

Koryoretinal Biyopsi ile Tanı Konan Primer İntraoküler Lenfoma

Yusuf UYSAL¹, Güngör SOBACI², Mükerrerem SEFALI³, M.Zeki BAYRAKTAR⁴

ÖZET

Amaç: Primer intraoküler lenfoma tanısında koryoretinal biyopsinin önemini vurgulamak, tanı ve tedavisini tartışmak.

Bulgular: Sağ gözde görme azalması ve uçuşan siyah noktalar yakınması ile başvuran hastada vitreusta ++ hücre, sarı-beyaz, krem renginde koryoretinal lezyonlar, optik diskin alt kenarında ödem saptandı. Sistemik tetkiklerinde anormal bulgu saptanmadı. Vitreus biyopsisi ve tanısız vitrektomi materyalinden pozitif sonuç alınamadı. Bunun üzerine yapılan koryoretinal biyopsi materyali ile B-hücreli non-Hodgkin lenfoma tanısı kondu. Radyoterapi ve kemoterapi uygulandı. Tanı konduktan 6 ay sonra beyin tutulumu gelişince tüm beyine radyoterapi uygulandı. Bir yıl sonra sol göz tutulumu gelişti ve intravitreal methotreksat uygulaması ile remisyona sağlandı.

Sonuç: Maskara sendromu ile gelen retinokoroidal tutulumlu olgularda vitreus biyopsisi tanı için yeterli olmaz ise gecikmeden koryoretinal biyopsi uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Primer intraoküler lenfoma, tanı, tedavi.

PRIMARY INTRAOCULAR LYMPHOMA DIAGNOSED BY CHORIORETINAL BIOPSY

SUMMARY

Purpose: To point out the necessity of chorioretinal biopsy for diagnosing primary intraocular lymphoma and to discuss the diagnose and treatment.

Findings: Presented here is a patient with the complaint of blurred vision and floaters in her right eye. At the time of presentation, moderately vitreous cells, edema at the inferior border of optic nerve head and creamy chorioretinal lesions were detected. Etiological evaluation was negative. Vitreous biopsy and diagnostic vitrectomy showed no evidence of malignancy. Then, Chorioretinal biopsy was applied and non-Hodgkin's lymphoma was diagnosed. B lymphocytes were positive for CD20. Radiotherapy and systemic chemotherapy were performed. 6 months later

1- GATA Göz Hastalıkları AD., Ankara; Yrd. Doç.Dr.

2- GATA Göz Hastalıkları AD., Ankara; Doç.Dr.

3- GATA Patoloji AD., Ankara; Yrd.Doç.Dr.

4- GATA Göz Hastalıkları AD., Ankara; Prof.Dr.

central nervous system involvement occurred and radiotherapy was applied to whole brain. The left eye was involved one year later and it was treated with intravitreal injections of methotrexate and remission was obtained.

Results: In patients presented with masquerading syndrome and with retino-choroidal lesions chorioretinal biopsy should be performed promptly after unresponsive vitreous biopsy or diagnostic vitrectomy

Key Words: *Primary intraocular lymphoma, diagnose, treatment.*

Ret - Vit 2003; 11 : Özel Sayı : 1-7

GİRİŞ

Primer intraoküler lenfoma (PIOL) oldukça nadir görülen bir hastalıktır ve primer santral sinir sistemi (SSS) lenfomasının bir alt tipi olduğu sanılmaktadır. Önce gözde başlayıp sonra santral sinir sistemine geçebilir veya önce santral sinir sisteminde başlayıp sonra gözü tutabilir. Tanı konduktan sonra ortalama sürvi 20 aydır¹. Bilateral tutulum yaygındır. Görme azalması ve uçuşan siyah noktalar en sık görülen belirtilerdir. Özellikle ileri yaşlarda kronik üveitis ve vitritis ile baslar, buna subretinal infiltrasyon alanları ve optik sinir başı ödemi eşlik edebilir². İntraoküler inflamasyonu olan hastalarda inflamasyon nedeninin ortaya konulması asil hedef olmalıdır³. Agresif ve ölümcül seyreden bu hastalıkta erken ve doğru tanı hayati öneme sahiptir. Radyoterapi, kemoterapi ve intravitreal methotreksat uygulamaları tedavi seçenekleridir.

Bu yazıda, vitritis, subretinal infiltrat, infiltratif optik nöropati ile seyreden; başlangıçta sistemik ve santral sinir sistemi tutulumu olmayan ve koryoretinal biyopsi ile tanısı konan, diğer göz tutulumunda intravitreal methotreksat uygulaması yapılan primer intraoküler lenfoma olgusu tanımlandı.

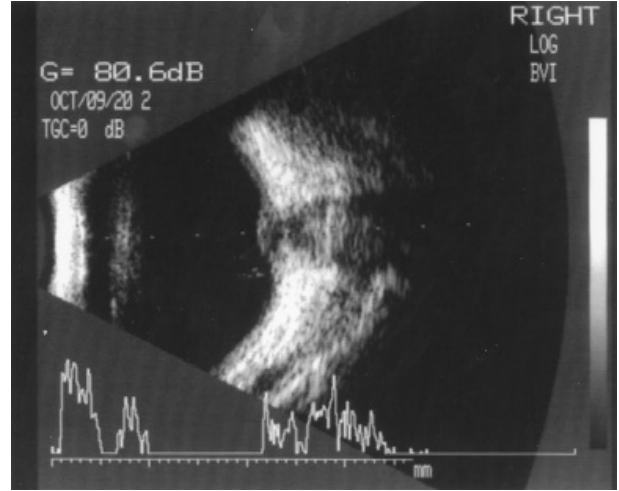
OLGU SUNUMU

69 yaşında bayan hasta, sağ gözünde bir ay önce başlayan görme azlığı ve uçuşan siyah noktalar yakınması ile başvurdu. Sistemik hipertansiyon dışında hastalık öyküsü yoktu. Sağ gözde görme 4 metreden parmak sayar düzeyindeydi. Vitreusta ++ hücre, retinada sarı-beyaz krem renge lezyon, alt temporal alanda vaskülit ve papilla alt temporalinde sinir silikliği saptandı. Sol göz normaldi. Başvurduğu dönemdeki fundus flöresein anjiyografide (FFA) optik diskin alt temporalinde lokalize boyanma paterni ile beraber hipo ve hiperflöresan odaklar izlendi. Ultrasonografide alt jukstapapiller alanda koryoretinal kalınlaşma ve optik sinir başında kabarıklık tespit edildi. Üveit ve infiltratif optik nöropati etyolojilerine yönelik tetkikler istendi. Bu esnada klinik tablonun ağırlaşması üzerine toksoplazma retinokoroiditi olabileceği düşünülerek ko-trimoksazol, klindamisin başlandı. Tedaviye bir gün sonra 1mg/kg prednizolon eklendi. Tedaviye anlamlı yanıt alınamaması ve toksoplazma antikör titrelerinin normal sınırlarda gelmesi üzerine beyin ve orbita manyetik rezonans görüntülemesi (MRG), lomber ponksiyon ve vitreus biyopsisi uygulandı. Vitreus örneği asellüler olarak rapor edildi, beyin omurilik sıvısı incelemesi normaldi.

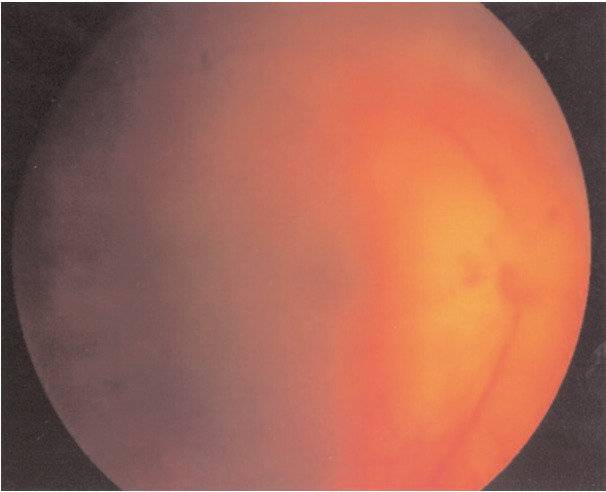
MRG'de sağ göz optik disk başı ve çevresinde hafif kontrast tutulumu (Resim 1) dışında tetkiklerde anlamlı bulgu saptanmadı. Görme keskinliği el hareketleri düzeyine indi ve vitreus bulanıklığı nedeniyle fundus ayrıntıları seçilemez hale geldi. Ultrasonografide optik disk ve çevresindeki ödemin arttığı görüldü (Resim 2). Bunun üzerine tanısal vitrektomi uygulandı. Vitrektomi sonucunda vitreus bulanıklığı ortadan kalkınca optik sinir başı ödeminin arttığı, retinal hemorajilerin geliştiği, sari-beyaz renkli



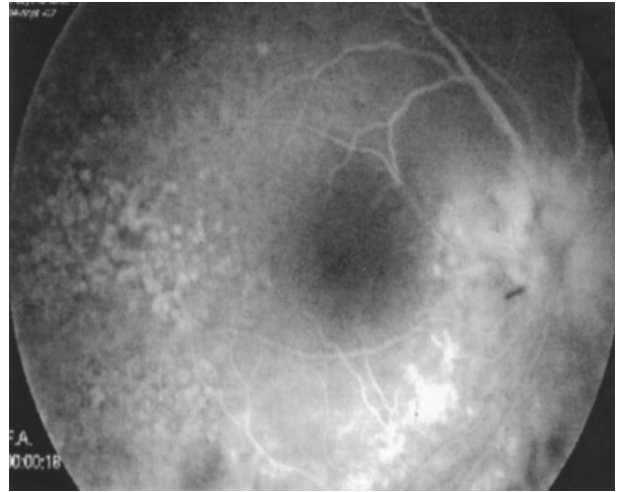
Resim 1: Sağı gözde optik disk başı ve çevresinin kontrast madde tuttuğı görülüyor (ok işaretinin gösterdiği yer.).



Resim 2: Ultrasonografide optik sinir başında kabarıklık izleniyor (sağı göz).



Resim 3: Tanısal vitrektomi sonrası ortam berraklığı sağlanınca optik sinir başında ödem, üzerinde hemorajik odaklar, retinada krem renginde alanlar görülüyor (sağı göz).



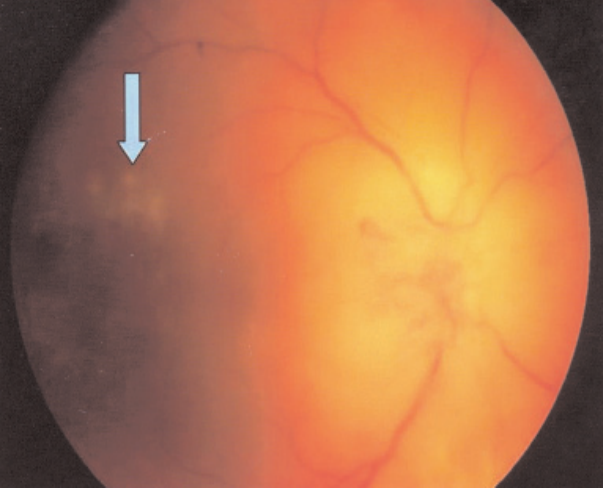
Resim 4: FFA'da sağı gözde hipo ve hiperflöresan odaklar, optik sinir başında flöresans artışı izleniyor.

retinokoroidal infiltrasyonun yaygınlaştığı gözlendi (Resim 3). Bu dönemde çekilen FFA'da papilla başında flöresans artışı, papilla çevresinde hiper ve hipoflöresan odaklar izlendi (Resim 4). Sistemik araştırmaların normal sonuçlanması bize primer intraoküler lenfomayı kuvvetle düşündürdü. Vitrektomi öncesi alınan materyalde ve vitrektomi materyalinde yapılan sitolojik inceleme birkaç lenfosit ve makrofajdan oluşan, atipik hücre

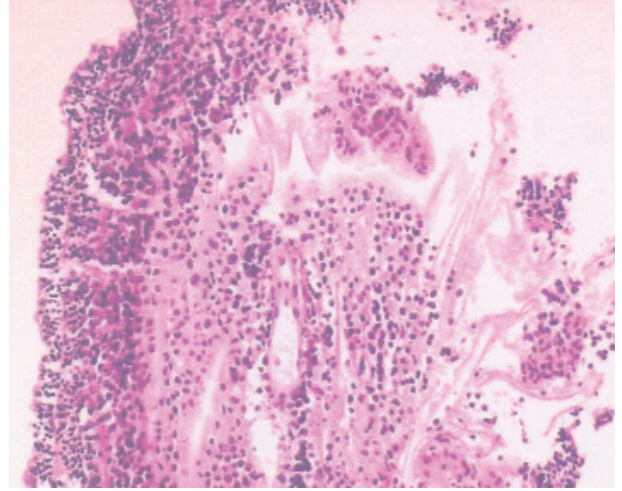
içermeyen, malignite yönünden negatif, hiposellüler materyal olarak rapor edildi.

Bunun üzerine subretinal infiltratın olduğu alandan koryoretinal biyopsi yapılmasına karar verildi. Vitrektomi için üçlü girişi takiben diatermi ve maküla temporalinden 1.5 disk çapı genişliğinde koryoretinektomi uygulandı (Resim 5). Bu alanın çevresi endolazer ile fotokoagüle edildi.

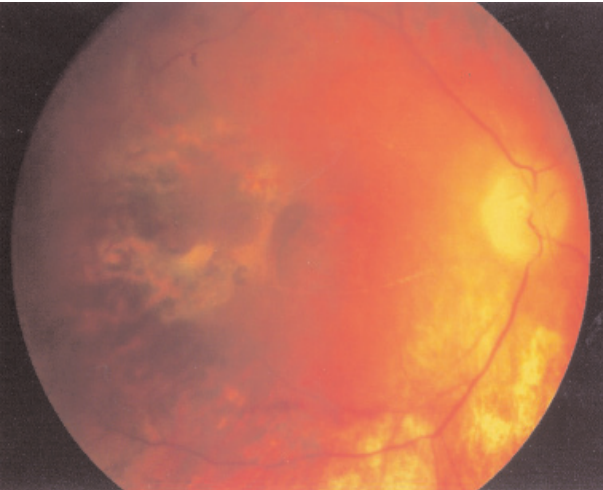
Alınan biyopsi materyalinin histolojik incelemesi sonunda büyük atipik lenfositler saptandı. İmmünohistokimyasal olarak bu



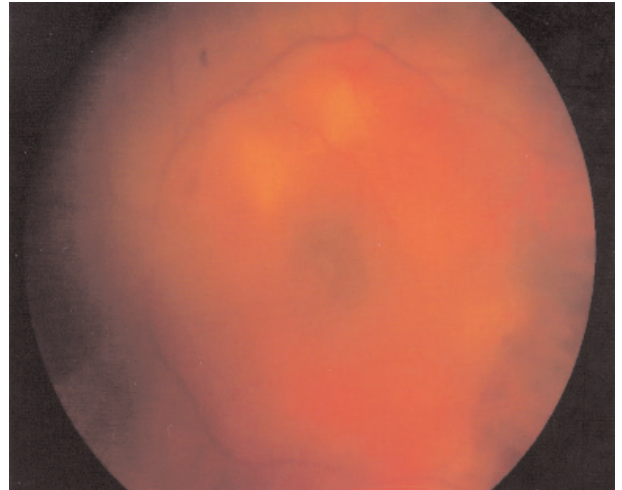
Resim 5: Ok işareti maküla temporalindeki koryoretinal biyopsi alanını gösteriyor (sağ göz).



Resim 6: Koryoretinal biyopsi materyalinde atipik lenfositlerin retina ve koroidi infiltre ettiği görülüyor.



Resim 7: Tedavi sonrası optik sinir başı ödeminin ve retinal infiltrasyonun kaybolduğu izleniyor (sağ göz).

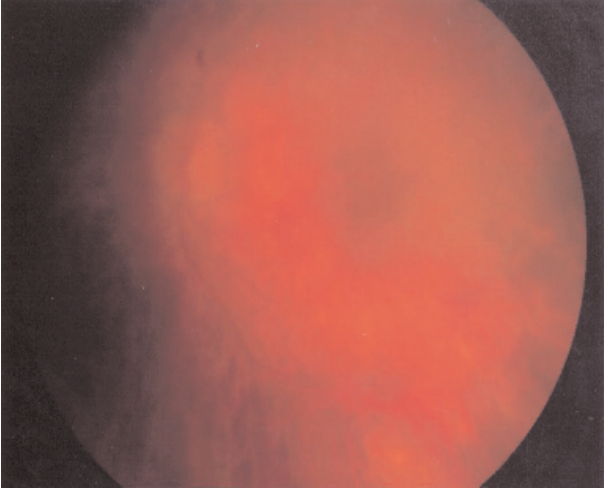


Resim 8: Sol gözde optik sinir başında infiltrasyon ve ödem, retinada sarı-beyaz infiltrasyon odakları görülüyor (tedavi öncesi).

hücrelerin CD20 ile boyandığı görüldü. Büyük atipik hücrelerin dış nükleer tabaka altında yoğunlaşmasına rağmen iç nükleer tabaka ve koroidi de infiltre ettiği gözlemlendi (Resim 6). Histopatolojik tanı büyük B-hücreli non-Hodgkin lenfoma olarak rapor edildi.

Hasta hastalığın tedavisi ve seyri konusunda bilgilendirildi. Sağ göze günlük 2 Gy dozlarda toplam 40 Gy olacak şekilde eksternal radyoterapi uygulandı. Bunu kemoterapi tedavisi (CHOP rejimi) izledi. Tedavi sonrası subretinal infiltratlar ve optik

disk ödemi kayboldu (Resim 7). Görme el hareketleri düzeyinde kaldı. 6 ay sonra epileptik atak geçiren hastada beyin tutulumu saptandı ve tüm beyine eksternal radyoterapi uygulandı. Radyoterapiden bir yıl sonra sağ gözde neovasküler glokom gelişti. Hasta, sağ gözdeki başlangıçtan 1 yıl sonra sol gözde görme azlığı ile başvurdu. Yapılan muayenede vitreusta ++ hücre, optik sinir başında ödem ve retinada hemoraji, subretinal infiltrasyon alanları saptandı (Resim 8). Görme 10



Resim 9: Sol gözde intravitreal methotreksat uygulaması ile optik sinir başındaki ödem ve infiltrasyonla birlikte retinal infiltrasyonun da kaybolduğu izleniyor.

santimden parmak sayar düzeyindeydi. Primer intraoküler lenfomanın sol göz tutulumu olarak değerlendirildi. Daha önce sağ göze ve tüm beyine eksternal radyoterapi uygulanmış olması nedeniyle sol gözün de 12 Gy radyasyon almış olduğu hesaplanarak sol göze intravitreal methotreksat uygulanmasına karar verildi. Tedavi protokolü olarak ilk bir ay haftada 2 kez, sonraki bir ay haftada 1 defa ve daha sonra ayda bir defa 400µg/0.1 ml methotreksat olmak üzere bir yıl olarak planlandı. Topikal anesteziyi takiben göze %5'lik batikon damlatıldı. 10 dakika sonra 30 gauge iğne ile 400µg/0.1 methotreksat pars planadan uygulandı. Ön kamaradan 0.1ml aköz alındı. Hastaya profilaktik topikal antibiyotik tedavisi (4x1/gün) uygulandı. 4. intravitreal uygulamadan sonra şiddetli keratopati gelişti. Bunun üzerine tedaviye bir hafta ara verildi. 7. enjeksiyondan sonra vitreustaki hücreler, subretinal infiltrat ve optik disk ödeminin ortadan kalkması ile klinik remisyona sağlandı (Resim 9). Daha sonra tedaviye planlandığı şekilde devam edildi. Tedavinin 2. ayında görme 0.3 düzeyine yükseldi. En son aylık intravitreal enjeksi-

yonun ikincisi yapılmış olup remisyona devam etmektedir. Görme sağ gözde persepsiyon ve projeksiyon pozitif, sol gözde 0.3 düzeyindedir.

TARTIŞMA

Hastamız 69 yaşında ve lezyon başlangıçta tek taraflıydı. Yaşı itibariyle literatürde belirtilen olguların geneli ile uyumludur. Optik sinirin lenfomatöz infiltrasyonu nedeniyle optik sinir başında ödem ve vasküler tıkanmalar bildirilmiştir^{4,5}. Olgumuzda tetkik aşamasında optik sinir başında ödem, infiltrasyon ve vasküler tıkanmalar gelişti. SSS başlangıçlı lenfoma primer intraoküler lenfomadan daha sıktır. Primer intraoküler lenfomadan sistemik tutulum %8 olarak bildirilmiştir¹. Hastalar genellikle SSS tutulumu ile hayatlarını kaybederler¹. Hastamızda başlangıçta SSS tutulumu yoktu, fakat tanı konduktan altı ay sonra epileptik atak geçiren hastada SSS tutulumu saptandı.

Primer intraoküler lenfomada lenfoid hücrelerin kaynağı bilinmemektedir⁶. PIOL göz içi tümörlerin %1'inden daha azdır ve yine bütün lenfomaların %1'inden daha az görülür⁶.

Görme azalması ve uçuşan siyah noktalar hastanın en belirgin yakınmasıydı. PIOL'lu hastaların kronik üveitis veya vitritis tanısıyla aylarca veya daha uzun süre takip edildiği ve gerçek tanısının gecikebildiği bildirilmiştir⁶.

Olgumuzda klinik tablonun kötüleşmesi üzerine laboratuvar tetkiklerinin sonuçlarını beklemeden jukstapapiller toksoplazma retinokoroiditi ön tanısı ile tedaviye başlandı. Ancak tedaviye olumlu yanıt alınamaması ve toksoplazma antikor titrelerinin normal sınırlarda gelmesi ile bu tedavi sonlandırıldı. Başlangıçta bütün laboratuvar ve klinik değerlendirmeler, tekrarlanan vitreus örneği incelemeleri pozitif sonuç vermedi. Bunun üzerine olgumuzda koryoretinal biyopsi

uygulandı.

PİOL'nın; toksoplazma, benign reaktif lenfoid hiperplazi, akut retinal nekroz, tüberküloz, sitomegalovirüs retinitisi, birdshot koroidopatisi, akut posterior multifokal pigment epitelyopati, multipl evanesent beyaz nokta sendromu veya serpijinöz koroidopati ile karışabileceği bildirilmiştir^{7,8}.

Vitrektomi materyalinden PİOL tanısı konması sitolojik incelemede malign lenfoid hücrelerin görülmesi ile gerçekleşir. Olgumuzda hem vitreus biyopsisinden hem de tanısal vitrektomi materyalinden tanı konamamıştır. Clarke ve arkadaşları vitreustaki tümör hücrelerinin fragilitésinin ve çabuk sitolize uğramasının tanı koymayı zorlaştırabileceğini bildirmişler ve retina altı infiltratin ince iğne kullanılarak aspire edilmesi ile tanı koydukları bir olguyu bildirmişlerdir². Benzer şekilde kortikosteroid kullanımı vitreus materyalinden malign hücre tanısını güçleştirmiş olabilir. Buggage ve arkadaşları intraoküler lenfoma tanısında mikrodiseksiyon, PCR, vitreus örneğinde interlökin-10 ve interlökin-6 düzeyinin tanıda yardımcı olduğunu bildirmişlerdir⁹.

Olgumuzda koryoretinal biyopsi ile tanı kondu. Bu nadir başvuru bir yöntemdir.

Kirmani ve arkadaşları koryoretinal biyopsi ile tanı koydukları bir olguyu bildirmişlerdir¹⁰.

Intraoküler lenfomanın tedavisi hala tartışmalıdır¹¹. Radyoterapi ilk seçenek olmasına rağmen radyoterapi kemoterapi ile kombine edilebilir^{12,13}. Biz olgumuzda hem radyoterapi hem de kemoterapi uyguladık. Santral sinir sistemi tutulumu olmayan olgularda profilaktik olarak bütün beyin radyoterapisinin faydası kanıtlanmamıştır. Olgumuzda bu tedaviye gerek duyulmamıştır. Ancak beyin tutulumu sonrasında tüm beyine radyoterapi uygulanmıştır. Özellikle nüks olgularında intravitreal methotreksat

enjeksiyonu önerilmektedir^{14,15}. Olgumuzda sonradan tutulan gözün diğer göze ve beyne uygulanan radyoterapi nedeniyle 12 Gy'lik radyasyon almış olduğu göz önüne alınarak intravitreal methotreksat uygulandı ve remisyon sağlandı. De Smet ve arkadaşları intraoküler lenfoma olgusunda intravitreal methotreksat ve tiotepa enjeksiyonu ile remisyon sağladıklarını bildirmişlerdir¹⁶. Smith ve arkadaşları intravitreal methotreksat uygulaması ile 16 intraoküler lenfoma olgusunda remisyon elde ettiklerini bildirmişlerdir¹⁷.

Literatürde¹⁴⁻¹⁷ tedaviyi kesecek kadar keratopati olmadığı bildirilmesine rağmen olgumuzda 4. enjeksiyondan sonra gelişen keratopati çok şiddetliydi ve tedaviye bir hafta ara vermek zorunda kalındı.

Primer intraoküler lenfoma hayati tehdit bir hastalık olması nedeniyle erken tanı ve uygun tedaviye biran önce başlanması zorunludur. Vitreus biyopsisinin tanıda yardımcı olmadığı olgularda koryoretinal biyopsi süratle uygulanmalıdır. Tedavide radyoterapi, kemoterapi ve intravitreal methotreksat uygulamasından yararlanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Freeman LN, Schachat AP, Knox DL et al.: Clinical features, laboratory investigations and survival in ocular reticulum cell sarcoma. *Ophthalmology*. 1987;94:1631-1639.
2. Clarke GA, Byrnes GA, Buggage RR, et al.: Primary intraocular lymphoma diagnosed by fine needle aspiration biopsy of a subretinal lesion. *Retina*. 2001;21:281-284
3. Read RW, Zamir E, Rao NA.: Neoplastic masquerade syndromes. *Survey of Ophthalmology*. 2002;47:81
4. Saatci AO, Duzovali O, Ozbek Z, et al.: Combined central retinal artery and vein occlusion in a child with systemic non-hodgkin's lymphoma. *Int Ophthalmol*. 1998-1999;22:125-127

5. Gass JD, Trattler HL.: Retinal artery obstruction and atheromas associated with non-hodgkin's large cell lymphoma (reticulum cell sarcoma). Arch Ophthalmol. 1991;109:1134-1139
6. Gill MK, Jampol LM.: Variations in the presentation of primary intraocular lymphoma: case reports and a review. Survey of Ophthalmology. 2001;45:463-471
7. Shah GK, Kleiner RC, Augsburger JJ, et al.: Primary intraocular lymphoma seen with transient white fundus lesions simulating the multiple evanescent white dot syndrome. Arch Ophthalmol. 2001;119:617-620
8. Rattray KM, Smith SR.: Systemic non-Hodgkin's lymphoma presenting as a serpiginous choroidopathy: report of a case and review of the literature. Eye. 2000;14:706-710
9. Buggage RR, Velez G, Powell BM, et al. Primary intraocular lymphoma with a low interleukin 10 to interleukin 6 ratio and heterogeneous IgH gene rearrangement. Arch Ophthalmol. 1999;117:1239-1242
10. Kirmani MH, Thomas EL, Rao NA, et al. Intraocular reticulum cell sarcoma diagnosis by choroidal biopsy. Br. J.Ophthalmol 1987;71:748-752
11. Ikeda N, Hayasaka S, Hayasaka Y, et al.: Primary intraocular lymphoma. Ann Ophthalmology 2001;33:233-236
12. Char DH, Ljung BM, Miller T et al.: Primary intraocular lymphoma: diagnosis and management. Ophthalmology. 1988;95:625-630
13. Rouven AJP, Wijermans PW, Boen-Tan TN and et al.: Intraocular non-hodgkin's lymphoma treated with systemic and intrathecal chemotherapy and radiotherapy: a case report and review of the literature. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1989;277:355-359
14. Fishburne BC, Wilson DJ, Rosenbaum JT, et al.: Intravitreal methotrexate as an adjunctive treatment of intraocular lymphoma. Arch Ophthalmology. 1997;115:1152-1156
15. Velez G, Boldt HC, Whitcup SM, et al.: Local methotrexate and dexamethasone phosphate for the treatment of recurrent primary intraocular lymphoma. Ophthalmic Surg Lasers. 2002;33:329-3338.
16. de Smet MD, Vancs VS, Kohler D, et al.: Intravitreal chemotherapy for the treatment of recurrent intraocular lymphoma. Br J Ophthalmol. 1999 Apr;83:448-451.
17. Smith JR, Rosenbaum JT, Wilson DJ, et al.: Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement Ophthalmology. 2002 Sep;109:1709-16.