

Tenofovir ile İlişkili Olabilecek Renal Tübüler Asidoz ve Osteomalazi

Renal Tubular Acidosis and Osteomalacia, Possibly Associated with Tenofovir

ÖZ

Tenofovir, kronik hepatit B tedavisinde yaygın kullanılan ilk seçenek yeni nesil antiviral ajanlardan biridir. Etkili ve güvenli bir tedavi kabul edilmekle beraber bilinen en önemli yan etkisi nefrotoksisitedir. Tenofovirin indüklediği proksimal renal tübüler disfonksiyon ve osteomalazi ile ilgili literatürde birkaç olgu çalışması yer almaktadır. Biz de üç yıldır tenofovir tedavisi kullanan, olasılıkla tenofovir ile ilişkilendirdiğimiz proksimal renal tübüler asidoz, osteomalazi ve osteoporoz gelişen, 64 yaşındaki erkek olgumuzu sunmak istedik. Hastanın tenofoviri kesilerek entekavir tedavisine geçildi ve D vitamini replasmanı başlandı. Takibinde hastanın metabolik asidozu düzelme eğilimine girdi, fosfor düzeyi normale geldi ve kemik ağrıları azaldı.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Tenofovir, Asidoz, Osteomalazi

ABSTRACT

Tenofovir is one of the first-line new generation antiviral agents commonly used in chronic hepatitis B treatment. While being considered an effective and safe treatment, the most important side effect known is nephrotoxicity. There are several case studies in the literature on proximal renal tubular dysfunction and osteomalacia induced by tenofovir. We wanted to present a 64-year-old male patient, who had been using tenofovir treatment for three years, with proximal renal tubular acidosis, osteomalacia and osteoporosis possibly associated with tenofovir. Tenofovir was stopped and entecavir treatment was started and vitamin D replacement was started. Subsequently, the patient's metabolic acidosis tended to improve, the phosphorus level was normalized, and the bone pain decreased.

KEY WORDS: Tenofovir, Acidosis, Osteomalacia

GİRİŞ

Tenofovir disoproksil fumarat (TDF), nükleotid reverz transkriptaz inhibitörü olup, kronik hepatit B tedavisinde ilk basamak ilaçlardan biridir. Böbreklerden glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla atılmaktadır. Bilinen en önemli yan etkisi nefrotoksisitedir (1). Genel olarak güvenli kabul edilen tenofoviri kullanan hastalarda yapılan son çalışmalarda proksimal tübüler anormallikler gösterilmiştir (2). D vitamini aktif formuna dönüştürülmesi proksimal tübülde olduğundan eksikliği de proksimal tübül anormalliklerine bağlı olabilir. İlacın kesilmesi ile çoğunlukla yan etkiler geri dönüşümlü olmasına rağmen, uzun süre

kullanımında kalıcı renal hasara ve osteomalaziye yol açabileceğinden yan etkilerini bilmek önemlidir (3). Bizim olgumuzda normal anyon açıklı metabolik asidoz, hipofosfatemik osteomalazi ve ciddi osteoporoz mevcuttu. Tenofovir tedavisinin kesilmesi ile asidozu düzelme eğilimine girdi, fosfor düzeyi normale geldi ve kemik ağrıları azaldı.

OLGU

Bilinen 8 yıldır tip 2 diyabetes mellitus ve 3 yıldır kronik hepatit B tanıları olan 64 yaşında erkek hasta, bir yıldır olan ve son birkaç haftada artan her iki bacaklarda güçsüzlük, yürüyememe ve kemik ağrıları

Faruk ELYİĞİT¹

Bengü ERKUL¹

Hakan YARKICI¹

Handan ARLI²

Lütfiye Bilge ÇALIŞKAN¹

Harun AKAR¹

1 İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, İzmir, Türkiye

2 İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Bölümü, İzmir, Türkiye



Geliş Tarihi : 09.05.2017

Kabul Tarihi : 14.06.2017

Yazışma Adresi:

Faruk ELYİĞİT

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İç Hastalıkları Bölümü,
İzmir, Türkiye

Tel : +90 506 990 19 02

E-posta : frk6535@gmail.com

ile tarafımıza başvurdu. Hastanın geçmiş tıbbi öyküsünde 3 yıldır kronik hepatit B'ye bağlı tenofovir kullanımı, diyabetes mellitus için insülin kullanımı ve 1 yıl önce sol femur kırığı nedeni ile operasyon öyküsü mevcuttu. Fizik muayenede bilateral alt ekstremitte kas gücü 3/5 saptandı. Hastanın diğer muayene bulguları olağandı. Laboratuvar tetkiklerinde glukoz 313 mg/dL, üre 54 mg/dl, kreatinin 1,8 mg/dl, ürik asit 1,5 mg/dL, sodyum 137 mEq/L, potasyum 4,6 mEq/L, klorür 111 mEq/L, kalsiyum 8,2 mg/dL, fosfor 2,9 mg/dL, albümin 3,5 gr/dL, globülin 2,6 gr/dL, aspartat aminotransferaz 30 IU/L, alanin aminotransferaz 18 IU/L, alkalen fosfataz 373 IU/L, gama glutamil transferaz 15 IU/L, total bilirubin 0,37 mg/dl, direkt bilirubin 0,07 mg/dl, lökosit 4400 /UL, hemogloblin 10,3 gr/dL, platelet 120.000/ μ L olarak saptandı (Tablo I). Arteriyel kan

gazında normal anyon açıklı metabolik asidozu mevcuttu (pH: 7,23 mm Hg, pCO₂: 38 mm Hg, pO₂: 51 mm Hg, HCO₃: 16 mmol/L, SatO₂: 85 Laktat: 0,8 mmol/L, anyon gap: 10 mmol/L). İdrar tahlillerinde idrar pH'ı 5,5, keton negatif, 1+ eritrosit vardı; proteinüri ve pyüri yoktu. Göz dibi muayenesinde diyabetik retinopati görülmedi. Batın ultrasonografisinde karaciğer boyutu normal, dış konturu düzgün, parankimi heterojen görünümdeydi, splenomegalisi yoktu, bilateral böbrek boyutu, parankim kalınlığı normal ve ekojenitesi grade 2 olarak görüldü. Alt ekstremitte parezisi olan hastanın istenilen lomber vertebra manyetik rezonans görüntülemesinde lomber vertebrada çökme fraktürü ile uyumlu görünüm saptandı. Elektromyografide (EMG) alt ekstremitelerde kronik, duysal-aksonal ağırlıklı, sensorimotor polinöropati zemini ve sol siyatik sinir parsiyel

Tablo I: Hastanın laboratuvar değerleri.

	1. gün	10. gün	35. gün
Glukoz (mg/dl)	313	163	164
Üre (mg/dl)	54	47	60
Kreatinin (mg/dl)	1,8	1,7	1,4
Ürik asit (mg/dl)	1,5	1,7	
Sodyum (mEq/L)	137	140	135
Potasyum (mEq/L)	4,6	3,8	4,8
Klorür (mEq/L)	111	113	100
Kalsiyum (mg/dl)	8,2	8,5	9,3
Fosfor (mg/dl)	2,9	2,0	3,5
Aspartate aminotransferaz (AST) (IU/L)	30	14	
Alanine aminotransferaz (ALT) (IU/L)	18	15	16
Total bilirubin (mg/dl)	0,37	0,7	0,9
Direkt bilirubin (mg/dl)	0,07	0,1	0,15
Lökosit (/UL)	4400	3100	3680
Hemogloblin (gr/dl)	10,3	9,0	9,7
Trombosit (/μL)	120000	118000	122000
pH	7,23	7,31	7,36
pCO ₂ (mm Hg)	38	34	35
Laktat (mmol/L)	0,8	0,3	0,7
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	16	17,6	19,6
Anyon gap (mmol/L)	10	9,4	15,4
İdrar pH	5,5	-	7,0
Proteinüri	Eser	-	Negatif
Glukozüri	3+	-	3+

aksanal zedelenmesi mevcuttu. Kemik dansitometrisinde femur boynu ve lomberde şiddetli osteoporoz (T-skoru -4,0) görüldü. D vitamini düzeyi 13,4 ng/mL, paratiroid hormonu (PTH) 58 pg/mL idi, tiroid fonksiyon testleri olağandı. Hastaya sodyum bikarbonat tedavisi ve oral D3 vitamini replasmanı başlandı. Böbrek fonksiyon bozukluğu nedeni ile bifosfonat verilemeyen hastaya osteoporozla yönelik donesumab tedavisi planlandı. Hemogramında bisitopenisi olan hastanın periferik yaymasında eritrositler hafif hipokrom normositer görüldü, atipik hücre görülmedi. Böbrek yetmezliği, anemisi ve şiddetli kemik erimesi olan hastaya etiyoloji araştırılması açısından kemik iliği ve böbrek biyopsisi planlandı; fakat hasta girişimsel işlemleri kabul etmedi. Normal anyon açıklı asidozu olan hastanın takibinde böbrek fonksiyon bozukluğunda artış görülmedi, ishali yoktu. Retinopati ve proteinürisi olmayan hastada ilk planda diyabetik nefropati düşünülmedi. Takibinde hipokalemi görülmeyen fakat tedaviye dirençli normal anyon açıklı hiperkloremik metabolik asidozu olan hastada olası renal tübüler asidozdan şüphelenildi. 3 yıldır tenofovir kullanımı olan, nefrotoksisite yan etkisi bilinen tenofovirin literatürde birkaç olguda osteomalazi ve proksimal tübüler asidoz bildirilmesinden dolayı hastanın tenofoviri kesilerek entekavire geçildi. İlaç değişiminden sonraki birinci ayın sonunda asidozda düzelmeye eğilimi, kreatinin değerinde gerileme ve hastanın kemik ağrılarında belirgin düzelmeye görüldü. Hastanın oral sodyum bikarbonat ve entekavir tedavisine devam edilerek taburcu edildi.

TARTIŞMA

Bugün dünyada 400 milyon insan hepatit B virüsü ile enfekte olduğu bilinmektedir. Kronik hepatit B'nin oral tedavi seçenekleri, 2000 yılına kadar, tek ajan olan lamivudin ile sınırlıydı. Daha sonra dört yeni ajan, adefovir, telbivudin, entecavir ve tenofovir disoproksil fumarate (TDF) kullanılmaya başlandı. Virüsün tamamen eradikasyonu mümkün olmasa da, bu yeni ajanların daha potent ve genetik engellere daha dirençli oldukları görüldü (4).

Yeni ajanlardan tenofovir disoproksil fumarate, günümüzde HBV, HIV ve bu virüslerin koenfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Böbreklerden glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla atılmaktadır. Bu ilacın aktif olarak emilimi proksimal tübül hücrelerindeki 'human renal organic anion transporter 1 ve 3' denen kanallarla olmaktadır. Tübüler sekresyonu da 'multidrug dirençli protein 4' ile sağlanmaktadır (5).

Renal tübüler asidoz (RTA) ise, glomerüler filtrasyon hızına bağlı olmaksızın, tübül işlevlerindeki bozukluk sonucu bikarbonat geri alınmasında ya da hidrojen iyonu atılmasında yetersizlikle ortaya çıkan, normal anyon açıklı hiperkloremik metabolik asidoza neden olan bir klinik tablodur. Normal, düşük ya da artmış potasyum düzeyleri ile seyredebilir. Proksimal RTA, filtre edilen bikarbonatın proksimal tübülüslerden geri alınmasındaki yetersizlik sonucu, distal RTA ise distal tübülüstün hidrojen atılımındaki bozukluk sonucu ortaya çıkan iki RTA formudur (6). Sistemik asidozu olan bir hastada

(serum bikarbonatının 16 mEq/L altında olması) idrar pH'nın 5,5'in altında olması proksimal renal tübüler asidoz tanısını destekler, halbuki distal RTA'da idrar pH'ı 5,5'ten yüksektir. Ayrıca, bikarbonat yükleme testi (5 mmol/kg) ile kan bikarbonat düzeyinde yükselme distal RTA'yı, bu teste yanıtızsızlık proksimal RTA'yı düşündürür. Hasta bikarbonat düzeyini 22 mEq/L'de tutmak için 6 mEq/kg'dan fazla alkaliye gereksinim gösteriyor ve bunun da %20'den fazlasını idrarla kaybediyorsa, proksimal RTA vardır (7). Bizim olgumuzda idrar pH'nın 5,5'in altında olması ve bikarbonat tedavisine rağmen asidozun anlamlı düzelmemesi ön planda proksimal tip renal tübüler asidozu desteklemektedir.

Hücre içinde yüksek konsantrasyonlarda tenofovir birikimi, mitokondrial DNA replikasyonuna zarar vermektedir. Tenofovir tedavisi alan hastalarda görülen renal tübüler disfonksiyon, bu mitokondrial DNA hasarına bağlı olabilir (8,9). Hayvan modellerinde, tübüler fosfat kaybı ve osteomalazi, TDF'nin yüksek doz kullanımında gösterilmiştir (4). Heathcote ve ark. yaptığı bir çalışmada, TDF tedavisi alan insanlarda serum kreatininde artış ve grade 2 (2,0-2,4 mg/dL) hipofosfatemide 96 haftalık takipte %1'den az görülmüştür (10). Yine başka bir çalışmada HIV ile enfekte olgularda tenofovire bağlı osteomalazi ve renal tübüler disfonksiyon rapor edilirken, HBV enfekte olgularda sınırlı sayıda (11,12).

TDF'nin nadir sebep olduğu hipofosfatemide olgularda osteomalaziye yol açabilmektedir. Osteomalazi etkisi hipofosfatemideye bağlı olabileceği gibi D vitamini eksikliğinden de kaynaklanabilir (3,4). Zira D vitamininin aktif formuna dönüştürülmesi proksimal tübül hücrelerinde gerçekleşmektedir.

Purdy ve ark. HIV enfeksiyonu nedeni ile uzun süre tenofovir kullanan prepubertal dönem çocuklarda yaptığı bir çalışmada %6 civarı kemik kaybı görüldüğü; tenofovirin kesilmesiyle bu yan etkinin iyileştiği gözlemlenmiştir (13). Marcellin ve ark. yaptığı çalışmada ise tenofovir kullanımı, HIV ile enfekte hastalarda tedavinin ilk aylarında kemik mineral dansitesinde daha fazla kayıp ile ilişkili olmasına rağmen, hepatit B virüsü ile enfekte hastalarda kemik kırıkları yaşanmamıştır (14,15).

Laboratuvar anormallikleri (normal anyon açıklı metabolik asidoz, hipofosfatemide, artmış serum ALP düzeyi) ve görüntülemeler (vertebral ve femur fraktürü, DXA'da azalmış kemik dansitesi) bize hastamızda tenofovir kullanımına bağlı renal tübüler asidoz ve osteomalaziye düşündürmektedir. Normal PTH düzeyi, D vitamini eksikliğinde tuhaf görülebilir, bu da hipofosfateminin negatif feed-back etkisi olabilir (16).

Diyabetes mellitus ve kronik hepatit B'nin osteoporoz ve böbrek hasarı riskini arttırması ile beraber hastamızda üç yıl içinde ağır osteoporoz ve buna bağlı kemik fraktürü gelişmiştir. Kemik ağrıları ve kırık nedeni ile hayat kalitesi bozulan hastamızda tenofovirin kesilmesi ile ağrılarda belirgin azalma görüldü. Metabolik asidoz ve serum kreatinin düzeyinde ise kısmi düzelmeye görüldü. İlacın kesilmesini takiben proksimal

tübül işlevinin iyileşmesi aylar sürebilir ve bazı olgularda kronik hasar devam edebilir (17).

Sonuç olarak, tenofovir kullanan hastalar böbrek fonksiyon testleri ve kemik dansitesi açısından düzenli aralıklarla izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Tun-Yhong W, Chinpaisal C, Pamonsinlapatham P, Kaewkitichai S: Tenofovir disoproxil fumarate is a new substrate of ATP-binding cassette subfamily C member 11. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e01725-1716
2. Kuijper A, Rookmaker MB, Mudrikova T: Renal adverse reactions of antiretroviral medication: Proximal tubular dysfunction associated with tenofovir. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A2249
3. Lucey JM, Hsu P, Ziegler JB: Tenofovir-related Fanconi's syndrome and osteomalacia in a teenager with HIV. *BMJ Case Rep* 2013;2013. pii: bcr2013008674
4. Magalhães-Costa P, Matos L, Barreiro P, Chagas C: Fanconi syndrome and chronic renal failure in a chronic hepatitis B monoinfected patient treated with tenofovir. *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107:512-514
5. Cihlar T, Ray AS, Laflamme G, Vela JE, Tong L, Fuller MD, Roy A, Rhodes GR: Molecular assessment of the potential for renal drug interactions between tenofovir and HIV protease inhibitors. *Antivir Ther* 2007;12:267-272
6. Çetinkaya R, Keleş M, Uyanik A: Renal tübüler asidozlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:27-36
7. Dönmez O, Kart F: Renal tübüler asidoz. *Güncel Pediatri* 2004;2: 58-63
8. Gitman MD, Hirschwerk D, Baskin CH, Singhal PC: Tenofovir-induced kidney injury. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:155-164
9. Duarte-Rojo A, Heathcote EJ: Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in patients with chronic hepatitis B. *Therap Adv Gastroenterol* 2010;3:107-119
10. Heathcote J, Gane EJ, DeMan RA, Sing C, Sievert W, Mauss S: Two year tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment and adefovir dipivoxil (ADV) switch data in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B (Study 103), preliminary analysis. *Hepatology* 2008;48:376A
11. Perrot S, Aslangul E, Szwebel T, Caillat-Vigneron N, Le Jeunne C: Bone pain due to fractures revealing osteomalacia related to tenofovir-induced proximal renal tubular dysfunction in a human immunodeficiency virus-infected patient. *J Clin Rheumatol* 2009;15:72-74
12. Parsonage MJ, Wilkins EG, Snowden N, Issa BG, Savage MW: The development of hypophosphataemic osteomalacia with myopathy in two patients with HIV infection receiving tenofovir therapy. *HIV Med* 2005;6:341-346
13. Purdy JB, Gafni RI, Reynolds JC, Zeichner S, Hazra R: Decreased bone mineral density with off-label use of tenofovir in HIV-infected children and adolescents. *J Pediatr* 2008;152:582-584
14. Marcellin P, Buti M, Krastev Z: Continued efficacy and safety through 4 years of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B (study 102): Preliminary analysis (abstract). *Hepatology* 2010;52(Suppl 1):555A
15. Marcellin P, Buti M, Gane EJ, Krastev Z: Five years of treatment with tenofovir DF (TDF) for chronic hepatitis B (CHB) infection is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis. *Hepatology* 2011;54:1011A-1012A.
16. De Socio GV, Fabbriani G, Massarotti M, Messina S, Cecchini E, Marasini B: Hypophosphatemic osteomalacia associated with tenofovir: A multidisciplinary approach is required. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2012;4:e2012025
17. Hall AM, Bass P, Unwin RJ: Drug-induced renal Fanconi syndrome. *QJM* 2014;107:261-269