

โรคกระดูกจากความผิดปกติของเมตาบอลิซึม (Metabolic Bone Diseases)

รศ. นพ. พงศ์ศักดิ์ ยุทธะนันท์
ภาควิชาออร์โธปิดิกส์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วัตถุประสงค์

เมื่อจบกระบวนการเรียนรู้แล้วผู้เรียนต้องรู้จักโรคกระดูกจากความผิดปกติของเมตาบอลิซึมที่พบได้บ่อย สามารถให้การวินิจฉัยและวางแผนทางการรักษาโรคดังกล่าวได้

หัวข้อบรรยาย

1. พยาธิสรีรวิทยา กระบวนการเมตาบอลิซึมของกระดูก
2. ความสำคัญและหน้าที่ของกระดูก
3. Bone Remodeling
4. โรคที่เกิดจากความผิดปกติของเมตาบอลิซึมของกระดูก
 - Rickets
 - Osteomalacia
 - Scurvy
 - Osteoporosis
5. ภาวะความผิดปกติของเมตาบอลิซึมของกระดูกที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมน (ศึกษาด้วยตนเอง)
 - Hyperparathyroidism
 - Hyperpituitarism and Hypopituitarism
 - Hypothyroidism

บทนำ

ในร่างกายนมนุษย์มีกระดูกทั้งสิ้น 206 ชิ้น กระดูกเหล่านี้ทำหน้าที่เป็นทั้งโครงสร้างของร่างกายที่ทำหน้าที่ในการเคลื่อนไหว และทำหน้าที่ในการป้องกันอวัยวะที่สำคัญ ๆ นอกจากนี้แล้วกระดูกยังทำหน้าที่เป็นอวัยวะซึ่งเป็นที่ยึดประจุกเนื้อเยื่อที่สำคัญในการทำงานของอวัยวะทุกส่วนของร่างกาย ได้แก่ แคลเซียมและฟอสฟอรัส ทั้งนี้ร่างกายทำการควบคุมความสมดุลของเกลือแร่เหล่านี้ผ่านระบบควบคุมด้วยระดับของแคลเซียมและฟอสฟอรัสเอง และผ่านกลไกทางฮอร์โมนและการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ทั่วร่างกาย

โครงสร้างของกระดูก

กระดูกโดยทั่วไปประกอบด้วยส่วนที่อยู่ด้านนอกเรียกว่า Cortical หรือ compact bone ซึ่งเป็นส่วน 70 เปอร์เซ็นต์ของกระดูกทั่วร่างกายและส่วนที่อยู่ด้านในเรียกว่า trabecular หรือ cancellous หรือ spongius bone โครงสร้างทั้งส่วนนอกและส่วนในประกอบกันเป็นโครงสร้าง 3 มิติที่ทำหน้าที่รับแรงต่าง ๆ ได้อย่างเหมาะสมในสภาวะที่เบาที่สุด

กระดูกส่วน cortical bone ส่วนใหญ่ประกอบด้วยหน่วยกระดูกเรียกว่า “osteon” หรือ Harversian System หน่วยกระดูกนี้ ประกอบด้วยเส้นเลือดเล็ก ๆ อยู่ตรงกลางเรียกว่า Harversian canal แล้วมีเซลล์กระดูก (osteocyte) เรียงตัวอยู่เป็นวงรอบ ขนาดของ osteon มักมีความยาวประมาณ 2 มิลลิเมตร และมีวงที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 200 ไมครอน osteon แยกกันด้วยเส้นแบ่ง (cement line) เส้นเลือดเล็ก ๆ เหล่านี้ประสานติดต่อกันเป็นเส้นใยทำให้ทุก osteon สามารถติดต่อกันได้

กระดูกส่วนในหรือ trabecular bone ประกอบด้วยหน่วยย่อย ๆ เรียกว่า “packets” ซึ่งแยกออกจากกันด้วย Cement line เช่นกัน หน่วยของกระดูกใน trabecular bone นี้ไม่มีเส้นเลือดเข้ามาโดยเฉพาะจึงได้รับอาหารที่บริเวณผิวของกระดูกเอง ทั้งส่วนของ osteon และ packets รวมเรียกว่า “bone structural units” (BSU’s) นอกจากนี้แล้วการเรียงตัวของกระดูกยังขึ้นกับการเรียงตัวของเส้นใยคอลลาเจนที่ประกอบขึ้นเป็นกระดูกด้วย

โครงสร้างทางเคมีของกระดูก

กระดูกประกอบด้วย โปรตีนประมาณหนึ่งในสามส่วนอีกสองในสามเป็นเกลือแร่ ส่วนโปรตีนที่เป็นเนื้อกระดูกนี้เรียกว่า Matrix ซึ่งประกอบด้วยเส้นใยคอลลาเจน (Collagen type 1) ถึง 90 เปอร์เซ็นต์ เส้นใยคอลลาเจนนี้เป็นโปรตีนที่เกาะและพันกันเป็นเกลียวจนมีลักษณะคล้ายเส้นเชือก ทำให้กระดูกมีความแข็งแรงและรับแรงดึงได้ โปรตีนที่เหลืออีก 10 เปอร์เซ็นต์เป็นโปรตีนอื่น ๆ เช่น osteonectin, osteocalcin, osteopontin และ sialoprotein นอกจากนี้ยังมีโปรตีนที่ไหลเวียนผ่านเข้ามากับ Plasma ของ

เลือดด้วย การตรวจพบโปรตีนที่เป็นองค์ประกอบของกระดูกเหล่านี้ใน plasma ของเลือดเพิ่มขึ้นก็ดีหรือเพิ่มขึ้นในปัสสาวะก็ดี แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงกระบวนการเมตาบอลิซึมของกระดูก

เกลือแร่ที่อยู่ในกระดูกส่วนใหญ่มักอยู่ในรูปผลึกเล็ก ๆ ของแคลเซียมเรียกว่า Hydroxyapatite ผลึกเหล่านี้มีลักษณะเป็นแท่งเข็ม (Needle) แผ่น (Plate) และแท่ง (Rods) แทรกตัวอยู่กับเส้นใยคอลลาเจน สูตรทางเคมีของผลึกส่วนใหญ่เป็น hydroxyapatite $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ แต่ทั้งนี้ผลึกมักไม่บริสุทธิ์ แต่อาจประกอบด้วยส่วนประกอบอื่น เช่น carbonate, citrate, magnesium, sodium, fluoride และ strontium ซึ่งสารเหล่านี้มักแฝงตัวอยู่กับผลึก Hydroxyapatite กระดูกส่วนที่สร้างใหม่และยังไม่มีผลึกแคลเซียมเข้าไปเกาะเรียกว่า osteoid ส่วนใหญ่แล้วจะเห็นแนว osteoid เป็นชั้นบาง ๆ ระหว่างแนวกระดูกที่สร้างขึ้นใหม่ เมื่อมีผลึกแคลเซียมเข้าไปเกาะก็จะเปลี่ยนเป็น mineralized bone ถ้าแนวกระดูก osteoid หนาตัวขึ้นมาก ๆ จะแสดงภาวะโรค rickets และ osteomalacia แนว osteoid นี้แสดงได้โดยให้ยา Tetracycline ซึ่งจะไปจับกับกระดูกที่ mineralized ใหม่ ๆ เมื่อนำกระดูกมาส่องด้วยแสง ultraviolet จะเห็นแถบของ Tetracyclineเรืองแสงเป็นแถบ fluorescent ชัดเจน

กระบวนการเปลี่ยนแปลงของกระดูก (Bone turnover)

ทั้งกระดูก cortical bone และ cancellous bone มีการเปลี่ยนแปลงอยู่เสมอโดยกระบวนการ 2 กระบวนการนั่นคือ Modeling และ Remodeling สำหรับกระบวนการ Modeling กระดูกถูกสร้าง ณ ตำแหน่งที่แตกต่างจากตำแหน่งที่มีการทำลายเนื้อกระดูก กระบวนการนี้ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของกระดูกซึ่งส่วนใหญ่แล้วเกิดขึ้นในวัยเด็ก ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและคุณสมบัติการรับแรงของกระดูกในระหว่างที่มีการเจริญเติบโต ตัวอย่างเช่น การเปลี่ยนแปลงขนาดของกระดูกสันหลังตลอดช่วงอายุ สำหรับกระบวนการ Remodeling เป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นในผู้ใหญ่ ซึ่งการสร้างและการทำลายเนื้อกระดูกเกิดขึ้นในตำแหน่งเดียวกันทำให้ไม่มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของกระดูก แต่ทำให้กระดูกในบริเวณนั้นเป็นกระดูกใหม่อยู่ตลอดเวลาที่มีการซ่อมแซมกระดูกที่มีรอยหัก (Microfracture) ในเนื้อกระดูก ทำให้กระดูกสามารถรักษาคุณสมบัติทางกลศาสตร์ของกระดูกเอาไว้ได้ กระบวนการ Remodeling นี้ทำให้มีการทดแทนเนื้อกระดูกปีละ 2-10 เปอร์เซ็นต์ ความผิดปกติของการเปลี่ยนแปลงเนื้อกระดูกจากกลไกนี้พบได้ เช่น ในโรค Osteopetrosis ทำให้กระดูกเปราะและหักง่าย

การเปลี่ยนแปลงของเนื้อกระดูกเริ่มจากเซลล์ osteoclast กินเนื้อกระดูกเป็นหลุมลงไปเรียกว่า lacuna ต่อจากนั้นเซลล์ osteoblast จะสร้างเนื้อกระดูกลงไป ใน lacunae ในภาวะปกติเซลล์ osteoclast สามารถทำลายเนื้อกระดูกได้วันละ 50 ไมครอน ในขณะที่เซลล์ osteoblast สร้างเนื้อกระดูกให้กับกระดูก lamellar bone ได้เพียงวันละ 1 ไมครอนเท่านั้น อย่างไรก็ตาม โดยภาพรวมแล้วการสร้างและการทำลายเนื้อกระดูกมีความสมดุลกัน กระบวนการทำลาย (Resorption) และกระบวนการสร้าง (Formation) เรียก

รวมกันว่า Coupling ซึ่งกลไกการควบคุมกระบวนการทั้งสองนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด เชื่อว่า Cytokines ชนิดต่าง ๆ เป็นปัจจัยในการควบคุมการสร้างและการทำลายเนื้อกระดูก Cytokines เหล่านี้อาจเป็น Growth factors หรือสารเช่น Prostaglandins ซึ่งผลิตจากเซลล์ osteoblast และ osteoclast เองหรือเป็น Cytokines ที่ไหลเวียนอยู่ในร่างกายก็ได้

เซลล์กระดูก (Bone Cells)

เซลล์กระดูกแบ่งตามหน้าที่ออกเป็น 3 ชนิด ได้แก่

1. เซลล์ที่ทำหน้าที่สร้างกระดูก (Bone Formation) เซลล์เหล่านี้ได้แก่ เซลล์ osteoblast osteoblast เปลี่ยนแปลงมาจาก Mesenchymal stemcell ในไขกระดูก เรียงตัวกันบนผิวกระดูก และทำหน้าที่สร้างสารกระดูกในระยะแรกเป็น osseous organic matrix หรือ osteoid seam ต่อมา Matrix เหล่านี้เมื่อมี Calcium มาเกาะจึงเปลี่ยนเป็นกระดูก การสร้างเนื้อกระดูกวัดได้จากการใช้ Double tetracycline labeling ในคนปกติพบว่าสร้างได้วันละประมาณ 1 ไมครอน
2. เซลล์ที่ทำหน้าที่สลายกระดูก (Bone Resorption) ได้แก่เซลล์ Osteoclast เซลล์เหล่านี้มีลักษณะเป็น multinucleated giant cells เซลล์เหล่านี้เปลี่ยนแปลงมาจาก granulocyte macrophage colony forming unit osteoclast อาจอยู่บนผิวของเนื้อกระดูกหรืออยู่ในเนื้อกระดูกเองก็ได้ และมักอยู่บริเวณส่วนหน้าของบริเวณที่มีการขูดเจาะเนื้อกระดูกเพื่อสร้าง osteon ใหม่ osteoclast ทำงานโดยส่วนที่ยึดแน่นกับผิวขอบที่จะมีการย่อยสลายปล่อยประจุ Hydrogen ion ออกไปละลายเนื้อกระดูกร่วมกับเอนไซม์ Cathepsins และ Collagenases ซึ่งจะย่อยสารอินทรีย์ของเนื้อกระดูก การย่อยสลายนี้ทำให้เกิดหลุมในเนื้อกระดูกเรียกว่า Howship's lacunae กระบวนการสลายกระดูกนี้มีความสำคัญต่อการรักษาสมดุลของแคลเซียมในร่างกาย
3. เซลล์อื่น ๆ ได้แก่ Lining cells และ Osteocytes Lining cell เชื่อว่าเป็น Osteoblast ในขณะที่ไม่ได้ทำหน้าที่สร้างกระดูกมีลักษณะแบนและเรียบเป็นแผ่นคลุมผิวหน้าของกระดูก เชื่อว่า Osteocytes เป็นเซลล์ Osteoblast ที่หยุดสร้างเนื้อ Matrix ของกระดูกและฝังตัวอยู่ใน lacunae ของเนื้อกระดูก เซลล์ osteocyte มีอยู่เป็นจำนวนมากและเชื่อมต่อกันด้วย Cytoplasmic process ที่ยาวมาก ทำให้เซลล์ในเนื้อกระดูกสามารถติดต่อกันและตอบรับต่อการกระตุ้นได้ในวงกว้าง เชื่อว่า Osteocyte ตอบสนองต่อแรงกระทำต่อกระดูก ทำให้ควบคุมกระบวนการสร้างและทำลายกระดูกได้

โรคที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึมของกระดูก

กระบวนการเปลี่ยนแปลงของกระดูกเป็นกระบวนการที่มีทั้งการสร้างกระดูก (Bone formation) และกระบวนการสลายเนื้อกระดูก (Bone resorption) โดยที่การสร้างกระดูกเป็นกระบวนการที่ Osteoblast สร้างเนื้อกระดูก (Organic Matrix หรือ Osteoid) และกระบวนการ Calcification เพื่อให้ Osteoid เปลี่ยนเป็นกระดูก ส่วนกระบวนการสลายกระดูกเป็นกระบวนการที่ Osteoclast ย่อยสลายกระดูกและปล่อยเกลือแร่จากกระดูกลงไปในกระแสเลือด ภาวะการเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิซึมของกระดูก เช่น Rickets และ Osteomalacia เป็นกระบวนการที่แคลเซียมไม่สามารถจับตัวกับ Matrix ได้เพียงพอ (Hypocalcification) ในขณะที่ภาวะ Scurvy และ Osteoporosis เป็นภาวะที่เกิดจากการลดการทำงานของ Osteoblast ในการสร้าง Matrix หรือเกิดจากการเพิ่มการทำงานของ Osteoclast ในการสลายเนื้อกระดูก หรือเกิดจากกระบวนการทั้งสองแบบ ทำให้ปริมาณเนื้อกระดูกลดน้อยลง การประเมินการสูญเสียเนื้อกระดูกนั้น ถ้าประเมินจากภาพเอกซเรย์ปกติ พบว่าความหนาแน่นเนื้อกระดูก (Bone Density) ลดลงไปถึงหนึ่งในสามก่อนที่ภาพเอกซเรย์ปกติจะตรวจพบการบางลงของกระดูก ในปัจจุบันนี้นิยมใช้การวัดความหนาแน่นกระดูก โดยใช้วิธีที่เรียกว่า DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) ซึ่งสามารถวัดความหนาแน่นกระดูกได้แม่นยำ และไม่อันตรายต่อผู้ป่วย

Rickets

เป็นภาวะที่เกิดกับกระดูกที่กำลังเจริญเติบโต (Growing bone) เกลือแคลเซียมไม่สามารถจับกับ Matrix หรือ Osteoid ของกระดูกได้ตามปกติ รวมทั้งแคลเซียมไม่สามารถจับกับชิ้นกระดูกอ่อนที่จะกลายเป็นกระดูก (Preosseous cartilage) ในเยื่อเจริญ (Epiphyseal plate) ของกระดูก ความสามารถในการสะสมแคลเซียมใน Matrix นี้ขึ้นกับการรักษาระดับแคลเซียมและฟอสฟอรัสในกระแสเลือด ความสมดุลของแคลเซียมและฟอสฟอรัสในกระแสเลือดขึ้นกับปัจจัยหลัก 3 ปัจจัยคือ 1. การดูดซึม (Absorption) แคลเซียมจากทางเดินอาหาร 2. การปล่อยออก (Excretion) ทางไตและทางเดินอาหาร 3. อัตราการเคลื่อนไหวของแคลเซียมได้แก่ วิตามินดี (Vitamin D) และ Parathyroid hormone การจำแนกชนิดต่าง ๆ ของ Rickets จึงขึ้นอยู่กับสาเหตุของโรค ซึ่งสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะ Rickets แบ่งออกได้ 3 ประการได้แก่ (ตารางที่ 1)

1. การขาดวิตามินดี (Vitamin D Deficiency)
2. โรคไตเรื้อรัง (Chronic renal insufficiency)
3. โรคท่อไต (Renal tubular insufficiency)

ทั้งนี้ภาวะการขาดวิตามินดีจากอาหารพบน้อยลงมากในปัจจุบันนี้ เนื่องจากการเสริมวิตามินดีลงในนม และอาหารเสริมสำหรับเด็ก สำหรับ Rickets ที่เกิดจากการทำงานของไตและท่อไตบกพร่องโรคมักไม่ดีขึ้นจากการให้วิตามินดีในปริมาณปกติ จึงเรียกภาวะ Rickets นี้ว่า “Vitamin D – refractory”

ตารางที่ 1 สาเหตุของ Rickets

	Vit D deficiency	Chr. Renal Insuff.	Renal Tubular Insuff.
Family Hx.	—	—	+
Myopathy	+	+	—
Growth defect	±	++	++
Serum :			
Calcium	↓	↓	N
Phosphorus	↓	↑	↓
A.P.	↑	↑	↑
Urine :			
Calcium	↓	↓	↓
Phosphorus	↓	↓	↑
Osteitis fibrosa	±	++	+
Other	Dietary or malabsorption	Renal failure, anemia	Amino aciduria

พยาธิสภาพ

การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาใน Rickets ประกอบด้วย การลดลงของเนื้อกระดูกโดยทั่วไป และมีการเพิ่ม Uncalcified Matrix (Osteoid) มากขึ้น ในเนื้อเจริญของกระดูกพบชั้น Uncalcified preosseous cartilage อยู่ในบริเวณที่ควรจะเป็น calcified cartilage กระดูกซึ่งควรจะแข็งเมื่อขาดแคลเซียม ในกระดูกก็ทำให้กระดูกไม่แข็งแรงเท่าที่ควร เกิดความพิการผิดรูปร่าง ทั้งบริเวณกระดูกและบริเวณเนื้อเจริญของกระดูก

อาการและอาการแสดง

ในเด็กเล็กอาจต้องนึกถึง Rickets ถ้าเด็กมีอาการชัก (convulsion) กล้ามเนื้อกระดูกเกร็ง (tetany) ร้องไห้ตลอดเวลา (irritability) การพัฒนาช้ากว่าปกติ ไม่เจริญเติบโตเท่าที่ควร กล้ามเนื้ออ่อนแรง (weakness) เมื่อเด็กเริ่มหัดเดินอาจพบการผิดรูปร่างของขาที่อ่อนด่าง เช่น เข้าโก่ง (Genu varum) ขากาง (genu valgus) ขาบิดเข้าด้านในหรือออกด้านนอก (Torsional deformities) และตัวเล็กผิดปกติ

การเปลี่ยนแปลงของกระดูกที่พบในส่วนต่าง ๆ ของร่างกายและอาจทำให้นึกถึง Rickets ได้แก่ การขยายตัวของส่วนเจริญของกระดูก ทำให้บริเวณข้อมือและข้อเท้าใหญ่กว่าปกติ (Epiphyseal Enlargement) หากเนื้อเจริญของ Costochondral junction ขยายโตขึ้น เรียกว่า rachitic rosary คล้าย

ถูกประจำที่กระดูกซี่โครง กระโหลกศีรษะแบนราบ (Craniotabes) กระดูกหน้าอกหนาและเป็นร่อง (Harrison's sulcus) กระดูกสันหลังคด หรืออาจทำให้เกิดกระดูกหักหลาย ๆ แห่งขึ้นได้

การวินิจฉัย Rickets ได้จากภาพเอกซเรย์ และการตรวจเลือด ตรวจปัสสาวะ ภาพเอกซเรย์ที่ช่วยให้การวินิจฉัยได้แก่ เยื่อเจริญของกระดูกมีลักษณะหนาและกว้างออก (Thickening and widening of epiphyseal plate) สายเส้นใยกระดูกมีลักษณะเป็นลายหยาบ ๆ (coarse appearance of trabeculation) ส่วน metaphysis มีลักษณะไม่เรียบเป็นหลุม ๆ (Cupping of metaphysis) นอกจากนี้ภาพเอกซเรย์ของกระดูกยังพบว่ากระดูกจะโค้งงอ (Bowing of diaphysis) เมื่อเข้าวัยที่เยื่อเจริญปิดแล้ว กระดูกส่วน Metaphysis ยังคงกว้างกว่าปกติ

การตรวจเลือดใน Rickets พบว่าส่วนใหญ่ระดับ Alkaline phosphatase มักสูงยกเว้นชนิด hypophosphatasia ซึ่งเป็น Rickets โดยกรรมพันธุ์ปริมาณ Alkaline phosphatase จะปกติ นอกจากนี้การตรวจหาระดับ Creatinine และ serum inorganic phosphorus (ตารางที่ 1) ช่วยแยกสาเหตุจากโรคไตเรื้อรังออกจากสาเหตุของโรคท่อไต และภาวะการขาดวิตามินดี

แนวทางการรักษา

แนวทางการรักษาภาวะ Rickets ขึ้นกับสาเหตุจึงแบ่งแนวทางการรักษาตามสาเหตุดังนี้

1. แนวทางการรักษา Vitamin D Deficiency Rickets (Nutritional Rickets) ถึงแม้ว่าในปัจจุบันปัญหาการขาดวิตามินดีพบน้อยมากจากการสังเกตเห็นความสำคัญของแสงแดดและวิตามินดี ผู้ป่วยมักเป็นเด็กอายุประมาณ 1 ปี ที่ได้รับนมมารดา และไม่เคยพาออกไปรับแสงแดดเลยในระยะแรก ๆ เด็กเหล่านี้จะมีอาการของระดับแคลเซียมต่ำ (hypocalcemia) มีอาการกระดูกและซัก โดยยังไม่มีการเปลี่ยนแปลงของกระดูกให้เห็นจากภาพเอกซเรย์ การรักษาเริ่มต้นด้วยการให้วิตามินดี ในปริมาณที่ต้องการและให้อาหารที่มีระดับวิตามินดีที่พอเพียง เด็กบางคนที่มีปัญหาการดูดซึมของลำไส้ทำให้ขาดวิตามินดีได้ เช่นภาวะ Steatorrhea ซึ่งอาจเกิดจากโรคลำไส้เรื้อรังหรือโรคตับ
2. แนวทางการรักษา Renal osteodystrophy (Azotemic osteodystrophy) โรค Rickets ที่เกิดจากปัญหาโรคไตเรื้อรังพบได้ไม่บ่อยนัก มักเรียกโรคนี้อีกว่า Renal Rickets ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังนี้ นอกจากจะพบการเปลี่ยนแปลงของกระดูกจากภาวะ Rickets แล้ว ยังมักพบภาวะการเกิด secondary hyperparathyroidism ซึ่งทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของกระดูกอย่างมากร่วมด้วยเช่นกัน ได้แก่ กระดูก trabecular บริเวณ metaphysis ไม่เชื่อมต่อกัน และ cortex บริเวณ metaphysis ถูกทำลายหายไป การรักษาภาวะนี้จึงต้องรักษาทั้งภาวะโรคไตเรื้อรัง ปัญหา

Secondary hyperparathyroidism และปัญหา Rickets วิตามินดีที่ให้ควรเป็นชนิด 1,25 dihydroxyvitamin D3

3. แนวทางการรักษา Rickets จากโรคท่อไต (Renal tubular defect) การเกิด Rickets ในโรคท่อไตนี้เกิดจากการที่ท่อไตไม่สามารถดูดกลับ phosphate ได้เพียงพอ ทำให้ phosphate ในกระแสเลือดลดลง (hypophosphatemia) และพบ phosphate ปริมาณมากในปัสสาวะ Rickets ชนิดนี้เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุด และมักถูกเรียกว่า hypophosphatemic vitamin D refractory (resistant) rickets ซึ่งมักเป็นกรรมพันธุ์ ทำให้อาจเรียกได้ว่า familial hypophosphatemic rickets หรือ X-link hypophosphatemia ลักษณะกรรมพันธุ์ชนิดนี้เป็นลักษณะเด่นแต่บางครั้งอาจพบเป็น Autosomal dominant ได้เช่นกันแต่พบน้อย เด็กที่เป็น Rickets จากโรคท่อไตนี้ มักมีอาการและภาพเอกซเรย์ของโรค Rickets ส่วนสุขภาพทั่ว ๆ ไป มักแข็งแรงและมีชีวิตยืนยาวตามปกติ การรักษาภาวะนี้มักต้องให้ phosphate ปริมาณที่พอเพียง ร่วมกับ 1,25 dihydroxyvitamin D3 ระหว่างการรักษาต้องติดตามผู้ป่วยให้ดีเพื่อป้องกันภาวะ Vitamin D เกิน ซึ่งเป็นพิษได้

นอกจากการรักษาตามที่กล่าวมาแล้ว การวางแผนการรักษาความผิดปกติของรูปร่างกระดูก โดยแพทย์ออร์โธปิดิกส์ร่วมกับกุมารแพทย์ก็มีความสำคัญมาก การรักษาแก้ไขความพิการผิดรูปร่าง โดยไม่ควบคุมภาวะ Ricket มักทำให้ความพิการผิดรูปร่างกลับมาเป็นอีก ถ้าควบคุมภาวะ Rickets ได้ดี อาจพบการเปลี่ยนแปลงของกระดูกลดน้อยลง ถ้าความพิการไม่มากการตามกระดูกเฉพาะในเวลากลางคืน เพื่อแก้ไขปัญหา เช่น เข่าโก่ง (Genu varus) ขากาง (Genu valgum) เท้าบิดเข้าด้านใน (Internal tibial torsion) หรือเท้าบิดออกด้านนอก อาจเพียงพอ ถ้าการรักษาด้วยการตามไม่ได้ผล และวางแผนจะทำการผ่าตัดรักษา ควรต้องหยุดให้วิตามินดี 1 เดือนก่อนการผ่าตัดเพื่อหลีกเลี่ยงความเสี่ยงต่อภาวะ hypercalcemia ซึ่งมักเกิดระหว่างการตามแขนขาหลังผ่าตัดรักษา

Osteomalacia

ภาวะ Osteomalacia มีความหมายว่า “กระดูกนิ่ม (soft bone)” เป็นภาวะที่เกิดในผู้ใหญ่ กระดูกที่เกิดภาวะนี้ไม่สามารถสะสมเกลือแคลเซียมลงในเนื้อกระดูกที่เกิดขึ้นใหม่ที่เรียกว่า Osteoid ทำให้เกิดภาวะ adult rickets แต่เนื่องจากในผู้ใหญ่ไม่มีเยื่อเจริญของกระดูก (Epiphyseal plate) จึงไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ Epiphyseal plate ให้เห็น สาเหตุการเกิด Osteomalacia เกิดได้เช่นเดียวกับ Rickets ได้แก่ ขาดสารอาหารที่มีวิตามินดี ปัญหาโรคไตเรื้อรัง และปัญหาโรคท่อไต ซึ่งในปัจจุบันการขาดสารอาหารที่มีวิตามินดีพบน้อยมากเนื่องจากการเติมวิตามินดีลงในผลิตภัณฑ์จากนมเกือบทุกชนิด แต่ก็ยังอาจพบได้ในกลุ่มที่ขาดอาหารและไม่ค่อยถูกแสงแดด

พยาธิสภาพ

การเปลี่ยนแปลงของกระดูกใน osteomalacia นี้มักพบทั่วร่างกาย ปริมาณเนื้อกระดูกที่มีแคลเซียมสะสม (calcified matrix) พบน้อยลง และพบกระดูกใหม่ชนิดที่ไม่มีแคลเซียมสะสม (osteoid matrix) มากขึ้น การลดลงของเนื้อกระดูกนี้ทำให้กระดูกบางลง (Osteopenia) การเปลี่ยนแปลงนี้ทำให้กระดูกอ่อนแอ และรับน้ำหนักไม่ได้ทำให้กระดูกค่อย ๆ โค้งงอและเกิดความพิการผิดรูปร่างขึ้น ภาพจากกล้องจุลทรรศน์ของกระดูกจะพบว่า ส่วนของกระดูกที่เคยมีเนื้อกระดูกที่มีแคลเซียมถูกแทนที่ด้วยกระดูกใหม่ที่ไม่มีแคลเซียม (Osteoid Seam) มากขึ้น นอกจากนี้ยังอาจพบบริเวณที่เรียกว่า Pseudofractures หรือเรียกว่า Looser's zone ซึ่งเป็นบริเวณที่มีเนื้อกระดูกภายในหัก (Microfracture) และร่างกายพยายามซ่อมสร้างด้วยกระดูกที่ไม่มีแคลเซียม (Osteoid) ทำให้เห็นเป็นเส้นดำข้ามกระดูกในภาพเอกซเรย์ เรียกว่า looser's zone และมักพบในภาวะที่เรียกว่า Milkman's syndrome

อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยภาวะ Osteomalacia มักมีอาการคลื่นไส้ เบื่ออาหาร น้ำหนักลด กล้ามเนื้ออ่อนแรงและปวดตามกระดูกทั่วร่างกาย ตรวจร่างกายมักมีอาการกดเจ็บบริเวณกระดูก คลำพบความผิดปกติของกระดูกสันหลังและแขนขา การวินิจฉัยที่ชัดเจนของภาวะนี้ต้องพบความผิดปกติของภาพเอกซเรย์ของกระดูกทั่ว ๆ ไป เช่น กระดูกสันหลังหักยุบหลังค่อม กระดูกเชิงกรานบิดเบี้ยว กระดูกแขนขาโก่งงอ และคลำได้กระดูกส่วนใกล้ข้อใหญ่บวมขึ้นมาชัดเจน ในโรค Milkman's syndrome มักพบ pseudofracture ของกระดูกซี่โครง กระดูกเชิงกราน กระดูกต้นขา และกระดูกอื่น ๆ การตรวจเลือดพบว่าระดับ Serum Alkaline phosphatase มักสูงในขณะที่ Serum phosphatase มีปริมาณต่ำ นอกจากนี้ควรตรวจปริมาณแคลเซียม พอสพอรัส parathyroid hormone และวิตามินดีใน Serum การวินิจฉัยจะชัดเจนยิ่งขึ้นจากการเจาะกระดูกเชิงกรานตรวจ (Iliac crest biopsy)

แนวทางการรักษา

ในผู้ป่วย Osteomalacia ที่มีโรคนำ (Underlying disease) อยู่ ควรต้องรักษาโรคนำก่อน กรณีที่ขาดวิตามินดี การให้วิตามินดีและแคลเซียมในปริมาณสูงจะช่วยทำให้เพิ่มปริมาณแคลเซียมที่สะสมในเนื้อกระดูกและทำให้รอยหักเทียม (Pseudofracture) หายไปหรือดีขึ้น และทำให้กระดูกแข็งแรงขึ้น ในกรณีที่ เป็นโรคท่อไตและมีภาวะ Hypophosphatemia การรักษาต้องให้ phosphorus และวิตามินดีชนิด 1,25 dihydroxy vitamin D ซึ่งวิตามินดีชนิดนี้ช่วยรักษา Osteomalacia ที่ไม่ดีขึ้นด้วยวิตามินดีชนิดธรรมดา นอกจากการให้ยารักษาแล้วหากมีภาวะกระดูกผิดรูปร่าง การผ่าตัดรักษาโดยการตัดกระดูก (Osteotomy) ช่วยแก้ไขความพิการได้

Scurvy (Avitaminosis C)

โรคขาดวิตามินซี หรือ Scurvy ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของโครงสร้างกระดูก (Bone Matrix) ด้วยกระบวนการ Osteoblastic formation ล้มเหลวทำให้ปริมาณเนื้อกระดูกลดลง (Osteoporosis) และมีเลือดออกใต้ชั้นเยื่อหุ้มกระดูก (Subperiosteal hemorrhage) และได้เยื่อต่าง ๆ (Submucous hemorrhage) การขาดวิตามินซีนี้ทำให้การสร้างเส้นใย Collagen บกพร่องซึ่งมักพบในเด็กอายุ 6 เดือนถึง 1 ปี อาการชนิดรุนแรง (Severe form) พบได้น้อยลงในปัจจุบัน และถ้าพบก็เป็นชนิดน้อย (Mild form) ซึ่งก็พบในผู้ใหญ่ที่ทานอาหารที่มีปริมาณวิตามินซีน้อยมากได้เช่นกัน

พยาธิสภาพ

การลดลงของการสร้างเนื้อกระดูก (Osteoblastic formation) ในขณะที่มีการทำลาย (Osteoclastic resorption) ปกติ ทำให้ปริมาณเนื้อกระดูกลดลงโดยทั่วไป (Generalized osteoporosis) นอกจากนี้เยื่อเจริญของกระดูกชั้น Calcified cartilage จะหนาขึ้นมากเนื่องจากไม่สามารถเปลี่ยนไปเป็นเนื้อกระดูก (Bone Matrix) ได้ การขาดวิตามินซีนี้ยังทำให้เส้นเลือดเปราะและแตกง่ายทำให้มีเลือดออกง่ายทั่วไป เนื้อเยื่อต่าง ๆ รวมทั้งตามไรฟันและในทางเดินอาหาร สำหรับเลือดที่ออกใต้เยื่อหุ้มกระดูกนั้น อาจรุนแรงจนทำให้เกิดการแยกชั้นของเยื่อเจริญของกระดูกเกิดภาวะ Epiphyseal Separation เกิดขึ้นได้

อาการและอาการแสดง

เด็กที่เป็นโรค Scurvy นี้มักมีภาวะขาดอาหาร ร้องไห้งอแง มีอาการบวมตามแขนขา โดยเฉพาะบริเวณต้นขา มีอาการปวดมากบริเวณที่บวมจนอาจไม่ยอมขยับแขนขาลง (Pseudoparalysis) บริเวณที่บวมมักมีอาการบาดเจ็บและร้อนแดง นอกจากนี้ยังพบเลือดออกตามไรฟันและที่อื่น ๆ ภาพเอกซเรย์มักพบกระดูกบางลงโดยทั่วไป บริเวณ Metaphysis และ Epiphysis มักพบว่าเส้นสีขาวที่แสดงลักษณะ Calcifying cartilage และมักพบภาวะ Epiphyseal separation นอกจากนี้ภาพเอกซเรย์ยังมักพบเงาเลือดออกใต้เยื่อหุ้มกระดูก ซึ่งเลือดที่ออกนี้มักกลายเป็นกระดูก (ossified) หลังจากรักษาโดยให้วิตามินซีรักษา

แนวทางการรักษา

ภาวะ Scurvy นี้มักมีอาการชัดเจนแต่ควรต้องวินิจฉัยแยกจากภาวะต่าง ๆ เช่น อัมพาต (paralysis) กระดูกติดเชื้อ (osteomyelitis) โรคซิฟิลิส (Congenital syphilis) หรือภาวะเด็กถูกรุ้ (Child Abuse) ถ้ามีการแยกของ Epiphyseal plate หลาย ๆ แห่ง ในเด็กที่เป็น Scurvy ที่ยังไม่ได้รับการรักษา ปริมาณ Ascorbic acid ในกระแสเลือดมักต่ำมาก การรักษาโรค Scurvy นี้เพียงแต่ให้วิตามินซี (Ascorbic acid) ใน

ปริมาณที่เพียงพอ อาการต่าง ๆ ก็จะหายไปในเวลาอันรวดเร็ว เลือดที่ออกได้เชื่อมกระดูกก็จะกลายเป็นเนื้อกระดูก Epiphyseal separation ที่เกิดขึ้น เมื่อหายก็จะติดกันดีและมักไม่มีผลต่อการเจริญเติบโตของกระดูกในภายหลัง

Osteoporosis (กระดูกโปร่งบาง)

Osteoporosis มีความหมายเดียวกับ “Porous bone” หรือกระดูกมีรูพรุน ภาวะกระดูกโปร่งบาง เป็นภาวะที่เกิดจากการสร้างกระดูก (osteoblastic formation) ลดลงในขณะที่มีการสลายเนื้อกระดูก (osteoclastic resorption) เพิ่มขึ้น ทำให้เนื้อกระดูกลดลง กระดูกที่บางลงนี้ มักมีลักษณะการ Calcified ปกติถึงแม้มีรูพรุน และลักษณะทาง Microscopic ปกติ ซึ่งต่างจากภาวะ Osteomalacia ที่มีลักษณะทาง Microscopic และการ Calcified ผิดปกติไป ในปัจจุบันนี้เชื่อว่าปัจจัยสำคัญที่ทำให้เนื้อกระดูกลดลง เป็นเพราะมีการเพิ่มการสลาย (Bone Resorption) เพิ่มขึ้น การที่กระดูกบางลงนี้ทำให้กระดูกมีโอกาสเปราะ และหักง่าย ทำให้เกิดปัญหากระดูกส่วนต่าง ๆ ของร่างกายหักซึ่งทำให้สูญเสียค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษา และผู้ป่วยวัยสูงอายุที่กระดูกหักอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงถึงกับชีวิตได้ องค์การอนามัยโลกประมาณว่าภาวะกระดูกโปร่งบางจะเพิ่มขึ้นเป็น 4 เท่าในอีก 50 ปีข้างหน้า

ปัจจัยสาเหตุของภาวะกระดูกโปร่งบาง

ภาวะกระดูกโปร่งบางเกิดได้จากหลายสาเหตุ โดยอาจเกิดจากสาเหตุจากความผิดปกติของการทำงานของต่อมไร้ท่อ การไม่ได้ใช้งาน (disuse) ภาวะหมดประจำเดือน (post-menopausal) หรือวัยสูงอายุ (Senility) ในผู้ป่วยบางรายอาจมีสาเหตุมากกว่าหนึ่งสาเหตุก็ได้ นอกจากนี้แล้วเชื่อว่าสาเหตุทางกรรมพันธุ์ อาจเป็นปัจจัยสำคัญหนึ่งก็ได้ นอกจากสาเหตุดังกล่าวแล้ว ยังมีปัจจัยความเสี่ยง (Risk factors) เช่น เพศหญิง ภาวะไม่มีประจำเดือน การรับประทานอาหารที่ขาดแคลเซียม ความผิดปกติของการรับประทานอาหาร การสูบบุหรี่ การดื่มเครื่องดื่มที่มีคาเฟอีนมาก ๆ การดื่มน้ำ และภาวะการขาดการออกกำลังกาย ปัจจัยเหล่านี้เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะกระดูกโปร่งบางทั้งสิ้น ในที่นี้ขอกล่าวถึงภาวะกระดูกโปร่งบางจากสาเหตุสำคัญ ๆ 3 ประการได้แก่

1. Hormonal Osteoporosis (Endocrine osteoporosis)

ผู้ป่วยบางรายเกิดภาวะกระดูกโปร่งบางจากความไม่สมดุลของฮอร์โมนในร่างกาย โดยมีการหลั่งฮอร์โมนที่เป็น Antianabolic มากกว่า Anabolic เช่นภาวะ hyperparathyroidism ภาวะ hyperpituitarism ภาวะ hyperthyroidism และ hyperadrenocorticism ภาวะเหล่านี้ทำให้เกิดภาวะกระดูกโปร่งบางทั้งสิ้น

2. Disuse Osteoporosis

โดยทั่วไปแล้วเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกายจะสลายตัวลงเมื่อไม่มีการใช้งาน เช่น กล้ามเนื้อลีบ ผิวน้ำหนักเหี่ยว สำหรับกระดูกก็เช่นเดียวกัน เมื่อมีการลงน้ำหนักหรือมีแรงดึงของกล้ามเนื้อ ทำให้เกิดแรง Stress และแรง Strain ในกระดูก แรงดังกล่าวทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของกระแสไฟฟ้าในตัวกระดูกและตามทฤษฎีของ Wolff's law แรงดังกล่าวทำให้เกิดการกระตุ้น Osteoblast ให้สร้างกระดูกเพิ่มขึ้น สำหรับผู้ป่วยที่ต้องนอนเตียงอยู่ตลอดเวลาหรือผู้ที่อยู่ในสภาพไร้น้ำหนัก หรือไม่ได้ลงน้ำหนักจะทำให้เกิดการสร้างกระดูกลดลง ซึ่งจะทำให้การสลายกระดูกเกิดเป็นสัดส่วนสูงขึ้น ทำให้เกิดภาวะกระดูกโปร่งบางขึ้น

3. Postmenopausal and Senile Osteoporosis

ภาวะกระดูกโปร่งบางในวัยหมดประจำเดือน และภาวะกระดูกโปร่งบางในวัยสูงอายุ เป็นภาวะกระดูกโปร่งบางที่พบได้บ่อยและมีลักษณะใกล้เคียงกันมาก ภาวะกระดูกโปร่งบางจากภาวะหมดประจำเดือน มักเกิดในช่วงหลังหมดประจำเดือนจนถึงอายุประมาณ 65 ปี ในระยะนี้กระดูกเกิดการเปลี่ยนแปลงจากภาวะการขาดฮอร์โมน Estrogen หลังอายุ 65 ปี ภาวะกระดูกโปร่งบางที่เกิดขึ้นมักเกิดจากวัยสูงอายุ ซึ่งโดยทั่วไปมักตรวจพบประมาณ 50 เปอร์เซ็นต์จากการประเมินจากภาพเอกซเรย์ ซึ่งโดยทั่วไปแล้วเมื่อพบภาวะกระดูกโปร่งบางจากภาพเอกซเรย์เนื้อกระดูกมักลดลงไปแล้วไม่น้อยกว่า 30 เปอร์เซ็นต์ ภาวะกระดูกโปร่งบางในวัยสูงอายุอาจเกิดจากภาวะ Hypogonadism และการได้รับแคลเซียมปริมาณไม่พอเพียง และการเกิดร่วมกับการไม่ได้ใช้งาน (disuse osteoporosis) และการไม่ได้ออกกำลังกายทำให้เกิดภาวะกระดูกโปร่งบางขึ้น

พยาธิสภาพ

กระบวนการสร้างกระดูก (Bone Deposition) และสลายกระดูก (Bone Resorption) เป็นกระบวนการที่เกิดบริเวณผิวกระดูก ด้วยเหตุนี้ กระดูก Trabecular และ Cancellous ซึ่งมีพื้นที่ผิวมากกว่ากระดูก Cortical จึงพบพยาธิสภาพได้บ่อยกว่า กระดูก Trabecular เหล่านี้จะบางลงและห่างกันออกไป กระดูกที่มี Trabecular bone และ Cancellous bone มาก ๆ เช่นกระดูกสันหลัง ส่วน Metaphyses ของกระดูกแขนขาจึงเกิดภาวะกระดูกโปร่งบาง เพราะและหักง่ายขึ้น เช่น กระดูกสันหลังหักยุบ กระดูกสะโพกหัก กระดูกข้อมือ และต้นแขนหัก เป็นต้น กระดูกสันหลังที่หักยุบทำให้หลังค่อมและตัวเตี้ยลง

อาการและอาการแสดง

อาการของผู้ป่วยกระดูกโปรงบางมักเริ่มด้วย อาการปวดหลังเป็น ๆ หาย ๆ และเป็นเรื้อรัง ซึ่งอาจเกิดจากกระดูกสันหลังหักยุบแบบ Microscopic fracture ตัวเตี้ยลง ทำงานได้น้อยลง ถ้ากระดูกสันหลังยุบมาก ๆ อาจทำให้มีอาการปวดและทำงานได้ลดลง

ภาพเอกซเรย์มักพบกระดูกบางลงโดยทั่วไป กระดูกสันหลังอาจพบการหักยุบแบบ Wedge shape หรือ Biconcave shape การวัดความหนาแน่นกระดูก (Bone Densitometry) ทำได้โดยใช้วิธีการเอกซเรย์เรียกว่า Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) วิธีการนี้สามารถวัดความหนาแน่นของกระดูกในบริเวณต่าง ๆ ออกมาเป็นหน่วยกรัมต่อตารางเซนติเมตร การวัดความหนาแน่นกระดูกเพื่อการวินิจฉัย การติดตามผลการรักษาและประมาณความเสี่ยงต่อการหักของกระดูกโดยพบว่าเมื่อความหนาแน่นของกระดูกลดลง 1 Standard Deviation ความเสี่ยงต่อการหักของกระดูกเพิ่มขึ้น 2 เท่า เมื่อเทียบกับกระดูกของคนวัยหนุ่มสาว

การตรวจแคลเซียม ฟอสฟอรัสและ Alkaline Phosphatase ในเลือดมักพบว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ อย่างไรก็ตามควรเจาะเลือดเพื่อให้การวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะ Osteomalacia

แนวทางการรักษา

ก่อนเริ่มการรักษาแพทย์ควรต้องให้การวินิจฉัยให้ถูกต้อง ประเมินความรุนแรงและวางแผนการรักษา วัตถุประสงค์หลักของการรักษาก็เพื่อป้องกันการสูญเสียกระดูกเพิ่มขึ้น การเพิ่มความหนาแน่นกระดูกเพื่อย้อนสภาพกระดูกโปรงบาง มักทำให้สำเร็จได้ยากมาก ในปัจจุบันนี้มียาที่ใช้ในการดูแลรักษาภาวะกระดูกโปรงบางมากมาย ได้แก่ ฮอร์โมนเอสโตรเจน Anabolic Hormone ยา Bisphosphonate ฮอร์โมน Calcitonin วิตามินดี แคลเซียม และเกลือฟลูออไรด์ ยาต่าง ๆ เหล่านี้ต้องใช้ในขนาดที่พอเหมาะ หากใช้ในปริมาณมากเกินไป อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงได้ ดังนั้นการใช้ยาเหล่านี้ควรอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์

การให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นการรักษาที่ได้ผลดีมากเมื่อต้องการทดแทนฮอร์โมนในวัยหมดประจำเดือน (Hormonal Replacement Therapy : HRT) การให้แคลเซียมจำเป็นทั้งสำหรับการรักษาและป้องกันภาวะกระดูกโปรงบาง ฮอร์โมน Calcitonin สามารถลดการทำงานของเซลล์ Osteoclast ทำให้การสลายกระดูกลดลงได้ อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันนี้พบว่ายาในกลุ่ม Bisphosphonate เช่น Alendronate สามารถลดการทำงานของเซลล์ Osteoclast ได้ผลดีมาก และอาจทำให้กระดูกหนาขึ้น และลดความเสี่ยงต่อภาวะกระดูกหักได้ การให้ยาในกลุ่มวิตามินดี และกลุ่ม Metabolite ของวิตามินดี สามารถช่วยรักษาภาวะกระดูกโปรงบางและภาวะ Osteomalacia ได้ ทั้งนี้ต้องให้ร่วมกับแคลเซียมหรือได้รับอาหารที่มีแคลเซียมเพียงพอ นอกจากการให้ยาแล้ว การออกกำลังกายที่มีการลงน้ำหนักที่ยังช่วยป้องกันภาวะ disuse osteoporosis ทำให้กล้ามเนื้อแข็งแรงขึ้น กระดูกแข็งแรงขึ้นและป้องกันการล้มที่ทำให้กระดูกหักได้