

Fanconis syndrom – en ovanlig biverkan av tenofovirdisoproxil

Fanconis syndrom är ett tillstånd där elektrolyter och substanser som normalt absorberas i proximala njurtubuli läcker ut ur kroppen i urinen. Aminosyror, bikarbonat, fosfat, glukos och urat förloras. Sekundärt förloras även kalium, som vid renal tubulär acidosis. De kliniska symtomen är relaterade till dessa förluster och består främst av dehydrering, elektrolytrubbningar, metabol acidosis och skelettsmärtor [1, 2]. Behandlingen är symtomatisk med korrigering av acidosis, vätskebrist och elektrolytrubbningar samt, om möjligt, bakomliggande orsak [3].

Syndromet är ovanligt och kan vara ärftligt eller förvärvat. Den förvärvade formen kan bland annat orsakas av antivirala läkemedel, cellgifter och antibiotika, men även av multipelt myelom, akut leukemi, monoklonal gammopati, tungmetaller och vissa njursjukdomar [1, 3, 4].

Ett av de antivirala läkemedel som i ovanliga fall har rapporterats orsaka Fanconis syndrom är tenofovir [5-9]. Tenofovir är ett nukleotidliknande läkemedel som hämmar både omvänt transkriptas och HBV-polymeras och används för behandling av hiv och kronisk hepatit B. Vi beskriver här ett fall av Fanconis syndrom hos en patient som behandlats långvarigt med tenofovirdisoproxil.

FALLBESKRIVNING

En kvinna i 60-årsåldern utan tidigare känd njursjukdom utreddes på njurmedicinsk avdelning på grund av elektrolytrubbningar och försämrad njurfunktion. Hon hade sedan tidigare tablettbehandlad diabetes mellitus typ 2, hypertoni och enstaka episoder med njursten.

Patienten hade även kronisk hepatit B-infektion med förhöjda transaminaser och högreplicerande hepatit B-virus. Antiviral behandling med tenofovirdisoproxil påbörjades 2012. Behandlingen tolererades väl och normaliserade levervärdena. Inga biverkningar framkom under de följande 9 åren.

Under våren 2021 drabbades patienten av smärtproblematik i de nedre extremiteterna. Hon utreddes av allmänläkare, ortoped och fysioterapeut samt radiologiskt utan att man kunde finna någon genes till patientens värk. Hon försämrades från att ha gått obehindrat till att kontinuerligt behöva rullator. Successivt tillkom smärta i brösttrygg och bröstorg. Värken kuperades med dagligt intag av NSAID. Ingen misstanke framkom om reumatisk, infektiös eller malign orsak till värken. Bentätetsmätning visade manifest osteoporos.

Provtagning visade lindrig hypokalemi, sänkt fosfat och stigande kreatininvärde, och en estimerad GFR (kreatinin) som sjunkit från 59 till 36 ml/min/1,73 m² (referensvärde >80) på 6 månader. Urinprov visade albuminuri och glukosuri (ej bedömbart under pågåen-

Karin Lodin, med dr, ST-läkare, institutionen för medicin, Karolinska institutet; ME gastro, hud och reuma, Karolinska universitetssjukhuset Huddinge
 ● karin.lodin@regionstockholm.se

Staffan Rosenberg, docent, överläkare, institutionen för laboratoriemedicin, Karolinska institutet; ME klinisk farmakologi, Karolinska universitetssjukhuset Huddinge

Peter Hemmingson, bitr överläkare, institutionen för klinisk vetenskap, intervention och teknik, Karolinska institutet; ME njurmedicin, Karolinska universitetssjukhuset Huddinge

de behandling med SGLT2-hämmare). Ultraljud njurar visade något ökad ekogenitet, i övrigt normalfynd. Man satte ut NSAID och startade behandling med angiotensinreceptorblockerare mot albuminuri och vitamin D mot osteoporos.

En månad senare inremitterades patienten till akutmottagningen på grund av flanksmärta och fortsatt stigande kreatinin. Provtagning visade kalium 2,9 mmol/l (3,5-4,6), uttalad metabol acidosis med pH 7,16 (7,32-7,42), standardbikarbonat 13 mmol/l (22-27) och basöverskott -13 (-3 till 3). Kreatinin hade då stigit till 155 mmol/l (<90) och eGFR var 27 ml/min/1,73 m². Datortomografi stenöversikt visade inga njurstenar och ingen hydronefros. Patienten var trött och muskelsvag och beskrev värk från skelettet. Hon inlades på njurmedicinsk avdelning för utredning och behandling av renal tubulär acidosis av oklar genes. Metformin, repaglinid och empagliflozin utsattes på grund av njursvikten. Kaliumcitrat och natriumbikarbonat insattes. Muskelsvagheten avtog redan efter några dagar.

Njurbiopsi visade bild som vid kronisk interstitiell nefrit. Förnyad urinsticka visade fortsatt glukosuri trots att SGLT2-hämmare satts ut. Urat var lågt, 92 mmol/l (155-400). Detta medförde misstanke om Fanconis syndrom. Mätning av aminosyror i urin visade kraftig generell hyperaminoaciduri som vid tubulär påverkan.

Vid fördjupad läkemedelsanamnes framkom att patienten behandlats med tenofovir fram till inläggning. Efter kontakt med infektionskonsult utsattes tenofovir.

Vid utskrivning var patienten normokalem med pågående kaliumsubstitution. P-fosfat normaliserades efter en veckas behandling med fosfatsubstitution. Metformin och repaglinid återinsattes, och entekavir insattes som behandling av hepatit B.

Vid uppföljning 3 månader senare var patienten avsevärt kliniskt förbättrad med väsentligt minskad skelettsmärtor och går nu oftast utan rullator. Njurfunktionen förbättrades redan 4 veckor efter utsätt-

HUVUDBUDSKAP

- Tenofovirsakat Fanconis syndrom är en ovanlig diagnos.
- Tillståndet kan vara helt eller delvis reversibelt.
- Med utsättning av tenofovir, adekvat substitution av elektrolyter och korrigering av metabol acidosis finns goda chanser att patienten återfår sin tidigare njurfunktion.

TABELL 1. Kliniska laboratoriefynd och läkemedelslista

	2012, innan insättning av tenofovir	1-årsuppföljning av tenofovirbehandling	5-årsuppföljning av tenofovirbehandling	9-årsuppföljning av tenofovirbehandling	Ankomst, 10 år efter tenofovirinsättning	Utskrivning, efter tenofovirutsättning	Uppföljning 4 veckor	Uppföljning 3 månader
Lab								
Kreatinin, mmol/l (<90)	40	47	62	90*	155*	134*	98*	94*
Estimerad GFR (krea) relativ, ml/min/1,73m ² (>80)	114	103	83	57*	27*	33*	51*	54*
Kalium mmol/l (3,5–4,6)	3,6	4,0	4,3	4,1	2,9*	3,8	4,3	4,3
Fosfat mmol/l (0,8–1,5)	-				0,59*	0,64*	1,2	1,2
Koldioxid mmol/l (22–28)	-				13*	19*	20*	23
Urat mmol/l (155–400)	182			123*	92*	-	-	-
U-glukos	0				3+ (§)	-	3+	3+
U-albumin	0				2+	-	1+	0
U-erythrocyter	1				2+	-	1+	0
Läkemedel								
Tenofovir-disoproxil	x	x	x	x	x			
Empagliflozin				x	x			
Metformin			x	x	x			
Repaglinid				x	x	x	x	x
Glibenklamid	x	x	x					
Atorvastatin				x	x	x	x	x
NSAID				x				
Kandesartan						x	x	x
Bikarbonat						x	x	x
Kaliumcitrat						x	x	x
Fosfat						x	x	x
D-vitamin				x	x	x	x	x
Alendronat						x	x	x

* = Avviker från referensvärde.

(§) = Inte bedömbart på grund av samtidig behandling med SGLT2-hämmare.

ning av tenofovir, kreatinin var vid återbesök efter 3 månader 94 mmol/l (<90) och estimerad GFR hade stigit till 54 ml/min/1,73 m² (>80). Hyperaminoaciduri kvarstod, men hade minskat med 40–70 procent beroende på aminosyra. Substitutionsbehandlingen med kalium och bikarbonat kunde gradvis trappas ned, och fosfat sattes ut helt efter 3 månader.

DISKUSSION

Tenofovir är ett preparat med god säkerhetsprofil, men har rapporterats orsaka Fanconis syndrom [1, 4, 6, 10–12]. Flera mekanismer har föreslagits. Tenofovir har en toxisk effekt på mitokondrier i proximala tubuli, vilket kan orsaka intracellulär energibrist [13].

Faktorer som ökar risk för ackumulering av tenofovir i tubuli (nedsatt njurfunktion, genetiska faktorer, samsjuklighet, t ex hiv, och kompetitiv hämning orsakad av andra läkemedel som utsöndras tubulärt) tycks vara viktiga för uppkomsten av syndromet.

Vid diagnos förelåg grav aminoaciduri, glukosuri, hypofosfatemi, hypokloremisk metabol acidosis, hypourikemi och hypokalemi. Den metabola acidosen var uttalad med P-koldioxid på 13 mmol/l vid inkomst. Detta överensstämmer med andra fallrapporter där standardbikarbonat och koldioxid brukar ligga mellan 12 och 18 mmol/l på grund av det försämrade upptaget av bikarbonat i proximala tubuli [1].

Fanconis syndrom orsakat av tenofovir har i fle-

ra fall rapporterats uppkomma långsamt med symptomdebut åtskilliga månader till flera år efter insatt behandling [10, 15, 16]. Vår patient insjuknade med skelettsmärta 11 månader innan diagnosen Fanconis syndrom konstaterades. Diffus skelettsmärta och

»Fanconis syndrom orsakat av tenofovir har i flera fall rapporterats uppkomma långsamt med symptomdebut åtskilliga månader till flera år efter insatt behandling.«

gångsvårigheter finns rapporterade i ett antal fallbeskrivningar av tenofovirorsakat Fanconis syndrom [5, 11, 12, 17]. I flera fall har patienterna blivit beroende av gånghjälpmedel i flera år innan diagnos kunnat fastställas. Njurfunktionen har oftast förbättrats eller återställts helt efter utsättning av läkemedlet [18]. Patienter har blivit smärtfria eller avsevärt kliniskt förbättrade inom 1–6 månader under förutsättningen att elektrolytrubbningarna korrigerats adekvat, vilket skedde hos vår patient [11, 13, 17, 19].

NSAID kan orsaka interstitiell nefrit och även prerenal njursvikt med ökad risk för nefrotoxicitet när en större andel av tenofovir måste utsöndras via tubulär sekretion. Dock seponerades NSAID redan en månad innan patienten ankom till akutmottagningen utan att njurfunktionen förbättrades. Patienten behandlades även med SGLT2-hämmaren empagliflozin.

Fanconis syndrom finns beskrivet i fallrapporter vid behandling med SGLT2-hämmare, samtliga med kanaglifozin [20]. I ett av fallen utfördes njurbiopsi som visade bild som vid osmotisk nefropati [21], och det spekulerades om huruvida mekanismen kunde vara en hyperosmolär skada. Biopsibilden hos vår patient var inte förenlig med osmotisk nefropati utan visade kronisk interstitiell nefrit, som kan ses vid njurskada av många orsaker och är en av flera biopsibilder som har setts hos patienter med tenofovirorsakat Fanconis syndrom [14].

Man kan inte utesluta att SGLT2-hämmare eller NSAID kan ha bidragit till uppkomsten av Fanconis syndrom. Empagliflozin återinsattes dock senare utan att patienten återfick några symtom, vilket talar mot att SGLT2-hämmaren orsakade Fanconis syndrom i detta fall. Det faktum att patienten förbättrades så snabbt både kliniskt och laboratoriemässigt efter utsättning av tenofovir disoproxil styrker sannolikheten att patientens Fanconis syndrom orsakats av tenofovir, och det är fullt möjligt att tenofovir ensamt var orsaken i detta fall. Fallet är biverkningsanmält till Läke-medelsverket.

SAMMANFATTNING

Tenofovirorsakat Fanconis syndrom är en ovanlig diagnos. Den kan dock vara värdefull att känna till då tillståndet kan vara helt eller delvis reversibelt. Vid njursvikt hos patienter som behandlas med tenofovir, men även hos andra patienter med oklar njursvikt vid samtidig glukosuri, acidosis och hypokalemi, bör misstanke om Fanconis syndrom väckas och föranleda vidare utredning med enkel provtagning. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.
- Annette Andersen, informationsfarmaceut, klinisk farmakologi vid Karolinska universitetssjukhuset Solna, har bidragit med litteraturgenomgång.

Citera som: *Läkartidningen*. 2023;120:22097

REFERENSER

- Foreman JW. Fanconi syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(1):159-67.
- Lemaire M. Novel Fanconi renal tubular syndromes provide insights in proximal tubule pathophysiology. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2021;320(2):F145-60.
- Kashoor I, Batlle D. Proximal renal tubular acidosis with and without Fanconi syndrome. *Kidney Res Clin Pract*. 2019;38(3):267-81.
- Keefe P, Bokhari SRA. Fanconi syndrome. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- Haverkort ME, van der Spek BW, Lips P, et al. Tenofovir-induced Fanconi syndrome and osteomalacia in two HIV-infected patients: role of intracellular tenofovir diphosphate levels and review of the literature. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(10):821-6.
- Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDs*. 2008;22(2):99-103.
- Boswell MT, Rossouw TM. Approach to acute kidney injury in HIV-infected patients in South Africa. *South Afr J HIV Med*. 2017;18(1):714.
- Calza L. Renal toxicity associated with antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials*. 2012;13(4):189-211.
- Gara N, Zhao X, Collins MT, et al. Renal tubular dysfunction during long-term adefovir or tenofovir therapy in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(11):1317-25.
- Luni FK, Khan AR, Prashar R, et al. Fanconi syndrome and antiretrovirals: it is never too late. *Am J Ther*. 2016;23(2):e558-60.
- Rao M, Dadey L, Glowa T, et al. Fanconi syndrome leading to hypophosphatemic osteomalacia related to tenofovir use. *Infect Dis Rep*. 2021;13(2):448-53.
- Saremi Z, Fakharian T. Fanconi syndrome induced by tenofovir in a diabetic patient with a history of chronic hepatitis B: a case report. *Middle East J Dig Dis*. 2021;13(4):374-7.
- Wanner DP, Tyndall A, Walker UA. Tenofovir-induced osteomalacia. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(6):1001-3.
- Herlitz LC, Mohan S, Stokes MB, et al. Tenofovir nephrotoxicity: acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. *Kidney Int*. 2010;78(11):1171-7.
- Lukey JM, Hsu P, Ziegler JB. Tenofovir-related Fanconi's syndrome and osteomalacia in a teenager with HIV. *Case Rep*. 2013;2013:bcr-2013008674.
- Mitra S, Priscilla R, Rajeev K, et al. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy. *J Assoc Physicians India*. 2014;62(7):580-2.
- Mateo L, Holgado S, Mariño ML, et al. Hypophosphatemic osteomalacia induced by tenofovir in HIV-infected patients. *Clin Rheumatol*. 2016;35(5):1271-9.
- Hall AM. Update on tenofovir toxicity in the kidney. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(7):1011-23.
- Di Biagio A, Rosso R, Monteforte P, et al. Whole body bone scintigraphy in tenofovir-related osteomalacia: a case report. *J Med Case Rep*. 2009;3:(8136).
- Arlas N, Vandiver JW. Fanconi syndrome and euglycemic diabetic ketoacidosis secondary to canagliflozin use in a type 2 diabetic. *J Clin Transl Endocrinol Case Rep*. 2022;23(2):100109.
- Phadke G, Kaushal A, Tolan DR, et al. Osmotic nephrosis and acute kidney injury associated with SGLT2 inhibitor use: a case report. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(1):144-7.