

Stationary Cone Dysfunction Disorders



งามแข เวียงวาทย์, พ.บ.

Congenital color deficiency

ภาวะนี้เรียกโดยทั่วไป คือ โรคตาบอดสี ในคนที่เห็นสีปกติต้องการเม็ดสีในเซลล์ cone 3 ชนิด ซึ่งได้แก่ เม็ดสีแดง เขียว และฟ้า มาทำหน้าที่ร่วมกัน เพื่อการเห็นสีต่างๆ ที่เป็นปกติ คนปกติทั่วไปที่มีเม็ดสีทั้ง 3 ชนิดนี้ จึงเรียกว่าเป็น trichromatism ถ้าผู้ป่วยมีความผิดปกติของเม็ดสี 1 ชนิด ทำให้เหลือเม็ดสีที่ทำงานปกติเพียง 2 ชนิด จะเรียกว่าเป็น dichromatism ซึ่งแบ่งย่อยออกเป็น 3 ชนิด คือ

- 1) ผู้ที่มีความผิดปกติของเม็ดสีแดง เรียกว่า protanopia ผู้ป่วยจะสับสนระหว่างสีแดงและสีเขียว
- 2) ผู้ที่มีความผิดปกติของเม็ดสีเขียว เรียกว่า deuteranopia ผู้ป่วยจะสับสนระหว่างสีแดงและสีเขียว
- 3) ผู้ที่มีความผิดปกติของเม็ดสีฟ้า เรียกว่า tritanopia ผู้ป่วยจะสับสนระหว่างสีฟ้าและสีเหลือง

ถ้าความผิดปกติของเม็ดสีดังกล่าวทั้ง 3 ชนิด เป็นไม่มาก เป็นเพียงความบกพร่องในการเห็นสี (color weak) จะเรียกว่าเป็น protanomalous, deuteranomalous และ tritanomalous ตามลำดับ โรคตาบอดสีหรือการเห็นสีบกพร่องนี้ เป็นแต่กำเนิดและมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมส่วนใหญ่ที่พบจะเป็น X-linked recessive ชนิด autosomal dominant พบได้น้อยมาก ตารางที่ 1 แสดงชนิดและอุบัติการณ์ของการเห็นสีผิดปกติ ซึ่งจะพบในเพศชายประมาณร้อยละ 5-8 และพบในเพศหญิงประมาณร้อยละ 0.5

ผู้ป่วยที่เป็นตาบอดสี หรือการเห็นสีบกพร่อง จะมีระดับสายตาที่ปกติ การตรวจทางจักษุด้านกายวิภาค จะอยู่ในเกณฑ์ปกติทั้งหมด การตรวจคลื่นไฟฟ้า ERG จะอยู่ในเกณฑ์ปกติ เนื่องจากมีความผิดปกติของเม็ดสีในเซลล์ cone เพียง 1 ชนิด แต่การทำหน้าที่ของเซลล์ cone ในการรับแสงจะปกติ

Achromatopsia

(Rod Monochromatism)^{1,2}

- อาการและอาการแสดง

โรคนี้พบได้ประมาณ 3 : 100,000 ของประชากร ผู้ป่วยจะมีความผิดปกติของเม็ดสีทั้ง 3 ชนิดในเซลล์ cone จึงไม่สามารถเห็นสีต่างๆ ได้เลย ทุกสิ่งที่ผู้ป่วยมองเห็นจะเป็นสีเทาทั้งหมด เป็นโรคที่มีความผิดปกติตั้งแต่กำเนิด ผู้ป่วยจะมีระดับสายตาที่ลดลงอยู่ในช่วงระหว่าง 20/40 ถึง 20/400 และเป็นสายตายาว (hyperopia) มี sensory nystagmus ตาไม่สู้แสง (photoaversion) ตรวจจอตาส่วนใหญ่อยู่ในเกณฑ์ปกติ บางรายอาจมี pigmentary change เล็กน้อยที่บริเวณ macula

โรคนี้พบได้ทั้ง complete rod monochromatism และ incomplete rod monochromatism ถ้าเป็นชนิด incomplete อาการจะไม่รุนแรง ระดับสายตาจะดีกว่า อาจอยู่ระหว่าง 20/80 - 20/60 อาการ photoaversion และ

ตารางที่ 1 ชนิดและอุบัติการณ์ของการเห็นสีผิดปกติ

ชนิด	พันธุกรรม	อุบัติการณ์ในประชากรเพศชาย (%)
Hereditary		
Trichromatism		
Normal		92.0
Deuteranomalous	XR	5.0
Protanomalous	XR	1.0
Tritanomalous	AD	0.0001
Dichromatism		
Deuteranopia	XR	1.0
Protanopia	XR	1.0
Tritanopia	AD	0.001
Achromatopsia (monochromatism)		
Typical (rod monochromatism)	AR	0.0001
Atypical (blue-cone monochromatism)	XR	Unknown
Acquired		
Tritanopia (blue-yellow)		
Protanopia-deuteranopia (red-green)		

XR = X-linked recessive; AR = autosomal recessive; AD = autosomal dominant

ดัดแปลงจาก Congenital and Stationary Retinal Disease. In: American Academy of Ophthalmology. Retina and Viterous. Basic and Clinical Science course. Section.12 Singapore: LEO; 2010: 218.

nystagmus จะน้อยกว่า Pokorny และคณะ ได้จัดแบ่งโรคกลุ่มนี้ออกเป็น 4 ชนิด² คือ

1. Type I (Typical rod monochromatism) เม็ดสีทั้ง 3 ชนิดในเซลล์ cone ไม่ทำงานตามปกติ มีเพียงการทำงานของเม็ดสีในเซลล์ rod

2. Type II (Incomplete rod monochromatism) การเห็นสีเกิดจากการทำงานของเม็ดสีในเซลล์ rod และเม็ดสีในเซลล์ M cone (เซลล์ cone ที่ทำหน้าที่รับแสง medium wavelength ได้แก่ แสงสีเขียว)

3. Type III (Incomplete rod monochromatism) การเห็นสีเกิดจากการทำงานของเม็ดสีในเซลล์ rod และเม็ดสีในเซลล์ L cone (เซลล์ cone ที่ทำหน้าที่รับแสง long wavelength ได้แก่ แสงสีแดง) และ M cone (เซลล์ cone ที่ทำหน้าที่รับแสง medium wavelength ได้แก่ แสงสีเขียว)

4. Type IV (Incomplete rod monochromatism) การเห็นสีเกิดจากการทำงานของเม็ดสีในเซลล์ rod และเม็ดสีในเซลล์ L cone (เซลล์ cone ที่ทำหน้าที่รับแสง long

wavelength ได้แก่ แสงสีแดง) และเซลล์ S cone (เซลล์ cone ที่ทำหน้าที่รับแสง short wavelength ได้แก่ แสงสีฟ้า)

- การถ่ายทอดทางพันธุกรรม

โรคนี้มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive ปัจจุบันการตรวจทางพันธุศาสตร์พบความผิดปกติของยีนในโรคนี้ 3 ชนิด คือ CNGA3 (ACHM2) บนโครโมโซมคู่ที่ 2 (2q11) ยีน CNGB3 (ACHM3) บนโครโมโซมคู่ที่ 8 (8q21)^{3,4} และยีน GNAT2 (ACHM4) บนโครโมโซมคู่ที่ 1 (1p13)⁵

- การตรวจคลื่นไฟฟ้า ERG

คลื่นไฟฟ้า cone ERG และ flicker ERG จะลดลงมากใน incomplete rod monochromatism และบันทึกไม่ได้เลยใน complete rod monochromatism การตรวจ rod ERG มักจะปกติหรือลดลงเล็กน้อย combined rod-cone ERG จะมี amplitude ของ a wave และ b wave ลดลง⁶ คลื่นไฟฟ้า ERG จะมีลักษณะคล้ายผู้ป่วยที่เป็น cone dystrophy แต่จะแยกจากกันที่ rod monochromatism จะเป็นมาแต่กำเนิด และอาการคงที่ไม่ลุกลาม ในขณะที่ cone dystrophy จะเริ่มปรากฏอาการในวัยรุ่น อาการจะลุกลามเพิ่มมากขึ้นตามเวลา และอาการแสดงทางจอตาจะแตกต่างกัน

Blue-cone monochromatism

- อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงคล้ายกับ rod monochromatism แต่จะรุนแรงน้อยกว่า เนื่องจากผู้ป่วยจะมีความผิดปกติของเม็ดสี 2 ชนิด คือ สีแดงและสีเขียว ส่วนสีฟ้าจะปกติ จึงเรียกชื่อว่า blue-cone monochromatism คือ การเห็นสีใช้เม็ดสีจากเซลล์ cone เพียง 1 ชนิดที่เป็นสีฟ้า การเห็นสีและระดับการมองเห็นจะดีกว่า rod monochromatism ระดับสายตาจะประมาณ <20/80 ผู้ป่วยมักมีสายตาสั้น (myopia) อาการเป็นแต่กำเนิด มี nystagmus

และ photoaversion แต่จะน้อยกว่า rod monochromatism การตรวจจอตาส่วนใหญ่จะปกติเช่นเดียวกัน แต่อาจพบ pigmentary change ที่ macula ได้บ่อยกว่า และมีบางรายงานพบว่าผู้ป่วยบางราย อาจมี progressive macular atrophy ที่ตาทั้ง 2 ข้างได้^{7,8}

- การถ่ายทอดทางพันธุกรรม

จะเป็นแบบ X-linked recessive (จะแตกต่างจาก rod monochromatism ที่เป็น autosomal recessive) พบมีการเปลี่ยนแปลงของยีนบน chromosomal X^{9,10} ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของเม็ดสีแดง และเม็ดสีเขียวในเซลล์ cone ส่วนยีนที่ควบคุมการทำงานของเม็ดสีฟ้าจะปกติ และเป็นยีนที่อยู่ในโครโมโซมคู่ที่ 7¹¹

- การตรวจคลื่นไฟฟ้า ERG

ค่า amplitude ของ cone ERG และ flicker ERG จะลดลงมาก (severe decrease) จนถึงบันทึกไม่ได้ (non-recordable) rod ERG จะปกติหรือลดลงเล็กน้อย combined rod-cone ERG จะมี amplitude ของ a wave และ b wave ลดลง เช่นเดียวกับผู้ป่วย rod monochromatism⁷ ผู้ป่วยหญิงที่มียีนแฝง (carrier) ของ X-linked blue-cone monochromatism เมื่อตรวจคลื่นไฟฟ้า ERG จะพบมี amplitude ของ cone ERG ลดลง และมีเวลาของ implicit time ที่ยาวนานขึ้น^{12,13}

อาการ อาการแสดง และการตรวจคลื่นไฟฟ้า ERG ของ rod monochromatism และ blue-cone monochromatism จะคล้ายกันมาก แยกจากกันได้ยาก ดังนั้น อาจแยก 2 โรคนี้จากกัน โดยการดูการถ่ายทอดทางพันธุกรรม และการตรวจพิเศษด้วย Spectral Sensitivity test (ตารางที่ 2) อย่างไรก็ตาม การตรวจด้วยเครื่องมือพิเศษ Spectral Sensitivity test ยังไม่มีใช้ในประเทศไทย และบางครั้งผู้ป่วยมาเป็นกรณี isolated ไม่มีประวัติครอบครัว จึงแนะนำว่า วิธีง่ายที่สุดในการแยก 2 โรคนี้ คือ การดูค่ากำลังสายตา ถ้าผู้ป่วยมี hyperopia จะเป็น rod monochromatism และถ้าผู้ป่วยมี myopia จะเป็น blue-cone monochromatism

ตารางที่ 2 ข้อแตกต่างระหว่าง rod และ blue-cone monochromatism

	rod monochromatism	blue-cone monochromatism
• การถ่ายทอดทางพันธุกรรม	autosomal recessive	X-linked recessive
• ค่ากำลังสายตา	hyperopia	myopia
• การตรวจจอตา	ส่วนใหญ่อยู่ในเกณฑ์ปกติ	บางรายอาจพบมี pigmentary change ที่บริเวณ macula
• Spectral sensitivity test ^{14,15}	peak sensitivity at 504 nm	peak sensitivity at 440 nm

การวินิจฉัยโรค rod monochromatism และ blue-cone monochromatism มีความจำเป็นมากที่ต้องอาศัยการตรวจคลื่นไฟฟ้าทางจักษุ และจะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้ป่วยและผู้ปกครอง เมื่อทราบการวินิจฉัยโรคที่แน่นอน เพราะผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ตั้งแต่วัยทารก หรือเด็กเล็กด้วยระดับสายตาเลือนรางมาก ร่วมกับอาการตาสั่น (nystagmus) ผู้ปกครองย่อมมีความกังวลเกี่ยวกับการมองเห็นของผู้ป่วย ซึ่งเป็นลูก ดังนั้นเมื่อแพทย์ตรวจคลื่นไฟฟ้าทางจักษุแล้วให้การวินิจฉัยโรคได้แน่นอน ก็จะสามารถอธิบายผู้ปกครองของผู้ป่วยถึงพยาธิสภาพของโรค และให้ความมั่นใจกับผู้ปกครองได้ว่า โรคกลุ่มนี้อาการจะคงที่ (stationary) ไม่ลุกลาม ผู้ป่วยจะไม่ตาบอดอย่างแน่นอน แต่ผู้ป่วยจะมีสายตาเลือนรางระดับนี้ไปตลอดชีวิต ผู้ป่วยมีสติปัญญาปกติ สามารถเรียนหนังสือได้ตามปกติ แต่อาจต้องให้ผู้ปกครองไปบอกกับครูที่โรงเรียนว่า ผู้ป่วยจะมีระดับสายตาต่ำกว่าคนปกติทั่วไป กลัวแสง อาจมีความจำเป็นต้องใส่แว่น

กันแดดสีชา เพื่อช่วยในการมองเห็นในที่สว่าง ผู้ป่วยจะได้เติบโต และเรียนหนังสือได้อย่างมีความสุข ตลอดระยะเวลาเกือบ 20 ปี ผู้นิพนธ์ได้วินิจฉัยผู้ป่วยกลุ่มนี้ประมาณ 15 ราย และติดตามอาการตั้งแต่วัยเด็กเล็กมาโดยตลอด จนขณะนี้ผู้ป่วยกลุ่มนี้เติบโตเป็นผู้ใหญ่ จบการศึกษา และเริ่มประกอบอาชีพได้ ผู้นิพนธ์รายงานผู้ป่วย rod monochromatism ที่ให้การวินิจฉัยโดยการตรวจคลื่นไฟฟ้าทางจักษุ เป็นรายแรกของประเทศไทย¹⁶ และติดตามอาการผู้ป่วยเป็นเวลานานกว่า 10 ปี จนถึงปัจจุบันนี้ นอกจากนี้ยังเป็นประโยชน์ในการให้คำแนะนำโอกาสการถ่ายทอดทางพันธุกรรมให้กับผู้ป่วยด้วย

• ตัวอย่างผู้ป่วย¹⁷

Rod monochromatism : ผู้ป่วยรายที่ 1

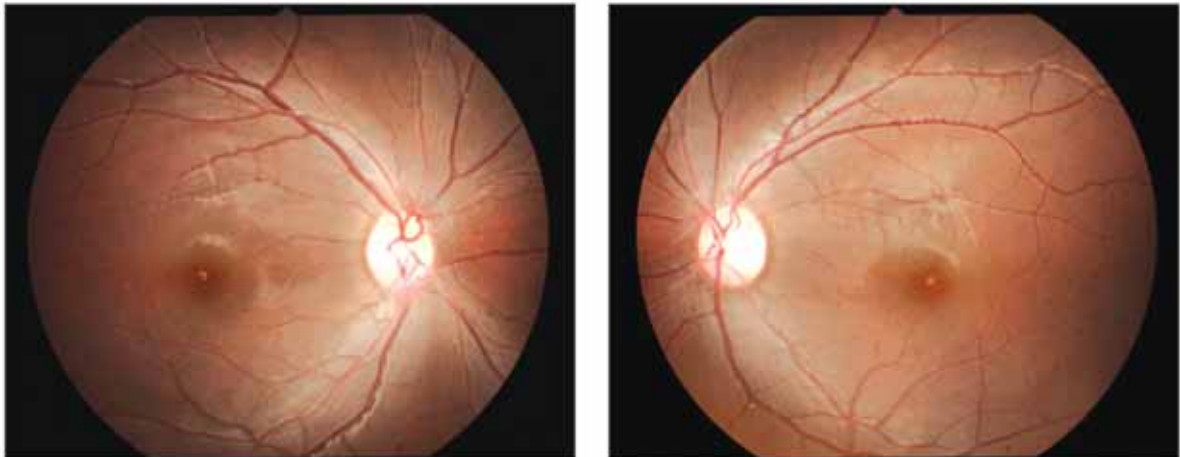
Blue-cone monochromatism : ผู้ป่วยรายที่ 2

ผู้ป่วยรายที่ 1: ผู้ป่วยเด็กชาย อายุ 12 ปี

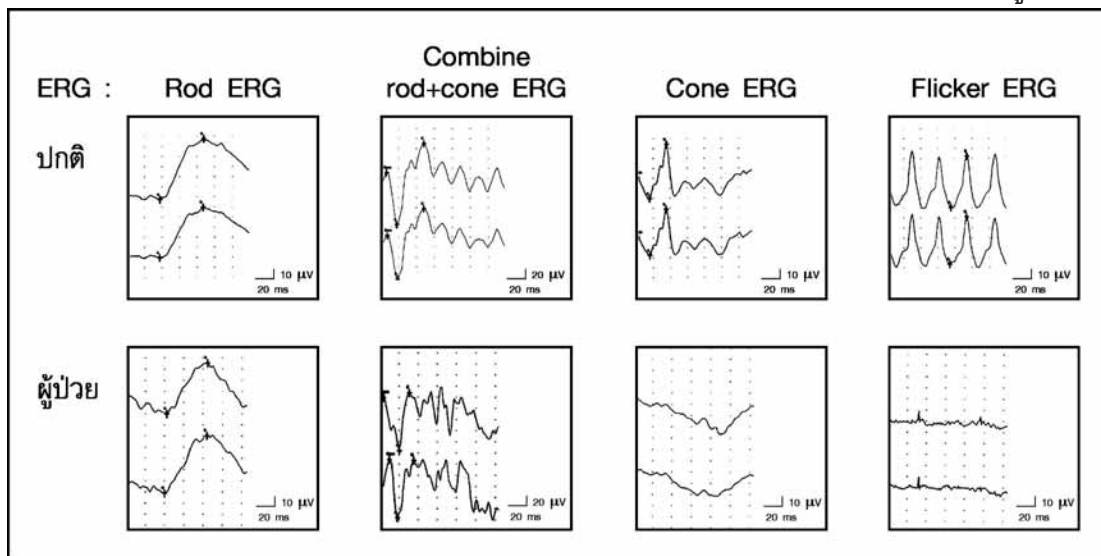
ประวัติ : ตาสั่นมาตั้งแต่เกิด กลางวันไม่สู้แสง กลางคืนเห็นปกติ

การตรวจตา : VA 20/80, 20/80 มี horizontal nystagmus ด้านหน้าลูกตา ปกติ 2 ตา

จอตา : ปกติทั้ง 2 ตา



(รูปสีหน้า 48)



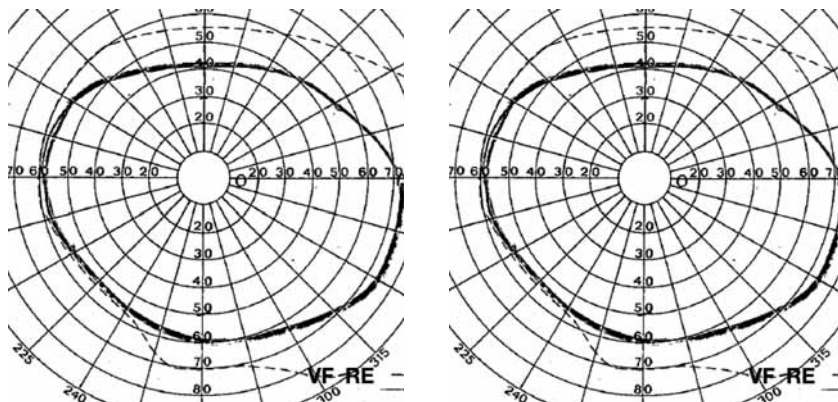
ERG : rod ERG อยู่ในเกณฑ์ปกติ combined rod-cone ERG ขนาดลดลงปานกลาง cone ERG และ flicker ERG เป็น non recordable 2 ตา

ติดตามการตรวจ ERG ทุก 1 ปี มาตลอด 8 ปี ผลคงที่เหมือนเดิมทั้ง 2 ตา

ลานสายตา : อยู่ในเกณฑ์ปกติ 2 ตา

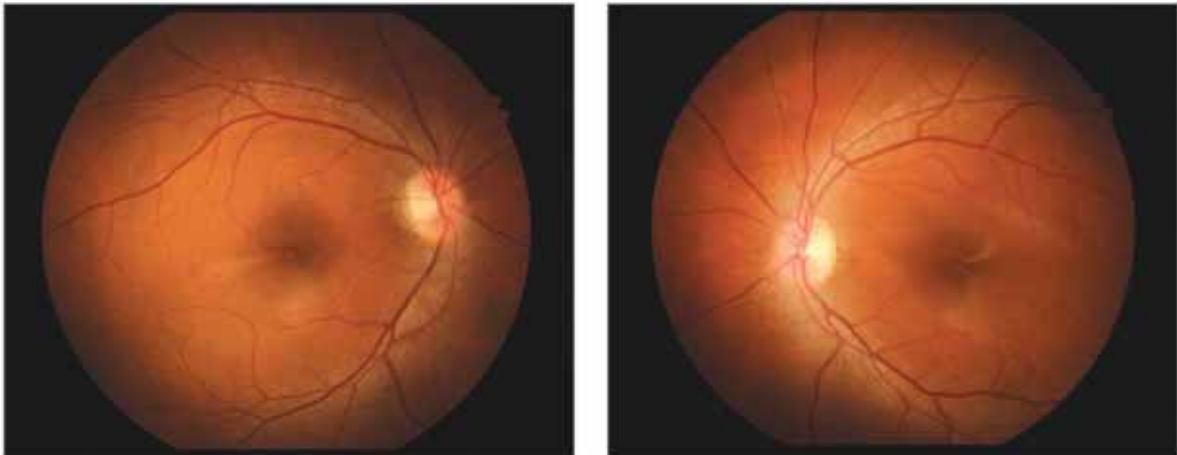
ตรวจการเห็นสี : ผิดปกติ 2 ตา

การวินิจฉัย : Achromatopsia (Rod monochromatism)

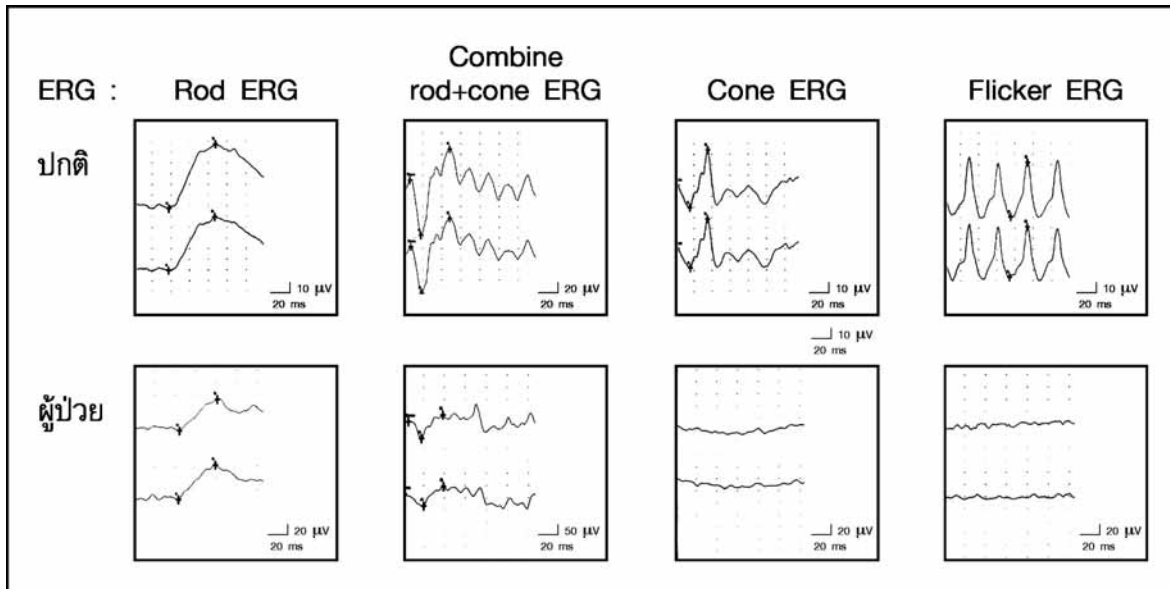


ผู้ป่วยรายที่ 2: ผู้ป่วยเด็กหญิง อายุ 15 ปี

ประวัติ : ตามัวมองไม่ชัด ใส่แว่นตาแล้วไม่ดีขึ้น ตาสั่นตั้งแต่เกิด ตาไม่สู้แสง
การตรวจตา : VA (ไม่ใส่แว่น) 20/200, 20/200 mild nystagmus ด้านหน้าลูกตาปกติ 2 ตา
จอตา : ปกติทั้ง 2 ตา



(รูปสีหน้า 48)



ERG : rod ERG อยู่ในเกณฑ์ปกติ combined rod-cone ERG ขนาดลดลงปานกลาง cone ERG และ flicker ERG เป็น non recordable 2 ตา
 ติดตามการตรวจ ERG ทุก 1 ปี มาตลอด 9 ปี ผลคงที่เหมือนเดิมทั้ง 2 ตา

ลานสายตา : ผิดปกติทั้ง 2 ตา

ตรวจการเห็นสี : refraction RE -8, LE -7 diopter

การวินิจฉัย : Blue-cone monochromatism

สรุป

ผู้ป่วยในกลุ่ม Stationary cone dysfunction disorder มักมาพบแพทย์ตั้งแต่วัยทารก จากการมองไม่ชัด ตั้งแต่กำเนิด ทำให้ผู้ป่วยเด็กไม่จ้องหน้าแม่ มีตาลิ้น (nystagmus) ย่อมสร้างความกังวลใจแก่พ่อแม่ผู้ป่วยเป็นอย่างมาก การตรวจคลื่นไฟฟ้าทางจักษุวิทยา จะช่วยให้การวินิจฉัยที่แน่นอนแก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ แพทย์ให้คำแนะนำ การพยากรณ์โรคได้อย่างถูกต้อง เพื่อให้พ่อแม่สามารถเตรียมพร้อมในการเลี้ยงดูผู้ป่วยตั้งแต่วัยทารกให้เติบโตได้อย่างถูกต้องเหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

1. Fishman GA, Birch DG, Holder GE, Brigell MG. Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve, and visual pathway. *Ophthalmology Monograph* 2: 2nd ed. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2001. p. 43-4.
2. Lam BL. Electrophysiology of vision. Clinical testing and applications. Florida: Taylor & Francis Group; 2005. p. 262-4.
3. Kohl S, Marx T, Giddings I, Jägle H, Jacobson SG, Apfelstedt-Sylla E, et al. Total colourblindness is caused by mutations in the gene encoding the alpha-subunit of the cone photoreceptor cGMP-gated cation channel. *Nat Genet* 1998; 19(3): 257-9.
4. Kohl S, Baumann B, Broghammer M, Jägle H, Sieving P, Kellner U, et al. Mutations in the CNGB3 gene encoding the beta-subunit of the cone photoreceptor cGMP-gated channel are responsible for achromatopsia (ACHM3) linked to chromosome 8q21. *Hum Mol Genet* 2000; 9(14): 2107-16.
5. Aligianis IA, Forsheaw T, Johnson S, Michaelides M, Johnson CA, Trembath RC, et al. Mapping of a novel locus for achromatopsia (ACHM4) to 1p and identification of a germline mutation in the alpha subunit of cone transducin (GNAT2). *J Med Genet* 2002; 39 (9): 656-60.
6. Alpern M. What is it that confines in a world without color? *Invest Ophthalmol* 1974; 13(9): 648-74.
7. Ayyagari R, Kakuk LE, Bingham EL, Szczesny JJ, Kemp J, Toda Y, et al. Spectrum of color gene deletions and phenotype in patients with blue cone monochromacy. *Hum Genet* 2000; 107(1): 75-82.
8. Ayyagari R, Kakuk LE, Coats CL, Bingham EL, Toda Y, Feliuss J, Sieving PA. Bilateral macular atrophy in blue cone monochromacy (BCM) with loss of the locus control region (LCR) and part of the red pigment gene. *Mol Vis* 1999; 5: 13.
9. Nathans J, Davenport CM, Maumenee IH, Lewis RA, Hejtmancik JF, Litt M, et al. Molecular genetics of human blue cone monochromacy. *Science* 1989; 245 (4920): 831-8.
10. Wang Y, Macke JP, Merbs SL, Zack DJ, Klaunberg B, Bennett J, et al. A locus control region adjacent to the human red and green visual pigment genes. *Neuron* 1992; 9(3): 429-40.
11. Reyniers E, Van Thienen MN, Meire F, De Boule K, Devries K, Kestelijn P, et al. Gene conversion between red and defective green opsin gene in blue cone monochromacy. *Genomics* 1995; 29(2): 323-8.
12. Pagon RA, Chatrian GE, Hamer RD, Lindberg KA. Carrier detection in an X-linked recessive cone dysfunction syndrome by electroretinography. *Clin Res* 1981; 29: 116A.
13. Berson EL, Sandberg MA, Maguire A, Bromley WC, Roderick TH. Electroretinograms in carriers of blue cone monochromatism. *Am J Ophthalmol* 1986; 102(2): 254-61.
14. Alpern M, Lee GB, Maaseidvaag F, Miller SS. Colour vision in blue-cone 'monochromacy'. *J Physiol* 1971; 212(1): 211-33.
15. Pokorny J, Smith VC, Swartley R. Threshold measurements of spectral sensitivity in a blue monocone monochromat. *Invest Ophthalmol* 1970; 9 (10): 807-13.
16. Ruangvaravate N, Samsen P, Thuangtong A, Chanvarapha N. Achromatopsia: The first case report in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2012; 95 (Suppl 4): S147-50.
17. งามแซ เรื่องวราเวทย์. ชุดภาพรวมตัวอย่างผู้ป่วย. ใน: งามแซ เรื่องวราเวทย์, บรรณาธิการ. การตรวจคลื่นไฟฟ้าทางจักษุวิทยา. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์เดือนตุลา; 2561. หน้า 247-8.