

# HỘI CHỨNG FANCONI VÀ TÌNH TRẠNG THIẾU MÁU NẶNG LIÊN QUAN ĐẾN TENOFOVIR Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN B MẠN TÍNH: BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

Đường Mạnh Long<sup>1,2,✉</sup>, Phạm Tiên Dũng<sup>1,2</sup>

Đỗ Gia Tuyền<sup>1,2</sup>, Nghiêm Trung Dũng<sup>2</sup>, Đặng Thị Việt Hà<sup>1,2</sup>

Đỗ Trường Minh<sup>1,2</sup>, Nguyễn Thị Minh Thức<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Bạch Mai

*Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) được ghi nhận là một thuốc an toàn, được sử dụng trong điều trị HIV và viêm gan B. Tuy nhiên, thuốc cũng được ghi nhận có ảnh hưởng xấu lên chức năng thận trong một vài ca bệnh riêng lẻ. Chúng tôi báo cáo về một trường hợp hội chứng Fanconi ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính, do tác dụng phụ đe dọa tính mạng người bệnh của TDF, sau 5 năm điều trị. Việc chẩn đoán được dựa vào kết quả xét nghiệm chức năng thận trước và sau điều trị can thiệp, kết quả mô bệnh học. Báo cáo của chúng tôi lưu ý các thầy thuốc về tác dụng phụ hiếm gặp, nghiêm trọng, để xử trí kịp thời khi sử dụng TDF trong điều trị viêm gan B mạn tính. Đồng thời, chúng tôi cũng thảo luận về các yếu tố nguy cơ gây độc thận liên quan đến TDF và đưa ra các khuyến nghị để theo dõi chức năng thận trong quá trình điều trị TDF.*

**Từ khóa:** Hội chứng Fanconi, tenofovir disoproxil fumarate.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thận đóng vai trò quan trọng duy trì thăng bằng kiềm toan của cơ thể thông qua hoạt động tái hấp thu bicarbonat và loại bỏ ion H<sup>+</sup> dư thừa tại ống thận. Sự rối loạn chức năng ống thận gây nên toan hóa ống thận.<sup>1</sup> Toan hóa ống thận typ 2 là tình trạng toan hóa máu gây ra bởi sự rối loạn chức năng ống lượn gần, dẫn đến cơ thể không tái hấp thu được bicarbonate.<sup>2</sup> Trong bệnh cảnh này, toan hóa ống thận thường là một phần của khiếm khuyết của chức năng ống lượn gần nói chung, còn gọi là hội chứng Fanconi ở thận (với các triệu chứng như đường niệu, protein niệu, tiểu phosphat, hạ phosphat máu và hạ acid uric máu).<sup>3</sup> Có nhiều nguyên

nhân dẫn đến toan hóa ống thận typ 2 như: di truyền; các bệnh lý tăng gamma globulin đơn dòng (đa u tủy xương, amyloidosis); các bệnh hệ thống (Lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng Sjogren); do thuốc (chì hoặc các kim loại nặng, chất ức chế anhydrase carbonic (acetazolamide, topiramate), tetracycline quá hạn sử dụng, aminoglycoside, valproate, thủy ngân, tenofovir...)<sup>4</sup>

TDF là một chất ức chế men sao chép ngược nucleotide, thuốc này được sử dụng rộng rãi trong điều trị cho bệnh nhân nhiễm HIV và viêm gan B.<sup>5</sup> Mặc dù, thuốc được cho là tương đối an toàn, nhưng đã có một số báo cáo về độc tính trên thận của thuốc, như các thể tổn thương toan hóa ống thận, hoại tử ống thận cấp và tổn thương thận cấp.<sup>6-9</sup> Hội chứng Fanconi là một biến chứng tương đối hiếm gặp khi sử dụng TDF trong điều trị. Các báo cáo về hội chứng Fanconi và tổn thương thận cấp tính liên quan

Tác giả liên hệ: Đường Mạnh Long

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: duongmanhlong@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 03/06/2024

Ngày được chấp nhận: 17/06/2024

đến TDF chủ yếu là các trường hợp riêng lẻ trên bệnh nhân nhiễm HIV, ngoài ra cũng được báo cáo ở bệnh nhân viêm gan B.<sup>10-14</sup>

Trong báo cáo này, chúng tôi mô tả một trường hợp bệnh nhân viêm gan B mạn tính, đã được điều trị 5 năm bằng thuốc kháng virus, nhập viện vì tổn thương thận cấp kèm theo hội chứng Fanconi do TDF. Báo cáo của chúng tôi góp phần khuyến cáo các thầy thuốc cần quan tâm đến các tác dụng phụ nặng, hiếm gặp, ở những người bệnh được điều trị bằng TDF.

## II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Bệnh nhân nam 37 tuổi nhập viện vì các triệu chứng mệt mỏi, buồn nôn và chán ăn trong khoảng 15 ngày trước khi nhập viện. Tiền sử bệnh: viêm gan virus B được chẩn đoán cách 10 năm và hiện tại đang duy trì Tenofovir 300 mg/ngày trong 5 năm nay. Bệnh nhân chưa từng được chẩn đoán suy thận, hay bệnh lý thận trước đây.

Khám thực thể: bệnh nhân có tình trạng suy kiệt với cân nặng là 37kg, chiều cao 1,78m (BMI 11,6 kg/m<sup>2</sup>). Người bệnh có phù nhẹ 2 chi dưới, da khô nhưng không rõ dấu hiệu mất nước trên lâm sàng. Huyết áp: 90/60 mmHg, mạch 105 nhịp/phút, nhịp thở 20 lần/phút, SpO<sub>2</sub> 96%. Xét nghiệm máu ghi nhận tình trạng thiếu máu nặng (hồng cầu 1,92 T/L, hemoglobin 66 g/L, hematocrit 0,192), cùng với sự gia tăng creatinine huyết thanh (Scr: 530 µmol/L; mức lọc

cầu thận ước tính - eGFR: 11,6 mL/phút/1,73m<sup>2</sup> da) và hạ kali máu (2,7 mmol/L). Xét nghiệm khí máu động mạch có tình trạng nhiễm toan chuyển hóa (pH 7,27; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 13,3 mmol/L; khoảng trống anion 13,4; pCO<sub>2</sub> 25,3mmHg và pO<sub>2</sub> 127mmHg). Xét nghiệm nước tiểu (mẫu cất ngang) pH 6,0; tỉ trọng nước tiểu 1,009; protein niệu và glucose niệu (+). Protein niệu 24 giờ là 810mg. Các xét nghiệm của bệnh nhân trong 4 ngày đầu khi nhập viện được trình bày trong Bảng 1.

Kết quả hội chẩn xác định tình trạng nhiễm toan chuyển hóa không tăng khoảng trống anion gây ra. Vì vậy, các xét nghiệm để sàng lọc nguyên nhân gây toan hóa ống thận thứ phát cũng được thực hiện. Xét nghiệm miễn dịch học: kháng thể kháng nhân (ANA), kháng thể kháng chuỗi kép DNA (Anti-dsDNA) và kháng thể tế bào chất kháng bạch cầu trung tính (ANCA) đều âm tính. Xét nghiệm nồng độ các kim loại nặng trong máu và nước tiểu: ceruloplasmin, đồng, chì và arsen cho kết quả bình thường. Để loại trừ khả năng ngộ độc vitamin D, nồng độ vitamin D và PTH cũng được đánh giá và kết quả không ủng hộ giả thuyết này. Siêu âm bụng cho thấy gan, lách và thận hai bên có độ hồi âm và kích thước bình thường. Siêu âm tim qua thành ngực ghi nhận phân suất tống máu bình thường (EF 65%). X-quang ngực của bệnh nhân không ghi nhận bất thường.

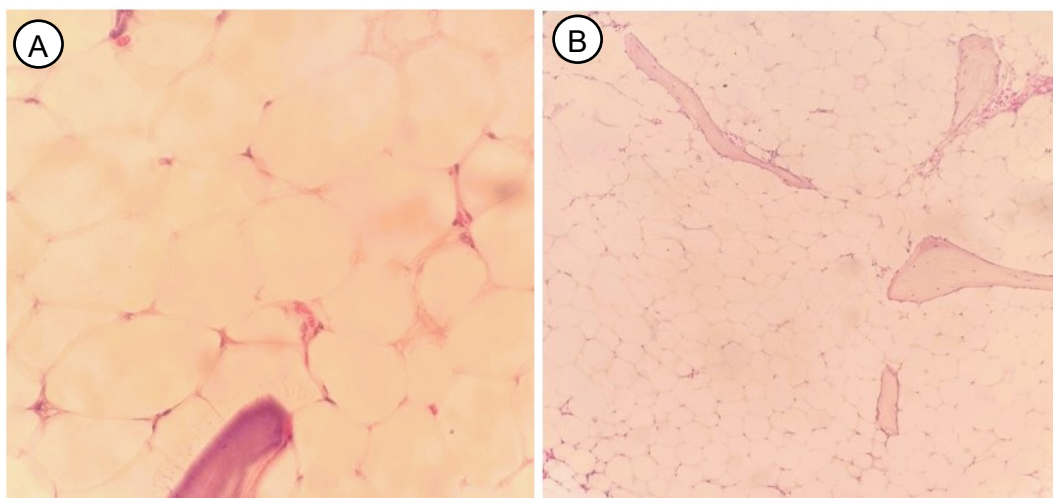
**Bảng 1. Các thông số xét nghiệm của người bệnh tại thời điểm nhập viện**

Thông số	Kết quả	Khoảng tham chiếu
Hồng cầu (RBC)	1,92	4,4 - 5,9 T/L
Hemoglobin (HGB)	66	136 - 175 g/L
Bạch cầu (WBC)	4,57	4,0 - 10,0 G/L
Tiểu cầu (PLT)	83	150 - 400 G/L
Coombs test (trực tiếp/gián tiếp)	Âm tính	Âm tính
Urê	24,4	3,2 - 7,4 mmol/L

Thông số	Kết quả	Khoảng tham chiếu
Creatinine	530	59 - 104 $\mu\text{mol/L}$
eGFR (CKD-EPI 2021)	11,6 ml/phút/1,73 m <sup>2</sup>	
Protein	53,4	66 - 87 g/L
Albumin	25,7	35 - 52
Glucose	4,2	4,0 - 6,0 mmol/L
AST/ALT/GGT	22/13/230	(< 37 / < 41 / 8,0 - 61 U/L)
Na <sup>+</sup>	136	136 - 145 mmol/L
K <sup>+</sup>	2,7	3,4 - 4,5 mmol/L
Cl <sup>-</sup>	116	98 - 107 mmol/L
Sắt	20,3	8,1 - 28,6 $\mu\text{mol/L}$
Transferrin	140	200 - 400 mg/dL
Ferritin	1715	30 - 400 ng/mL
Bilirubin toàn phần	7,3	< 17,1 $\mu\text{mol/L}$
AFP	4,4	< 7,0 ng/mL
Acid uric	216	206 - 416 $\mu\text{mol/L}$
Phospho	0,47	0,87 - 1,45 mmol/L
25OH Vitamin D (D3)	4,58	> 20 ng/mL
Calci total	1,84	2,2 - 2,64 mmol/L
Parathyroid hormon (PTH)	19,5	1,6 - 6,9 pmol/L
Magenesi	0,44	0,73 - 1,06 mmol/L
Folate	15,46	7,0 - 45,1 nmol/L
Vitamin B12	173,9	179 - 660 pmol/L
<b>Vi sinh</b>		
HBsAg : Dương tính	HbeAb: Âm tính	HbeAg: dương tính yếu
HBV-DNA: < 20 IU/mL		
HCV Ab: âm tính	HIV Ag/Ab: âm tính	Dengue virus NS1/IgM: âm tính

Ngoài ra, do bệnh nhân có tình trạng thiếu máu nặng, các xét nghiệm tìm nguyên nhân thiếu máu cũng được đề xuất thực hiện. Nội soi tiêu hóa không phát hiện tổn thương đáng chú ý. Tuy nhiên, kết quả sinh thiết tủy xương

cho thấy mật độ tế bào giảm trầm trọng, khoảng 80% diện tích và số lượng khoang tạo máu bị mỡ hoàn toàn. Các mẫu hồng cầu, bạch cầu hạt và tiểu cầu bị giảm sản nghiêm trọng (xem Hình 1).



**Hình 1. Hình ảnh sinh thiết tủy xương của bệnh nhân**

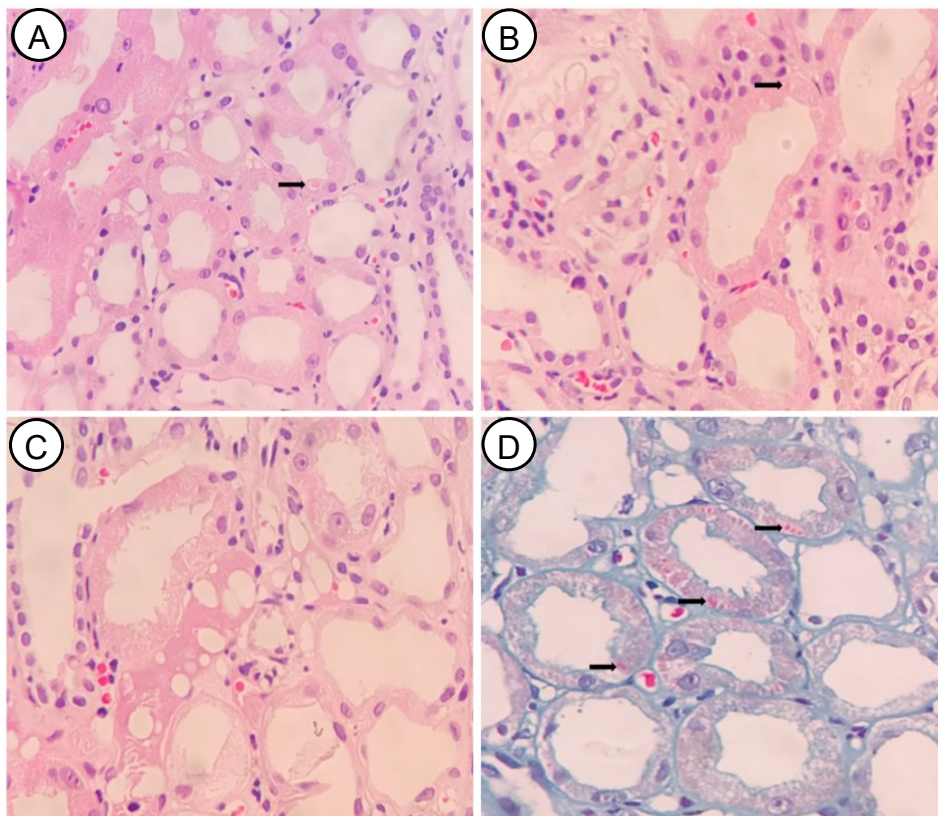
(A), (B) Mật độ tế bào giảm nặng, khoảng 80% diện tích và số lượng các khoang sinh máu mỡ hóa hoàn toàn. Dòng hồng cầu, bạch cầu hạt và mẫu tiểu cầu giảm sinh nặng

Bệnh nhân được xử trí bù kali qua đường tĩnh mạch, truyền bicarbonate và dịch đẳng trương (NaCl 0,9%), truyền 1.050ml hồng cầu. Khai thác về tiền sử bệnh ghi nhận TDF là loại thuốc duy nhất được bệnh nhân sử dụng trong khoảng thời gian kéo dài. Do không xác định được nguyên nhân nào khác dẫn đến tổn thương thận trong trường hợp này, chúng tôi đã đưa ra quyết định ngừng sử dụng TDF. Trong hai tuần nằm viện, các triệu chứng của bệnh nhân dần dần cải thiện; các xét nghiệm pH máu, điện giải và chức năng thận được phục hồi (urea 6,3 mmol/L; creatinine 149  $\mu$ mol/L; pH máu 7,31; kali 4,6 mEq/L).

Bệnh nhân đã được sinh thiết thận để chẩn đoán. Kết quả được phân tích dưới kính hiển vi quang học sử dụng các hóa chất nhuộm tiêu chuẩn (PAS, bạc methenamine, Masson's trichome và Congo Red) và dưới kính hiển vi miễn dịch huỳnh quang (IgG, IgA và IgM, C3, C1q và C4) (Hình 2). Phân tích dưới kính hiển vi quang học cho thấy 29 cầu thận có cấu trúc gần như nguyên vẹn. Ngược lại, ống lượn gần bị tổn thương cấp tính và lan tỏa, với các thể ưa

acid vùi trong lòng tế bào trong khi mô kẽ ít bị ảnh hưởng (Hình 2A, 2B). Các tế bào biểu mô ống lượn gần đôi khi có tình trạng hốc hóa và bong tróc từng phần của màng đáy (Hình 2C). Việc quan sát thấy các thể vùi màu đỏ hoặc ưa màu fuchsin trong bào tương của các tế bào biểu mô ống lượn gần bằng phương pháp nhuộm ba màu của Masson đã làm tăng khả năng có sự hiện diện của các ty thể khổng lồ, là dấu hiệu đặc trưng của độc tính trên thận của tenofovir (Hình 2D). Mặc dù, thiếu bằng chứng trên hiển vi điện tử, những phát hiện này đã dẫn đến chẩn đoán trên bệnh nhân hội chứng Fanconi do TDF gây ra.

Sau khi có kết quả sinh thiết thận, bệnh nhân được chỉ định tạm dừng thuốc kháng virus (TDF) và không thay thế bởi thuốc nào khác (do kết quả đo tải lượng virus thấp), điều trị tình trạng toan hóa bằng chế phẩm Natri bicarbonat 1,4% 500 ml/ngày, bồi phụ Kali. Sau 2 tuần điều trị, xét nghiệm cải thiện tốt, với khí máu động mạch pH 7,31; kali máu 4,6 mmol/L; chức năng thận: urê 3,6 mmol/L, creatinin 146  $\mu$ mol/L, Hb 114 g/L. Bệnh nhân được kê đơn



**Hình 2. Hình ảnh sinh thiết thận của bệnh nhân**

(A), (B) thể ưa acid trong bào tương tế bào biểu mô ống lượn gần (nhuộm HE x 400) (mũi tên đen). (C) các tế bào biểu mô ống lượn gần phì đại, thành mỏng có hiện tượng hốc hóa và bong tróc biểu mô khu trú, cùng với sự bong tróc từng đoạn của màng đáy bên dưới. (D) các thể vùi nội bào ưa fuchsin trong các tế bào biểu mô ống lượn gần (mũi tên đen) (Masson x 400)

ngoại trú bằng chế phẩm Natri citrat/Kali citrat kết hợp bổ sung Kali đường uống, tạm dừng thuốc điều trị viêm gan virus. Kết quả sau 2 tuần khám lại cho thấy tình trạng đáp ứng tốt về chức năng thận và tình trạng thiếu máu: Hb 113 g/L; urê 6,3 mmol/L; creatinine 143  $\mu$ mol/L; pH máu 7,34; kali máu 3,9 mmol/L. Tuy nhiên chỉ số men transamin có xu hướng tăng (AST/ALT/GGT lần lượt là 74/55/629 U/L). Vì vậy, bệnh nhân được quyết định điều trị lại viêm gan B bằng entecavir (có điều chỉnh liều theo mức lọc cầu thận).

#### IV. BÀN LUẬN

TDF là một tiền chất sinh học của tenofovir.

Đây là một chất ức chế men sao chép ngược tương tự nucleotide mạnh dùng trong điều trị HIV và viêm gan B. Liều dùng thông thường của TDF là 300 mg/ngày. TDF được dung nạp tốt trong các thử nghiệm lâm sàng với thời gian theo dõi lên tới 96 tuần.<sup>15</sup> Tác dụng phụ thường gặp của thuốc bao gồm phát ban, tiêu chảy, nhức đầu, đau đớn, trầm cảm, suy nhược và buồn nôn.<sup>16</sup> Về tác dụng phụ trên thận, TDF có thể gây tổn thương thận cấp chủ yếu thông qua việc gây tổn thương ống lượn gần. Thuốc được thải trừ qua thận thông qua cơ chế vận chuyển chủ động ở ống thận. Tenofovir tích tụ và gây tổn thương thận ở ống lượn gần khi có sự mất

cân bằng trong quá trình hấp thu trong huyết tương và thanh thải qua thận. Các biểu hiện nghiêm trọng bao gồm suy thận nặng hoặc hội chứng Fanconi.<sup>17</sup> Tenofovir alafenamide (TAF) hoặc entecavir là các thuốc điều trị viêm gan virus B mạn được đề xuất để thay thế cho TDF trong trường hợp xuất hiện tổn thương thận. Tuy có các dữ liệu an toàn hơn TDF trên thận, cũng đã có ba trường hợp báo cáo đã báo cáo tổn thương thận liên quan đến TAF (liên quan đến việc dùng thuốc quá liều, sử dụng trên bệnh nhân đang có tổn thương thận cấp do nguyên nhân khác, và sử dụng đồng thời với một thuốc kháng virus khác - ledipasvir - chất có thể làm tăng nồng độ tenofovir trong máu).<sup>18</sup>

Hội chứng Fanconi kèm toan hóa ống thận typ 2 là một biến chứng trên thận hiếm gặp của TDF. Cụ thể, dữ liệu từ các nghiên cứu về độ an toàn sau khi đưa ra thị trường bao gồm 10.343

bệnh nhân dương tính với HIV cho thấy các tác dụng phụ nghiêm trọng trên thận được ghi nhận ở khoảng 0,5% bệnh nhân dùng tenofovir trong bốn năm đầu sử dụng thuốc, trong đó, hội chứng Fanconi chỉ gặp ở < 0,1% số bệnh nhân.<sup>19</sup> Trường hợp đầu tiên được báo cáo về hội chứng Fanconi liên quan đến TDF là báo cáo của Verhelst và cộng sự trên một bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HCV có tình trạng tổn thương thận cấp và hạ Kali máu vào năm 2002.<sup>12</sup> Kể từ đó cho đến nay, có khoảng chưa đến 30 ca lâm sàng báo cáo về tổn thương tương tự, do TDF gây ra trên nhóm bệnh nhân HIV. Đáng chú ý, có hơn 50% số trường hợp TDF được sử dụng kết hợp cùng với các thuốc kháng retrovirus khác như ritonavir hoặc lopinavir, dẫn đến tình trạng tăng tích lũy tenofovir ở các tế bào ống lượn gần, làm gia tăng tỉ lệ xuất hiện của hội chứng Fanconi.<sup>19</sup>

**Bảng 3. Đặc điểm các ca lâm sàng hội chứng Fanconi do TDF trên bệnh nhân viêm gan B**

	Gracey DM (2013)		Hwang HS (2015)		Viganò M (2014)	Liatsou E (2023)
	Ca 1 <sup>14</sup>	Ca 2 <sup>14</sup>	Ca 3 <sup>22</sup>	Ca 4 <sup>22</sup>	Ca 5 <sup>21</sup>	Ca 6 <sup>10</sup>
Giới	Nam	Nam	Nam	Nam	Nam	Nữ
Tuổi	39	52	58	62	44	68
Liều TDF (mg/ngày)	300	300	245	245	300	300
HBeAg	Âm tính	Âm tính	Âm tính	Âm tính	Âm tính	Âm tính
Tải lượng virus (IU/mL)	110.000	6.400.000	< 12	121.780	12.300	0
Thời gian sử dụng TDF	48 tháng	24 tháng	30 tháng	45 tháng	3 tháng	Không rõ
Creatinin ở thời điểm phát hiện hội chứng Fanconi	127 µmol/L	135 µmol/L	1,32 mg/dL	3,35 mg/dL	3,22 mg/dL	2,79 mg/dL
GFR (ml/ phút/1,73m <sup>2</sup> da)	59	51	55	18	15,6	17,9

	Gracey DM (2013)		Hwang HS (2015)		Viganò M (2014)	Liatsou E (2023)
	Ca 1 <sup>14</sup>	Ca 2 <sup>14</sup>	Ca 3 <sup>22</sup>	Ca 4 <sup>22</sup>	Ca 5 <sup>21</sup>	Ca 6 <sup>10</sup>
Hb	Không rõ	Không rõ	Không rõ	Không rõ	Không rõ	140 g/L
Kali máu	Không rõ	Không rõ	4,7 mEq/L	3,6 mEq/L	2,0 mEq/L	1,8 mmol/L
Phospho máu	0,8 mmol/L	0,68 mmol/L	2,0 mg/dL	1,7 mg/dL	2,6 mg/dL	0,9 mg/dL
Protein niệu	0,6 g/24h	0,2 g/24h	0,05 g/24h	0,3 g/24h	Nhiều	2,2 g/24h
Đường niệu	Có	Có	Có	Có	Có	Có
Loãng xương (T-score)	Không rõ	Không rõ	Có	Không	Không rõ	Có
Sinh thiết thận	Tổn thương ống thận	Không thực hiện	Không thực hiện	Không thực hiện	Tổn thương ống thận	Tổn thương ống thận

Khoảng thời gian xuất hiện bất thường ở thận kể từ khi sử dụng TDF dao động từ 1 đến 26 tháng tùy từng trường hợp. Labarga và cộng sự tiến hành nghiên cứu đối chứng giữa ba nhóm bệnh nhân HIV, một nhóm sử dụng phác đồ HAART có TDF, một nhóm dùng phác đồ HAART không chứa TDF và nhóm còn lại không sử dụng thuốc cũng cho thấy kết quả tỉ lệ tổn thương ống thận ở nhóm sử dụng TDF cao hơn so với nhóm còn lại (OR = 21,6; 95% CI: 4,1 - 113; p < 0,001).<sup>20</sup> Điều đáng nói là trong nghiên cứu này, mức lọc cầu thận của tất cả các bệnh nhân đều trong giới hạn bình thường. Như vậy, tổn thương ống thận do TDF thường xuất hiện sớm dù chức năng cầu thận không bị suy giảm đáng kể. Do vậy, việc đưa cảnh báo về ảnh hưởng của TDF trên thận là cần thiết bắt chấp việc trước đây, TDF được coi là an toàn đối với thận trong 4 năm đầu tiên sử dụng.<sup>19</sup>

Đối với bệnh nhân nhiễm viêm gan B đơn thuần, các dữ liệu về độ an toàn của TDF còn nhiều hạn chế. Theo tìm hiểu của chúng tôi, tính đến tháng 10/2023, mới chỉ có 6 ca bệnh lâm sàng về hội chứng Fanconi nghi ngờ do TDF xảy ra trên bệnh nhân nhiễm viêm gan B

đơn độc được báo cáo trong y văn<sup>10</sup>. Điều đáng lưu ý là khác với các ca bệnh nhiễm HIV, cả 6 trường hợp này đều ghi nhận có tổn thương thận cấp (với mức lọc cầu thận ước tính - eGFR suy giảm) khi phát hiện ra hội chứng Fanconi. Thời gian phát hiện sớm nhất là sau 3 tháng, dài nhất là 48 tháng sau khi sử dụng TDF (Bảng 3).<sup>14,21,22</sup>

Ca bệnh của chúng tôi được chẩn đoán xác định là tổn thương thận cấp dựa trên sự hồi phục của chức năng thận (mức lọc cầu thận tính theo nồng độ creatinin huyết thanh) sau 2 tuần điều trị. Hội chứng Fanconi cũng được xác nhận trên bệnh nhân này với các đặc điểm điển hình như toan hóa ống thận typ 2, hạ Kali máu, hạ phospho máu, đường niệu, protein niệu. Kết quả sinh thiết thận với tổn thương đặc trưng của ống lượn gần cũng phù hợp với chẩn đoán trên. Về mức độ nghiêm trọng, trường hợp của chúng tôi được xác định chẩn đoán hội chứng Fanconi ở bệnh nhân có mức lọc cầu thận tại thời điểm phát hiện là thấp nhất (11,6 ml/phút/1,73m<sup>2</sup> da). Ngoài ra, ở cả 6 ca lâm sàng trên, không có ca nào ghi nhận tình trạng thiếu máu nặng cần phải truyền khối hồng

cầu như ca bệnh của chúng tôi (hemoglobin 66 g/L lúc nhập viện). Chúng tôi cũng không tìm được một tài liệu nào trong y văn đề cập đến tình trạng thiếu máu nặng khi sử dụng TDF kéo dài trên bệnh nhân viêm gan B mạn tính. Một báo cáo ca lâm sàng của Buldokuglu và cộng sự có nêu giả thuyết về khả năng gây thiếu máu do tan máu liên quan đến TDF, mặc dù vậy trong ca bệnh của chúng tôi, kết quả nồng độ bilirubin gián tiếp bình thường, test Coombs âm tính cộng với việc sinh thiết tủy xương cho thấy hiện tượng các khoang sinh máu thoái hóa mỡ nặng đã loại trừ khả năng thiếu máu do tan máu ở bệnh nhân này.<sup>23</sup> Việc tủy xương bị giảm sinh xu hướng mỡ hóa trong trường hợp này có thể là một tác dụng phụ nghiêm trọng của TDF lên cấu trúc của các xương dẹt (chứa tủy xương sinh máu). Một phân tích gộp năm 2020 do Benjamin Baranek và cộng sự thực hiện đã chỉ ra rằng TDF làm giảm mật độ xương khi sử dụng kéo dài trên bệnh nhân HIV (cột sống thắt lưng: MD = -1,62%; 95%CI: (-2,30) - (-0,95); toàn bộ hông : MD = -1,75%; 95%CI: (-2,08) - (-1,42); cổ xương đùi: MD = -1,26%; 95%CI: (-2,15) - (0,38)).<sup>24</sup> Do thiếu đi kết quả đo mật độ xương cũng như những hạn chế của việc báo cáo ca lâm sàng, rất khó để khẳng định tình trạng thiếu máu nặng ở người bệnh có thực sự do TDF gây ra hay không. Tuy nhiên kết quả sự cải thiện về chỉ số hemoglobin sau khi ngừng TDF có thể phần nào ủng hộ cho quan điểm TDF là nguyên nhân dẫn đến tình trạng thiếu máu ở bệnh nhân này.

Trường hợp của chúng tôi là ca bệnh thứ 4 trong 7 ca bệnh trên có hình ảnh sinh thiết thận để đánh giá tổn thương. Mặc dù, hạn chế vì không quan sát được tổn thương trên hiển vi điện tử, tuy nhiên hình ảnh hiển vi quang học tương đối phù hợp với tổn thương của 3 ca bệnh đã được báo cáo. Tổn thương chủ yếu được ghi nhận tại vị trí ống lượn gần trong khi

các cầu thận tương đối bình thường. Các ống thận teo nhẹ, rải rác có thoái hóa hốc và lắng đọng trụ albumin. Các tế bào ống lượn gần tổn thương cấp tính và lan tỏa, có các thể vùi ura acid trong bào tương; phù hợp với đặc điểm tổn thương của hội chứng Fanconi do TDF gây ra, đồng thời giải thích được tình trạng toan hóa ống thận typ 2 trên lâm sàng.<sup>10</sup>

Như vậy, thông qua trường hợp bệnh trên, để phòng ngừa các tác dụng phụ nghiêm trọng của TDF trên thận, đặc biệt là hội chứng Fanconi, cần theo dõi sát chức năng thận (eGFR) cũng như các bất thường khác trong máu và nước tiểu như: hạ Kali máu, phospho máu, đường niệu (ở bệnh nhân không có tiền sử đái tháo đường). Hiệp hội Nghiên cứu Bệnh Gan Hoa Kỳ về điều trị viêm gan B mạn tính khuyến cáo bệnh nhân đang điều trị tích cực bằng TDF nên kiểm tra creatinine huyết thanh, phospho máu, glucose trong nước tiểu và protein trong nước tiểu trước khi bắt đầu dùng thuốc, và theo dõi ít nhất một lần mỗi năm.<sup>25</sup>

## V. KẾT LUẬN

Tuy kết quả sinh thiết thận có hạn chế do không đọc được trên hiển vi điện tử, nhưng đây cũng là một trường hợp được chẩn đoán hội chứng Fanconi do TDF trên bệnh nhân chỉ mắc viêm gan B. Qua đây, các bác sĩ lâm sàng cần chú ý hơn đến việc theo dõi chức năng thận và các rối loạn điện giải xuất hiện trên bệnh nhân viêm gan B có sử dụng TDF, từ đó phát hiện sớm và xử trí kịp thời các biến chứng hiếm gặp có thể xảy ra.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mustaqeem R, Arif A. Renal Tubular Acidosis. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2024. Accessed April 30, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519044/>
2. Pereira PCB, Miranda DM, Oliveira EA, et



- al. Molecular Pathophysiology of Renal Tubular Acidosis. *Curr Genomics*. 2009;10(1):51-59. doi:10.2174/138920209787581262
3. Laing CM, Toye AM, Capasso G, et al. Renal tubular acidosis: developments in our understanding of the molecular basis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37(6):1151-1161. doi:10.1016/j.biocel.2005.01.002
4. Gupta S, Gao JJ, Emmett M, et al. Topiramate and metabolic acidosis: an evolving story. *Hosp Pract (1995)*. 2017;45(5):192-195. doi:10.1080/21548331.2017.1370969
5. Fung HB, Stone EA, Piacenti FJ. Tenofovir disoproxil fumarate: a nucleotide reverse transcriptase inhibitor for the treatment of HIV infection. *Clin Ther*. 2002;24(10):1515-1548. doi:10.1016/s0149-2918(02)80058-3
6. 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):1171-1177. doi:10.1038/ki.2010.318
7. Iwata K, Nagata M, Watanabe S, et al. Distal renal tubular acidosis without renal impairment after use of tenofovir: a case report. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2016;17:52. doi:10.1186/s40360-016-0100-y
8. Simon M, Meah A. Tenofovir as a Cause of Acquired Fanconi's Syndrome. *Ann Afr Med*. 2023;22(1):128-130. doi:10.4103/aam.aam\_198\_21
9. Cho H, Cho Y, Cho EJ, et al. Tenofovir-associated nephrotoxicity in patients with chronic hepatitis B: two cases. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22(2):286-291. doi:10.3350/cmh.2015.0066
10. Liatsou E, Tatouli I, Mpozikas A, et al. Tenofovir-Induced Fanconi Syndrome Presenting with Life-Threatening Hypokalemia: Review of the Literature and Recommendations for Early Detection. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(22):7178. doi:10.3390/jcm12227178
11. Coca S, Perazella MA. Rapid communication: acute renal failure associated with tenofovir: evidence of drug-induced nephrotoxicity. *Am J Med Sci*. 2002;324(6):342-344. doi:10.1097/00000441-200212000-00011
12. Verhelst D, Monge M, Meynard JL, et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(6):1331-1333. doi:10.1053/ajkd.2002.36924
13. Malik A, Abraham P, Malik N. Acute renal failure and Fanconi syndrome in an AIDS patient on tenofovir treatment--case report and review of literature. *J Infect*. 2005;51(2):E61-65. doi:10.1016/j.jinf.2004.08.031
14. Gracey DM, Snelling P, McKenzie P, et al. Tenofovir-associated Fanconi syndrome in patients with chronic hepatitis B mono-infection. *Antivir Ther*. 2013;18(7):945-948. doi:10.3851/IMP2649
15. Gallant JE, Deresinski S. Tenofovir disoproxil fumarate. *Clin Infect Dis*. 2003;37(7):944-950. doi:10.1086/378068
16. McEvoy GK. AHFS Drug Information. *Oncology Issues*. 1994;9(5):12-13. doi:10.1080/10463356.1994.11904493
17. Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS Res Treat*. 2011;2011:354908. doi:10.1155/2011/354908
18. Ueaphongsukkit T, Gatechompol S, Avihingsanon A, et al. Tenofovir alafenamide nephrotoxicity: a case report and literature review. *AIDS Res Ther*. 2021;18(1):53. doi:10.1186/s12981-021-00380-w
19. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS*. 2007;21(10):1273-1281.

doi:10.1097/QAD.0b013e3280b07b33

20. Labarga P, Barreiro P, Martin-Carbonero L, et al. Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. *AIDS*. 2009;23(6):689. doi:10.1097/QAD.0b013e3283262a64

21. Viganò M, Brocchieri A, Spinetti A, et al. Tenofovir-induced Fanconi syndrome in chronic hepatitis B monoinfected patients that reverted after tenofovir withdrawal. *Journal of Clinical Virology*. 2014;61(4):600-603. doi:10.1016/j.jcv.2014.09.016

22. Hwang HS, Park CW, Song MJ. Tenofovir-associated Fanconi syndrome and nephrotic syndrome in a patient with chronic hepatitis B monoinfection. *Hepatology*.

2015;62(4):1318-1320. doi:10.1002/hep.27730

23. Buldukoglu OC, Akin M. Tenofovir Disoproxil Fumarate as a Possible Agent of Drug-Induced Anemia in a Liver Transplant Patient. *Akd Tıp D*. 2021;7(1):158-160. Accessed May 12, 2024. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/akd/issue/67029/1047396>

24. Baranek B, Wang S, Cheung AM, et al. The effect of tenofovir disoproxil fumarate on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Antivir Ther*. 2020;25(1):21-32. doi:10.3851/IMP3346

25. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-1599. doi:10.1002/hep.29800

## Summary

### TENOFOVIR-ASSOCIATED FANCONI SYNDROME AND SEVERE ANEMIA IN A PATIENT WITH CHRONIC HEPATITIS B MONOINFECTION: A CASE REPORT

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is considered as a safe drug, used in the treatment of HIV and chronic hepatitis B. However, this drug has also been reported to have adverse effects on kidney function in a few cases. We report a case of Fanconi syndrome in a patient with chronic hepatitis B, due to a life-threatening side effect of TDF, after 5 years of treatment. The diagnosis of Fanconi syndrome is based on histopathological results and recovery of kidney function after interventional treatment. Our report warned physicians about rare and serious side effects for timely management when using TDF in the treatment of chronic hepatitis B. In addition, we also discussed risk factors for TDF-related nephrotoxicity and provided recommendations for monitoring renal function during TDF treatment.

**Keywords:** Fanconi syndrome, Tenofovir disoproxil fumarate.