

Subretinal Hemorrhage

อาจารย์นายแพทย์กิตติชัย อัครพิพัฒน์กุล
ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

Subretinal hemorrhage เป็นภาวะที่มีเลือดออกใต้จอประสาทตา แม้จะพบอุบัติการณ์ค่อนข้างต่ำ แต่เป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยสายตามัวลงมากและรวดเร็ว เลือดที่ออกใต้จอประสาทตามีหลายสาเหตุ ทำให้จักษุแพทย์ต้องมีความรู้และความเข้าใจ จึงจะสามารถวินิจฉัย และดำเนินการรักษาผู้ป่วยโรคนี้ได้อย่างมีขั้นตอนที่ถูกต้องและเหมาะสม

แหล่งที่มาของ subretinal hemorrhage

Choroidal circulation

1. Choroidal neovascular membranes

ในภาวะขาดเลือดของ neurosensory retina RPE และ Muller cell สามารถสร้าง basic fibroblast growth factor (bFGF) และ vascular mitogen อื่นๆ เช่น vascular endothelial growth factor (VEGF) ซึ่งทำให้ choroid ผลิตเส้นเลือดงอกใหม่ได้ เราเรียกว่า choroidal neovascularization เส้นเลือดงอกใหม่มีคุณสมบัติที่ฉีกขาดง่าย และผนังของเส้นเลือดเกิดการรั่วซึมได้ จึงทำให้เกิด exudation และ hemorrhage ใน subretinal space

2. Clinically evident discontinuities in Bruch's membrane

รอยฉีกขาดในชั้น RPE ก็เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เส้นเลือดจาก choroids งอกเข้ามาใน subretinal space ได้ ตัวอย่างเช่น Lacquer crack ใน high myopia, choroidal rupture และ angioid streak เป็นต้น

สาเหตุของ Subretinal hemorrhage

1. Choroidal neovascular membranes
 - Age-related macular degeneration

- Angioid streaks
 - Histoplasmosis
 - Idiopathic
 - Posterior uveitis
2. Infectious retinitis
 - Cytomegalovirus retinitis
 - Subacute bacterial endocarditis
 3. Retinal vascular disease
 - Radiation retinopathy
 - Vein occlusion
 4. Trauma
 - Choroidal rupture
 - Purtscher's retinopathy
 - Shaken baby syndrome
 - Terson syndrome
 - Valsava retinopathy
 - Vitreous detachment
 5. Systemic disease
 - (A) Blood dyscrasia
 - (B) Cardiovascular shock
 - (C) Diabetes mellitus
 - (D) HIV-related retinopathy
 - (E) Hypertension
 - (F) Toxemia of pregnancy

กลไกที่ทำให้เกิด Visual loss

1. Chemical toxicity (toxic effect)

ธาตุเหล็กในรูปของ ferritin เกิดจาก hemo-siderin ของเม็ดเลือดแดงในระหว่างมีการสลายตัวของเลือดออกจาก subretinal space ซึ่งจะมีผลทำลาย photoreceptor และ RPE โดยตรง โดยจะขึ้นกับระยะเวลาที่เลือดสัมผัสและปริมาณเลือดในช่วงระยะเริ่มแรก

2. Traction effect

เลือดเป็น chemoattractant สำหรับ macrophage และ fibroblast ซึ่งจะกระตุ้นให้เกิด fibrocellular scar formation ต่อมาแรงดึงที่มีต่อ photoreceptor จะทำให้เกิด retinal degeneration ตามมา

3. Barrier effect

RPE โดยปกติจะมีหน้าที่ส่งอาหารและออกซิเจนจาก choriocapillaries ไปให้ outer retina และขนถ่ายพวก metabolic product (ของเสีย) จาก outer retina ไปสู่ choriocapillaries ดังนั้นเมื่อมีเลือดมาขวางทาง ก็จะทำให้เกิด retinal damage ได้

การพยากรณ์โรค ขึ้นกับ

1. Natural history

จากการศึกษา retrospective ของหลายสถาบัน พบว่า subretinal hemorrhage ที่สัมพันธ์กับ CNV และเลือดที่ออกในปริมาณมาก จะมีการพยากรณ์โรคไม่ค่อยดีนัก ส่วนกลุ่มที่ไม่สัมพันธ์กับ CNV ผลการดำเนินโรคจะค่อนข้างดี

2. ระยะเวลาที่เป็น

จากกลไกที่ทำให้การมองเห็นลดลง ใน subretinal hemorrhage เราพบว่า ระยะเวลาที่ยาวนาน ทั้ง toxic effect, fibrin traction effect และ barrier

effect จะทำให้เกิด retinal degeneration และการมองเห็นลดลงซึ่งสัมพันธ์กับงานวิจัยที่พบว่าการรักษา subretinal hemorrhage ที่เร็ว จะทำให้การพยากรณ์เรื่องการมองเห็นดีขึ้น

3. Thickness

เลือดที่หนามากทำให้การลำเลียง oxygen จาก choriocapillaries ไปสู่ photoreceptor เป็นไปด้วยความยากลำบาก รวมทั้งเลือดยังมีฤทธิ์ toxic effect โดยตรงต่อ retina จึงทำให้เกิด retinal degeneration และการมองเห็นที่ลดลง

4. Underlying disease

AMD เป็นสาเหตุของ subretinal hemorrhage ที่มีการพยากรณ์โรคที่ด้อยที่สุด

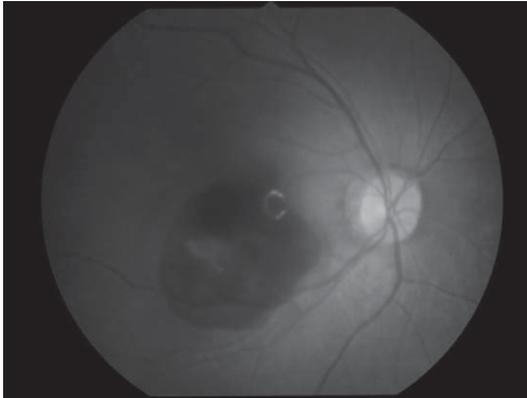
การวินิจฉัย

อาการ

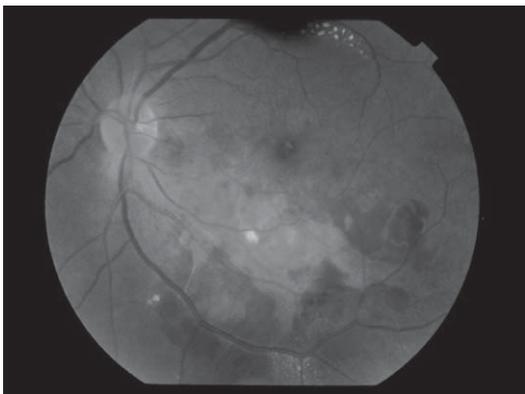
- Sudden onset of blurred vision
- Scotoma / metamorphopsia

อาการแสดง

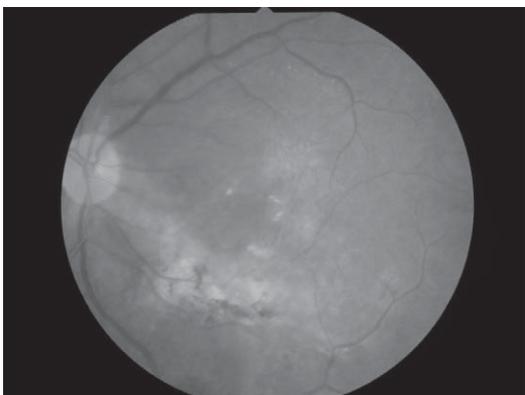
- มีการยกตัวของ neurosensory retina จะเห็นเป็นสี bright red, dark red จนกระทั่งเป็นสีเขียว (ขึ้นอยู่กับความหนาของเลือด) แต่ถ้าเลือดเกิด dehemoglobinized ก็จะเป็นสีเหลือง หรือสี tan
- ผิวของ retina ที่อยู่บนเลือดจะเป็น fold ได้
- ขอบเขตของเลือดจะไม่สม่ำเสมอ (แยกจาก sub-RPE hemorrhage ขอบของเลือดจะเรียบ)
- อาจพบ pseudohypopyon ในรายที่เลือดสลายตัวในระยะหลัง
- พบร่วมกับ sub-RPE hemorrhage ได้



รูปที่ 1 รูปแสดง submacular hemorrhage ของจอประสาทตาข้างซ้าย (มีอาการตามัวลงมา 2 สัปดาห์) ขนาดประมาณ 3 1/2 DD



รูปที่ 2 แสดง submacular hemorrhage ของจอประสาทตาข้างขวาภายหลังการผ่าตัดฉีดก๊าซ C_3F_8 ประมาณ 2 สัปดาห์



รูปที่ 3 แสดง submacular hemorrhage ในผู้ป่วยรายเดียวกับรูปที่ 2 หลังได้รับการรักษาด้วยวิธียิง laser

Diagnostic studies

1. Fundus fluorescein angiography (FFA)

สามารถหาสาเหตุของเลือดออกใต้จอประสาทตาได้ เพราะสามารถชี้ตำแหน่ง และ พฤติกรรมของจุดรั่วของเส้นเลือด เช่น ในกลุ่มโรค CNV จากสาเหตุต่างๆ retinal arterial macroaneurysm เป็นต้น แต่มีข้อจำกัด คือ จะต้องกำจัดเลือดที่บังรอยโรคออกเสียก่อน จึงจะเห็นพยาธิสภาพได้ชัดเจน

2. Indocyanine green video angiography (ICG)

มีข้อได้เปรียบกว่า FFA ที่ ICG สามารถ absorb แสง long wavelength (790–805 nm) และ ปล่อย (fluorescence) ในช่วงแสงที่ near-infrared ทำให้สามารถผ่านชั้นเลือดที่บังพยาธิสภาพได้ดีกว่า fluorescein ดังนั้นจึงทำให้เห็นร่องรอยโรคของเส้นเลือด โดยเฉพาะ CNV ได้ดีกว่า fluorescein

3. Echography

ไม่ค่อยช่วยในการวินิจฉัย ยกเว้นรายที่มีจอประสาทตาหลุดลอกร่วมด้วย หรือเลือดออกใต้จอประสาทตาเป็นจำนวนมาก ซึ่งจะเห็นเป็น non mobile retinal elevation with moderately reflective subretinal opacities

การรักษา

อย่างที่ทราบกันดีว่า subretinal hemorrhage มีผลเสียและสามารถทำลาย photoreceptor ได้ โดยเฉพาะถ้าเลือดอยู่ใต้จุดรับภาพนานๆ ดังนั้นสิ่งสำคัญในการรักษาคือต้องรีบกำจัดเลือดให้ออกจากใต้จอประสาทตาให้เร็วที่สุด ในยุคก่อนจะมีการนำ tPA (tissue plasminogen activator) มาใช้ มีการรายงานการผ่าตัดเอาเลือดออกหลายรายงาน ดังนี้

- ในปี 1983 Dellaporta ได้ระบายเลือดผ่านทาง sclera โดยใช้ transbulbar endodiathermy needle ในผู้ป่วยอายุน้อยที่ได้รับอุบัติเหตุภายใน 30 วัน (ผลการรักษาจึงค่อนข้างดี)

- ในปี 1987 Hanscom และ Diddie ได้ทำการผ่าตัด vitrectomy และ internal retinotomy ร่วมกับการดูดเลือดออก

- ในบางกลุ่มอาจทำ air-fluid exchange ร่วมกับการทำ endolaser หรืออาจใช้ forcep เข้าช่วยในการผ่าตัด แต่ผลของการผ่าตัด ก็พบว่ามียข้อเสียหลายประการ โดยเฉพาะการใช้ forcep ในการดึงเลือดออกมา การทำ internal retinotomy อาจทำให้จอประสาทตาเสียหาย จนกระทั่งเกิด CNV และ proliferative vitreoretinopathy, disciform scar และ retinal detachment ได้

ยุคต่อมา ในปี 1990 ได้เริ่มมีการนำเอา tissue plasminogen activator มาใช้ในตามนุษย์ เพื่อช่วยให้ง่ายต่อการนำเอาเลือดออก tPA เป็น endogenous serine protease (MW of 70,000) ปกติในธรรมชาติ เริ่มต้นจะอยู่ในรูป pre-tPA ซึ่งเกิดภายหลัง endothelial cell ได้รับบาดเจ็บ ต่อมาจะกลายเป็น tPA (ในสถานการณ์ที่มีความจำเพาะกับ fibrin) ซึ่งสามารถจะ activate plasminogen ให้กลายเป็น plasmin ได้ ในระยะถัดมา plasmin สามารถละลาย fibrin และ procoagulant protein ให้กลายเป็น soluble degradation product ซึ่งสามารถละลาย blood clot

เริ่มมีการใช้ tPA เข้ามาร่วมในการผ่าตัดในผู้ป่วยครั้งแรกเมื่อ ปี ค.ศ.1991 โดย Peyman และคณะ โดยใช้ผ่าน micropipette ไปยังรู retinotomy ต่อมาได้มีการพัฒนารูปแบบการผ่าตัดเพิ่มเติมอีก เช่น มีการใช้ heavy liquid เข้าช่วย

สรุปการรักษา

1. Surgical evacuation

Vitrectomy และ retinotomy แล้วใช้ forcep ดึงเอา subretinal clot ออก แต่วิธีนี้จะทำลาย photoreceptor ที่อยู่รอบๆ ซึ่งจะมีผลต่อการมองเห็น

2. Surgical exacuation with tissue plasminogen activator

ได้มีการนำเอา tissue plasminogen activator มาใช้ช่วยในการผ่าตัด ซึ่ง tPA สามารถช่วยลด thickness ของ subretinal hemorrhage, ช่วยเร่งอัตราการละลายของเลือด ซึ่งทำให้ลดความเสียหายของ photoreceptor ระหว่างการผ่าตัดเอา clot ออก

ในปี 1991 Peyman et al ได้ฉีด tPA (12.5 $\mu\text{g/ml}$) เข้าไปใน subretinal space แล้วรอเวลาประมาณ 10 นาที ต่อจากนั้นค่อยดึงเอา clot ออก ผลการผ่าตัดในบางรายยังไม่เป็นที่น่าพอใจ ซึ่งสรุปว่าสาเหตุคือ AMD

Submacular Surgery Trial

ในปี ค.ศ.1997 มีการศึกษา multicenter, prospective, randomized clinical trial เพื่อดูว่าการผ่าตัดเอา submacular hemorrhage ออกในโรค AMD สามารถทำให้ผลการมองเห็นดีขึ้นหรือไม่ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัด โดยมี criteria ในการเลือกผู้ป่วย คือ

- Evidence of age-related macular degeneration
- Blood \geq 50% of lesion
- Blood or choroidal neovascularization extends through center of fovea
- Size of lesion \geq 3.5 MPS disc areas but \leq 9 MPS disc areas
- \geq 75% of lesion posterior to equator

- Study eyes visual acuity range 20/100 - light perception

ผลที่ได้พบว่า การผ่าตัดไม่ได้ช่วยให้ผลการมองเห็นคงที่หรือดีขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ผ่าตัด แต่ยังทำให้เกิดอุบัติการณ์ของ retinal detachment และ cataract มากขึ้นด้วย

3. Intravitreal tissue plasminogen activator with pneumatic displacement

ฉีด tPA เข้า vitreous ในปริมาณ 100 μ g หรือ 50 μ g ร่วมกับ long-acting gas bubble (C_3F_8 หรือ SF_6) ตามด้วยนอนคว่ำหน้า 24 ชั่วโมง พบว่าทำให้การมองเห็นคงที่หรือดีขึ้น (ดีกว่ากลุ่มผ่าตัด) เนื่องจาก invasive น้อยกว่าการผ่าตัด แต่อาจเกิดภาวะแทรกซ้อน คือ breakthrough vitreous hemorrhage

แต่ Kamei et al. ได้สังเกตพบว่า tPA ไม่สามารถผ่าน retina เข้าไปอยู่ใน subretina space ในกลุ่มสัตว์ทดลอง จึงได้ทำการศึกษาต่อ ก็พบว่าการฉีด long-acting gas bubble อย่างเดียวก็ให้ผลที่ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ฉีด gas บวกกับ tPA

4. Subretinal injection of plasminogen activator with pneumatic displacement

เริ่มจากการทำ vitrectomy แล้วฉีด subretinal tPA (25 - 50 μ g/ml) โดยใช้เข็ม 36 G หลังจากนั้นทำ complete fluid - air exchange สุดท้ายให้นอนคว่ำหน้า การผ่าตัดมีข้อได้เปรียบกว่าการผ่าตัดก่อนหน้านี้หลายอย่าง เช่น

- เกิด maximal chemical clot lysis เนื่องจาก tPA อยู่ใน subretinal space จริงๆ
- มีการบาดเจ็บต่อ photoreceptor และ RPE ค่อนข้างน้อย เนื่องจากไม่ได้ทำ retinotomy ขนาดใหญ่
- ได้ gas bubble ขนาดใหญ่เต็มที่ ทำให้ผลในการรีดเลือดได้ผลเต็มที่

ข้อบ่งชี้ในการรักษาแบบผ่าตัด

กลุ่มที่ไม่มีประโยชน์ในการรักษา

- 1.1 Poor VA ก่อนจะเกิด subretinal hemorrhage
- 1.2 เลือดบางมาก ยังสามารถตรวจพบเห็น RPE และ choroid ได้เลือดได้
- 1.3 เป็น massive subretinal hemorrhage ใน atrophic underlying RPE และ retina ร่วมกับ previous disciform scar
- 1.4 ตำแหน่งเลือดอยู่บริเวณ extrafoveal
- 1.5 Large subfoveal sub-RPE hemorrhage

กลุ่มที่เหมาะสมในการรักษา

- 2.1 ตาข้างนั้นมีการมองเห็นที่ดีก่อนเกิด subretinal hemorrhage
- 2.2 มีเลือดออกน้อยกว่า 30 วัน (โดยเฉพาะน้อยกว่า 7 วัน)
- 2.3 เลือดหนาที่ทำให้ fovea ยกสูงขึ้นมากกว่า 500 μ ร่วมกับบดบัง choroid และ RPE
- 2.4 RPE และ retina บริเวณนั้นจะต้องแข็งแรง (ไม่ใช่เกิดจาก AMD)
- 2.5 Subretinal hemorrhage นั้นอยู่ในตำแหน่งที่ทำให้เกิด visual impairment

เอกสารอ้างอิง

1. Avery RL, Fekrat S, Hawkins BS, et al.: Natural history of subfoveal hemorrhage in age-related macular degeneration. Retina 1996; 16:183-9.
2. Avila MP, Weiter JJ, Jalkh AE, et al.: Natural history of choroidal neovascularization in degenerative myopia. Ophthalmology 1984; 91:1573-81.

3. Berrocal MH, Lewis ML, Flynn HW: Variations in the clinical course of submacular hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 1996; 122:486-93.
4. Boone DE, Boldt HC, Ross RD, et al.: The use of intravitreal tissue plasminogen activator in the treatment of experimental subretinal hemorrhage in the pig model. *Retina* 1996; 16:518-24.
5. Campochiaro PA, Morgan KM, Conway BP, et al.: Spontaneous involution of subfoveal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1990; 109:668-75.
6. Dellaporta AN: Evacuation of subretinal hemorrhage. *Int Ophthalmol* 1994; 18:25-31.
7. Dellaporta AN: Retina damage from subretinal hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 1983; 95:568-70.
8. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, et al.: Vascular permeability factor / vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995; 146:1029-39.
9. El Baba F, Jarrett WH II, Harbin TS Jr, et al.: Massive hemorrhage complicating age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1986; 93:1581-92.
10. Gass JDM: Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium: III. Senile disciform macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1967; 63:617-44.
11. Han DP, Mieler WF, Schwartz DM, et al.: Management of traumatic hemorrhagic retinal detachment with pars plana vitrectomy. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:1281-6.
12. Hewitt AT, Adler R: The retinal pigment epithelium and interphotoreceptor matrix: Structure and specialized functions, in Ryan SJ (ed): *Retina*. St Louis, CV Mosby, 1994; 58-71.
13. Ibanez HE, Williams DF, Thomas MA, et al.: Surgical management of submacular hemorrhage. A series of 47 consecutive cases. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:62-9.
14. Kamei M, Tano Y, Maeno T, et al.: Surgical removal of submacular hemorrhage using tissue plasminogen activator and perfluorocarbon liquid. *Am J Ophthalmol* 1996; 121:267-75.
15. Lewis H: Intraoperative fibrinolysis of submacular hemorrhage with tissue plasminogen activator and surgical drainage. *Am J Ophthalmol* 1994; 118:559-68.
16. Lim JI, Drews-Botsch C, Sternberg P Jr, et al.: Submacular hemorrhage removal. *Ophthalmology* 1995; 102:1393-9.
17. Peyman GA, Nelson NC Jr, Alturki W, et al.: Tissue plasminogen activating factor assisted removal of subretinal hemorrhage. *Ophthalmic Surg* 1991; 22:575-82.