METASTATIC CALCIFICATION DUE TO VITAMIN D HYPERSENSITIVITY

แพทย์หญิง รำไพ ศรีพิพัฒน์ พ.บ.,
แผนกอายุรศาสตร์ ร.พ. จุฬาลงกรณ์

Pathologic calcification[1] นั้นพบได้ในกรณีต่อไปนี้

1. กรณีที่มี abnormal high serum Calcium และ Phosphorus

2. กรณีที่มี local tissue damage

พวกที่ 1 นี้เรียกว่า Metastatic calcification ต่างกับพวก 2 คือ เป็น calcification ที่เกิดขึ้นกับ normal tissue ซึ่งอาจเป็น subcutaneous tissue, periarticular tissue, wall of blood vessel, heart, pancreas, lung, kidney ที่ glomerular capsule และ tubule ซึ่งได้รับชื่อพิเศษว่า nephrocalcinosis พวกที่มี local tissue damage นี้เรียกว่า Dystrophic calcification พวกนี้มี serum Ca และ P ปกติ แต่ตำแหน่งที่จะมี calcification ต้องได้รับ injury หรือมี degenerative change มาก่อน เช่น calcification ที่ kidney tumour, calcification ที่ renal tubule following mercurial poisoning, calcification ใน scleroderma ก็จัดอยู่ในพวก dystrophic calcification เพราะ Ca ไป deposit ในที่ๆ มี abnormal collagen

รายงานคนไข้ต่อไปนี้จัดเข้าไว้ในพวก metastatic calcification ซึ่งสาเหตุจะได้กล่าวในตอนหลัง

รายงานคนไข้

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 60 ปี อาชีพทำนาและค้าขาย รับไว้ใน ร.พ. ตั้งแต่วันที่ 22 ก.ค. 2503 อยู่ใน ร.พ. เป็นเวลา 35 วัน มา ร.พ. ด้วยอาการสำคัญ คือ ขาชาทั้งสองข้าง 9 เดือน ปวดกระดูกเชิงกรานมา 3 เดือน

ประวัติปัจจุบัน

6 ปีก่อน เท้าซ้ายตกหลุม ไม่มีแผลต่อมาตรงนั้นเป็นไตแข็งค่อย ๆ โต

3 ปี รู้สึกมีกระดูกโป่นขึ้นที่ใต้เข่าขวาระหว่างนี้ผู้ป่วยแข็งแรงดีจนกระทั่ง

9 เดือนก่อนมา ขณะถีบรถรู้สึกชาและหนักขา เดินไม่ค่อยถนัด ได้ซื้อยา vitamin B และ calcium มากิน อาการ

ไม่ทุเลา จึงไป ร.พ. แพทย์ว่าเป็นโรคเหน็บชา ได้ฉีดยาให้ เมื่อผู้ป่วยกลับมาอยู่บ้านคงฉีด vitamin B และ Ca เองอีกประมาณอาทิตย์ละ 2-3 ครั้ง และผู้ป่วยพยายามบำรุงตัวด้วยการกินนมวันละ 2-3 แก้ว ไข่วันละ 2 ฟอง ทุกวันตลอด 3 เดือน อาการก็ไม่ทุเลา

6 เดือนก่อนมา ได้ไปอยู่รักษาตัวที่ ร.พ. Mc.Comick ได้รับการฉีดยาและคงบำรุงตัวเหมือนเดิมอยู่ 11 วัน ก็กลับมารักษาต่อที่บ้าน

3 เดือน อาการชามากขึ้นจนถึงระดับสีข้อ และตึงหน้าขาทั้งสองข้าง เดินไม่สะดวกยิ่งขึ้น ปวดบริเวณเชิงกราน กลั้นอุจจาระไม่ค่อยได้ ปัสสาวะเป็นปกติ

15 วันก่อนมา เนื่องจากผู้ป่วยถูกไฟไหม้ จึงลงมารักษาตัวที่กรุงเทพฯ

ผู้ป่วยฐานะดี บำรุงร่างกายอยู่เสมอ โดยกินนมข้น นมผง และไข่ เป็นเวลากว่า 10 ปี

ตรวจร่างกาย

ความดันโลหิต หายใจ ชีพจร อุณหภูมิ ปกติ

ใต้เข่าขวา และตรงข้อศอก ทั้ง สอง ข้าง คลำได้เป็นกระดูกโปนออกมาไม่เจ็บ และที่เหนือข้อเท้าซ้าย ทางด้านหลัง มีก้อนแข็งเป็นไตขนาด 2×3 ซ.ม.

ระบบประสาท Cranial nerve ปกติ

diminish sensation ทุกชนิดตั้งแต่ระดับ T 12 ลงมา

deep reflexes ของมือและแขนปกติ knee jerk และ ankle jerk ไวเท่ากันทั้งสองข้าง

มี urgency of urination & defication

ตรวจทางห้องทดลอง

ฮีโมโกลบิน 12 gm% เม็ดเลือดแดง 4.03 ล้าน, เม็ดเลือดขาว 7250 P. 74% L. 26%, น้ำไขสันหลังใส ไม่ block, pandy บวก, เซลล์ 15 ตัว, โปรตีน 115 mg% Wasserman & kahn negative, ปัสสาวะใส ความถ่วงจำเพาะ 1009 เป็นกรด มีเม็ดเลือดขาว 2-3 ตัว sulkowitch test^{3} (ซึ่งแสดงว่ามี high Ca excreation) N.P.N. 31 mg % Ca 13.3, 12.5, 14 mg, P 3.6%, alkaline phosphatase 7.5 B.U., acid phosphatase 0.1 S.U. Na 136.2, K 4.25, mEq/L. sugar 102 mg% PSP ปกติ, creatinin clearance 88.8 cc/min., phosphate clearance 17.1 cc/min., urinary calcium excreation 1.316

gm./day, control 0.14 gm./day ไม่มี band keratophaty (ดูโดย slit lamp)

เอ็กซเรย์

Increased calcification in the bones, ligaments and increased density of the kidneys, liver and speen. Myelography shows arrest of contrast at level of T_{11}

อภิปราย

Metastatic calcification นั้นพบได้ในคนไข้ที่มี hyperparathyriod function ก็ได้ หรือมี normal parathyriod function ก็ได้

พวก Hyperparathyriod function อาจเป็น

ก. Primary hyperparathyriodism โดยตรงของมันเองทำให้มี hypercalcemia และ hypercalcuria[2] เมื่อมี hypercalcuria อยู่นาน ๆ จะทำให้มี renal calcinosis[3] ซึ่งมักร่วมด้วย pyelonephritis แล้วตามด้วย impairment ของ renal function ตามมา ซึ่งทำให้มี retention of phospate ดังนั้นระยะหลังจะมีทั้ง hypercalcemia และ hyperphosphatemia Ca & PO_4 จะ over-saturate ในเลือด จึงไป deposite ตาม organ ต่าง ๆ

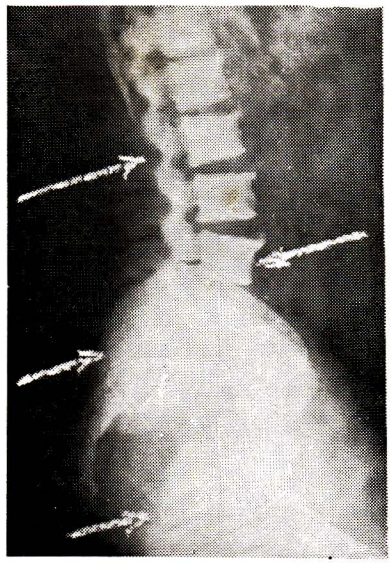
ข. Secondary hyperparathyriodism เกิดจากมี chronic renal insufficiency ทำให้ excretion ของ PO_4 จาก glomeruli น้อยลง จึงมี PO_4 retention ซึ่งจะไป stimulate parathyriod gland ทำให้เกิด hyperplasia[4] จึงมี demineralization ของกระดูกมากขึ้น ซึ่งต่อมาจะมี hypercalcemia ด้วย

ทั้งสองสภาวะนี้ ถ้าเป็นนาน ๆ แยกออกจากกันได้ยาก และต่างก็ทำให้เกิด vicious cycle คือเมื่อ renal failure มากก็จะมี PO_4 retention มากขึ้น มี hyperplasia ของ parathyriod gland มากขึ้น serum Ca ก็ยิ่งสูงขึ้น

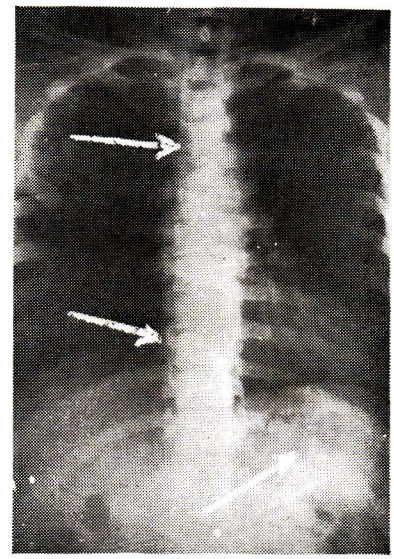
พวก normal parathyriod function เกิดเนื่องจากมี over supply ของ Ca และ P ซึ่งมีสาเหตุมาจาก

ก. Endogeneous source พบได้ใน massive destructson ของกระดูกโดย bone invasive diseases[5,6] ได้แก่ metastatic cancer, sarcoidosis เป็นต้น

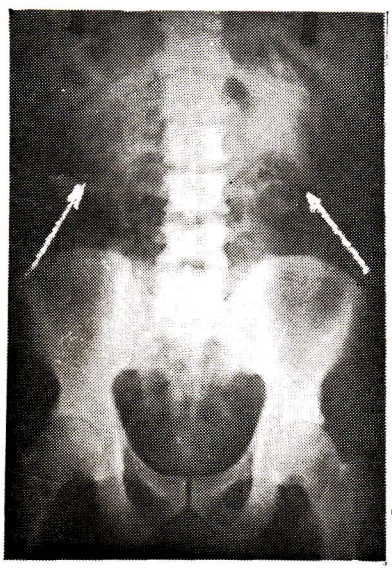
ข. Exogeneous sourse พบในพวก vitamin D_2 poisoning และ excessive Ca intake hypervitaminosis D_2 มักเกิดขึ้นกับพวกที่ใช้ vitamin D_2 ในการรักษา



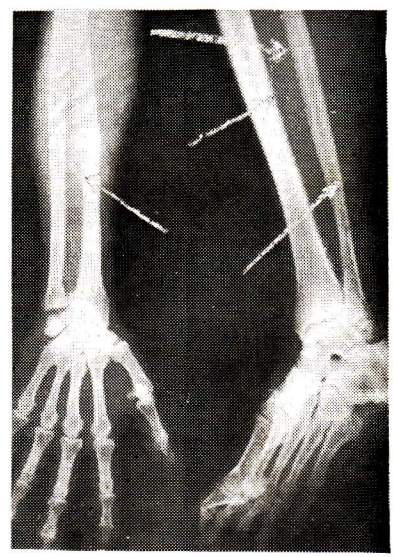
Increased bone density of spine & pelvis



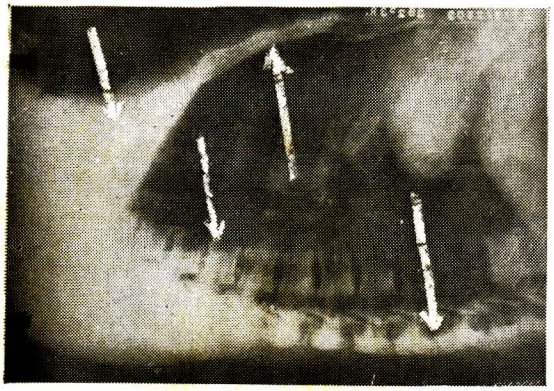
Increased bone density of spine & ribs



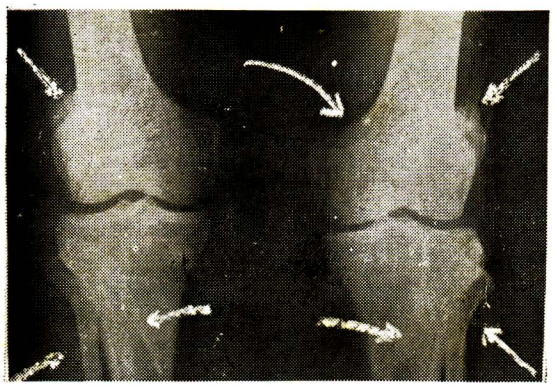
Generally increased bone density & Increased kidney density



Generally increased density of the bones of extremities & exostosis and increased periosteal calcification along the site of muscular attachment



Increased bone density of spine & thoracic cage



Increased bone density of the knee & Calcification at the site of muscular attachment

psoriasis, arthritis tetany, trichinosis, acne นาน ๆ

ส่วนพวกที่มี excessive Ca intake นาน ๆ นั้น ทำให้มี metastatic calcification เกิดเป็น sydrome เรียกว่า "Milk alkaline sydrome"(7) มักเกิดในรายที่รักษา peptic ulcer โดย alkali และนมเป็นจำนวนมาก อยู่เป็นเวลานาน

พวก sacoidosis นั้นเกิด hypercalcemia เข้าใจว่าเนื่องจากมี hypersensitive ต่อ vitamin D(8)

สำหรับคนไข้รายนี้มี serum Ca สูงกว่าปกติ และมี abnormal calcification ตาม soft tissue ซึ่งไม่ใช่ที่ ๆ ได้รับ trauma มาก่อน เช่น ตับ ม้าม ไต soft tissue รอบ ๆ joint จึงเข้ากับ metastatic calcification ไม่ใช่ dystrophic calcification คน ๆ นี้บางแห่งมี dystrophic calcification เช่นตรง tendon of achillis ของเท้าซ้าย เพราะมีประวัติ trauma ตรงส่วนนั้น

ในการพิเคราะห์แยกหาสาเหตุของ metastatic calcification ขั้นแรกต้องแยกว่าเป็นจาก hyperparathyroidism หรือเปล่า คนไข้คนนี้มีระดับของ serum PO_4 ไม่ต่ำจึงไม่เข้ากับ primary hyperparathyroidism และไม่มีอาการของ chronic uremia N.P.N. ปกติ P.S.P. test ก็ปกติ จึงไม่เข้ากับ secondary hyperparathyroidism จากเอ็กซเรย์ไม่มี evidence of demineralization ของกระดูก แต่กลับมี increase density และเมื่อทำการทดลองหา tubular reabsorption

of phosphate พบว่าไม่เข้ากับ hyperparathyroidism ซึ่งต้องได้ tubular reabsorption of PO_4 ต่ำกว่า 80% ดังนั้นจึงสามารถแยกเอา hyperparathyroidism ออกไปได้

สาเหตุที่อาจจะเป็นไปได้ก็คือ ได้รับ Ca และ P มากเกินไป ซึ่งเราก็สามารถแยกพวก invasive bone disease ออกไปได้อีก เพราะไม่มี characteristic lesion หรือ extensive bone destruction ปรากฏให้เห็นโดยเอ็กซเรย์

สำหรับเหตุจาก excessive Ca intake นั้น จากประวัติผู้ป่วยได้รับแคลเซียมมาก ซึ่งเราไม่สามารถจะกะจำนวนได้ก็จริง แต่คิดว่าไม่มากพอที่จะทำให้มี metastatic calcification ได้ เพราะตามรายงานต่าง ๆ ที่เคยเป็นมา คนไข้ต้องได้รับแคลเซียมวันละประมาณ 5 กรัม ซึ่งมากกว่าจำนวนซึ่งควรได้รับต่อวันถึง 5 เท่าติดต่อกันเป็นปี ๆ ซึ่งจะพบได้ในคนไข้ที่เป็น peptic ulcer ที่ได้รับนมและ alkali อยู่เป็นเวลานาน รายเช่นนี้ต้องไม่มี hypercalcuria และ osteoporosis ด้วย

สำหรับเหตุจาก vitamin D intoxication นั้นจะเกิดอาการขึ้นได้ เมื่อคนไข้ได้รับ vitamin D อย่างน้อย 150,000 ยูนิตต่อวัน[9] หรือพวก irradiated ergosterol 100 เท่าของ therapeutic dose[10] และได้รับอยู่เป็นเวลานาน จึงจะทำให้มี hypercalcemia เนื่องจาก vitamin D ไปเพิ่ม absorption ของแคลเซียมจากลำไส้[11] และจะมี hyperphosphatemia ด้วย เพราะ high serum Ca จะไป depress parathyroid function ทำให้มี reabsorption of PO_4 จากไตมากขึ้น[12] และลด resorption ของกระดูกด้วย

คนไข้ของเราได้รับวิตามินดีเพียงประมาณ ร้อย กว่า เม็ด ตลอด เวลา ที่ป่วยนอกนั้นได้รับวิตามินรวม ดังนั้น วิตามินดีที่ได้รับคงไม่ถึง toxic level เพราะฉะนั้นเหตุผลที่จะคิดว่าสาเหตุของ metastatic calcification ในคนไข้คนนี้เกิดจาก hypervitaminosis D ก็ไม่เพียงพอ

เหตุที่ควรจะเป็นไปได้ ก็คือ คนไข้มี hypersensitive ต่อวิตามินดี บวกกับมี excessive supply of Ca เพราะคนไข้ได้แคลเซียมเป็นจำนวนสูงพอควรอยู่เป็นเวลานาน อีกประการหนึ่งคนไข้เป็นชาวนา มีโอกาสได้รับแสงแดดมาก ย่อมจะมีวิตามินดีสร้างขึ้นในร่างกายมากด้วย ซึ่งเมื่อเขามี hypersensitive ต่อวิตามินดี อันนี้เองเป็นสาเหตุของสภาวะการณ์นี้

คนไข้ที่ metastatic calcification น้อยรายที่จะไปหาแพทย์ด้วยเรื่อง abnormal calcification อาการสำคัญที่จะพาคนไข้ไปมักเป็นอาการของ renal insufficiency เนื่องจากมี nephrocalcinosis, renal calculi นาน ๆ เกิด chronic uremia มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย ซึม ปัสสาวะบ่อย กินน้ำมาก และ renal complication นี่เองเป็นเหตุตายของ metastatic calcification มากรายด้วยกัน

สำหรับ prognosis ของคนไข้คนนี้เพราะจากอาการที่นำคนไข้มาหาเราก็บอกได้ว่าเป็น mild case แสดงว่ายังไม่มี extensive renal calcification เพราะ serum P_4 ไม่สูง, N.P.N. ไม่สูง ถ้าเราให้คนไข้กินอาหารที่มีแคลเซียมน้อยลง งดวิตามินดี และ พยายามไม่ให้โดนแสง แดดมาก ๆ แคลเซียมที่ abnormal deposite ตามอวัยวะต่าง ๆ อาจค่อย ๆ ถูก resorb ไปได้ในเวลาไม่ช้านัก เพราะมีผู้รายงานแล้วว่า metastatic calcification ใน milk alkaline syndrome และ hypervitaminosis D จะ resorb ไปได้ในเวลาหนึ่งปีหลังหยุด high calcium intake และวิตามินดี โดยเฉพาะที่ subcutaneous และ articular tissue แต่ที่ renal tissue นั้น irreversible.

ขอขอบคุณแผนกรังสีวิทยา และ สรีระวิทยาที่ได้ให้ความร่วมมือ

---

1. Vaughan J.H., Sosman, M.C., Kinney, T.D. Nephrocalcinosis. Am. J. Roentgenol, 58:33, (1947)
2. Albright, F. and Reifenstein, E.G. Jr. The parathyroid glands and metabolic bone disease. Baltimore, 1948. Williams & Wilkins Co.
3. Parsons, W.B. Result of operation for hyperparathyroidism. Bull. New York Acad. Med., 25:285-297, (1947)
4. Ballin, D.E. and Gerskwin, B.S. hyperparathyroidism with renal insufficiency. Am. J.M.Sc., 190:519, (1935)
5. Swyer, A.J. Berger, J.S., Gordon, H.M. and Laszlo, D. hypercalcemia in osteolytic metastatic cancer of the breast. Am. J. Med., 8, 724-732, (1950)
6. Hypercalcemic uremia with nophrocalcinosis due to carcimatosis. Lancet, 1951, 1, 886
7. Burnett, C.H. Commons, R.R. Albright, F. and Howard, J.C. Hypercalcemia without hypercalcuria or hypophosphatemia, calcinosis and renal insufficiency. New England J. Med. 240:787-794, (1949)

8. Scadding, J.G. Brit. Med. J., 1, 745, (1950)
9. Freeman, S., Rhodas, P.S., Yeager, L.B. J. Am. M. Ass., 130:197, (1946)
10. Malean, F.G. Activated sterols in the treatment of parathyroid insufficiency. J.A.M.A. 117:609:619, (1941)
11. Albright, F. and Sulkowitch, H.W. The effect of vitamin D_2 on calcium and phosphorusmetabolism. J. Clin. Investigation, 17:305-315, (1938)
12. Harrison, H.E. and Harrison, H.C. The renal excretion of phosphate in relation to the action of vitamin D and parathyroid hormone. J. Clin. Investigation, 20:47-55, (1941).