บทบรรณาธิการ

โรคเม็ดเลือดแดงรูปไข่ชนิดเอเซียตะวันออกเฉียงใต้

วิชัย เหล่าสมบัติ

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

โรคเม็ดเลือดแดงรูปไข่ชนิดเอเซียตะวันออกเฉียงใต้ (Southeast Asian Ovalocytosis หรือ SAO) เดิมเรียกว่า Elliptical stomatocytosis, Stomatocytic elliptocytosis หรือ Malaysian-Melanesian type of hereditary elliptocytosis[1] โรค SAO พบชุกชุมมากในประชากรที่อาศัยอยู่ในบริเวณเอเซียตะวันออกเฉียงใต้ โดยเฉพาะภาคใต้ของประเทศไทย ประเทศมาเลย์เซีย อินโดนีเซีย ฟิลิปปินส์ และกระจายไปถึงหมู่เกาะแปซิฟิกใต้ (South Pacific) เช่น ปาปัวนิวกีนี[25]

การที่เม็ดเลือดแดงเป็นรูปไข่เกิดจากความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการสร้าง protein band 3 ซึ่งเป็นส่วนประกอบส่วนใหญ่ของโปรตีนที่อยู่ในผนังของเม็ดเลือดแดง ยีนที่ควบคุมการสร้าง protein band 3 นี้เรียกว่า human AE_1 gene ซึ่งอยู่ในช่วงแขนยาวของโครโมโซมคู่ที่ 17 ที่บริเวณ q 21-22 human AE_1 gene มีอยู่ในร่างกาย 2 แห่งคือเม็ดเลือดแดงและไต human AE_1 gene ที่อยู่ในเม็ดเลือดแดงเรียกว่า erythrocyte band 3 gene (eAE_1 gene) Human AE_1 gene ที่อยู่ในไตเรียกว่า kidney band 3 gene (kAE_1 gene) kAE_1 gene มีลักษณะและคุณสมบัติเหมือนกับ eAE_1 gene เกือบทุกอย่าง แต่ต่างกันเพียงส่วน promoter region ของ eAE_1 gene ที่อยู่เหนือขึ้นมาจาก exon 1 ทางด้าน 5' ส่วน promoter region ของ kAE_1 gene อยู่ใน intron 3 ของยีน จึงทำให้ protein band 3 ที่อยู่ใน basolateral membrane ของ intercalated cell type A ของ renal collecting duct หรือ α -intercalated cells ของ distal tubule มีจำนวนกรดอะมิโนน้อยกว่า protein band 3 ที่อยู่ในผนังของเม็ดเลือดแดง 65 ตัว[6,7]

โรค SAO เป็นโรคเม็ดเลือดแดงรูปไข่ที่เกิดจากความผิดปกติของ erythrocyte band 3 gene โดยมีการแหว่งหายของยีนไป 27 base pairs ที่บริเวณ codon ตำแหน่งที่ 400-408 ของ exon 11 (eAE_1, 27b del)[1,8] ทำให้ protein band 3 ที่อยู่ในผนังของเม็ดเลือดแดงมีกรดอะมิโนหายไป 9 ตัว จึงทำให้โครงสร้างของผนังเม็ดเลือดแดงเปลี่ยนรูปไปและลักษณะของเม็ดเลือดแดงกลายเป็นรูปไข่ ส่วนผนังของเม็ดเลือดแดงก็มีความแข็งมากกว่าปกติ (increased rigidity)[9,10] และป้องกันไม่ให้เชื้อมาเลเรียบางชนิดเจาะเข้าไปในเม็ดเลือดแดง[11,12]

โรค SAO มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมในระบบของเมนเดลแบบยีนเด่น (autosomal dominant)[2,3] ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของยีน eAE_1, 27b del เพียงข้างเดียว (heterozygote) จึงทำให้เกิดโรค SAO Protein band 3 ของผู้ป่วยที่เป็นโรค SAO ทำหน้าที่ในการแลกเปลี่ยน anions ระหว่าง chloride กับ bicarbonate ผ่านผนังเม็ดเลือดของเม็ดเลือดแดงผิดปกติโดยมีค่าลดลงเหลือประมาณร้อยละ 75-78 ของคนปกติ[13,14] การวินิจฉัยผู้ป่วยที่เป็นโรค SAO สามารถทำได้ตั้งแต่เป็นเด็กทารกแรกเกิดโดยอาศัยการตรวจดูเสมียร์เลือด (peripheral blood smear, PBS) โดยผู้ป่วยมีเม็ดเลือดแดงรูปไข่มากกว่าร้อยละ 25 ของเม็ดเลือดแดง (ovalocytes > 25%) มีเม็ดเลือดแดงที่มีลักษณะคล้ายอักษรกรีก "θ" ที่เรียกว่า "theta" จึงเรียกเม็ดเลือดแดงที่มีลักษณะเช่นนี้ว่า "theta cell" และมีเม็ดเลือดแดงที่มีลักษณะคล้ายรูปปาก (stomatocyte)[15] เม็ดเลือดแดง

ของทารกแรกเกิดมีขนาดใหญ่กว่าของเด็กโตหรือผู้ใหญ่ ผู้ใหญ่ที่เป็นโรค SAO ส่วนใหญ่เป็นชนิด heterozygote ไม่มีภาวะโลหิตจางหรือมีการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้นกว่าปกติ แต่เด็กทารกแรกเกิดที่เป็นโรค SAO ชนิด heterozygote อาจมีภาวะโลหิตจาง[15] หรืออาจมีภาวะ hyperbilirubinemia ที่หลากหลายและมีทารกบางคนที่มีอาการรุนแรงมากจนต้องรับการรักษาด้วยการถ่ายเปลี่ยนเลือด (exchange blood transfusion)[15,16] ส่วนทารกที่เป็นโรค SAO ชนิด homozygotes ซึ่งมีความผิดปรกติของยีนดังกล่าวทั้งสองข้างคาดว่าจะเสียชีวิตตั้งแต่อยู่ในครรภ์ทั้งหมด[17] แต่ไม่มีการรายงานถึงรายละเอียดเกี่ยวกับลักษณะของตัวอ่อนหรือทารกที่เสียชีวิตเหล่านี้เลย

ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ kAE_1 gene ทำให้เกิดโรค distal renal tubular acidosis (dRTA) เนื่องจาก protein band 3 ที่อยู่ใน basolateral membrane ของ intercalated cell type A ของ renal collecting duct ทำหน้าที่ดูดซึม bicarbonate ที่เหลือจากการดูดซึมที่ proximal tubules เข้าไปในกระแสเลือดและขับกรดออกมาในปัสสาวะ[18] ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ kAE_1 gene ทำให้การดูดซึม bicarbonate เข้าไปในกระแสเลือดที่ distal tubule ผิดปกติไม่สามารถขับกรดออกมาในปัสสาวะจึงทำให้เลือดเป็นกรดและปัสสาวะเป็นด่างและทำให้เกิดเป็นโรค distal renal tubular acidosis (dRTA)

โรค dRTA เป็นโรคที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมในระบบของเมนเดลทั้งแบบยีนเด่น (autosomal dominant)[7,19-23] และแบบยีนด้อย (autosomal recessive)[19,24-30] ผู้ป่วยที่เป็นโรค dRTA ที่ถ่ายทอดแบบยีนเด่น (AD dRTA) พบในเด็กโตหรือวัยรุ่นที่อาศัยอยู่ในประเทศทางยุโรป แต่ไม่ค่อยพบในคนที่อาศัยอยู่ในบริเวณเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้มีอาการแสดงทางคลินิกรุนแรงน้อยกว่าผู้ป่วยที่เป็นโรค dRTA ที่ถ่ายทอดแบบยีนด้อย (AR dRTA)[19] ผู้ป่วยที่เป็นโรค AD dRTA ไม่มีความผิดปกติของเม็ดเลือดแดงร่วมด้วย[19] ส่วนผู้ป่วยที่เป็นโรค AR dRTA มีอาการแสดงทางคลินิกรุนแรงมากกว่าผู้ป่วยที่เป็นโรค AD dRTA ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้มีอาการแสดงทางคลินิกตั้งแต่อายุน้อยกว่า 5 ปี[19] ผู้ป่วยมีการเจริญเติบโตช้าหรือมีภาวะทุพโภชนาการชนิดรุนแรงปานกลางหรือรุนแรงมาก (failure to thrive) มีภาวะ persistent hyperchloremic metabolic acidosis ที่มี anion gap ปกติ มีภาวะ hypokalemia ที่อาจมีอาการ periodic paralysis ร่วมด้วย

ผู้ป่วยที่เป็นโรค AR dRTA อาศัยอยู่ในพื้นที่บริเวณเอเชียตะวันออกเฉียงใต้โดยเฉพาะในประเทศไทย มาเลย์เซีย และปาปัวนิวกีนี ผู้ป่วยเหล่านี้มีอาการแสดงทางคลินิกและภาพถ่ายรังสีของโรคกระดูกอ่อน (Osteomalacia หรือ Rickets) ประมาณร้อยละ 71[14,24,30-32] (ตารางที่ 1) โดยมีค่า serum calcium และ phosphate อยู่ในเกณฑ์ปกติ และมีค่า serum alkaline phosphatase เพิ่มขึ้น[14] และตรวจพบ nephrocalcinosis ประมาณร้อยละ 59 ของผู้ป่วย[14,24,30-32] (ตารางที่ 1) โรคกระดูกอ่อน (Osteomalacia หรือ Rickets) ที่พบในผู้ป่วยที่เป็นโรค dRTA เกิดจากการสูญเสีย calcium และ phosphate ออกไปทางปัสสาวะเป็นจำนวนมาก เนื่องจากภาวะ metabolic acidosis จึงทำให้ลำไส้ต้องดูดซึม calcium เพิ่มขึ้นเพื่อทดแทนการสูญเสียและทำให้ระดับของ serum calcium และ phosphate อยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยอาศัยฮอร์โมน 1,25 $(OH)_2$ D3 แต่ถ้าการสูญเสีย calcium และ phosphate มากขึ้นเรื่อยๆ และการดูดซึมจากลำไส้ไม่เพียงพอ จึงต้องดึงเอา calcium ออกมาจากกระดูกโดยอาศัย parathyroid hormone เพื่อทำให้ระดับของ serum calcium และ phosphate อยู่ในเกณฑ์ปกติ กระดูกที่แข็งเมื่อถูกดึงเอา calcium ออกไปเรื่อยๆ จะทำให้กระดูกนั้นกลายเป็นกระดูกอ่อนในที่สุด สำหรับ nephrocalcinosis ที่พบในผู้ป่วยที่เป็นโรค dRTA นั้นเกิดจากในปัสสาวะของ

ตารางที่ 1 Clinical features and laboratory findings of AR dRTA in Southeast Asia and South Pacific

AE_1 mutation	จำนวน (คน)	อายุ (ปี)	Hb (g/dL)	Retics. (%)	PBS^+	ตับม้ามโต	Rickets (%)	NC^{π} (%)	Ref.
G701D/G701D*	2	1, 3.5	11	12	Abn	50%	100	100	31
G701D/G701D	7	7 - 17	NA	NA	Abn	NA	71	14	32
G701D/S773P	1	5	13.8	NA	Normal	NA	100	100	30
SAO/G701D	2	1.1, 1.8	8.3, 7.7	8, 12.4	SAO	50%	100	100	24
SAO/G701D	3	0.6, 1.8, 4	5.2, 9.8, 10.4	NA	SAO	NA	67	100	14
SAO/V850 del	4	1, 1, 2, 19	8.1, 9.2, 11.1, 11.5	NA	SAO	NA	50	50	14
SAO/A858D	1	7 ด.	8.5	NA	Abn	NA	100	100	14
SAO/R602H	2	5, 15	15.7	NA	SAO	NA	50	50	30
V850 del/A858D	2	5 ด., 4	7.7, 10.7	NA	Abn	NA	50	50	14

** Associated with Homozygous HbE, Abn = abnormal, NA = not applicable, Ref. = reference*
NC^{π} = nephrocalcinosis, PBS^+ = peripheral blood smear, SAO = Southeast Asian Ovalocytosis

ผู้ป่วยมีสภาพเป็นด่าง มีปริมาณของ calcium สูง และมีปริมาณของ citrate ต่ำ จึงทำให้เกิดเป็นก้อนนิ่วขนาดเล็กๆ กระจายทั่วไปในส่วน medullar ของไตที่เรียกว่า Medullary nephrocalcinosis

ศ.พญ. วรวรรณ ตันไพจิตร และคณะ[31] ได้รายงานเกี่ยวกับผู้ป่วยที่เป็นโรค AR dRTA ที่เกิดจาก homozygotes ของ missense mutation ที่ codon 701 จาก G เป็น A ของ exon 17 (G701D) ใน kAE_1 gene หรือ Homozygous G701D (G701D/G701D) ที่พบร่วมกับ Homozygous HbE เป็นครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2541 ผู้ป่วยเป็นเด็กไทย 2 คนของครอบครัวหนึ่งที่มีภูมิลำเนาอยู่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ผู้ป่วยมีอายุ 1 และ 3.5 ปี ผู้ป่วยคนที่สองที่มีอายุ 3.5 ปีมีตับและม้ามโตร่วมด้วย ผู้ป่วยมีภาวะโลหิตจางและลักษณะของเม็ดเลือดแดงใน PBS เป็นแบบ hemolytic anemia ซึ่งประกอบด้วย xerocytes, ovalocytes, stomatocytes, spherocytes, target cells และ theta cells และ reticulocytes มีจำนวนเพิ่มขึ้น (ตารางที่ 1)[31]

จากการศึกษาผู้ป่วยที่เป็นโรค AR dRTA ชนิด Homozygous G701D (G701D/G701D) ที่ไม่มีภาวะ Homozygous HbE ร่วมด้วยจำนวน 7 คน อายุ 7-17 ปีซึ่งมีภูมิลำเนาอยู่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ พบว่าผู้ป่วยเหล่านี้ไม่มีภาวะโลหิตจางและลักษณะของเม็ดเลือดแดงใน PBS ไม่ได้เป็นแบบ hemolytic anemia แต่ประกอบด้วย ovalocytes, elliptocytes, microcytes และ spherocytes แต่ไม่พบ theta cells หรือ stomatocytes (ตารางที่ 1)[32] ความแตกต่างระหว่าง Homozygous G701D กับ Homozygous G701D ที่มี Homozygous HbE ร่วมด้วย น่าจะเกิดจากผู้ป่วยที่เป็น Homozygous G701D ซึ่งมีเม็ดเลือดแดงรูปร่างผิดปกติ[32] เมื่อพบร่วมกับ Homozygous HbE จึงทำให้เม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยมีรูปร่างผิดปกติมากยิ่งขึ้นคือมากกว่าผู้ป่วยที่เป็น Homozygous HbE อย่างเดียว[31] นอกจากนี้ผู้ป่วยที่เป็น Homozygous HbE ยังมีส่วนประกอบของฮีโมโกลบินในเลือดเป็น HbE เกือบทั้งหมด HbE เป็นฮีโมโกลบินที่ไม่ค่อยเสถียร เมื่ออยู่ใน

ภาวะที่มีเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis) อาจทำให้เม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติเหล่านี้มีความผิดปกติภายในเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้นและถูกกำจัดออกไป จึงทำให้เกิด hemolytic anemia นอกจากนี้ผู้ป่วยที่เป็น Homozygous G701D ร่วมกับ Homozygous HbE ยังมีอาการแสดงทางคลินิกของโรค AR dRTA ตั้งแต่อายุน้อย (อายุ 1 และ 3.5 ปี) หรือเร็วกว่าผู้ป่วยที่เป็น Homozygous G701D อย่างเดียว (อายุ 7-17 ปี)

Protein band 3 (G701D) ของผู้ป่วยที่เป็น Homozygous G701D ที่อยู่ในผนังของเม็ดเลือดแดงสามารถทำหน้าที่ในการแลกเปลี่ยน anions ระหว่าง chloride กับ bicarbonate ได้เหมือนเม็ดเลือดแดงของคนปกติ แต่กระบวนการแลกเปลี่ยน anions ระหว่าง chloride กับ bicarbonate ของ protein band 3 (G701D) ที่อยู่ใน α -intercalated cells ของ distal tubule ทำหน้าที่ผิดปกติ จึงทำให้ประสิทธิภาพในการดูดซึม bicarbonate เข้าสู่กระแสเลือดลดลง และขับกรดออกทางปัสสาวะลดลงและทำให้เกิดเป็นโรค dRTA[19]

ผู้ป่วยที่เป็นโรค AR dRTA ซึ่งเกิดจาก compound heterozygotes ของโรค SAO ชนิด heterozygote (kAE_1, 27b del) ร่วมกับ G701D หรือโรค AR dRTA ชนิด SAO/G701D ได้รับการรายงานเป็นครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2542 ผู้ป่วยเป็นเด็กไทย 2 คนที่มีภูมิลำเนาอยู่ในภาคใต้ คนแรกเป็นเด็กอายุ 1.8 ปี บิดาของผู้ป่วยเป็น heterozygotes ของ G701D ซึ่งมีลักษณะของเม็ดเลือดแดงปกติ และมีภูมิลำเนาอยู่ในภาคกลาง แต่มารดาเป็นโรค SAO ชนิด heterozygote (kAE_1, 27b del) และมีภูมิลำเนาอยู่ในภาคใต้ ผู้ป่วยรายที่ 2 อายุ 1.1 ปี ผู้ป่วยมีตับและม้ามโตร่วมด้วย บิดาของผู้ป่วยเป็นโรค SAO ชนิด heterozygote (kAE_1, 27b del) และมารดาเป็น heterozygotes ของ G701D ทั้งบิดาและมารดาของผู้ป่วยมีภูมิลำเนาอยู่ในภาคใต้ ผู้ป่วยทั้งสองรายมีภาวะโลหิตจางและลักษณะของเม็ดเลือดแดงใน PBS เป็นแบบ hemolytic anemia ซึ่งประกอบด้วย ovalocytes > 25%, stomatocytes, spherocytes และ theta cells และ reticulocytes มีจำนวนเพิ่มขึ้น (ตารางที่ 1)[24] ในปี พ.ศ. 2543 Bruce และคณะ[14] ได้รายงานเกี่ยวกับผู้ป่วยเด็กชาวมาเลย์เซียจำนวน 3 คนที่เป็นโรค AR dRTA ชนิด SAO/G701D ซึ่งมีลักษณะทางคลินิกเหมือนกับที่พบในเด็กไทย (ตารางที่ 1) Hemolytic anemia ที่ตรวจพบในผู้ป่วยที่เป็นโรค AR dRTA ชนิด SAO/G701D เกิดจากผนังของเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยเหล่านี้แข็ง (rigidity) มากกว่าปกติซึ่งแข็งมากกว่าคนที่เป็นโรค SAO ชนิด heterozygote (eAE_1, 27b del) อย่างเดียว[19] จึงทำให้เม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติเหล่านี้ถูกกำจัดออกไปเร็วกว่าเม็ดเลือดแดงของคนปกติ

ผู้ป่วยที่เป็นโรค AR dRTA ชนิด SAO/G701D มีอาการแสดงทางคลินิกของโรค dRTA ตั้งแต่อายุน้อย (0.6-4 ปี)[14,24] หรือเร็วกว่าผู้ป่วยที่เป็นโรค AR dRTA ชนิด Homozygous G701D (G701D/G701D) ที่มีอายุ 7-17 ปี[32] การที่เป็นเช่นนี้เนื่องจาก protein band 3 ของยีน kAE_1, 27b del ของโรค SAO ไม่สามารถทำหน้าที่ในการแลกเปลี่ยน anions ระหว่าง chloride กับ bicarbonate ที่ distal tubule ได้เลย ส่วน protein band 3 (G701D) ที่อยู่ใน α -intercalated cells ของ distal tubule ก็ทำหน้าที่แลกเปลี่ยน anions ระหว่าง chloride กับ bicarbonate ผิดปกติ[19] เมื่อ protein band 3 ทั้งสองชนิด (SAO & G701D) มาจับคู่กันจึงทำให้ประสิทธิภาพในการดูดซึม bicarbonate เข้าสู่กระแสเลือดลดลงมาก และขับกรดออกทางปัสสาวะน้อยมากและทำให้เกิดเป็นโรค dRTA ตั้งแต่อายุน้อย

ส่วนผู้ป่วยที่เป็น Homozygous SAO ที่คาดว่าน่าจะเสียชีวิตตั้งแต่อยู่ในครรภ์ สันนิษฐานว่าตัวอ่อนน่าจะเป็นโรค dRTA ตั้งแต่อยู่ในครรภ์ เพราะว่าเม็ดเลือดแดงและไตของตัวอ่อนไม่สามารถทำหน้าที่ในการแลกเปลี่ยน anions ระหว่าง chloride กับ bicarbonate ได้เลย19 ประกอบกับเม็ดเลือดแดงของตัวอ่อนที่เป็นโรคนี้น่าจะมีความผิดปกติมาก จนทำให้ตัวอ่อนไม่สามารถมีชีวิตอยู่

และแท้งออกมาก่อน หรืออาจเสียชีวิตตั้งแต่หลังการปฏิสนธิระหว่างไข่กับสเปริมใหม่ๆ ทำให้ไม่สามารถตั้งครรภ์ได้

นอกจากนี้ยังมีรายงานเกี่ยวกับผู้ป่วยที่เป็นโรค AR dRTA ที่พบในคนไทยเป็นครั้งแรกอีก 2 ชนิดคือ โรค AR dRTA ที่เกิดจาก compound heterozygotes ของโรค SAO ชนิด heterozygote (kAE_1, 27b del) ร่วมกับ S733P (SAO/S733P)[30] และ compound heterozygotes ของโรค SAO ชนิด heterozygote (kAE_1, 27b del) ร่วมกับ R602H (SAO/R602H)[30] ผู้ป่วยที่เป็นโรค AR dRTA ทั้งสองชนิดนี้ไม่มีภาวะ hemolytic anemia ร่วมด้วย และตรวจพบในเด็กอายุ 5 และ 15 ปี[30] (ตารางที่ 1)

โรค AR dRTA ที่พบในคนปาปัวนิวกีนีมีอีก 3 ชนิด คือ compound heterozygotes ของโรค SAO ชนิด heterozygote (kAE_1, 27b del) ร่วมกับ V850 del (SAO/V850 del), compound heterozygotes ของโรค SAO ชนิด heterozygote (kAE_1, 27b del) ร่วมกับ A855D (SAO/A855D) และ compound heterozygotes ของ V850 del ร่วมกับ A855D (A855D/V850 del)[14] (ตารางที่ 1)

โรค SAO พบชุกชุมมากในภาคใต้ของประเทศไทย โดยมี gene frequency ของ SAO ชนิด heterozygotes ประมาณร้อยละ 1.4[5]-1.7[28] แต่ไม่พบในภูมิภาคอื่นๆ เลย[28] ตรงกันข้ามกับคนที่เป็น heterozygotes ของ G701D ที่มี gene frequency ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ภาคเหนือ และภาคกลางเท่ากับร้อยละ 0.73, 0.23 และ 0.23 ตามลำดับ แต่ไม่พบในภาคใต้[28] การอพยพเคลื่อนย้ายของประชากรไทยระหว่างภูมิภาคต่างๆ ในสถานการณ์ปัจจุบันมีมากขึ้น จึงทำให้ยีนที่ผิดปกติทั้งสองชนิดนี้มีโอกาสปฏิสัมพันธ์กันมากขึ้นซึ่งจะทำให้เกิดโรค AR dRTA ในคนไทยมากขึ้น เช่น การรายงานผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรค AR dRTA โดย นพ.รวี และคณะ ที่ปรากฏอยู่ในวารสารเล่มนี้ บิดาของผู้ป่วยมีภูมิลำเนาอยู่ในภาคเหนือซึ่งน่าจะเป็น heterozygotes ของ G701D และมารดามีบรรพบุรุษอยู่ในภาคใต้ซึ่งน่าจะเป็นโรค SAO ชนิด heterozygote (kAE_1, 27b del)

ดังนั้นเมื่อแพทย์พบผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปีและเป็นโรค AR dRTA ควรคิดถึงโรค AR dRTA ชนิด SAO/G701D และควรตรวจดูเสมียร์เลือด (PBS) ของผู้ป่วยว่าเป็นโรค SAO หรือไม่? ซึ่งทำได้ง่ายๆ แต่ถ้าเป็นเด็กโตหรือวัยรุ่นที่เป็นโรค AR dRTA ควรคิดถึงโรคชนิด G701D/G701D, SAO/R602H หรือ SAO/S733P ฯลฯ วิธีการวินิจฉัยโรค dRTA สามารถทำได้ง่าย และวิธีการรักษาก็ไม่ยุ่งยากโดยการให้รับประทานสารละลายที่เป็นด่าง เช่น Shohl's solution

เอกสารอ้างอิง

1. *Liu SC, Zhai S, Palek J, et al. Molecular defect of the band 3 protein in southeast Asian ovalocytosis. N Engl J Med 1990;323:1530-8.*
2. *Lie-Injo LE, Fix A, Bolton JM, Gilman RH. Haemoglobin E-hereditary elliptocytosis in Malayan aborigines. Acta Haematol 1972;47:210-6.*
3. *Palek J, Jarolim P. Clinical expression and laboratory detection of red blood cell membrane protein mutations. Semin Hematol 1993;30:249-83.*
4. *Mgone CS, Koki G, Paniu MM, et al. Occurrence of the erythrocyte band 3 (AE_1) gene deletion in relation to malaria endemicity in Papua New Guinea. Trans R Soc Trop Med Hyg 1996;90:228-31.*
5. *Nopparatana C, Nopparatana C, Kanjanaopas S, Saechun V, Matsuo M. Southeast Asian Ovalocytosis (SAO) in the south of Thailand. PSU-ICMR Symposium (Abstrct No.18), Songkla, July 25-26, 1996.*
6. *Tanner MJ. Band 3 anion exchanger and its involvement in erythrocyte and kidney disorders. Curr Opin Hematol 2002;9:133-9.*
7. *Kollert-Jons A, Wagner S, Hubner S, Appelhans H, Drenckhahn D. Anion exchanger 1 in human kidney and oncocytoma differs from erythroid AE_1 in its NH_2 terminus. Am J Physiol 1993;265(6 Pt 2):F813-21.*

8. *Mohandas N, Winardi R, Knowles D, et al. Molecular basis for membrane rigidity of hereditary ovalocytosis. A novel mechanism involving the cytoplasmic domain of band 3. J Clin Invest 1992;89:686-92.*
9. *Mohandas N, Lie-Injo LE, Friedman M, Mak JW. Rigid membranes of Malayan ovalocytes: a likely genetic barrier against malaria. Blood 1984;63:1385-92.*
10. *Saul A, Lamont G, Sawyer WH, Kidson C. Decreased membrane deformability in Melanesian ovalocytes from Papua New Guinea. J Cell Biol 1984;98:1348-54.*
11. *Genton B, al-Yaman F, Mgone CS, et al. Ovalocytosis and cerebral malaria. Nature 1995;378(6557):564-5.*
12. *Allen SJ, O'Donnell A, Alexander ND, et al. Prevention of cerebral malaria in children in Papua New Guinea by southeast Asian ovalocytosis band 3. Am J Trop Med Hyg 1999;60:1056-60.*
13. *Schofield AE, Reardon DM, Tanner MJ. Defective anion transport activity of the abnormal band 3 in hereditary ovalocytic red blood cells. Nature 1992; 355(6363):836-8.*
14. *Bruce LJ, Wrong O, Toye AM, et al. Band 3 mutations, renal tubular acidosis and South-East Asian ovalocytosis in Malaysia and Papua New Guinea: loss of up to 95% band 3 transport in red cells. Biochem J 2000;350 Pt 1:41-51.*
15. *Laosombat V, Dissaneevate S, Wongchanchailert M, Satayasevana B. Neonatal anemia associated with southeast asian ovalocytosis. Int J Hematol 2005;82: 201-5.*
16. *Laosombat V, Dissaneevate S, Peerapittayamongkol C, Matsuo M. Neonatal hyperbilirubinemia associated with Southeast Asian ovalocytosis. Am J Hematol 1999;60:136-9.*
17. *Liu SC, Jarolim P, Rubin HL, et al. The homozygous state for the band 3 protein mutation in Southeast Asian Ovalocytosis may be lethal. Blood 1994;84: 3590-1.*
18. *Gregory MJ, Schwartz GJ. Diagnosis and treatment of renal tubular disorders. Semin Nephrol 1998; 18: 317-29.*
19. *Wrong O, Bruce LJ, Unwin RJ, Toye AM, Tanner MJ. Band 3 mutations, distal renal tubular acidosis, and Southeast Asian ovalocytosis. Kidney Int 2002;62: 10-9.*
20. *Karet FE, Gainza FJ, Gyory AZ, et al. Mutations in the chloride-bicarbonate exchanger gene AE_1 cause autosomal dominant but not autosomal recessive distal renal tubular acidosis. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:6337-42.*
21. *Bruce LJ, Cope DL, Jones GK, et al. Familial distal renal tubular acidosis is associated with mutations in the red cell anion exchanger (Band 3, AE_1) gene. J Clin Invest 1997;100:1693-707.*
22. *Jarolim P, Shayakul C, Prabakaran D, et al. Autosomal dominant distal renal tubular acidosis is associated in three families with heterozygosity for the R589H mutation in the AE_1 (band 3) Cl-/HCO3- exchanger. J Biol Chem 1998;273:6380-8.*
23. *Bruce LJ, Unwin RJ, Wrong O, Tanner MJ. The association between familial distal renal tubular acidosis and mutations in the red cell anion exchanger (band 3, AE_1) gene. Biochem Cell Biol 1998;76:723-8.*
24. *Vasuvattakul S, Yenchitsomanus PT, Vachvanichsanong P, et al. Autosomal recessive distal renal tubular acidosis associated with Southeast Asian ovalocytosis. Kidney Int 1999;56:1674-82.*
25. *Yusoff NM, Van Rostenberghe H, Shirakawa T, et al. High prevalence of Southeast Asian ovalocytosis in Malays with distal renal tubular acidosis. J Hum Genet 2003;48:650-3.*
26. *Batlle D, Ghanekar H, Jain S, Mitra A. Hereditary distal renal tubular acidosis: new understandings. Ann Rev Med 2001;52:471-84.*
27. *Rungroj N, Devonald MA, Cuthbert AW, et al. A novel missense mutation in AE_1 causing autosomal dominant distal renal tubular acidosis retains normal transport function but is mistargeted in polarized epithelial cells. J Biol Chem 2004;279:13833-8.*
28. *Yenchitsomanus PT, Sawasdee N, Paemanee A, et al. Anion exchanger 1 mutations associated with distal renal tubular acidosis in the Thai population. J Hum Genet 2003;48:451-6.*

29. *Kittanakom S, Cordat E, Akkarapatumwong V, Yenchitsomanus PT, Reithmeier RA. Trafficking defects of a novel autosomal recessive distal renal tubular acidosis mutant (S773P) of the human kidney anion exchanger (kAE$_1$). J Biol Chem 2004;279: 40960-71.*

30. *Sritippayawan S, Sumboonnanonda A, Vasuvattakul S, et al. Novel compound heterozygous SLC4A1 mutations in Thai patients with autosomal recessive distal renal tubular acidosis. Am J Kidney Dis 2004; 44:64-70.*

31. *Tanphaichitr VS, Sumboonnanonda A, Ideguchi H, et al. Novel AE$_1$ mutations in recessive distal renal tubular acidosis. Loss-of-function is rescued by glycophorin A. J Clin Invest 1998;102:2173-9.*

32. *Yenchitsomanus PT, Vasuvattakul S, Kirdpon S, et al. Autosomal recessive distal renal tubular acidosis caused by G701D mutation of anion exchanger 1 gene. Am J Kidney Dis 2002;40:21-9.*