

肝硬化患者应用阿德福韦酯治疗 导致低磷性软骨病1例

丁洋, 韩超, 窦晓光 (中国医科大学附属盛京医院 感染科, 沈阳 110022)

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是全球性公共卫生问题^[1,2], 若不及时抗病毒治疗可进展成肝硬化, 甚至肝癌。为了减缓疾病的进展, 抗病毒治疗是关键。阿德福韦酯以其相对低廉的价格和低耐药率在我国抗病毒药物的市场中占有重要的地位。我们报道1例肝硬化的患者在服用阿德福韦酯治疗导致低磷性骨病。

1 病例资料

1.1 主诉 患者, 女性, 57岁。因“乏力、骨痛8月, 加重伴行走困难1周”于2014年5月21日入院。

1.2 现病史 乙型肝炎肝硬化8年, 应用阿德福韦酯(10 mg/d)抗病毒治疗3年余。患者近8月出现乏力, 进行性骨痛, 双膝盖、肋骨和腰背部疼痛, 局部无红肿, 持续性钝痛, 不能独立翻身及行走。骨密度提示: 骨质疏松。给予止痛和调节骨代谢等处理, 患者症状改善不明显。患者病程中无发热, 无呕血及黑便, 近期体重未见明显异常。

1.3 流行病学资料 有乙型肝炎家庭聚集现象, 其母亲及姐、妹均为乙型肝炎肝硬化, 姐、妹均服用阿德福韦酯, 有不同程度的骨痛。

1.4 查体 体温36.5℃, 脉搏72次/分, 呼吸16次/分, 血压110/70 mmHg。轮椅推入病房, 神志清楚, 慢性肝病面容, 周身皮肤及巩膜无黄染, 可见肝掌及蜘蛛痣。浅表淋巴结未触及肿大。双侧2~5肋骨压痛, 心肺听诊未见异常。腹平软, 骨盆压痛。脾大, 肋下触及3指, 移动性浊音阴性, 双下肢肌力3级, 无病理反射。

1.5 辅助检查 ALB 45 g/L, AST 31 U/L, ALT 17 U/L, TBil 33.1 μmol/L; K⁺ 2.92 mmol/L。WBC 2.43×10⁹/L, Hb 122 g/L, PLT 39×10⁹/L; HBsAg(+), 抗-HBe(+), 抗-HBc(+). 腰椎间盘CT: L2/3、L3/4、L4/5椎间盘膨出, 腰椎退行性变, 彩超: 肝硬化, 脾大。

1.6 入院后的诊治经过 患者入院后完善肝功能、乙型肝炎病毒标志物六项、HBV DNA及肝脏MRI增强等检查, 明确肝硬化程度及评价抗病毒治疗效果。化验结果: ALB 34.9 g/L, AST 25 U/L, ALT 14 U/L, TBil 21.2 μmol/L, ALP 342.6 U/L, GGT 16 U/L; HBsAg > 250 IU/ml, 抗-HBe 0.06 s/co, 抗-HBc 10.16 s/co, HBV DNA < 500 拷贝/ml。MRI增强: 肝硬化、脾大、少量腹水。诊断明确: 乙型肝炎肝硬化。

患者应用阿德福韦酯治疗有效, ALT及TBil基本正常, “小三阳”、HBV DNA < 500 拷贝/ml。完善肾功能、离子、尿常规、尿蛋白及离子、血气、全身骨静态显像及骨密度等检查, 明确骨痛的病因。化验结果: BUN 5.31 mmol/L, CREA 80.8 μmol/L, UA 86.1 μmol/L, K⁺ 3.2 mmol/L, CA 2.06 mmol/L, P 0.46 mmol/L, 尿pH: 7.0, 尿蛋白阴性, 尿糖(+). 血pH: 7.442, 实际碳酸氢盐: 26.3 mmol/L, 24 h 尿氯: 152.02 mmol/d, 尿钙 11.14 mmol/d, 尿磷 10.54 mmol/d, 尿酸 1.78 mmol/d。血清β2微球蛋白 2.7 mg/L, 尿β2微球蛋白 25.5 mg/L。骨密度: 骨质疏松(T值: -2.7)。全身骨静态显像: 全身骨多处骨盐异常高代谢灶。患者病例特点: 乙型肝炎肝硬化患者长期口服阿德福韦酯治疗, 出现不明原因的骨痛。化验血ALP升高, 尿酸及血磷低, 尿β2微球蛋白高, 提示肾小管的功能异常。骨痛考虑与口服阿德福韦酯治疗引起的低磷性骨病有关。患者停用阿德福韦酯, 改用恩替卡韦治疗。口服钙尔奇D和福善美(阿仑膦酸钠片)补充钙和磷及口服补钾。治疗一个月后, 患者骨痛明显减轻、消失, 肌力恢复, 可脱离轮椅, 自由行走。化验: ALP 399.7 U/L, UA 114.7 μmol/L, K⁺ 3.42 mmol/L, CA 2.27 mmol/L, P 0.79 mmol/L。复查全身骨静态显像: 全身核素浓聚灶较前明显减少。治疗三个月后, 患者无任何不适。化验肝功正常, 血钙、钾及磷正常, 全身骨静态显像未见异常。

2 讨论

Fanconi综合征即骨软化-肾性糖尿-氨基酸尿-高磷酸尿综合征, 是遗传性或获得性近端肾小管功能异常引起的一组征候群: 有机酸尿(葡萄糖、氨基酸、磷酸盐、碳酸氢盐等)、代谢性并发症(高血氯性酸中毒、低磷血症、低钾血症、低钙血症等)、蛋白尿(β2微球蛋白)。其病因包括: 遗传性: 胱氨酸病、酪氨酸血症、线粒体病、半乳糖血症、肝豆状核变性等; 获得性: 重金属中毒: 铬、铅; 药物中毒: 顺铂、氨基糖甙类抗生素、丙戊酸钠、雷尼替丁、阿德福韦、替诺福韦、西多福韦等; 异常蛋白血症: 多发性骨髓瘤、淀粉样变性; 自身免疫病: 干燥综合征, 局灶节段肾小球硬化、膜性肾病、间质性肾炎。辅助检查: 尿液检测: 碱性, 比重低, 蛋白尿, 尿糖阳性、尿钙、钾、磷、尿酸增高, 呈肾性全氨基酸尿; 血液检测:

血钙、磷、钾、尿酸、二氧化碳结合力降低、血氯增高、ALP升高;X线检查:骨质疏松、骨骼畸形。当血磷浓度低于0.8 mmol/L时,可出现低磷性软骨病。治疗上积极治疗原发病,解除可能导致肾小管损伤的因素(药物、毒物),补充磷及钙。

阿德福韦酯是一种单磷酸腺苷的无环核苷类似物,在体内快速转换为阿德福韦,抑制HBV DNA聚合酶的活性,在体内主要通过肾小球滤过和肾小管主动分泌经肾脏排泄,具有潜在的肾毒性。当其剂量过大或药物转运蛋白功能异常时,可致近曲小管细胞内药物浓度升高,造成线粒体损害,肾小管功能障碍,对磷的重吸收减少,导致低磷血症^[3,4]。有研究报道对应用阿德福韦酯致Fanconi综合征的患者行肾组织活检,提示肾小管萎缩及间质纤维化,动脉硬化^[5]。

既往研究^[6,7]显示,阿德福韦酯导致的低磷血症呈时间依赖性,且与剂量有关。阿德福韦酯10 mg/d和30 mg/d及60 mg/d和120 mg/d治疗1年分别0%和10%及27%和50%出现肾损伤。近年来,国内、外文献报道长期应用阿德福韦酯10 mg/d出现肾损伤,低血磷(< 0.65 mmol/L)的发生率仅为0.5%~1.1%。有研究表明^[8],阿德福韦酯10 mg/d出现肾损伤多发生在亚裔、男性、老年人,出现首发症状的时间在口服阿德福韦酯33.7月(8~68月),出现低磷血症多发生在口服阿德福韦酯38.3月(6~72月)。治疗上停用阿德福韦酯、换用恩替卡韦、补充磷和钙。

本例肝硬化患者在应用阿德福韦酯3年后出现骨痛,外院按骨质疏松对症治疗无好转。医生未予充分重视,对药物引起的Fanconi综合征认识不足,易造成漏诊和误诊。该患者经停用阿德福韦酯换用恩替卡韦,补磷、补钙及补钾后,症状缓解至消失,且血及尿的生化学检查恢复正常,支持了阿德福韦酯引起的Fanconi综合征的诊断。患者有乙型肝炎家庭聚集现象,其母亲及姐、妹均为乙型肝炎肝硬化,其姐妹均服用阿德福韦酯,有不同程度骨痛,完善以上

相关检查,也提示存在Fanconi综合征。阿德福韦酯引起的Fanconi综合征是否有基因的易感性,应完善进一步的检测。

该病例给我们带来的诊治经验是:阿德福韦酯治疗的患者应定期监测肾功能、乳酸等,还应该定期监测尿酸、血磷及钙等。长期应用阿德福韦酯出现骨痛时,尤其是在肝硬化的患者中要考虑Fanconi综合征。出现骨痛等症状时应检测血气、尿常规、血磷、骨密度及骨扫描等检查,明确骨痛的原因。患者应停用阿德福韦酯,改用其他抗病毒药物,并及时补充钙、磷等可取得较好的治疗效果。

参考文献

- [1] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations[J]. *Hepatology*,2004,39:857-861.
- [2] Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, et al. Viral hepatitis B[J]. *Lancet*, 2003,362:2089-2094.
- [3] Jung YK, Yeon JE, Choi JH, et al. Fanconi's syndrome associated with prolonged adefovir dipivoxil therapy in a hepatitis B virus patient[J]. *Gut and Liver*,2010,4:389-393.
- [4] Hammvik OP, Becker CB, Levy BD, et al. Clinical problem-solving. Wasting away[J]. *N Engl J Med*,2014,370:959-966.
- [5] 林清锋, 潘凡, 洪富源, 等. 阿德福韦酯致Fanconi综合征及低磷性软骨病1例[J]. *中华肝病杂志*,2014,22:779-780.
- [6] Hannon H, Bagnis CI, Benhamou Y, et al. The renal tolerance of low-dose adefovir dipivoxil by lamivudine-resistant individuals co-infected with hepatitis B and HIV[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2004,19:386-390.
- [7] Izzedine H, Hulot JS, Launay-Vacher V, et al. Renal safety of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B: two double-blind, randomized, placebo-controlled studies[J]. *Kidney Int*,2004,66:1153-1158.
- [8] Jeong HJ, Lee JM, Lee TH, et al. Two Cases of Hypophosphatemic Osteomalacia After Long-term Low Dose Adefovir Therapy in Chronic Hepatitis B and Literature Review[J]. *J Bone Metab*,2014,21:76-83.

收稿日期: 2014-11-03