

## Caso clínico

# Osteonecrosis multifocal asociada a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Andrés González García<sup>a,\*</sup>, Walter Alberto Sifuentes Giraldo<sup>b</sup>, María Ángeles Blázquez Cañamero<sup>b</sup>, María Ahijón Lana<sup>b</sup>, Enrique Navas Elorza<sup>c</sup> y Mónica Vázquez Díaz<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 28 de septiembre de 2011

Aceptado el 18 de enero de 2012

On-line el 10 de abril de 2012

### Palabras clave:

Osteonecrosis

Osteonecrosis multifocal

Virus de la inmunodeficiencia humana

Tratamiento antirretroviral de gran actividad

## R E S U M E N

La osteonecrosis ha emergido en los últimos años como una complicación osteoarticular potencialmente discapacitante en pacientes con infección por el VIH. Existe una alta prevalencia de factores de riesgo tradicionales para el desarrollo de osteonecrosis en estos pacientes, pero también factores asociados a la infección por VIH en sí misma y el tratamiento antirretroviral de gran actividad. La osteonecrosis asociada a VIH suele afectar con mayor frecuencia a las caderas, con tendencia a la bilateralidad, pero la afección simultánea de 3 o más localizaciones (osteonecrosis multifocal) ha sido descrita de forma infrecuente. Presentamos el caso de un paciente varón de 49 años, con infección por el VIH de largo tiempo de evolución y tratamiento antirretroviral, que desarrolló osteonecrosis con afección simultánea de caderas, rodillas, tobillos y tarsos.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Multifocal osteonecrosis associated with human immunodeficiency virus infection

### A B S T R A C T

The osteonecrosis has emerged in the last years as a potentially disabling osteoarticular complication in HIV-infected patients. There is a high prevalence of traditional risk factors for osteonecrosis development in these patients, but they also have factors associated to HIV infection in itself and the high activity antiretroviral therapy. The HIV-associated osteonecrosis often affects the hips, with a trend to bilaterally, but concomitant affection of 3 or more locations (multifocal osteonecrosis) has been infrequently reported. We present the case of a 49-years-old male patient, with long duration HIV infection and antiretroviral therapy, who developed osteonecrosis with concomitant affection of hips, knees, heels and tarsus.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La aparición de osteonecrosis (ON) fue descrita en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) por primera vez en 1990<sup>1</sup>; desde entonces, se han publicado varios casos y estudios retrospectivos de series<sup>2</sup> que parecerían indicar que su incidencia está aumentando en estos pacientes. Se estima que la incidencia anual de ON sintomática en la población general es aproximadamente 0,003–0,006 casos por 100 personas-año<sup>3,4</sup>,

mientras que estudios retrospectivos de pacientes infectados por el VIH encuentran una incidencia de 0,03–0,65 casos por 100 personas-año<sup>5,6</sup>. Miller et al. describieron una prevalencia aun mayor de ON asintomática de cadera (4,4%), objetivada a través de resonancia magnética (RM) en una cohorte de 339 pacientes con infección por el VIH<sup>7</sup>.

En la mayoría de los casos publicados de ON en el VIH se ha podido identificar la presencia de uno o más factores de riesgo tradicionales para su desarrollo, especialmente dislipidemia, alcoholismo y uso de corticoides<sup>8</sup>. A pesar de esto, existe un grupo importante de pacientes en los que no se identifica ninguno de esos factores<sup>9</sup>. La relación de la infección por el VH en sí misma y el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) con el

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: andres.gonzalez.garcia@hotmail.com (A. González García).

desarrollo de ON es controvertida, no habiéndose podido establecer su papel como factores de riesgo independientes sobre la base de la evidencia actual disponible<sup>5,10</sup>.

La localización más frecuente de ON asociada a VIH es la cadera, con tendencia a la bilateralidad en la mayoría de los casos<sup>11</sup>. Sin embargo, la afección simultánea en 3 o más localizaciones (ON multifocal) ha sido descrita de forma infrecuente<sup>12</sup>. Presentamos a un paciente con infección por el VIH y TARGA que desarrolló una ON multifocal con afectación extensa de caderas, rodillas, tobillos y tarsos.

### Caso clínico

Varón de 49 años, exadicto a opiáceos por vía parenteral, con antecedente de hepatopatía crónica por VHC, sin datos de fibrosis ni tratamiento específico, e infección por el VIH en estadio B3 (nadir CD4+: 24 células/ml) conocida desde hacía 15 años. Había sido mal cumplidor del tratamiento, recibiendo múltiples esquemas de TARGA desde hacía 10 años, incluyendo zidovudina, estavudina, indinavir, efavirenz, didanosina, lopinavir, lamivudina, saquinavir, tenofovir, emtricitabina, ritonavir y atazanavir. En la actualidad recibía la combinación de abacavir, lamivudina y darunavir, manteniendo carga viral indetectable y niveles de CD4+ alrededor de 500 células/ml. Fue hospitalizado en marzo de 2010 por presentar dolor en el miembro inferior derecho, de 2 meses de evolución, afectando la región inguinal, rodilla, tobillo y antepié, de ritmo inflamatorio, con limitación funcional asociada; el dolor había aparecido de forma espontánea, sin antecedente traumático previo. En la exploración física destacaba un intenso dolor con la movilización de cadera derecha en todos los arcos, sin presentar signos inflamatorios locales. Se encontró además tumefacción con aumento de calor local y dolor a la movilización en ambas rodillas, tobillos y tarsos. La bioquímica sanguínea demostró un déficit severo de 25(OH)vitamina D3 (3,23 ng/ml), sin alteración de los niveles de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina o parathormona, ni de la calciuria o la reabsorción tubular de fosfato. Se detectó además hipertrigliceridemia (364 mg/dl) e hipercolesterolemia (374 mg/dl). En el hemograma presentaba anemia normocítica normocrómica leve (Hb 10,3 g/dl), sin alteraciones en la serie blanca y plaquetas. Los reactantes de fase aguda y las pruebas inmunológicas, incluyendo anticuerpos antifosfolípidos, estuvieron dentro de valores normales o fueron negativas. Aunque la coagulación fue normal, se solicitó un estudio de trombofilia en el que se detectó una deficiencia adquirida de antitrombina III (AT-III) (55 U/ml). Se realizó además artrocentesis de rodilla derecha, obteniéndose escaso volumen de líquido de aspecto mecánico con estudio microbiológico negativo.

La radiografía de caderas no tenía hallazgos relevantes, por lo que se solicitó una gammagrafía ósea que mostraba hipoperfusión de la cabeza femoral derecha y aumento de captación en ambos tobillos sugestivos de ON. En la RM se observó múltiples infartos óseos en las cabezas femorales (fig. 1), regiones metafisodiartritis proximal de ambos fémures y distal del derecho, extremo distal de tibias, astrágalos, calcáneos, escafoides, cuñas, cuboides y metatarsianos de ambos pies (fig. 2). Se indicó una descarga de miembros inferiores, pero a pesar de cumplir esta medida el paciente desarrolló un importante colapso de ambas cabezas femorales en un período de 6 meses, encontrándose actualmente a la espera de colocación de prótesis.

### Discusión

A pesar de que la incidencia de ON en el paciente con VIH parece estar aumentando<sup>5</sup>, la ON multifocal ha sido descrita de forma infrecuente, fundamentalmente a través de notificación de casos aislados<sup>12,13</sup>. En una serie española de 54 pacientes infectados por



**Figura 1.** RM de caderas. En secuencia T1 se observan zonas hiperintensas rodeadas por un halo hipointenso afectando a ambos cuellos y cabezas femorales, que corresponden a extensos infartos óseos a dicho nivel.

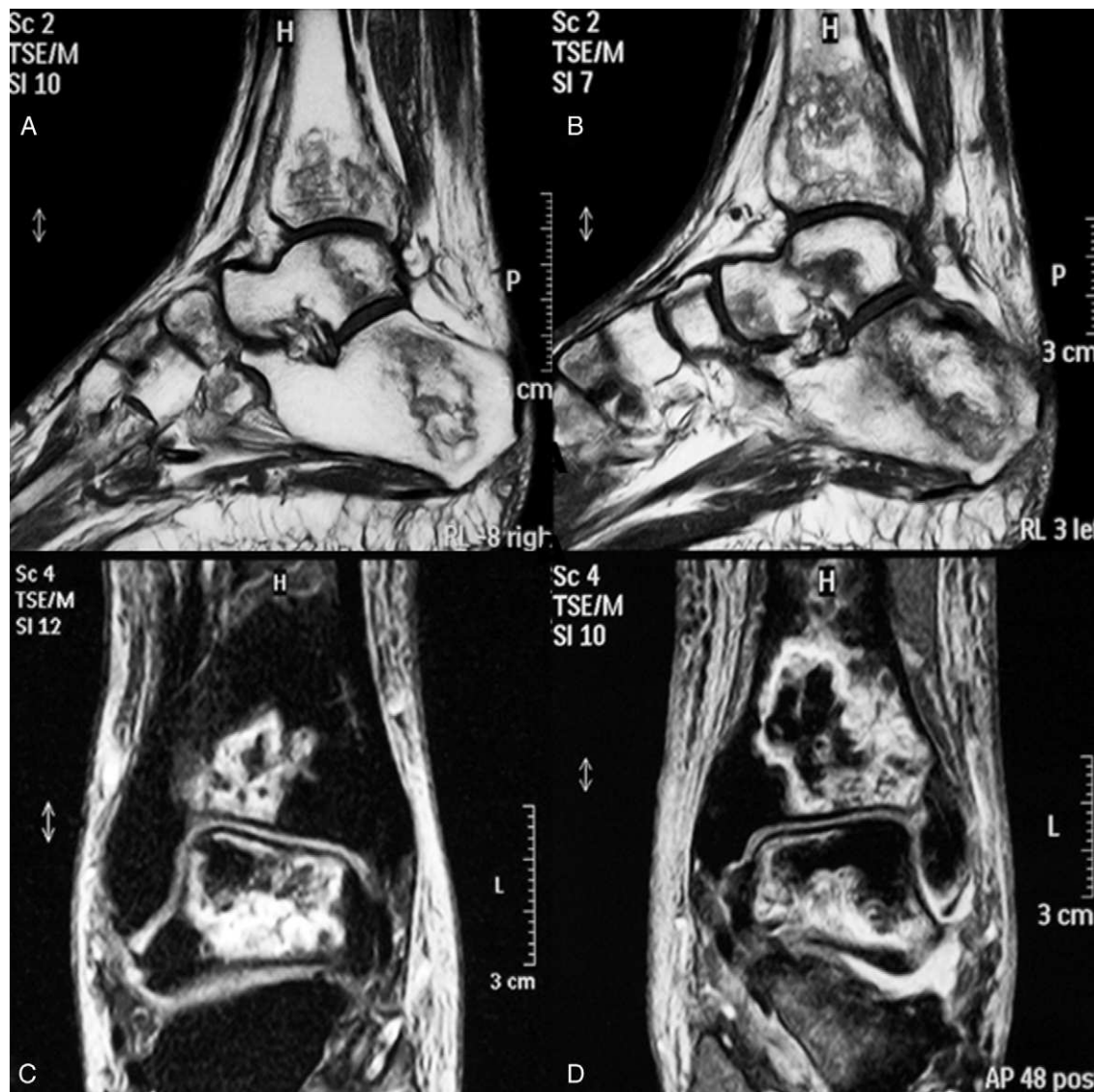
el VIH con ON asociada, se describieron solo 3 casos (5,7%) de ON multifocal<sup>8</sup>.

La ON ocurre como resultado de la reducción parcial o completa de la vascularización ósea, habiéndose implicado múltiples mecanismos<sup>14</sup>; sin embargo, la fisiopatología de la ON asociada a VIH continúa siendo poco conocida<sup>15</sup>. Los pacientes infectados por el VIH tienen una incidencia aumentada de factores de riesgo tradicionales para ON, como el uso de corticoides, estados de trombofilia, abuso de alcohol y tabaquismo, así como otros propios del VIH, como la duración de la infección, el nadir de CD4+, TARGA, alteración del metabolismo de los lípidos y síndrome de lipodistrofia<sup>8</sup>. Recientemente, Mazzotta et al. describieron, en un estudio multicéntrico de 26 pacientes con ON asociada al VIH, como factores de riesgo adicionales los niveles séricos aumentados de IgE y la discapacidad laboral previa<sup>11</sup>.

Nuestro paciente tenía como factores de riesgo tradicionales alcoholismo, tabaquismo y un estado de trombofilia adquirido (déficit de AT-III). Dentro de los estados de trombofilia asociados al VIH, el más frecuente es la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, habiéndose descrito además deficiencias adquiridas de proteínas C, S y AT-III, niveles elevados de factor VIII e hiperhomocisteína<sup>15</sup>. Se ha publicado un caso de déficit congénito de AT-III asociado a ON multifocal<sup>16</sup>, pero no en infección por el VIH, por lo que este constituye el primer caso descrito.

Dentro de los factores de riesgo asociados al VIH, nuestro paciente tenía historia de infección de larga duración, nadir de CD4+ muy bajo, inmunosupresión y TARGA. Había recibido varios esquemas de TARGA por un periodo de 10 años antes de desarrollar la ON, lo que difiere de los casos publicados en los que la duración media del tratamiento es de 2 años o menos<sup>8,12,13</sup>. El papel del TARGA en la aparición de ON continúa siendo controvertido debido a la falta de grupos control en las series estudiadas<sup>8,9</sup>. Se ha sugerido una posible participación de algunos antirretrovirales, como la didanosina y la estavudina, debido a la inducción de disfunción mitocondrial y acidosis láctica. También se ha implicado a los inhibidores de la proteasa, como lopinavir y ritonavir, por su asociación con dislipidemia y síndrome de lipodistrofia<sup>8</sup>.

Respecto a la distribución de las localizaciones afectadas en los casos publicados de ON multifocal en el VIH, en la serie española se describen 3 casos, de los cuales 2 tuvieron 4 localizaciones (caderas + rodillas y caderas + hombros, respectivamente) y el otro 3 (caderas + un hombro)<sup>8</sup>. Existen 2 casos individuales adicionales, uno publicado por Akinyoola, que describe a un paciente con afección de hombros y rodillas de forma bilateral<sup>13</sup>, y otro por Mullan,



**Figura 2.** RM tobillos y tarsos. En los cortes longitudinales de la secuencia en T1 se observan extensos infartos óseos afectando la extremidad distal de tibia, calcáneo, astrágalo y elementos del medio pie, tanto en el lado derecho (A) como en el izquierdo (B). En los cortes coronales en la secuencia STIR se observan igualmente extensos infartos en región distal de tibias y astrágalo, mayores en el lado izquierdo que en el derecho (D y C, respectivamente), así como derrame en las interlíneas articulares.

que describe a un paciente con 8 articulaciones afectadas (caderas, hombros, rodillas y tobillos de forma bilateral); este último ha sido el caso de ON asociada a VIH con mayor número de localizaciones afectadas<sup>12</sup>. En nuestro caso, además de la afección bilateral de caderas, rodillas y tobillos, llama la atención la afección de la práctica totalidad de elementos óseos de ambos tarsos, otro hecho que tampoco ha sido descrito previamente en pacientes con infección por el VIH.

### Conclusiones

La ON ha emergido en los últimos años como una complicación osteoarticular potencialmente discapacitante en pacientes con VIH que reciben TARGA. Esto ha originado un interés creciente en su diagnóstico temprano y en la identificación de sus factores de riesgo, tanto los tradicionales como los asociados al VIH. Es importante considerar la posibilidad de ON en el paciente con VIH que consulta por dolor en grandes articulaciones, sobre todo cuando existe tendencia a la bilateralidad. Aunque es una forma de presentación infrecuente, la afección puede ser multifocal, por lo que debería realizarse una exploración exhaustiva para identificar otras

localizaciones afectadas, incluyendo la realización de pruebas de imagen, como la gammagrafía y la RM.

### Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Morse CG, Kovacs JA. Metabolic and skeletal complications of HIV infection: the price of success. *JAMA.* 2006;296:844–54.
2. Goorney BP, Lacey H, Thuraiirajasingam S, Brown JD. Avascular necrosis of the hip in a man with HIV infection. *Genitourin Med.* 1990;66:451–2.
3. Bauer M, Thabault P, Estok D, Christiansen C, Platt R. Low-dose corticosteroids and avascular necrosis of the hip and knee. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2000;9:187–91.
4. Mont MA, Hungerford DS. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am.* 1995;77:459–74.
5. 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.* 2000;25:19–25.
6. Gutiérrez F, Padilla S, Ortega E, García JA, Flores J, Galera C, et al. Avascular necrosis of the bone in HIV-infected patients: incidence and associated factors. *AIDS.* 2002;16:481–3.
7. Miller KD, Masur H, Jones EC, Joe GO, Rick ME, Kelly GG, et al. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. *Ann Intern Med.* 2002;137:17–25.
8. Gutiérrez F, Padilla S, Masiá M, Flores J, Boix V, Merino E, et al. Osteonecrosis in patients infected with HIV: clinical epidemiology and natural history in a large case series from Spain. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;42:286–92.
9. Monier P, McKown K, Bronze MS. Osteonecrosis complicating highly active anti-retroviral therapy in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2000;31:1488–92.
10. Lamas JL, Ocampo A, Martínez-Vázquez C, Miralles C, Longueira R, Arias M, et al. Asymptomatic osteonecrosis of the hip in HIV-infected patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:150–5.
11. Mazzotta E, Agostinone A, Rosso R, Di Biagio A, De Socio GV, Cappelletti A, et al. Osteonecrosis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients: a multicentric case-control study. *J Bone Miner Metab.* 2011;29:383–8.
12. Mullan RH, Ryan PF. Multiple site osteonecrosis in HIV infection. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:1200–2.
13. Akinyoola AL, Adediran IA, Oginni LM, Onayemi O. Multifocal osteonecrosis in HIV/AIDS: a case report. *West Afr J Med.* 2006;25:82–3.
14. Chang C, Greenspan A, Gershwin ME. Osteonecrosis. En: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS, editores. *Kelley's textbook of rheumatology.* 8.<sup>a</sup> ed. Filadelfia: Saunders-Elsevier; 2009. p. 1611–28.
15. Jacobson MC, Dezube BJ, Aboulafia DM. Thrombotic complications in patients infected with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a case series. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1214–22.
16. Kubo T, Tsuji H, Yamamoto T, Nakahara H, Nakagawa M, Hirasawa Y. Antithrombin III deficiency in a patient with multifocal osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 2000;378:306–11.