



Distal Renal Tubular Acidosis associated with Anion Exchanger 1 (AE1) mutations in South East Asian

สุขเกษม โฆษิตเศรษฐ์

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
ปทุมธานี 12120

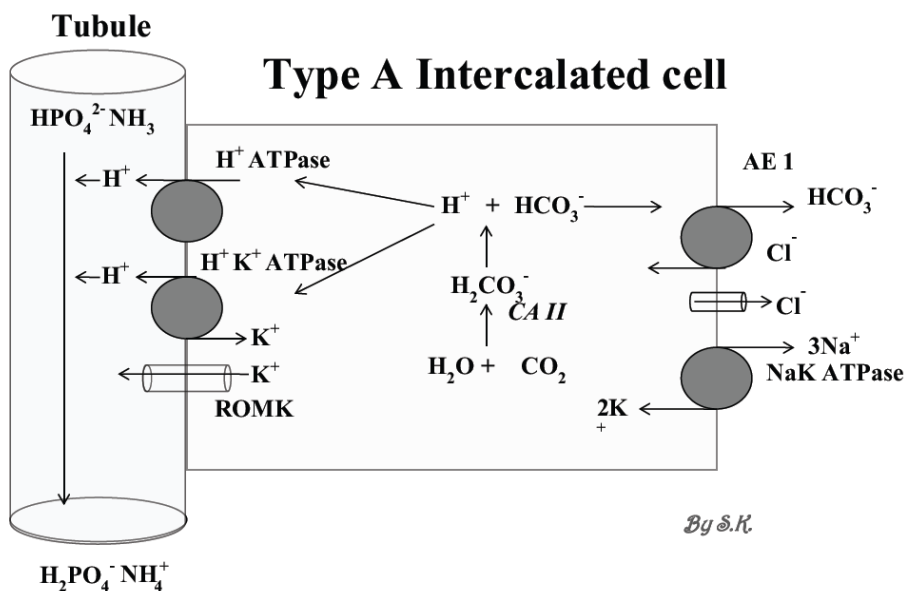
Email: sookkasem@yahoo.com

บทนำ

ภาวะ distal renal tubular acidosis (dRTA) เกิดจากความผิดปกติในการขับกรดของท่อไตส่วนปลายทำให้เลือดเป็นกรด ในขณะที่ไตมีการอัตราการกรองปกติ ภาวะนี้พบได้ตั้งแต่แรกเกิดเรียกว่าชนิดปฐมภูมิ หรือเกิดจากสาเหตุอื่นเช่นจากยา เรียกว่าชนิดทุติยภูมิ ในผู้ป่วยเด็กไทยพบความผิดปกติชนิดปฐมภูมิที่เกิดจากความผิดปกติของยีน AE1 และชนิดที่ไม่ทราบสาเหตุหรือแบบ sporadic (1, 2) ผู้ป่วยเด็กที่มียีน AE1 ผิดปกติมักมีเม็ดเลือดแดงผิดปกติ และมีการแตกของเม็ดเลือดแดงในขณะที่เลือดเป็นกรด การรักษาผู้ป่วยจึงต้องคำนึงถึงการทำให้เลือดมีระดับไบคาร์บอเนต(HCO_3^-) ปกติ ร่วมกับการรักษาภาวะเม็ดเลือดแดงแตก (3)

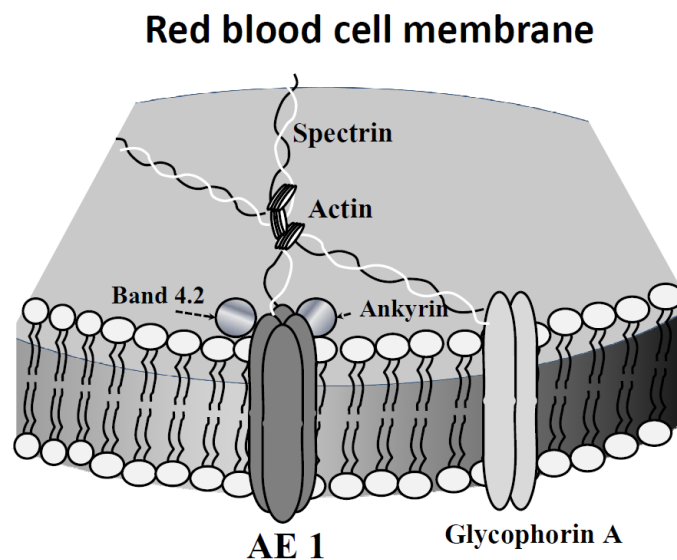
พยาธิสรีรวิทยา

ไตมีหน้าที่ในการรักษาดุลกรดต่างของร่างกาย โดยดูดกลับ HCO_3^- และขับกรด H^+ ท่อไตส่วนปลายรับหน้าที่ในการขับกรดในรูป tritrable acid และแอมโมเนียม (NH_4^+) (4-6) โดยเซลล์ที่ทำหน้าที่ในการขับกรดคือ type A intercalated cell ในเซลล์นี้เกิดการรวมตัวของ CO_2 และ H_2O ได้ H_2CO_3 ซึ่งต่อมาจะแตกตัวได้ H^+ และ HCO_3^- สำหรับ H^+ จะถูกขับเข้าสู่ท่อไตทาง H^+ -ATPase สำหรับ HCO_3^- จะถูกดูดซึมกลับเข้าสู่ร่างกายโดยแลกกับ Cl^- ผ่านทาง Cl^- - HCO_3^- exchanger หรือ AE1protein ความผิดปกติของยีน AE1 จึงทำให้เกิดภาวะ dRTA (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 แสดง type A intercalated cell ที่ท่อไตส่วนปลายมีหน้าที่หลักในการขับกรดออกจากร่างกายทางปัสสาวะ บริเวณส่วนฐานของเซลล์มีโปรตีน AE1 ทำหน้าที่ดูด HCO_3^- เข้าสู่ร่างกายโดยแลกกับ Cl^-

ยีน *AE1* อยู่บนแขนยาวของโครโมโซมที่ 17 ตำแหน่ง q21-22 มีขนาด 20 กิโลเบส ประกอบด้วย 20 exons และ 19 introns ยีน *AE1* เป็นต้นแบบของการสร้างโปรตีน 2 ชนิดคือ erythroid AE1 (eAE1) ซึ่งประกอบด้วยกรดอะมิโน 911 ตัวและ kidney AE1 (kAE1) ซึ่งมีปลาย N terminal สั้นกว่า ประกอบด้วยกรดอะมิโน 65 ตัว โปรตีน eAE1 อยู่ที่ผนังเม็ดเลือดแดง eAE1 เป็นโปรตีนที่มีมากที่สุดในผนังเม็ดเลือดแดง ส่วนปลาย COOH-terminal membrane domain ทำหน้าที่แลกเปลี่ยน HCO_3^- กับ Cl^- และ ส่วนปลาย NH₂-terminal cytosolic domain ทำหน้าที่เป็นส่วนหนึ่งของ cytoskeleton network โดยจับกับโปรตีน ankyrin, band 4.1, band 4.2 บนผนังเม็ดเลือดแดงและโปรตีนชนิดอื่นใน cytoplasm ทำให้เกิดความมั่นคงของผนังเม็ดเลือดแดงให้คงรูปร่างได้นิ่ง (รูปที่ 2) ความผิดปกติของยีน *AE1* เกิดขึ้นได้หลายตำแหน่ง อาจทำให้เกิดเม็ดเลือดแดงผิดปกติ โดยไม่พบความผิดปกติของการจับกรดของไตร่วมด้วย เช่น hereditary spherocytosis (HS), Southeast Asian ovalocytosis (SAO) หรืออาจทำให้เกิดความผิดปกติของเม็ดเลือดแดงร่วมกับภาวะ dRTA ซึ่งพบการถ่ายทอดทางพันธุกรรมทั้งแบบ autosomal dominant (AD) และ autosomal recessive (AR)



รูปที่ 2 รูปแสดงผนังเม็ดเลือดแดงซึ่งมีโปรตีน AE1 ซึ่งทำหน้าที่จับกับโปรตีนอื่นทำให้เกิดความแข็งแรงของผนังเม็ดเลือด

ความผิดปกติของ *AE1* gene ทำให้เกิด autosomal recessive dRTA

การค้นพบความผิดปกติของยีน *AE1* ที่ทำให้เกิด AR dRTA ครั้งแรก ในปีค.ศ. 1998 จากรายงานผู้ป่วยเด็กพี่น้อง 2 รายที่โรงพยาบาลศิริราช พบภาวะ dRTA ร่วมกับภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตก และตับม้ามโต การศึกษาทางห้องปฏิบัติการพบการกลายพันธุ์ของยีน *AE1* ที่ตำแหน่ง codon 701 บริเวณ exon 17 เปลี่ยนจาก GGC เป็น GAC เรียกการกลายพันธุ์นี้ว่า “Band 3 Bangkok I” พบว่าภาวะ compound heterozygous *AE1* G701D/G701D mutation ทำให้เกิด AR dRTA ผู้ป่วยทั้ง 2 รายมีความผิดปกติในรูปร่างของเม็ดเลือดแดงร่วมกับเป็นโรคและพาหะของโรคธาลัสซีเมียคือ homozygous Hb E/E และ heterozygous Hb E/A(8)

ต่อมาในปี ค.ศ. 1999 มีรายงานการค้นพบการกลายพันธุ์ใหม่ของยีน *AE1* ชนิด compound heterozygous *AE1* Δ400-408/G701D หรือ SAO/G701D mutation ที่ทำให้เกิดภาวะ AR dRTA โดยคณะผู้วิจัยจากโรงพยาบาลศิริราช ซึ่งทำการศึกษาผู้ป่วยจากโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ หาดใหญ่ ผู้วิจัยพบการขาดหายไปบางส่วน of exon 11 จำนวน 27 base-pair ทำให้เกิด in-frame deletion ของ 9 amino acid ที่

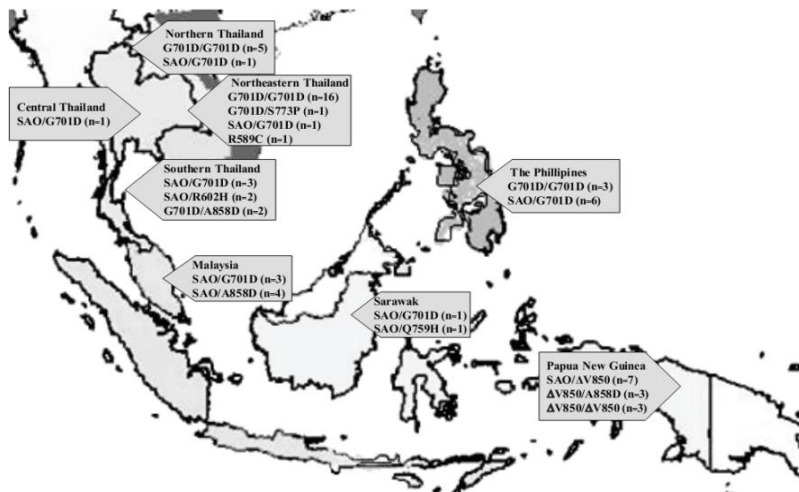
ตำแหน่ง 400-480 (Δ 400-408) ในผู้ที่มีลักษณะเม็ดเลือดแดงแบบ Southeast Asian ovalocytosis แต่ไม่มีความผิดปกติในการจับกรด สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะ dRTA นั้นผู้วิจัยค้นพบการกลายพันธุ์แบบ Band 3 Bangkok I ร่วมกับ Δ 400-408 รวมเรียกว่า compound heterozygous *AE1* SAO/G701D mutations โดยผู้ป่วยมีลักษณะเม็ดเลือดแดงแบบ ovalocyte (9)

รายงานการกลายพันธุ์ของยีน *AE1* อื่นที่ทำให้เกิด AR dRTA พบได้ในแถบเอเชียอาคเนย์ กล่าวคือ การศึกษาในผู้ป่วยชาวมาเลเซีย ปาปัวนิวกินี ในปี ค.ศ. 2000 พบการกลายใหม่ของยีน *AE1* ชนิด compound heterozygous *AE1* mutations คือ SAO/ Δ V850, SAO/A858D, Δ V850/A858D, Δ V850/ Δ V850 ผู้วิจัยรายงานลักษณะเม็ดเลือดแดงผิดปกติในผู้ที่มีการกลายพันธุ์แบบ Δ V850/A858D ในขณะเดียวกันในปีค.ศ. 2000 มีรายงานการกลายพันธุ์ใหม่ชนิด compound heterozygous *AE1* V488M/V488M mutation เรียกการกลายพันธุ์เปลี่ยนจาก GGC เป็น GAC ที่ตำแหน่ง 488 ว่า Coimbra mutation เนื่องจากค้นพบที่เมือง coimbra ประเทศโปรตุเกส ผู้ป่วยมีลักษณะเม็ดเลือดแดงผิดปกติร่วมกับ spherocyte(10)

การศึกษาการกลายพันธุ์ของยีน *AE1* ในผู้ป่วยเด็กไทยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือโดยคณะผู้วิจัยจากโรงพยาบาลศิริราช ในปีค.ศ. 2000 รายงานการศึกษาผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรค dRTA จากโรงพยาบาลจังหวัดขอนแก่นและโรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น พบการกลายพันธุ์แบบ compound heterozygous *AE1* G701D/G701D mutation ในผู้ป่วยเด็กซึ่งมีถิ่นกำเนิดในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ (1) ต่อจากนั้นมีรายงานการกลายพันธุ์ใหม่ในเด็กจากโรงพยาบาลศิริราชคือ ตำแหน่ง codon 773 บริเวณ exon 18 เปลี่ยนจาก TCC เป็น CCC เรียกการกลายพันธุ์นี้ว่า "Band 3 Siriraj I" ภาวะที่ทำให้เกิด AR dRTA คือ compound heterozygous *AE1* G701D/S773P mutation และพบการกลายพันธุ์ใหม่คือ ตำแหน่ง codon 602 บริเวณ exon 15 เปลี่ยนจาก CGT เป็น CAT เรียกการกลายพันธุ์นี้ว่า "Band 3 Songkla I" ภาวะที่ทำให้เกิด AR dRTA คือ compound heterozygous *AE1* SAO/R602H mutation (11)

การศึกษาการกลายพันธุ์ของยีน *AE1* ในผู้ป่วยเด็กในทุกภาคของประเทศไทย ในปีพ.ศ. 2007 ผู้เขียนได้รับการสนับสนุนจาก ศ. ดร.เพทาย เย็นจิตโรสมนัสและกุมารแพทย์โรคไตทั่วทุกภูมิภาค ให้ทำการศึกษาผู้ป่วยเด็กจำนวน 36 คน โดยพบการกลายพันธุ์ของยีน *AE1* ในผู้ป่วยเด็กจำนวน 20 คน คิดเป็นร้อยละ 55.6 โดยพบการกลายพันธุ์ดังนี้ G701D/G701D (14 คน) SAO/G701D (4 คน) G701D/A858D (2 คน) การศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ภาคเหนือ และ ภาคกลาง มีการกลายพันธุ์แบบ G701D/G701D ส่วนผู้ป่วยภาคใต้พบการกลายพันธุ์แบบ SAO/G701D และ G701D/A858D เท่านั้น ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบการกลายพันธุ์แบบ G701D/G701D เท่านั้นในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ (1) และพบการกลายพันธุ์แบบ SAO และ A858D ในภาคใต้ของประเทศไทย (9) ฟิลิปปินส์ มาเลเซีย และ ปาปัวนิวกินี (4) เนื่องจากความผิดปกติของเม็ดเลือดแดง แบบ SAO พบมากในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (12, 13) ร่วมกับการสังเกตอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะมาเลเรียขึ้นสมองต่ำในผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดแดงผิดปกติแบบ SAO (14) ดังนั้นการศึกษาลักษณะของเม็ดเลือดแดง SAO กับการติดเชื้อมาเลเรียในอนาคตจะช่วยให้ผู้สนใจสนใจว่า การพบ SAO มากในภูมิภาคนี้เกิดจากการคัดเลือกทางธรรมชาติให้มนุษย์ที่อยู่รอดมีความต้านทานต่อการติดเชื้อมาเลเรีย การศึกษาความชุกของการกลายพันธุ์ชนิด SAO และ G701D ในประเทศไทย (allele frequency) โดยทำการสุ่มตรวจเลือดจำนวน 844 ตัวอย่างทั่วประเทศ พบว่า G701D พบมากที่สุดที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือโดยพบ 1: 20,000 และ SAO พบมากที่สุดที่ภาคใต้โดยพบ 1: 3,000 (15)

รายงานการกลายพันธุ์ของยีน *AE1* ที่ทำให้เกิด AR dRTA ในประเทศไทย (รูปที่ 3) สำหรับผู้ป่วยในภูมิภาคอื่นของโลกพบประปราย คือ พบภาวะ compound heterozygous *AE1* G701D/E552 mutation ในเด็กชาวไต้หวัน (16) พบภาวะ compound heterozygous *AE1* A858D/A858D mutation ในเด็กชาวอินเดีย (17) พบภาวะ compound heterozygous *AE1* G701D/C479W mutation ในพบน้อยมากในผู้ป่วย Caucasian เช่นในผู้ป่วยชาวสแกนดิเนเวีย (18)



รูปที่ 3 แผนที่แสดงการกระจายพันธุ์ของยีน AE1 ในผู้ป่วยโรค dRTA ในภูมิภาคเอเชีย

ความผิดปกติของ AE1 gene ทำให้เกิด autosomal dominant dRTA

การค้นพบความผิดปกติของยีน AE1 ที่ทำให้เกิด AD dRTA ครั้งแรก ในปี ค.ศ. 1997 (19) ในผู้ป่วยชาวอังกฤษ พบการกลายพันธุ์ของยีน AE1 ที่ตำแหน่ง codon 589 บริเวณ exon 14 ทั้งหมด 2 แบบคือ เปลี่ยนจาก CGC เป็น CAC เกิดการเปลี่ยน amino acid จาก arginine เป็น histidine R589H และ เปลี่ยนจาก CGC เป็น TGC เปลี่ยนจาก arginine เป็น cysteine หรือ R589C ต่อมาในปี ค.ศ. 1998 มีรายงานการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง 589 อีกแบบหนึ่งคือเปลี่ยนจาก arginine เป็น serine คือ R589S ซึ่งเกิดขึ้นใหม่ไม่มีในครอบครัว (de novo) (20) การกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งนี้เกิดขึ้นบ่อย มี mutation หลากรูปแบบและพบในหลายเชื้อชาติทั้งรายงานจากประเทศสหรัฐอเมริกา (21) ประเทศเยอรมัน (22) ประเทศไทย (de novo) (23) จึงเรียกว่า mutational hot spot การกลายพันธุ์นี้ไม่ทำให้เกิดเม็ดเลือดแดงผิดปกติแต่พบการเคลื่อนที่ของ SO₄⁻ ลดลงร้อยละ 14-22 (21) การกลายพันธุ์อื่นที่ทำให้เกิด AD dRTA ได้แก่ที่ตำแหน่ง 613 บริเวณ exon 15 เปลี่ยนจาก C เป็น T เรียกว่า S613F (19) และการกลายพันธุ์ที่ทำให้เกิด premature termination ที่ตำแหน่ง codon 901 หรือ R901X เรียกว่า Band 3 Walton (20)

ตารางที่ 1 การกลายพันธุ์ของยีน AE1 ทำให้เกิดโรค dRTA แบบ autosomal recessive

การกลายพันธุ์	เชื้อชาติ	เอกสารอ้างอิง
G701D/G701D	Thai	Tanphaichitr (8), Yenchisomanus (1), Khositseth (2)
SAO/G701D	Thai	Vasuvattakul (9), Khositseth (2), Khositseth (24)
V488M/V488M	Protugual	Ribeiro (10)
SAO/ΔV850	Malasian, PNG*	Bruce (4), Khositseth (24)
SAO/A858D	Malasian, Thai	Bruce (4), Khositseth (2)
A858D/ΔV850	Malasian	Bruce (4)
ΔV850/ΔV850	Malasian	Bruce (4), Khositseth (24)
SAO/R602H	Thai	Sritippayawan (11)
G701D/S773P	Thai	Sritippayawan (11)
SAO/Q759H	Malasian	Choo (25)
G701D/E552	Taiwanese	Chang (16)
A858D/A858D	Indian	Shmukler (17), Khositseth (24)
G701D/C479W	Scandinavian	Chu (18)

*PNG, Panapua Newguinea

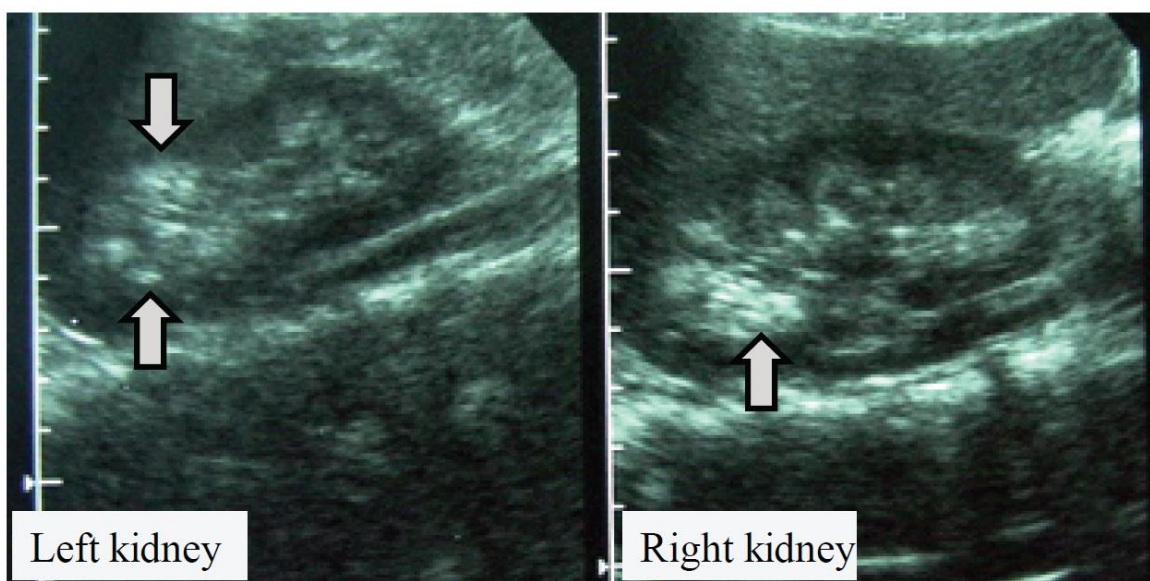
ตารางที่ 2 การกลายพันธุ์ของยีน AE1 ทำให้เกิดโรค distal renal tubular acidosis แบบ autosomal dominant

การกลายพันธุ์	เชื้อชาติ	เอกสารอ้างอิง
R589H	England	Bruce (19), Jarolim (21), Karet (20)
R589C	England, Thai	Bruce (19), Sritippayawan (23)
R589S	England, German	Bruce (19), Karet (20), Weber (22)
S613F	England	Bruce (19)
R901X	England	Karet (20)
A888L/889X	Brazil	Cheidde (26)
G609R	Caucasian	Rungroj (27)
c.2713dupG	Chinese	Shao (28)

ลักษณะทางคลินิก

โดยทั่วไปผู้ป่วย dRTA จะมีอาการสำคัญ คือ เจริญเติบโตช้า ปัสสาวะมาก กินน้ำมาก อาเจียน กล้ามเนื้ออ่อนแรงและท้องผูกจากโปแตสเซียมในเลือดต่ำ กระดูกผิดปกติ (rickets, osteomalacia) นิ่วในไต และทางเดินปัสสาวะ (nephrocalcinosis) (รูปที่ 4)

ผู้เขียนและคณะรายงานลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย dRTA ที่มีและไม่มีอาการกลายพันธุ์ของยีน AE1 ในเด็กไทย (2) ลักษณะทางคลินิกที่แตกต่างกันอย่างเห็นได้ชัดคือลักษณะเม็ดเลือดแดง (3) ในขณะที่อาการอื่นได้แก่ การเจริญเติบโต อากาศปัสสาวะมาก กล้ามเนื้ออ่อนแรง ท้องผูก ความผิดปกติของระดับโปแตสเซียมในเลือดของผู้ป่วย ไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 3) การรักษาผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มให้ระดับ HCO₃ ในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติจะสามารถมีอัตราการเจริญเติบโตเท่ากับเด็กปกติ ภาวะ nephrocalcinosis ไม่หายไปหลังจากได้รับการรักษาแล้ว ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาอย่างต่อเนื่องจะเกิดนิ่วในไตมากขึ้นและการทำงานของไตจะลดลงจนเกิดไตวายได้



รูปที่ 4 แสดงนิ่วในไตของผู้ป่วยโรค dRTA ที่ยังไม่ได้รับการรักษา

ตารางที่ 3 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยโรค dRTA ที่มีและไม่มี ความผิดปกติของยีน AE1

Patients and clinical data	All dRTA patients*	dRTA patients with AE1 mutations*	dRTA patients without AE1 mutation*	P Value
Number	56 (100)	33 (59)	23 (41)	
Age at diagnosis, year**	3.8±2.8	3.6±1.7	1.9±1.4	0.9†
Failure to thrive	48 (86)	27 (82)	21 (91)	0.4
Muscle weakness	38 (68)	21 (64)	17 (74)	0.3
Polyuria	32 (57)	19 (58)	13 (56)	0.5
Nephrocalcinosis	29 (52)	16 (48)	13 (56)	0.8
Hypokalemia	45 (80)	27 (82)	18 (23)	0.06
Duration of treatment**	7.8±5.3	7.2±5.0	8.6±5.6	0.4‡

*Numbers in parentheses are percentages; ** Mean ± SD; † Mann-Whitney test; ‡ Chi-square test

ตารางที่ 4 แสดง genotype ของ AE1 gene ในผู้ป่วย dRTA คนไทยจำนวน 56 คน

Genotype of AE1 gene	Families N=50	Patients N=56
G701D/G701D	18	20
G701D/SAO	6	6
G701D/A858D	1	2
G701D/S773P	1	1
G701D/N	1	1
SAO/R602H	1	2
R589C	1	1
Normal	21	23

ความผิดปกติของเม็ดเลือดแดง

โปรตีน AE1 อยู่บนผนังเม็ดเลือดแดงดังนั้นผู้ป่วยโรค dRTA จากการกลายพันธุ์ของยีนนี้จึงมีเม็ดเลือดแดงที่รูปร่างผิดปกติ ผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ AE1 บางชนิดมีภาวะเม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis) โดยเฉพาะในขณะที่ยังเป็นทารก (2-4, 8-10, 16, 17, 19, 25) เนื่องจากในประเทศไทยความผิดปกติของยีน globin ทำให้เกิดภาวะ hemoglobinopathies พบได้บ่อย ดังนั้นผู้ป่วยเด็กที่มีความผิดปกติของยีน AE1 และ globin อาจมีการแตกของเม็ดเลือดแดงมากกว่าผู้ที่มียีน AE1 ผิดปกติอย่างเดียว ผู้เขียนและคณะได้ทำการศึกษาลักษณะและการแตกของเม็ดเลือดแดง และศึกษาการกลายพันธุ์ของยีน AE1 ชนิด autosomal recessive ภาวะ hemoglobinopathies ด้วยวิธี hemoglobin electrophoresis ในผู้ป่วยเด็กไทย บิดามารดาและพี่น้องของผู้ป่วย (2,3) เมื่อวิเคราะห์ผลของการศึกษานี้ร่วมกับการรายงานผู้ป่วย dRTA ในอดีตทำให้ได้องค์ความรู้ใหม่ ดังนี้ (24)

1. เม็ดเลือดแดงมีรูปลักษณะจำเพาะตามชนิดของการกลายพันธุ์ของยีน AE1 และยีน globin ตารางที่ 4
2. เม็ดเลือดแดงของผู้ป่วย dRTA ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน AE1 แบบ AR เกือบทุกชนิดมีเม็ดเลือดแดงแตกขณะเลือดเป็นกรด ตารางที่ 4

3. ภาวะ hemoglobinopathies ทำให้เม็ดเลือดแดงที่มียีน *AE1* ผิดปกติ มีรูปลักษณะที่ผิดปกติมากขึ้น อีกทั้งพบความผิดปกติของทั้ง 2 ยีนบางชนิดร่วมกันทำให้มีการแตกเพิ่มมากขึ้นในภาวะที่เลือดเป็นกรด ดังเช่น ภาวะ compound heterozygous *AE1 G701D/SAO* ร่วมกับ heterozygous α^+ thalassemia ($-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$) (2)
4. ความรุนแรงของภาวะเม็ดเลือดแดงแตกแบ่งเป็น 3 ระดับ คือ
 - 4.1 ระดับรุนแรง หรือ severe hemolytic anemia ร่วมกับ ตับม้ามโต ระดับ hemoglobin ต่ำมากจนต้องได้รับเลือดในขณะที่เลือดเป็นกรดและเมื่อได้รับการรักษาจนระดับ HCO_3 ปกติ ผู้ป่วยยังมีภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตก ตับม้ามโตและ reticulocyte count ร้อยละ 5 ต้องรับเลือดเป็นระยะ ดังพบในผู้ป่วย dRTA ชาวอินเดียนที่มีภาวะ compound homozygote *AE1 A858D/A858D* อย่างไรก็ตามไม่มีรายงานสาเหตุอื่นของเม็ดเลือดแดงแตกในผู้ป่วยรายนี้ (17) สำหรับภาวะ compound homozygote *AE1 G701D/G701D* ร่วมกับ Hb E/E (8) และ compound heterozygous *AE1 G701D/E522K* (16) เกิด severe hemolytic anemia ในขณะที่เลือดเป็นกรด แต่ไม่มีข้อมูลหลังจากให้การรักษาแล้ว
 - 4.2 ระดับปานกลาง หรือ hemolytic anemia during acidosis คือผู้ป่วยมีภาวะซีด ตับม้ามโตขณะเลือดเป็นกรด และมีอาการซีดหายไปและไม่ต้องรับเลือด บางรายพบว่าตับม้ามโตหายไปด้วยเมื่อได้รับการรักษาด้วย HCO_3 ดังพบในผู้ป่วยเด็กไทยที่มี compound heterozygous *AE1 G701D/SAO* ร่วมกับ heterozygous α^+ thalassemia ($-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$) (2) และ พบในเด็กชาวปาปัวนิวกินีที่มี compound heterozygous *AE1 Q759H/SAO* และ hemoglobin electrophoresis ปกติ (25)
 - 4.3 ระดับน้อย หรือ compensated hemolysis คือผู้ป่วยไม่มีภาวะซีด แต่มีการแตกของเม็ดเลือดแดง มีระดับ reticulocyte count สูงในขณะที่เลือดเป็นกรด แต่ระดับ reticulocyte กลับสู่ปกติ และไม่มีเม็ดเลือดแดงแตกหลังการรักษาด้วยไบคาร์บอเนตที่เพียงพอ ดังพบในผู้ป่วยเด็กไทยที่มีภาวะ compound heterozygous *AE1 G701D/G701D*, *G701D/SAO*, *G701D/A858D* ทั้งที่มีและไม่มีภาวะ hemoglobinopathies (3)

การรักษาผู้ป่วย dRTA ที่มีความผิดปกติของยีน *AE1* ชนิด AR จะต้องได้รับการรักษาด้วยไบคาร์บอเนตจนกระทั่งมีระดับ HCO_3 ในเลือดปกติและระดับ reticulocyte count ปกติคือร้อยละ 0.6-2.5 และเม็ดเลือดแดงชนิด polychromasia ซึ่งเป็นตัวอ่อนและมีขนาดใหญ่กว่าเม็ดเลือดแดงปกติ ควรจะหายไปจากเสมียร์เลือด (2) ดังนั้นการศึกษาคุณสมบัติของเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วย dRTA ร่วมกับ hemoglobinopathies จะช่วยให้เกิดความรู้ความเข้าใจในลักษณะทางคลินิกและวิวัฒนาการเพิ่มมากขึ้น

ตารางที่ 5 ความผิดปกติทางโลหิตวิทยาในผู้ป่วย dRTA ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน AE1 แบบ autosomal recessive

Genotype	Hb electrophoresis	Hb g/100 ml	RBC Morphology	Hemolysis	
				Non-acidotic	Acidotic
G701D/G701D	Normal	11.6-14.7	Ovalocyte 1 + Few stomatocyte, shisto, xero	No	Compensated hemolysis
	A/E	8.3-12.9	Ovalocyte 2+ Few stomatocyte, shistocyte, xerocyte, elliptocyte, target cells	No	Compensated hemolysis
	E/E	11	Ovalocyte 2+ Stomato, sphero. xero, target	NA	Hemolytic anemia
G701D/SAO	Normal	5.9-14.2	Ovalocyte 2+Stomato, shisto, xero, ellipto	No	Compensated hemolysis
	A/A2 -α ³⁷ /αα	8.6	Ovalocyte 3+ Stomato, shisto, xero	No	Hemolytic anemia
G701D/E522K	NA	4.6	NA	NA	Hemolytic anemia, regular transfusions
G701D/S773P	NA	13.6	Ovalocyte 2+ stomatocyte few	No	No
G701D/A858D	Normal	13.6	Ovalocyte 2 + Pincerred, shisto, ellipto	No	Compensated hemolysis
	A/E	12.5	Ovalocyte 2+ Pincerred, shistocyte, xerocyte	No	Compensated hemolysis
ΔV850/ΔV850	NA	8.3-15.5	normal	No	NA
ΔV850/SAO	NA	6.1-12.5	Ovalocyte 3+ Microcyte, elliptocyte	NA	Variable
ΔV850/A858D	NA	7.7-10.7	Ovalocyte1+ Microcyte, elliptocyte, poikilocyte	No	NA
A858D/A858D	NA	4.4	Ovalocyte 1+ Stomatocyte, shistocyte, elliptocyte, acanthocyte	Hemolytic anemia, regular transfusion	Hemolytic anemia, regular transfusions
A858D/SAO	NA	6.5-7.9	NA Ovalocyte 3+ Elliptocyte	NA	Hemolytic anemia
R602H/SAO	Normal	15.7	Ovalocyte 2+ Stomatocyte, shistocyte, anisopoikilocytosis	No	No
Q759H/SAO	Normal	4.8-7.4	Ovalocyte 3+ Others: Unknown	Improved (Hb 11.4)	Hemolytic anemia, regular transfusions

Hb, hemoglobin; stomato, stomatocyte; shisto, shistocyte; xero, xerocyte; ellipto, elliptocyte; poikilo, poikilocytosis; acantho, acanthocyte.

ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข (24)

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบคุณอาจารย์ทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการวิจัย

1. ศ. ดร.เพทาย เย็นจิตโสมนัส
หน่วยอณูเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
2. ศ. พญ. อัจฉรา สัมบุญณานนท์
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
3. รศ. นพ. สมเกียรติ วสุวิญญกุล
หน่วยวิภะวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
4. พญ. อภิวัน ศิริคะเนรัตน์
โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น
5. ผศ. นพ. พรชัย กิ่งวัฒมนกุล
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
6. พญ. กุลฤดี วงศ์เบญจรัตน์
โรงพยาบาลศูนย์ จังหวัดนครราชสีมา
7. รศ. พญ. เสาวลักษณ์ โอภาสธิรกุล
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
8. ผศ. นพ. วัฒนาชาติ อภิศักดิ์
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
9. นพ. ศิริ ขอบประเสริฐ
โรงพยาบาลศูนย์ จังหวัดสุราษฎร์ธานี
10. ศ. พญ. ดวงฤดี วัฒนศิริชัยกุล
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
11. คุณหนึ่งหทัย สวัสดิ์ และคุณอัจฉรา แพมณี หน่วยอณูเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

เอกสารอ้างอิง

1. Yenchitsomanus PT, Vasuvattakul S, Kirdpon S, Wasanawatana S, Suesaengrat W, Sreethiphayawan 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.
2. Khositseth S, Sirikanerat A, Wongbenjarat K, Opastirakul S, Khoprasert S, Peuksungnern R, *et al.* Distal renal tubular acidosis associated with anion exchanger 1 mutations in children in Thailand. *Am J Kidney Dis.* 2007;49:841-50 e1.
3. Khositseth S, Sirikanaerat A, Khoprasert S, Opastirakul S, Kingwatanakul P, Thongnoppakhun W, *et al.* Hematological abnormalities in patients with distal renal tubular acidosis and hemoglobinopathies. *Am J Hematol.* 2008;83:465-71.
4. Bruce LJ, Wrong O, Toye AM, Young MT, Ogle G, Ismail Z, *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.
5. Rodriguez-Soriano J. New insights into the pathogenesis of renal tubular acidosis--from functional to molecular studies. *Pediatr Nephrol.* 2000;14:1121-36.

6. Rodriguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2160-70.
7. Tanner MJ. Band 3 anion exchanger and its involvement in erythrocyte and kidney disorders. *Curr Opin Hematol.* 2002;9:133-9.
8. Tanphaichitr VS, Sumboonnanonda A, Ideguchi H, Shayakul C, Brugnara C, Takao M, *et al.* Novel AE1 mutations in recessive distal renal tubular acidosis. Loss-of-function is rescued by glycophorin A. *J Clin Invest.* 1998;102:2173-9.
9. Vasuvattakul S, Yenchitsomanus PT, Vachuanichsanong P, Thuwajit P, Kaitwatcharachai C, Laosombat V, *et al.* Autosomal recessive distal renal tubular acidosis associated with Southeast Asian ovalocytosis. *Kidney Int.* 1999;56:1674-82.
10. Ribeiro ML, Alloisio N, Almeida H, Gomes C, Texier P, Lemos C, *et al.* Severe hereditary spherocytosis and distal renal tubular acidosis associated with the total absence of band 3. *Blood.* 2000;96:1602-4.
11. Sritippayawan S, Sumboonnanonda A, Vasuvattakul S, Keskanokwong T, Sawasdee N, Paemane A, *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.
12. Nurse GT, Coetzer TL, Palek J. The elliptocytoses, ovalocytosis and related disorders. *Baillieres Clin Haematol.* 1992;5:187-207.
13. Mgone CS, Koki G, Paniu MM, Kono J, Bhatia KK, Genton B, *et al.* Occurrence of the erythrocyte band 3 (AE1) gene deletion in relation to malaria endemicity in Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1996;90:228-31.
14. Allen SJ, O'Donnell A, Alexander ND, Mgone CS, Peto TE, Clegg JB, *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.
15. Yenchitsomanus PT, Sawasdee N, Paemane A, Keskanokwong T, Vasuvattakul S, Bejrachandra S, *et al.* Anion exchanger 1 mutations associated with distal renal tubular acidosis in the Thai population. *J Hum Genet.* 2003;48:451-6.
16. Chang YH, Shaw CF, Jian SH, Hsieh KH, Chiou YH, Lu PJ. Compound mutations in human anion exchanger 1 are associated with complete distal renal tubular acidosis and hereditary spherocytosis. *Kidney Int.* 2009;76:774-83.
17. Shmukler BE, Kedar PS, Warang P, Desai M, Madkaikar M, Ghosh K, *et al.* Hemolytic anemia and distal renal tubular acidosis in two Indian patients homozygous for SLC4A1/AE1 mutation A858D. *Am J Hematol.* 2010;85:824-8.
18. Chu C, Woods N, Sawasdee N, Guizouarn H, Pellissier B, Borgese F, *et al.* Band 3 Edmonton I, a novel mutant of the anion exchanger 1 causing spherocytosis and distal renal tubular acidosis. *Biochem J;*426:379-88.
19. Bruce LJ, Cope DL, Jones GK, Schofield AE, Burley M, Povey S, *et al.* Familial distal renal tubular acidosis is associated with mutations in the red cell anion exchanger (Band 3, AE1) gene. *J Clin Invest.* 1997 Oct 1;100:1693-707.

20. Karet FE, Gainza FJ, Gyory AZ, Unwin RJ, Wrong O, Tanner MJ, *et al.* Mutations in the chloride-bicarbonate exchanger gene AE1 cause autosomal dominant but not autosomal recessive distal renal tubular acidosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:6337-42.
21. Jarolim P, Shayakul C, Prabakaran D, Jiang L, Stuart-Tilley A, Rubin HL, *et al.* Autosomal dominant distal renal tubular acidosis is associated in three families with heterozygosity for the R589H mutation in the AE1 (band 3) Cl⁻/HCO₃⁻ exchanger. *J Biol Chem.* 1998;273:6380-8.
22. Weber S, Soergel M, Jeck N, Konrad M. Atypical distal renal tubular acidosis confirmed by mutation analysis. *Pediatr Nephrol.* 2000;15:201-4.
23. Sritippayawan S, Kirdpon S, Vasuvattakul S, Wasanawatana S, Susaengrat W, Waiyawuth W, *et al.* A de novo R589C mutation of anion exchanger 1 causing distal renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:644-8.
24. Khositseth S, Bruce LJ, Walsh SB, Bawazir WM, Ogle GD, Unwin RJ, *et al.* Tropical distal renal tubular acidosis: clinical and epidemiological studies in 78 patients. *QJM.* 2012;105:861-77.
25. Choo KE, Nicoli TK, Bruce LJ, Tanner MJ, Ruiz-Linares A, Wrong OM. Recessive distal renal tubular acidosis in Sarawak caused by AE1 mutations. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:212-7.
26. Cheidde L, Vieira TC, Lima PR, Saad ST, Heilberg IP. A novel mutation in the anion exchanger 1 gene is associated with familial distal renal tubular acidosis and nephrocalcinosis. *Pediatrics.* 2003;112:1361-7.
27. Rungroj N, Devonald MA, Cuthbert AW, Reimann F, Akkarapatumwong V, Yenchitsomanus PT, *et al.* A novel missense mutation in AE1 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. Shao L, Xu Y, Dong Q, Lang Y, Yue S, Miao Z. A novel SLC4A1 variant in an autosomal dominant distal renal tubular acidosis family with a severe phenotype. *Endocrine.* 2010;37:473-8.