

ภาวะพาราไธรอยด์ฮอร์โมนต่ำชนิดปฐมภูมิร่วมกับการเกิดนิ่วที่ไตซ้ำ

Primary Hypoparathyroidism and recurrent Renal Calculi

สมบูรณ์ จีนาพงษา พ.บ.*

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 38 ปี มีประวัติเป็นนิ่วที่ไตข้างซ้าย 2 ครั้งในระยะเวลา 3 ปี มารักษาด้วยเรื่องปวดท้องด้านซ้าย ปัสสาวะขัดกระปริดกระปรอย ตรวจปัสสาวะพบเม็ดเลือดแดง และ ผลึกแคลเซียมออกซาเลต เอกซเรย์ พบนิ่วที่ไตข้างซ้าย นอกจากนี้ตรวจพบความผิดปกติ กระดูก metacarpal ที่ 4 ส้นทั้งสองข้าง เล็บมือสั้นทั้งสองข้าง เอกซเรย์พบ short both 4th metacarpal bones และ resorptive distal phalanges both hands ผลพาราไธรอยด์ฮอร์โมนต่ำ ให้การวินิจฉัยเป็น Recurrent left renal calculi และ Primary Hypoparathyroidism ให้การรักษา ด้วยการผ่าตัดเอานิ่วที่ไตออก สำหรับโรค Primary Hypoparathyroidism เฝ้าติดตามอาการ

Abstract

A 38 years old Thai male with a history of recurrent left renal caculi for two times during the past three years was present with left frank pain and

dysuria. Urinalysis revealed red blood cells and calcium oxalate crystals. Plain KUB found left renal calculi. The patient had shortten both 4th metacarpal bones and acrolysis both distal phalanges. Film both hands showed shortten both 4th metacarpal bones and resorpted of distal phalanges both hands. The serum intact parathyroid was low. He was diagnosed as recurrent left renal calculi and primary hypoparathyroidism. An operation was performed to remove renal calculi and the primary hypoparathyroidism was followed up.

บทนำ

ภาวะนิ่วที่ไตในประเทศที่พัฒนาแล้วพบได้ร้อยละ 1-5 ของประชากร¹ ปัจจัยที่มีผล ได้แก่ เพศ อายุ สภาพภูมิศาสตร์ โภชนาการ ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาพบมีโอกาสเกิดนิ่วซ้ำที่เวลา 1 ปี 5 ปี และ 25 ปี เท่ากับ ร้อยละ 15, 50 และ 80 ตามลำดับ² สารประกอบของนิ่วส่วนใหญ่เป็นแคลเซียมออกซาเลต (ร้อยละ 70- 75)² มีคุณสมบัติเอกซเรย์ทึบรังสี สำหรับ

* นายแพทย์ 7 กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลบางมูลนาก จังหวัดพิจิตร

กลไกการเกิดนิ้วที่โตที่สำคัญประการหนึ่งคือ การที่ไตขับแคลเซียมออกมาในปัสสาวะสูงขึ้น^{2,3,4} ทำให้เกิดการตกตะกอนของผลึกแคลเซียมรูปแบบต่างๆ และเกิดนิ้วทางเดินปัสสาวะ การรักษาที่โตขึ้นเรื่อยๆ ทำให้ต้องเสียค่าใช้จ่ายสูงเมื่อเทียบกับการป้องกัน

ภาวะพาราไธรอยด์ฮอร์โมนต่ำพบได้ประมาณ 4 ต่อ 100,000 ประชากร⁶ สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการผ่าตัดต่อมพาราไธรอยด์ สาเหตุอื่นได้แก่ ความผิดปกติแต่กำเนิด หรือต่อมพาราไธรอยด์ถูกแทนที่ด้วยสาเหตุต่างๆ โดยอาการและอาการแสดงเกิดจากที่ร่างกายมีระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ การรักษาปัจจุบันคือการให้แคลเซียมรับประทานร่วมกับวิตามินดี

โดยส่วนใหญ่ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดนิ้วทางเดินปัสสาวะกับความผิดปกติของพาราไธรอยด์ฮอร์โมน พบว่าผู้ป่วยที่มีประวัตินิ้วทางเดินปัสสาวะซ้ำ และมีความผิดปกติของพาราไธรอยด์ฮอร์โมนนั้นมักเป็นแบบพาราไธรอยด์ฮอร์โมนมากกว่าปกติ

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทย คู่ อายุ 38 ปี อาชีพรับจ้าง ภูมิลำเนา อำเภอบางมูลนาก จังหวัดพิจิตร มารับการตรวจที่โรงพยาบาลบางมูลนาก เมื่อ 31 มีนาคม 2549

อาการสำคัญ

ปวดท้องด้านซ้าย 1 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน

1 วันก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยปวดท้องด้านซ้าย ร้าวลงอวัยวะซ้าย ปัสสาวะขุ่นขาวปริดกระปรอย คลื่นไส้ไม่อาเจียน ไม่มีไข้ จึงมาโรงพยาบาล

ประวัติอื่นๆ

เมื่อ 5 ปี และ 2 ปี ก่อน ผู้ป่วยมีประวัติรักษา นิ้วที่โตข้างซ้าย

ไม่มีประวัตินิ้วที่โตในครอบครัว

ผู้ป่วยมีความผิดปกติที่มือทั้งสองข้างตั้งแต่จำความได้และปฏิเสธประวัติคนในครอบครัวมีลักษณะเดียวกับผู้ป่วย

มีครอบครัวแล้ว มีบุตร 2 คน

การตรวจร่างกาย

Vital sign : BP 110/60 mmHg, PR 88 /min, RR 20 /min, Temp. 37.1 C

General appearance : a middle aged male, good intelligent, body weight 67 kg., height 157.5 cm.

HEENT : not pale conjunctivae, no icteric sclerae, no surgical scar at neck

Heart and Lung : WNL

Abdomen : soft, no tenderness

Costovertebral angle percussion : no tenderness

Extremities : deformed both hands – short of both 4th metacarpal bones, acrolysis all distal phalanges both hands. (ดังภาพที่ 1 และ 2 ตามลำดับ)



ภาพที่ 1 แสดงลักษณะมือของผู้ป่วยผิดปกติ ทั้งสองข้างเนื่องจากกระดูกมือที่ 4 สั่นทั้งสองข้าง



ภาพที่ 2 แสดงลักษณะปลายนิ้วมือ และเส้นของผู้ป่วยสั่นทั้งสองข้าง

การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ

Urine examination

Color / appearance / pH	:	yellow / cloudy / 6.5
Urine Sp.gr.	:	1.025
Chemical Examination		
Urine Protein	:	negative
Urine Sugar	:	negative
Microscopic Examination		
WBC	:	5-10 / HPF
RBC	:	30-50 / HPF
calcium oxalate crystal	:	modurate
urine calcium 24 hrs.	:	128 mg/day

Blood chemistry

BUN	10	mg/dl
Creatinine	1.2	mg/dl
Na	138.1	mEq/L
K	4.0	mEq/L
Cl	106	mEq/L

Tot CO ₂	25.4 mEq/L
Ca	9.3 mg/dl
PO ₄	2.5 mg/dl
Mg	1.7 mg/dl
Albumin	4.3 gm/dl
Parathyroid hormone (intact)	< 1.5 pg/ml

Film both hands : short both 4th metacarpal bones, resorptive of all distal phalanges (ดังภาพที่ 3)

Plain KUB : multiple opaque stones in left kidney (ดังภาพที่ 4)



ภาพที่ 3 ภาพถ่ายรังสีกระดูกมือทั้งสองข้างของผู้ป่วย พบกระดูกมือที่ 4 สั้นทั้งสองข้าง



ภาพที่ 4 ภาพถ่ายรังสีช่องท้องของผู้ป่วยพบนิ่วที่ไตข้างซ้าย 3 ก้อนขนาดต่างกัน

การดำเนินโรค

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น พาราไธรอยด์ฮอร์โมนต่ำ ร่วมกับ นิ้วที่โตข้างซ้ายซ้ายซ้อน พาราไธรอยด์ฮอร์โมนต่ำ ให้การรักษาโดยวิธีสังเกตอาการ เนื่องจากระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดปกติ นิ้วที่โตข้างขวา ให้การรักษาด้วยวิธีการผ่าตัด และส่งหาระดับแคลเซียมในปัสสาวะ เพื่อหาภาวะ hypercalciuria ผลแคลเซียมในปัสสาวะไม่สูง

วิจารณ์

โรคพาราไธรอยด์ฮอร์โมนต่ำ

พาราไธรอยด์ฮอร์โมนมีบทบาทต่อกระดูกและไตในการรักษาสมดุลของแคลเซียมและฟอสเฟตในร่างกาย และต่อพาราไธรอยด์ถูกควบคุมโดยระดับความเข้มข้นของแคลเซียมในเลือด ในภาวะพาราไธรอยด์ฮอร์โมนต่ำปฐมภูมิ (Primary Hypoparathyroidism) ผู้ป่วยจะมีระดับแคลเซียมต่ำและฟอสเฟตสูง ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการและอาการแสดงของภาวะแคลเซียมในร่างกายต่ำ คือ มีอาการชา ตะคริว ชัก ระดับสติปัญญาผิดปกติ ตรวจพบความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (QTc prolongation) และอาจพบมีหินปูนสะสมในสมอง สำหรับภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยคือนิ้วทางเดินปัสสาวะ สาเหตุพาราไธรอยด์ฮอร์โมนต่ำชนิดปฐมภูมิ (Primary Hypoparathyroidism) ได้แก่

1. Isolated
 - 1) Autosomal dominant
 1. PTH gene mutation
 2. CASR activating mutation
 - 2) Autosomal recessive
 1. PTH gene mutation
 2. GCMB mutation
 - 3) X-linked
2. Congenital multi-system syndromes
 - 1) DiGeorge & Velocardiofacial (22q11)
 - 2) Barakat/HDR
 - 3) Kenny-Caffey and Sanjad-Sakati

3. Metabolic disease
 - 1) Mitochondrial neuromyopathies
 - 2) Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency
 - 3) Heavy-metal storage disorders
4. Autoimmune disease
 - 1) Autoimmune polyendocrine syndrome type I (APS-1 or APECED)
5. Parathyroid resistance syndromes
 - 1) Pseudohypoparathyroidism
 - 2) Blomstrand chondrodysplasia and related PTH receptor defects
 - 3) Hypomagnesemia and other metabolic disorders

โดยกลุ่มที่มีความผิดปกติการสร้างพาราไธรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด อาจมีสาเหตุจากยีนที่ควบคุมการสร้างพาราไธรอยด์ฮอร์โมนผิดปกติทำให้เกิดโรคต่างๆ ได้แก่

1. Defects of the Type 1 Parathyroid Hormone Receptor

1.1 Jansen's Chondrodystrophy มีความผิดปกติ ของ type 1 parathyroid hormone receptor แบบ activating mutations มีลักษณะแขนขาสั้น ระดับแคลเซียมสูง ระดับพาราไธรอยด์ฮอร์โมนต่ำ

1.2 Blomstrand's Chondrodystrophy มีความผิดปกติ ของ type 1 parathyroid hormone receptor แบบ inactivating mutations มีการเจริญเติบโตผิดปกติ แขนขาสั้น อาจเสียชีวิตแรกเกิด

2. Stimulatory Guanine-Nucleotide–Binding Protein

2.1 Pseudohypoparathyroidism Type 1A (Albright's hereditary osteodystrophy) เกิดจาก inactivated mutation ที่ α subunit ของ Gs protein ผู้ป่วยมีลักษณะตัวเตี้ย มีความผิดปกติของโครงสร้าง ดังตารางที่ 1 เช่น กระดูก metacarpal สั้น ระดับแคลเซียมต่ำ ระดับพาราไธรอยด์ฮอร์โมนสูง⁶

ตาราง 1 Incidence of signs and symptoms in PHP with AHO^a

Body habitus	Percentage
Short stature	80
Obesity	50
Craniofacial	
Round face	92
^b Lenticular opacities	44
Strabismus	10
^b Dental hypoplasia	51
^b Basal ganglia calcification	50
Thickened calvaria	62
Mental deficit	75
Brachydactyly	
Brachymetacarpia	68
Brachymetatarsia	43
Brachyphalangia	50
Other connective tissue features	
Decreased bone density	15
Ectopic ossification	56
^b Subcutaneous calcification	55

^a Taken from Drezner and Neelon (Drezner and Neelon, 1995)

^b Features common to other forms of chronic hypoparathyroid hypocalcemia

2.2 Pseudo-Pseudohypoparathyroidism พบในครอบครัวผู้ป่วย Pseudohypoparathyroidism Type 1A ที่ inactivated mutations ของ GNAS1 และ Albright's osteodystrophy ที่ไม่พบความผิดปกติของฮอร์โมนอื่น

2.3 Pseudohypoparathyroidism Type 1B มีความผิดปกติของพาราไธรอยด์ฮอร์โมนเท่านั้น ดังตารางที่ 2

ตาราง 2 Biochemical characteristics of hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism⁷⁻¹⁰

Defects	Serum PO4	PTH	25(OH)D	1,25(OH)2D	UcAMP*	UPO4*	Multiple Endocrine Defects
Hypoparathyroidism	↑	↓	-	↓	-	-	Yes/No**
Pseudohypoparathyroidism							
Type 1a	↑	↑	-	↓	↓	↓	Yes
Type 1b	↑	↑	-	↓	↓	↓	No#
Type 1c	↑	↑	-	↓	↓	↓	Yes
Type 2	↑	↑	-	↓	-	↓	No

การรักษาภาวะพาราไธรอยด์ฮอร์โมนต่ำ ในปัจจุบันคือการให้แคลเซียมและวิตามินดี โดยปรับตามระดับของแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือด

โรคนิ่วที่ไต

ภาวะนิ่วที่ไตในประเทศที่พัฒนาแล้วพบได้ร้อยละ 1-5 ของประชากร¹ ปัจจัยที่มีผลได้แก่ เพศ อายุ สภาพภูมิศาสตร์ โภชนาการ

ส่วนประกอบของนิ่วทางเดินปัสสาวะ (Composition of urinary tract stones) สามารถแบ่งออกเป็นกลุ่มใหญ่ๆ ได้ 6 กลุ่ม ดังต่อไปนี้⁴

1. แคลเซียมออกซาเลต (calcium oxalate) แบ่งเป็น monohydrate – whewellite และ dihydrate – whewellite
2. แคลเซียมฟอสเฟต (calcium phosphate) แบ่งเป็น apatite, brushite, whitlockite และ octacalcium phosphate
3. นิ่วที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย (bacterial induced) ได้แก่ struvite และ newberryite
4. กลุ่ม purines ได้แก่ uric acid, uric acid dihydrate, monosodium urate monohydrate, ammonium acid urate, xanthine, และ 2 - 8 dihydroxyadenine
5. กลุ่มซีสทีน (cystine)
6. กลุ่มอื่นๆ เช่น silicate, drug relate, matrix

จากการรวบรวมรายงานในอดีตพบว่า นิ่วส่วนใหญ่เกิดจากแคลเซียมออกซาเลตประมาณ ร้อยละ 70 – 75 ซึ่งขั้นตอนการเกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะนั้น อาศัยปัจจัยเสี่ยงหรือความผิดปกติทางเมตาบอลิซึม ที่สำคัญดังต่อไปนี้

1. Hypercalciuria หมายถึง ภาวะที่มีแคลเซียมในปัสสาวะมากกว่า 300 มิลลิกรัม ต่อวันในผู้ชาย และมากกว่า 250 มิลลิกรัมต่อวันในผู้หญิง¹¹
2. Hyperoxaluria หมายถึง ภาวะที่มีปริมาณของออกซาเลตในปัสสาวะมากกว่า 40-45 มิลลิกรัมต่อวัน³
3. Hyperuricosuria หมายถึง การที่มีปริมาณกรดยูริกในปัสสาวะมากกว่า 800 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ชาย และมากกว่า 750 มิลลิกรัมต่อวันในผู้หญิง¹²
4. Hypocitrauria หมายถึง ภาวะที่มีปริมาณซิเตรตในปัสสาวะน้อยกว่า 320 มิลลิกรัมต่อวัน¹³
5. Low urine volume จากการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่า การเกิดนิ่วจะเพิ่มขึ้นมากเมื่อปริมาณปัสสาวะต่ำกว่า 1,100 มิลลิลิตรต่อวัน²

การรักษา

นิ่วที่ไตที่มีขนาดเล็กกว่า 2 เซนติเมตร อาจรักษาด้วยการสลายนิ่วแบบผู้ป่วยนอก และกลับไปทำงานปกติได้ภายในเวลา 48 ชั่วโมง นิ่วที่มีขนาดใหญ่กว่า 2 เซนติเมตร ควรเลือกรักษาด้วยผ่าตัด

จากประวัติผู้ป่วยมีความผิดปกติของมือทั้งสองข้างตั้งแต่จำความได้ ผลเอกซเรย์มีกระดูกมือที่ 4 สั้นทั้งสองข้าง ผลพาราไธรอยด์ฮอร์โมนต่ำ เข้าได้กับภาวะพาราไธรอยด์ฮอร์โมนต่ำชนิดปฐมภูมิ (Primary Hypoparathyroidism) การที่ผู้ป่วยไม่มีอาการผิดปกติ

เนื่องจากระดับแคลเซียมในเลือดไม่ต่ำ การรักษาจึงเฝ้าสังเกตอาการเป็นระยะ

สำหรับภาวะนิ่วที่ไตในผู้ป่วยรายนี้เป็นชนิดแคลเซียมออกซาเลตจากการตรวจปัสสาวะซึ่งเป็นชนิดที่พบบ่อยสุด ปัจจัยเสี่ยงยังไม่ทราบ ส่งตรวจหาระดับแคลเซียมในปัสสาวะพบว่าอยู่ในระดับปกติ ปริมาณปัสสาวะอยู่ในระดับปกติ (urine volume 24 hours 1,800 CC) แต่ไม่ทราบปริมาณการขับออกซาเลตในปัสสาวะเนื่องจากตรวจวัดไม่ได้ การรักษาในผู้ป่วยรายนี้เนื่องจากนิ่วมีขนาดใหญ่และหลายก้อน จึงใช้วิธีการผ่าตัด ส่วนการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ คือ แนะนำให้ดื่มน้ำประมาณ 2,000 - 3,000 CC ต่อวัน จำกัดอาหารประเภท ผักขม ผักกาด หัวผักกาด โกโก้ ช็อกโกแลต ชา ถั่ว พริกไทย เพื่อลดปริมาณออกซาเลตในปัสสาวะ ลดปริมาณการขับแคลเซียมในปัสสาวะ หรืออาจให้แคลเซียมพร้อมอาหาร เพื่อไปจับกับออกซาเลตในทางเดินอาหาร

สรุป

โรคพาราไธรอยด์ฮอร์โมนต่ำชนิดปฐมภูมิ (Primary Hypoparathyroidism) เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย การวินิจฉัยโรคอาศัยผลการตรวจระดับพาราไธรอยด์ฮอร์โมนในเลือด อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยเป็นอาการของระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ การรักษาโดยการให้แคลเซียมและวิตามินดี

โรคนิ่วที่ไตเป็นโรคที่พบได้บ่อยและมีโอกาสเป็นซ้ำได้สูง ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ คือ การติดเชื้อและไตวาย การรักษาและการป้องกันการกลับเป็นซ้ำจึงมี

ความสำคัญ เพื่อลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนและลดค่าใช้จ่ายในการรักษา สำหรับการป้องกันขึ้นอยู่กับชนิดของนิ่วที่ผู้ป่วยเป็น ดังนั้นจึงควรทราบชนิดของนิ่วที่ผู้ป่วยเป็นและแนะนำให้หลีกเลี่ยงปัจจัยกระตุ้นเหล่านั้น

เอกสารอ้างอิง

1. Preminger GM, Pak CY. Nephrolithiasis, In : Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, eds. The principles and practice of nephrology. 2 nd ed, Missouri : Mosby, 1995 : 1015-1031.
2. Morrison G, Neilson EG. Nephrolithiasis : acute management and prevention. DM 198; 44 : 196-213.
3. Hruska KA, Seltzer JR, Grieff M. Nephrolithiasis. In : Secrier RW, Gottschalk CW, eds. Disease of the kidney. 6 th ed. Boston: Little Borwn, 1996 : 739-65.
4. Mandel N. Mechanism of stone formation. Semin Nephrol 1996 ; 16 : 364-74.
5. Robertson WG. Take-home message on the epidemiology and basic science of stone formation. In : Rofgers AL, Hibbert BE, Hess B, Khar SR, Preminger GM, eds. Urolithiasis 2000. Cape town : University of Cape Town, 2000 : 841-9.
6. Albright, F., Burnett, C. H., and smith, P. H. Pseudohypoparathyroidism: An example of 'Seabright-Bamtam syndrome'. Endocrinol. 30, 922-932, 1942.

7. Levine, M. A. Pseudohypoparathyroidism: from bedside to bench and back. J. Bone Miner. Res. 14, 1255-1260, 1999.
8. Levine, M. A. The molecular basis for parathyroid hormone resistance in pseudohypoparathyroidism. In "The Genetics of Osteoporosis and Metabolic Bone Disease", (Econs, M. J.ed.), pp.179-209, 2000.
9. Levine, M. A. The molecular basis for parathyroid hormone resistance in pseudohypoparathyroidism. In "The Genetics of Osteoporosis and Metabolic Bone Disease", (Econs, M. J.ed.), pp.179-209, 2000.
10. Spiegel, A. M. and Weinstein, L. S. Pseudohypoparathyroidism. In "The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease", 8th ed. (Scriver, C. R., Beaudet, A. L., Sly, W. S., and Valle, D.ed.), pp.4205-4221, 2001.
11. Hodgkinson A, PYra LN. The urinary excretion of calcium and organic phosphate in 334 patients with calcium stone of renal origin. British journal of surgery. 48 : 10-18, 1958.
12. Ruml LA, Pak CYC. Pathophysiology and treatment of nephrolithiasis. In : Jamison RL, eds. Nephrology. London : Chapman & Hall, 1997 : 784-97.
13. Monk RD. Clinical approach to adults. Semin Nephrol 1996 ; 16 : 375-88.