei de antiproteină S (factor pro trombotic) nu are o susținere certă¹.

Istoria naturală a ON este grevată de o serie de factori de risc, unii controversați, dar care se regăsesc la populația infectată cu HIV în proporție de aproximativ 80%.^{1,5}

Cazul prezentat asociază aproape toți factorii discutați în literatură. Consecințele ON sunt grave nu numai prin dizabilitățile apărute. Pacienta, adolescentă, s-a confruntat nu numai cu suferința fizică, a fost marcată negativ și psihic, fiind necesară o consiliere continuă realizată de psiholog, neuropsihiatru, cu atât mai mult cu cât terapia conservatoare susținută nu a dat rezultate deosebite.

Concluzii

Osteonecroza aseptică nu este o boală nouă, dar asocierea cu HIV este de domeniul ultimilor ani.

Pacienți infectați HIV au risc înalt de a dezvolta osteonecroză, asociază o multitudine de factori de risc.

Patogenia osteonecrozei în contextul infecției HIV nu este pe deplin stabilită. Conexiunea între HAART și osteonecroză este controversată.

Pacienții cu infecție HIV și HAART, care acuză dureri osoase trebuie să fie investigați în sensul diagnosticului unei osteonecroze.

Rolul investigațiilor imagistice pentru decelarea leziunilor osoase, în faza asimptomatică clinic, este cert.

Managementul osteonecrozei la pacienții infectați HIV nu este clar stabilit, nu există algoritmi de diagnostic, tratament profilactic, curativ.

Intervenția ortopedică, artroplastia totală, în cazul localizării femurale, constituie speranța pacienților la ora actuală.

Bibliografie

1. Murielle Mary-Krause, Billaud E, Isabelle Poizot,

Martin et al - Risk factors for osteonecrosis in HIV-infected patients: Impact of treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS*, 2006;20(12):1627-1635

2. **Morse CG, Mican JM, Jones EC et al** - The incidence and natural history of osteonecrosis in HIV - infected adults. *Clin Infect Dis* 2007; mar1:44(5):739-748

3. **Miller Kirk D, Masur H Jones, E High** - Prevalence of osteonecrosis in the femoral head in HIV - infected adults. *Annals of Internal Medicine*, 2002; vol37:17-25

4. **Boltaro EG, Figueroa RH, Scapellato PG et al** - Osteonecrosis in HIV - infected patients. *Medicina (B Aires)* 2004; 64(4):325-331

5. **Gutierrez F, Padilla S, Mar Masia et al** - Osteonecrosis in patients infected with HIV: clinical epidemiology and natural history in a large case series. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 42(3):286-292

6. **Penzak SR, Formentini E, Alfaro RM et al** - Prednisolone pharmacokinetics in the presence and absence of ritonavir after oral prednisone administration to healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40:573-580

7. **Pan G, Zhen Yang, Ballinger SW, MC Donald Y** - Pathogenesis of osteopenia/osteoporosis induced by Highly Active Anti-Retroviral Therapy for AIDS. *Ann N Y Acad Sci* 2006 april;1068:279-308

8. **Keruly JC et al** - Increasing incidence of avascular necrosis of the hip in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28:101-102

9. **Osteonecrosis in HIV disease: epidemiology, etiologies and clinical management**

10. http://www.natap.org/2002.Dec/121603_3htm.