



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.05.018

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.05.018

· 病例报告 ·

阿德福韦酯致低血磷性骨软化症一例

乔修琪 张洁 曹嘉明 潘琦

[关键词] 阿德福韦酯; 低血磷性骨软化症; Fanconi 综合征

[中图分类号] R589.5 [文献标识码] B

患者,男,40岁。因“胸痛1年余、加重10个月”于2021年2月17日入院。患者1年余前无明显诱因出现右下侧胸部钝痛,完善胸部CT未见异常,遂未进一步诊治。10个月前患者无明显外伤并逐渐出现左下侧胸部及腰部、右足背部疼痛,完善胸部CT提示左侧第5~6肋骨、第10肋骨陈旧性骨折,C3~4、L4~5椎间盘轻度突出,腰部理疗后效果欠佳。患者逐渐出现左足疼痛,4个月前于我院康复科就诊考虑为“筋膜炎”,予康复治疗效果欠佳。3个月前查生化结果:碱性磷酸酶(ALP)220 U/L(53~128 U/L,括号内为正常参考值范围,以下相同),钾3.42 mmol/L,磷0.52 mmol/L,甲状旁腺激素(PTH)4.77 pg/ml(10.00~69.00 pg/ml),β 胶原降解产物(β-CTX)1.260 ng/ml(0~0.584 ng/ml),I型前胶原氨基端原肽(PINP)166.70 ng/ml(9.06~76.24 ng/ml),肌酐、肾小球滤过率(eGFR)、钙、骨钙素及25羟维生素D结果均正常;尿常规:尿潜血++、尿蛋白+、尿糖++、腰椎(L1~4)骨密度:0.628 g/cm²,Z值-3.6;胸部CT示双侧多发肋骨陈旧性骨折(右侧第2、4~7、11肋骨,左侧第3~7、10肋骨);MRI示左膝内侧髁骨折。当地医院考虑诊断为“骨质疏松”,予阿法骨化醇、甲钴胺、祛风止痛胶囊等药物治疗及周围神经嵌压松解术治疗,疼痛无明显好转,上述症状仍进行性加重,于翻身、起坐时及长时间行走后明显。患者近1年夜尿增多,1~2次/晚,平素喝牛奶少,光照少,睡眠精神差,体重近2年下降约5 kg。既往史:慢性乙型病毒性肝炎病史20余年,2008年~2021年口服阿德福韦酯(ADV)或恩替卡韦治疗。家族史:父亲患慢性乙型病毒性肝炎,否认代谢性骨病家族史。体格检查:生命体征平稳,心脏、肺部、腹部均无明显异常,双侧肋骨、髌骨、足背疼痛。辅助检查:肌酐108 μmol/L、25羟维生素D 13.4 ng/ml、ALP 260 U/L、PINP 170.5 μg/L、β-CTX 2 ng/ml、骨钙素36 ng/ml,提示维生素D缺乏,高骨转换状态。血电解质:钾、钠、钙、PTH均正常,P 0.6 mmol/L(0.85~1.51 mmol/L),血尿酸121 μmol/L(208~428 μmol/L)。尿常规:pH 6.5、尿蛋白0.7 g/L、尿糖17 mmol/L,尿比重、尿渗透压均正常。尿白蛋白11.1 mg/dl(0~3 mg/dl),尿β₂-微球蛋白

(β₂-MG)9.53 mg/dl(<0.2 mg/dl)、尿α₁-微球蛋白(α₁-MG)25.5 mg/dl(<1.2 mg/dl)。血、尿免疫固定电泳未见M型蛋白区带。24 h尿电解质:Ca²⁺ 14.54 mmol/d(2.50~7.50 mmol/d),P 43.78 mmol/d(9.70~42.00 mmol/d),尿蛋白1.900 g/d(0.028~0.141 g/d),尿酸排泄分数38.6%。磷廓清指数(TmP/GFR)为0.70 mmol/L(0.28~0.58 mmol/L),肾小管磷重吸收率45.7%(84.0%~96.0%)。动脉血气pH 7.39、HCO₃⁻ 22.7 mmol/L、碱剩余-1.5 mmol/L。PTH正常。血常规、肝功能、D-二聚体、甲状腺功能、促肾上腺皮质激素均未见异常。自身抗体谱均为阴性。乙肝五项:乙肝病毒核心抗体、表面抗原阳性;HBV-DNA<100 IU/ml。肿瘤标记物未见异常。腹部超声未见明显异常。骨密度:L1~4 0.539 g/cm²,Z值-4.9,股骨颈0.441 g/cm²,Z值-3.1,全髌0.606 g/cm²,Z值-2.6,提示骨密度明显减低。全身骨显像:1. 双侧多根肋骨、左侧胫骨内侧髁放射性摄取增高,考虑骨折;2. 左侧胫骨远端、双侧跗骨区及跟骨放射性摄取增高,骨折可能;3. 枕骨、颈椎下段、骶骨上段放射性摄取增高,骨折不排除;4. 双侧肾脏显影浅淡,上述表现需除外代谢性骨病所致(图1)。根据患者上述特点,考虑诊断为阿德福韦酯致Fanconi综合征及低血磷性骨软化症。治疗依据《中国低血磷性佝偻病/骨软化症诊疗指南》^[1],停用ADV,改用恩替卡韦抗HBV,予中性磷酸盐合剂30 ml/次每日5次、骨化三醇0.25 μg 每日2次、枸橼酸钙300 mg 每日3次、维生素D 2000 IU 每日1次、枸橼酸钾1.46 g 每日3次治疗。空腹及用药后查血PTH、血钙、磷、钾,用药期间定期复查上述指标。

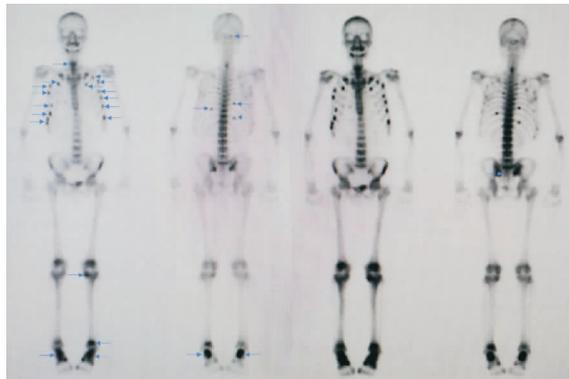


图1 2021年2月19日患者全身骨显像结果(蓝色箭头所示为骨扫描考虑骨折处)

基金项目:国家重点研发计划(2020YFC2009004、2020YFC2009000)

作者单位:100730 北京,国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院 北京医院内分泌科(乔修琪、张洁、曹嘉明、潘琦);中国医学科学院北京协和医学院研究生院(乔修琪、曹嘉明)

通讯作者:潘琦,E-mail:panqi621@126.com

患者于 2021 年 2 月 23 日出院,后对其进行随访,服药两周后患者右足疼痛完全缓解,左足背稍有按压痛,走路时疼痛可耐受,床上翻身时双侧肋骨疼痛缓解(视觉模拟评分 7 分减至 3 分),体重由 65 Kg 增加至 75 Kg。两月后,患者脚背疼痛完全消失,翻身肋骨疼痛明显好转(视觉模拟评分 3 分减至 1 分),治疗调整:磷酸盐合剂渐减至 10 ml/次每日 4 次,维生素 D₃ 渐减至 1 000 IU Qd,枸橼酸钾渐停药。2021 年 4 月 10 日,门诊复查空腹磷 0.86mmol/L,钙 2.35mmol/L,PINP 360.3ug/L, β -CTX 2.31ng/ml,骨代谢指标较前好转。2023 年 3 月 31 日住院复查磷 1.1 mmol/L,钙 2.4 mmol/L,肾小管磷重吸收率 74%,TmP/GFR 0.814 mmol/L,骨代谢指标:25 羟维生素 D 53.4 ng/ml,ALP 91 U/L,PINP 80.54 μ g/L, β -CTX 0.739 ng/ml,骨代谢指标有明显好转。骨密度:L1 ~ 4 0.781 g/cm²,Z 值 -2.7,股骨颈 0.638 g/cm²,Z 值 -1.6,全髌 0.887 g/cm²,Z 值 -0.7,骨密度较治疗前明显改善。肌酐 128 μ mol/L,eGFR 74.9 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹[80.0 ~ 120.0 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹]。尿蛋白分类: β_2 -MG 1.43 mg/dl, α_1 -MG 6.07 mg/dl,尿蛋白较治疗前减少,但仍存在肾小管功能损伤。

讨 论

低血磷性骨软化症是一组由遗传性或获得性原因导致的骨骼矿化障碍性疾病,以低磷血症为主要特征,具有较高的致残率及致畸率。获得性低血磷性骨软化症最常见的原因由肿瘤性骨软化症和由于先天因素、其他疾病、药物或毒物引起的肾小管损害或 Fanconi 综合征。发生在儿童期则称为佝偻病,成人起病者称为骨软化症,表现为乏力、骨痛、体型改变、身材变矮、多发骨折、活动受限等^[1]。其治疗首先需积极确定和去除病因,纠正低磷血症,改善症状,减少或纠正骨骼畸形,提高生活质量,以及避免远期并发症、合并症。

总结本例病例特点:(1)青年男性,骨痛,多处自发性骨折;(2)低血磷、尿磷排出增多;(3)低血钾、低尿酸、肾性糖尿、肾小管性蛋白尿;(4)既往有乙型肝炎病史,长期服用阿德福韦酯片。患者入院前存在低钾血症、低磷血症,电解质紊乱可由摄入少、排出量增加等原因引起,还可因糖尿病酮症酸中毒、大剂量使用胰岛素葡萄糖、酗酒、长期饥饿等引起,但不会存在尿磷排出增加,结合营养状况不支持以上病因。患者有长期口服阿德福韦酯病史,此药可导致近端肾小管受损,蛋白、糖、离子、尿酸重吸收障碍,尿磷排泄增加,导致低磷血症,同时存在低尿酸、肾性糖尿、低磷,支持 Fanconi 综合征诊断。

本例患者服用 ADV 10 年后出现肾功能减退,以肾小管功能损害为主,虽停药 2 年肾小管功能仍未恢复,复查尿小分子蛋白和磷重吸收减少仍存在。ADV 是一种单磷酸腺苷核苷酸类似物,主要经近端肾小管排泄,常见的不良反应是肾脏损害^[2]。Izzedine 等^[3]对不同剂量 ADV 进行了双盲、安慰剂对照研究,经过 64 周,在 30 mg/d 剂量组中,35% 患者出现了肾毒性,而 10 mg/d 剂量组未发现肾损害病例。因此,10 mg/d 被视为 ADV 的相对安全剂量,不会产生肾毒性作用。但近年来有学者认识到长期使用 10 mg/d ADV 可致肾小管损伤^[4],也可直接损害肾小管功能而致 Fanconi 综合征。一项对接受 ADV 治

疗的 687 例患者进行的研究显示,以 eGFR 下降 >20% 为标准,10.5% 的患者在治疗的中位数 27 个月内发生肾脏损伤^[5]。

长期(平均 5 年)、低剂量(10 mg/d)ADV 治疗是低磷血症性骨软化症发病的重要原因,临床医生在使用 ADV 进行抗 HBV 治疗时应注意这种不良反应^[6-7]。治疗上以预防为主,ADV 治疗后低磷性骨软化症的出现时间不一,最早于用药后 1 年出现^[8],因此,在服用 ADV 1 年后即应开始监测肾功能和电解质。一旦出现低血磷、骨痛等状况应及时更换抗乙型肝炎病毒药物,并补充磷制剂及钙剂。低血磷性骨软化症患者的长期随访需要综合管理、评估,重点评估患者的疼痛、活动能力、骨骼畸形或骨折情况等,还应包括以下生化指标:血钙、磷、ALP 水平、25 羟维生素 D、肌酐、PTH 水平,尿钙与尿磷水平或排泄量以及 TmP/GFR^[1]。低血磷性佝偻病的影像学检查最常用的是双手腕关节正位和双侧膝关节 X 线摄影,前后比较和随访,建议治疗在开始阶段每 3 ~ 6 个月,之后每 1 ~ 2 年检查 1 次,全身骨显像有助于了解骨骼病变的严重程度和范围,但不作为常规随访检查项目^[1]。

综上所述,我国乙型病毒性肝炎患者人数众多,长期抗病毒治疗可有效阻断肝炎进展。在治疗肝炎时,临床医生需关注长期使用 ADV 的用药安全性,如患者出现骨痛和低磷血症,需要完善鉴别诊断,明确是否为药物诱发的 Fanconi 综合征,进而导致低血磷性骨软化症,诊断明确后应立即停用 ADV 并补充中性磷,在综合评价乙型肝炎病毒载量情况及肝功能结果后合理选择替代药物。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 中国低血磷性佝偻病/骨软化症诊疗指南[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2022,15(2):107-125.
- [2] Lims G,Marcellin P,Tassopoulos N,et al. Clinical trial:effects of adefovir dipivoxil therapy in Asian and Caucasian patients with chronic hepatitis B[J]. Aliment Pharmacol Ther,2007,26(10):1419-1428.
- [3] 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(3):1153-1158.
- [4] Young KJ,Jong EY,Jong HC,et al. Fanconi's syndrome associated with prolonged adefovir dipivoxil therapy in a hepatitis B virus patient[J]. Gut Liver,2010,4(3):389-393.
- [5] Kimy J,Choh C,Sinnd H,et al. Frequency and risk factors of renal impairment during long-term adefovir dipivoxil treatment in chronic hepatitis B patients[J]. J Gastroenterol Hepatol,2012,27(2):306-312.
- [6] Wei Z,He JW,Fu WZ,et al. Osteomalacia induced by long-term low-dose adefovir dipivoxil: Clinical characteristics and genetic predictors[J]. Bone,2016,93:97-103.
- [7] 王玉莹,刘翠萍. 核苷类药物致继发性 Fanconi 综合征、低磷性骨软化症合并甲状旁腺激素减少一例[J]. 临床内科杂志,2023,40(3):203-204.
- [8] 何顺梅,张尧,吕朝阳,等. 阿德福韦酯致 Fanconi 综合征并继发低磷性骨软化症 4 例[J]. 复旦学报(医学版),2014,41(3):374-379.

(收稿日期:2023-11-03)

(本文编辑:李丹青)