

## Capítulo 36

### ALTERACIONES MORFOLÓGICAS Y ESTRUCTURALES: LIPODISTROFIA Y ALTERACIONES ÓSEAS

*Juan de Dios Colmenero Castillo, Manuel Castaño Carracedo y José M<sup>o</sup> Reguera Iglesias*

#### INTRODUCCIÓN

Las alteraciones bioquímicas de la homeostasis lipídica (hipertrigliceridemia), aumento del gasto de energía en reposo, pérdida de masa proteica, depleción de ácidos grasos esenciales y la caquexia en las fases avanzadas de la enfermedad (*Wasting syndrome*), eran hallazgos bien conocidos desde el inicio de la epidemia por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (1-3)

En junio de 1997 la FDA publicó un informe advirtiendo de un acúmulo de casos inesperados de diabetes mellitus e hipertrigliceridemia en pacientes que habían iniciado tratamiento con inhibidores de la proteasa (IP) (4). En el año siguiente, tras la publicación de múltiples casos aislados, se describe un síndrome de alteración de la distribución de la grasa corporal caracterizado por pérdida de la grasa periférica, adiposidad central, elevación de los niveles plasmáticos de triglicéridos y colesterol, resistencia periférica a la insulina y ocasionalmente diabetes tipo 2. Debido a la relación temporal con el inicio de la terapia con IP, este síndrome al que se le ha denominado "lipodistrofia", se relacionó con el uso de dichos fármacos (5-8).

Publicaciones ulteriores han puesto de manifiesto que dicho síndrome no puede relacionarse exclusivamente con el tratamiento con IP, ya que se ha descrito también en pacientes *naïve* o tratados solo con análogos de los nucleósidos (ITIAN) (9).

En la actualidad parece que la lipodistrofia es un cuadro heterogéneo integrado al menos por tres síndromes distintos; 1º cuadro de lipoatrofia por depleción de grasa subcutánea periférica, 2º síndrome de redistribución grasa con obesidad central caracterizada por descenso de la grasa subcutánea y aumento de la grasa visceral y 3º depósito de grasa visceral y lipoatrofia periférica (10).

La incidencia actual de lipodistrofia en pacientes en tratamiento con TARGA oscila entre el 17 y 49%. Estas amplias diferencias derivan de la falta de homogeneidad en la definición de casos, y en estar basadas en estudios de cohorte con diferentes tratamientos y duración variable del seguimiento (11,12). En cualquier caso, es un hecho que la incidencia es alta y aumenta a medida que lo hace la exposición al tratamiento antirretroviral. Martínez et al (13), comunicaron que la incidencia acumulada de lipodistrofia en pacientes con 24 meses de tratamiento con TARGA era del 23%, y que cada 6 meses adicionales de tratamiento suponían un incremento de riesgo del 45%

(RR 1,45, IC 1,22-1,72). Otros factores relacionados con el desarrollo de lipodistrofia son: aumento de edad, sexo femenino, homo y heterosexualidad, tratamiento con estavudina y la severidad de la infección al inicio del tratamiento.

## PATOGENIA

La patogenia de las alteraciones metabólicas asociadas al tratamiento antirretroviral (TAR) es desconocida. No está claro si los cambios morfológicos y analíticos ocurren como un efecto directo de los fármacos antirretrovirales, o bien si aparecen porque el tratamiento ha logrado que los enfermos sobrevivan hasta un punto en que se desarrollan alteraciones por efecto de la propia infección por el VIH. Los factores patogénicos involucrados hasta el momento se pueden agrupar en dos grupos: ambientales y genéticos. Entre los factores ambientales cabe destacar la infección por el VIH, la dieta, el ejercicio físico y la administración de fármacos, ya sean inhibidores de la proteasa, o de análogos de los nucleósidos. Como factores genéticos, los polimorfismos en el gen del receptor beta-3 adrenérgico y en el gen del transportador de glucosa (14).

En pacientes infectados por el VIH sin tratamiento antirretroviral, se han descrito alteraciones metabólicas en todas las etapas evolutivas de la enfermedad. Dichas alteraciones incluyen: hipertrigliceridemia, aumento del gasto de energía en reposo, pérdida de masa proteica y depleción de ácidos grasos esenciales.

La hipertrigliceridemia parece relacionada con una inhibición de la lipoproteinlipasa y a un aumento de la lipogénesis hepática, mediados por el aumento en la producción de la interleucina-1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (TNF: tumor necrosis factor) e interferón-alfa ( $\alpha$ -IFN), cuyos niveles aumentan en relación con infecciones oportunistas y con el síndrome de caquexia por el VIH. El gasto de energía en reposo se ha relacionado directamente con la carga viral, y se ha comunicado que el TARGA puede ser un factor que aumente el gasto de energía en reposo.

En los sujetos infectados por VIH, la pérdida de peso se produce a expensas de la masa grasa y de la masa proteica muscular, sin embargo, cuando se recupera peso, se logra a expensas del tejido graso, no de la masa muscular, ya que el tratamiento con TARGA no es capaz de evitar la pérdida de masa muscular (14). En esta disminución de masa muscular podría influir el déficit en la producción de testosterona, descrito hasta en el 33% de las mujeres y en el 25% de los varones asintomáticos infectados por VIH (15).

Por último, el descenso de los ácidos grasos poliinsaturados; araquidónico, eicosa-pentaenoico, y docosahexaenoico, condicionan alteraciones de la fagocitosis y endocitosis, en la síntesis de prostaglandinas y en el metabolismo de los adipocitos.

La relación de la dieta con el desarrollo de lipodistrofia no ha sido suficientemente estudiada, pero es razonable pensar que una dieta rica en grasa saturada y pobre en grasa poliinsaturada puede desempeñar algún papel en la dislipemia observada en algunos pacientes con tratamiento antirretroviral. En lo referente a la obesidad troncular y el escaso desarrollo muscular, es conocida su relación con el aporte excesivo de calorías y con la inactividad física (16).

El tratamiento con la mayoría de los fármacos IP se han relacionado con el desarrollo de lipodistrofia. Existe una gran homología en la estructura de las proteasas y dos proteínas implicadas en el metabolismo lipídico: la proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP) y la proteína unida al ácido cis-retinoico de tipo 1 (CRABP-1). La LRP se localiza en el endotelio capilar e interviene en el aclaramiento de los quilomicrones y triglicéridos circulantes, y su inhibición por los inhibidores de la proteasa podría provocar hipertrigliceridemia. Por otra parte la inhibición de la CRABP-1, produciría redistribución grasa debido a una reducción en la diferenciación, y a un aumento de la apoptosis de los adipocitos periféricos y un incremento de la síntesis de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (5).

Tal como mencionamos anteriormente, la aparición de lipodistrofia no es exclusiva de los pacientes en tratamiento con IP, sino que puede aparecer en sujetos con tratamiento antirretroviral con ITIAN, solos o en combinación con ITINAN (9). Los ITIAN parecen inhibir no solo la acción de la polimerasa (retrotranscriptasa) del VIH, sino que interfieren también en la acción de la ADN polimerasa mitocondrial, enzima clave en la fosforilización oxidativa y la replicación del ADN mitocondrial. La alteración del ADN mitocondrial provocaría una disminución de la lipólisis en los adipocitos de la grasa parda localizada en el abdomen (más ricos en mitocondrias), lo cual ocasionaría acumulación de grasa en el abdomen. Por otra parte, la alteración de determinados factores mitocondriales inductores de apoptosis daría lugar a la pérdida de grasa subcutánea en la cara y las extremidades (17).

La heterogeneidad en la presentación de lipodistrofia en pacientes en idéntica situación clínica e inmunológica sometidos a terapias similares, parece indicar que en el desarrollo de la misma podrían jugar un importante papel distintos factores genéticos.

El receptor beta-3 adrenérgico se expresa en los adipocitos y está involucrado en la lipólisis y en la termogénesis inducida por las catecolaminas. La lipólisis se lleva a cabo en las células de la grasa blanca, y la termogénesis estimulada por catecolaminas ocurre en el tejido adiposo pardo que se localiza, en los humanos, alrededor de los grandes vasos del tórax y del abdomen. En teoría, un déficit en la actividad del receptor beta-3 adrenérgico puede promover la obesidad visceral por disminución de la termogénesis y por generar depósito de lípidos en los adipocitos. Recientemente se ha descrito en pacientes con infección VIH que presentaban lipodistrofia, un incremento en la frecuencia de una mutación en el gen del receptor beta-3 adrenérgico, consistente en el cambio de arginina por triptófano en el codón 64 (Trp64Arg), la cual se correlacionaba con el desarrollo de obesidad troncular y resistencia a la insulina.

Por otro lado, el aumento en la concentración plasmática de ácidos grasos libres causaría un descenso en la captación de glucosa por los tejidos periféricos, efecto mediado por una disminución en la expresión del transportador de glucosa GLUT-4 de los adipocitos (14).

En conclusión, la lipodistrofia de los pacientes infectados por el VIH puede aparecer como consecuencia de la interrelación de múltiples factores, los más importantes de los cuales se muestran en la Fig 1. La combinación de estas variables, y tal vez alguna más aún por conocer, puede dar lugar a los cambios morfológicos que definen las

alteraciones del metabolismo lipídico en su forma clínica de síndrome de redistribución grasa (expresado como lipoatrofia, lipohipertrofia o formas mixtas), con o sin las alteraciones de laboratorio acompañantes (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia). Los cambios morfológicos pueden acarrear problemas estéticos y psicológicos por la modificación indeseada de la imagen corporal. Las complicaciones cardiovasculares, en algunos pacientes, serían una expresión tardía y grave del espectro fisiopatológico y clínico del síndrome.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Desde el punto de vista clínico, la lipodistrofia se manifiesta de una forma heterogénea. Casi desde sus primeras descripciones se han podido identificar al menos tres patrones diferentes en la redistribución de la grasa corporal; atrofia de la grasa periférica, adiposidad central y una forma mixta que suma ambas manifestaciones de atrofia periférica y redistribución central de la grasa corporal.

En la atrofia periférica los pacientes muestran pérdida de la grasa facial y de las extremidades. En la cara, la pérdida de grasa es uniforme, desapareciendo la bola de Bichat, lo cual confiere a la faz un aspecto muy característico que hace resaltar los arcos superciliares, los pómulos y los surcos nasogenianos. En las extremidades la pérdida de grasa subcutánea es de predominio centrípeto lo cual la hace especialmente evidente en los brazos de los varones y en las nalgas de las mujeres.

En la adiposidad central existe un acúmulo de grasa en el cuello, zonas mamarias y abdomen. En el cuello el depósito de grasa predomina en la región cérvico-dorsal, regiones laterocervicales y ambas fosas supraclaviculares. Esta configuración de grasa, "joroba de búfalo incluida" confiere al paciente un morfotipo cushingoide. El depósito de grasa abdominal no es uniforme predominando por razones no muy bien conocidas en el hemicóndomo superior.

En el patrón mixto el acúmulo de grasa abdominal se suma a la lipoatrofia periférica.

En un estudio poblacional que incluyó 1077 pacientes con infección VIH que acudían regularmente a una consulta monográfica, y que aceptaron voluntariamente ser evaluados para estudiar el espectro clínico de la lipodistrofia, el 49% de los casos mostraban algún signo de alteración de la grasa corporal. Un 13,3% cumplían criterios de lipoatrofia, 13,2% mostraban adiposidad central y un 22,7% tenían un patrón mixto. Los hallazgos clínicos más relevantes fueron; acúmulo de grasa en hemicóndomo superior 30%, adelgazamiento de extremidades, 26,5%, adelgazamiento de las nalgas 23%, mejillas hundidas 18,7% y joroba de búfalo en el 10,3% de los casos (12).

El diagnóstico clínico de lipodistrofia es fácil en los casos con alteraciones moderadas o severas, sin embargo, la prevalencia real de alteraciones en la distribución de la grasa corporal en los pacientes sometidos a tratamiento con TARGA es superior de la clínicamente observable. Estudios recientes han demostrado la utilidad de los estudios ultrasonográficos y de la TAC en el diagnóstico de los pacientes con lipodistrofia leve-moderada. Dichos métodos han contribuido también a fijar criterios objetivos de clasificación de los pacientes con vistas a futuras intervenciones terapéuticas (18).

## PRONOSTICO Y TRATAMIENTO

Los cambios severos en la distribución de la grasa corporal que condiciona la lipodistrofia, ocasionan a un elevado porcentaje de los pacientes que la padecen un considerable sufrimiento psíquico, debido a la distorsión de su imagen corporal y las implicaciones y limitaciones sociales que ello puede suponerles. Por otra parte, las consecuencias clínicas de la lipodistrofia a largo plazo son aún inciertas. Las alteraciones del perfil lipídico, la resistencia periférica a la insulina, o en su caso la diabetes abierta, constituyen factores que incrementan claramente el riesgo vascular. Recientemente se empiezan a comunicar un aumento de la incidencia de eventos coronarios en estos pacientes respecto a la población VIH sin lipodistrofia y a los controles sanos. En lo que respecta a la hipertrigliceridemia aislada, aunque el pronóstico de las cifras moderadas no parece generar consecuencias clínicas a medio plazo, se ha demostrado un claro aumento del riesgo de padecer pancreatitis en los casos con cifras muy elevadas de triglicéridos.

Debido a las grandes áreas de duda que siguen existiendo respecto a los mecanismos patogénicos íntimos que condicionan la aparición de lipodistrofia, en la actualidad no se dispone de un tratamiento claramente eficaz, sin embargo se pueden plantear varias iniciativas para combatir la hiperlipemia, la resistencia a la insulina, el sobrepeso y las alteraciones morfológicas.

Basándose en la posible implicación patogénica de los IP en el desarrollo de la lipodistrofia, diversos estudios han intentado revertir las alteraciones morfológicas y las consecuencias metabólicas de la lipodistrofia cambiando los regímenes con IP por otros basados en la asociación de ITIAN y ITINAN, especialmente nevirapina. Aunque los resultados de estos estudios han sido algo confusos y poco homogéneos, la supresión de los regímenes con IP disminuyen moderadamente los niveles de colesterol y triglicéridos y parecen mejorar el acúmulo de grasa abdominal, sin embargo no parecen influir en la resistencia a la insulina ni a la mejora de la lipoatrofia (19).

Otras medidas terapéuticas para combatir la lipodistrofia y sus alteraciones metabólicas asociadas serían: prescribir una dieta pobre en grasas y un programa de ejercicios adecuados, y en su caso, administrar medicamentos hipolipemiantes (estatinas y fibratos). La dieta y el ejercicio pueden disminuir los valores de triglicéridos en un 20%, en tanto que el gemfibrozilo y la atorvastina duplican este efecto hipolipemiante. Los fibratos, merced a su acción estimuladora sobre el receptor que activa la proliferación de peroxisomas, son eficaces en disminuir las concentraciones de triglicéridos plasmáticos, pero no se ha observado que modifiquen los cambios morfológicos. Por otro lado, las estatinas contribuyen a reducir el colesterol y los triglicéridos aunque pueden generar problemas de interacciones farmacológicas por ser metabolizados vía citocromo P450. La dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y el ejercicio físico pueden tener algún valor adicional en disminuir las cifras de triglicéridos y mejorar la lipodistrofia (20).

Por ultimo, la cirugía plástica supone una alternativa terapéutica para casos seleccionados con graves alteraciones morfológicas. Se han descrito buenos resultados con intervenciones correctoras tanto en los casos de obesidad central como en los de lipoatrofia severa. En los primeros, pueden eliminarse quirúrgicamente los depósitos de

grasa antiestética, y en los segundos, realizar implantes de colágeno o ácido poliáctico en zonas con gran pérdida grasa como mejillas o zonas glúteas (21).

## ALTERACIONES ÓSEAS

### Osteonecrosis

La osteonecrosis es una entidad motivada por una disminución del flujo sanguíneo óseo capaz de producir lesiones estructurales.

A comienzo de la década de los 90 comenzó a aparecer en la literatura médica información acerca de la existencia de casos de necrosis avascular en pacientes con infección VIH que no poseían ninguno de los factores de riesgo habituales asociados a este trastorno (22).

La incidencia de la necrosis avascular en los pacientes VIH no es bien conocida, sin embargo no parece excepcional. En un estudio de cohortes reciente que incluía 1920 pacientes, se comunicó una incidencia del 0,2% (23). Sin embargo, dado que no existen criterios claros para hacer un diagnóstico precoz, esta cifra podría infraestimar la magnitud del problema.

Clínicamente, la osteonecrosis se caracteriza por la aparición de dolor progresivo de características mecánicas en la localización afecta. Aunque existen pacientes en los que la patología se localiza en una sola articulación, la mayoría de los casos descritos hasta el momento son multifocales, afectando de forma simultánea o progresiva a diferentes regiones; cadera, rodilla, hombros, e incluso a los metacarpianos y metatarsianos (24). Los hallazgos radiológicos son diagnósticos, si bien la radiología convencional carece de una sensibilidad adecuada en las fases precoces de la osteonecrosis, por lo cual, ante todo paciente con infección VIH y dolor mecánico en una o más localizaciones en las que la radiología convencional no muestra alteraciones, es necesario recurrir a un estudio de resonancia magnética que confirmará generalmente el diagnóstico, dado que sus hallazgos son muy característicos en esta patología.

El carácter politópico que la osteonecrosis suele mostrar en los pacientes con infección VIH, sugiere que en su patogenia intervienen más los factores sistémicos más que los locales. El mecanismo íntimo por el que se desarrollan los acontecimientos que conducen finalmente a un déficit vascular en la región afectada son desconocidos, pero existen muchas evidencias de que deben ser multifactoriales; presencia de altos niveles de inmunocomplejos circulantes anticuerpos anticardiolipina, déficit de proteína S, e hipertrigliceridemia entre otros.

La osteonecrosis puede aparecer en cualquier momento del curso evolutivo de la infección VIH. En los casos de aparición precoz, momento en el que existen profundas alteraciones del sistema inmune es posible que jueguen un mayor protagonismo en el desarrollo del síndrome la presencia de inmunocomplejos circulantes, anticuerpos anticardiolipina y un déficit de proteína S, mientras que en los de aparición tardía, la presencia de hipertrigliceridemia podría tener un papel determinante. En este sentido, se ha descrito que la hipertrigliceridemia produce hipertrofia de la médula ósea debido a

la infiltración grasa, y que el aumento de presión sobre la microcirculación distal, unido a la hiperviscosidad produciría obstrucción de los pequeños vasos (25).

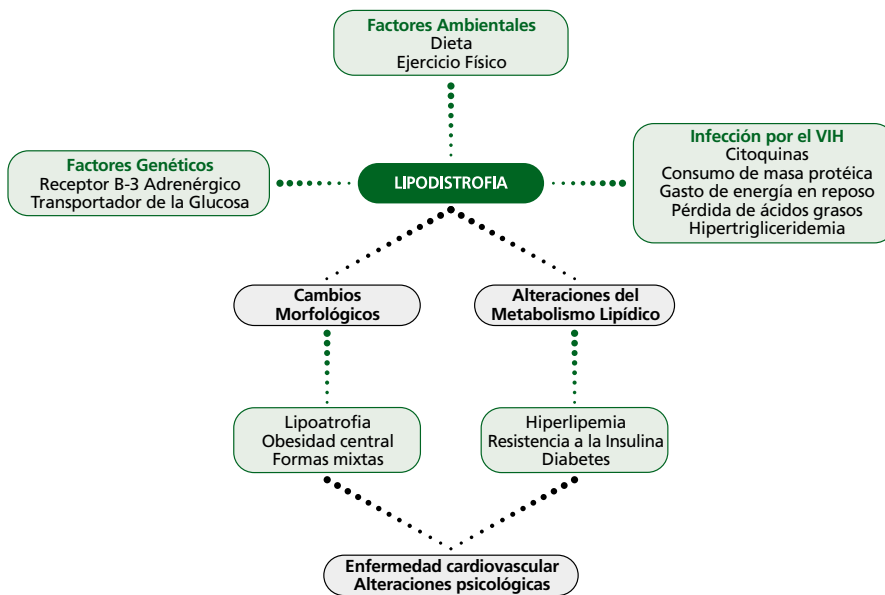
Una vez diagnosticada, la osteonecrosis adolece de un tratamiento específico, y solo requiere reposo y AINES en los casos leves, y recambio articular en aquellos casos muy severos en los que la localización y el estado del paciente lo permiten.

### Osteoporosis

Antes de la disponibilidad de fármacos con potente actividad antirretroviral como los IP, el descenso de la densidad mineral ósea había sido raramente observada en los pacientes con infección VIH. Recientemente, Tebas y cols estudiando mediante DEXA (Dual energy X-ray absorptometry), una cohorte de pacientes VIH, ha comunicado que tanto la densidad mineral ósea total, como la medida en la columna lumbar y cuello del fémur, estaban significativamente disminuidas en los pacientes VIH en tratamiento con IP, respecto a los pacientes VIH con otros tratamientos exentos de IP y un grupo control de población sana pareada por edad y sexo (26).

Los hallazgos de éste y otros estudios, sugieren que el tratamiento con IP podría inducir un aumento del recambio óseo en aproximadamente un 30% de los pacientes que lo reciben, lo cual se asocia a un incremento de prevalencia de osteopenia y osteoporosis que podría incrementar el riesgo de fracturas. Por el momento la naturaleza exacta de esta alteración y el papel etiológico de los fármacos individuales permanece desconocido.

Figura 1. **Patogenia del síndrome de Lipodistrofia**



## Bibliografía

1. Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, Tiemey A, Wang J, Pierson RN. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989; 86: 27-31.
2. Lahdevirta J, Maury CPJ, Teppo AM, Repo H. Elevated levels of circulating cachectin/tumor necrosis factor in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988; 85: 289-291.
3. Grunfeld C, Feingold K. Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med* 1992; 327: 329-337.
4. Food and Drug Administration Protease inhibitor may increase blood glucose in VIH patients. *FDA Med Bull* 1997; 27; nº 2.
5. Carr A, Samaras K, Burton S. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance due to VIH protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: F51-F58.
6. Lo J, Mulligan K, Tai VW, Algren H, Schambelan M. «Buffalo hump» in men with VIH-1 infection. *Lancet* 1998; 351: 867-870.
7. Dubé MP, Johnson DL, Currier JS, Leedom JM. Protease inhibitor-associated hyperglucemia. *Lancet* 1997;350;713-4.
8. Miller K, Jones E, Yanovski J, Shankar R, Feuerstein I, Falloon J. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet* 1998; 351: 871-875.
9. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin J, et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long term nucleoside analogue therapy. *AIDS* 1999; 13: 1659-1667.
10. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kauffmann GR, Chrisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction and natural course of VIH-1 protease inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999;353: 2093-9.
11. Rakotoambinina B, Médioni J, Rabian C, Jubaoult V, Jais JP, Viard JP. Lipodystrophyc syndromes and hyperlipidemia in a cohort of VIH 1 infected patients reciving triple combination antiretroviral therapy with a protease inhibitor. *J AIDS* 2001;27:443-9.
12. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, et al. Clinical assessment of VIH-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS* 2001;15:1389-98.
13. Martinez E, Mocroft A, García-Viejo MA, et al. Risk of lipodystrophy in VIH 1 infected patients traeted with portease inhibitors: A prospective cohort study. *Lancet* 2001;357:592-7.
14. Rodriguez Vidigal FF, Muñoz Sanz A. Alteraciones del metabolismo de los lípidos en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Una hipótesis acerca de su patogenia. *Med Clín (Barc)* 2000;115:145-50.
15. Grinspoon S, Corcoran C, Miller K, et al. Body composition and endocrine function in women with AIDS wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 82: 1332-1337.
16. Herzog DB, Copeland PM. Eating disorders. *N Engl J Med* 1985; 313: 295-301.
17. Brinkman K, Smeitink JA, Romijin JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999; 354: 1112-1115.
18. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, et al. Fat distribution evaluated by Computed tomography and metabolic anormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. *AIDS* 2000; 14; 37-49.

19. Barreiro P, Soriano V, Blanco F, Casimiro C, De la Cruz JJ, Gonzalez-Lahoz J. Risk and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in VIH infected subjects under long term successful triple combination therapy. *AIDS* 2000; 14: 807-812.
20. Blanco-Quintana F, García T, Soriano V. Síndrome de lipodistrofia asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (II). Aspectos clínicos y terapéuticos. *Rev Clin Esp* 2002; 202: 217-20
21. Amard P, Saint-Marc T, Katz P. The effects of polylactic acid as therapy for lipoatrophy of the face. *Antivir Ther* 2000;5: S79-S83.
22. Gerster JC, Camus JP, Chave JP, Koeger AC, Rappoport G. Multiple site avascular necrosis in VIH infected patients. *J Rheumatol* 1991;18: 300-2.
23. Olivé A, Queralt C, Sirera G, Centelles M, Force LL. Osteonecrosis and VIH infection: 4 more cases. *J Rheumatol* 1998; 25: 1243
24. Rademaker J, Dobro JS, Solomon G. Osteonecrosis and Human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol* 1997; 24: 601-4
25. Blangui H, Loeuille D, Chary-Valckenaere I, Christian B, May T, Gillet P. Osteonecrosis of the femoral head in VIH-1 patients: four additional cases. *AIDS* 2000; 14: 2214-5.
26. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, et al. Accelerated bone mineral loss in VIH infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000: 14; F63-F67.