

Sindrome di Fanconi Tenofovir-correlata in paziente con coinfezione HIV/HBV: un problema di gestione clinica.

Tenofovir-related Fanconi's syndrome in an HIV/HBV coinfecting patient: a clinical challenge.

Alessandro Tebini, Claudia Zeroli, Maria Grazia Pizzi, Paola Vitiello, Tiziana Quirino.

Infectious Disease Department, ASST Valle Olona - Ospedale di Busto Arsizio

Autore per la corrispondenza:

Alessandro Tebini
Via Arnaldo da Brescia 1,
21052 Busto Arsizio (VA),
Italy
alessandro.tebini@gmail.com

Keywords:

Fanconi's Syndrome,
Tenofovir alafenamide,
Osteonecrosi,
Coinfezione HIV-HBV

Potenziali conflitti

di interesse: nessuno

JHA 2017; 2(2): 51-53

DOI: 10.19198/JHA31431

Riassunto

La sindrome di Fanconi è un raro evento avverso di tenofovir disoproxil fumarato (TDF). L'osteonecrosi è una condizione multifattoriale descritta nei pazienti HIV-positivi, il cui meccanismo eziologico è dibattuto. Riportiamo il primo caso di un paziente coinfecto HIV-1/HBV trattato con successo con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide dopo una sindrome di Fanconi TDF-correlata, con miglioramento della funzionalità renale e completa regressione di una precoce osteonecrosi della testa del femore, con un follow-up di 1 anno.

Abstract

Fanconi's syndrome is a rare side-effect of tenofovir disoproxil fumarate (TDF). Osteonecrosis is a multifactorial condition reported among HIV-positive patients, whose etiological mechanism is still debated. We report the first case of an HIV-1/HBV coinfecting patient successfully treated with elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide after a TDF-related Fanconi's syndrome, with improvement of renal function and complete regression of an early-stage osteonecrosis of femoral head, with 1-year follow-up.

Introduzione

L'utilizzo di tenofovir (TVF) è tutt'oggi fondamentale nella terapia antiretrovirale; nei pazienti coinfecti HIV/HBV costituisce molto spesso una scelta obbligata (1). Tenofovir Alafenamide (TAF) è un nuovo profarmaco di TFV che, rispetto a tenofovir-disoproxil-fumarato (TDF) consente di ottenere adeguate concentrazioni intracellulari del metabolita attivo tenofovir-difosfato (TFV-DP) a fronte di concentrazioni plasmatiche significativamente ridotte (2-3). Anche a livello epatico, TAF consente il raggiungimento di concentrazioni più elevate di TFV-DP, con una emivita superiore alle 24 ore (4).

Tenofovir alafenamide ha un minore impatto sulla funzionalità renale e sul metabolismo osseo rispetto a TDF, grazie alle minori concentrazioni plasmatiche di TFV, come ampiamente dimostrato da studi clinici relativi alla co-formulazione di TAF 10 mg con elvitegravir 150 mg, cobicistat 150 mg, emtricitabina 200 mg (E/C/F/TAF) (5-6).

L'esposizione prolungata ad alti livelli plasmatici di TFV è associata a disfunzione tubulare e circa lo 0,3%

dei pazienti in terapia con TDF può sviluppare una sindrome di Fanconi (7), una condizione rara caratterizzata da una disfunzione del tubulo renale prossimale che altera il trasporto di aminoacidi, glucosio, fosfato, acido urico, sodio, potassio, bicarbonato e proteine (8). L'utilizzo di TDF è notoriamente correlato anche a riduzione della densità minerale ossea nell'anca e nella colonna, tramite un aumentato turnover osseo, correlato anche alla perdita di fosfati dovuta alla tossicità tubulare (9-12).

Descriviamo di seguito il caso di un paziente coinfecto HIV-1/HBV in esiti di sindrome di Fanconi TDF-correlata e affetto da un'iniziale osteonecrosi della testa del femore sinistro, trattato con E/C/F/TAF con miglioramento della funzionalità renale e completa regressione dell'osteonecrosi femorale, con un anno di follow-up.

Case report

Un maschio caucasico di 54 anni, senza nulla di rilevante in anamnesi, coinfecto HIV/HBV dal 2005, iniziava nel 2008 la terapia antiretrovirale

con tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) ed efavirenz (EFV), ottenendo la soppressione della replicazione di entrambi i virus. Prima dell'avvio della terapia, la funzionalità renale stimata secondo Cockcroft-Gault (eGFR) era pari a 69 ml/min. Nel 2014 TDF/FTC veniva sostituito con abacavir/lamivudina (ABC/3TC) a causa di una progressiva riduzione della eGFR (49 ml/min). Un anno dopo si rilevava elevata replicazione di HBV-DNA (6.314.300 copie/mL) e veniva pertanto ripristinata la precedente terapia con TDF/FTC, riottenendo il controllo della replicazione di HBV-DNA. Da ottobre 2015 il paziente lamentava diffuse artralgie, in particolare al cingolo pelvico sinistro: senza consulto medico, iniziava ad assumere farmaci anti-infiammatori non-steroidi in cospicua quantità. A gennaio 2016 il paziente sviluppava poliuria, polidipsia, febbre. Le analisi di laboratorio documentavano insufficienza renale acuta (eGFR 21 ml/min), ipokaliemia (3,29 mEq/L), ipofosfemia (2 mg/dl), lieve acidosi metabolica, proteinuria (2,64 g/24h), glicosuria, iperfosfaturia; nessuna alterazione degli indici infiammatori, reperti di normalità all'ecografia dell'addome e alla radiografia del torace. Tale quadro risultava diagnostico per sindrome di Fanconi. Una RMN pelvica documentava un diffuso edema della testa del femore sinistro con una focale ipointensità nelle sequenze T1-pesate, compatibile con una precoce osteonecrosi. La terapia antiretrovirale veniva sospesa e ripristinato l'equilibrio idro-elettrolitico. Cinque giorni dopo la sospensione della terapia si osservava replicazione di HBV-DNA, pertanto venivano introdotti entecavir, ABC/3TC e dolutegravir. HIV-RNA si manteneva persistentemente soppresso mentre persisteva replicazione di HBV-DNA. Il sequenziamento della HBV-DNA polimerasi evidenziava la mutazione 204I, che conferisce resistenza a lamivudina e telbivudina e parziale resistenza ad entecavir. Il paziente veniva pertanto incluso nel protocollo internazionale per l'uso compassionevole di E/C/F/TAF. All'inizio del trattamento la eGFR era di 35 ml/min, HIV-RNA undetectable, HBV-DNA 132.399 copie/mL, normali parametri di funzionalità epatica, linfociti T CD4+ 740 cell/mmc. A causa dei precedenti fallimenti terapeutici si proseguiva anche il trattamento con entecavir. A 12 settimane la terapia risultava ben tollerata, si osservava una significativa riduzione del dolore all'anca sinistra, le analisi di laboratorio mostravano eGFR 40 ml/min, una riduzione di 3 logaritmi dei valori di HBV-DNA,

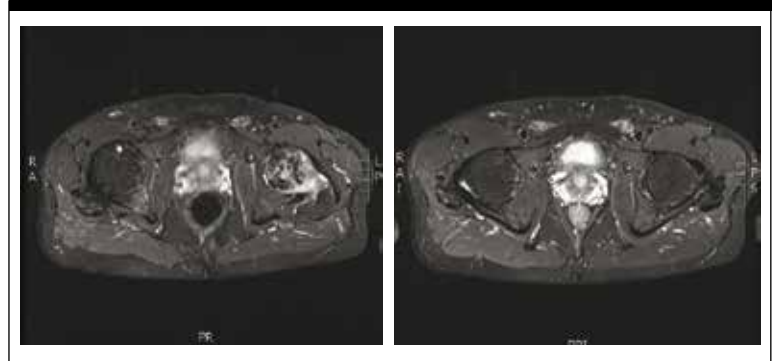


Figura 1. RMN pelvica. A sinistra, sequenza T2-pesata alla diagnosi di osteonecrosi della testa femorale sinistra. A destra, immagine T2-pesata 1 anno dopo lo switch da TDF a TAF.

HIV-RNA non rilevabile. A 1 anno di follow-up il paziente era asintomatico, la RMN pelvica documentava completa risoluzione dell'osteonecrosi della testa femorale sinistra. (Figura 1)

Le analisi di laboratorio mostravano HIV-RNA non rilevabile, HBV-DNA 180 cp/mL, normali indici di epatocitolisi, eGFR 50 ml/min, conta dei linfociti T CD4+ 760 cell/mmc.

Discussione

La sindrome di Fanconi è un raro evento avverso correlato a TDF per la quale sono stati identificati alcuni fattori di rischio: elevata creatininemia pre-trattamento, concomitante utilizzo di farmaci nefrotossici, età avanzata, basso valore di linfociti T CD4+ (13). Ad oggi l'esperienza clinica relativa all'utilizzo di TAF nei pazienti in esiti di sindrome di Fanconi è estremamente limitata. Garcia M et al. (14) hanno riportato il primo caso di miglioramento della funzionalità renale in un paziente coinfecto HIV/HBV in terapia con TAF in esiti di sindrome di Fanconi adefovir-correlata.

L'osteonecrosi della testa del femore è considerata un processo multifattoriale che in uno stadio molto precoce può essere invertito, rimuovendo le cause (15). Nei pazienti HIV-positivi i dettagli eziopatogenetici di tale processo non sono ancora del tutto chiariti (16). Alcuni dati dimostrano come il passaggio a TAF può migliorare la densità minerale ossea rispetto alla prosecuzione di un regime con TDF (17).

Miglioramenti nella funzionalità renale e nel metabolismo osseo sono stati riscontrati anche in uno studio relativo allo switch a E/C/F/TAF in pazienti coinfecti HIV/HBV senza alterazioni della funzionalità renale e in un recente lavoro relativo a sicurezza ed efficacia a 48 settimane dello switch a E/C/F/TAF in pazienti monoinfecti HIV con insufficienza renale da lieve a

moderata (eGFR 30-69 mL/min) (18, 19). I dati illustrati in letteratura e questa esperienza suggeriscono che, qualora si rendesse necessaria una terapia basata su TFV in pazienti con infezione da HIV e/o da HBV e ridotta funzionalità renale, TAF può essere utilizzato con ragionevole sicurezza. I punti critici che emergono da questo caso sottolineano come tutt'oggi la gestione di un paziente coinfecto HIV-HBV, specie in presenza di comorbidità e di resistenze farmacologi-

che possa essere complessa. Sono necessari ulteriori studi per esplorare l'efficacia e la sicurezza dei regimi contenenti TAF nel campo dell'insufficienza renale e dell'alterato metabolismo osseo, sempre più comuni tra i pazienti HIV-positivi. A nostra conoscenza, questo è il primo caso in cui venga riportata la risoluzione di un'osteonecrosi femorale e il miglioramento della funzionalità renale in un paziente coinfecto HIV-HBV trattato con E/C/F/TAF dopo una sindrome di Fanconi. ■

BIBLIOGRAFIA

1. EACS. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines, Version 8.1, October 2014. http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf. Ultimo accesso 09 Maggio 2017.
2. Lee WA, He GX, Eisenberg E, et al. *Selective intracellular activation of a novel prodrug of the human immunodeficiency virus reverse transcriptase inhibitor tenofovir leads to preferential distribution and accumulation in lymphatic tissue*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:1898-1906.
3. Ray A, Fordyce MW, Hitchcock MJM. *Tenofovir Alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of human immunodeficiency virus*. *Antiviral Res* 2016; 125:63-70
4. Murakami E, Wang T, Park Y, Hao J, Lepist E, Babuis D, Ray A. *Implications of Efficient Hepatic Delivery by Tenofovir Alafenamide (GS-7340) for Hepatitis B Virus Therapy*. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 3563-69.
5. Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. *Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials*. *Lancet* 2015; 385:2606-15
6. Wohl D, Oka S, Clumeck N, et al. *Brief Report: A randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine for initial HIV-1 treatment: Week 96 results*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 72:58-64.
7. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, et al. *The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years*. *AIDS* 2007; 21:1273-81
8. Asplin JR, Coe FL. Tubular disorders. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's principles of Internal Medicine. 16th edition*. McGraw Hill, New York, 2005. pp. 1694-702
9. Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsel H, Tebas P. *Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents*. *AIDS* 2012; 26:825-31
10. Bernardino JI, Mocroft A, Mallon PW, et al. *Bone mineral density and inflammatory and bone biomarkers after darunavir/ritonavir combined with either raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1: a substudy of the NEAT001/ANRS143 randomised trial*. *Lancet HIV* 2015; 11:e464-73.
11. Bedimo R, Cutrell J, Zhang S, et al. *Mechanisms of bone disease in HIV and hepatitis C virus: impact of bone turnover, tenofovir exposure, sex steroids and severity of liver disease*. *AIDS* 2016; 30:601-8
12. Fux CA, Rauch A, Simcock M, et al. *Tenofovir use is associated with an increase in serum alkaline phosphatase in the Swiss HIV Cohort Study*. *Antivir Ther* 2008; 13:1077-82
13. Jafari A, Khalili H, Dashti-Khavidaki S. *Tenofovir-induced nephrotoxicity: incidence, mechanism, risk factors, prognosis and proposed agents for prevention*. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70:1029-40.
14. Garcia M, Le Moal G, Godet C, Beraud G, Chagneau-Derrode C, Roblot F. *First case report of renal improvement on tenofovir alafenamide in an HIV/hepatitis B virus-coinfecting patient with adefovir-induced Fanconi's syndrome*. *AIDS* 2016; 30: 1487-1488
15. Moya-Angler J, Gianakos AL, Villa JC, Ni A, Lane JM. *Current concepts on osteonecrosis of the femoral head*. *World J Orthop* 2015; 6:590-601
16. Gutiérrez F, Padilla S, Masiá M, 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 Jul; 42:286-92.
17. Wang H, Lu X, Yang X, Xu N. *The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy: Meta-analysis*. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95:e5146.
18. Gallant J, Brunetta J, Crofoot G, et al. *Brief Report: Efficacy and safety of switching to a single-tablet regimen of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1/Hepatitis B-coinfecting adults*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 73:294-98.
19. Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, et al. *Switching to tenofovir alafenamide, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, in HIV-infected patients with renal impairment: 48-week results from a single-arm, multicenter, open-label phase 3 study*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 71:530-37.