

# รายงานผู้ป่วยและบทความพื่นฟูวิชาการ Uveal Coloboma : Case Reports

วรางคณา เจริญกุล, พ.บ.

**บทคัดย่อ** ocular coloboma เป็นความผิดปกติแต่กำเนิดที่พบได้บ่อย ซึ่งอาจพบร่วมกับความผิดปกติทางตาและระบบอื่นได้ แม้ในปัจจุบันการตรวจคัดกรองยีนเพื่อช่วยการวินิจฉัยจะก้าวหน้าไปมากแต่ก็ยังไม่แพร่หลายนัก หากพบผู้ป่วย การซักประวัติ ตรวจร่างกายทั้งผู้ป่วยและญาติสามารถให้ข้อมูลทางพันธุกรรมเบื้องต้นได้ รายงานผู้ป่วยหญิงวัยกลางคน 2 รายมาด้วยอาการตามัวทั้ง 2 ตาจากต่อกระจก ความผิดปกติที่พบร่วมคือ bilateral iris coloboma ทั้ง 2 รายไม่พบความเกี่ยวเนื่องทางพันธุกรรม หลังให้การรักษาต่อกระจกสามารถฟื้นฟูการมองเห็นจนมีระดับสายตาที่ดีได้และตรวจพบ retinochoroidal coloboma ร่วมด้วย

จักษุเวชสาร 2549 : มกราคม-มิถุนายน 20(1) : 73-83.

## บทนำ

Ocular coloboma เกิดจากความผิดปกติในช่วง embryogenesis โดยที่ทุกชั้นของดวงตาอาจเกิดความผิดปกติได้ทั้ง iris, zonule, ciliary body, choroids, retina และ optic nerve Coloboma ที่พบได้บ่อยอาจเป็นเพียงอย่างเดียวโดดๆ ในคนสุขภาพดีหรือเป็นส่วนหนึ่งในกลุ่มอาการเชิงซ้อนที่ทราบหรือไม่ทราบสาเหตุก็ได้ ซึ่งมีมากมายทั้งการถ่ายทอดทางพันธุกรรมหรือปัจจัยจากสิ่งแวดล้อม ผลต่อการมองเห็นขึ้นกับตำแหน่งที่เป็นและความผิดปกติที่พบร่วมด้วย

## รายงานผู้ป่วย 2 ราย

**รายที่ 1** ผู้ป่วยหญิงไทย-พุทธ คู่ อายุ 57 ปี ภูมิลำเนา จ.พัทลุง อาชีพทำนา

อาการ ตามัวมาก 2 ปี

อาการแสดง ตามองเห็นไม่ชัดตั้งแต่เด็ก มัวลงเรื่อย ๆ

หลังอายุประมาณ 30 ปี ไม่ปวดไม่มีประวัติอุบัติเหตุ ร้ายแรงบริเวณดวงตามาก่อน

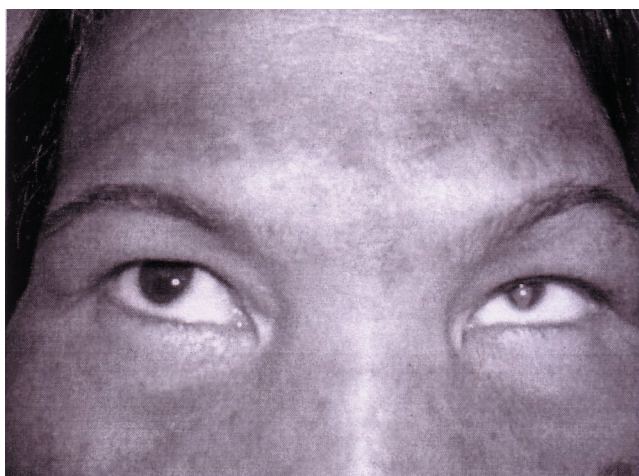
ไม่มีโรคประจำตัวใด ๆ

**ประวัติครอบครัว** พ่อแม่ พี่น้องอีก 9 คน ไม่มีอาการผิดปกติทางตา มองเห็นชัดดี

ตรวจตา	ขวา	ซ้าย
VA	FC	PL
Tn	12	21
Corneal diameter (mm.)		
Vertical	10	7.6
Horizontal	9.2	7.6
Iris	coloboma	coloboma
Lens	NS4+	NS3+with phacodonesis
Fundus	obscure	obscure
Axial length	22.79	24.64

กองจักษุกรรม โรงพยาบาลพัทลุง

## วารางคณา เจริญกุล



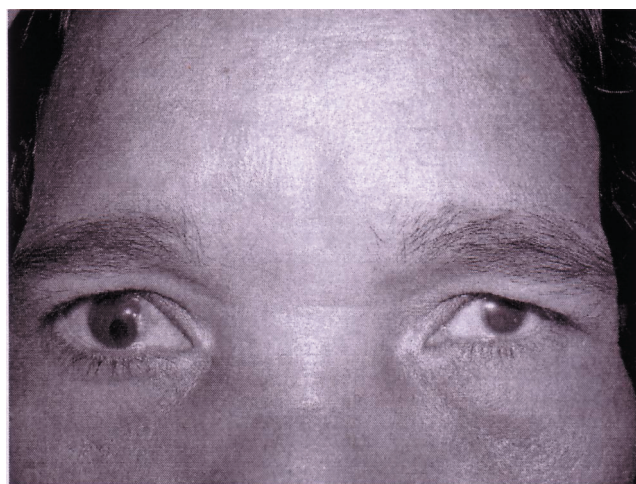
**Fig. 1** A case of bilateral uveal coloboma with cataract, lens dislocation and microcornea in left eye (ภาพสีท่ายเล็ม)

ตรวจตา	ขวา	ซ้าย
VA	5/200	HM
Tn	14	18
Corneal diameter (mm.)		
Vertical	9.4	6.8
Horizontal	10.2	7.3
Iris	coloboma	coloboma
Lens	NS2+	NS3+
Fundus	obscure	obscure
Axial length	25.84	วัดไม่ได้
Exotropia	45 prism diopter	

รายนี้วินิจฉัยว่าเป็น bilateral uveal coloboma with cataract, lens subluxation and microcornea, left eye.

ได้รับการรักษาต่อกระจกด้วยวิธี Extracapsular cataract extraction with IOL ในตาข้างขวา ส่วนตาซ้ายไม่ทำอะไรเนื่องจากคิดว่ามีภาวะตาขี้เกียจ (amblyopia) และตามีขนาดเล็กมาก หลังการรักษาระดับสายตาดำหลังผ่าตัดที่ 2 เดือน ในตาขวาเท่ากับ 20/70 (20/40 with PH) ตรวจจอประสาทตาหลังผ่าตัดพบมี retinochoroidal coloboma ร่วมด้วย

**รายที่ 2** ผู้ป่วยหญิงไทย-พุทธ หม้ายอายุ 49 ปี ภูมิลำเนา จ.พัทลุง อาชีพทำนา  
อาการ ตามัว 2 ปี  
อาการแสดง ตามัวตั้งแต่เด็ก มองไม่ชัด มัวลงเรื่อย ๆ หลังอายุ 20 ปี ไม่ปวด ไม่มีอุบัติเหตุทางตามาก่อน ไม่มีโรคประจำตัวใด ๆ  
ประวัติครอบครัว พ่อแม่ พี่น้องอีก 7 คนมีการมองเห็นปกติ



**Fig. 2** A case of bilateral uveal coloboma with cataract, microcornea and exotropia in left eye (ภาพสีท่ายเล็ม)

รายนี้วินิจฉัยว่าเป็น bilateral uveal coloboma with cataract, microcornea and exotropia in left eye. ได้รับการรักษาต่อกระจกด้วยวิธี Phacoemulsification with IOL ในตาข้างขวา หลังการรักษาระดับสายตาดำข้างขวาหลังผ่าตัดที่ 2 เดือนเท่ากับ 20/70 (20/40 with PH) ตรวจจอประสาทตาหลังผ่าตัดพบมี retinochoroidal coloboma ร่วมด้วย

## Uveal Coloboma : Case Reports

### นิยามและอุบัติการณ์

Coloboma พหูพจน์คือ colobomata มาจากภาษากรีก koloboma<sup>1</sup> หมายถึง ฉีก, ทำให้เสีย ความผิดปกติที่เกิดขึ้นอาจเป็นเพียงรอยหว้า รอยห่าง เป็นรู หรือรอยแยกได้ทุกส่วนของดวงตา โดยหลักแล้วจะใช้กับความผิดปกติแต่กำเนิด แต่ก็มีที่ใช้กับความผิดปกติที่เพิ่งเกิดทีหลังได้ coloboma พบร่วมกับ microphthalmia และ anophthalmia<sup>2</sup> ได้บ่อย อุบัติการณ์ของ coloboma แตกต่างกันไปตามกลุ่มประชากรที่ศึกษาเปรียบเทียบจากการคลอด 10,000 ราย พบได้ 0.5 รายในสเปน<sup>3</sup> 1.4 รายในฝรั่งเศส<sup>4</sup> 2.6 รายในสหรัฐอเมริกา<sup>5</sup> และ 7.5 รายในจีน<sup>6</sup> ในการศึกษาที่อเมริกาจากการตั้งครรภ์ 50,000 ราย พบอุบัติการณ์ของ anophthalmia ได้ 0.18 ราย ต่อ 10,000 อุบัติการณ์ของ microphthalmia ในตาสองข้างเท่ากับ 0.22 รายต่อ 10,000 พบปัจจัยเสี่ยงสัมพัทธ์เพิ่มขึ้นพบในมารดาที่อายุมากกว่า 40 ปี มีอายุการศึกษาน้อยกว่า 12 ปี และการมีลูกมากกว่า 1 คน<sup>7</sup> ในผู้ใหญ่ที่ตาบอดพบว่าเป็น coloboma 0.6-1.9%<sup>8</sup> ขณะที่ในเด็กที่ตาบอดพบเป็นสาเหตุได้ 3.2-11.2%<sup>9</sup> ในครอบครัวที่มีการถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์แบบ autosomal dominant ผู้ที่มีผลการตรวจตาปกติมีโอกาที่ลูกจะพบความผิดปกตินี้ได้ 8.6%<sup>10</sup>

### Normal eye development

การพัฒนาเป็นดวงตาของสัตว์มีกระดูกสันหลังเกิดจาก

1. multiple inductive, morphogenetic events
2. การเพิ่มจำนวนและเปลี่ยนแปลงเป็น mature cells
3. การเชื่อมต่อ neural network จาก retina ไปสู่ higher neural centres เช่น superior colliculus, geniculate nucleus, occipital lobe<sup>11-13</sup> เกิดขึ้นราววันที่ 30

ของครีมาเรดา ด้านล่างของ optic vesicle, optic stalk เริ่มหว้าตัวทำให้เกิด double-layered optic cup และ optic fissure ซึ่งเป็นทางผ่านของเส้นเลือดจาก vascular mesoderm ที่มาเลี้ยงลูกตาที่กำลังพัฒนาการผสมผสานของ optic fissure เกิดประมาณสัปดาห์ที่ 5 เริ่มจากตรงกลางไปด้านหน้าผ่านขอบของ optic cup และด้านหลังไปตาม optic stalk สิ้นสุดตอนสัปดาห์ที่ 7<sup>14</sup> ของครีมาเรดา หากมีความผิดปกติเกิดขึ้นช่วงนี้ก็จะทำให้เกิดเป็น coloboma ได้

### พยาธิกำเนิด

สาเหตุของการเกิด coloboma โดยทั่วไปเกิดจากการปิดตัวอย่างไม่สมบูรณ์ของ ectodermal optic vesicle fissure ในช่วงสัปดาห์ที่ 5 ถึง 6 ในครีมาเรดา (ขนาด 7-14 มม.) ซึ่งเป็นช่วงระหว่างการหว้าตัวของ optic vesicle และการปิดตัวของ fetal fissure<sup>15,16</sup> ต่างจากการเกิด eyelid coloboma ที่เป็นการปิดตัวที่ไม่สมบูรณ์ของ mesodermal fold ในช่วงสัปดาห์ที่ 7 ถึง 8 ในครีมาเรดา

ปัจจุบันมีความก้าวหน้าด้าน molecular mechanisms มากขึ้นเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดของ coloboma จากการศึกษาในสัตว์ทดลองทั้ง Mendelian genetic disorder, chromosomal abnormalities, toxic environmental agents เช่น ยา, การขาดสารอาหาร

### Classification

#### Typical coloboma:

เป็นที่ inferonasal quadrant เนื่องจากการปิดตัวผิดปกติของ fetal fissure พบได้บ่อยที่สุด อาจพบความผิดปกติร่วมกันตั้งแต่กำเนิดจนถึงเส้นประสาทตาได้<sup>13</sup>

**Atypical coloboma:**

เป็นที่ส่วนอื่นนอกเหนือจาก inferonasal quadrant ของลูกตา และยังไม่ทราบพื้นฐานทาง embryogenesis ที่ชัดเจน มีบาง sub-classification ที่แบ่ง coloboma ตามความยาวของกระจกตาและความยาวลูกตาเป็น coloboma with cyst, coloboma with microphthalmos, coloboma with microcornea และ coloboma อย่างเดียว เพื่อช่วยพยากรณ์การมองเห็น แต่ไม่ได้รวมผลจากการมี chorioretinal และ optic nerve coloboma ซึ่งทำให้การมองเห็นไม่ดีได้โดยไม่ต้องมี cyst, microphthalmos, microcornea<sup>6</sup>

**Phenotypic expression**

พบได้ตั้งแต่ iris coloboma จนถึง orbital cyst ซึ่งบางครั้งปรากฏให้เห็นเป็น anophthalmos เลยก็ได้ นอกจากนี้อาจพบเป็น choroidal coloboma, retinal coloboma ทางด้าน inferonasal quadrant ต่อ disc หรืออาจโอบล้อม disc ทั้งหมด และโดน macula หรือไม่ก็ได้

**iris coloboma**

Complete iris coloboma เกิดทั้งชั้นของ iris stroma และ pigment epithelium ไปทาง inferonasal quadrant เชื่อมต่อกับ corneoscleral limbus ทำให้เกิดลักษณะเฉพาะของรูม่านตาเป็นรูป keyhole ซึ่งเป็น 1 หรือ 2 ข้างก็ได้<sup>10</sup> ส่วน partial iris coloboma มักเกิดกับบางชั้น เห็นรูม่านตาเป็นรูปลิ้มหรือรูปวงรีและตรวจเห็นได้ชัดเจนจากวิธี iris transillumination<sup>17</sup>

**Chorioretinal coloboma** มักเห็นเป็นรอยสีขาว เหลือบของ sclera ขอบเขตชัดเจนและพบได้บ่อยที่มีกลุ่มเม็ดสีอยู่บริเวณขอบ ขอบมักไม่เรียบ โป่งนูนไปด้านหลัง เป็น 1 หรือ 2 ข้างก็ได้ เกิดเมื่อ fetal fissure

ปิดไปด้านหลังไม่สมบูรณ์ทำให้ RPE, neurosensory retina และ choroid หายไป บางครั้งอาจมี retina เหลืออยู่แต่บางและมี gliosis<sup>18</sup> มักไม่ปรากฏอาการ ยกเว้นมีลานสายตาด้านบนเสียไปมาก อาจพบ sub-retinal neovascular ใน chorioretinal coloboma<sup>19</sup> แต่จะพบมากขึ้นเมื่อพบร่วมกับ optic nerve head coloboma<sup>20-22</sup>

**Optic disc coloboma** เกิดจากการปิดตัวอย่างไม่สมบูรณ์ของส่วนต้นที่สุดของ optic stalk ความผิดปกติพบได้ตั้งแต่ enlarged optic cup มีความลึกประมาณ 2-8 diopters จนถึง unrecognizable optic nerve head<sup>23</sup> จุดกำเนิดของ retinal vessels ก็มักผิดปกติด้วย อาจพบความผิดปกติร่วมของสมองส่วนหน้าใน morning glory disc anomaly<sup>24</sup> ซึ่งมีลักษณะผิดปกติของ disc เป็นรูปกรวยขนาดใหญ่และมีการยกนูนของเนื้อเยื่อรอบ disc ลักษณะเฉพาะของเส้นเลือดคือ การเรียงตัวคล้ายรัศมีออกจาก disc มักเป็นข้างเดียว สัมพันธ์กับภาวะตาเขและสายตาลีอนราง ส่วน optic nerve pit ก็ทำให้เกิด central serous retinopathy ได้<sup>25</sup>

Microphthalmia, microcornea, uveal coloboma พบได้ในคนสุขภาพปกติ หรืออาจเป็นส่วนหนึ่งของความผิดปกติซ้ำซ้อนอื่น microphthalmia หมายถึงตาที่มี axial length น้อยกว่าเกิน 2 เท่าของความเบี่ยงเบนมาตรฐานความยาวตาเฉลี่ยในช่วงอายุนั้น ๆ และหรือดวงตาที่มีปริมาตรน้อยกว่าปกติ simple microphthalmia หมายถึงลูกตาขนาดเล็กแต่ส่วนอื่นปกติ ส่วน complex หรือ complicated microphthalmia จะพบความผิดปกติอื่นร่วมด้วยเช่นมี retinochoroidal coloboma ส่วน clinical anophthalmia มักจะใช้กับ microphthalmia ขนาดเล็กมาก ๆ ซึ่งส่วนต่าง ๆ ในดวงตาสามารถแยกได้จากการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาเท่านั้น microcornea พบร่วมกับ microphthalmia ได้บ่อย ความยาวแนวตั้งและแนวนอนอาจแตกต่างกันทำให้ cornea มีรูปร่างรีได้

## Uveal Coloboma : Case Reports

### สาเหตุและลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรม

#### Isolated ocular monogenic syndrome

Autosomal dominant

Autosomal recessive

#### Multisystem monogenic syndrome

Autosomal dominant inheritance

Autosomal recessive inheritance

X-linked inheritance

Unknown etiology

Chromosomal aberrations

#### Environmental causes and intrauterine insults

#### Isolated ocular monogenic syndrome:

##### Autosomal dominant

Autosomal dominant coloboma microphthalmia ที่ไม่มีความผิดปกติอื่นร่วมด้วยพบได้บ่อย มักเรียกว่า familial uveal coloboma โดยมีอาการแสดงหลากหลาย ตั้งแต่ iris coloboma, choroidal coloboma ขนาดเล็กจนถึง clinical anophthalmia หรือ orbital cyst ได้ ไม่พบความผิดปกติภายนอกลูกตา สถิติปัญญาความฉลาดจะปกติ พ่อแม่ที่ทราบว่าเป็นพาหะของยีนชนิดนี้ มีโอกาสที่ลูกจะได้รับยีน 50% อย่างไรก็ตามโอกาสที่จะเกิดความผิดปกติด้านการมองเห็นอย่างมีนัยสำคัญอันเนื่องมาจากความผิดปกติทางตาน้อยกว่าโอกาสการถ่ายทอดยีนเสมอ มักพบเป็นตาข้างเดียวแต่ก็พบสองตาที่มีขนาดไม่เท่ากันได้ เนื่องจาก gene penetrance เกิดไม่สมบูรณ์ ทำให้สัดส่วนของพาหะยีนนี้มีอาการแสดงน้อยกว่า 100% ภาวะ incomplete penetrance นี้เองลดโอกาสที่ลูกของผู้ที่มี coloboma จะมี coloboma microphthalmia<sup>26</sup>

##### Autosomal recessive

พบครอบครัวตัวอย่างน้อย ส่วนใหญ่แล้วเป็น sporadic case ที่ไม่มีสมาชิกคนอื่นเป็นด้วย

#### Multisystem monogenic syndrome :

##### Autosomal dominant inheritance

Ocular coloboma อาจเป็นอาการแสดงหนึ่งใน single gene disorder ที่มีหลายอวัยวะผิดปกติเช่น basal cell nevus syndrome ประกอบด้วย basal cell carcinomas, dyskeratotic cysts of the jaw, dyskeratotic cysts of the ribs, spinal anomalies, pits of hands and feet, mental retardation อาการแสดงทางตาพบได้ทั้ง colobomatous microphthalmia, congenital cataract และ strabismus เกิดจากยีนบน long arm ของโครโมโซมคู่ที่ 9 ผิดปกติ

##### Autosomal recessive inheritance

เช่น Meckel-Gurber syndrome, Sjögren-Larsson syndrome, Walker-Warburg syndrome กลุ่มอาการเหล่านี้ ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive มีอาการแสดงอื่น ๆ ที่พบร่วมกับ coloboma, microphthalmia ได้

##### X-linked recessive

เช่น Aicardi syndrome, MIDAS syndrome, Catel-Manzke syndrome เป็นความผิดปกติที่ถ่ายทอดแบบ X-linked recessive

##### Chromosomal aberrations

พบร่วมกับ colobomatous microphthalmia ได้ chromosomal aberrations ที่พบบ่อย เช่น Trisomy, 13 Triploidy, Cat Eye syndrome และ 4p- ที่พบไม่บ่อย เช่น 11q-, 13q-, 18q-, Trisomy 18 เป็นต้น

Trisomy 13 มีอาการแสดงทางตาและระบบอื่น ๆ ดังนี้

ทางตา : microphthalmos, coloboma, ต้อกระจก, persistence of primary vitreous และ hyaloidal vasculature, absence of secondary vitreous และจอประสาทตาหลุดลอก

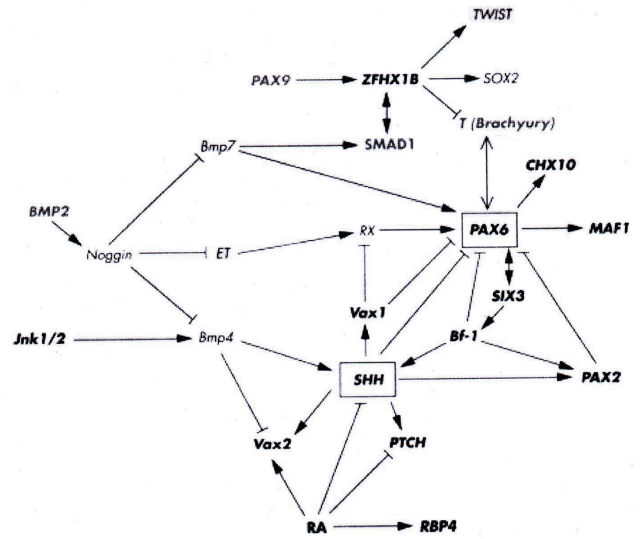
ระบบอื่น ๆ : Microcephaly, hydrocephalus, septal defects, patent foramen ovale, cleft lip, cleft palate, polydactyly

**สาเหตุจากสิ่งแวดล้อมและผลกระทบขณะอยู่ในครรภ์ :**

ผู้ป่วยจำนวนมากที่พบเป็น sporadic, unilateral case ซึ่งน่าจะมีสาเหตุจาก non-genetic factors หลายตัว เช่นของ non-Mendelian, multisystem malformation syndromes ที่พบ coloboma ด้วยเช่น CHARGE association พบ uveal หรือ iris coloboma 86%<sup>27</sup> และ nevus sebaceous of Jadassohn ก็พบ iris และ choroidal coloboma<sup>28</sup> มีรายงานสารต่าง ๆ ที่มีผลต่อทารกในครรภ์ได้แก่ thalidomide เด็กที่เกิดจากมารดาที่ใช้ยานี้พบว่ามี coloboma 4%, microphthalmia 7%,<sup>29</sup> benomyl (fungicide), anticonvulsants และ alcohol พบว่าเด็กที่เกิดจากมารดาที่บริโภค alcohol ขณะตั้งครรภ์มีความผิดปกติที่ตา 90%,<sup>30</sup> ส่วนจากการติดเชื้อก็มีรายงานเช่นกันได้แก่ CMV, toxoplasmosis,<sup>31,32</sup> EMV, Varicella zoster และ Herpes simplex virus มีรายงานภาวะขาดวิตามินเอในหญิงมีครรภ์ อาจเป็นสาเหตุของ ocular coloboma ในเอเชียโดยเฉพาะที่อินเดียได้<sup>33,34</sup>

**พื้นฐานด้านโมเลกุลเกี่ยวกับ coloboma (Molecular basis of coloboma)**

ขั้นตอนการเจริญเติบโตของลูกตาในระยะแรก จะมีโปรตีนคอยควบคุมให้เป็นปกติโดย complex network of transcriptional factors, cell cycle regulators และ diffusible signaling molecules<sup>35</sup> เพื่อให้เกิดเป็นส่วนต่าง ๆ ของลูกตา กระตุ้นให้มี cell proliferation, migration, apoptosis และ specify cell identities หากเกิดความผิดปกติของโปรตีนหรือยีนเหล่านี้ก็จะเกิด coloboma ได้มีการรวบรวมยีนที่สัมพันธ์กับการเกิด ocular coloboma ทั้งในมนุษย์และหนู เรียกว่า CGN (Coloboma Gene Network) model<sup>36</sup> (รูปที่ 3) เพื่อให้ง่ายต่อการทำความเข้าใจเรื่อง fetal development และพยากรณ์กำเนิดของโรค<sup>37</sup> มี 2 ยีนหลักในเครือข่ายนี้คือ Sonic hed-



**Fig. 3** Coloboma gene network (CGN) model. Mutations in genes or signaling molecules that are associated with coloboma are depicted in bold black text. Mutations in genes that are associated anophthalmia/microphthalmia are in normal text. Mutations in genes that are associated with other eye defects are shaded grey. Genes in bold grey text have not been associated with developmental eye defects, but are directly involved in regulation/interaction of downstream coloboma target genes. SHH and PAX6 are boxed as they regulate many genes associated with coloboma. Human genes are in uppercase, and mouse genes are in lowercase.

gehog (SHH) และ PAX6<sup>38,41</sup> หากเกิดความผิดปกติขึ้นก็จะเกิด coloboma นอกจากนี้ยังทำหน้าที่เป็น transcriptional regulators เกี่ยวข้องกับยีนตัวอื่นที่ทำให้เกิด coloboma ด้วยเช่นกัน

จากรูปที่ 3 ยีนหรือโมเลกุลส่งสัญญาณที่เกิดความผิดปกติแล้วทำให้เกิด coloboma จะแสดงเป็นอักษรสีดำหนา ยีนหรือโมเลกุลส่งสัญญาณที่เกิดความผิดปกติแล้วทำให้เกิด anophthalmia/microphthalmia จะแสดงเป็นอักษรธรรมดา ยีนหรือโมเลกุลส่งสัญญาณที่เกิดความผิดปกติแล้วทำให้เกิดความผิดปกติอื่น ๆ ของ

## Uveal Coloboma : Case Reports

ลูกตาจะแสดงเป็นอักษรสีเทา ยีนที่แสดงเป็นสีเทาตัว หนายังไม่พบว่าสัมพันธ์กับ coloboma โดยตรงแต่พบว่า คอยควบคุม coloboma target genes อยู่ ส่วน SHH และ PAX6 อยู่ในกรอบเพื่อแสดงว่า 2 ยีนนี้ควบคุมยีนอีก หลายตัวที่เกี่ยวข้องกับ coloboma

### ภาวะแทรกซ้อนต่างๆ

1. Rhegmatogenous และ Nonrhegmatogenous retinal detachment พบได้ 4-43%<sup>42-45</sup> มักเกิดจากรอยฉีกขาดภายในหรือใกล้เคียง coloboma ผลการผ่าตัดก็ประสบความสำเร็จแตกต่างกัน<sup>46,47</sup>
2. ต้อกระจก พบหลากหลายแบบเช่น isolated pigment clumping on lens capsule at the equator, sub-capsular, cortical opacification, anterior และ posterior polar cataract
3. ต้อหิน, ภาวะสายตาสั้น, anisometropia, sensory strabismus

### การตรวจประเมินผู้ป่วย

ควรตรวจอย่างพิถีพิถัน แต่บางครั้งทำได้ยาก หากผู้ป่วยไม่ร่วมมือหรือมี nystagmus, microphthalmos ร่วมด้วย ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจดังต่อไปนี้

1. วัดระดับสายตา
2. refraction
3. slit lamp examination ดู anterior segment manifestation
4. direct & indirect ophthalmoscopy ตรวจหา choroids, retina และ optic nerve involvement
5. ultrasonography เพื่อวัด axial length และ ตรวจภาวะ anophthalmia
6. CT scan เพื่อดู CNS malformation
7. Genetic evaluation ในกรณีที่สงสัย

### การรักษา

Iris coloboma : เนื่องจาก ไม่มีผลต่อการมองเห็น ข้อบ่งชี้ในการรักษาคือการตกแต่งเพื่อความงาม หรือแก้ไขภาวะกลัวแสง (photophobia)<sup>48-50</sup> มักจะทำก็ต่อเมื่อมีการผ่าตัดในลูกตาอย่างอื่น ส่วนใหญ่จะได้ประโยชน์จาก cosmetic contact lens ซึ่งจะทำให้เหมือนดวงตาอีกข้างที่ปกติ Retinochoroidal coloboma : เนื่องจากอุปสรรคของการมองเห็นของจอประสาทตาหลุดลอกพบได้บ่อย จึงควรใช้ laser photocoagulation กรณีที่รอยโรคอยู่ด้านหลังและ cryopexy กรณีที่รอยโรคอยู่ทางด้านหน้า Microphthalmia : ใช้ cosmetic scleral shell fitting และควรเปลี่ยนขนาดเมื่อเด็กโตขึ้นเรื่อย ๆ

### การให้คำปรึกษาด้านกรรมพันธุ์

แนวทางการให้คำปรึกษาในรายที่เป็น familial cases, ที่มี coloboma อย่างเดียวและกรณีที่มีความผิดปกติอื่นร่วมด้วยมีดังนี้

กรณีที่เป็น familial form และกลุ่มอาการที่มี coloboma ร่วมด้วยให้ใช้หลักพื้นฐานอิงตาม Mendelian inheritance (autosomal dominant, recessive, X-linked)

กรณีที่เป็น isolated coloboma พบ recurrence risks 8.1% (single incomplete ascertainment, SIA) และ 13.3% (multiple incomplete ascertainment, MIA)<sup>51</sup> หากพิจารณาเฉพาะกลุ่ม coloboma 2 ตา ความเสี่ยงของพี่น้องจะเพิ่มเป็น 33% เมื่อเทียบกับที่เป็นตาข้างเดียว อย่างไรก็ตามพบว่าหากนำพ่อแม่ของผู้ป่วยที่เป็น 2 ตา มาตรวจอย่างละเอียดจะพบความผิดปกติและส่วนใหญ่เป็น retinal coloboma ซึ่งบ่งชี้ว่ามีการถ่ายทอดแบบ dominant inheritance แต่ถ้าพ่อแม่ปกติพบว่า bilateral recurrence risk ลดลงเป็น 2.9% (SIA) และ 4.3% (MIA) หากพิจารณาเฉพาะกลุ่มที่เป็นข้างเดียว จะมี recurrence risk 4.9% (SIA) และ 7.9% (MIA) ซึ่งนำ

## วารางคณา เจริญกุล

แปลกใจที่พบว่าหากพ่อแม่ปกติ โอกาสของลูกคนถัดไปไม่มี coloboma มากกว่าในกลุ่มที่เป็นข้างเดียว ดังนั้นก่อนให้คำปรึกษาควรตรวจพ่อแม่ให้ละเอียดโดยเฉพาะรายที่เป็นตา 2 ข้าง เพื่อแยกกลุ่มที่มีการถ่ายทอดแบบ dominant inheritance ปัจจุบันความก้าวหน้าทาง genetic มีมากขึ้น การตรวจหา gene ที่ทำให้เกิด coloboma อาจช่วยในการวินิจฉัยและคัดกรอง การตรวจหาในรายที่สงสัยกรณีเป็นกลุ่มอาการเฉพาะเช่น renal-coloboma syndrome ตรวจหา PAX-2 holoprosencephaly ตรวจหา SIX3 และ SHH genes กรณีที่เป็น isolated coloboma ยีนที่ควรตรวจคัดกรองคือ PAX6, MAF1, VAX1, VAX2 และ SHH หากเป็น isolated microphthalmia ควรตรวจยีน CHX10, RX, SOX2, BMP4, BMP7, MAF1 และ NOG อย่างไรก็ตามการตรวจคัดกรองยีนในปัจจุบันยังมีความจำกัดในหลายด้านทั้งนี้เนื่องจาก coloboma genes ส่วนใหญ่แล้วยังไม่ถูกตรวจพบและการตรวจคัดกรองยีนยังไม่เป็นที่แพร่หลายในหลายประเทศ แนวทางที่มีประโยชน์ที่สุดคือตรวจหาในครอบครัวที่สรุปได้แล้วว่าเป็นจาก mutation

### บทสรุป

Ocular coloboma มักพบร่วมกับ microphthalmia เป็นความผิดปกติแต่กำเนิดที่พบได้บ่อย อาจเป็นความผิดปกติ เชิงเดี่ยวหรือมีความผิดปกติของระบบอื่นร่วมด้วยก็ได้ มีหลากหลายสาเหตุที่ทำให้เกิดลักษณะเช่นนี้ ผู้ป่วยแต่ละรายควรได้รับการตรวจดังนี้

1. ตรวจตาทั้งสองข้างอย่างละเอียด
2. ค้นหาว่ามีความผิดปกติของร่างกายระบบอื่นร่วมด้วยหรือไม่
3. ประวัติการตั้งครรภ์ เพื่อหาสาร teratogen
4. ประวัติครอบครัว เพื่อหาผู้ป่วย coloboma คนอื่น ๆ

### 5. ตรวจตาทั้งพ่อแม่และพี่น้อง

เนื่องจากอาการแสดงแตกต่างกันได้มาก จาก small iris coloboma จนถึงความผิดปกติที่ทำให้การมองเห็นแย่มาก การรักษาจึงขึ้นกับตำแหน่งและความรุนแรงที่เป็น

### เอกสารอ้างอิง

1. Dorland's Illustrated Medical Dictionary 27<sup>th</sup> Edition. Philadelphia. WB Saunders ; 1988 : p 359.
2. Gregory-Evans K. Developmental disorders of the globe. In : Moore A, Lightman S, eds. Fundamentals of clinical ophthalmology: paediatric ophthalmology. London : BMJ Books, 2000 : 53-61.
3. Bermejo E, Martinez-Frias ML. Congenital eye malformations : clinical-epidemiological analysis of 1,124,654 consecutive births in Spain. Am J Med Genet 1998 ; 75 : 497-504.
4. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Congenital eye malformations in 212,479 consecutive births. Ann Genet 1997 ; 40 : 122-8.
5. Porges Y, Gershoni-Baruch R, Leibu R, Goldscher D, Zonis S, Shapira I, Miller B. Hereditary microphthalmia with colobomatous cyst. Am J Ophthalmol 1992 ; 114 : 30-4.
6. Hornby SJ, Adolph S, Gilbert CE, Dandona L, Foster A. Visual acuity in children with coloboma: clinical features and a new phenotypic classification system. Ophthalmology 2000 ; 107 : 511-20.
7. Shaw GM, Carmichael SL, Yang W, Harris JA, Finnell RH, Lammer EJ. Epidemiologic characteristics of anophthalmia and bilateral microphthalmia among 2.5 million births in California, 1989-1997. Am J Med Genet A. 2005 Aug 15;137(1) : 36-40.
8. MacDonald AE. Causes of blindness in Canada : an analysis of 24,605 cases registered with the Canadian National Institute for the Blind. Can Med Assoc J 1965 ; 92 : 264-79.
9. Fujiki K, Nakajima A, Yasuda N, Tanabe U, Kabaswa K. Genetic analysis of microphthalmos. Ophthalmic Paediatr Genet 1982 ; 1 : 139-49.
10. Pagon RA. Ocular coloboma. Surv Ophthalmol 1981; 25 : 223-36.
11. Ozanics V, Jacobiec FA. Prenatal development of the eye and its adnexa. In : Jacobiec FA, ed. Ocular anatomy, embryology and teratology. Philadelphia : Harper and Row, 1982 : 11-96.
12. Remington LA, McGill EC. Ocular embryology. In : McGill ED, ed. Clinical anatomy of the visual system.



## Uveal Coloboma : Case Reports

- Oxford : Butterworth-Heinemann, 1997 : 103-21.
13. Onwochei BC, Simon JW, Bateman JB, Couture KC, Mir E. Ocular coloboma. *Surv Ophthalmol* 2000 ; 45 : 175-94.
  14. Graw J. The genetic and molecular basis of congenital eye defects. *Nat Rev Genet* 2003 ; 4 : 876-88.
  15. Duke-Elder S. *System of Ophthalmology* 1963 ; Vol 3, Part 2 St. Louis, CV Mosby pp 456-72.
  16. Mann I. *Developmental abnormalities of the eye*. Philadelphia : Lippincott, 1957 : 81-103.
  17. Vieira H, Gregory-Evans K, Lim N, Brookes JL, Brueton LA, Gregory-Evans CY. First genomic localisation of oculo-oto-dental syndrome with linkage to chromosome 20q 13. 1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002 ; 43 : 2540-5.
  18. Yanoff M, Fine BS. *Ocular pathology : a text and atlas*. Philadelphia : Harper and Row, 1982 : 402-4.
  19. Leff SR, Britton WA, Brown GC, Lucier AC, Brown JF. Retinochoroidal coloboma associated with subretinal neovascularization. *Retina* 1985 ; 5 : 154-6.
  20. Shaikh S, Trese M. Infantile choroidal neovascularization associated with choroidal coloboma. *Retina* 2003 ; 23 : 585-6.
  21. Guirgis MF, Lueder GT. Choroidal neovascular membrane associated with optic nerve coloboma in a patient with CHARGE association. *Am J Ophthalmol* 2003 ; 135 : 919-20.
  22. Dailey JR, Cantore WA, Gardner TW. Peripapillary choroidal neovascular membrane associated with an optic nerve coloboma. *Arch Ophthalmol* 1993 ; 111 : 441-2.
  23. Gopal L, Badrinath SS, Kumar KS, Doshi G, Biswas N. Optic disc in fundus coloboma. *Ophthalmology* 1996 ; 103 : 2120-6.
  24. Kindler P. Morning glory syndrome: unusual congenital optic disk anomaly. *Am J Ophthalmol* 1970 ; 69 : 376-84.
  25. Aroichane M, Traboulsi EI. Congenital anomalies of the optic nerve head. In : Traboulsi EI, ed. *Genetic diseases of the eye*. Oxford : Oxford University Press, 1998 : 115-41.
  26. Morle L, Bozon M, Zech JC, et al. A locus for autosomal dominant colobomatous microphthalmia maps to chromosome 15q12-q15. *Am J Hum Genet* 2000 ; 67 : 1592-7.
  27. Russell-Eggitt I, Blake K, Taylor D, Wyse R. The eye in CHARGE association. *Br J Ophthalmol* 1990 ; 74 : 421-6.
  28. Baker RS, Ross PA, Baumann RJ. Neurologic complications of the epidermal nevus syndrome. *Arch Neurol* 1987 ; 44 : 227-32.
  29. Miller MT, Stromland K. Teratogen update-thalidomide : a review, with a focus on ocular findings and new potential uses. *Teratology* 1999 ; 60 : 306-21.
  30. Stromland K, Pinazo-Duran MD. Ophthalmic involvement in the fetal alcohol syndrome: clinical and animal model studies. *Alcohol Alcohol* 2002 ; 37 : 2-8.
  31. Hittner HM, Desmond MM, Montgomery JR. Optic nerve manifestations of human congenital cytomegalovirus infection. *Am J Ophthalmol* 1976 ; 81 : 661-5.
  32. Suhardjo, Utomo PT, Agni AN. Clinical manifestations of ocular toxoplasmosis in Yogyakarta, Indonesia : a clinical review of 173 cases. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003 ; 34 : 291-7.
  33. Rahi JS, Sripathi S, Gilbert CE, Foster A. Childhood blindness due to vitamin A deficiency in India : regional variations. *Arch Dis Child* 1995 ; 72 : 330-3.
  34. Hornby SJ, Ward SJ, Gilbert CE, Dandona L, Foster A, Jones RB. Environmental risk factors in congenital malformations of the eye. *Ann Trop Paediatr* 2002 ; 22 : 67-77.
  35. Jean D, Ewan K, Gruss P. Molecular regulators involved in vertebrate eye development. *Mech Dev* 1998 ; 76 : 3-18.
  36. Cheryl Y Gregory-Evans, M J Williams, S Halford, K Gregory-Evans. Ocular coloboma : a reassessment in the age of molecular neuroscience. *J Med Genet* 2004 ; 41 : 881-91.
  37. Robles AI, Linke SP, Harris CC. The p53 network in lung carcinogenesis. *Oncogene* 2002 ; 21 : 6898-907.
  38. Cohen MM. The Hedgehog signalling network. *Am J Med Genet* 2003 ; 123A : 5-28.
  39. Schimmenti LA, de la Cruz J, Lewis RA, et al. Novel mutation in Sonic hedgehog in non-syndromic colobomatous microphthalmia. *Am J Med Genet* 2003 ; 116A : 215-21.
  40. Ton CC, Hirvonen H, Miwa H, et al. Positional cloning and characterisation of a paired box and homeobox-containing gene for the aniridia region. *Cell* 1991 ; 67 : 1059-74.
  41. Azuma N, Yamaguchi Y, Handa H, et al. Mutations of the PAX6 gene detected in patients with a variety of optic-nerve malformations. *Am J Hum Genet* 2003 ; 72 : 1565-70.
  42. Schepens CL. *Retinal detachment and Allied diseases*. Philadelphia WB Saunders 1983 ; pp. 58-62, 615-32.
  43. Jesberg DO, Schepens CL. Retinal detachment associated with coloboma of the choroid. *Arch Ophthalmol* 1961 ; 65 : 163-73.
  44. Daufenbach DR, Ruttum MS, Pulido JS, Keech RV. Chorioretinal colobomas in a pediatric population. *Ophthalmology* 1998 ; 105 : 1455-8.
  45. Morrison DA, Fleck B. Prevalence of retinal detach-

## บรรณานุกรม

- ment in children with chorioretinal colobomas. *Ophthalmology* 1999 ; 106 : 645-6.
46. Gopal L, Badrinath SS, Sharma T, et al. Surgical management of retinal detachments related to coloboma of the choroid. *Ophthalmology* 1998 ; 105 : 804-9.
47. Unlu N, Kocaoglan H, Acar MA, Aslan BS, Duman S. Surgical management of retinal detachment with choroidal coloboma. *Eur J Ophthalmol* 2002 ; 12 : 299-303.
48. Blackmon DM, Lambert SR. Congenital iris coloboma repair using a modified McCannel suture technique. *Am J Ophthalmol* 2003 ; 135 : 730-2.
49. Burk SE, Da Mata AP, Snyder ME, Cionni RJ, Cohen JS, Osher RH. Prosthetic iris implantation for congenital, traumatic, or functional iris deficiencies. *J Cataract Refract Surg* 2001 ; 27 : 1732-40.
50. Watt RH. Inferior congenital iris coloboma repair and IOL implantation. *J Cataract Refract Surg* 1993 ; 19 : 669-71.
51. Morrison D, FitzPatrick D, Hanson I, et al. National study of microphthalmia, anophthalmia, and coloboma (MAC) in Scotland : investigation of genetic aetiology. *J Med Genet* 2002 ; 39 : 16-22.

## Uveal Coloboma : Case Reports

Warangkhan Charoenkul, M.D.\*

**ABSTRACT :** Ocular coloboma is a common congenital malformation which may occur as an isolated ocular anomaly or in association with multisystem anomalies. Candidate gene screens are currently limited, because probably most coloboma genes are still not known and gene screening for genetic eye diseases is currently very limited in most countries. Prompt evaluation by history taking and physical examination of patient and family members may give useful informations. Ocular coloboma in 2 female patients were reported with no familial interconnection. After cataract surgery, there was improvement of visual function. **Thai J Ophthalmol 2006 ; January-June 20(1) : 73-83.**

**Keywords :** *ocular coloboma, uveal coloboma.*

---

\*Department of Ophthalmology, Phatthalung Hospital