



© Síndrome de Fanconi asociado a toxicidad por tenofovir. Reporte de un caso

Arellano-Contreras Damián^a, Carmona-Guzmán Carlos^b

Resumen

Masculino de 40 años con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) que se encuentra bajo tratamiento antirretroviral con disoproxil fumarato de tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) y lopinavir/ritonavir (LOP/r) desde 2007. Sin hallazgos importantes a la exploración; presenta las siguientes alteraciones en los exámenes de laboratorio: acidosis metabólica hiperclorémica con brecha aniónica (BA) baja, brecha aniónica urinaria (BA urinaria) elevada, glucosuria con normoglicemia, proteinuria, bicarbonato (HCO_3) bajo, fósforo (PO_4) bajo; integrando diagnóstico de síndrome de Fanconi. Se realizó ultrasonograma (USG) que mostró nefropatía indeterminada y una biopsia que advierte nefritis túbulo-intersticial crónica con daño glomerular secundario.

El síndrome Fanconi es un defecto generalizado de la reabsorción proximal y del transporte de aminoácidos, glucosa, fosfato, ácido úrico, sodio (Na), potasio (K), HCO_3 y proteínas de bajo peso molecular, secundario a un daño en el transporte activo de Na en la membrana basolateral. Puede ser idiopático, secundario a enfermedades sistémicas o a uso de fármacos. La presentación clínica incluye una amplia gama de alteraciones en los exámenes de laboratorio, pudiéndose acompañar de entidades como raquitismo, osteomalacia u osteoporosis. Existe evidencia de mecanismos fisiopatológicos que provocan daño glomerular por uso de TDF, no obstante la etiología sigue considerándose como multifactorial.

Palabras clave: acidosis tubular renal, glucosuria, nefritis, síndrome de Fanconi, tenofovir, VIH.

Case report: Fanconi syndrome associated with toxicity by tenofovir

Abstract

40-years-old male with Human Immunodeficiency Virus (HIV) undertaking retroviral treatment of emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (TDF/FTC) and lopinavir/ritonavir (LOP/r) since 2007. The patient attends the appointment without any important findings after the exploration. However, displays the following alterations on the laboratory tests: hyperchloremic metabolic acidosis with anion gap (AG), elevated urine anion gap (urinary AG), normoglycaemic glycosuria, proteinuria, low HCO_3 , low PO_4 , all findings consistent with fanconi syndrome. An ultrasonogram showed undetermined nephropathy and a biopsy spots chronic tubulo-interstitial nephritis with secondary glomerular damage.

The fanconi syndrome is a generalized defect of the proximal re-absorption and the transportation of aminoacids, glucose, phosphate, uric acid, Na, K, HCO_3 , low molecular weight, secondary to basolateral membrane damage of Na active transportation. It may be idiopathic, secondary to systemic diseases or the use of medications. The clinical presentation includes a wide range of alterations in the laboratory exams that may be accompanied by entities such as rachitism, osteomalacia or osteoporosis. As for the glomerular damage for the use of TDF, there is evidence of physiological mechanisms. Nevertheless, the etiology is still considered as multifactorial.

Key words: Fanconi syndrome, glycosuria, HIV, nephritis, renal tubular acidosis, tenofovir.

a. Médico Pasante en Servicio Social asignado a la Unidad de VIH. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Editor de la sección de Pediatría de la Revista Medica MD.

b. Médico Pasante en Servicio Social asignado a la Unidad de VIH. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Contacto: Arellano-Contreras Damián. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Calle Hospital 278, depto. Unidad de VIH/SIDA. Colonia El Retiro. CP. 44280. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: 3314 44 10 07. Correo electrónico: dubait@hotmail.com.

Arellano-Contreras D, Carmona-Guzmán C. Síndrome de Fanconi asociado a toxicidad por tenofovir. Reporte de un caso. *Rev Med MD* 2011;3(2):116-119.

Introducción

En el siglo pasado al comienzo de la pandemia de la infección por VIH/SIDA se tenían reportes de casos de nefritis asociadas a VIH por daño celular directo a la nefrona causados por este virus. Actualmente con el uso de terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) se ha visto una notable disminución en los casos de daño renal producido por el virus, sin embargo el incremento de casos de nefrotoxicidad inducida por fármacos ha sido proporcional al uso de TARAA. El disoproxil fumarato de tenofovir (TDF) es un análogo nucleósido inhibidor de la transcriptasa reversa (ITRAN's) usado en régimen de primera línea para tratamiento contra el VIH, por su eficacia, seguridad y actividad contra hepatitis B en co-formulación con emtricitabina (FTC) y efavirenz (EFV).¹

La evidencia demuestra gran tolerabilidad al fármaco, así como una potente actividad antirretroviral; sin embargo se sabe que su principal toxicidad secundaria a altas concentraciones y depósitos de dicho fármaco pueden causar un daño renal tubular proximal (síndrome de Fanconi), insuficiencia renal aguda, osteomalacia y diabetes insípida nefrogénica.^{2,3} En los últimos años existen pocos reportes de casos de disfunción renal sintomática secundaria al uso de TDF. A continuación presentamos el caso clínico de un paciente que desarrolla acidosis tubular renal proximal (síndrome de Fanconi) secundario a toxicidad por TDF, los hallazgos laboratoriales y la correlación histopatológica.

Presentación del caso

Se trata de un paciente masculino de 40 años de edad originario de Aguascalientes, México, conocido con infección por VIH desde el 2002, tratado con varios esquemas antirretrovirales, el más reciente a base de tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC, 300 mg/200 mg por día) y lopinavir/ritonavir (LOP/r, 800 mg/200 mg por día) desde el año 2007. El último conteo de linfocitos CD4+ es de 89 células/ μ L, con 15.4% y carga viral-VIH indetectable con <50 copias/ml. Cuenta con serologías negativas para virus de hepatitis B y C (VHB y VHC, respectivamente) y VDRL negativo. Acude a cita de control con exámenes laboratoriales después de una pérdida de dos años de seguimiento.

A la exploración física el paciente se encontró en buenas condiciones generales, sin hallazgos relevantes. Los exámenes de laboratorio mostraron: macrocitosis (Hb 13.4 g/dL, VCM 108 fL, HCM 36.9 pg) y trombocitopenia leve (81.1 k/ μ L); en la química sanguínea se reportó una creatinina sérica de 1.97 mg/dL, urea de 21 mg/dL y nitrógeno ureíco en sangre de 9.8 mg/dL, teniendo una tasa de filtrado glomerular (TFG) estimada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault de 28 ml/min. Glucemia de 82 mg/dL, electrolitos séricos: sodio (Na) 133.9 mmol/L, potasio (K) 3.07 mmol/L, cloro (Cl) 119.2 mmol/L y fosfato (PO₄) de 2.1 mmol/L; electrolitos urinarios: Na 87.2 mmol/L, K 17.64 mmol/L y Cl 81.1 mmol/L.

El examen general de orina reportó glucosuria (500 mg/dL), indicios de proteinuria, cilindros granulosos aislados y hematuria microscópica (25 hem/ μ L y 2 eritrocitos por campo). La gasometría arterial evidenció una acidosis

metabólica parcialmente compensada (pH 7.23, presión de oxígeno [pO₂] 101 mmHg, presión de dióxido de carbono [pCO₂] 24 mmHg, bicarbonato [HCO₃] 12.3 mmol/L). La brecha aniónica sérica (BA) corregida con albúmina calculada fue de 6.9 mEq/L y la BA urinaria fue de 19.74 mEq/L. Se realizó ultrasonido (USG) renal el cual reportó un incremento de la ecogenicidad del parénquima renal bilateral, con adecuada diferenciación córtico-medular, sin evidencia de tumoraciones o dilatación del sistema pielocalicial. La radiografía simple de tórax fue normal.

Con estos hallazgos se concluye que el paciente presenta: acidosis metabólica hiperclorémica con AG bajo, AG urinario elevado, glucosuria con normoglucemia, proteinuria, HCO₃ bajo, PO₄ bajo, datos compatibles con una tubulopatía renal más que una glomerulopatía. Éstos hallazgos son consistentes con el diagnóstico de síndrome de Fanconi. El USG renal reporta hallazgos compatibles con una nefropatía a descartar etiología, por lo que se solicitaron anticuerpos antinucleares (pANCA y cANCA) para descartar proceso de vasculitis, los cuales resultan negativos. El paciente fue sometido a una biopsia renal percutánea como parte del abordaje y el estudio histopatológico reportó algunos glomérulos esclerosados en su totalidad (Imagen 1A) y los restantes viables con reforzamiento de la matriz mesangial sin engrosamiento de membranas ni esclerosis segmentaria (Imagen 1B); túbulos renales tumefactos con atrofia del 15-20% (Imagen 1C); intersticio con fibrosis de 15-20% con células inflamatorias en cantidad moderada, vasos sanguíneos con esclerosis leve. Inmunofluorescencia con IgM positiva, IgG negativa, IgA negativa y C3 negativo. Todos estos hallazgos morfológicos compatibles con una nefritis túbulo-intersticial crónica con daño glomerular secundario.

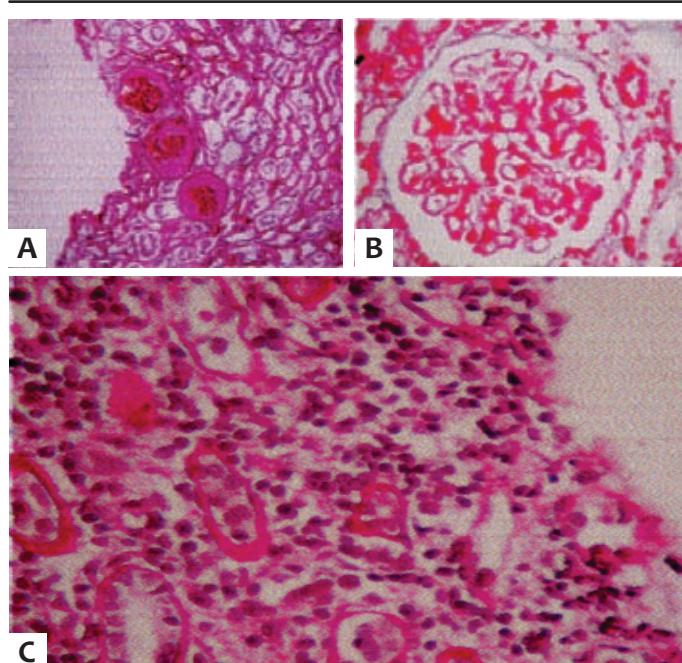


Figura 1. A, glomerulos esclerosados. B, glomerulos preservados con aumento de matriz mesangial. C, nefritis túbulo-intersticial crónica.

Discusión y revisión de la literatura

El síndrome de Fanconi fue inicialmente descrito por Lignac en 1924, y definido por Fanconi en 1936. Es un defecto generalizado de la reabsorción proximal y del transporte de aminoácidos, glucosa, fosfato, ácido úrico, Na, K, HCO₃ y proteínas de bajo peso molecular (<50,000 daltons), secundario a un daño en el transporte activo de Na en la membrana basolateral, por alteración en el propio transportador o en las vías respiratorias intracelulares que conducen a la generación de ATP.^{2,4} Esta entidad puede acompañarse de signos clínicos como osteomalacia y osteoporosis.⁴

La enfermedad se considera primaria o idiopática cuando su causa es desconocida o cuando sólo es evidente un tipo genético de herencia. La presentación idiopática puede ser esporádica, o mostrar un patrón de herencia autosómico dominante, autosómico recesivo o ligada al cromosoma X.^{3,5} Existen además diversos trastornos generalizados heredados que se relacionan con este síndrome, como la enfermedad de Wilson, galactosemia, tirosinemia, cistinosis, intolerancia a la fructosa y síndrome óculo-cerebral de Lowe.⁵ Entre las causas secundarias del síndrome de Fanconi, se han descrito errores innatos del metabolismo, enfermedades sistémicas como mieloma múltiple, enfermedad amiloide, toxicidad por metales pesados y administración de fármacos quimioterapéuticos, antirretrovirales, entre otros.^{2,5}

La presentación clínica del síndrome incluye una amplia gama de anomalías de laboratorio como: aminoaciduria, acidosis tubular proximal, glucosuria con glucemia normal, hipofosfatemia, hipofosfaturia, hipouricemia, hipopotasemia, proteinuria de bajo peso molecular, poliuria, hipercalciuria y alteraciones esqueléticas. Algunas veces no se observa ninguna anomalía en los transportadores de los túbulos proximales; en este caso las alteraciones de laboratorio son menores. El raquitismo y la osteomalacia son frecuentes debido a la hipofosfatemia; la producción de calcitriol también se altera. La acidosis metabólica contribuye a la enfermedad ósea. La poliuria, las pérdidas salinas y la hipopotasemia pueden llegar a ser graves, llegando a desarrollar falla renal aguda.

El caso que presentamos, no cuenta con antecedentes familiares de trastornos genéticos, nefropatías congénitas ni adquiridas que pudieran explicar los hallazgos laboratoriales. El único antecedente que puede correlacionarse como etiología en nuestro paciente es el esquema de terapia antirretroviral (TAR), que incluye TDF, por lo que se atribuyó a éste la causa del síndrome de Fanconi que presenta el paciente. Aunque los casos de toxicidad tubular asociada a TDF graves son relativamente raros (<0.1%), actualmente las anomalías tubulares subclínicas son cada vez más comunes.^{6,8}

Los mecanismos fisiopatológicos de nefrotoxicidad asociada a TDF son variados. El primero se relaciona con la interacción farmacológica con otros fármacos a nivel tubular proximal, porción de la nefrona que contribuye en mayor proporción con la excreción de fármacos. El TDF ingresa a la células tubulares a través de los transportadores aniónicos de

la membrana basolateral tipo 1 (OAT1) y tipo 2 (OAT2) y sale de la célula a través del transportador: proteína asociada a multidrogo resistencia tipo 4 (MRP4) y tipo 2 (MRP2) situada en la membrana apical.^{7,8,9}

Se sabe que otras drogas como la didanosina (ddI) de la familia de los ITRAN's es también un substrato para los OAT de la membrana basolateral y por ésto es bien conocida la potencialización de toxicidad renal entre ddI y TDF. Otro fármaco ya conocido y usado en diversos esquemas de TAR es el ritonavir (RTV) de la familia de los inhibidores de proteasa (IP's), que es un substrato para el transportador de la membrana apical MRP2, por lo que se deduce que potencializa la toxicidad del TDF inhibiendo su salida de la célula tubular y aumentando las concentraciones intracelulares del mismo. Este mecanismo de nefrotoxicidad no es bien conocido ya que aún no se comprueba que el TDF sea substrato del transportador MPR2. Sin embargo hay evidencia de que el RTV disminuye la depuración renal de TDF y aumenta sus concentraciones plasmáticas (Imagen 2).

Otro mecanismo de nefrotoxicidad inducida por TDF que se ha descrito, tiene relación estrecha con la farmacogenómica. Se ha propuesto que los polimorfismos genéticos en los transportadores del túbulos proximal podrían predisponer a algunas personas a acumular niveles más altos de TDF intracelular, y teóricamente podría aumentar el riesgo de desarrollar toxicidad tubular. El gen ABCC2 codifica para el MRP2 y 2 pequeños estudios han sugerido una posible asociación entre el haplotipo ABCC2 y el riesgo de toxicidad

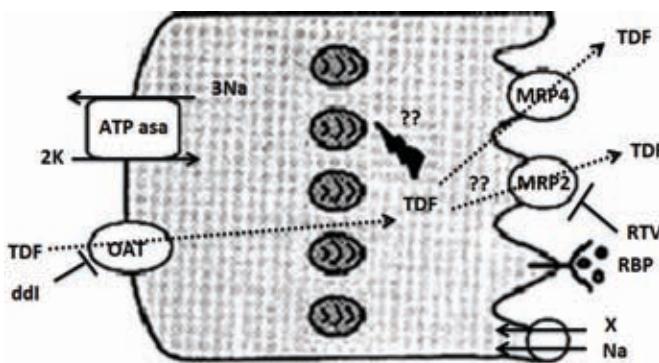


Figura 2. Transporte del tenofovir (TDF) en el túbulos proximal. El TDF entra en las células tubulares proximales cruzando la membrana basolateral a través de transportadores de aniones orgánicos (OAT), en donde compite con la didanosina (ddI) por el transportador y sale del túbulos cruzando la membrana apical a través del transportador asociado de resistencia a multidroga tipo 4 (MRP4). El ritonavir (RTV) es un substrato para el MRP2 y puede interactuar con la excreción del TDF a través de mecanismos que no han sido completamente explicados hasta el momento. El túbulos proximal contiene una gran cantidad de mitocondrias y la evidencia sugiere que estos organelos son el blanco principal de la toxicidad del TDF. Una variedad de solutos (X) son reabsorbidos a través de la membrana apical mediante co-transportadores, favorecido por los gradientes de sodio generados por la actividad de la bomba NaK ATPasa. El túbulos proximal también es responsable de la reabsorción de proteínas de bajo peso molecular (como la proteína fijadora de retinol [PFR]) del filtrado glomerular a través de endocitosis. La toxicidad mitocondrial en el túbulos proximal impide la reabsorción de estas proteínas y otros solutos, ocasionando su eliminación a través de la orina y las características clínicas del síndrome de Fanconi.

por exposición a TDF.

El tercer mecanismo se basa en la toxicidad mitocondrial.^{7,8,9} Se sabe que los ITRAN's inhiben la replicación viral incorporándose a la cadena creciente de DNA y previniendo su elongación; estos agentes inhiben igualmente la DNA polimerasa γ (gamma), enzima responsable de la replicación del DNA mitocondrial (mtDNA) y la toxicidad mitocondrial se ha postulado como el mayor mecanismo de toxicidad del TDF para la patogénesis de la enfermedad tubular proximal.

El túbulo proximal es intrínsecamente vulnerable a la disfunción mitocondrial, debido a la limitada capacidad para generar ATP de forma anaeróbica. De hecho, el síndrome de Fanconi es la presentación renal típica en pacientes que presentan mutaciones en el mtDNA y también ocurre en pacientes con exposición a otros fármacos que provocan toxicidad a la mitocondria (aminoglucósidos, valproato, ifosfamida). Por esta razón investigadores han fijado sus miras en las anormalidades estructurales de la mitocondria y mtDNA en células tubulares proximales. Se han analizado niveles de mtDNA en especímenes de biopsias renales expuestos a combinación de TDF y ddI en los cuales se observó una depleción del mtDNA. Así mismo se han realizado estudios con animales en los cuales se ha observado que la exposición a TDF ocasiona una disminución importante de los niveles de mtDNA, anormalidades en la morfología de las mitocondrias y disfunción en la cadena respiratoria mitocondrial de las células tubulares proximales.^{7,8,9}

A pesar de que existen varios mecanismos fisiopatológicos de nefrotoxicidad, la evidencia sugiere que el problema sea multifactorial.

Referencias bibliográficas

- 1.Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2011; 1-166.
- 2.Izzedine H, Launay-Vacher V *et al.* Drug-induced Fanconi's syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 292-309.
- 3.Quinn KJ, Emerson CR *et al.* Incidence of proximal renal tubular dysfunction in patients on tenofovir disoproxil fumarate. *Int J STD AIDS*. 2010; 21: 150-151.
- 4.Woodward CLN, Hall M, Williams IG, Madge S, Copas A, Nair D *et al.* Tenofovir-associated renal and bone toxicity. 2009. *HIV medicine*. 10: 482-487.
- 5.Brenner and Rector's. Capítulo 40. Inherited Disorders Associated with Generalized Dysfunction of the proximal Tubule (Renal Fanconi Syndrome), publicado en el libro The Kidney. 8va edición. Editorial Saunders Elsevier. Volumen 1. pag: 1390.
- 6.Samir Kg. Tenofovir-Associated Fanconi Syndrome: Review of the FDA Adverse Event Reporting System. 2007. AIDS paciente care STDS. 22(2): 99-103.
- 7.Herlitz LC, Mohan S *et al.* Tenofovir nephrotoxicity: acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. *Kidney Int*. 2010; 78(11): 1171-1177.
- 8.Andrew M. Hall, Bruce M. Hendry *et al.* Tenofovir-Associated Kidney Toxicity in HIV-Infected Patients: A Review of the Evidence. *Am J Kidney Dis*. 2011. 57(5):773-780.
- 9.Fernández B, Montoya A *et al.* Tenofovir Nephrotoxicity: 2011 Update. *AIDS Research and Treatment*. 2011. (11)