Case Report/รายงานผู้ป่วย

Collateral Vessels in Retinal Vein Occlusion Treated by Anti VEGF

Maytinee Sirimaharaj, M.D.
Akachai Arayangkul, M.D.

Abstract

Intravitreous injection of anti-vascular endothelial growth factor (Anti-VEGF) has been used widely for several retinal diseases, particularly for treatment of macular edema. However, this agents may effect the formation of the collateral vessels, which can occur naturally in some patients. We report three patients who have central retinal vein occlusion and developed collateral vessels after treatment with intravitreous injection of anti-VEGF for macular edema. **Thai J Ophthalmol 2011; July-December 25(2): 107-113.**

Key words: retinal vein occlusion, anti-VEGF, collateral vessel, optociliary shunt

Department of Ophthalmology, Mettapracharak (Watraikhing) Hospital

Case Report/รายงานผู้ป่วย

Collateral Vessels in Retinal Vein Occlusion Treated by Anti VEGF

เมทินี ศิริมหาราช, พ.บ.

เอกชัย อารยางกูร, พ.บ.

บทคัดย่อ

ปัจจุบันมีการฉีดสารในกลุ่ม Anti-vascular endothelial growth factor (Anti-VEGF) เข้าน้ำวุ้นตากันอย่างแพร่หลายเพื่อรักษาผู้ป่วยด้วยโรคทางจอประสาทตาหลายชนิด โดยเฉพาะเมื่อมีภาวะจุดรับภาพบวมร่วมด้วย อย่างไรก็ตามเป็นไปได้ว่าสารนี้อาจส่งผลต่อกระบวนการสร้าง collateral vessels ที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติในผู้ป่วยบางรายได้ ในกรณีศึกษานี้จะรายงานการเกิด collateral vessels ในผู้ป่วยสามรายที่มีภาวะเส้นเลือดดำใหญ่ที่จอตาอุดตัน และได้รับการฉีดยา Anti-VEGF เข้าน้ำวุ้นตาเป็นระยะเพื่อรักษาภาวะจุดรับภาพบวม **จักษุเวชสาร 2554; กรกฎาคม-ธันวาคม 25(2): 107-113.**

คำสำคัญ: retinal vein occlusion, anti-VEGF, collateral vessel, optociliary shunt

ศูนย์การแพทย์เฉพาะทางจักษุ โรงพยาบาลเมตตาประชารักษ์ (วัดไร่ขิง)

บทนำ

ภาวะเส้นเลือดดำที่จอประสาทตาอุดตัน (retinal vein occlusion, RVO) คือ ภาวะที่เกิดการอุดตันและมีการโป่งพองบิดงอของเส้นเลือดดำที่จอประสาทตา ทำให้มีเลือดออก และเกิดการบวมของจอประสาทตาตามมา ร่วมกับมีการรั่วของไขมันมาสะสมภายในจอประสาทตาได้ นอกจากนี้ยังพบภาวะจุดรับภาพบวมร่วมด้วยได้[1] ภาวะ RVO พบได้บ่อยเป็นอันดับสองในกลุ่มโรคของเส้นเลือดที่จอประสาทตารองจากภาวะเบาหวานขึ้นจอประสาทตา โดยจะพบภาวะแขนงเส้นเลือดดำอุดตัน (branch retinal vein occlusion, BRVO) ได้บ่อยกว่าภาวะเส้นเลือดดำใหญ่อุดตัน (central retinal vein occlusion, CRVO) ประมาณสองถึงสามเท่า[2,3]

กลไกการเกิดภาวะ CRVO นี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด อาจเกิดจากการกดทับเส้นเลือดที่บริเวณขั้วประสาทตา การเสื่อมหรือการอักเสบของผนังหลอดเลือดดำ แม้กระทั่งการแข็งตัวผิดปกติของเลือด[3] การสูญเสียการมองเห็นในผู้ป่วยกลุ่มนี้เกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น มีเลือดออกในน้ำวุ้นตา, จุดรับภาพขาดเลือด (macular ischemia), หรือมีเลือดออกบริเวณจุดรับภาพ (macular hemorrhage) แต่สาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดคือ ภาวะจุดรับภาพบวม (macular edema, ME)

เมื่อมีการอุดตันของเส้นเลือดขึ้น ผู้ป่วยบางรายจะเกิดการสร้าง collateral vessels ซึ่งเสมือนทางที่ช่วยในการระบายภาวะอุดตันที่เกิดขึ้นเองโดยธรรมชาติ[4] แต่เนื่องจากในปัจจุบันมีการฉีดสารในกลุ่ม anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) เข้าน้ำวุ้นตาเพื่อรักษาภาวะจุดรับภาพบวมที่เกิดจาก RVO กันมากขึ้น[5,6] ทำให้มีการเกรงว่าสารนี้อาจจะขัดขวางการสร้าง collateral vessels ได้ ในกรณีศึกษานี้จะรายงานการเกิด optociliary shunt ในผู้ป่วย 3 รายที่มี CRVO และได้รับการฉีดยา Anti-VEGF เพื่อรักษาภาวะจุดรับภาพบวม

รายงานผู้ป่วยรายที่ 1

ผู้ป่วยชายอายุ 65 ปี มีอาการตาซ้ายมัว 4-5 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ตรวจพบระดับการมองเห็น 20/20 ในตาขวาและ 20/100 ในตาซ้าย มีต้อกระจกเล็กน้อยทั้งสองข้าง ตรวจจอประสาทตาข้างขวาปกติ ส่วนข้างซ้ายพบว่ามีการโป่งพองและบิดงอของเส้นเลือดดำใหญ่ มี cotton wool spots รอบๆ ขั้วประสาทตา และมีจุดเลือดออกกระจายทั่วไปในจอประสาทตา และมี ME ร่วมด้วย (Figure 1A) การตรวจ fundus fluorescein angiography (FFA) พบว่า มีการไหลเวียนกลับของเส้นเลือดดำใหญ่ช้าลง มีบริเวณที่มีการขาดเลือดของจอประสาทตากระจายทั่วๆ ซึ่งรวมกันแล้วน้อยกว่า 10 disc diameter (DD) มีการขยายตัวของเส้นเลือดเล็กๆ และมีการรั่วของสี fluorescein แต่ไม่พบภาวะขาดเลือดบริเวณจุดรับภาพ (Figure 1B) ผู้ป่วยได้รับการ

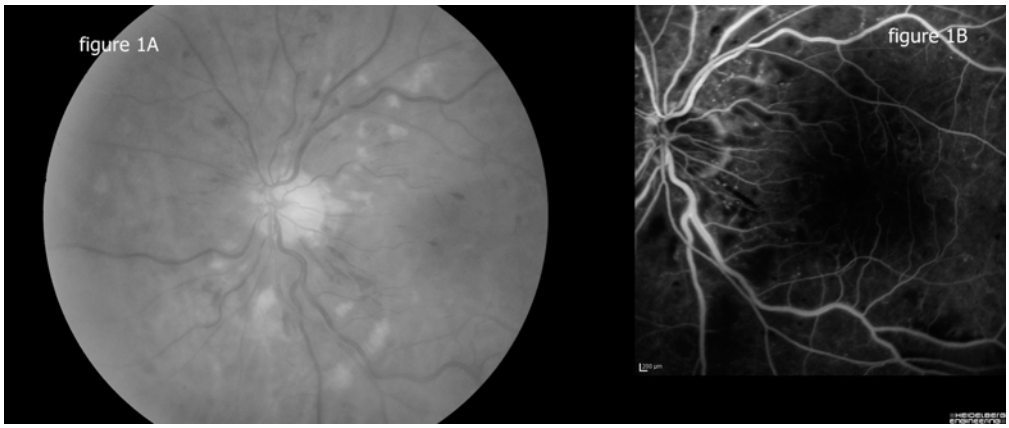

Figure 1A *ภาพสีจอประสาทตาแสดงภาวะ CRVO มีการโป่งพองของเส้นเลือดดำทุกแขนง ร่วมกับมี cotton wool spots กระจายอยู่รอบขั้วประสาทตา และมีจุดเลือดออกกระจายทั่วจอประสาทตา (รูปสีท้ายเล่ม)*

Figure 1B *Fundus fluorescein angiography (FFA) พบเป็น non-ischemic CRVO และไม่พบ collateral vessels (รูปสีท้ายเล่ม)*

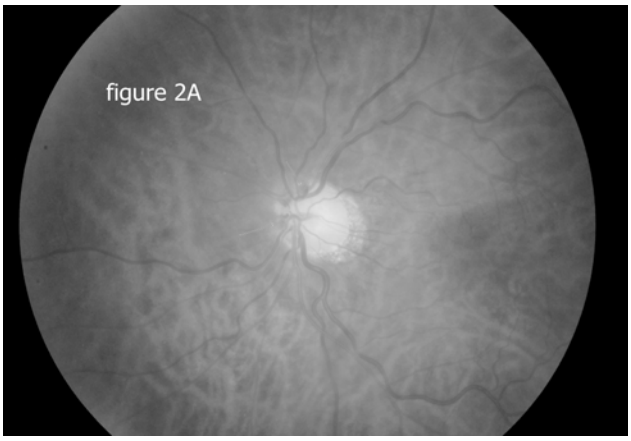

Figure 2A *ภาพสีขั้วประสาทตาที่ 10 เดือนหลังการรักษา ตรวจพบ optociliary shunt (ลูกศร) (รูปสีท้ายเล่ม)*

วินิจฉัย เป็น non-ischemic CRVO with perfused ME และได้รับการรักษาโดยการฉีดยา ranibizumab (Lucentis) เข้าน้ำวุ้นตาข้างซ้ายเป็นระยะๆ เมื่อพบว่ามีการบวมซ้ำของจุดรับภาพ โดยระยะห่างของการฉีดแต่ละครั้งไม่น้อยกว่า 4 สัปดาห์

ในการตรวจติดตามผลที่ 10 เดือนหลังการรักษา ผู้ป่วยได้รับการฉีดยาเข้าน้ำวุ้นตามาแล้วรวม 6 ครั้ง ตรวจพบมี optociliary shunt ที่ขั้วประสาทตา (Figure 2) และที่ 2 ปีหลังการรักษา ผู้ป่วยได้รับการฉีดยา ranibizumab รวมทั้งสิ้น 9 ครั้ง โดยที่ในระยะเวลา 14 เดือนตั้งแต่มี optociliary shunt เกิดขึ้น ผู้ป่วยได้รับการฉีดยาอีกเพียง 3 ครั้ง และสามารถคงระดับสายตาไว้ได้ที่ 20/40^{+2}

รายงานผู้ป่วยรายที่ 2

ผู้ป่วยเพศหญิง อายุ 64 ปี มีอาการตาซ้ายมัว 1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ตรวจพบระดับการมองเห็น 20/40 ในตาขวาและ 20/200 ในตาซ้าย มีต้อกระจกเล็กน้อยทั้ง 2 ตา ตรวจจอประสาทตาพบว่ามีลักษณะของ CRVO with ME (Figure 3A) และผลการตรวจด้วย FFA พบเป็น non-ischemic CRVO with perfused ME (Figure 3B) ได้รับการรักษาภาวะจุดรับภาพบวมด้วยการฉีดยา bevacizumab (avastin) เข้าน้ำวุ้นตา หลังการติดตามการรักษาที่ 4 เดือน ผู้ป่วยได้รับการฉีดยา bevacizumab รวม 2 ครั้ง ตรวจพบ optociliary shunt ที่บริเวณขั้วประสาทตาดังรูป ถ่ายจอประสาทตาและ FFA (Figure 4A และ 4B) ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการติดตามการรักษาเป็นเวลา 5 เดือนและได้รับการฉีดยาเข้าน้ำวุ้นตารวมทั้งหมด 3 ครั้ง ระดับการมองเห็นของตาซ้ายดีขึ้นเป็น 20/70

รายงานผู้ป่วยรายที่ 3

ผู้ป่วยเพศชาย อายุ 71 ปี มีอาการตาซ้ายมัวประมาณ 1 เดือน ตรวจพบระดับการมองเห็น 20/30 ในตาขวา และ 20/200 ในตาซ้าย มีต้อกระจกเล็กน้อยทั้งสองข้าง ตรวจจอประสาทตาซ้ายพบว่ามี CRVO with ME (figure 5A) และ FFA พบเป็น non-ischemic CRVO with perfused ME (figure 5B) ได้รับการรักษาภาวะจุดรับภาพบวม ด้วยการฉีดยา bevacizumab เข้าน้ำวุ้นตา เมื่อติดตามการรักษาที่เวลา 4 เดือน ได้รับการฉีดยารวม 2 ครั้ง พบว่ามีการสร้าง optociliary shunt ที่บริเวณขั้วประสาทตา (figure 6A และ

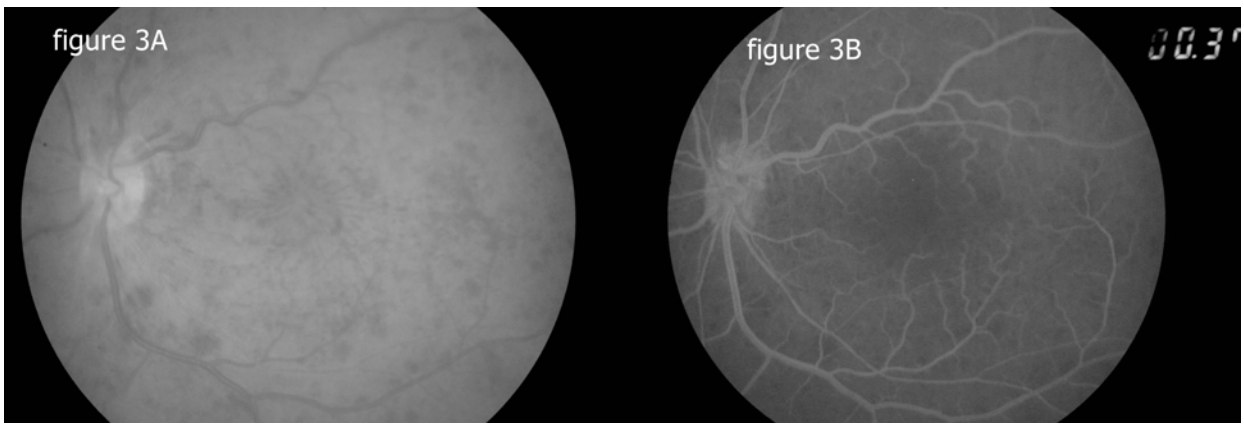

Figure 3A และ 3B *ภาพสีและภาพ FFA แสดงภาวะ CRVO ในตาซ้าย และยังไม่พบ collateral vessels (รูปสีท้ายเล่ม)*

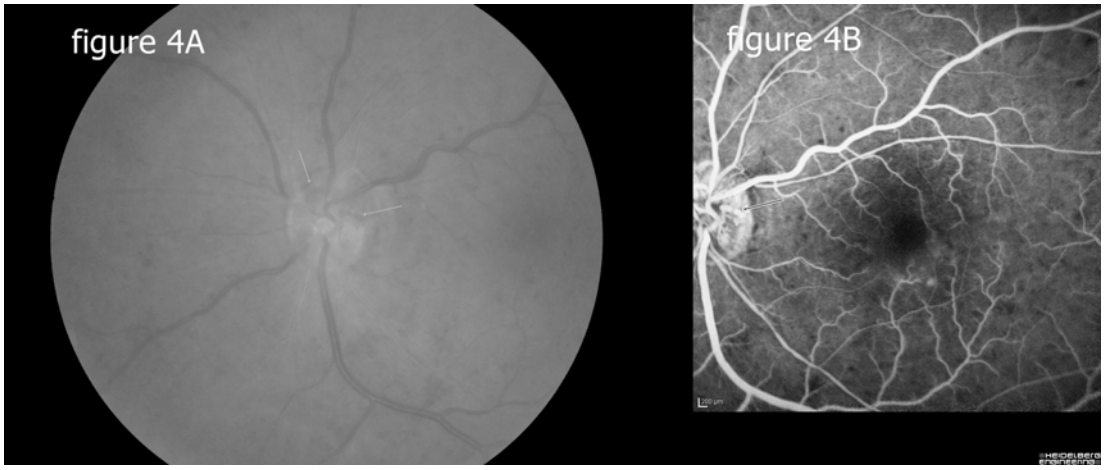

Figure 4A และ 4B *ที่ 4 เดือนหลังการรักษา ตรวจพบ optociliary shunt (ลูกศร) (รูปสีท้ายเล่ม)*

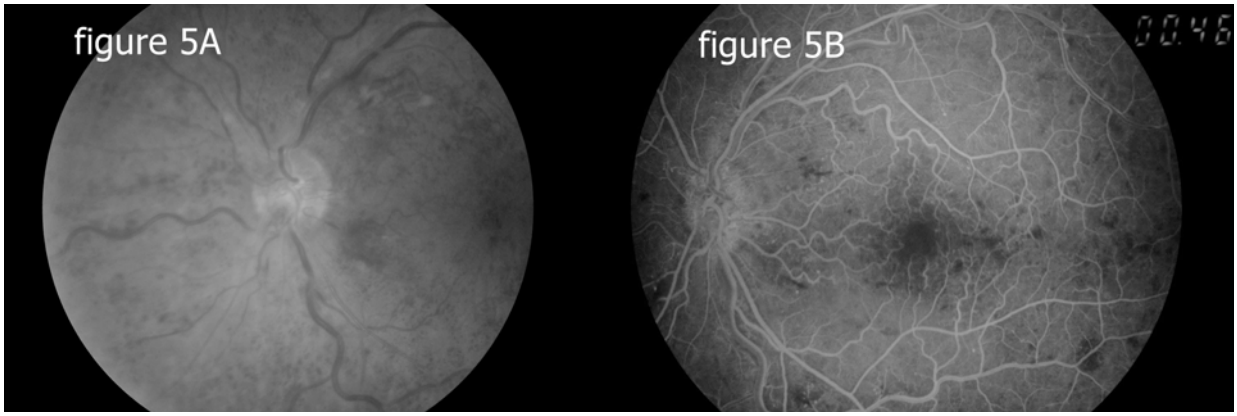

Figure 5A และ 5B *ภาพสีและภาพ FFA แสดงภาวะ CRVO ในตาซ้าย และยังไม่พบ collateral vessels (รูปสีท้ายเล่ม)*

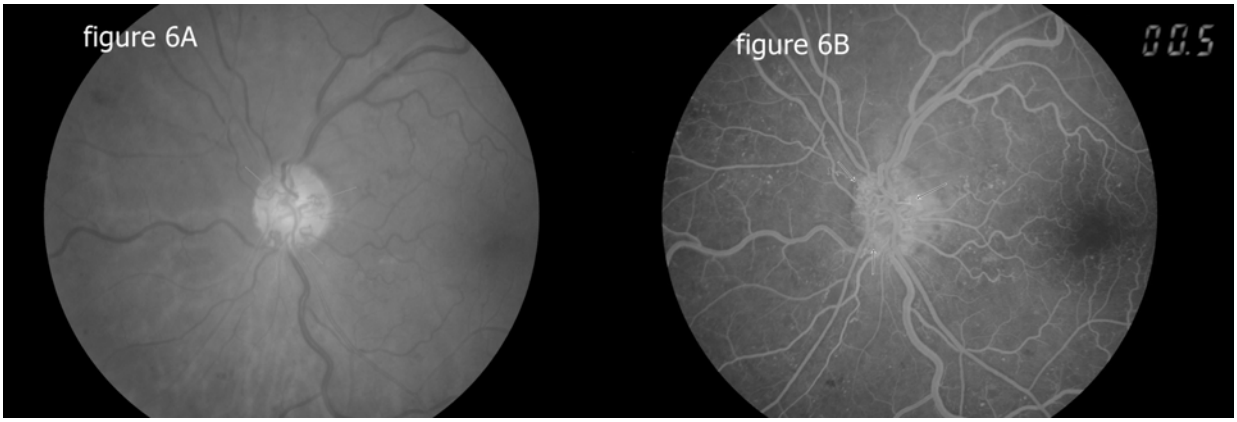

Figure 6A และ 6B *ที่ 4 เดือนหลังการรักษา ตรวจพบ optociliary shunt (ลูกศร) (รูปสีท้ายเล่ม)*

6B) ผลการติดตามการรักษา ครั้งสุดท้ายที่เวลา 3 ปี ระดับสายตาข้างซ้ายคงที่เป็น 20/30 ได้รับการฉีดยาเข้าน้ำวุ้นตาซ้ายรวมทั้งหมด 3 ครั้งเป็น bevacizumab 2 ครั้งและ ranibizumab 1 ครั้ง

บทวิจารณ์

เมื่อเกิดภาวะอุดตันของหลอดเลือดดำขึ้น การที่เลือดจะไหลผ่านเส้นเลือดดำได้อีกครั้งก็เป็นไปได้ 2 ทางคือ เกิดการสลายของสารอุดตันในตำแหน่งที่มีการอุดตัน (recanalization) หรือมีการสร้างทางเดินเลือดใหม่ (collateral vessels) ขึ้นมา โดยพบว่าในผู้ป่วย CRVO บางรายที่มี collateral vessels เกิดขึ้นก็มักจะพบที่บริเวณขั้วประสาทตาที่เรียกว่า optociliary shunt ซึ่งอาจตรวจพบได้ตั้งแต่ผู้ป่วยมารับการรักษาครั้งแรกหรือภายหลังได้รับการรักษาไปแล้วก็ได้[7] สำหรับ optocialiary shunt นี้ เมื่อเกิดขึ้นแล้วก็จะสามารถทำให้เกิดการไหลเวียนของเลือดดำจาก retinal circulation ไปยัง choroidal circulation แล้วไหลออกจากตาผ่านทาง vortex vein[4] ซึ่งจะช่วยให้เลือดระบายออกจากตาได้ดีขึ้น ลดโอกาสการเกิด iris neovasculalization ลง นอกจากนี้ยังอาจช่วยให้จุดรับภาพที่บวมดีขึ้นด้วย ซึ่งอาจส่งผลให้การมองเห็นดีขึ้นได้ กลไกการเกิดของ optociliary shunt ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด โดยสมมุติฐานว่าอาจเกิดจากความดันภายในเส้นเลือดดำที่สูงขึ้นหลังจากที่มีการอุดตันของเส้นเลือดดำใหญ่ และส่งผลให้เกิดการขยายของเส้นเลือด retino-opticociliary capillary ที่มีอยู่เดิมตามธรรมชาติ ทำให้เห็นเส้นเลือดดังกล่าวได้ชัดขึ้น หรืออาจเกิดจากกระบวนการงอกและสร้างเส้นเลือดใหม่ (angiogenesis, vasculoge-nesis) ที่ถูกกระตุ้นโดยสาร vascular endothelial growth factor (VEGF)[8] ที่มีการเพิ่มปริมาณขึ้นในภาวะ CRVO[9]

จากหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าสาร VEGF เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะจุดรับภาพบวม ในปัจจุบันจึงมีการนำสาร anti-VEGF มาใช้ในการรักษาภาวะจุดรับภาพบวมที่เกิดจาก CRVO กันอย่างแพร่หลาย ซึ่งพบว่าให้ผลการรักษาค่อนข้างดี ทั้งทางด้านการยุบบวมของจุดรับภาพ (anatomical) และการมองเห็นที่ดีขึ้น (functional)[5,6] แต่ก็มีการเกรงกันว่าการรักษาด้วยการฉีดสารดังกล่าวเข้าตา อาจขัดขวางกระบวนการ vasculogenesis ทำให้ไม่มีการสร้าง collateral vessels ได้ แต่จากรายงานนี้แสดงให้เห็นว่าการรักษาภาวะจุดรับภาพบวมด้วยสาร anti-VEGF ทั้ง ranibizumab และ bevacizumab ไม่มีผลกระทบต่อการสร้าง collateral vessels โดยผู้ป่วยทั้งสามรายที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มนี้ ก็พบว่ามีการสร้าง optociliary shunt ขึ้นมาได้ หลังจากได้รับการฉีดยาไปแล้วในระยะเวลาที่ต่างๆ กันไป ซึ่งก็เป็นไปได้ว่ากลไกการเกิดของ collateral vessels เช่น optociliary shunt นั้น จริงๆแล้วอาจจะไม่ได้เกิดจากการถูกกระตุ้นด้วยสาร VEGF เพียงอย่างเดียว แต่อาจจะมีกลไกหรือมีสารอื่นๆ ร่วมด้วย ดังนั้นการฉีดยา anti-VEGF เพียงอย่างเดียว จึงไม่มีผลขัดขวางการสร้าง collateral vessels อย่างไรก็ตาม คงต้องมีการศึกษาถึงผลของ anti-VEGF ต่อการเกิด collateral vessels ในผู้ป่วยที่มีภาวะเส้นเลือดดำที่จอตาอุดตันต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Jonas J, Paques M, Mones J, Glacet-Bernard A. Retinal vein occlusions. Dev Ophthalmol 2010;47:111-35.
2. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wong JJ, Mitchell P, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. Ophthalmology 2010;117:313-9 e1.
3. Janssen MC, den Heijer M, Cruysberg JR, Wollersheim H, Bredie SJ. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. Thrombosis and Haemostasis 2005; 93:1021-6.
4. Takahashi K, Muraoka K, Kishi S, Shimizu K. Formation of retinochoroidal collaterals in central retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 1998;126:91-9.
5. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. Ophthalmology 2010;117:1124-33 e1.
6. Hsu J, Kaiser RS, Sivalingam A, Abraham P, Fineman M, Samuel M, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) in central retinal vein occlusion. Retina 2007;27:1013-9.

7. Giuffre G, Palumbo C, Randazzo-Papa G. Optociliary veins and central retinal vein occlusion. Br J Ophthalmol 1993; 77:774-7.

8. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. Science 1989;246:1306-9.

9. Pe'er J, Folbrg R, Itin A, Gnessin H, Hemo I, Keshet R. Vascular endothelial growth factor upregulation in human central retinal vein occlusion. Ophthalmology 1998;105:412-6.