个案报道 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001066

1例低磷性骨软化症继发于阿德福韦酯所致的范科尼综合征

葛 倩,刘家兴,李 蓉,周 波
(重庆医科大学附属第一医院内分泌科,重庆 400016)

One case of hypophosphatemic osteomalacia secondary to Fanconi syndrome caused by adefovir dipivoxil

Ge Qian, Liu Jiaxing, Li Rong, Zhou Bo
(*Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【中图分类号】R589.5 【文献标志码】B 【收稿日期】2016-07-28

范科尼综合征是一种近端肾小管复合转运功能障碍性疾病,以碳酸氢根、磷酸盐、葡萄糖、尿酸、尿钾、尿钠、部分氨基酸从尿中排泄过多为特征。肾脏长期丢失磷酸盐可导致低磷性骨软化症,表现为全身骨骼、肌肉和关节疼痛,骨密度下降甚至骨折,临床上容易被误诊为原发性骨质疏松症。在此报道1例我科收治的、阿德福韦酯(adefovir dipivoxil)相关的范科尼综合征造成的低磷性骨软化症。

1 临床资料

患者,男,64岁,因"全身骨痛 3+年"于 2015 年 11 月 5 日入我院内分泌科。入院前 3+年,患者逐渐出现活动时腰背部疼痛,休息时可缓解,不伴有发热、血尿、关节肿胀、晨僵等。2 年前在第三军医大学附属大坪医院就诊发现骶髂关节损伤及股骨头坏死。1 年前腰背部疼痛明显加重,并出现活动时双侧肩、胸、髋关节、骶髂关节、双膝、双踝关节明显疼痛,不能行走,于我院门诊行骨密度检查提示髋骨骨质疏松(T 值:-4.97),CT 提示双侧多根肋骨陈旧性骨折,予以碳酸钙、阿法骨化醇和阿仑膦酸钠抗骨质疏松治疗,症状没有改善,进行性加重,长期服用曲马多止痛。4+月前因恶心纳差在我院老年科检查提示低血钾、高血氯、代谢性酸中毒,诊断为Ⅰ型肾小管酸中毒,予以枸橼酸钠钾合剂治疗。

既往史:16+年前诊断慢性乙型病毒性肝炎,乙肝后肝硬化。13+年前于第三军医大学附属西南医院行肝移植术,术后给予阿德福韦酯 10 mg qd 抗 HBV 病毒治疗。7+年前改为恩替卡韦 0.5 mg qd。4 年前改为恩替卡韦 0.5 mg qd 联合阿德福韦酯 10 mg qd 治疗。

体格检查:BP 130/76 mmHg,体质量 59 kg,身高 169 cm。神志清醒,轮椅推入病房。全身皮肤黏膜无黄染。心肺腹无明显异常,双下肢轻度凹陷性水肿,四肢肌力及肌张力正常。病理征未引出。

住院诊疗经过:入院后查血气分析和电解质提示患者存在高氯性阴离子间歇正常的代谢性酸中毒、低钾血症,尿常规示碱性尿,24 h 尿碳酸氢根及尿碳酸氢根排泄率、24 h 尿钾及尿钾排泄率均增加,考虑肾小管酸中毒可能。进一步明确肾小管酸中毒类型,进行碳酸氢根负荷试验:给予患者输注 5%碳酸氢钠溶液,90 mL/h,输注期间每小时测定血碳酸氢根浓度,直至血碳酸氢根浓度达到 20 mmol/L 时停止输注,并测尿常规和尿碳酸氢根[1]。患者碳酸氢根负荷后尿 pH=8.5、尿碳酸氢根排泄分数为 16.9%,碳酸氢根负荷试验证实了近端肾小管酸中毒(Ⅱ型)的诊断(表 1)。

同时查尿常规提示尿蛋白 2+、尿葡萄糖 4+、尿酮体 1+,尿微量白蛋白、尿糖均增高,尿钠排泄率、尿磷排泄率、尿钙排泄率、尿尿酸排泄率也明显增高,血糖和糖化血红蛋白正常,考虑患范科尼综合征,结合患者老年起病,无家族史,抗核抗体谱阴性,有长期服用阿德福韦酯的病史,考虑获得性范科尼综合征可能性大。

患者骨密度示骨质疏松(腰椎 T 值:-4.0),血常规正常,血尿本-周蛋白阴性,胸 X 片示右第 6 后肋陈旧性骨折。全身骨扫描示双侧肋骨、第 5 腰椎、双侧髋关节、双侧膝关节多处异常放射性浓聚(图 1),伴低钙血症和中度低磷血症,说明患者已继发低磷性骨软化症。

因此,本例患者诊断为获得性范科尼综合征、低磷性骨

作者介绍:葛 倩,Email:geqianqian@aliyun.com,
研究方向:内分泌代谢。
通信作者:周 波,Email:zhoubo915@126.com。
优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20161118.1115.032.html
(2016-11-18)

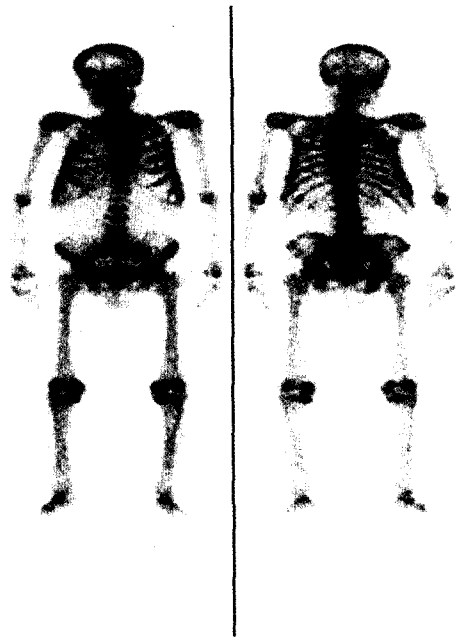
表 1 实验室检查资料

Tab.1 Laboratory data

实验室检查	检测值	正常参考值
血液检查		
pH	7.22	7.35~7.45
阴离子间歇(mmol/L)	10.4	
钾(mmol/L)	3.10	3.5~5.3
钠(mmol/L)	143	137~147
氯(mmol/L)	112	99~110
钙(mmol/L)	1.95	2.11~2.52
磷(mmol/L)	0.45	0.85~1.51
镁(mmol/L)	0.81	0.75~1.02
碳酸氢根(mmol/L)	20.60	23.00~29.00
血肌酐(μmmol/L)	126	57~111
空腹血糖(mmol/L)	6.50	<6.1
糖化血红蛋白(%)	5.60	<6.5
25-羟维生素 D(ng/mL)	12.78	4.92~42.70
甲状旁腺激素(pg/mL)	103.10	12~88
骨碱性磷酸酶(μg/L)	10.57	男<20.1
β-胶原特殊序列(ng/mL)	0.68	男 0.04~0.78
骨钙素(ng/mL)	18.32	男 6.00~24.66
总Ⅰ型胶原氨基端延长肽(ng/mL)	67.30	9.06~76.24
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	30	9~50
天门冬氨酸酸氨基转移酶(U/L)	21.00	15~40
血 β2 微球蛋白(μg/L)	>10 000	<2 300
尿液检查		
尿 pH	6.5	4.5~8
24 h 尿钾(mmol/24 h)	65.40	25~100
24 h 尿钠(mmol/24 h)	136.10	130~260
24 h 尿钙(mmol/24 h)	4.37	1.30~6.25
24 h 尿磷(mmol/24 h)	17.01	16.14~41.98
24 h 尿碳酸氢根(mmol/24 h)	13.23	negative
24 h 尿微量白蛋白/肌酐(mg/g Cr)	619.60	0.00~30.00
24 h 尿糖(mmol/24 h)	225.99	negative
24 h 尿尿酸(μmol/L /24 h)	3 776	
尿电解质排泄率(%)		
尿碳酸氢根	0.29	
尿钾	33.8	
尿钠	1.62	
尿磷	71.9	
尿钙	3.3	
尿尿酸	72.7	

注：尿电解质排泄率=[尿电解质(mmol/L)×血肌酐(μmol/L)] /[血电解质(mmol/L)×尿肌酐(μmol/L)]×100%%

软化症，治疗上停用阿德福韦酯，改为恩替卡韦 0.5 mg qd 抗 HBV病毒感染，并给予碳酸钙 600 mg qd、阿法骨化醇 0.5 μg qd、枸橼酸钾溶液 15 mL qid、碳酸氢钠片 3 g qid 治疗。因我院无中性磷药物，未能给予患者补充磷酸盐治疗。



提示双侧肋骨、第 5 腰椎、双侧髋关节、双侧膝关节多处异常放射性浓聚

图 1 ECT 全身骨扫描

Fig.1 Skeleton ECT scan

随访：患者诉骨关节痛有所缓解。复查电解质示血磷在逐渐升高，血钾和血钙已恢复正常(表 2)。

2 讨 论

阿德福韦酯是临床上常用的治疗慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus，HBV)感染的核苷类似物。已有报道表明较大剂量(60~120 mg/d)的阿德福韦酯具有剂量依赖性的肾毒性作用，而 10 mg/d 的剂量是相对安全的[2]。但是近来发现 10 mg/d的阿德福韦酯仍然可引起近端肾小管损害[3-4]。目前阿德福韦酯相关的肾毒性产生机制仍然不清楚。研究发现阿德福韦酯导致肾损害，包括较罕见的范科尼综合征，与多个危险因素如较大的年龄、较低的体质量、基础肾疾病、糖尿病、高血压、以前或正在使用蛋白酶抑制剂或肾毒性药物相关[5]。因此建议有这些危险因素的 HBV 感染患者应谨慎使用阿德福韦酯并需要定期评估肾脏情况。近来一些研究试图发现对阿德福韦酯这类药物的肾毒性易感标志性基因。Dahlin 等筛查

表 2 停用阿德福韦酯后随访血电解质变化(mmol/L)

Tab.2 Changes of serum electrolytes after adefovir dipivoxil withdrawal(mmol/L)

随访时间	钾	磷	钙	氯	碳酸氢根
2015-12-20	3.90	0.55	2.25	108	19.2
2016-02-15	3.69	0.61	2.23	113	17.7
2016-03-15	3.68	0.65	2.26	109	18.1
2016-04-15	3.68	0.69	2.26	110	20.0

了一系列与替诺福韦酯在肾小管转运和细胞内代谢相关的基因，包括有机阴离子转运因子 1[organic anion transporter 1，SLC22A6(hOAT1)]、有机阴离子转运因子 3[organic anion transporter 3，SLC22A8(hOAT3)]、多药耐药蛋白 2[multidrug resistance protein 2，ABCC2(MRP2)]、多药耐药蛋白 4[multidrug resistance protein 4，ABCC4(MRP4)]、腺苷酸激酶(adenylate kinase 2，AK2)、腺苷酸激酶 4(adenylate kinase 4，AK4)，以及与孟德尔范科尼综合征相关的基因(oculocerebrorenal lowe protein 1，OCRL；chloride channel 5，CLCN5)，但是并没有发现独立的可预测替诺福韦酯致范科尼综合征的标志性基因变异。多个基因的多个单核苷酸多态性可能共同参与这类药物相关的范科尼综合征的发生[6]。范科尼综合征是一种近端肾小管酸中毒(Ⅱ型)，临床上应注意与远端肾小管酸中毒(Ⅰ型)鉴别，后者主要是酸性物质的排除障碍。临床上可采用碳酸氢根负荷试验以资鉴别。当以 0.5~1.0 meq/(kg·h)的速度静脉输注碳酸氢钠时，血碳酸氢根浓度升高，一旦超过近端小管碳酸氢根的重吸收阈值，尿 pH 将增加至 7.5 以上，碳酸氢根排泄分数将达 15%~20%甚至高于 20%。而远端肾小管酸中毒的患者由于近端小管重吸收功能正常，对碳酸氢根排泄的影响很小。因此，尿 pH 将保持稳定，且碳酸氢根排泄分数仍将低于 3%[1]。因此本例患者治疗上除给予枸橼酸钾外，还给予大剂量的碳酸氢钠以补充尿中丢失的碳酸氢根。

低磷性骨软化症诊断的实验室依据为低血磷，正常或偏低血钙，高尿磷和高的血骨碱性磷酸酶。但是本例患者血中的骨碱性磷酸酶却在正常范围，这可能与患者长期服用阿伦磷酸钠有关，因二磷酸盐可抑制骨吸收而降低骨碱性磷酸酶水平[7]。

需要注意的是，范科尼综合征继发的低磷性骨软化症不建议使用二磷酸盐抗骨质疏松，因为二磷酸盐可影响磷的代谢，促进血磷转移至骨骼中，加重低磷血症[8-9]。该患者初期被误诊为原发性骨质疏松，即开始服用阿仑膦酸钠，骨关节痛的症状不但没有改善反而继续加重。范科尼综合征继发的低磷性骨软化症的治疗主要是补充磷酸盐，但是目前国内外很难买到口服的磷酸盐药物。然而文献报道阿德福韦酯引起的近端肾小管损害部分是可逆的，一些患者停用阿德福韦酯后即使没有补充口服磷酸盐，其血磷水平也可以逐渐恢复正常[10]。因此，即时改变抗病毒方案也是重要的治疗措施之一。该患者停用阿德福韦酯后随访血磷水平确实有所升高，而碳酸氢根水平仍低且波动，说明阿德福韦酯引起的近端肾小管重吸收功能受损可能还需要较长的一段时间恢复。

参 考 文 献

[1] Reddy P. Clinical approach to renal tubular acidosis in adult patients[J]. Int J Clin Pract，2011，65(3)：350-360.

[2] Izzedine H，Hulot JS，Vittecoq D，et al. Study 903 Team. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. Data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study[J]. Nephrol Dial Transplant，2005，20(4)：743-746.

[3] Wang BF，Wang Y，Wang BY，et al. Osteomalacia and Fanconi's syndrome caused by long-term low-dose adefovir dipivoxil[J]. J Clin Pharm Ther，2015，40(3)：345-348.

[4] Shimohata H，Sakai S，Ogawa Y，et al. Osteomalacia due to Fanconi's syndrome and renal failure caused by long-term low-dose adefovir dipivoxil[J]. Clin Exp Nephrol，2013，17(1)：147-148.

[5] Shimizu M，Furusyo N，Ikezaki H，et al. Predictors of kidney tubular dysfunction induced by adefovir treatment for chronic hepatitis B[J]. World J Gastroenterol，2015，21(7)：2116-2123.

[6] Dahlin A，Wittwer M，de la Cruz M，et al. A pharmacogenetic candidate gene study of tenofovir-associated Fanconi syndrome[J]. Pharmacogenet Genomics，2015，25(2)：82-92.

[7] Palermo A，Strollo R，Papalia R，et al. Severe hypophosphatemic osteomalacia secondary to fanconi syndrome due to adefovir：a case report[J]. Endocrine Practice：Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists，2014，20(12)：e246-249.

[8] Liamis G，Milionis HJ，Elisaf M，et al. Medication-induced hypophosphatemia：a review[J]. QJM：Monthly Journal of the Association of Physicians，2010，103(7)：449-459.

[9] Hoppé E，Masson C，Laffitte A，et al. Osteomalacia in a patient with Paget's bone disease treated with long-term etidronate[J]. Morphologie，2012，96(313)：40-43.

[10] Kim DH，Sung DH，Min YK. Hypophosphatemic osteomalacia induced by low-dose adefovir therapy：focus on manifestations in the skeletal system and literature review[J]. Journal of Bone and Mineral Metabolism，2013，31(2)：240-246.

（责任编辑：唐秋姗）