

Case Report/รายงานผู้ป่วย

Central Retinal Vein Occlusion (CRVO) in Andropausal Male Patient Treated with Oral Testosterone

Jeerawat Sawatdiwithayayong, M.D.¹

Rawisut Deoisares, M.D.²

Abstract

Central retinal vein occlusion (CRVO) is a common retinal vascular disorder with potentially blinding complications. The authors reported a 51-year-old male who presented with blurred vision in right eye for 2 weeks. Visual acuity was 6/200 and fundus showed sign of central retinal vein occlusion. There were no explainable causes from patient's history, physical examination and investigations except history of 6-year testosterone undecanoate 80 mg per day ingestion from andropausal clinic. The patient was treated with discontinuing testosterone, intravitreous bevacizumab 1.25 mg and 6-month warfarin ingestion. Visual acuity continuously improved, being 20/30 after 1 year. Oral testosterone supplement might be the most explainable cause of CRVO in this patient. However, co-incidence can't be excluded. Further study should be performed.

Thai J Ophthalmol 2010; July-December 24(2): 127-132.

Keywords: CRVO, androgen, testosterone, thrombosis, bevacizumab

¹ Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Naresuan University

² Department of Medicine, Faculty of Medicine, Naresuan University

Case Report/รายงานผู้ป่วย

ภาวะเล้นเลือดดำให้ญูจօประสาทตาอุดตัน (CRVO) ในผู้ป่วยชายวัยทองที่ได้รับยาฮอร์โมนเพศชาย (testosterone)



จีราวด์มน์ สวัสดิวิทยะยง, พ.บ.¹

รวิสุต เดียวอิศเรศ, พ.บ.²

บทคัดย่อ

ภาวะเล้นเลือดดำให้ญูจօประสาทตาอุดตัน เป็นการอุดตันของเล้นเลือดดำของประสาทตาที่พบได้บ่อย และนำไปสู่การสูญเสียสายตาอย่างถาวรได้ ผู้เขียนได้รายงานผู้ป่วยชายไทยอายุ 51 ปีมาด้วยตาขาวมัวลง 2 ล้านดาว์ ระดับสายตาแรกรับ 6/200 ตรวจพบลักษณะของเล้นเลือดดำให้ญูจօประสาทตาอุดตัน จากประวัติ รวมทั้งการตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่พบสาเหตุที่อธิบายได้ นอกจากประวัติการทานออร์โนนเพศชาย (testosterone undecanoate) วันละ 80 มิลลิกรัมจากคลินิกวัยทองเป็นเวลา 6 ปี ภายหลังรักษาโดยการให้ผู้ป่วยหยุดทานออร์โนนร่วมกับฉีดยา bevacizumab 1.25 มิลลิกรัมเข้าน้ำ袁ดา และทาน warfarin นาน 6 เดือน ตรวจติดตามเป็นระยะพบระดับสายตาดีขึ้นตามลำดับ ที่ 1 ปีเท่ากับ 20/30 วิเคราะห์ได้ว่าสาเหตุการอุดตันของเล้นเลือดดำให้ญูจօประสาทตาอาจเกิดจาก การรับประทานยา testosterone อย่างไรก็ตามการอุดตันของเล้นเลือดดำให้ญูจօประสาทตาเนื้อก็อาจเกิดขึ้นเองโดยไม่ทราบสาเหตุประจำกับผู้ป่วยมีประวัติรับประทานยา testosterone ด้วยก็ได้ ควรต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อสนับสนุนคำอธิบายนี้ให้ชัดเจนมากขึ้น จักษุเวชสาร 2553; กรกฎาคม-ธันวาคม 24(2): 127-132.

¹ ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

² ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

บทนำ

Central retinal vein occlusion (CRVO) เป็นภาวะเล้นเลือดดำในหลอดประสาทตาอุดตัน โดยมักเกิดในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 50 ปี และพบว่าร้อยละ 50 ถึง 70 ของผู้ป่วยมักมีโรคความดันโลหิตสูง โรคระบบหลอดเลือดหัวใจ โรคไขมันในหลอดเลือดหัวใจ โรคเบาหวานร่วมด้วย^{1,2} โดยมีปัจจัยเสี่ยงจากการสูบบุหรี่ และพบร่วมกันได้บ่อยในผู้ป่วยโรคต้อหินมุมเปิด

นอกจากนี้สาเหตุอื่นที่พบได้น้อย ได้แก่ ภาวะหลอดเลือดอักเสบ ภาระการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ภาวะเลือดหนืดกว่าปกติ โดยพบได้ร่วมกับการทานยาคุมกำเนิด การได้รับยาออร์โมนเพศหญิงและภาวะตั้งครรภ์ แต่ยังไม่พบรายงานการเกิด CRVO จากการทานยาออร์โมนเพศชาย

CRVO แบ่งตามลักษณะทางคลินิกเป็น 2 ชนิด คือ non-ischemic CRVO และ ischemic CRVO ซึ่ง ischemic CRVO พบร้อยกว่า โดยพบประมาณร้อยละ 30 แต่มีการพยากรณ์โรคที่แย่กว่า และร้อยละ 40 ถึง 60 ของผู้ป่วย ischemic CRVO มีโอกาสเกิด neovascular glaucoma (NVG) ได้โดยเฉพาะในช่วง 4 เดือนแรก อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าร้อยละ 34 ของผู้ป่วย non-ischemic CRVO สามารถกล่าวเป็น ischemic CRVO ได้ในช่วงตรวจติดตาม 3 ปี³

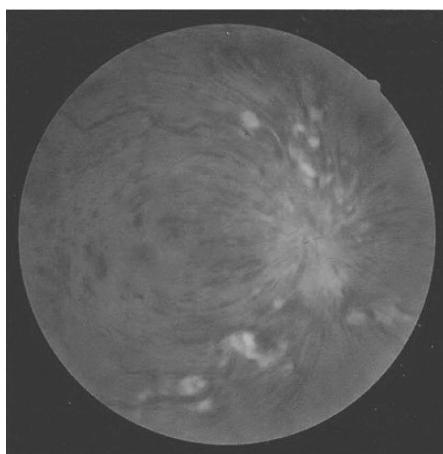
รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 51 ปี อาชีพนักบริหาร ภูมิลำเนาจังหวัดพิษณุโลก ให้ประวัติว่าตาขวามัวลงประมาณ 2 สัปดาห์ ตากไม่แดง ไม่ปวดตา ตาชาญมองเห็นชัดเจนดี ให้ประวัติได้รับประทานยาออร์โมนเพศชาย (testosterone undecanoate 40 mg) วันละ 2 เม็ดจากคลินิกวัยทองของโรงพยาบาลแห่งหนึ่งเป็นเวลา 6 ปี ปฏิเสธประวัติโรคตาและโรคประจำตัว ปฏิเสธประวัติสูบบุหรี่ ดื่มสุราบ้างเป็นครั้งคราว ปฏิเสธประวัติทานยาสมุนไพร สุขภาพแข็งแรงดี ไม่มีพื่นหรือผลร่วมผิดปกติ ไม่มีน้ำหนักลดผิดปกติ ไม่มีแพ้ในป้าและอวัยวะเพศ

ประวัติครอบครัว ปฏิเสธโรคเล้นเลือดอุดตัน และภาวะเลือดแข็งตัวผิดปกติในครอบครัว

ผลการตรวจแรกรับ ความดันโลหิตปกติ (124/74 mmHg) ผลการตรวจตาขวามพวาระดับสายตา 6/200 ไม่ดีขึ้นเมื่อมองผ่านรูขึ้ม ความดันตาปกติ (8.3 mmHg) ตรวจไม่พบเล้นเลือดงอกใหม่ ที่ม่านตาและมุมตา โครงสร้างลูกตา ส่วนหน้าปักติ

ผลการตรวจจprobe ตาข้างขวา พบร่องประสาทตาข้างขวา จุดรับภาพบวม ข้อประสาทบวม เล้นเลือดดำที่จ่อประสาทตาขยายและคดเคี้ยว มีเลือดออกในชั้นจอประสาทตา ไม่พบเล้นเลือดงอกใหม่ ที่จ่อประสาทตา (รูปที่ 1) ผลการตรวจตาข้างซ้ายอยู่ในเกณฑ์ปกติ จ่อประสาทตาข้างซ้ายปกติ (รูปที่ 2)



รูปที่ 1 ภาพแสดงจprobe ตาข้างขวา พบร่องประสาทตาบวม จุดรับภาพบวม ข้อประสาทบวม เล้นเลือดดำที่จ่อประสาทตาขยายและคดเคี้ยว มีเลือดออกในชั้นจอประสาทตา (รูปสีทั้งหมด)



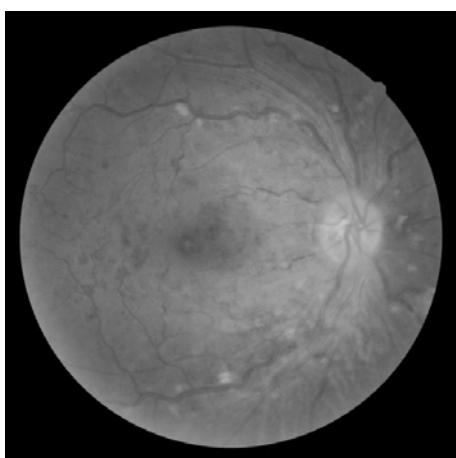
รูปที่ 2 ภาพแสดงจprobe ตาข้างซ้ายปกติ (รูปสีทั้งหมด)

ได้ทำการส่งผู้ป่วยปรึกษาอายุรแพทย์โรคเลือด ผลการตรวจไม่พบความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ระดับเม็ดเลือด และความเข้มข้นเลือด (complete blood count), ESR, ระดับน้ำตาล, ระดับไขมันในเลือด, ระดับโปรตีน C, ระดับโปรตีน S, ระดับ homocysteine ในเลือด, ระดับ antithrombin III, ระดับ anti-cardiolipin (IgG, IgM), ANA, anti d-DNA, Lupus anticoagulant, LFT, PT, PTT อุญในเกณฑ์ปกติ วิเคราะห์สาเหตุที่ทำให้เกิด CRVO ในผู้ป่วยรายนี้ที่เป็นไปได้คือเกิดจากการทานยาฮอร์โมนเพศชาย (testosterone)

การรักษา

อายุรแพทย์โรคเลือด แนะนำให้ผู้ป่วยหยุดรับประทานยา testosterone และให้ผู้ป่วยทาน warfarin วันละ 3 มิลลิกรัม เป็นเวลา 6 เดือน ปรับระดับตาม INR (international normalized ratio)

ด้านการรักษาทางตา ได้ฉีด intravitreous bevacizumab (Avastin®) 1.25 mg/0.05 ml เข้าในรูนตาขวา^{4,5} ผลการตรวจติดตามที่ 1 สัปดาห์ ไม่พบการติดเชื้อ ระดับสายตาเป็น 9/200 ผลการตรวจติดตามที่ 4 สัปดาห์ต่อมา ตาขวามองเห็นดีขึ้น ระดับสายตาเพิ่มเป็น 20/100 ความดันตาปกติ (12 mmHg) ตรวจไม่พบเลี้นเลือดออกใหม่ ที่มุนตา ม่านตา และจอประสาทตา รวมทั้งมีการบุบบวมลงของจอประสาทตา จุดรับภาพและข้อประสาทตา เลือดออกในชั้นจอประสาทตาลดลง (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 ภาพแสดงจอประสาทตาข้างขวา พบรูนประสาทตา จุดรับภาพ และข้อประสาทตาบุบบวมลง เลือดออกในชั้นจอประสาทตาลดลง (รูปถ่ายเล่ม)

จากผลการตรวจติดตามผู้ป่วยเป็นระยะๆ 1-2 เดือน พบว่าระดับการมองเห็นดีขึ้นตามลำดับ ล่าสุดที่ประเมิน 1 ปีหลังจากผู้ป่วยเริ่มหยุดยาฮอร์โมน testosterone ระดับสายตาเพิ่มเป็น 20/30 ความดันตาปกติ (13 mmHg) ตรวจไม่พบเลี้นเลือดออกใหม่ ที่มุนตา ม่านตา และจอประสาทตา

บทวิจารณ์

ภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (venous thromboembolism) เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ ส่วนใหญ่พบได้บริเวณหลอดเลือดดำที่ขา (deep and superficial vein thrombosis) มีส่วนน้อยที่พบในหลอดเลือดดำในสมอง (venous sinus thrombosis) และหลอดเลือดดำที่บริเวณจอประสาทตา (retinal vein thrombosis)⁶ สาเหตุของการเกิดหลอดเลือดดำอุดตันประกอบด้วยหลายปัจจัย ทั้งจากปัจจัยที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม เช่น ภาวะการขาดโปรตีน C และโปรตีน S ส่วนปัจจัยที่พบได้ในภายหลัง เช่น ยาคุมกำเนิด, anabolic steroid, ร่วมกับโรคมะเร็ง, หลังการผ่าตัด และหลังเข้าเฝือก เป็นต้น

ผู้ป่วยรายนี้มาพบแพทย์ด้วยปัญหาตาบวม ตรวจพบว่าเป็นเลี้นเลือดดำใหญ่จอประสาทตาอุดตัน (CRVO) ซึ่งพบได้น้อยกว่าการอุดตันที่ branch retinal vein และ hemi-retinal vein พยาธิวิทยาของโรคเกิดจากการมีการไหลเวียนเลือดลดลง (venous stasis) ซึ่งอาจเกิดจากการมีความผิดปกติของหลอดเลือด หรือเลี้นเลือดถูกกดทับจาก lamina cribrosa

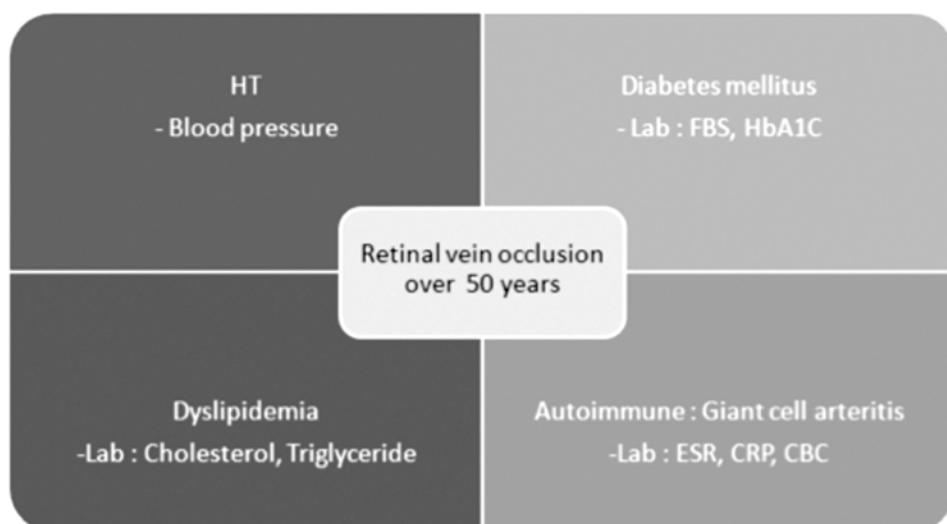
จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ปัญหาส่วนใหญ่ของการเกิด มักเป็นปัจจัยที่เกิดขึ้นจากโรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคไขมันในเลือดสูง การอักเสบของหลอดเลือด หรืออาจเกิดโดยไม่ทราบสาเหตุ มีเพียงส่วนน้อยที่เกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรม เช่น ภาวะการขาดโปรตีน C และโปรตีน S อย่างไรก็ตามมีข้อบ่งชี้ในการตรวจคัดกรองปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมมากพบว่า

- มีการอุดตันของหลอดเลือดขา
- เกิดการอุดตันของหลอดเลือดก่อนอายุ 50 ปี
- การเกิดการอุดตันของหลอดเลือดโดยไม่ทราบสาเหตุ
- การเกิดการอุดตันของหลอดเลือดในตำแหน่งที่พบได้น้อย (uncommon site)

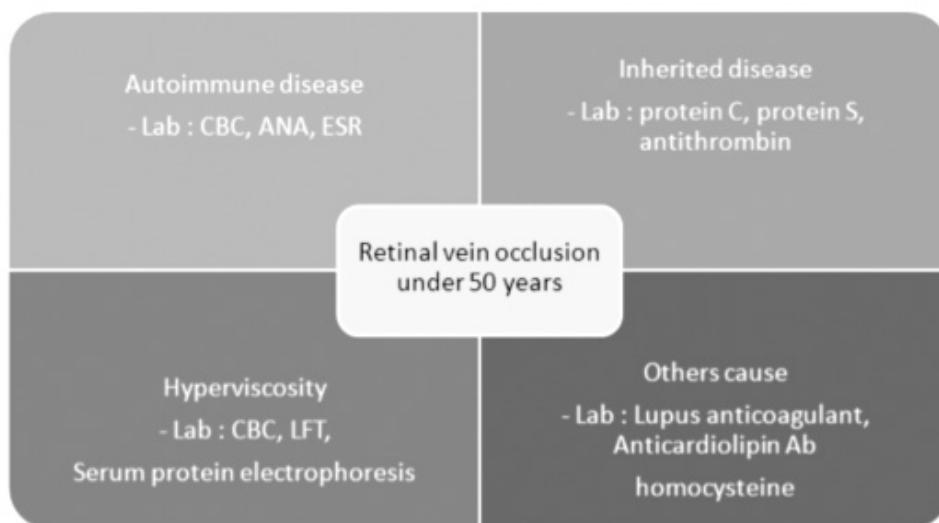
แนวทางในการลีบคันหลาเหตุของผู้ป่วยที่มาด้วยปัญหาเล้นเลือดดำจอประสาทตาอุดตันอาจแบ่งตามช่วงอายุได้ดังนี้ (แผนภูมิที่ 1, 2)⁷

ผู้ป่วยรายนี้ได้ส่งตรวจปัจจัยทางพันธุกรรมตามข้อบ่งชี้เนื่องจากเกิดการอุดตันในเล้นเลือดดำจอประสาทตาซึ่งเป็นตำแหน่งที่พบได้ไม่น้อย ผลการตรวจพบว่า ระดับ protein C, ระดับ protein S และระดับ antithrombin III อยู่ใน

ระดับที่ปกติทั้งหมด ไม่ได้ทำการตรวจ Factor V leiden และ prothrombin mutation GP20210 เนื่องจากไม่พบความผิดปกติถั่งกล่าวในประเทศไทย จากการตรวจร่างกายและตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยพบว่าไม่มีโรคประจำตัว ไม่เป็นโรคความดันโลหิตสูง ไม่พบโรคเบาหวาน และโรคไขมันในหลอดเลือดซึ่งเป็นปัจจัยที่สำคัญของการเกิดเล้นเลือดดำจอประสาทตาอุดตัน



แผนภูมิที่ 1 แนวทางการลีบคันหลาเหตุของผู้ป่วยที่มาด้วยปัญหาเล้นเลือดดำจอประสาทตาอุดตัน ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 50 ปี



แผนภูมิที่ 2 แนวทางการลีบคันหลาเหตุของผู้ป่วยที่มาด้วยปัญหาเล้นเลือดดำจอประสาทตาอุดตัน ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 50 ปี

มีการศึกษาพบว่าภาวะ antiphospholipid syndrome และ homocystinemia เป็นปัจจัยที่อาจทำให้เกิดการอุดตันของเส้นเลือดดำได้ในต่างประเทศ แต่สำหรับประเทศไทย มีการศึกษาจากภาควิชาจักษุวิทยา โรงพยาบาลศิริราชพบ ผู้ป่วยเลี้นเลือดดำของประสาಥาอุดตันมีระดับ anticardiolipin และ homocysteine ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยกลุ่มควบคุม⁸

ผู้ป่วยรายนี้ไม่มีประวัติการเกิดการอุดตันของหลอดเลือดมาก่อน ตรวจไม่พบ anticardiolipin, lupus anticoagulant จึงไม่เหมือนกับโรค antiphospholipid syndrome ทำการตรวจวัด homocysteine อยู่ในระดับปกติ ซึ่งไม่อิນไบ การอุดตันจาก homocystinemia อย่างไรก็ตามผู้ป่วยมีประวัติรับ anabolic hormone จากคลินิกวัยทอง (testosterone) โดยมีการศึกษาพบว่า testosterone อาจทำให้เกิดภาวะ venous thromboembolism ได้ โดยจากการรวบรวมผลข้างเคียงของยาในผู้ป่วย 3,068 รายพบว่าเกิดการอุดตันของหลอดเลือดดำที่ขา 18 ราย⁹ นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิด cerebral venous sinus thrombosis ในคนอายุน้อยที่ใช้ androgenic anabolic steroid ซึ่งเป็น variant ของ testosterone ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเพื่อช่วยในการสร้างกล้ามเนื้อ ลัตนิษฐานว่าอาจเกิดจากการลดลงของ cyclooxygenase activity ซึ่งส่งผลให้เกร็ดเลือดถูกกระตุ้น ทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดตามมาได้¹⁰ จึงอาจวิเคราะห์ได้ว่า การได้รับ testosterone อาจเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดเลี้นเลือดดำของประสาಥาอุดตันในผู้ป่วยรายนี้

ในส่วนของหลอดเลือดแดง มีการศึกษาที่พบว่าระดับ testosterone ที่ลดลงเมื่ออายุมากขึ้น มีผลทำให้เกิดการแข็งตัวของผนังหลอดเลือดแดง (atherosclerosis) เพิ่มขึ้น¹¹ อิโนบายโดยระดับ tissue factor pathway inhibitor ที่ลดลง ดังนั้น การได้รับ testosterone เสริมนำจะช่วยลดโอกาสเกิด atherosclerosis ได้ รวมไปถึงลดโอกาสเกิด CRVO ด้วย เนื่องจาก atherosclerosis ก็เป็นหนึ่งในปัจจัยเลี้ยงในการเกิด CRVO อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาที่พบว่า การได้รับ testosterone เสริมไม่มีผลต่อระดับ tissue factor pathway inhibitor¹² นั่นคือถึงไม่ช่วยลดโอกาสการเกิดภาวะ atherosclerosis

จากรายงานผู้ป่วยรายนี้การเกิด CRVO อาจเกิดขึ้นเอง โดยไม่ทราบสาเหตุประจวบกับผู้ป่วยมีประวัติรับประทานยา testosterone ด้วยก็ได้ และข้อมูลการศึกษาที่กล่าวมา เป็นเพียงการรวมรายงานผู้ป่วย ควรต้องรอการศึกษา

เพิ่มเติมที่อาจอิโนบายความล้มเหลวของการรับประทานยา testosterone กับการเกิดหลอดเลือดดำอุดตันได้อย่างชัดเจนมากขึ้น แต่ข้อมูลรายงานผู้ป่วยดังกล่าวอาจทำให้ต้องตระหนักรถึงความเสี่ยงในการเกิดเลี้นเลือดดำของประสาಥาอุดตันด้วยในผู้ป่วยที่มีประวัติรับประทานยา testosterone

เอกสารอ้างอิง

1. Gutman FA. Evaluation of a patient with central retinal vein occlusion. Ophthalmology 1983;90:481-3.
2. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for central retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol 1996;114: 545-54.
3. The Central Retinal Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol 1997;115:486-91.
4. Priglinger SG, Wolf AH, Kreutzer TC, Kook D, Hofer A, Strauss RW, et al. Intravitreal bevacizumab injections for treatment of central retinal vein occlusion: six-month results of a prospective trial. Retina 2007;27:1004-12.
5. Ferrara DC, Koizumi H, Spaide RF. Early bevacizumab treatment of central retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 2007;144:864-71.
6. Martinelli I. Unusual forms of venous thrombosis and thrombophilia. Pathophysiol Haemost Thromb 2002;32: 343-5.
7. Skorin L. Retinal vein occlusion-Diagnosis and management. Optometry 2002; 44-6.
8. Atchaneyasakul L, Trinavarat A, Bumrungsuk P, Wongsawad W. Anticardiolipin IgG antibody and homocysteine as possible risk factors for retinal vascular occlusive disease in Thai patients. Jpn J Ophthalmol 2005;49:211-5.
9. Deep vein thrombosis (Deep venous thrombosis) in the use of Testosterone, who, when, how? available from: URL:<http://www.ehealthme.com>
10. Sahraian MA, Mottamed M, Azimi AR, Moghimi B. Androgen-induced cerebral venous sinus thrombosis in a young body builder. BMC neurology 2004;4:22.
11. Agledahl I, Broden E, Svartberg J, Hansen B. Plasma free tissue factor pathway inhibitor (TFPI) levels and TF-induced thrombin generation ex vivo in men with low testosterone levels. Thrombosis and Haemostasis 2009;101:3:471-7.
12. Agledahl I, Broden E, Svartberg J, Hansen B. Impact of long-term testosterone treatment on plasma levels of free TFPI and TF-induced thrombin generation ex vivo in elderly men with low testosterone levels. Thrombosis and Haemostasis 2009;102:5:945-50.