

OLGU BİLDİRİMİ

Tenofovir Disopiroksil Fumarata Sekonder Proksimal Renal Tübüler Asidoz ve Fanconi Sendromu: Derin Hipokalemi Ayırıcı Tanısında Arter Kan Gazı ile Değerlendirmenin Önemi

Rabia DENİZ, Şevket Ali EKMEK, Gani Berk ÜNAL, Mehmet HURŞİTOĞLU, Zeynep KARAALİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul.

ÖZET

Proksimal renal tübüler asidoz (pRTA) tek başına ya da Fanconi sendromu ile birlikte ortaya çıkabilir. İdiyopatik olabileceği gibi birçok ilaç ve hastalıkla da ilişkisi bildirilmiştir. 71 yaşında, kronik HBV enfeksiyonu nedeniyle tenofovir disopiroksil fumarat (TDF) kullanımı olan kadın hasta, dirençli, semptomatik hipokalemi ile başvurdu. Venöz kan gazı analizi ile tanıya ulaşamazken arter kan gazında görülen izole anyon açığı normal hipokalemi hiperkloremik metabolik asidoz ve biyokimyada hipomagnezemi, hipourisemi, hipofosfatemiyi saptanması üzerine pRTA ve Fanconi sendromu düşünüldü. Diğer etiyolojik nedenlerin dışlanması ve öykünün uyumlu olması nedeniyle bu durum TDF kullanımına bağlandı ve TDF kesilerek tenofovir alfenamid (TAF) geçildiğinde klinik ve laboratuvar tam yanıt elde edildi. TDF ilişkili pRTA ve Fanconi sendromu ilacın kullanım süresinden bağımsız olarak ortaya çıkabilir ve TAF'a geçiş HBV enfeksiyonu tedavisini aksatmadan komplikasyonu ortadan kaldırabilir. Hipokalemi, hipomagnezemi ve hipofosfatemiyi gibi elektrolit bozuklukları, mikst asid baz bozukluğu olan ve etiyolojinin açıklanmadığı ya da klinik tablo ile uyumsuz venöz kan gazı analizi sonuçları elde edildiğinde, gözden kaçabilecek asid-baz bozuklukları ve anyon açıklığındaki farkları saptamak için arter kan gazı ile doğrulama ayırıcı tanıda yararlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Tenofovir Disopiroksil Fumarat. Hipokalemi. İlaça bağlı Fanconi sendromu. Proksimal renal tübüler asidoz.

Proximal Renal Tubular Acidosis and Fanconi Syndrome Associated with Tenofovir Disoproxil Fumarate: The Importance of Arterial Blood Gas Analysis in Differential Diagnosis of Severe Hypokalemia

ABSTRACT

Proximal renal tubular acidosis (pRTA) may occur alone or with Fanconi syndrome and may be idiopathic or associated with many drugs and diseases. A 71-year-old female patient was admitted with persistent, symptomatic hypokalemia, who used tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for chronic HBV infection. While the diagnosis could not be reached by venous blood gas analysis, arterial blood gas analysis showed isolated normal anion gap hypokalemic hyperchloremic metabolic acidosis, and hypomagnesemia, hypouricemia, and hypophosphatemia were detected in biochemistry, suggesting pRTA and Fanconi syndrome. Since other etiologic causes were excluded and the history was compatible, this was attributed to the use of TDF, and clinical and laboratory response was achieved when TDF was switched into tenofovir alfenamide (TAF). TDF-associated pRTA and Fanconi syndrome may occur independently from the duration of TDF use, and switching into TAF may control this complication without disrupting the treatment of HBV infection. Confirmation with arterial blood gas might be used in the differential diagnosis of electrolyte disorders such as hypokalemia, hypomagnesemia and hypophosphatemia, mixed acid-base disorders, especially in case of unexplained etiology or inconsistency of venous blood gas analysis and clinical picture and acid-base disorders and differences in anion gap that may be missed with venous blood gas analysis alone are detected.

Key Words: Tenofovir Disoproxil Fumarate. Hypokalemia. Drug induced Fanconi Syndrome. Proximal renal tubular acidosis.

Geliş Tarihi: 03.Mayıs.2022

Kabul Tarihi: 06.Temmuz.2022

Dr. Rabia DENİZ
Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi,
İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul.
Tel: 0 212 909 60 00
E-posta: dr.rabiadeniz@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Rabia DENİZ: 0000-0003-4537-894X
Şevket Ali EKMEK: 0000-0003-4393-5319
Gani Berk ÜNAL: 0000-0002-1307-7504
Mehmet HURŞİTOĞLU: 0000-0002-9062-118X
Zeynep KARAALİ: 0000-0002-3770-287X

Proksimal renal tübüler asidoz (pRTA) idiyopatik olabileceği gibi birçok hastalık ve ilaca ikincil de ortaya çıkabilir ve Fanconi sendromu da tabloya eşlik edebilir. Sistinozis, tirozinemi, herediter fruktoz intoleransı, glikojen depo hastalıkları, Wilson hastalığı, Lowe sendromu, SLC4A4 mutasyonu ile giden proksimal tübül hücre sodyum bikarbonat ko-transporter (NBCe1) defekti ve karbonik anhidraz tip 2 eksikliği en bilinen kalıtsal nedenler iken, edinsel olarak da kurşun, kadmiyum, civa ve bakır maruziyeti, vitamin D eksikliği, renal transplantasyon,

paroksizmal nokturnal hemoglobüri ve özellikle ileri yaş hastalarda amiloidoz, hafif zincir hastalığı ya da multipl myelom şeklinde ortaya çıkabilecek plazma hücre diskrazileri etiyojisi arasında yer alabilir^{1,2}. Edinsel olarak gelişen izole ya da Fanconi sendromu eşliğindeki pRTA gelişiminde bir önemli neden de çeşitli endikasyonlarda kullanılan farklı grup ve moleküler yapıdaki ilaçlardır. Bunlar arasında en sık bildirilenler ifosfamid, asetozalimid ve topiramid gibi karbonik anhidraz inhibitörleri, aminoglikozidler, oksiplatin ve sisplatin ile tenofovir disoproksil fumarat (TDF) başta olarak antiretroviral ilaçlardır^{2,3}. TDF kullanımına sekonder pRTA ve Fanconi sendromu daha önce özellikle insan immun yetmezlik virüsü (HIV) hastalarında bildirilmiş bir yan etkidir⁴. Burada dirençli hipokalemi ile prezente olan TDF ilişkili pRTA ve Fanconi sendromu hastası sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Bilinen tip 2 diabetes mellitus ve kronik HBV enfeksiyonu olan 71 yaşında kadın hasta, halsizlik ve kas güçsüzlüğü ile başvurdu. Son 1 yıl içinde benzer yakınma ile mükerrer başvurularında ciddi hipokalemi olan hastanın, venöz kan gazında artmış anyon açıklı metabolik asidoz saptanarak buna yönelik etiyojisi araştırılmış ancak patoloji saptanmamış ve yaklaşık bir yıl boyunca parenteral ve oral potasyum replasmanı almış.

Tarafımıza başvurusunda potasyum 2.2 mEq/L, sodyum 144 mEq/l, klor 118 mEq/l, kalsiyum 8.2 mg/dL, fosfor 1.9 mg/dL, magnezyum 1.4 mg/dL, ürik asit 1.6 mg/dL, kreatinin 1.1 mg/dl, hemogram olağan, HBsAg pozitif ancak HBV DNA negatif idi.

Arter kan gazında pH 7.18, HCO₃ 9.4 mEq/L, pCO₂ 24 mmHg, sodyum 148 mmol/dL, klor 131 mmol/dL görüldü. Albumini 2.8 gr/dL olup düzeltilmiş anyon açığı 11, normal olarak bulundu. Delta anyon açığı 0.4'ün altında olan hasta izole anyon açığı normal hipokalemi hiperkloremik metabolik asidoz olarak yorumlandı. Tam idrar tetkikinde pH 5, glukoz 3+, protein eser, kantitasyonla 1.6 gr/gün, potasyum 57 mEq/gün görüldü.

İdrar anyon açığı 24 olup RTA ile uyumlu iken, pH ve hipokalemi ile beraber değerlendirildiğinde pRTA lehine olan hastada hipofosfatemi, hipourisemi, hipomagnezemi, glükozüri, protienüri de olduğundan pRTA ve eşlik eden Fanconi sendromu olarak kabul edildi ve etiyojisi açısından bir kez daha tetkik edildiğinde ailede ya da birkaç yıl önceki tetkiklerinde benzer bulgular, ileri yaşta olsa da depo hastalıkları düşündürecek organomegali ve yaşı nedeniyle düşünülebilecek bir plazma hücre diskrazisi bulgusu saptanmadı. Toksik madde maruziyeti olmayan hastanın almakta olduğu ilaçlar arasında 8 yıldır TDF olduğundan en olası neden olarak kabul edildi ve ilaca

bağlı pRTA ve Fanconi sendromu tanısıyla etken kabul edilen TDF kesilerek tenofovir alfenamide (TAF) geçildi. 3 hafta sonra replasmansız potasyum 3.85 mEq/L, klor 111 mEq/L, fosfor 2.51 mg/dL, pH 7.32, HCO₃ 23 mEq/L, idrar pH 6 olarak görüldü. Hastanın TAF altında 6 aylık takibinde hipokalemi veya diğer bulgular tekrarlamazken, kas gücü tamamen normal seyretti ve böylece TDF kullanımına bağlı pRTA ve Fanconi sendromu geliştiği de klinik ve laboratuvar yanıtla doğrulanmış oldu. Hasta halen semptomsuz olarak aralıklı takip ve TAF altında izlenmektedir.

Tartışma ve Sonuç

Tenofovir, bir nükleotid analogu olarak revers transkriptaz inhibisyonu yaptığından hepatit B ve HIV enfeksiyonlarının tedavisinde temel molekül olarak kullanılan bir antiviral ajandır. Proksimal tübüller üzerine etkisi, DNA polimeraz enzimi üzerinden aerobik solunumu engelleyerek mitokondrial DNA replikasyonunu aksatması ve anaerobik adenozin tirofosfat (ATP) üretimini zorunlu kılması yoluyla oluşur^{4,5}. Bu olumsuz etki fosfor, glikoz, amino asitler ve potasyumun geri emilimi engelleyip tübüler proteinüriye de yol açarak Fanconi sendromu şeklinde ortaya çıkabileceği gibi proksimal tübülün yalnız bikarbonat geri emilimini engelleyerek tek başına pRTA olarak da sınırlı kalabilir^{6,7}. Her durumda tek başına bikarbonat kaybı bile ciddi renal potasyum kaybı ve hiperkloremi ile sonuçlanacağından sıklıkla ilk semptomlar hipokalemi ilişkili olmaktadır⁸.

Hastamızda da olduğu gibi bir kez hipokalemi gelişmesinin oluşturacağı kardiyak instabilite, bulantı, kusma, oral alım azlığı gibi nedenlerle hipokalemi ve diğer bulgular giderek derinleşerek hastanın bir kısır döngü sürecine girmesine; böylece kas yıkımı, kemik metabolizma bozuklukları hatta kardiyak arreste kadar uzanabilecek mortal bir kaskada ilerlemesine de yol açabilir⁹. Bu nedenle özellikle semptomatik metabolik asidoz, hipofosfatemi ve hipokalemi birlikteliği hızla tetkik edilmeli ve ayırıcı tanı dikkatle yapılmalıdır.

Etiyojide TDF kullanımından şüphelenilen vakalarda, bulgular TDF kullanımı sonrası birkaç hafta içinde akut böbrek hasarı şeklinde gelişebilirken, literatürde ve vakamızda da olduğu gibi yıllar sonra da bu bulguların gelişebildiği de dikkate alınmalı ve süre, ekartasyon aracı olarak kullanılmamalıdır^{3,8,10}.

Kan gazı ve idrar analizi ile ayırıcı tanı listesinin daraltılması ve böylece önce pRTA tespit edildikten sonra buna neden olacak olası hastalık ve ilaçların tespiti oldukça önemlidir. Venöz kan gazı analizi, aşkar solunum ve dolaşım sorunu olmayan hastalarda arter ve venöz kan gazı arasında pCO₂, HCO₃ ve pH arasında belirgin fark beklenmediğinden sıklıkla tek başına yeterlidir¹¹⁻¹³. Ancak, hastamız gibi anyon

TDF Sekonder pRTA ve Fanconi Sendromu

açıklığının anlamlılık sınırına yakın bir değerde olduğu ve tekrarlanan venöz kan gazlarında ortaya çıkan ön tanının klinik ile uyumsuz olduğu ya da bu yönde etiyoloji araştırıldığında sonuca gidilemeyen vakalarda, metabolik durum ve asid-baz analizi, anyon açıklığı ve delta anyon açıklığı hesaplamada bir kez de arter kan gazına yer verilmesi iyi bir seçenek olabilir.

Hastamızda da olduğu gibi nadir de olsa venöz kan gazı ile değerlendirmenin yol açacağı hatalı bir metabolik alkaloz ya da anyon açıklığı artmış metabolik asidoz bulgusu renal kayıptan uzaklaşıp gastrointestinal kayıp ya da diğer etiyojilere yönelim sağlayarak tıpkı vakada sunulan hastada oluşan bir yıllık kayıp benzeri olarak hastanın yönetiminde çok değerli hatta hayati değerinde bir sürenin kaybına yol açabilir. Ancak arter kan gazı istenirken endikasyon doğru konmalı, işlemin venöz kan gazı analizine göre daha invaziv ve komplikasyona açık olduğu da akıldan çıkarılmamalıdır.

Tenofovir disoproksil fumaratın aksine nispeten yeni olan TAF ile ilaca bağlı pRTA ve Fanconi sendromu gelişmesi çok daha nadir olup izole hipofosfatemi de dahil olarak yan etki profili daha olumlu olduğundan TAF kullanımı tüm dünyada giderek yaygınlaşmakta ve antiviral etkinlik açısından da olumsuz geri bildirim bulunmamaktadır¹⁴. Önceden TDF ilişkili komplikasyon gelişen hastalarda özellikle HIV'in kombinasyon tedavisinde temel ajan olmasına rağmen TDF içermeyen bir alternatif rejim planlanırken⁸, TAF ile beraber tenofovirin moleküler etkinliğinden vazgeçilmesine de gerek kalmamıştır.

Sonuç olarak, asid-baz ve elektrolit bozukluğu olan hastalarda doğru tanı konması için mikst bozukluklar ve anyon açıklığının doğru hesaplanması ciddi önem arz eder. Klinik, laboratuvar ve ön tanıları uyumadığında ya da ayırıcı tanıda ilerlenemediğinde, nadiren de olsa venöz kan gazı ile gözden kaçabilecek asid-baz bozuklukları ve anyon açıklığı seviyesini bir kez de arter kan gazı ile doğrulamak, tanı ve tedavi sürecine katkı sağlayabilir. TDF kullanımına bağlı pRTA ve Fanconi sendromu uzun dönem kullanımla da ortaya çıkabileceğinden klinik ve laboratuvarı uyumlu hastalarda ilacın kullanım süresinden bağımsız olarak ayırıcı tanıya alınmalı, daha yeni ve pRTA etkisi beklenmeyen TAF'a geçiş seçeneği akıldan tutulmalıdır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Vaka takdimi olduğundan etik kurul onayı gereği olmayıp hastanın yazılı onamı mevcuttur.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: R.D, M.H., Z.K.; Veri toplama ve işleme: R.D, Ş.A.E, G.B.Ü; Analiz ve verilerin yorumlanması: R.D, Z.K.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: R.D.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Çalışma için destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Igarashi T, Sekine T, Inatomi J, Seki G. Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(8):2171-7.
2. Michael Emmett BFP. Major causes of type 2 (proximal) renal tubular acidosis with or without the Fanconi syndrome. https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-diagnosis-of-distal-type-1-and-proximal-type-2-renal-tubular-acidosis?search=prta&source=search_result&selectedTitle=1~4&usage_type=default&display_rank=1. Erişim tarihi: 02.07.2022.
3. Hall AM, Bass P, Unwin RJ. Drug-induced renal Fanconi syndrome. *QJM.* 2014;107(4):261-9.
4. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(5):773-80.
5. Koratala A, Ruchi R. Hypokalemia: A potentially life-threatening complication of tenofovir therapy. *SAGE Open Med Case Rep.* 2017;5:2050313X17741010.
6. Sebastian A, McSherry E, Morris RC, Jr. On the mechanism of renal potassium wasting in renal tubular acidosis associated with the Fanconi syndrome (type 2 RTA). *J Clin Invest.* 1971;50(1):231-43.
7. Haque SK, Ariceta G, Batlle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(12):4273-87.
8. Salimi R, Begum I, Varma DM, Nandakrishna B, Rajesh R, Vidyasagar S. Tenofovir disoproxil fumarate-induced distal renal tubular acidosis: A case report. *Int J STD AIDS.* 2020;31(3):276-9.
9. Lucey JM, Hsu P, Ziegler JB. Tenofovir-related Fanconi's syndrome and osteomalacia in a teenager with HIV. *BMJ Case Rep.* 2013;2013.
10. Iwata K, Nagata M, Watanabe S, Nishi S. Distal renal tubular acidosis without renal impairment after use of tenofovir: a case report. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016;17(1):52.
11. Brandenburg MA, Dire DJ. Comparison of arterial and venous blood gas values in the initial emergency department evaluation of patients with diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med.* 1998;31(4):459-65.
12. Malatesha G, Singh NK, Bharija A, Rehani B, Goel A. Comparison of arterial and venous pH, bicarbonate, PCO2 and PO2 in initial emergency department assessment. *Emerg Med J.* 2007;24(8):569-71.
13. Tsaousi GG, Karakoulas KA, Amaniti EN, Soultati ID, Zouka MD, Vasilakos DG. Correlation of central venous-arterial and mixed venous-arterial carbon dioxide tension gradient with cardiac output during neurosurgical procedures in the sitting position. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27(10):882-9.
14. Abbasi AA, Patti R, Ghatak A, Seneviratne C, Kupfer Y, Kamholz S. Tenofovir Alafenamide-Induced Renal Tubular Acidosis. *Am J Ther.* 2019;26(5):e627-e9.

