

Case Report: Osteomalacia Secondary to Mixed Renal Tubular Acidosis from Primary Sjogren's Syndrome

รายงานผู้ป่วย: ภาวะกระดูกอ่อน (Osteomalacia) จาก Mixed Renal Tubular Acidosis
ทุติยภูมิจากโรคไจเกรนชั้นปฐมภูมิ

Kidsada Wichacharoen¹, Chatpong Makmee¹, Sumapa Chaiamnuay¹ (Advisor)

¹Rheumatic Disease Unit, Department of Internal Medicine, Phramongkutklo Hospital and Phramongkutklo College of Medicine, Bangkok, 10400, Thailand

บทคัดย่อ

โรคไจเกรนเป็นโรคแพ้ภูมิตนเองที่มีการอักเสบเรื้อรังของอวัยวะต่าง ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งต่อมที่หลั่งสารออกสู่ภายนอก นอกจากนี้ยังสามารถก่อให้เกิดอาการในระบบอื่น ๆ เช่น ผิวหนัง ข้อต่อ ปอด ไต หลอดเลือด และเส้นประสาท ในรายงานนี้ นำเสนอกรณีศึกษาของผู้ป่วยหญิงอายุ 47 ปี ที่มีอาการปวดตามตัวมาเป็นเวลา 4 เดือน พร้อมกับอาการอ่อนแรงที่แขนและขา การตรวจความหนาแน่นของกระดูกพบค่า T-score ต่ำในช่วงกระดูกพรุน ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา alendronate; แต่อาการกลับแย่ลง จึงถูกส่งต่อไปยังแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคข้อ ผลการตรวจเลือดพบภาวะเลือดเป็นกรดแบบไม่เพิ่มค่าแอนไอออนแก็ปและความไม่สมดุลของอิเล็กโทรไลต์หลายชนิด รวมถึงระดับโพแทสเซียมและฟอสเฟตในเลือดต่ำ การวิเคราะห์ปัสสาวะพบการสูญเสียโปรตีน โพแทสเซียม และฟอสเฟต การตรวจเลือดสำหรับโรคแพ้ภูมิตนเองพบว่า anti-SSA และ anti-SSB เป็นบวก พร้อมกับผลการทดสอบ Schirmer's ที่บ่งบอกถึงการผลิตน้ำตาลดลง ดังนั้นจึงได้วินิจฉัยว่าอาการปวดกระดูกทั่วไปเกิดจากภาวะกระดูกอ่อนทุติยภูมิจากภาวะกรดในหลอดไตผสมที่มีสาเหตุมาจากโรคไจเกรนชั้นปฐมภูมิ

Sjogren's syndrome is a type of autoimmune rheumatic disease that involves chronic inflammation of various organs, particularly the exocrine glands. Additionally, it can cause symptoms in other systems, such as the skin, joints, lungs, kidneys, blood vessels, and nerves. In this report, we present a case of a 47-year-old female who presented with generalized body pain for the past 4 months, along with weakness in the arms and legs. Bone density testing reported low T-score in osteoporotic range. She was treated with alendronate; however, her symptoms got worse. She was referred to a rheumatologist. Blood tests revealed non-anion gap metabolic acidosis and multiple electrolyte imbalance, including low serum potassium and phosphate. Urine analysis

showed protein, potassium, and phosphate loss. Serum testing for autoimmune panels showed positive for anti-SSA and anti-SSB antibodies, along with a Schirmer's test indicating decreased tear production. Therefore, the diagnosis of generalized bone pain due to osteomalacia secondary to mixed renal tubular acidosis from primary Sjogren's syndrome.

ผู้ป่วยหญิงไทยโรค อายุ 47 ปี

อาการสำคัญ : ปวดตามตัว 4 เดือนก่อนมา รพ.

ประวัติปัจจุบัน

3 ปีก่อนมา รพ. ผู้ป่วยเริ่มมีอาการปวดเมื่อยตามตัว อาการเป็นตลอดเวลา ไม่สัมพันธ์กับการออกกำลังกาย ไปพบแพทย์เวชศาสตร์ฟื้นฟู ได้รับการวินิจฉัย myofascial pain syndrome ได้รับการกายภาพบำบัด แต่อาการไม่ดีขึ้น

4 เดือนก่อนมา รพ. ผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยอาการอ่อนเพลียร่วมกับปวดตามตัว ชยับแขนขาลำบาก ลูกนั่งและเดินขึ้นบันไดลำบาก อาการปวดเป็นตลอดเวลา ไม่สัมพันธ์กับการทำงาน พักแล้วอาการไม่ดีขึ้น ไม่มีอาการเหน็บชา ไม่มีผื่น ผงไม่ร่วง ไม่มีปากแห้งหรือตาแห้ง ไม่มีก้อนตามตัว ปัสสาวะและอุจจาระปกติ ไม่ปวดท้อง ไม่ปวดข้อ ไม่มีข้อบวม ไม่มีไข้ ไม่มีไอ ไม่มีเสมหะ ไม่มีอาการหอบเหนื่อย ไม่เจ็บหน้าอก ไม่มีเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด ไม่มีตกขาวผิดปกติ แพทย์ส่งไปตรวจค่าความหนาแน่นกระดูกพบว่าต่ำร่วมกับมีอาการปวดกระดูกจึงได้รับประทานยา alendronate หลังรับประทานมีอาการปวดมากขึ้น

ประวัติอดีต

- 8 ปีก่อน Myoma Uteri with hypermenorrhea and iron deficiency (27/3/2556) s/p TAH
- Hb E trait diagnosis
- CKD stage IIIb

ยาที่ใช้ในปัจจุบัน

- Ergocalciferol (20,000 IU) 1 เม็ดหลังอาหารเช้า สัปดาห์ละครั้ง
- Potassium citrate 15 มิลลิลิตร หลังอาหารเช้า เย็น
- Folic (5) 1 เม็ดหลังอาหารเช้า วันละครั้ง
- Sodamint (300) 3 เม็ดหลังอาหารเช้า กลางวัน เย็น
- Calcium carbonate (1.5) 1 เม็ดหลังอาหารเย็น วันละครั้ง

- Juli solution 15 มิลลิลิตร หลังอาหารเช้า กลางวัน เย็น
- Alendronate (70) 1 เม็ด สัปดาห์ละ 1 ครั้ง

ตรวจร่างกาย

vital signs: BT 36.9 C, PR 105 bpm, RR 18/min, BP 105/73 mmHg

Height 168 cm, weight 60 kg, BMI 21.3 kg/m²

General appearance : A young Thai female, good consciousness, well cooperated, mild pallor

HEENT : mild pale conjunctivae, anicteric sclerae, no malar rash, no discoid rash, no alopecia, no thyroid gland enlargement, no cervical lymphadenopathy, no parotid gland hypertrophy, no photosensitivity rash, no dry eye, no dental caries, no dry mouth, salivary pooling test positive : normal

Chest: normal chest contour, equal chest expansion, equal breath sound both lungs, no adventitious sound

Heart : regular rate and rhythm, normal S₁S₂, no murmur

Abdomen : soft, no superficial vein dilatation, not tender, no hepatosplenomegaly

Extremities : no pitting edema, no rash, no petechiae, no joint swelling, no joint deformity, no palmar erythema, no onycholysis, no proximal nail fold erythema, no cuticular hypertrophy, generalized muscle tenderness at trunk and back

Neurological examination: orientated to time, place, person, pupil 2 mm RTLBE, motor grade V all extremities, sensation intact, DTR 2+ all extremities, no neck stiffness, no tremor

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น

CBC : 10 gm/dL, Hct 31.6%, WBC 7,000 cell/uL, PMN 63.2%, MN 27.7%, platelets 362,000 cell/uL

Blood chemistry : BUN 11.1 mg/dl Cr 0.80 mg/dl, Na 137 mEq/L, K 2.06 mEq/L, Cl 106 mEq/L, CO₂ 17.2 mEq/L, Ca 9.51 mg/dL(8.6-10.3), Inorganic PO₄³⁻ 1.37 mg/dL (3.4-4.5), Mg 2.2 mg/dL(1.6-2.5)

Liver function test : TP 9.85 g/dL(6.6-8.7), Alb 4.73 g/dL(3.5-5.2), TB 0.2 mg/dL(0.1-1.2), DB 0.08 mg/dL(< 0.3), AST 17.6 U/L(0-50), ALT 9 U/L(0-50), ALP 997 U/L(35 – 104), GGT 63 U/L(6-42)

Serum osmole : 292 mOsm/kg (275 – 295)

UA : UrinepH 7.0, USp.gr 1.011, Uprotein 2+, Uglucose 3+, Ubilirubin negative, no cast

Urine osmole : 202 mOsm/kg (50 – 1200), Urine volume 4000 ml/day

Urine electrolyte : UCr 16.2 mg/dl (20 – 275), Urea(mg/dL) 94 mg/dL, UNa 40.7 mEq/L (20), Uk 36.9 mEq/L (15), Uuric(mg/dL) 11.3 mg/dL, UCa(mg/dL) 0.9 mg/dL, UPO₄³⁻(mg/dL) 33.3 mg/dL
24 hr urine calcium : 36 mg (100 – 300)

FePO₄ 58.88

Vitamin D 58.4 ng/mL (30 -100)

Intact PTH 79.6 pg/ml (35-70)

Interpretation : renal-phosphate loss with calcium malabsorption

สรุปปัญหา (Problem lists)

- A middle aged woman presented with generalized myalgia and fatigability 3 years PTA
- Hypergammaglobulinemia
- Hypokalemia with non-anion gap metabolic acidosis
- Hypophosphatemia
- Hyperphosphatasia
- Alkalinized urine, proteinuria, glycosuria
- Hx. of low bone mineral density
- CKD stage IIIB
- Chronic anemia

การอภิปราย (Case discussion)

ผู้ป่วยมาด้วยอาการอ่อนเพลียปวดตามตัว อ่อนแรงต้นแขนต้นขา ชยับแขนขาลำบาก ลูกนั่งและเดิน ขึ้นบันไดลำบาก โดยที่อาการเป็นตลอดเวลาและไม่สัมพันธ์กับการทำงาน จากการตรวจเลือดเบื้องต้นพบว่า ผู้ป่วยมีปัญหาโพแทสเซียมและฟอสเฟตในเลือดต่ำ ร่วมกับมีภาวะเลือดเป็นกรดที่เมื่อนำมาคำนวณค่า anion gap แล้วเข้าได้กับภาวะ hypokalemia with non-anion gap metabolic acidosis ที่มีสาเหตุมาจากการสูญเสียโพแทสเซียมและฟอสเฟตไปทางปัสสาวะ จึงสรุปว่าสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยรายนี้มีอาการอ่อนเพลีย และอ่อนแรงต้นแขนต้นขา นั้นเกิดจากภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำร่วมกับมีภาวะเลือดเป็นกรดที่เกิดจากร่างกายขับกรด (NH₄Cl) ไม่ได้ ทำให้การตรวจปัสสาวะมีประจุเป็นบวก (Urine net charge positive) ร่วมกับมีการสูญเสีย bicarbonate มาทางปัสสาวะ จึงทำให้ปัสสาวะนั้นมีความเป็นด่าง (UpH > 5.5) อีกทั้งในผู้ป่วย

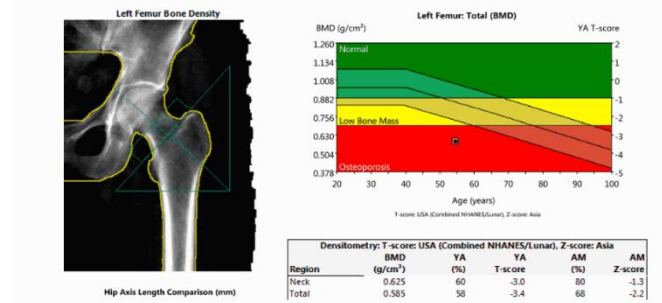
รายนี้ยังพบว่ามีภาวะการสูญเสียน้ำตาล (Glycosuria), สูญเสียฟอสเฟต (hyperphosphaturia), สูญเสียเกลือยูเรต (hyperuricosuria) ไปทางปัสสาวะ จึงเข้าได้กับภาวะ mixed renal tubular acidosis (dRTA + Fanconi syndrome) โดยสาเหตุของภาวะ renal tubular acidosis หรือ Fanconi syndrome สามารถแบ่งได้เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมซึ่งมักจะพบความผิดปกติตั้งแต่หลังคลอด และความผิดปกติที่พบในผู้ใหญ่ ได้แก่ สาเหตุจากยาบางชนิด หรือ โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว เช่น multiple myeloma หรือ amyloidosis และสุดท้ายความผิดปกติที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคแพ้ภูมิต่างชนิด เช่น Sjogren's syndrome, SLE เป็นต้น

ในผู้ป่วยรายนี้จากการซักประวัติและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นไม่พบยาที่มีการรายงานให้เกิดภาวะดังกล่าวและไม่มีลักษณะของผลเลือดที่บ่งชี้ไปทางโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวดังนั้น ในผู้ป่วยรายนี้การหาสาเหตุของภาวะ renal tubular acidosis หรือ Fanconi syndrome จึงควรส่งตรวจหาโรคแพ้ภูมิที่ทำให้เกิดความผิดปกติของท่อไตส่วนต้น (proximal tubule) ได้แก่ การส่งตรวจหาภาวะ Sjogren's syndrome หรือ SLE ในลำดับถัดไป

เนื่องจากมีการสูญเสียฟอสเฟตไปทางปัสสาวะจึงส่งผลให้ผู้ป่วยรายนี้มีความผิดปกติของกระบวนการเติมแร่ธาตุของกระดูกทำให้มีอาการปวดกระดูก (generalized bone pain) ที่สามารถนำมาเป็นอาการสำคัญของการมาพบแพทย์ที่เรียกว่าภาวะกระดูกนุ่ม (osteomalacia) โดยอาการที่สนับสนุนภาวะนี้คือ ปวดกระดูกอ่อนเพลีย เดินลำบากและกล้ามเนื้ออ่อนแรง ผลการตรวจเลือดเบื้องต้นที่สนับสนุนคือ มีระดับฟอสเฟตในเลือดต่ำร่วมกับมีผลเอนไซม์อัลคาไลน์ฟอสฟาเทสสูง (hyperphosphatasia) และอาจจะพบระดับแคลเซียมในเลือดต่ำร่วมด้วย (hypocalcemia) ได้ หากทำการวัดมวลกระดูก (Bone mineral density) จะพบว่าผู้ป่วย 80% มีมวลกระดูกที่ลดลงและหากตรวจภาพถ่ายเอกซเรย์กระดูกอาจจะพบลักษณะที่เรียกว่า Looser-Mikman fractures ได้

การตรวจภาพถ่ายทางรังสีและวัดมวลกระดูกในผู้ป่วยรายนี้

Bone mineral density
The BMD of lumbar spine is 0.870 g/cm² (T score is -2.6)
The BMD of Lt femoral neck is 0.870 g/cm² (T score is -3.0)
The BMD of total Lt hip is 0.585 g/cm² (T score is -3.4)
TBS of lumbar spine is 1.266



Result: generalized osteopenia without Looser-Mikman fracture

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุของ mixed renal tubular acidosis (dRTA + Fanconi syndrome)

ANA 1:1280 fine speckle, 1: 640 nucleolar pattern

Rheumatoid factor 69.4 IU/ml, AntiJo 1 : negative, AntiRo52 3+, AntiSSA 3+, antiSSB 1+, AntiSm negative, AntiSCL70 negative, AntiRNP/Sm negative

Schirmer's test Rt eye : 5 mm., Lt eye : 7 mm. Interpretation: ผลบวก (positive)

ผู้ป่วยรายนี้จึงได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Primary Sjogren's syndrome with mixed RTA with osteomalacia with hypophosphatemia และ possible calcium malabsorption ตามเกณฑ์ของ ACR-EULAR 2016 classification criteria for primary Sjogren's syndrome

เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้ไม่มีอาการหรืออาการแสดงที่เฉพาะกับโรค Primary Sjogren's syndrome ดังนั้นการตรวจสืบค้นเพิ่มเติมที่เฉพาะเจาะจงที่สามารถส่งตรวจได้ คือ Salivary Scintigraphy เพื่อตรวจหาลักษณะที่ผิดปกติของท่อต่อมน้ำลาย (Sialectasia) หรือการส่งตรวจ ocular surface staining ที่สามารถตรวจหาความผิดปกติบนเยื่อตาที่เกิดจากภาวะน้ำตาแห้ง โดยตำแหน่งที่มีความผิดปกติจะพบการย้อมติดสีของเยื่อตาอัน

เนื่องจากไม่มีสารเมือก (mucin) มาเคลือบที่ผิวของเยื่อบุตา ในผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้ทำการส่งตรวจพิเศษดังกล่าว เนื่องจากครบเกณฑ์การวินิจฉัย Sjogren's syndrome แล้ว

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาโดย

- Calcium citrate (100) 1 เม็ดหลังอาหารเช้า เย็น
- Calcitriol (0.25) 1 เม็ดหลังอาหารเช้า เย็น
- Juli solution 15 มิลลิลิตร หลังอาหารเช้า เย็น
- Potassium citrate 50 มิลลิลิตร หลังอาหารเช้า กลางวัน เย็น
- Sodamint (300) 5 เม็ดหลังอาหารเช้า กลางวัน เย็น ก่อนนอน
- Ergocalciferol (20,000 IU) 1 เม็ดหลังอาหารเช้า สัปดาห์ละครั้ง

บททวนวรรณกรรม

ในผู้ป่วยรายนี้ที่มาด้วยอาการปวดตามกระดูกและอ่อนแรงโดยทั่วๆ (bone pain and generalized weakness) จากตรวจเบื้องต้นพบว่าเข้าได้กับภาวะกระดูกนุ่ม (osteomalacia) ซึ่งมีสาเหตุจากขาดวิตามินดี แคลเซียม ฟอสเฟต และ/หรือเกิดร่วมกับ มีการยับยั้งกระบวนการเติมแร่ธาตุของกระดูก (impaired mineralization of bone matrix) โดยตรง ทำให้ไม่สามารถสะสมแร่ธาตุในเซลล์กระดูกได้ (1) โดยภาวะกระดูกนุ่มในเด็กหรือ ricket จะพบในเด็กที่แผ่นการเจริญเติบโตของกระดูก (growth plate หรือ physis) ยังไม่ปิด ส่งผลให้การเจริญของกระดูกผิดปกติทำให้ความยาวของกระดูกรวมถึงรูปร่างผิดปกติได้ แต่ภาวะกระดูกนุ่มเกิดได้ในทุกช่วงอายุ ซึ่งทำให้ผู้ใหญ่มักจะวินิจฉัยสับสนกับโรคกระดูกพรุน (osteoporosis) ที่มีพยาธิสภาพคือการมีมวลกระดูกที่น้อยลง แต่การเติมแร่ธาตุอาจยังเป็นปกติ เนื่องจากทั้งสองโรคมีค่าความหนาแน่นกระดูก (bone mineral density) ที่ต่ำกว่าปกติทั้งคู่ แต่อาการที่ทำให้ นึกถึงภาวะกระดูกนุ่มมากขึ้น ได้แก่ ปวดกระดูก โดยอาการจะเป็นแบบตื้อๆและบอบกอบเขตของอาการปวดค่อนข้างลำบาก (dull and poorly localized pain) มีการกดเจ็บของกระดูก กล้ามเนื้ออ่อนแรง โดยมีลักษณะเป็น proximal muscle weakness มีอาการเดินลำบาก (2, 3) ในผู้ป่วยภาวะกระดูกนุ่มอาจตรวจพบระดับแคลเซียมต่ำหรือปกติ และฟอสเฟตต่ำ ร่วมกับมีการเพิ่มขึ้นของค่าสารเคมีชีวภาพที่เกี่ยวข้องกับกระดูก เช่น Alkaline Phosphatase (ALP) ระดับ parathyroid hormone (PTH) สูงหรือปกติ ระดับวิตามินดีต่ำหรือปกติ ส่วนโรคกระดูกพรุนไม่มีอาการปวด ยกเว้นมีกระดูกหัก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการมักปกติ ภาพถ่ายรังสีพบกระดูกบาง (osteopenia) และค่าความ

หนาแน่นกระดูกลดลงได้ทั้งสองโรค ซึ่งการรักษาภาวะกระดูกนุ่มจะมุ่งเน้นไปที่การแก้ไขภาวะพร่องของแร่ธาตุที่สำคัญได้แก่ แคลเซียม ฟอสเฟต วิตามินดี

สาเหตุของภาวะกระดูกนุ่ม มีหลายสาเหตุ (2) โดยสรุป ได้แก่

1. ภาวะที่เกี่ยวข้องกับวิตามินดี เช่น Vitamin D deficiency และ resistance เป็นต้น
2. ภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ เช่น
 - a. เป็นตั้งแต่กำเนิด
 - b. เป็นภายหลัง ได้แก่ Fanconi syndrome และ Tumor induced osteomalacia (TIO) เกิดใน mesenchymal cell tumors ที่มีการเพิ่มขึ้นของ FGF-23 ซึ่งในรายงานผู้ป่วย มีสาเหตุภาวะกระดูกนุ่มมาจาก proximal และ distal renal tubular acidosis ร่วมกับ Fanconi syndrome
3. ภาวะทานได้น้อยหรือมีปัญหาเรื่องการดูดซึม
4. สาเหตุอื่น ๆ ได้แก่ความผิดปกติของเมทริกซ์ (abnormal bone matrix) เช่น โรคกระดูกเปราะพันธุกรรม (osteogenesis imperfecta), ภาวะพร่องเอนไซม์ (enzyme deficiency) เช่น Hypophosphatasia (decrease ALP) และสารยับยั้งกระบวนการ Mineralization เช่น fluoride toxicity, ยา bisphosphonate (etidronate) และภาวะไตวายเรื้อรัง (aluminum) เป็นต้น

อาการและอาการแสดงของภาวะกระดูกนุ่ม (2, 3)

1. ไม่มีอาการ อาจเห็นภาวะกระดูกบางจากภาพถ่ายรังสี
2. อาการปวดกระดูก อาจจะถูกกระตุ้นโดยการทำงานหรือการลงน้ำหนัก มักเกิดบริเวณกระดูกสันหลังส่วนล่าง, ไหล่, กระดูกเชิงกรานและรยางค์ส่วนล่าง อาจสัมพันธ์กับอาการกดเจ็บ
3. อาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง โดยเฉพาะกล้ามเนื้อส่วนต้น นำมาสู่อาการลุกยืน เดินขึ้นบันไดลำบาก กล้ามเนื้อลีบ (hypotonia) ขยับเดินลำบาก กระดูกหัก ในกรณีที่อาการเป็นรุนแรงสามารถทำให้ผู้ป่วยนอนติดเตียงได้ และสามารถทำให้กระดูกหักในลักษณะ stress fracture หรือ osteoporotic fracture ได้

การวินิจฉัยภาวะกระดูกนุ่ม

จากเกณฑ์การวินิจฉัย (Japanese criteria) ของภาวะ osteomalacia (4) มีเกณฑ์การวินิจฉัยดังต่อไปนี้

1. มีฟอสเฟตหรือระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ (hypophosphatemia หรือ hypocalcemia)
2. มีระดับ Alkaline Phosphatase (ALP) สูง
3. อาการทางคลินิก เช่นกล้ามเนื้ออ่อนแรง หรือปวดกระดูก (muscle weakness or bone pain)

4. มวลกระดูก (bone mineral density) ต่ำกว่าปกติ (low BMD < 80% in young adult)
5. มีความผิดปกติของภาพถ่ายรังสี (abnormal imaging findings) เช่น multiple uptake bone zines หรือ looser-Milkman fractures

โดย definite osteomalacia : เข้าเกณฑ์ 1 ถึง 5 และ possible osteomalacia : เข้าเกณฑ์ 1 ถึง 2 และ 2 ใน 3 ของ 3 ถึง 5 ซึ่งในรายงานผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ ในข้อ 1 ถึง 4 จัดเป็น possible osteomalacia

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ (2)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อช่วยหรือสนับสนุนการวินิจฉัยได้แก่

1. การตรวจเลือด (5)

- ระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดต่ำ ร้อยละ 27-38 ขึ้นกับสาเหตุภาวะกระดูกอ่อน
- ระดับ 25-OH vitamin D ในเลือดต่ำ ร้อยละ 100 โดยจะพบว่าในกลุ่มที่สาเหตุมาจากภาวะขาดวิตามินดีรุนแรง ระดับ 25-OH vitamin D จะต่ำน้อยกว่า 7.5 – 15 ng/ml แต่จะปกติได้ในกลุ่มที่มีสาเหตุจากภาวะพร่องแคลเซียมจากการดูดซึมที่ผิดปกติจากลำไส้
- ระดับ ALP สูง ร้อยละ 95-100 ในผู้ป่วย osteomalacia แต่อย่างไรก็ตามต้องแยกโรคหรือภาวะอื่น ๆ ที่ทำให้ระดับ ALP สูงขึ้น เช่น liver cholestasis, Paget's disease และ bone metastasis
- ระดับ parathyroid hormone สูงขึ้น ร้อยละ 100

2. การตรวจปัสสาวะ ได้แก่ ระดับแคลเซียมในปัสสาวะต่ำ ร้อยละ 87, ค่า 24 hour urine phosphate มากกว่า 100 มิลลิกรัมต่อวัน และค่า Fractional Excretion of Phosphate (FEPO₄) มากกว่าร้อยละ 5

3. การตรวจภาพถ่ายรังสี จะพบลักษณะที่เห็นคล้ายกับกระดูกบางลง และลักษณะพิเศษที่พบในโรคนี้คือ pseudo-fracture หรือ looser zone ซึ่งมักจะมีขอบขาวชัดกว่าปกติ (sclerosis at margins) มักเป็นเป็น 2 ข้างแบบสมมาตร (bilateral, symmetrical) ตั้งฉากกับ cortex (lie perpendicular with cortex) ตำแหน่งที่พบได้บ่อย ได้แก่ femoral neck, medial femoral neck shaft และ pubic rami เป็นต้น (6)



รูปที่ 1 แสดง pseudofracture line หรือ looser zone ที่ตำแหน่งของ medial femoral shaft (7)

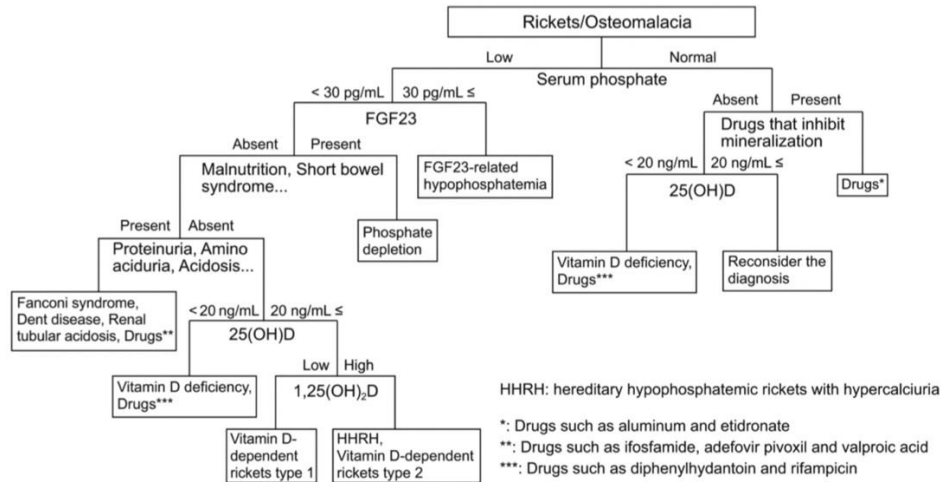


รูปที่ 2 แสดง looser zone ที่ตำแหน่งของ proximal tibia (6)

แนวทางในการ approach ผู้ป่วยที่มาด้วย rickets หรือ osteomalacia (4)

เมื่อวินิจฉัยภาวะกระดูกอ่อนในเด็ก (rickets) หรือในผู้ใหญ่ (osteomalacia) ให้พิจารณาตรวจระดับฟอสเฟต (รูปที่ 4)

- หากระดับฟอสเฟตปกติ ให้หาสาเหตุที่ยับยั้งกระบวนการ mineralization โดยยาที่เป็นสาเหตุ เช่น ยา etidronate และ aluminum เป็นต้น หากไม่พบยาที่เป็นสาเหตุ ให้ตรวจวัดระดับวิตามินดี 25-OH vitamin D หากมีค่าน้อยกว่า 20 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร แสดงว่ามีภาวะขาดวิตามินดี หรือเกิดจากยาบางชนิด เช่น dilantin และ rifampin เป็นต้น
- หากระดับฟอสเฟตต่ำ ให้ตรวจวัดระดับ fibroblast growth factor 23 (FGF23) หากระดับ FGF23 มีค่ามากกว่า 30 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร บ่งบอกถึงภาวะ FGF23-related hypophosphatemia และหากระดับ FGF23 น้อยกว่า 30 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร โดยไม่มีภาวะทุโภชนาการ หรือ short bowel syndrome ร่วมกับมีภาวะ proteinuria, acidosis สามารถวินิจฉัยภาวะ Fanconi syndrome, renal tubular acidosis หรืออาจเกิดจากยาบางชนิด เช่น ifosfamide, adefovir pivoxil และ valproic acid เป็นต้น



รูปที่ 4 แนวทางในการ approach ผู้ป่วยที่มาด้วย rickets หรือ osteomalacia คัดลอกจาก Fukumoto *et al.* (4)

ในรายงานผู้ป่วย ตรวจเลือดพบระดับฟอสเฟตในเลือดต่ำ โพแทสเซียมในเลือดต่ำ ไบคาร์บอเนตต่ำ (metabolic acidosis) ระดับ ALP สูง ตรวจปัสสาวะพบ glucosuria, aminoaciduria, hyperphosphaturia, ตรวจ urine pH มีค่ามากกว่า 5.5 และ urine anion gap มีค่าเป็นบวก ตรวจภาพถ่ายทางรังสีพบภาวะกระดูกบาง ไม่พบภาวะ malnutrition และ short bowel syndrome โดยสรุปในรายงานผู้ป่วยจึงเข้าได้กับภาวะ distal and proximal renal tubular acidosis (distal and proximal RTA) with Fanconi syndrome ซึ่งภาวะดังกล่าว ทำให้มีการยับยั้งกระบวนการเติมแร่ธาตุของกระดูก ทำให้ไม่สามารถสะสมแร่ธาตุในเซลล์กระดูกได้ นำไปสู่การเกิดภาวะกระดูกนุ่มตามมา

การรักษาภาวะกระดูกนุ่ม (8-10)

การรักษาภาวะกระดูกนุ่มจากการขาดแร่ธาตุที่จำเป็น เป็นการรักษาโดยการเสริมแร่ธาตุที่ขาดไป การให้แคลเซียมและวิตามินดีในขนาดที่พอเหมาะ แคลเซียม 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน แบ่งให้ 2-3 ครั้งต่อวัน, วิตามินดี 800-1,200 IU ต่อวัน หรือ 50,000 IU ต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 8-12 สัปดาห์ หลังจากนั้นให้ขนาด 1,000-2,000 IU ต่อ มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ (IU/ml/week) ถ้าผู้ป่วยมีภาวะการดูดซึมแคลเซียมจากลำไส้ได้น้อย ควรพิจารณาให้ขนาดของแคลเซียมและวิตามินดีที่สูงขึ้น กล่าวคือแคลเซียม 2,000-3,000 หรือมากกว่า 4,000 มิลลิกรัมต่อวัน และวิตามินดี 10,000-50,000 IU ต่อวัน หากมีภาวะเลือดเป็นกรดจาก renal tubular acidosis ให้พิจารณาให้ต่าง (alkaline therapy) เช่น โซเดียมไบคาร์บอเนต โดยมีเป้าหมายคือระดับไบคาร์บอเนต (HCO₃) ในเลือดอยู่ในช่วง 22-24 mEq ต่อลิตร ส่วนการให้ยาต้านโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยภาวะกระดูกนุ่ม เป็นข้อห้ามเนื่องจากจะไปกระตุ้นทำให้แคลเซียมยิ่งต่ำลง

กลุ่มอาการไซเกริน (Sjogren's syndrome) และอาการแสดงทางไต (renal involvement)

กลุ่มอาการแห้งหรือกลุ่มอาการไซเกริน เป็นโรคภูมิตกที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันต่อต้าน

ตนเองชนิดหนึ่ง ซึ่งพบได้บ่อยเป็นลำดับที่ 2 รองลงมาจากโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) เป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังอย่างช้าๆ ในอวัยวะต่างๆ ของร่างกาย โดยเฉพาะต่อมที่มีท่อ (exocrine glands) อาการสำคัญคือกลุ่มอาการแห่ง 3 อย่าง (triad sicca complex) ได้แก่ ตาแห้ง (xerophthalmia) กระจกตาและเยื่อตาขาวอักเสบจากความแห้ง (keratoconjunctivitis sicca) และปากแห้ง (xerostomia) (11) นอกจากนี้ยังทำให้เกิดอาการในระบบอื่นๆ (extra-glandular features) (12) ได้แก่ อาการทางผิวหนัง ข้อ ปอด ไต เส้นเลือด และเส้นประสาท เป็นต้น

กลุ่มอาการไซเกร์นพบในประชากรทั่วไปร้อยละ 0.01-0.1 อุบัติการณ์อยู่ที่ 4 ต่อ 1,000 ประชากรต่อปี อายุเฉลี่ยอยู่ที่ 50 ปี หญิงมากกว่าชาย 9 ต่อ 1 โดยอาการแสดงทางไตพบได้ร้อยละ 5 (ร้อยละ 2-67 พบในระยะเวลา 2-7 ปีหลังจากวินิจฉัย ที่พบได้บ่อยได้แก่ tubulointerstitial nephritis (TIN) มักเกิดในช่วง 2 ปีแรก และภาวะ glomerulonephritis ที่พบได้บ่อยคือ membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) มักมีความสัมพันธ์กับภาวะ cryoglobulinemia มักพบในช่วง 8 ปีหลังจากวินิจฉัย (9) นอกจากนี้ยังมีอาการของภาวะเกลือแร่ในร่างกายผิดปกติ ซึ่งเกิดจากภาวะ distal RTA, proximal RTA, Diabetes insipidus และ Fanconi syndrome เป็นต้น โดย RTA หรือ Fanconi syndrome สามารถทำให้ระดับฟอสเฟตในเลือดต่ำ ภาวะเลือดเป็นกรด ทำให้เกิดภาวะกระดูกนุ่มตามมาได้

ภาวะ renal tubular acidosis กับ กลุ่มอาการไซเกร์น

ภาวะ renal tubular acidosis เป็นภาวะที่ร่างกายมีสภาวะเป็นกรด (metabolic acidosis) มี 4 ชนิด (13) ได้แก่

1. **Distal renal tubular acidosis (type 1)** เกิดจากร่างกายไม่สามารถขับกรดได้ ตรวจเลือดพบระดับไบคาร์บอเนตต่ำ ลง มีระดับอยู่ที่น้อยกว่า 10-20 mEq/L ค่าโพแทสเซียมต่ำลง ตรวจปัสสาวะวัด urine pH มีค่ามากกว่า 5.5 และหากวัด urine anion gap จะได้ค่าเป็นบวกซึ่งบ่งบอกว่าร่างกายไม่สามารถขับกรดได้ (14-16) ส่วนสาเหตุนั้นมีหลายอย่าง โดยสาเหตุที่เกิดจากโรคแพ้ภูมิตัวเองได้แก่ Systemic lupus erythematosus (SLE), Sjogren's syndrome, rheumatoid arthritis, systemic sclerosis, primary biliary cirrhosis เป็นต้น (17)
2. **Proximal renal tubular acidosis (type 2)** เกิดจากร่างกายไม่สามารถดูดซึมไบคาร์บอเนตกลับได้ ตรวจเลือดพบระดับไบคาร์บอเนตต่ำลง มีระดับอยู่ที่ 12-18 mEq/L ค่าโพแทสเซียมต่ำลง ตรวจปัสสาวะวัดค่า urine pH มีค่ามากกว่าหรือน้อยกว่า 5.5 ก็ได้ และหากวัด urine anion gap จะได้ค่าเป็นลบซึ่งบ่งบอกว่าสามารถขับกรดได้ (14-16) หากมีภาวะ Fanconi syndrome จะพบภาวะ

hypophosphatemia, glucosuria, hypouricemia และ/หรือ aminoaciduria ร่วมด้วย สาเหตุจากโรคแพ้ภูมิตัวเอง เช่น Sjogren's syndrome และ SLE เป็นต้น (18, 19)

3. Mixed renal tubular acidosis (type 3)
4. Hyperkalemic renal tubular acidosis (type 4)

กลุ่มอาการไซเกร็นสามารถทำให้เกิด renal tubular acidosis ได้ทั้ง 2 ชนิด (17, 18) ผู้ป่วยจะมีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ เลือดเป็นกรด ใน RTA ทั้ง 2 ชนิด และมีฟอสเฟตในเลือดต่ำร่วมด้วยในชนิดที่ 2 (proximal RTA with Fanconi syndrome) ซึ่งปัจจัยดังกล่าวส่งเสริมก่อให้เกิดภาวะกระดูกน่วมในผู้ป่วยกลุ่มอาการไซเกร็นได้

ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะกระดูกน่วม และภาวะ renal tubular acidosis ที่เกิดจากกลุ่มอาการไซเกร็น

จากการทบทวนวรรณกรรมเรื่อง “Osteomalacia secondary to renal tubular acidosis due to Sjogren's syndrome : a case report and review of the literature” (20) พบว่า ภาวะกระดูกน่วม มีรายงานค่อนข้างน้อยในผู้ป่วยกลุ่มอาการไซเกร็น พบรายงานเคสแรก (21) ผู้ป่วย Sjogren's syndrome with osteomalacia ในปี 1977 โดยมีรายงานผู้ป่วย 13 ราย ในประเทศอังกฤษและญี่ปุ่น อายุเฉลี่ย 41 ปี (30-71ปี) โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้หญิง โดยภาวะกระดูกน่วม เป็นอาการแรกของผู้ป่วยกลุ่มอาการไซเกร็น 7 ราย

ผู้ป่วยกลุ่มอาการไซเกร็นทุกรายที่มีภาวะกระดูกน่วม มีภาวะ distal RTA ร่วมด้วย โดยมีผู้ป่วย 2 ราย มีภาวะ mixed distal and proximal RTA ที่ยืนยันด้วยการทำ sodium bicarbonate loading test ส่วนผู้ป่วยรายอื่นๆอีก 8 ราย พบหลักฐานของ proximal tubular dysfunction เช่น aminoaciduria, glucosuria, hypophosphatemia และ hypouricemia

ภาวะ distal RTA พบได้ร้อยละ 11-30 ในผู้ป่วยกลุ่มอาการไซเกร็น (22, 23) กลไกของ distal RTA ในกลุ่มอาการไซเกร็นยังไม่แน่ชัด โดยอาจจะเกิดจากการลดลง H^+ -ATPase activity

Cohen et al. (24) รายงานว่าการหายไปของ H^+ -ATPase ใน cortical collecting tubules พบจากการทำ kidney biopsy ในผู้ป่วย distal RTA with Sjogren's syndrome

Fulop and Mackay (25) รายงานว่าการเกิด bone disease ในกลุ่มอาการไซเกร็น เกิดจากภาวะ acidosis ละ hypophosphatemia ร่วมกับการขาด vitamin D เป็นปัจจัยกระตุ้น

Proximal RTA เป็นสาเหตุของภาวะกระดูกน่วม (26) เกิดจากการขาดฟอสเฟต นำมาสู่ระดับฟอสเฟตในเลือดต่ำ โดยภาวะขาดวิตามินดี และภาวะเลือดเป็นกรด ส่งผลให้ลดกระบวนการ Mineralization ของกระดูก ซึ่งสาเหตุของภาวะ proximal RTA ในผู้ใหญ่เป็น multiple myeloma, hypocalcemia, drugs,

amyloidosis หรือกลุ่มอาการโซเกร็น เป็นต้น (25) สาเหตุของภาวะ renal tubular acidosis ใน Sjogren's syndrome เกิดจาก Tubulointerstitial nephritis ซึ่งเป็นอาการแสดงทางไตที่พบได้บ่อยในกลุ่มอาการโซเกร็น

บทสรุป

- กลุ่มอาการโซเกร็นสามารถมีอาการแสดงที่ระบบไตได้ โดยที่พบได้บ่อยได้แก่ tubulointerstitial nephritis (TIN) นอกจากนี้ยังมีอาการของภาวะเกลือแร่ในร่างกายผิดปกติ ซึ่งเกิดจากภาวะ distal and proximal RTA, Diabetes insipidus และ Fanconi syndrome เป็นต้น
- ภาวะ RTA หรือ Fanconi syndrome สามารถทำให้ระดับฟอสเฟตในเลือดต่ำ ภาวะเลือดเป็นกรด โพแทสเซียมในเลือดต่ำ ซึ่งภาวะดังกล่าวส่งเสริมทำให้ผู้ป่วยกลุ่มอาการโซเกร็นเกิดภาวะกระดูกนุ่มได้
- การที่ผู้ป่วยตรวจพบค่าความหนาแน่นกระดูกต่ำไม่เท่ากับป่วยเป็นโรคกระดูกพรุน แพทย์ควรตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุที่ผิดปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยอายุน้อย

เอกสารอ้างอิง

1. Collins MT, Marcucci G, Anders HJ, Beltrami G, Cauley JA, Ebeling PR, et al. Skeletal and extraskelatal disorders of biomineralization. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(8):473-89.
2. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. *Kelley's Textbook of Rheumatology E-Book: Elsevier Health Sciences;* 2012.
3. Bhan A, Rao AD, Rao DS. Osteomalacia as a result of vitamin D deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(2):321-31, table of contents.
4. Fukumoto S, Ozono K, Michigami T, Minagawa M, Okazaki R, Sugimoto T, et al. Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia - proposal by an expert panel supported by Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, The Japanese Society for Bone and Mineral Research and The Japan Endocrine Society. *Endocr J.* 2015;62(8):665-71.
5. Basha B, Rao DS, Han ZH, Parfitt AM. Osteomalacia due to vitamin D depletion: a neglected consequence of intestinal malabsorption. *Am J Med.* 2000;108(4):296-300.
6. Resnick D. *Bone and joint imaging: Philadelphia : Saunders,* 1989.; 1989.

7. Arboleya L, Braña I, Pardo E, Loredó M, Queiro R. Osteomalacia in Adults: A Practical Insight for Clinicians. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(7):2714.
 8. Feehally J, Johnson RJ, Floege J, Tonelli M. *Comprehensive Clinical Nephrology*: Elsevier; 2019.
 9. François H, Mariette X. Renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(2):82-93.
 10. Minisola S, Colangelo L, Pepe J, Diacinti D, Cipriani C, Rao SD. Osteomalacia and Vitamin D Status: A Clinical Update 2020. *JBMR Plus*. 2021;5(1):e10447.
 11. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(3):347-54.
 12. Hoshina H, Akaboshi T, Kato K, Mishina T, Kashiwazaki S. [A case of Sjögren's syndrome with pseudofracture]. *Ryumachi*. 1983;23(1):42-9.
 13. Roth KS, Chan JC. Renal tubular acidosis: a new look at an old problem. *Clin Pediatr (Phila)*. 2001;40(10):533-43.
 14. Mohebbi N, Wagner CA. Pathophysiology, diagnosis and treatment of inherited distal renal tubular acidosis. *J Nephrol*. 2018;31(4):511-22.
 15. Berend K. Review of the Diagnostic Evaluation of Normal Anion Gap Metabolic Acidosis. *Kidney Dis (Basel)*. 2017;3(4):149-59.
 16. Yaxley J, Pirrone C. Review of the Diagnostic Evaluation of Renal Tubular Acidosis. *Ochsner J*. 2016;16(4):525-30.
 17. Weiner SM. [Renal Involvement in Connective Tissue Diseases]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2018;143(2):89-100.
 18. Ram R, Swarnalatha G, Dakshinamurthy KV. Renal tubular acidosis in Sjögren's syndrome: a case series. *Am J Nephrol*. 2014;40(2):123-30.
 19. Eren N, Gungor O, Sarisik FN, Sokmen F, Tutuncu D, Cetin GY, et al. Renal Tubular Acidosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Kidney Blood Press Res*. 2020;45(6):883-9.
-

20. Nagae H, Noguchi Y, Ogata S, Ogata C, Matsui R, Shimomura Y, et al. Osteomalacia secondary to renal tubular acidosis due to Sjögren's syndrome: a case report and review of the literature. *CEN Case Reports*. 2012;1(2):123-7.
 21. Marquez-Julio A, Rapoport A, Wilansky DL, Rabinovich S, Chamberlain D. Purpura associated with hypergammaglobulinemia, renal tubular acidosis and osteomalacia. *Can Med Assoc J*. 1977;116(1):53-8.
 22. Aasarød K, Haga HJ, Berg KJ, Hammerstrøm J, Jørstad S. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *Qjm*. 2000;93(5):297-304.
 23. Shioji R, Furuyama T, Onodera S, Saito H, Ito H, Sasaki Y. Sjögren's syndrome and renal tubular acidosis. *Am J Med*. 1970;48(4):456-63.
 24. Cohen EP, Bastani B, Cohen MR, Kolner S, Hemken P, Gluck SL. Absence of H(+)-ATPase in cortical collecting tubules of a patient with Sjogren's syndrome and distal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol*. 1992;3(2):264-71.
 25. Fulop M, Mackay M. Renal tubular acidosis, Sjögren syndrome, and bone disease. *Arch Intern Med*. 2004;164(8):905-9.
 26. Brenner RJ, Spring DB, Sebastian A, McSherry EM, Genant HK, Palubinskas AJ, et al. Incidence of radiographically evident bone disease, nephrocalcinosis, and nephrolithiasis in various types of renal tubular acidosis. *N Engl J Med*. 1982;307(4):217-21.
-