

Sindrome di Fanconi farmaco-indotta in un paziente trattato con singola compressa di doravirina/tenofovir disoproxil fumarato/lamivudina.

Drug-induced Fanconi Syndrome in a patient treated by single-tablet regimen of doravirina/tenofovir disoproxil fumarate/lamivudine.

Debora Altobelli, Paolo Milani, Alessandra Lanzi, Giulia Gamboni, Sara Benedetti, Giuseppe Vittorio De Socio, Daniela Francisci

Clinica di Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliera e Università degli studi di Perugia, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia, Italy.

Riassunto

Il Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) è un farmaco ampiamente utilizzato per l'infezione da HIV e ben conosciuto. Doravirina (DOR) è un nuovo inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) once-daily, prescritto da solo o in combinazione o co-formulato con TDF e lamivudina (3TC). Sono descritti pochi eventi avversi in corso di questa associazione terapeutica. La sindrome di Fanconi è una complicanza dell'uso del TDF ed è caratterizzata da un inadeguato riassorbimento di glucosio, fosfato e proteine dal tubulo contorto prossimale del rene; si può associare ad osteomalacia, che si manifesta nei casi più avanzati con astenia e perdita di forza muscolare. Si riporta il caso clinico di un paziente con infezione da HIV in terapia con un regimen basato su TDF da circa due anni, con diagnosi di Sindrome di Fanconi, e l'evoluzione del quadro clinico una volta sostituito il TDF con il tenofovir alafenamide fumarato (TAF).

Abstract

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is used worldwide to treat and prevent HIV (Immunodeficiency Virus infection). Doravirine (DOR) is a novel once-daily Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) that is prescribed alone or co-formulated with tenofovir disoproxil fumarate and lamivudine in a single pill. DOR is generally well tolerated and safe. Fanconi syndrome is a complication of TDF use and is characterized by inadequate reabsorption of glucose, phosphate and protein in the kidney proximal tubule, which may eventually lead to osteomalacia with symptoms such as muscular weakness. We present the case of a patient affected by Fanconi Syndrome in treatment with DOR/TDF/lamivudine (3TC) single-regimen and the improvement of glycosuria after therapeutic change.

Introduzione

Il TDF è uno dei farmaci backbone della terapia antiretrovirale (TARV) per il trattamento dell'infezione da HIV. Le linee guida della European AIDS Clinical Society (EACS) (1) consigliano il suo utilizzo in molteplici combinazioni. Il suo uso diventa mandatorio nel paziente con co-infezione con virus dell'epatite B (HBV) in assenza di mutazioni K65R e TAM1 per l'HIV (1). Il TDF può causare nefrotossicità nello 0,3-2,0% dei casi e demineralizzazione ossea. Le linee guida EACS suggeriscono infatti un monitoraggio

della *estimated Glomerular Filtration Rate* (eGFR) ravvicinato in quei pazienti con fattori di rischio per insufficienza renale, e sostituzione con il tenofovir alafenamide fumarato (TAF) in caso di eGFR <60ml/min o rapporto proteine/creatinina nelle urine (UP/C) >50 (1).

Per ogni anno di terapia con regimi basati su TDF, 5,50 persone/1.000 manifestano la sindrome di Fanconi. Si tratta di un disordine legato al riassorbimento inadeguato di glucosio e amminoacidi a livello del tubulo prossimale.

Autore per la corrispondenza:

Debora Altobelli
Clinica di Malattie Infettive
Università degli studi di Perugia
Piazzale Menghini 1,
06129, Perugia, Italy
Phone: +39-3343881708

debora.altobelli@ospedale.perugia.it

Keywords:

HIV, Tenofovir, Doravirine, Adverse effect, Fanconi Syndrome, TARV

Potenziali conflitti di interesse: nessuno

JHA 2022; 7(4): 79-82

DOI: 10.19198/JHA31544

Le cause sono molteplici: forme genetiche (cistinosi, galattosemia), tossicità da farmaci (TDF, adefovir ecc.) o tossicità da metalli pesanti (1, 2).

Doravirina (DOR) è un nuovo inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) *once-daily*, prescritto da solo o in combinazione o co-formulato con TDF e lamivudina (3TC). I regimi con DOR sono ben tollerati; la maggior parte degli effetti avversi presenti in letteratura sono nausea e diarrea e solo nel 2% dei casi questi hanno causato l'interruzione del trattamento (3).

Dal momento che la DOR è metabolizzata nel fegato e solo in piccola parte (6%) eliminata immodificata a livello renale (4), l'insufficienza renale non ha impatto sulla clearance del farmaco.

Presentazione del caso clinico

Paziente di 26 anni, precedentemente seguito presso altro centro, di etnia africana, con diagnosi di infezione da HIV risalente a febbraio del 2019 (stadio CDC A2; nadir dei CD4 209/mm³), in terapia con efavirenz (EFV)/TDF/3TC dalla data di diagnosi dell'infezione da HIV. In anamnesi non risultavano presenti patologie di rilievo, in particolare non era presente una alterazione della funzione renale.

Ad aprile 2020 veniva preso in carico dall'ambulatorio di Malattie Infettive dell'Ospedale Santa Maria della Misericordia di Perugia; agli esami ematici era presente una funzione renale nella norma, mentre era assente l'esame urine al basale; alla prima valutazione si decideva di sostituire la TARV in atto con DOR/TDF/3TC, considerando il miglior profilo di tossicità.

Si riportano in **Tabella 1** gli esami ematochimici da marzo 2020 a marzo 2022, quando il paziente era in terapia prima con EFV/TDF/3TC, poi con DOR/TDF/3TC; il paziente presentava una funzione renale sempre nella norma, una modesta proteinuria considerata nel range di normalità, ma significativa glicosuria normoglicemica.

A marzo 2022 si faceva ripetere uno stick delle urine in estemporanea e capillare della glicemia che confermava il reperto laboratoristico.

Pertanto, si decideva di passare ad un regime basato su TAF (bictegravir (BIC)/emtricitabina (FTC)/TAF) ritenendo probabile la sindrome di Fanconi ben nota nell'uso del TDF. Gli esami ematici effettuati dopo il cambio TARV sono riportati in **Tabella 2**.

Il paziente non ha lamentato alcuna sintomatologia, in particolare non ha accusato dolori ossei né era presente dolorabilità ossea alla digitopressione.

Discussione

DOR/TDF/3TC è un'associazione relativamente nuova introdotta per il trattamento dell'HIV, che ha mostrato sicurezza, efficacia e minori effetti avversi se confrontato con regimi a base di EFV (3, 5).

Il tenofovir è un analogo nucleosidico derivato dell'adenosina 5-monofosfato, viene tri-fosforilato da una chinasi intra-cellulare e incorporato nell'HIV-DNA causando l'arresto della replica virale. Il legame anche con la polimerasi mitocondriale giustifica i possibili effetti collaterali degli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), quali l'acidosi lattica, la steatosi epatica, la miopatia e la lipoatrofia (1).

EFV/TDF/3TC							
Data prelievo ematico	Creatinina (mg/dl)	Cl. Creatinina (ml/min/1,73m ²)	Proteinuria (mg/dl)	Glicosuria (mg/dl)	Glicemia (mg/dl)	Microalbuminuria (mg/dl)	Albumina creatinina ratio
15/03/2020	0,95	111,6			91		
01/04/2020	0,93	114,5			108		
DOR/TDF/3TC							
Data prelievo ematico	Creatinina (mg/dl)	Cl. Creatinina (ml/min/1,73m ²)	Proteinuria (mg/dl)	Glicosuria (mg/dl)	Glicemia (mg/dl)	Microalbuminuria (mg/dl)	Albumina creatinina ratio
27/07/2020	1,08	94,9	10	200	95		
01/12/2020	1,15	88,0	10	500	93		
23/03/2021	0,99	105,4	10	30	84		
09/08/2021	0,99	104,7	10	70	92		
21/02/2022	0,91	115,9	5	1000	78		
03/03/2022	1,05	97,5	5	500		0,71	2,77

Tabella 1. Esami ematochimici marzo 2020-marzo 2022.

Tabella 2. Esami ematochimici aprile 2022-settembre 2022, in terapia con BIC/FTC/TAF.

BIC/FTC/TAF							
Data prelievo ematico	Creatinina (mg/dl)	Cl. Creatinina (ml/min/1,73m ²)	Proteinuria (mg/dl)	Glicosuria (mg/dl)	Glicemia (mg/dl)	Microalbuminuria (mg/dl)	Albumina creatinina ratio
11/04/2022	1,29	76,0	5	100	102		
29/08/2022						0,29	0,10
08/09/2022	1,21	81,6	0	0	89		

Ci sono varie evidenze sulla potenziale nefrotossicità del TDF data anche l'analogia strutturale con adefovir/cidofovir (6), notoriamente nefrotossici; casi di sindrome di Fanconi legata al loro uso sono riportati in letteratura (6). In uno studio di coorte osservazionale, infatti, l'uso del TDF è stato associato a un maggiore declino della funzione renale rispetto ad altri NRTI. La riduzione del filtrato, tuttavia, è stata modesta entro 6 mesi dall'inizio della terapia (-14mL/min) e si è stabilizzata dopo 18 mesi (-19ml/min) (7).

Il TDF è altresì correlato ad una forma di tubulopatia prossimale TARV-relata; questi quadri clinici sono caratterizzati da proteinuria, glicosuria normoglicemica, fosfaturia; più frequentemente solo alcune di queste anomalie possono essere presenti (1,2). I test per la proteinuria tubulare includono un aumentato rapporto UP/C nello spot di urina prelevato al mattino, un incremento nelle urine della *retinol binding protein* (RBP), dell'alfa1 o beta2 microglobulinuria, della cistatina C e dell'amminoaciduria.

Utile anche la quantificazione della frazione di escrezione del fosfato (FEPHos) in uno spot di urine raccolto a digiuno (patologico se >0,2), quella della frazione di escrezione dell'acido urico (FEUricAcid, patologico se >0,1), del bicarbonato sierico e del pH urine (1,8).

La fisiopatogenesi del danno tubulare TDF-relato è multifattoriale, in parte spiegato dalla disfunzione mitocondriale farmaco-relata; infatti, nei pazienti che vanno incontro alla biopsia renale, alla microscopia elettronica si osserva un danno tubulare acuto con appiattimento dell'epitelio e con mitocondri giganti e deformi (8).

Inoltre, gli NRTI inibiscono anche la DNA polimerasi gamma, enzima essenziale per la generazione dell'adenosina trifosfato (ATP), indispensabile per il corretto funzionamento del tubulo prossimale adibito al riassorbimento di molteplici sostanze (8).

Uno studio osservazionale (9) ha dimostrato come l'associazione TDF-inibitore delle proteasi (PI) boosterato contribuisca ad un maggiore declino della funzionalità renale (19 casi su 22 di tossicità da TDF utilizzavano contestualmente anche un PI boosterato con il ritonavir), dato poi non confermato dagli studi successivi (10) e avvalorato anche dal punto di vista molecolare: il TDF utilizza come trasportatore a livello della cellula apicale del tubulo prossimale la *multidrug resistance-associated protein 4* (MRP4) mentre il PI l'MRP2 (8).

L'osteomalacia TDF-relata si può associare alla sindrome di Fanconi e può presentarsi con pseudo-fratture note come Zone di Looser o fratture di Milkman visibili a livello radiografico come bande lucenti perpendicolari al periostio.

Alla scintigrafia ossea con ^{99m}Tc invece appaiono come hot-spots (per ipercaptazione del radiotraccante) (2).

I criteri diagnostici della sindrome di Fanconi sono presenza di glicosuria normoglicemica, proteinuria, fosfaturia con ipofosfemia ed eventuale acidosi metabolica ipercloremica associata. Nel nostro caso, pur in assenza di alcuni elementi di laboratorio, è possibile concludere che si sia trattato di una sindrome di Fanconi anche per la completa regressione della glicosuria dopo lo switch da TDF a TAF.

È sempre necessario ricordare l'importanza di un semplice esame urine al basale e nei controlli in corso di terapia antiretrovirale che permette di identificare rapidamente il problema anche in pazienti senza fattori di rischio per insufficienza renale (2).

In conclusione, la diagnosi di Sindrome di Fanconi TDF-relata si basa sulla presenza di glicosuria, proteinuria e fosfaturia con ipofosfemia.

Al contrario della microalbuminuria, che riflette un danno glomerulare e che pertanto è in range, la sindrome di Fanconi si può sospettare in caso di evidenza a livello dell'esame urine di un incremento delle proteine totali.

Il danno renale con conseguente riduzione del filtrato glomerulare al contrario è un marker tardivo di malattia che può e deve essere prevenuto.

La sindrome di Fanconi si può anche associare a osteomalacia ed astenia che però sono generalmente

segni tardivi. In questo caso, vista la giovane età, non è stata effettuata alcuna indagine radiologica di approfondimento. La normalizzazione della glicosuria mostra la regressione del danno tubulare e conferma la diagnosi. ■

BIBLIOGRAFIA

1. EACS (*European AIDS Clinical Society*) guidelines, Version 11.0, October 2021.
2. Rao M, Dadey L, Glowa T, Veldkamp P. Fanconi Syndrome Leading to Hypophosphatemic Osteomalacia Related to Tenofovir Use. *Infect Dis Rep* 2021; 13: 448-453.
3. Colombier MA, Molina JM. *Doravirine: a review*. *Curr Opin HIV AIDS* 2018; 13: 308-314.
4. Boyle A, Moss CE, Marzolini C, Saye Khoo S. *Clinical Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, and Drug Interaction Profile of Doravirine*. *Clin Pharmacokinet*, 2019; 58: 1553-1565.
5. Orkin C, Squires KE, Molina JM, Sax PE, et al. *Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Versus Efavirenz/Emtricitabine/TDF in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection: Week 96 Results of the Randomized, Double-blind, Phase 3 DRIVE-AHEAD Noninferiority Trial*. *Clin Infect Dis*. 2021; 73: 33-42.
6. Fabbriani G, De Socio GV, Massarotti M, Ceriani R, Marasini B. *Adefovir induced hypophosphatemic osteomalacia*. *Scand J Infect Dis* 2011; 43: 990-992.
7. Gupta SK. *Tenofovir and Changes in Renal Function*. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 570-571.
8. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. *Tenofovir-Associated Kidney Toxicity in HIV-Infected Patients: A Review of the Evidence*. *Am J Kidney Dis*. 2011; 57: 773-80.
9. Gupta SK. *Tenofovir-Associated Fanconi Syndrome: Review of the FDA Adverse Event Reporting System*. *AIDS Pat Care STDS* 2008; 22: 99-103.
10. Madeddu G, Bonfanti P, De Socio GV, et al., *Tenofovir renal safety in HIV-infected patients: Results from the SCOLTA Project*. *Biomed Pharmacother* 2008; 62:6-11.