

## گزارش مواردی از بیماری رنال توبولر اسیدوز با تظاهرات عصبی

دکتر مجید غفارپور، استادیار بخش بیماری‌های مغز و اعصاب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران  
دکتر قربانعلی نژاددهقان، استادیار گروه بیماری‌های داخلی و نفرولوژی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران  
دکتر محمد حسین حریرچیان، دستیار رشته بیماری‌های مغز و اعصاب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران

### REPORTS OF CASES OF RENAL TUBULAR ACIDOSIS WITH NEUROLOGIC SYMPTOMS

#### ABSTRACT

Proximal weakness specially in extremities is a common neurologic symptom of patients, for which the physician should consider toxic, metabolic, infectious and paraneoplastic diseases affecting muscular system as well as primary myopathies. Osteomalacia is one of the most common considerations which is treatable but disabling as its natural course. Osteomalacia is the most often due to VITD or calcium deficiency but work up is necessary to find other primary defects that cause this disease. Renal tubular acidosis is one of these primary defects and osteomalacia secondary to it does not respond to classic treatment of osteomalacia, so specific management is necessary.

In this article we report six patients who have been referred to the clinic of neurology of Imam Khomeini Hospital since 1370 to 1374 with proximal weakness for whom RTA has been diagnosed.

### چکیده

ضعف قسمت‌های ریشه‌ای (Proximal) اندامها بخصوص اندامهای تحتانی از شکایات شایع بیماران مراجعه کننده به درمانگاه های مغز و اعصاب است. در این بیماران علاوه بر در نظر گرفتن بیماری‌های اولیه عضلانی و بیماری‌های متابولیک، توکسیک، عفونی یا پارانتوبلاستیک منجر به درگیری عضلات باید به یکی از بیماری‌های شایع، قابل درمان و در عین حال ناتوان کننده (در صورت عدم درمان) یعنی استئومالاسی دقت شود. پس از تشخیص استئومالاسی نیز بررسی های اولیه در مورد اختلالات منجر به این بیماری علاوه بر کمبود کلسیم یا ویتامین D که شایع ترین علت

است، ضروری است. از علل استئومالاسی، اسیدوز توبولر کلیوی (RTA) از آن جهت اهمیت دارد که معمولاً به درمان مرسوم استئومالاسی پاسخ چندان نمی‌دهد و اقدامات درمانی اختصاصی لازم است.

در این مقاله شش مورد از این بیماران که در طی ۴ سال (۷۴ - ۱۳۷۰) با شکایت اصلی ضعف ریشه اندام به بخش مغز و اعصاب بیمارستان امام خمینی مراجعه کرده و برای آنها RTA تشخیص داده شده است، معرفی میشوند.

#### مقدمه

یکی از شایع ترین بیماران مراجعه کننده به درمانگاههای مغزو

به پوکی استخوان و در نتیجه اختلالاتی مثل تغییر شکل استخوانی و شکستگی های پاتولوژیک میشود. در نرومی استخوانی کودکان، به علت اختلال در استخوانهای در حال رشد و صفحات رشد کننده اپی فیزی اختلال رشد نیز عارض میگردد. درد و حساسیت در لمس (Tenderness) در استخوانهای این بیماران احتمالاً به علت شکستگی های کوچک (microfractures) می باشد. در مراحل کمی پیشرفته این بیماری معمولاً در جاتی از ضعف عضلانی ریشه ای بیشتر در ادم تحتانی وجود دارد. این ضعف ممکن است ناشی از درد در زمان حرکت اندامها باشد. هیپوپاراتیروئیدسم ثانویه ناشی از افزایش فسفر نیز می تواند عامل ایجاد کننده میوپاتی از نوع وابسته به غدد درون ریز باشد. علاوه بر ضعف عضلانی، کاهش تونوس عضلانی نیز وجود دارد. در عین حال رفلکس های تاندونی نیز ممکن است بارز (brisk) باشد سه علامت اصلی (irriad) درد استخوانی، ضعف عضلات پروگزیمال و رفلکس های بارز برای استئومالاسی می تواند جنبه تشخیصی داشته باشد (۲). در عین حال درد عضلانی وجود ندارد (۴) عضلات گردن نیز می توانند درگیر باشند ولی درگیری عضلات مربوط به هسته های قسمت تحتانی ساقه مغز (بولبر) یا چشمی (اکولر) گزارش نشده است. (۴) از نظر آزمایشگاهی در نوع شایع استئومالاسی (در اثر فقر تغذیه ای یا اختلال در ساخت و ساز درونی ویتامین D) معمولاً کاهش ۲۵ هیدروکسی کوله کلسیفرول (ویتامین D ۱ هیدروکسیله) وجود دارد. اگرچه بر اثر این کاهش به علت وابستگی هورمون پاراتورمون به ویتامین D می تواند سبب هیپوکلسمی شود، ولی در اثر هیپوپاراتیروئیدی ثانویه ای که ایجاد می شود کلسیم ممکن است در حدود طبیعی باشد. بنابراین کلسیم در استئومالاسی طبیعی یا کمتر از طبیعی است. همچنین در اثر هیپوپاراتیروئیدسم ثانویه، هیپوفسفاتی در نوع شایع استئومالاسی وجود دارد. البته در انواعی از استئومالاسی مثلاً متعاقب نارسائی مزمن کلیه، هیپوفسفاتی وجود دارد. در این بیماری آلکالین فسفاتاز که وظیفه قلیایی کردن محیط برای رسوب املاح در استخوان و عمل استئوبلاست ها را به عهده دارد نیز بالا میرود. هر چند حتی در موارد شدید استئومالاسی خصوصاً در زمینه بیماریهای کلیه ممکن است آلکالین فسفاتاز طبیعی یا کمی بالا باشد. در این موارد معمولاً با شروع درمان میزان آلکالین فسفاتاز افزایش می یابد. علیرغم کاهش ۲۵ هیدروکسی کوله کلسیفرول، به علت اثر تحرکی پاراتورمون ساخت و ساز ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی کوله کلسیفرول در کلیه افزایش می یابد و لذا ممکن است میزان سرمی آن طبیعی باشد. کراتین فسفو کیناز (CPK) در این بیماران طبیعی یا کمی بالاتر از مقدار طبیعی است.

از نظر تصویر برداری پوکی استخوانها (varefaction) و ایجاد شکستگی های کاذب، معمولاً عمود بر سطح استخوان به اندازه چند میلی متر تا چند سانتی متر خصوصاً در ناحیه گردن استخوان ران لگن (خطوط رادیوسنت Looser-milkman) از صفات مشخصه (characteristic) قرار دارد.

در الکترومیوگرافی مثل دیگر موارد میوپاتی پتانسیل های عمل

اعصاب، مبتلایان به ضعف ریشه ای اندامها - Proximal weak ness) می باشند. شکایات شایعی که بیماران اظهار می کنند مشکل بلند شدن از وضعیت نشسته، اختلال راه رفتن و مشکل در بالا رفتن از پله ها است. در هنگام معاینه راه رفتن شبیه اردک (waddling) به خوبی می تواند دلیل بر درگیری عضلات ریشه ای در اندام تحتانی باشد. گرچه موارد نادری از بیماران مبتلا به نوروپاتی از حمله گیلن باره، پلی نوروپاتی دمیالینیتیواتهابی مزمن (CIDP) نوروپاتی پورفیزیک، نوروپاتی در جریان دیفتری، گونه ای از بیماری شارکو ماریتوت، نوروپاتی همراه با هیپوگلیسمی و بعضی نوروپاتی های توکسیک ممکن است خود را با ضعف بیشتر در ریشه اندامها نشان دهند ولی وجود ضعف ریشه ای بیش از هر چیز میوپاتی را مطرح می کند. وجود یا عدم نشانه ها (Symptoms) یا علامت فیزیکی (Signs) درگیری حسی و معاینه رفلکس های وتری عسقی و همچنین بررسی آنزیم های عضلانی، استحانات الکتروفیزیولوژیک و نمونه برداری می توانند به افتراق کمک کنند. وقتی تشخیص میوپاتی مطرح شد معمولاً در وهله اول توجه به دیسترونی های عضلانی پلی میوزیتها، میوپاتی ناشی از میاستنی گراو یا میوپاتی های مادرزادی معطوف میشود. ولی در کنار این تشخیص ها، حتماً به مواردی مثل پلی میوزیت های عفونی، میوپاتی های متابولیک ارثی، میوپاتی های متابولیک ناشی از اختلالات غدد درون ریز و میوپاتی های دارویی نیز توجه می شود. علاوه بر تمام این موارد توجه به یکی از بیماری هایی که از جهت شیوع، قابل درمان بودن و ناتوان کننده بودن در صورت عدم درمان اهمیت حیاتی دارد، یعنی استئومالاسی، ضروری است. این اهمیت در حدی است که توصیه می شود در هر بیمار مبتلا به ضعف ریشه ای بررسی های اولیه از جهت این بیماری (کلسیم، فسفر، آلکالین فسفاتاز) انجام شود. متأسفانه موارد متعددی دیده میشود که این بررسی های اولیه مورد غفلت قرار می گیرد و بیمار مدتها تحت عنوان بیماری های دیگر و به طور شایع دیسترونی عضلانی مورد پیگیری (follow up) قرار می گیرد. علل اصلی میوپاتی ها به شرح زیر میباشد:

دیسترونی های عضلانی، پلی میوزیتها و درماتومیوزیتها؛ ایدیوپاتیک، عفونی، انکلوژیون بادی میوزیت، پاراتیروئید، میوپاتی میاستنیک، میوپاتی های مادرزادی یا کونژنیتال (شامل میوپاتی میتوکندریال)، میوپاتی های ناشی از بیماریهای متابولیک ارثی (ذخیره گلیکوژن، ذخیره چربی)، میوپاتی های ناشی از اختلالات غدد درون ریز، میوپاتی های توکسیک و دارویی؛ از جمله ناشی از کورتیکواستروئید، سایمتیدین، امین، کلوفیرات، الکل. میوپاتی ثانویه به بیماری های سیستمیک کلاژن و اسکولر، میوپاتی ثانویه به استئومالاسی

## استئومالاسی

در اثر اختلال در رسوب املاح لازم برای استخوان سازی در بافت زمینه ای استخوان، استئومالاسی بوجود می آید. این امر منجر

منیرالزاسیون استخوانی می‌شود. کاهش فسفر از علل دیگر استئومالاسی است. در این موارد کاهش ویتامین وجود ندارد و استئومالاسی نیز به درمان با ویتامین پاسخ نمی‌دهد (استئومالاسی مقاوم به درمان). این حالت به هنگام سوء جذب مثلاً در مصرف طولانی اثنی اسیدها و یا اختلال ارثی یا اکتسابی باز جذب کلیوی فسفر دیده می‌شود.

از جمله علل اختلال باز جذب کلیوی فسفر می‌توان به سندرم فانکونی (Fanconi) و RTA اشاره نمود.

### اسیدوز توبولر کلیوی (RTA)

دفع خالص اسید از ادرار را می‌توان در فرمول زیر مورد بررسی قرار داد که در آن دفع خالص اسید قابل اندازه‌گیری (Titrable Acid) می‌باشد.

$$(NEA) = (NH_4^+ + TA) - HCO_3^-$$
 دفع خالص اسید سه نوع اختلال توبولر در فرمول فوق قابل ذکر می‌باشد.

۱ - در حالت طبیعی کلیه تشخیص می‌دهد که چه مقداری از بی‌کربنات فیلتره شده بایستی با جذب مجدد به بدن برگردد. از این رو اختلال در ادعا خواهی (Reclamation) بی‌کربنات فیلتره شده در لوله‌های پروگزیمال منجر به دفع بیش از حد بی‌کربنات می‌شود. (Proximal RTA) ۲ - نقص در دفع کلیوی  $NH_4^+$ : بطور طبیعی چند روز پس از برقرار شدن اسیدوز متابولیک روزانه بیش از ۲۰۰ میلی مول آمونیا از ادرار دفع می‌شود. در اختلال دفع آمونیا این رقم کمتر از ۵۰ میگردد. ۳ - اختلال در دفع اسید قابل اندازه‌گیری (فسفاتها) که عملاً مشکلی ایجاد نمی‌کند. دو نوع اخیر به لوله‌های دیستال مربوط می‌شود.

روش معمول برای تقسیم بندی RTA مطابق جدول شماره ۱ صورت می‌گیرد.

واحدهای حرکتی (MUAP) با زمان کوتاه، دامنه کم و به صورت چند مرحله‌ای (پلی فازیک) بدون شواهدی از فعالیت خودبخودی وجود دارد.

از نظر درمانی در موارد شایع (ناشی از کمبود ویتامین D) تجویز کلسیم و ویتامین D منجر به بهبود می‌گردد. این بهبودی در مورد درد استخوانها و اختلالات آزمایشگاهی، چشم گیرتر و سریعتر است ولی در مورد ضعف و اختلالات تصویری (رادیولوژیک) کندتر است و از چند هفته تا چند ماه طول می‌کشد. (۴)

هر چند در شرایط اقلیمی و فرهنگی و وضعیت تغذیه‌ای در جامعه ما، شایع‌ترین علت استئومالاسی کمبود دریافت یا ساخت و ساز درونی ویتامین D و در وهله بعد سندرم‌های سوء جذب است، ولی همواره باید به علل غیر تغذیه‌ای استئومالاسی نیز توجه شود، چرا که در بعضی موارد از این علل، درمان مرسوم با ویتامین D و کلسیم چندان مؤثر نیست و منجر به ادامه سیر پیشرونده بیماری و گاهی اتلاف زمان می‌شود. از این علل غیر تغذیه‌ای، اختلال در متابولیسم ویتامین D به صورت ارثی (وابستگی به ویتامین D) یا بصورت اکتسابی (مثلاً در اثر مصرف داروهای ضد صرع) اهمیت بالایی دارد. قابل ذکر است که هرگونه اسیدوز مزمن به علت نقش بافوری استخوان در تنظیم اسیدیته سرم نیز منجر به استئومالاسی می‌شود در نارسائی مزمن کلیوی نیز هیپرفسفاتمی ایجاد شد با ایجاد اختلال در متابولیسم ویتامین D و همچنین ایجاد هیپوپاراتیروئیدی ثانویه می‌تواند منجر به استئومالاسی شود. علت دیگر اختلال اولیه در رسوب املاح در استخوان است. این اختلال می‌تواند به علت کمبود ارثی آلکالن فسفاتاز باشد که بطور عادی باید زمینه ساز تولید استخوان باشد. بدیهی است این حالت از مواردی است که استئومالاسی بدون آلکالن فسفاتاز بالاست. درمان بادی فسفاتات در بیماری پاژت (paget) نیز منجر به اختلال

جدول شماره (۱): تقسیم بندی RTA

نوع	تقسیم بندی مصطلح	تقسیم بندی یا توفیز یولوژیک
I	RTA دیستال یا کلاسیک (نوع هیپرکالمیک)	کاهش دفع $NH_4^+$ (اختلال دفع $H^+$ ) بوسیله پمپ ATPase
II	RTA پروگزیمال	کاهش جذب مجدد بی‌کربنات
III	RTA دیستال با دفع بی‌کربنات	؟
IV	نوع هیپرکالمیک	کاهش دفع $NH_4^+$
بقیه	نوع ناکامل RTA	کاهش نهفته دفع $NH_4^+$ یا زیاد بودن $NH_3$

دارند. در دو نوع یاد شده نقص لوله‌ای منجر به چهار خصیصه زیر میگردد:  
اولاً اسیدوز متابولیک ناشی از این بیماریها با شکاف آنیونی

در نوع IV بعلت کمبود آلدسترون و یا مقاومت در مقابل آن ترشح بونهای هیدروژن و پتاسیم در مقابل بازجذب یون سدیم انجام نمی‌شود. انواع I و II در ایجاد استئومالاسی اهمیت بیشتری

قلیائی است و با لافل بطور بارزی اسیدی نمی شود. رابعاً در حالت طبیعی شکاف آنیونی ادراری منفی است (شکاف آنیونی ادراری از فرمول زیر محاسبه میشود  $\Delta = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - \text{Cl}^-$ ). علت منفی بودن آن در فرد طبیعی دفع ۲۰ تا ۴۰ میلی اکی والان آمونیوم در هر لیتر ادرار است که در فرمول فوق منظور نشده است. در اسیدوز متابولیک دفع بیشتر یون آمونیوم شکاف آنیونی ادراری منفی تر (تا ۵۰-) ایجاد می کند و تنها در RTA های I و IV بعلت نقص در دفع ادراری آمونیوم شکاف آنیونی ادراری صفر یا مثبت میگردد.

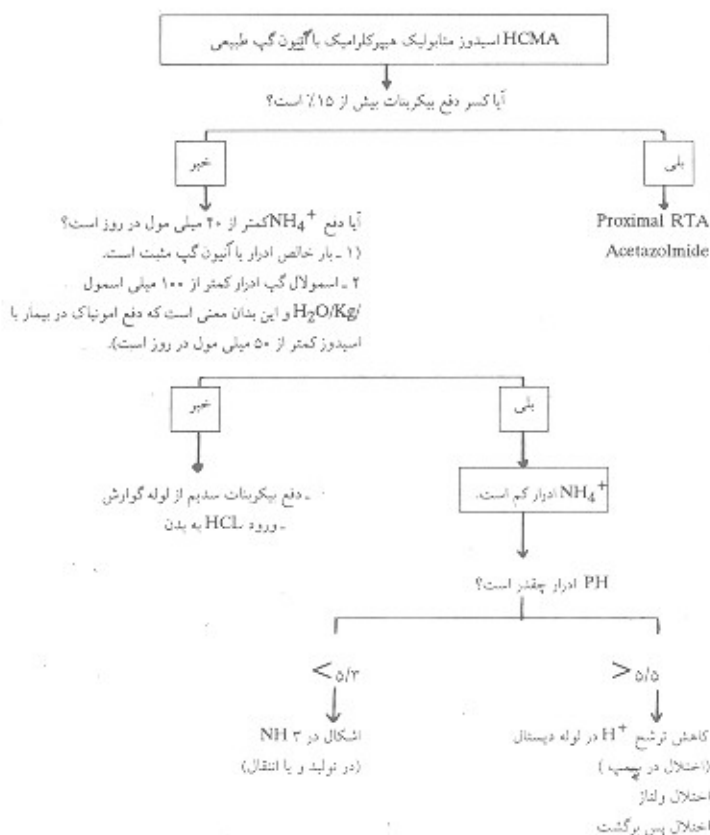
با توجه به نکات فوق بررسی های اولیه در تشخیص RTA در تعیین PH و پتاسیم خون و در مرحله بعدی به افتراق انواع او II می تواند کمک کند. آزمون تشخیصی دیگر تجویز کلرور آمونیوم است که عدم کاهش PH ادرار از حدود ۵/۵ موید تشخیص RTA نوع I خواهد بود. در این آزمون خطر تشدید قابل توجه اسیدوز وجود دارد از ایتر و معمولاً در همه بیماران توصیه نمی شود. از نمودار شماره یک میتوان در تشخیص کمک گرفت. علاقمندان جهت اطلاع بیشتر از نمودار شماره یک می توانند به مراجع Rose و Maxwell مراجعه کنند.

سرم طبیعی همراه است شکاف آنیونی سرم از فرمول  $\Delta = (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) - (\text{Na}^+)$  محاسبه میشود که در حال طبیعی ۵ تا ۱۱ (متوسط ۱۰) میلی اکی والان در لیتر می باشد و بر حسب میزان پروتئین های سرم بویژه آلبومین تغییر می کند.

ثانیاً بر خلاف اغلب اسیدوزهای دیگر که همراه با هیپرکالمی هستند در این دو نوع از RTA معمولاً هیپرکالمی وجود دارد. در نوع I چون تعویض یون سدیم با پتاسیم مرتبط نیست از این رو در ازای کاهش دفع  $\text{H}^+$  یونهای پتاسیم بیشتری دفع میگردد. در نوع II عدم جذب بیکربنات در لوله های پروگزیمال سبب میشود که یونهای سدیم بیشتری همراه بیکربنات به لوله های دیستال برسد و در آنجا با یونهای پتاسیم تعویض شود.

اسیدوز متابولیک همراه با هیپوکالمی فقط در این دو نوع RTA و مواردی چون اسهال اسپیراسیون شده گوارشی، اورتروسیگموتیدوستومی و فیستول پانکراس دیده میشود. درکتواسیدوز دیابتی هم هیپوکالمی وجود دارد ولی شکاف آنیونی سرم بالا است.

ثالثاً بر خلاف اسیدوزهای متابولیک دیگر که ادرار اسیدیته بیشتری پیدا میکند در RTA های یاد شده بعلت نقص توپولی، ادرار



فسفات بیشتری در گلو مروه های کلیوی فیلتره میشود. علاوه بر این با مکانیسم نامشخص بازجذب این یونها نیز در کلیه مختل می شود.

تعادل کلسیم و فسفر در RTA :

در نوع I به علت اثر بافوری استخوان در شرایط اسیدوز، کلسیم و

قابل تجویز هستند. بخشی از بیکربنات در معده با واکنش با یون هیدروژن موجود در ترشحات آن تولید گاز CO<sub>2</sub> می‌کند که با توجه به میزان بالای قلیای تجویز شده بخصوص در نوع II ممکن است عوارضی مثل سوراخ شدن معده را به همراه داشته باشد. میزان قلیای مورد نیاز در نوع I معمولاً حدود ۲ - ۱ میلی اکی والان به ازای هر کیلوگرم وزن در روز است در حالی که در نوع II به علت دفع سریع قلیای تجویز شده از کلیه مقادیر بالاتر یعنی تا ۱۵ - ۱۰ میلی اکی والان به ازای هر کیلوگرم وزن در روز ممکن است باشد. در RTA نوع II ممکن است تجویز موقت کلسیم و گاهی فسفات و ویتامین نیز لازم باشد. از سوی دیگر چون کمبود ویتامین خود میتواند سبب استئومالاسی و RTA نوع II شود، چنانکه ذکر شد در موارد استئومالاسی شدید همراه RTA خفیف نوع II، قبل از تجویز قلیا به عنوان درمان RTA، می‌توان به درمان مرسوم استئومالاسی کمبود ویتامین D مبادرت نمود. با این درمان RTA نیز در صورت ناشی بودن از کمبود ویتامین D بهبود می‌یابد و بیمار احتیاج به درمان طولانی مدت با قلیا نخواهد داشت.

### گزارش بیمار

در طی ۴ سال (۷۴ - ۱۳۷۰) از میان بیمارانی که به علت ضعف اندامها در بخش مغزو اعصاب بیمارستان امام خمینی تهران بستری شدند در ۶ بیمار نتیجه بررسی‌های ایلا به RTA را نشان داده شد. برای تشخیص در تمام بیماران پس از شک بالینی آزمایشات کلسیم، فسفر، پتاسیم، آلکالین فسفاتاز، کراتین فسفو کیناز (CPK) در سرم، فاکتورهای مربوط به اسیدیته خون شریانی (Arterial blood PH gass) ادرار، شکاف آنیونی ادرار و بررسی تصویری سیستم کلیوی از جهت نفروکلسینوز و نفرولیتیاژ انجام شد. برای افتراق انواع RTA از شکاف آنیونی ادراری استفاده شد. تنها در یک بیمار که اسیدوز خفیفی داشت برای این منظور آزمون تجویز کلرور آمونیوم "NH<sub>4</sub>Cl loading" بعمل آمد. در تمام بیماران در مورد تشخیص و شروع درمان از بخش نفرولوژی بیمارستان امام خمینی کمک گرفته شد. خلاصه‌ای از گزارش بیمار در جدول شماره ۲ ذکر شده است.

بیمار اول خانم ص - ت ۱۹ ساله به علت ضعف و درد در اندامها و کمر مراجعه داشته است. بیمار سابقه ۲ نوبت حاملگی داشته است و علائم در زمان حاملگی دوم شروع شده و سیر پیشرونده نیز داشته است. در معاینه، حساسیت، خصوصاً در ستون فقرات کمری - خاجی بارز بود که با توجه به همراهی با ضعف اندامهای تحتانی بیمار با تصور ضایعات نخاعی اکسترا دورال به این مرکز ارجاع شده بود. معاینات عمومی دیگر، وضعییت دماغی (mental status)، معاینه اعصاب جمجمه‌ای و معاینات حسی و مخچه‌ای در این بیمار و همچنین بیماران دیگر طبیعی بود. در معاینه سیستم حرکتی آتروفی واضحی وجود نداشت. تون عضلانی در حدود طبیعی بود. قدرت عضلات ریشه اندام تحتانی ۴/۵، عضلات انتهائی اندام تحتانی ۵/۵ - ۴ و عضلات اندامهای فوقانی

این اختلال همراه با وجود شرایط غیر اسیدی ادرار میتواند باعث رسوب کلسیم و فسفر و ایجاد نفروکالسینوز و نفرولیتیاژ گردد. کمبود سیترات ادرار به علت هیپوکالمی مزید بر علت می‌باشد. همچنین به همین علت استئومالاسی نیز بروز می‌کند ولی این عارضه در این نوع از RTA، معمولاً ضعیف و در حد استئومالاسی همراه با دیگر موارد اسیدوز مزمن است.

در نوع II همراه با اختلال در باز جذب یون هیدروژن در لوله‌های پروگزیمال و در بسیاری از موارد مجموعه‌ای از اختلالات باز جذب در لوله‌های پروگزیمال کلیوی شبیه سندرم فانکونی ایجاد میشود که منجر به آمینوسیدوزی، اوریکوزوری، هیپوکلسیوری و هیپرفسفاتوری میشود.

هیپوکلسیوری در این نوع چندان شدید نیست و لذا نفروکلسینوز و نفرولیتیاژ در آن شایع نمی‌باشد ولی به علت هیپرفسفاتوری قابل توجه، استئومالاسی در نوع II بیماری RTA، به مراتب شایع تر و شدیدتر از نوع I است.

### علل ایجاد کننده و درمان RTA

بعد از تشخیص RTA، به عنوان علت ایجاد کننده ضعف ریشه‌ای توسط ایجاد استئومالاسی، اقدامات تشخیصی نباید به همین مرحله نیز متوقف شود زیرا انواع RTA علاوه بر موارد شایع ایدیوپاتیک (آسپورادیک یا اولیه)، در اثر بیماریهای مختلف می‌تواند ایجاد شود (انواع ثانویه) و گاهی RTA ثانویه اولین مرحله بروز بیماری مزبور است.

از علل ایجاد RTA نوع I علل متابولیک هیپرپاراتیروئیدی اولیه، بیماریهای سیستمیک اتوایمون مثل لوپوس و آرتریت روماتوئید و شوگرن (Sjogren)، هیپاتیت فعال مزمن (CAH) و سیروز صفراوی اولیه (PBC)، علل توکسیک و دارویی (مثلاً متعاقب تجویز لیتیوم یا آموتریپسین B یا مسمومیت با تولوئن) و بیماریهای ارثی مثل مارفان (Marfan) و اهلرلداتلوس (Ehlers-Dantos) قابل ذکر می‌باشند. RAT نوع II نیز می‌تواند نسبت به بعضی بیماریهای ارثی مثل ویلسون (Wilson) گالاکتوزمی، بیماری ذخیره گلیکوژن نوع I یا تیروزینمی (Tyrosinemia) و گاهی بیماریهای اکتسابی سیستمیک مثل شوگرن، میلیوم مولتیپل، آمیلوئیدوزیس، وردپیوند کلیوی، علل توکسیک و دارویی (مثلاً متعاقب تجویز استازولامید) یا تراسیکلین تاریخ گذشته یا مسمومیت با سرب یا جیوه) ثانویه باشد. خود هیپوکلسمی و کمبود ویتامین D نیز به عنوان یکی از علل ایجاد کننده RTA نوع II ذکر شده است. در این موارد البته علیرغم استئومالاسی شدید، اسیدوز نسبتاً خفیف نیز وجود دارد.

درمان در هر دو نوع I و II از RTA، تصحیح اسیدوز با تجویز قلیا است. تصحیح اسیدوز منجر به اصلاح تعادل یونهای دیگر از جمله کلسیم و فسفر نیز می‌شود بهتر است جهت تصحیح هیپوکالمی مقداری از قلیای تجویز شده دارای ملح پتاسیم باشد. بیکربنات و سیترات (که در بدن به بیکربنات تبدیل میشود) هر دو

می‌شد. در معاینات این بیمار قدرت عضلانی در نواحی ریشه‌ای و همچنین در انتهای اندام فوقانی نیز به حد ۴/۵ کاهش یافته بود. آتروفی عضلانی وجود نداشت. بیمار با تشخیص RTA پروگزیمال، با احتمال ثانویه بودن نسبت به استئومالاسی تحت درمان با کلسیم و ویتامین D قرار گرفت. در مراجعه بعدی بعد از ۴ ماه علامت بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی بهبود قابل توجه را نشان می‌داد. لذا سیرتات برای بیمار تجویز نشد.

بیمار ششم خانم ل - ج ۱۴ ساله، به علت ضعف در فعالیت‌هایی مثل ایستادن از حالت نشسته یا شانه کردن سر همراه با پارستزی گهگاهی در انتهای اندامها و درد ریشه اندامها و کمر مراجعه کرده است. بیمار وضعیت تغذیه‌ای مناسبی نداشته است. در معاینات حسی در زمان مراجعه، یافته غیر طبیعی وجود نداشت. کاهش قدرت عضلانی ریشه اندامها باتون و رفلکس‌های وتیری طبیعی مشهود بود.

در این بیمار گرچه آزمایشات انجام شده در تأیید RTA نوع I یا دیستال بود ولی با توجه به خفیف بودن اسیدوز و کاهش خفیف بیکربنات و  $PCO_2$  به بیمار کلسیم و ویتامین D تجویز شد و درمان RTA به پیگیری‌ها و آزمایشات بعدی موکول گردید.

### بحث

در مورد بیماران گزارش شده نکات زیر قابل ذکر است:

- ۱) هر ۶ بیمار مؤنث بوده‌اند در کتب مرجع چنین شیوع جنسی ذکر نشده است این ممکن است به علت محدود بودن موارد بررسی شده باشد که آن را فاقد ارزش آماری می‌کند به علاوه شیوع شرایط زمینه ساز برای استئومالاسی در گروه زنان مثل زایمان‌های متعدد در سنین پایین و شرایط تغذیه‌ای و فرهنگی و اقلیمی دیگر می‌تواند باعث آشکار شدن بیشتر علائم در این گروه جنسی شود.
- ۲) سن بیماران در هنگام مراجعه ۱۲ تا ۲۳ سال (متوسط ۱۶ سال) و فاصله بروز علائم تا ارجاع به این مرکز و تشخیص ۵ ماه تا ۲ سال (متوسط ۱۴ ماه) بوده است.
- ۳) در اغلب بیماران شکایت اصلی ضعف ریشه‌ای بوده است همچنین درد و حساسیت استخوانی نیز در اغلب بیماران کم و بیش وجود داشته است.
- ۴) یکی از بیماران با تشخیص اولیه پلی میوزیت به این مرکز ارجاع و بستری شده بود. دقت در افتراق درد و حساسیت عضلانی از درد و حساسیت استخوانی می‌تواند مانع این اشتباه تشخیص گردد.
- ۵) در یکی از بیماران حملات ضعف گسترده عضلانی سابقه‌ای به مدت ۱۲ ساعت داشته است که با توجه به وجود هیپوکالمی در این بیماران می‌تواند با فلج دوره‌ای هیپوکالمیک قابل توجه باشد. چنین تظاهر بالینی از RTA در این بیمار نادر و جالب توجه است.
- ۶) در یک بیمار حملات پارستزی در اندامها ذکر شده است که می‌تواند به علت زمینه هیپوکالمی در اثر استئومالاسی باشد.
- ۷) در چهار بیمار از ۶ بیمار مورد مطالعه علت استئومالاسی

۵/۵، واکنش وتیری عمقی در اندام فوقانی + ۲، واکنش زانو + ۳ و واکنش مچ پا (آشیل) + ۲ تا + ۳، و راه رفتن بیمار به شکل اردکی فرص کلسیم فوریت باتوجه به آزمایشات انجام شده بیمار با تشخیص استئومالاسی در زمینه RTA نوع I (دیستال) با تجویز روکالترون قرص کلسیم فوریت و سیرتات پتاسیم بیمار مرخص شد. بیمار دوم خانم ز - ع ۱۴ ساله با شکایت ضعف و درد لگن هنگام راه رفتن مراجعه کرده است. بیمار در طول یکسال قبل از مراجعه، مراجعات مکرر پزشکی داشته است و با تشخیص دیستروفی عضلانی به این مرکز ارجاع شده بود. سابقه سل ریوی در حدود ۸ سالگی و یک دوره درمانی ۱ ساله داشته است. در معاینه عصبی ضعف خفیف در حدود ۵/۵ - ۴ در عضلات ریشه‌ای اندام تحتانی وجود داشت تون عضلانی و رفلکسهای وتیری و راه رفتن بیمار طبیعی بود. در مورد این بیمار با توجه به اسیدوز خفیف آزمون "NH<sub>4</sub> Cl loading" انجام شد که  $P_H$  سرم از ۷/۲۵۸ به ۷/۲۳۴ کاهش یافت ولی  $P_H$  ادرار از ۵/۹ کمتر نشد. بیمار با تشخیص RTA نوع I یا دیستال مورد درمان قرار گرفت.

بیمار سوم خانم م - خ ۲۳ ساله، به علت ضعف و درد اندامهای تحتانی همراه درد کمر و با تشخیص اولیه پلی میوزیت در بخش بستری شد. در سابقه از ۴ سال قبل از مراجعه ۳ نوبت حملات فلج شدید در تمام اندامها را ذکر می‌کرد که هر کدام حدود ۱۲ ساعت طول می‌کشیده و بعد از آن قدرت عضلانی به حد قبل از حمله باز می‌گشته است. در معاینات عصبی ضعف ریشه‌ای اندام تحتانی در حد ۴/۵ همراه با کاهش گسترده رفلکس‌های وتیری در حد + ۱ وجود داشت. راه رفتن اردکی بارز بود سونوگرافی از سیستم کلیوی انجام شد که تصویر مشکوک به سنگ را نشان می‌داد. با توجه به حاملگی بررسی بیشتر به بعد موکول شد. بیمار با تشخیص RTA نوع I یا دیستال تحت درمان با روکالترون، کلسیم فوریت و سیرتات پتاسیم قرار گرفت. بعد از حدود ۵ ماه درمان و بهبود نسبی، بیمار خودسرانه داروها را قطع کرد و ۲ ماه بعد از آن با تشدید علائم مراجعه مجدد داشت که تحت درمان قرار گرفت.

بیمار چهارم - خانم ز - ۱۲.۱ ساله به علت اختلال در راه رفتن مراجعه کرده بود. بیمار وضعیت اقتصادی و تغذیه‌ای خوبی نداشت. در شروع بیماری (۵ ماه قبل از بستری) سابقه یرقان را نشان می‌داد که حدود ۲ هفته به طول انجامید و در معاینه کاهش قدرت عضلانی ریشه‌ای اندام تحتانی با تون عضلانی و رفلکس‌های وتیری طبیعی وجود داشت. راه رفتن بیمار به شکل اردکی بود. آزمایشات بیمار RTA را مطرح می‌کرد. بررسی شکاف آنیونی ادراری از ادرار ۲۴ ساعته به علت عدم همکاری بیمار میسر نشد و لذا با احتمال RTA نوع II یا پروگزیمال در زمینه ریکتز ناشی از کمبود تغذیه‌ای با کلسیم و ویتامین D تحت درمان آزمایشی قرار گرفت. بررسی از نظر بیماری ویلسون منفی بود. بیمار هنوز مراجعه مجدد نداشته است. بیمار پنجم خانم م - م ۱۵ ساله، از یکسال قبل از مراجعه دچار ضعف ریشه‌ای اندامهای فوقانی و تحتانی شده بود. درد خفیف استخوانی به صورت منتشر خصوصاً در لگن و ستون فقرات نیز ذکر

مورد با توجه به سن کم و سابقه یرقان، بررسی از نظر بیماری ویلسون (شامل مس و سرولوپلاسمین سرم) انجام شد که منفی بود.

۱۰) گرچه بررسی بیماران مبتلا به استئومالاسی از جهت علل ایجاد کننده (از جمله RTA) ضروری است ولی با توجه به شیوع بیشتر استئومالاسی ناشی از کمبود کلسیم و ویتامین D ضروری است از تشخیص بی مورد (overdiagnosis) که منجر به درمان طولانی مدت می شود احتراز گردد. خصوصاً درد و بیمار مبتلا به RTA پروگزیمال رد این مطالعه با توجه به خفیف بودن اسیدوز در وهله اول به درمان مرسوم استئومالاسی با کلسیم و ویتامین D اکتفا شد که در یکی از موارد که پیگیری میسر بود، تأثیر آن مشخص گردید.

RTA دیستال بوده است در حالی که در کتب مرجع عارضه استئومالاسی برای RTA نوع پروگزیمال شایع تر و شدیدتر ذکر می شود. البته محدود بودن موارد بررسی شده مانع از آن است که بتوانیم برای این میزان شیوع ارزش آماری قائل باشیم.

۸) از چهار مورد مبتلا به RTA دیستال، تنها در یک مورد نفرولتیاز وجود داشت در حالی که در کتب مرجع بر شیوع نفروکلسینوز و نفرولتیاز در انواع دیستال تأکید می شود. عدم عوارض کلیوی لااقل در مواردی ممکن است به علت تشخیص بیماری در مراحل اولیه باشد.

۹) در تمام بیماران از نظر علل ایجاد کننده RTA ثانویه ارزیابی بالینی انجام شد. همچنین آزمایشات اولیه و کم هزینه مانند بررسی از نظر بیماریهای واسکولیتی در تمام بیماران به عمل آمد. در یک

جدول شماره ۲. خلاصه گزارش بیماری

بیمار	جنس	سن (سال)	مدت علائم (ماه)	علامت اصلی	کلسیم mg/۱۰۰ml	فسفر mg/۱۰۰ml	الکالین فسفاتاز (x میزان طبیعی)	پتاسیم meq/۱۰۰lit	PH سرم	بیکربنات سرم	H ادوار	P ادوار	انیون گپ ادوار
اول	مؤنث	۱۹	۱۸	ضعف ریشه‌ای - درد کمر	۹	۱/۷۵	۸	۳	۷/۲۸	۱۷	۸	۶/۲۸	Mg <sup>++</sup> / ۲۸
دوم	مؤنث	۱۲	۱۵	ضعف ریشه‌ای - درد لگن	۶/۹	۳/۷	۷/۵	۳/۵	۷/۲۵۸	۱۵/۵	۷	۷	آزمون CINH <sub>4</sub>
سوم	مؤنث	۲۳	۲۲	ضعف و درد اندامهای تحتانی	۶/۷	۲/۶	۲	۲/۷۴	۷/۲۱۶	۱۳/۵	۷/۱	۷/۱	۰۰/۷
چهارم	مؤنث	۱۲	۵	اختلال در راه رفتن	۸/۹	۳/۱	۱۰	۳/۱	۷/۳۰	۱۵/۵	۶	۶	-
پنجم	مؤنث	۱۵	۱۲	ضعف ریشه‌ای اندامها	۷	۲/۹	۶/۵	۳/۸	۷/۳۱	۱۸	۷	۷	-۳۰
ششم	مؤنث	۱۲	۲۲	ضعف ریشه‌ای اندامها	۷/۸	۳/۳	۶	۳/۳	۷/۳۳	۱۸/۲	۷/۵	۷/۵	+۸

## مراجع

- Asbury A, K. et al diagnosis of nervous system; clinical neurobiology. 2nd ed. 1992, P 1495
- Bradley WC . et al . Neurology in clinical practice, 1st ed. 1991; P 1182.
- Isselbacher et al. Harrison's principles of internal medicine. 13th ed. 1994, p 77-8, 1326-8, 2177-82.
- Brenner BM, Rector FC ; The kidney. 3rd ed. 1986; P 1323-9, 1425-7
- Aminoff MJ Neurology and general and general medicine. 1st ed. 1989; P 333.
- Rose BD clinical physiology of acid - base and electrolyte disorders. 3rd ed. 1989; P 527-39.
- Battle DC et al .The use of urinary anion gap in the diagnosis of Hyperchloremic metabolic acidosis. N. Eng. J. Med. 1988; 318 : 594.
- Cogan MG. Fluid and electrolytes : physiology and pathophysiology 1st. ed. 1991; P 207-16.
- Roland LP, Jayner R B. Joynt's clinical neurology. 4th vol. chapt 53. 1977; p 55-6.
- Swash M, Oxybury J. clinical neurology . 1st ed. 1991; P 1337-1701.
- Swimann KF, Pediatric neurology. 2nd ed. 1994; p 824-7, 1158, 1218.
- Wingaarden JB et al. Cecil textbook of medicine. 19th ed. 1992; P 588 90, 1406-12.