

阿德福韦酯致范科尼综合征合并低磷性骨软化症及代谢性酸中毒 1 例报告

滕曼, 王艳, 罗娜, 曹灵, 张真稳

扬州大学附属苏北人民医院, 江苏 扬州 225001

摘 要 : 范科尼综合征是近端肾小管复合型功能缺陷引起多种溶质随尿排泄过多而导致的临床综合征, 临床突出表现为: 尿液出现过量氨基酸、葡萄糖、磷酸盐、碳酸盐、尿酸盐等, 内环境则出现低血磷、低血钾、低血钙、低尿酸及酸中毒, 以及骨软化、骨质疏松等骨骼病变。而药物引起的范可尼综合征可能被忽视或误诊, 这增加了病人的痛苦的程度。我院收治 1 例阿德福韦酯致范科尼综合征合并低磷性骨软化症及代谢性酸中毒, 应引起临床重视。

关 键 词 : 阿德福韦酯; 范科尼综合征; 低磷性骨软化症; 代谢性酸中毒

Adefovir Dipivoxil Causing Fanconi Syndrome Combined with Hypophosphatemic Osteochondrosis and Metabolic Acidosis: a Case Report

Teng Man, Wang Yan, Luo Na, Cao Ling, Zhang Zhenwen

Northern Jiangsu People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225001

Abstract : Fanconi syndrome is a clinical syndrome caused by defective function of the proximal renal tubular complex causing excessive excretion of a variety of solutes with the urine, which is clinically highlighted by the presence of excess amino acids, glucose, phosphate, carbonate, and urate in the urine, and the presence of hypophosphatemia, hypokalemia, hypocalcemia, hypouric acid, and acidosis in the internal environment, as well as skeletal lesions such as osteomalacia and osteoporosis. The drug-induced Fanconi syndrome may be overlooked or misdiagnosed, which increases the extent of the patient's suffering. A case of adefovir causing Fanconi syndrome combined with hypophosphatidic osteochondrosis and metabolic acidosis was admitted to our hospital, which should be of clinical importance.

Keywords : adefovir dipivoxil; fanconi syndrome; hypophosphatemic osteochondrosis; metabolic acidosis

患者, 女性, 67岁。因“反复胸腰背部疼痛7年余”于2022年5月18日就诊于我院内分泌科门诊。病人2015年开始出现胸背部及两侧肋部疼痛, 持续性酸胀痛, 翻身、活动、咳嗽时疼痛加重, 制动休息时缓解。2017年5月胸背部疼痛加重, 伴有双下肢疼痛, 行走困难, 先后行4次云克治疗, 骨化三醇抗骨质疏松, 同时患者有乙型肝炎, 有慢性乙型肝炎病史19年, 服用阿德福韦酯10mg/日17年, 服用富马酸替诺福韦二吡呋酯片300mg/日2年, 予以“阿德福韦酯”抗病毒治疗。2021年7月胸腰背部疼痛加重, 伴右腿腓窝酸痛感, 不伴麻木感, 弯腰伸腰时腰痛加重, 查血钾3.29 mmol/L, 骨密度测定: 重度骨质疏松, 行骨骼肌肉松解术、骨化三醇抗骨质疏松, “富马酸替诺福韦二吡呋酯片”抗病毒, 辅以“注射用还原型谷胱甘肽”保肝、“枸橼酸钾颗粒”补钾、“哌拉西林钠他唑巴坦”消炎、“复方氨基酸注射液”补充蛋白质治疗。2021年9月患者查血气分析: PH7.21, 氧分压120.00mmHg, 二氧化碳分压24.00mmHg, 剩余碱-16.70mmol/L, 血氧饱和度 99.40%, 钾2.4mmol/L;

肾功能: β_2 微球蛋白: 6.10mg/L、钙测定 1.94mmol/L (正常: 2.25-2.75 mmol/L)、磷测定 0.37mmol/L (正常: 0.85-1.51 mmol/L)、钾测定 2.99mmol/L (正常: 3.5-5.3 mmol/L)、氯测定 118mmol/L (正常: 99-110 mmol/L)、肌酐172 μ mol/L (正常: 70-106 mmol/L); 检查结果提示提示“肾小管酸中毒”, 且患者仍服“富马酸替诺福韦二吡呋酯片”抗病毒。

2022年5月18日再次就诊于我院内分泌科, 入院查体: 体温 36.6°C, 脉搏78次/min, 呼吸20次/min, 血压119/71 mmHg。慢性病容, 自主体位, 间歇跛行。胸廓无畸形, 左侧胸肋部轻度压痛。脊柱无明显畸形, C3-L5棘突间及椎旁轻度压痛, 颈椎后仰、前屈受限, 旋颈试验(+), 过伸过屈实验(+). 四肢关节无畸形, 左膝关节周围压痛。双髌"4"字试验阴性, 直腿抬高试验阴性, 四肢肌力V级, 肌张力正常, 双膝、跟腱反射正常。完善相关检查, 血常规: 血红蛋白87g/L (正常值: 110-150 g/L); 尿常规: 尿蛋白2+、尿葡萄糖3+, 尿隐血1+, 白蛋白肌酐比2+、蛋白肌酐比值 2+; 24小时尿钙0.65mmol/24h、24小

基金项目: 江苏省中医药科技发展计划项目(YB2020087)。

作者简介: 滕曼(1999.02-), 女, 汉族, 中共党员, 就职于扬州大学附属苏北人民医院, 医师, 硕士研究生, 研究内分泌与代谢病学。Email: zwzhang@yzu.edu.cn。

时尿体积2100ml; 血电解质: 钙1.71mmol/L、钾3.09mmol/L、氯117.0mmol/L、磷0.50mmol/L; 血气分析: pH值7.23、二氧化碳分压30.60mmHg、氧分压78.60mmHg、钾离子3.0mmol/L、葡萄糖12.6mmol/L、剩余碱-13.8 mmol/L; 糖化血红蛋白HbA1c4.6%; 病毒性肝炎相关: 乙肝DNA定量<1.000IU/mL; 肝功能: 总蛋白60.8g/L、球蛋白19.4g/L, 转氨酶等其余指标正常; 肝硬化指标: III型前胶原150.60ug/L; 骨代谢四项: I型胶原羧基末端肽0.18ng/ml、血清骨钙素11.50ng/ml、I型胶原氨基末端肽42.90ng/ml、总维生素D9.09ng/ml; 骨密度测定: 重度骨质疏松; 影像学检查: 胸部CT平扫: 两肺多发结节、致密影, 右上肺病灶空洞形成, 左肺部分病灶内钙化, 较前部分炎症病灶缩小, 考虑特异性感染可能, 心影稍大, 少许心包积液。食管下段管壁增厚, 两侧肋骨多发骨折改变; 全腹部CT平扫: 肝硬化表现, 脾脏增大, 轮廓不规则。余干燥综合症相关抗体、尿本周氏蛋白、心电图、感染性标志物、糖化血红蛋白未见明显异常。

根据上述检查结果, 诊断为: 范科尼综合征; 低磷性骨软化症; 代谢性酸中毒。鉴别诊断: 患者为老年女性, 胸部CT示两侧肋骨多发骨折改变, 骨密度测定示骨质疏松, 初步诊断为骨质疏松合并多发骨折。(1) 患者表现为反复腰胸背部疼痛, 需要与腰椎间盘突出症进行鉴别; 患者无下肢放射性疼痛、腰椎MRI提示腰椎间盘突出未见明显异常, 排除腰椎间盘突出症。(2) 患者表现为骨痛、骨质疏松合并多发骨折, 需要与原发甲状旁腺亢进症、多发性骨髓瘤等血液系统疾病、肿瘤相关性骨病进行鉴别。患者虽有血磷偏低, 骨折, 但甲状腺功能正常, 无肾结石、胃溃疡病史, 可排除原发性甲状旁腺功能亢进症; 患者血常规示贫血, 除外无明显异常, 无球蛋白升高, 无血钙升高, 不考虑多发性骨髓瘤等血液系统疾病; 患者未见体重下降等恶病质且肿瘤标志物未见异常, 暂未考虑肿瘤相关性骨病。(3) 患者表现为骨痛、血磷偏低、骨质疏松合并多发骨折, 考虑可能为低磷性骨软化症, 进一步查血气分析提示代谢性酸中毒, 患者可行走, 基本确定为低磷性骨软化症, 并查找低磷性骨软化的原因, 患者血钾降低, 不能排除肾小管酸中毒导致的低磷性骨软化症, 从尿常规提示尿糖、尿蛋白阳性, 肌酐、胱抑素C升高, 血尿酸偏低, 考虑范可尼综合征。仔细询问病史, 患者有阿德福韦酯用药史, 而阿德福韦酯主要通过肾小球滤过及肾小管分泌以原型形式经肾脏排泄, 研究发现高剂量及低剂量的阿德福韦酯均有肾毒性, 病理改变以小管间质病变和异型线粒体为主。肾小管功能受损会造成小分子蛋白质、葡萄糖、磷和氨基酸等多种物质重吸收障碍, 尿磷增加。最终该患者诊断阿德福韦酯致范科尼综合征合并低磷性骨软化症及代谢性酸中毒。

根据上述分析, 治疗1. 更换用抗病毒药物, 建议在肝病科或消化科医生指导下, 调整药物, 改用艾米替诺福韦25mg口服, 一日一次, 一次一片, 并监测肝功能及病毒复制情况, 避免影响慢性乙型肝炎疾病的治疗; 2. 骨化三醇0.25ug口服, 一日两次, 一次一片; 3. 碳酸钙D3片600mg口服, 一日一次, 一次一片; 4. 考虑患者有代谢性酸中毒, 碳酸氢钠片0.5g口服, 一日三次, 一次一片; 5. 考虑患者血清钾水平低, 枸橼酸钾颗粒1.45g冲泡,

一日四次 一次3袋; 螺内酯40mg口服一日一次, 一次两片; 6. 调整生活方式: 加强营养, 均衡饮食: 建议摄入富含钙、磷, 低盐和适量蛋白质均衡膳食, 可摄入奶制品, 鱼含磷高, 可增加食量; 充足日照, 以促进体内维生素D的合成, 但需注意避免强烈阳光照射, 以防灼伤皮肤; 避免过量饮用咖啡、碳酸饮料; 骨折期建议适当卧床, 待症状改善, 可适当规律运动, 提高骨密度, 预防跌倒, 避免骨折; 7. 治疗的效果离不开患者的依从性, 建议定期门诊复诊发现问题及时就诊, 及时调整治疗。治疗后1周、1年相关指标随访情况如下表1。

表1. 相关指标随访情况

	血钾 mmol/l	血磷 mmol/l	血钙 mmol/l	骨密度测定	抗病毒药物
2022-05-25	3.06	0.72	2.2	重度骨质疏松	艾米替诺福韦
2023-05-04	4.16	0.51	2.18	重度骨质疏松	艾米替诺福韦

注: 血钾测定正常值: 3.5-5.3 mmol/l、血磷测定正常值: 0.85-1.51 mmol/l、血钙测定正常值: 2.25-2.75 mmol/l

讨论与分析

阿德福韦酯是抗乙型肝炎的药物之一, 虽然阿德福韦酯肾毒性的机制尚不清楚, 但有人提出了药物诱发的范科尼综合征的可能假设^[1]。人有机阴离子转运蛋白-1已被证明可以介导阿德福韦酯从血液到近端肾小管细胞的活性摄取^[2]。阿德福韦和西多福韦的临床应用仅限于肾毒性, 它们被认为是范科尼综合征的既定病因^[3]。肾毒性较小的新型药物替诺福韦和恩替卡韦, 现在是乙型肝炎感染的一线治疗药物。

阿德福韦具有剂量依赖性, 伴有肾毒性, 导致肾磷酸盐消耗和骨软化症^[4]。骨软化症是一种以骨矿化变化为特征的代谢性骨病。电解质紊乱和骨质减少总是导致骨软化症中发现的肌肉无力、骨痛、疲劳和假性骨折。疼痛从承重部位开始, 然后扩散到整个身体。被确定为肾损害和范科尼综合征的预测因素^[5]包括: 年龄超过40岁、农村环境、肾损伤、eGFR<90毫升/分钟/1.73米²、高血压、糖尿病、肝硬化和阿德福韦酯治疗超过24个月。已有许多低剂量阿德福韦(10mg/d)诱发的低磷性骨软化症病例报道^[6, 7], 特别是在亚洲国家^[8-10], 这也是导致范科尼综合征的原因。

范科尼综合征是由近端肾小管功能紊乱引起的, 会导致许多症状, 如氨基酸尿、蛋白尿、肾糖尿、低磷血症和高磷血症。骨软化症是指新形成的骨有机基质不能矿化, 导致骨质疏松症。骨软化症是新形成的骨有机基质不能矿化, 导致骨痛、肌无力和多发性骨折, 由范科尼综合征引起的血清磷酸盐流失是骨软化症的一个原因。

本文中患者使用低剂量阿德福韦酯治疗长达17年, 后出现全身多处反复疼痛, 患者出现重度骨质疏松。低钾、低磷、尿蛋白阳性、尿糖阳性、尿β2-微球蛋白增多, 根据上述化验检查提示肾小管损害, 提示“肾小管酸中毒”, 同时伴有骨软化症, 结合患者临床症状及服用阿德福韦酯史, 在排除遗传性、血液系统疾

病、肿瘤、自身免疫疾病、中毒等其他因素后均可诊断为阿德福韦酯相关性范科尼综合征。

停用阿德福韦酯改用艾米替诺福韦，予调整钙磷治疗后好转。本文报道的范科尼综合征患者全身症状很重且服用阿德福韦酯时间较长，所以对于长时间用阿德福韦酯的患者需要进行教育及进行相关不良反应告知，让患者能够定期来医院随访以便及时

发现肾损害，早期肾损害在停药后肾功能尚可逆转。

通过该病例，对长期应用阿德福韦酯的患者如果出现肌肉疼痛、肌肉无力、骨痛、相关肾损害、骨软化症等症状，警惕继发性范科尼综合征的发生，需要立即停用阿德福韦酯，换用其他药物并给予相应对症处理。

参考文献

- [1] Wu C, Zhang H, Qian Y, et al. Hypophosphatemic osteomalacia and renal Fanconi syndrome induced by low-dose adefovir dipivoxil: a case report and literature review suggesting ethnic predisposition [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2013, 38(4): 321-6. DOI: 10.1111/jcpt.12050
- [2] Servais A, Lechat P, Zahr N, et al. [Tubular transporters OAT1 and MRP2 and clearance of adefovir] [J]. *Nephrol Ther*, 2005, 1(5): 296-300. DOI: 10.1016/j.nephro.2005.06.011
- [3] Viganò M, Lampertico P, Colombo M. Drug safety evaluation of adefovir in HBV infection [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2011, 10(5): 809-18. DOI: 10.1517/14740338.2011.593507
- [4] Kim du H, Sung D H, Min Y K. Hypophosphatemic osteomalacia induced by low-dose adefovir therapy: focus on manifestations in the skeletal system and literature review [J]. *J Bone Miner Metab*, 2013, 31(2): 240-6. DOI: 10.1007/s00774-012-0384-y
- [5] Lin Y, Pan F, Wang Y, et al. Adefovir dipivoxil-induced Fanconi syndrome and its predictive factors: A study of 28 cases [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(1): 307-14. DOI: 10.3892/ol.2016.5393
- [6] Minemura M, Tokimitsu Y, Tajiri K, et al. Development of osteomalacia in a post-liver transplant patient receiving adefovir dipivoxil [J]. *World J Hepatol*, 2010, 2(12): 442-6. DOI: 10.4254/wjh.v2.i12.442
- [7] Fabbriani G, de Socio G V, Massarotti M, et al. Adefovir induced hypophosphatemic osteomalacia [J]. *Scand J Infect Dis*, 2011, 43(11-12): 990-2. DOI: 10.4254/wjh.v2.i12.442
- [8] Lin J, Zhuo Y, Zhang D. Nephrolithiasis and Osteomalacia associated with adefovir-induced Fanconi syndrome in a patient with hepatitis B [J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 275. DOI: 10.1186/s12882-017-0693-4
- [9] Qian Y Y, Dai Z J, Ruan L Y, et al. Low-dose adefovir dipivoxil-induced hypophosphatemia osteomalacia in five chronic hepatitis B virus-infected patients. Is low-dose adefovir dipivoxil-induced nephrotoxicity completely reversible? [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 1127-33. DOI: 10.2147/DDDT.S192632
- [10] Jia H Y, Ding F, Chen J Y, et al. Early kidney injury during long-term adefovir dipivoxil therapy for chronic hepatitis B [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(12): 3657-62. DOI: 10.3748/wjg.v21.i12.3657