

Oküler Tutulumlu Bir Nonhodgkin Lenfoma Olgusu

Yeşim ATEŞ¹, Mucize YARARCAN², Fatma OKTAY¹,
Süleyman KAYNAK³, Bahriye PAYZIN⁴

ÖZET

Nonhodgkin Lenfoma, orta yaşın üzerinde görülen, santral sinir sistemi, göz ve visseral organları tutabilen bir neoplazmadır. Lenfomalarda göz tutulumu, lösemilerin aksine oldukça nadirdir. Oküler lenfoma bulguları; ağrısız görme azalması, ön segment enflamasyonu, vitreusta hücre, retina ve optik sinir başında tümör infiltrasyonu, çok sayıda retina pigment epiteli dekolmanları, retinal vaskülit, retinal nekroz ve eksüdatif retina dekolmanıdır. Olgumuz 22 yaşında genç bir kadın olup, bantından kitle rezeksiyonu ile yapılan histopatolojik çalışmalar sonucunda lenfoma tanısı konmasıyla eş zamanlı olarak her iki gözde görme kaybı şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Vitre içinde yoğun hücre, vitrektomi sıvısında da lenfoid seriye ait çok yoğun hücre kümeleri izlendi. Batın tomografisinde ince barsakta kitle tespit edildi, kemik iliği aspirasyon materyali, beyin omurilik sıvısı ve beyin manyetik rezonans görüntüleme tetkikleri normal bulundu. Oküler ve visseral tutulumlu lenfoma olarak değerlendirilen ve sistemik kemoterapi uygulanan olgunun batındaki kitlesinde küçülme, oküler bulgularında gerileme ile tedaviye iyi yanıt alındığı izlendi. Sonuç olarak, nedeni açıklanamayan uveit ve retinal vaskülitlerde lenfomanın, her zaman ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmasının önemi vurgulandı.

ANAHTAR KELİMELEER: İntraoküler lenfoma, kemoterapi, nonhodgkin lenfoma.

A CASE OF NONHODGKİN LYMPHOMA WITH OCULAR INVOLVEMENT SUMMARY

Nonhodgkin Lymphoma is a neoplasm which involves central nervous system, eye and visceral organs ; occurs after middle age. Eye metastasis in lymphoma is very uncommon on the contrary to leukemias. Signs of ocular lymphoma are painless visual loss, anterior segment inflammation, vitritis, infiltration of the optic nerve head with malignant cells, multiple retina pigment epithelial detachment, retinal vasculitis, retinal necrosis and exudative retinal detachment. Our case is a 22 year old female, referred to our clinic because of visual loss in both eyes at the same time of an intestinal mass resection operation and histopathologic examination with the diagnosis of lymphoma. Lymphoid cells in vitrectomy specimen and mass on abdominal tomography were observed. Ce-

1 Uzm. Dr., İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Göz Kliniği

2 Şef Yard., Dr., İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Göz Kliniği,

3 Prof.Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD

4 Uzm.Dr., İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Hematoloji Birimi

rebrospinal fluid examination and magnetic resonance imaging of central nervous system were normal. As a result of the investigations the patient was diagnosed as B cell lymphoma with visceral and ocular involvement and systemic chemotherapy was administered. A good response to the therapy with regression of the intestinal mass and ocular findings was observed. As a conclusion, in this study, the importance of investigating for lymphoma in unknown uveitis and retinal vasculitis is emphasized. **Ret-vit 2001; 9 : 64-69.**

KEY WORDS: *Intraocular lymphoma, chemotherapy, nonhodgkin lymphoma.*

GİRİŞ

Nonhodgkin Lenfoma (NHL)'lar, immün sistemin malign tümörleri olup çoğunlukla B ve daha az oranda T lenfositlerden köken alırlar¹. Etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Orta yaşın üzerinde, özellikle 50–60 yaş arasında ve erkeklerde daha fazla oranda görülürler^{1,2}.

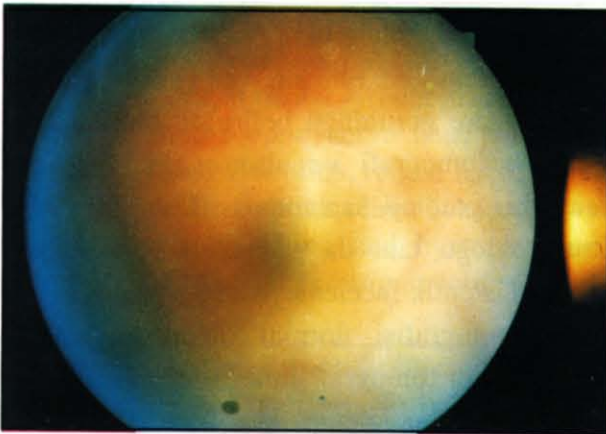
NHL, santral sinir sistemi (SSS), göz ve visseral organları tutabilen bir neoplazmadır. Visseral formu daha sık görülmekle birlikte oküler tutulumun, SSS lenfoması ile birlikte görülme oranı daha fazladır. SSS lenfoması olan olgularda optik sinirin tutulumu da sık görülür³. Oküler lenfoma bulguları; ağrısız görme azalması, ön segment enflamasyonu, vitreus içinde hücre, retinada çok sayıda retina pigment epiteli dekolmanları, retinal vas-külit, retinal nekroz, eksudatif retina dekolmanı ve optik sinir başında tümör infiltrasyonudur. Retina ve vitreus tutulumunda, lenfoma hücrelerinin infiltrasyonu ile nonspesifik bir arka uveit veya vitritis, optik sinir başı tutulumunda da papil ödem veya optik nöropati oluşur^{4,5,6}.

Olgumuzu genç ve kadın hasta olması, oküler tutulumun visseral organ lenfoması ile beraber görülmesi, SSS tutulumu olmaması ancak optik sinir tutulumunun bulunması ve uygulanan kemoterapi ile göz bulgularının gerilemesi gibi ilginç özellikleri nedeniyle sunmayı planladık.

OLGU

Hastamız 22 yaşında genç kadın, ilk kez üç ay önce, şiddetli bulantı ve kusma şikayeti ile başvurduğu Diyarbakır Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde, yapılan tetkikler sonucunda ince barsakta kitle saptanarak rezeksiyon uygulanmış ve histopatolojik çalışmalarla kitlenin lenfoma olduğu tespit edilmiştir. Hasta, lenfoma tanısı konmasıyla eş zamanlı olarak önce sol, sonra sağ gözde gelişen ağrısız görme kaybı şikayeti nedeniyle kliniğimize başvurdu. Kliniğimize başvurduğunda görmeleri sağ gözde 10 santimetreden, sol gözde 30 santimetreden parmak sayma düzeyinde idi. Biomikroskopik incelemesinde ön segment bulguları normal, vitreus içinde, özellikle arka vitreusta yoğun hücre mevcuttu. Arka segment aydınlanmadığı için fundus değerlendirilemedi. Kliniğimizde ultrason cihazımız bozuk olduğundan başka bir klinikte yapılan ultrasonografik incelemede; arka hyaloidin ekojenitesinde belirgin yükseklik, posterior vitreus dekolmanı ve vitreus içinde yoğun hücre görüldüğü belirtildi. Orbital bilgisayarlı tomografi ve ultrasonografide herhangi bir patoloji saptanmadı. Daha önceden almış olduğu tanı da göz önünde bulundularak sistemik incelemeye alındı. Akciğer ve beyin tomografisi normal olarak değerlendirildi. Batın tomografisinde ince barsakta 12 cm lik bir kitle izlendi. Hastanın Diyarbakır Devlet Hastanesi'nde incelenen preparatları istenilerek tekrar histopatolojik incelemesi ya-

pıldı ve küçük çentikli, büyük hücreli intermediyer lenfoma olarak değerlendirildi. Kemik iliği aspirasyon biyopsisi normal idi. Tekrarlanan beyin omurilik sıvısı ve beyin manyetik rezonans görüntüleme tetkiklerinde santal sinir sistemi tutulumunu gösteren bulgu saptanmadı. Hastanın sağ gözüne tanı amacıyla vitrektomi uygulandı. Vitrektomi sırasında vasküler kılıflanma ve optik diskte papillit görünümü saptandı. Alınan vitrektomi sıvısından yapılan histopatolojik incelemelerde, nekrotik bir zemin üzerinde ileri derecede sitolitik, lenfoid seriye ait çok yoğun hücre kümeleri izlendi. Bu sitolizin, vitrektomi sırasında kullanılan aletin kesici uçlarına ve alınan vitrektomi örneğinin konulduğu serum fizyolojik sıvısına bağlı olarak geliştiği düşünüldü. Ayrıca hastanın preparatlarının patoloji laboratuvarına gönderilmesi de 24 saati bulmuştu. Vitrektomiden hemen sonra sağ gözde görmesinin arttığını ancak bunu takip eden ikinci günde yine azalmaya başladığını ifade eden hastanın ikinci gün yapılan muayenesinde, vitreusta hücrelerin tekrar yoğunlaşmaya başladığı ve bulanık bir fundus görünümüne neden olduğu görüldü (Resim 1). Bu kez sol göze vitrektomi planlandı. Yine üç portlu sistem ile girildi.



Resim 1

Önce kuru vitrektomi ile biopsi materyali alınıp hemen patoloji laboratuvarına gönderildi, daha sonra total vitrektomi yapıldı. Bu gözde retinanın total olarak atrofik izlendi. Nazal bölgede büllöz, temporal bölgede sıg retina dekolmanı mevcuttu. Alt nazal retinal bölgede atrofik ve geniş bir yırtık, makula önünde preretinal membran izlendi. Preretinal membran soyularak, subretinal endodrenaj uygulanıp, intravitreal SF6 enjeksiyonu uygulandı. Histopatolojik incelemede karyoreksis nedeni ile hücre matürasyonu iyi değerlendirilemedi. Muhtemelen, vitrektomi materyalinin doku kültürüne ekilememesi bu şekilde bir sonuç almamıza neden oldu. Hastaya yapılan tüm tetkikler sonucunda visseral organ lenfoması ve oküler tutulum tanısı konularak sistemik kemoterapi başlandı:

A) CHOP-Bleo :

C→ Cyclophosphamide 1000 mg / m² / 1. gün / İV.

H→ Doxorubicine 40 mg / m² / 1. gün /İV.

O→ Vincristine 1.4 mg / m² / max.2 mg / 1. gün / İV.

P→ Prednisolon 100 mg / gün / P.O / 1-5 gün (5 gün)

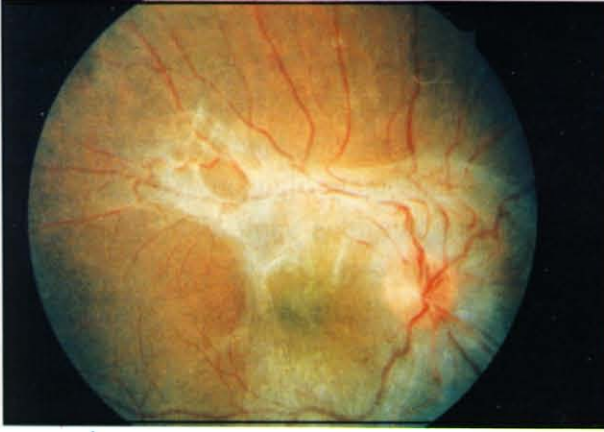
Bleocin→ 15 mg / gün / İV / 1.- 5. Günler

B) ARA – C ve Etopside:

ARA – C → Cytosine Arabinoside 1000 mg / m² / 2 saatlik infüzyon / 1-3 gün (3 gün)

Etopside (VP-16)→100 mg / m² / 1 saatlik infüzyon / 1-3 gün(3 gün devamlı)

A ve B kürleri, 28 günde bir toplam 8 kür olarak uygulandı. 3. kür sonunda batın kitlesinde küçülme, oküler bulgularda gerileme saptandı. (Resim 2). Sağ gözde görme 1/10 seviyesinde korunurken, sol gözde total nüks retina dekolmanı nedeniyle vizyonda artma olmadı.



Resim 2

TARTIŞMA

NHL genellikle orta yaşın üzerindeki erkeklerde görülür. İmmün sistemin malign tümörleri olup etyolojisi tam olarak bilinmemektedir¹. Bugüne kadar rapor edilmiş en genç hasta 27 yaşındadır⁷. Bizim olgumuz ise bu açıdan özellik taşımakta olup 22 yaşında bir kadın olgudur.

Lenfomalarda en sık oküler semptom görme azlığı ve göz önünde uçuşan siyah cisimciklerdir. Göz muayenesinde genellikle görme azlığı, orta derecede ön segment inflamasyonu, aközde hücre ve flare, keratik precipitatlar izlenir. Göz ağrısızdır ve konjunktival hiperemi yoktur. Persistan vitritis en sık görülen göz bulgusudur. Fundusta subretinal infiltratlar, punktat retinal lezyonlar, retinal vaskülit, makula ödemi, makular star, çok sayıda RPE dekolmanları, uveal kalınlaşma ve papillit tanımlanmıştır. Bazen atipik hemorajik retinal vaskülit ve hemorajik retinal nekroz görülebilir^{4,5,6}.

Oküler NHL'ların primer veya çoğunlukla sistemik lenfomalara sekonder olabileceği çeşitli yayınlarda bildirilmiştir. Vogel ve ark.⁵, primer olarak gözden köken alan 6 NHL olgusu; Neault ve ark.⁸, izole beyin tutulumu ve

uveit şeklinde göz tutulumu olan 7 NHL olgusu bildirmişlerdir. Bizim olgumuzda da baktanda saptanan kitlenin histopatolojik incelemesi ile lenfoma tanısı konulması, sistemik tutulumun olduğunu göstermiştir.

Sistemik lenfomaların % 3 'ünde ilk belirti gözde olmaktadır². Klingele ve ark.¹⁰, 8 olguluk oküler lenfoma serilerinde, 5 olgunun ilk olarak tek taraflı görme bulanıklığı ile ortaya çıkan uveitle başvurduklarını bildirmişlerdir. Bizim olgumuzda ise ilk semptom, visseral organ tutulumuna bağlı bulantı ve kusmadır.

Visseral organ lenfomalarının daha sık görülmesine rağmen oküler tutulumun, SSS lenfoması ile birlikte bulunma oranı daha fazladır³. Char ve ark.¹¹, oküler tutulumu olan 20 NHL olgusunun 6'sının BOS'unda malign hücreler ve 2 olguda da belirgin hemorajilerle giden retinal vaskülit bulguları gözlemişlerdir. Freeman ve ark.⁷, 32 olguluk oküler lenfoma serilerinde; 8 olguda SSS tutulumu saptamışlardır. Bu serideki en sık rastlanan bulgu, 16 olguda görülen arka uveit ve vitritis olup 1 olguda optik nöropati saptamışlardır. Bizim olgumuz; oküler tutulumun visseral organ lenfoması ile birlikte olması ancak SSS tutulumunun bulunmaması nedeniyle de özellik taşımaktadır.

Lenfomalarda lösemilerin aksine optik sinir tutulumu oldukça nadirdir¹². Lewis ve Clark¹³, 48 yaşında oküler lenfomalı bir kadında, bilateral retinal perivasküler infiltrasyon ve optik sinir başı infiltrasyonu bildirmişlerdir. Bizim olgumuzda da her iki gözde arka vitreusta yoğun hücre, vitrektomi sonrasında sağ gözde, retinal vaskülit, intraretinal hemorajiler ve optik sinir tutulumuna bağlı papillit sol gözde ise total retinal atrofi, nazalde büllöz, temporalde sığ retina dekolmanı ve alt nazalde atrofik retina ve geniş bir retinal yırtık olduğu izlendi.

Atipik lenfositlerin tanısı için histopatolojik araştırma gerekmektedir. Lenfoma hücreleri biopsi örneklerinden çok zor teşhis edilir. Tipik lenfoma hücreleri, büyük, pleomorfik ve küçük sitoplazmalı olup nükleus oval veya yuvarlak, nükleolus belirgindir. Sistemik lenfomalar koroidi invaze ederken, SSS lenfomaları RPE ve Bruch membranı arasına yayılım gösterirler³. Vitreus örneği alımı tanyı koyuncaya kadar birkaç kez tekrarlanabilir. Hastamızda sağ gözden aldığımız vitrektomi materyali serum fizyolojik içine konulduğundan ve hücreler sitoliz olduğundan detaylar seçilemedi. Hücre kümelerinin çok yoğun olması ve hücrelerin lenfoid seriyeye ait olması nedeni ile oküler lenfoma lehine yorumlandı. İkinci vitrektomi kuru şartlarda alındı ve bekletilmeden patoloji laboratuvarına gönderildi. Ancak hücre matürasyonu karyoreksis nedeni ile değerlendirilemedi. Yapılmış olan bazı yayınlarda vitrektomi örneğinin, hücre canlılığını arttırdığı için, % 10 fetal buzağı serum ile zenginleştirilmiş doku kültürlerine alındığı¹⁴, bazı olgularda ise tanı için korioretinal biyopsi gerekebileceği bildirilmektedir¹⁵. Son çalışmalarda Char ve ark.,¹⁶ 3 intraoküler lenfoma ve 5 üveitli olgunun vitreus örneklerinde İnterleukin (İL) 10 düzeylerini ölçmüş, İL 10'un 3 intraoküler lenfomalı olguda pozitif iken, 5 üveitli olguda negatif olduğunu belirtmişlerdir. Otörler, İL 10 seviyesinin vitritis ve malign hücrelerin yoğunluğuna paralel olarak arttığını da ifade etmişlerdir. Bu nedenle tanıda zorluk çekilen intraoküler lenfomalı olgularda İL 10 düzeylerinin, tanıya yardımcı olabileceği söylenebilir.

NHL tedavisindeki en önemli yaklaşım kemoterapidir. Kemoterapinin yetersiz kaldığı durumlarda ise radyoterapi uygulanabilir. Tedavi için birçok protokol önerilmektedir Pe-

rioküler steroid, başlangıçta reaksiyonu azaltsa da düşük dozda üveit her zaman vardır ve steroid kesildiğinde veya azaltıldığında inflamasyon tekrar artar¹⁷. Barışta ve ark.¹⁸ rapor ettikleri 3 lenfomalı olgudan birinde agresif sistemik kemoterapiye yanıt alamadıklarını ve başladıkları radyoterapi sonucunda kitlede gerileme olduğunu belirtmişlerdir. Oküler lenfomalı olgularda hastalık sadece göze lokalize ise radyoterapi verilmesi yeterli olabilir. Ancak sistemik lenfoma varsa beraberinde kemoterapi önerilmektedir. Sullivan ve ark.¹⁹ intravenöz kemoterapi ile intraoküler lenfoma bulgularında gerileme saptadıkları bir olgu rapor etmişlerdir. Bizim olgumuzda da hem sistemik hem de oküler tutulum bulunduğu, cerrahi sonrasında, batındaki kitlenin hızlı büyümesi nedeni ile intermediate grade olmasına rağmen, evre IV A agresif nonhodgkin lenfoma olarak değerlendirildi ve kemoterapi başlandı. Sekiz kür tedavi uygulanan olguda, üçüncü kürün sonunda, batın kitlesinde küçülme ve göz bulgularında gerileme saptandı.

SONUÇ

Biz bu çalışmamızda; genç ve kadın hasta olması, oküler tutulumun, visseral organ lenfoması ile birlikte bulunması, SSS tutulumunun olmaması ancak optik sinir tutulumunun bulunması ve uygulanan sistemik kemoterapi ile göz bulgularının gerilemesi gibi ilginç özellikleri olan bir oküler lenfoma olgusu sunduk.

NHL'lar, nadir görülmesine rağmen, çok farklı klinik şekillerde ortaya çıkabilmesi nedeniyle ve tanı koymada doku örneği elde edilme zorluğundan dolayı tanısında sıkça yanılgıya düşülen tümörler olup atlanmamasının bir oftalmolog için çok önemli olduğu söylenebilir. Çünkü NHL, bir göz hekiminin kar-

şılaşabileceği hayatı tehdit eden birkaç patolojiden biridir. İlk klinik yerleşimin göz tutulumu şeklinde olabileceği ve erken tanının hayat kurtarıcı olduğu düşünülerek, nedeni açıklanamayan uveit ve retinal vaskülitlerde lenfomanın ayırıcı tanıda gözönünde bulundurulması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Tüzüner N., Doğusoy G., Uraz S., Öz F. Erişkin non-hodgkin lenfomalarının hücre tiplerine göre dağılımları. Cerrahpaşa Tıp Dergisi. 1995; 26: 85-9.
2. Günalp İ., Üstün S. Gözün lenfatik tümörleri. Türk Oftalmoloji Gazetesi. 1980; 10: 288-92.
3. Wagner M.D., Gonder J.R., Albert d.m., Canny C.L.: Intraocular reticulum cell sarcoma Ophthalmology, 1980; 87: 724-7.
4. Guyer DR .. Green WR., Schachat AP., et al. Bilateral ischemic optic neuropathy and retinal vascular occlusions associated with lymphoma and sepsis clinicopathologic correlation. Ophthalmology 1990; 97 : 882.
5. Vogel MH., Font RL., Zimmerman LE., et al. Reticulum cell sarcoma of the retina and uvea. Am J Ophthalmol 1968; 66 : 205-15.
6. Ridley ME., Mc Donald HR., Stenberg P., et al. Retinal manifestation of ocular lymphoma. Ophthalmology 1992; 99 : 1153-61.16.Kattah JC., Suski ET., Killen JY., et al. Optic neuritis and systemic lymphoma. Am J Ophthalmol 1980; 89: 431-6.
7. Freeman LN., Schachat AP., Knox DL., et al. Clinica features laboratory investigations and survival in ocular reticulum cell sarcoma. Ophthalmology, 1987; 94: 1631-1639.
8. Nealt RW., Van Scoy RE., Okazaki H., et al. Uveitis associates with isolated reticulum cell sarcoma of the brain. Am J Ophthalmol 1973; 73 : 431-6.
9. Frederick DR., Char DH., Ljung BM., et al. Solitary intraocular lymphoma as an initial presentation of widespread disease. Ophthalmol 1989; 107: 395-7.
10. Klingele TG., Hogan MJ. Ocular reticulum cell sarcoma. Am J. Ophthalmol 1975; 79 : 439-47.
11. Char DH., Ljung BM., Miller T., et al. Primary intraocular lymphoma. Diagnosis and management. Ophthalmology 1988; 95 : 625-30.
12. Kattah JC., Suski ET., Killen JY., et al. Solitary intraocular lymphoma as an initial presentation of widespread disease. Ophthalmol 1989; 107: 395-7.
13. Lewis RA., Clark RB. İnfiltrative retinopathy in systemic lymphoma. Am J Ophthalmol 1975; 79-48.
14. Whitcup S., Smet M., Rubin B., Palestin A. İntraocular lymphoma Ophthalmology 1993; 100: 1399-8.
15. Kirmani MH., Thomas EL., Rao NA., Laborde RP. İntraocular reticulum cell sarcoma. Diagnosis by choroidal biopsy. Br J Ophthalmol 1987; 71: 748-5.
16. Char C., Withcup SM., Soloman D., Nussenblat RB. İnterleukin 10 in the vitreus of patients with primary intraocular lymphoma. Am J Ophthalmol 1995; 120 : 671-3.
17. Sandra MB., Lee MJ., Herbert L. İntraocular lymphoma presenting as retinal vasculitis surv. Ophthalmol 1994; 39 : 133-7.
18. Barışta İ., Güllü İ., Akpek G., Eldem B., Demirkazık F. Non hodgkin lenfomalarda oküler ve orbital tutulum. Türk Oftalmoloji Gazetesi. 1994; 24 : 392-5.
19. Sullivan SF., Dallow RL. İntraocular reticulum cell sarcoma: Its dramatic response to systemic chemotherapy and its angiogenic potential. Ann. Ophthalmol 1977; 9 : 401-6.