

รายงานผู้ป่วย

Southeast Asian Ovalocytosis with Distal Renal Tubular Acidosis

รวี ทวีผล, พิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ, ภัทรา ธนรัตนากร และ ปัญจะ กุลพงษ์

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ: ผู้ป่วยเด็กชายไทย อายุ 1 ปี 9 เดือน มาโรงพยาบาลด้วยเรื่องท้องเสียและเลือดเป็นกรด หลังการรักษาโดยให้สารน้ำทางเส้นเลือดร่วมกับไบคาร์บอเนตชนิดรับประทานแล้วเลือดยังคงเป็นกรด การตรวจร่างกายพบภาวะทุพโภชนาการ ซีด ตรวจพบปัสสาวะเป็นด่าง ทั้งๆ ที่ร่างกายมีเลือดเป็นกรด ได้รับการวินิจฉัยเป็น distal renal tubular acidosis ลักษณะทางคลินิกและผลภาพทางรังสีเข้าได้กับโรคกระดูกอ่อนและพบ nephrocalcinosis ผลเสริมยัวร์เลือดเข้าได้กับภาวะ Southeast Asian Ovalocytosis (SAO) หลังได้รับการรักษาด้วยไบคาร์บอเนตรับประทานขนาดสูง ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาดีโดยมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น อาการซีดน้อยลงและภาวะเลือดเป็นกรดหายไป ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น distal renal tubular acidosis ควรคิดถึงภาวะ SAO ที่อาจพบร่วมด้วย

Key Words : ● Distal renal tubular acidosis ● Southeast Asian Ovalocytosis ● Rickets

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2549;16:37-42.

Southeast Asian Ovalocytosis (SAO) เป็นโรคหนึ่งในกลุ่มของ Hereditary Elliptocytosis มีชื่อเรียกต่างๆ เช่น Melanesian Elliptocytosis หรือ Stomatocytic Elliptocytosis โรคนี้ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant ส่วนใหญ่พบในแถบประเทศมาเลเซีย ฟิลิปปินส์ อินโดนีเซีย และภาคใต้ของประเทศไทย¹ ความชุกของโรคที่ภาคใต้ของประเทศไทยประมาณร้อยละ 3²

สาเหตุของโรค เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน AE₁ (anion exchanger 1) บนโครโมโซมคู่ที่ 17 โดยยีนนี้ทำ

หน้าที่ควบคุมการสร้างโปรตีนชื่อ band 3 ซึ่งเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของโครงสร้างเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง (red cell membrane cytoskeleton) และ basolateral membrane ของ type A intercalated cells of renal collecting duct ในไต^{3,4}

การกลายพันธุ์ของยีน AE₁ ที่ทำให้เกิด SAO นั้น ส่วนใหญ่เกิดจากการขาดหายไปของนิวคลีโอไทด์จำนวน 27 เบสระหว่างโคดอนที่ 400-408 ส่งผลให้กรดอะมิโน 9 ตัวขาดหายไป ส่วนน้อยเกิดจากการกลายพันธุ์เฉพาะจุดของยีน (point mutation) ที่ตำแหน่งเบสแรกของโคดอน 56 (K56E) ซึ่งเรียกว่า Memphis I polymorphism^{3,4}

ผู้ป่วย SAO ชนิด heterozygous มักไม่มีอาการและการแสดงทางคลินิก ส่วนน้อยอาจมีอาการซีดเล็กน้อย

ได้รับต้นฉบับ 18 กันยายน 2548 ให้ลงตีพิมพ์ 5 ตุลาคม 2548
ต้องการสำเนาต้นฉบับกรุณาติดต่อ นพ.รวี ทวีผล ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50200

น้อยจาก hemolysis¹ มีรายงานผู้ป่วยจำนวน 1 รายที่มีปัญหาตัวเหลืองในระยะแรกคลอดที่ต้องได้รับการรักษาด้วยการถ่ายเลือด⁵ ส่วนคนที่ เป็น homozygous form มีอาการรุนแรงมากและเสียชีวิตตั้งแต่อยู่ในครรภ์⁶ การวินิจฉัยโรค SAO ทำได้โดยการตรวจเสมียร์เลือดซึ่งจะพบเม็ดเลือดแดงลักษณะกลมรีมากกว่าร้อยละ 25 (ovalocytes > 25%) เม็ดเลือดแดงบางตัวมีแท่งพาดตามขวาง 1-2 แท่งตรงกลางของเซลล์ทำให้เม็ดเลือดแดงมีลักษณะเหมือนอักษรกรีกที่เรียกว่า "Theta" จึงเรียกเม็ดเลือดแดงที่มีลักษณะเช่นนี้ว่า "Theta cell" และเม็ดเลือดแดงที่มีลักษณะเหมือนรูปปาก (stomatocytes)⁷

โปรตีน band 3 นอกจากจะพบที่ผนังของเม็ดเลือดแดงแล้ว ยังพบที่ basolateral membrane ของ type A intercalated cells of renal collecting duct ของไตด้วย โปรตีน band 3 ทำหน้าที่เป็น anion exchange ซึ่งเมื่อโปรตีน band 3 มีความผิดปกติจะทำให้การแลกเปลี่ยน anions ระหว่าง คลอไรด์กับไบคาร์บอเนตผิดปกติ และส่งผลให้การขับกรดออกทางปัสสาวะของร่างกายทำได้ลดลง จึงเกิดภาวะ distal renal tubular acidosis (dRTA)¹ ขึ้น

ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยที่เป็นโรค SAO ที่มีความผิดปกติของเม็ดเลือดแดงอย่างเดียวจะไม่มี dRTA ร่วมด้วย และมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant ในขณะที่ familial dRTA ซึ่งส่วนใหญ่เป็น autosomal dominant form ก็จะไม่มีความผิดปกติร่วมด้วยเช่นกัน แต่การแสดงออกของยีน AE₁ ในไตจะต่างไปจากการแสดงออกของยีนที่อยู่ในเม็ดเลือดแดง โดยแสดงออกในรูปแบบของ autosomal recessive คนที่เป็น autosomal recessive dRTA ที่พบร่วมกับ SAO เป็น compound heterozygotes ของ AE₁ mutations ที่ต่างกันสองชนิด^{3,4,8}

รายงานผู้ป่วย

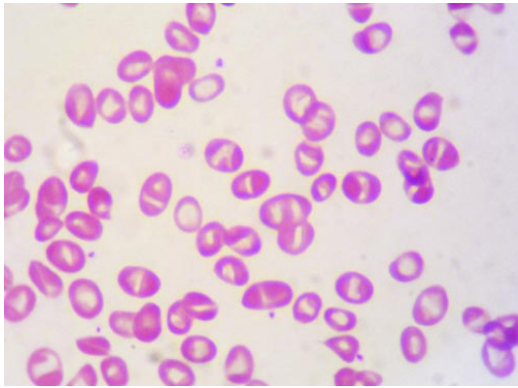
เด็กชายไทย อายุ 1 ปี 9 เดือน ภูมิลำเนาจังหวัดพะเยา รับประทานในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

โดยได้รับการส่งต่อมาจากโรงพยาบาลอำเภอ ด้วยเรื่องเลี้ยงไม่โตและเลือดเป็นกรด ผู้ป่วยไปรับการรักษาครั้งแรกที่โรงพยาบาลชุมชนด้วยอาการถ่ายเหลวเป็นน้ำปนกากหลายครั้งร่วมกับอาเจียน แพทย์วินิจฉัยเป็น acute gastroenteritis หลังจากรับไว้รักษาในโรงพยาบาล 3 วัน ให้สารน้ำทางเส้นเลือด อาการไม่ดีขึ้น ยังอ่อนเพลียตลอด จึงส่งไปรักษาต่อที่โรงพยาบาลอำเภอ ตรวจร่างกายพบว่า ผู้ป่วยตัวเล็ก มีอาการขาดน้ำ ซีด กล้ามเนื้ออ่อนแรง ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ K 1.5 mEq/L, HCO₃ < 10 mEq/L รักษาโดยให้สารน้ำทางเส้นเลือด ร่วมกับให้ไบคาร์บอเนตรับประทานแต่ไม่สามารถแก้ไขภาวะเลือดเป็นกรดได้ คิดถึงภาวะ renal tubular acidosis จึงส่งมารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

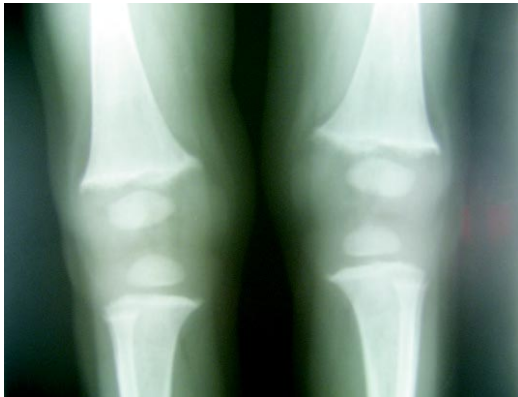
ตรวจร่างกายแรกรับเป็นเด็กชายไทย รู้สึกตัวดี สัญญาณชีพอยู่ในเกณฑ์ปกติ น้ำหนัก 9.1 กก. ส่วนสูง 77 ซม. (weight for age 79% ของ P50 (เปอร์เซ็นต์ไทม์ที่ 50), height for age 92.7% ของ P50, weight for height 91%) เส้นรอบวงศีรษะ 47 ซม.(P50) ซีด ไม่เหลือง ปอดและหัวใจปกติ ตับและม้ามโต ต่อมไทรอยด์คล้ำไม่ได้ ขาโก่ง 2 ข้าง มีปุ่มนูนผิดปกติที่ข้อมือทั้ง 2 ข้าง ตรวจทางระบบประสาทพบกล้ามเนื้อต้นแขนและขาอ่อนแรงเล็กน้อย

ผู้ป่วยเป็นบุตรคนเดียว สุขภาพแข็งแรงดีมาตลอด พัฒนาการปกติ รับประทานอาหารครบทุกมื้อ รับประทานอาหารได้มาก ไม่มีประวัติโรคเลือดในครอบครัว ตาของผู้ป่วยมีภูมิสีเทาอยู่ที่ภาคใต้ แต่มารดาไม่ทราบรายละเอียดเพราะมีผู้รับมารดาของผู้ป่วยไปเป็นบุตรบุญธรรมตั้งแต่วัยเด็ก

การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ CBC : Hb 7.3 g/dL, Hct 20.1%, WBC 5,700 /mm³, neutrophils 45%, lymphocytes 49%, monocytes 6%, platelets 170,000 /mm³, MCV 99 fL, MCH 36 pg, MCHC 36%, RBC 2.0x10⁶/mm³, RDW 27%. Reticulocyte



รูปที่ 1 Peripheral blood smear (PBS) ของผู้ป่วย พบ ovalocytes > 25%, theta cells (ลูกศรชี้) และ stomatocytes

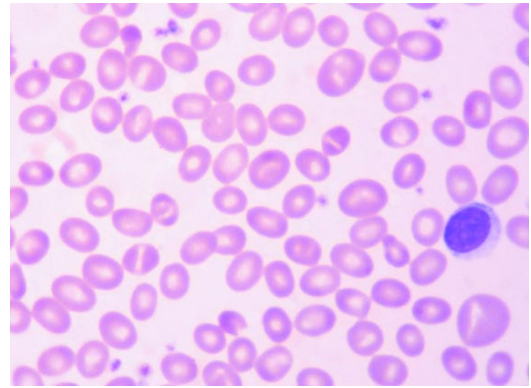


รูปที่ 2 Film both knees พบ rarefaction of the provisional zones of calcification, irregularly frayed and cupping metaphyses, rarefaction of the margins of the epiphyses and diffuse rarefaction of the shafts with thinning of the cortex and coarsened texture

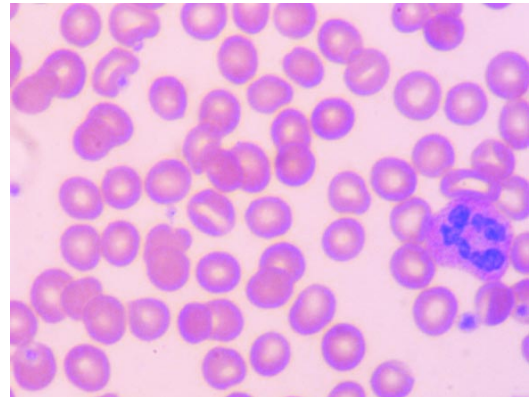
count 10% ลักษณะของเม็ดเลือดแดงใน peripheral blood smear (PBS) ของผู้ป่วย (รูปที่ 1)

BUN 17 mg/dL, Cr 0.5 mg/dL, Na 143 mEq/L, K 3.1 mEq/L, Cl 117 mEq/L, HCO_3^- 12 mEq/L, uric acid 3.9 mg/dL, Ca 7.4 mg/dL, PO_4 3.4 mg/dL, Mg 2.22 mg/dL, alkaline phosphatase 318 u/L

Urinalysis : yellow, clear, pH 7.5, specific



รูปที่ 3 Peripheral blood smear ของมารดาผู้ป่วย พบ ลักษณะเม็ดเลือดแดงเป็นแบบ SAO phenotype เช่นเดียวกับของผู้ป่วย



รูปที่ 4 Peripheral blood smear ของบิดาผู้ป่วย พบ ลักษณะเม็ดเลือดแดงปกติ

gravity 1.010, albumin negative, sugar negative, red blood cell 1-2 cell/HPF, white blood cell 0-1 cell/HPF, epithelium 0-1 cell/HPF

Urine electrolytes : Na 34 mEq/L, K 44.5 mEq/L, Cl 38 mEq/L, HCO_3^- 5 mEq/L. urine anion gap +40.5 mEq/L

Urine Ca/Urine Cr ratio = 0.2 (ค่าปกติน้อยกว่า 0.2)

ภาพทางรังสีของ Plain KUB ของผู้ป่วย พบว่ามี bilateral nephrocalcinosis

ภาพทางรังสีของเข้าทั้งสองข้างของผู้ป่วย (รูปที่ 2) ผลตรวจเลือดของมารดา Hb 12.9 g/dL, Hct

36.7%, Red cell indices : MCV 88 fL, MCH 31 pg, MCHC 35%, RBC $4.28 \times 10^6/\text{mm}^3$, RDW 15% ลักษณะของเม็ดเลือดแดงใน PBS ของมารดา (รูปที่3)

ผลตรวจเลือดของบิดา Hb14.9 g/dL, Hct 41.3%, Red cell indices : MCV 92 fL, MCH 33 pg, MCHC 36%, RBC $4.5 \times 10^6/\text{mm}^3$, RDW 12% ลักษณะของเม็ดเลือดแดงใน PBS ของบิดา (รูปที่4)

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น Southeast Asian Ovalocytosis with distal renal tubular acidosis with rickets and nephrocalcinosis และได้รับการรักษาเรื่อง dRTA โดยให้ไบคาร์บอเนตรับประทานในรูปของ polycitrate solution ในขนาด 6 mEq ของไบคาร์บอเนต/กก./ต่อวัน และให้ folic acid (5 mg) 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังการรักษา 1 เดือนพบว่า ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น ชีตน้อยลง น้ำหนักขึ้นจากเดิม 1.5 กก. การตรวจเลือดได้ผลดังนี้ Hb11 g/dL, Hct 31.4%, MCV 81 fL, MCH 28.4 pg, MCHC 35%, RBC $3.88 \times 10^6/\text{mm}^3$ K 4.9 mEq/L, HCO_3^- 20 mEq/L, Ca 9.9 mg/dL, P 6.1 mg/dL

วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้มาพบแพทย์ด้วยเรื่องถ่ายเหลวลักษณะเป็นน้ำปนกากหลายครั้ง ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น acute gastroenteritis ตรวจเลือดพบว่ามีภาวะเลือดเป็นกรด ซึ่งในครั้งแรกคาดว่าเป็นจากการถ่ายเหลว แต่เมื่อรักษาโดยให้สารน้ำทางเส้นเลือดแล้ว ตรวจเลือดติดตามผลยังพบภาวะเลือดเป็นกรดตลอด ร่วมกับตรวจร่างกายพบภาวะทุพโภชนาการ ชีต ตรวจพบปัสสาวะเป็นด่าง ทั้งที่ร่างกายมีภาวะเลือดเป็นกรดอยู่ แพทย์ที่ปฏิบัติงานอยู่ในโรงพยาบาลอำเภอดึงดูดถึง dRTA จึงส่งต่อผู้ป่วยมารับการตรวจเพิ่มเติม

การตรวจร่างกายที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่พบว่า ชีต ตัวเล็กไม่สมวัย มีภาวะทุพโภชนาการ มีลักษณะทางคลินิกของโรคกระดูกอ่อนคือมีขาโก่งและ

และกระดูกข้อมือโปน ซึ่งยืนยันด้วยลักษณะการเปลี่ยนแปลงของกระดูกจากภาพรังสี ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบระดับโปตัสเซียมในเลือดต่ำและเลือดเป็นกรด และ urine anion gap เป็นบวก ซึ่งเข้าได้กับภาวะ dRTA จากประวัติและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่พบสาเหตุของ dRTA จึงคิดถึงกลุ่มที่เป็นมาแต่กำเนิด และเนื่องจากผู้ป่วยมีอาการตั้งแต่อายุน้อย และอาการรุนแรง จึงนึกถึงกลุ่ม autosomal recessive dRTA⁹ ผู้ป่วยรายนี้ยังตรวจพบว่ามี nephrocalcinosis จาก Plain KUB ซึ่งช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยภาวะ dRTA

ส่วนภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยรายนี้ซึ่งมีปัญหาทุพโภชนาการ และ dRTA ร่วมด้วย ควรวินิจฉัยสาเหตุของภาวะโลหิตจางซึ่งสาเหตุที่พบได้บ่อยคือ ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก anemia of chronic disease และธาลัสซีเมีย ซึ่งพบได้บ่อยในประเทศไทย แต่จากการตรวจเสมีร์เลือดพบว่าเป็นโรค SAO โดยทั่วไปคนที่ เป็นโรค SAO มักจะไม่มีอาการซีด ยกเว้นในเด็กทารกแรกเกิดที่อาจมีอาการซีดได้⁷ แต่ถ้าพบโรค SAO ร่วมกับ autosomal recessive dRTA อาจมีอาการซีดได้ การกลายพันธุ์ของยีน AE_1 ที่ทำให้เกิด SAO ร่วมกับ autosomal recessive dRTA ที่พบในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ส่วนใหญ่เกิดจาก G701D mutation (substitution of glycine by aspartic acid ตำแหน่งที่ 701), ΔV850 mutation (deletion of valine ตำแหน่งที่ 850) และ A858D (substitution of alanine by aspartic acid ตำแหน่งที่ 858) ในคนที่ เป็น homozygous G701D mutation หรือ compound heterozygotes ชนิด G701D/ SAO, $\Delta\text{V850}/\text{SAO}$, A858D/ SAO หรือ $\Delta\text{V850}/\text{A858D}$ อาจพบภาวะ hemolysis ร่วมด้วยได้ โดยทั่วไปผู้ป่วย SAO อย่างเดียวมักจะไม่มีอาการซีด เนื่องจากมีการลดลงของ specific anion transport activity ของโปรตีน band 3 เท่ากับร้อยละ 75 ของคนปกติ ซึ่งมีผลเพียงทำให้เม็ดเลือดแดง rigid มากกว่าปกติ ส่วนผู้ป่วยที่เป็น compound heterozy-

gotes ระหว่าง SAO และ การกลายพันธุ์ของยีน AE₁ ที่ทำให้เกิด autosomal recessive dRTA มีการลดลงของ specific anion transport activity ของโปรตีน band 3 เท่ากับร้อยละ 17-55 จึงทำให้เม็ดเลือดแดง rigid มากกว่าผู้ป่วยที่โรค SAO อย่างเดียว ผู้ป่วยกลุ่มที่เป็น compound heterozygotes จึงมีอาการซีดได้ในระดับความรุนแรงที่แตกต่างกัน³ สำหรับผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้ส่งตรวจ DNA analysis จึงไม่ทราบชนิดของการกลายพันธุ์ของยีน AE₁ แต่ตรวจพบว่าผู้ป่วยมี hemolytic anemia ซึ่งอาจจะอธิบายได้จากเหตุผลข้างต้น ผู้ป่วยรายนี้ ตอบสนองต่อการรักษาดีมาก ภาวะเลือดเป็นกรดหายไป น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น และอาการซีดของผู้ป่วยดีขึ้นโดยไม่ต้องได้รับการให้เลือด เนื่องจากโรค SAO นี้พบได้บ่อยในภาคใต้ของประเทศไทย^{2,4,7} ดังนั้นผู้ป่วยที่เป็น dRTA จึงควรตรวจดูว่าเป็นโรค SAO ร่วมด้วยหรือไม่ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีพ่อแม่ ญาติพี่น้อง หรือบรรพบุรุษที่มีภูมิถิ่นอาศัยในภาคใต้

สรุป

ผู้ป่วยเด็กมาพบแพทย์ด้วยเรื่องท้องเสียและเลือดเป็นกรด หลังการรักษาโดยให้สารน้ำทางเส้นเลือดร่วมกับไบคาร์บอเนตชนิดรับประทานแล้วเลือดยังคงเป็นกรด การตรวจร่างกายพบภาวะทุพโภชนาการ ซีด ตรวจพบปัสสาวะเป็นด่าง ทั้งๆที่ร่างกายมีเลือดเป็นกรด ได้รับการวินิจฉัยเป็น distal renal tubular acidosis ร่วมกับ SAO ผู้ป่วยมีลักษณะทางคลินิกและผลภาพทางรังสีเข้าได้กับโรคกระดูกอ่อนและพบ nephrocalcinosis หลังได้รับการรักษาด้วยไบคาร์บอเนตรับประทานขนาดสูง ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาดีโดยมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น อาการซีดน้อยลงและภาวะเลือดเป็นกรดหายไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณศาสตราจารย์นายแพทย์วิชัย เหล่าสมบัติ หน่วยงานโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก ภาควิชากุมารเวช

ศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่ได้ให้คำแนะนำในการดูแลผู้ป่วยและช่วยตรวจหาต้นฉบับของบทความนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Gallagher PG, Lux SE. Disorder of the erythrocyte membrane. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, editors. Hematology of infancy and childhood. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders 2003: 560-684.
2. Nopparatana C, Kanjanaopas S, Saechun V, Matsuo M. Southeast Asian Ovalocytosis (SAO) in the south of Thailand. PSU-ICMR Symposium, Songkla, July 25-26, 1996 (Abst. No 18).
3. Wrong O, Bruce LJ, Unwin RJ, Teye AM, Tanner MJA. Band 3 mutations, distal renal tubular acidosis, and Southeast Asian Ovalocytosis. *Kidney International* 2002;62:10-9.
4. Vasuvattakul S, Yenchitsomanus P, Vachuanichsanong P, et al. Autosomal recessive distal renal tubular acidosis associated with Southeast Asian Ovalocytosis. *Kidney International* 1999;56:1674-82.
5. Laosombat V, Dissaneevate S, Peerapittayamongkol C, Matsuo M. Neonatal hyperbilirubinemia associated with Southeast Asian Ovalocytosis. *Am J Hematol* 1999;60:136-9.
6. Liu SC, Jalorim P, Rubin HL, Palek J, Amato D, Hassan K. The homozygous state for the band 3 protein mutation in Southeast Asian Ovalocytosis may be lethal. *Blood* 1994;84:3590-1.
7. Laosombat V, Dissaneevate S, Wongchanchailert M, Satayasevana B. Neonatal anemia associated with Southeast Asian Ovalocytosis. *Int J Hematol* 2005;82: 201-5.
8. Yusoff NM, Rostenberghe HV, Shirakawa T, et al. High prevalence of Southeast Asian Ovalocytosis in Malays with distal renal tubular acidosis. *J Hum Genet* 2003;48:650-3.
9. Batlle D, Ghanekar H, Jain S, Mitra A. Hereditary distal renal tubular acidosis. *Annu Rev Med* 2001;52: 471-84.

Southeast Asian Ovalocytosis with Distal Renal Tubular Acidosis

Rawee Taweephol, Pimlak Charoenkwan,

Pattra Thanaratanakorn and Panja Kulapongs

Division of Hematology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

Abstract: *A 1 year and 9 months-old boy presented with persistent metabolic acidosis after acute gastroenteritis, anemia and malnutrition. A diagnosis of distal renal tubular acidosis was made based on the serum and urine electrolyte results and radiograph finding of rickets and nephrocalcinosis. Peripheral blood smear showed a Southeast Asian Ovalocytosis phenotype. After alkali therapy, the patient had weight gain and the metabolic acidosis and anemia improved. Coexisting SAO should be searched for as a potential cause of anemia in patients with distal renal tubular acidosis.*

Key Words : ● *Distal renal tubular acidosis* ● *Southeast Asian Ovalocytosis* ● *Rickets*

Thai J Hematol Transf Med 2006;16:37-42.