

Panüveitli Multifokal Koroiditi Taklit Eden İntraoküler Lenfoma

Intraocular Lymphoma Masquerading as Multifocal Choroiditis with Panuveitis

Erdem Yüksel, Şengül Özdek, Nilay Yüksel, Şafak Korkmaz, Berati Hasanreisöğlü

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Burada, panüveitli multifokal koroidit (MCP) sendromunu taklit eden intraoküler lenfomalı (IOL) iki olguyu tanımlamayı amaçladık. Her iki olgu, görmeye azalma şikayetiyle başvurdu. Birinci olgu (60 yaş, kadın), daha önceden var olan immunolojik hastalıklarının eşlik etmesi ve steroid tedavisine başlangıçta iyi yanıt vermesi nedeniyle bilateral panüveit ile seyreden bir multifokal koroidit tanısı konuldu. Ancak hastanın takipleri sırasında görmesinin kötüleşmesi nedeniyle beyin MR'ı çekildi ve santral sinir sistemi (SSS) lenfoması tespit edildi. Tek taraflı MCP tablosu ile başvuran ikinci olgunun (58 yaş, erkek) ilk muayanesinde PIOL'den şüphelenildi ve beyin MR'ında spesifik olmayan değişiklikler saptandı fakat vitreus biyopsisinde patolojik olarak doğrulanamadı. Takip sırasında, beyin MR'ında lezyonun büyümesi üzerine, beyin cerrahisi tarafından beyin biyopsisi yapıldı ve patoloji sonucu diffüz büyük B hücreli lenfoma olarak rapor edildi. Başlangıçta steroidlere cevap veren, sonrasında tekrar nüks eden atipik panüveitli multifokal koroiditli ileri yaşlı olgularda IOL etiyojide akılda tutulmalıdır. Böyle olgularda beyin MR mutlaka istenilmelidir ve vitreus biyopsisinin negatif olduğu durumlarda bile tekrarlanmalıdır. (*TOD Dergisi 2010; 40: 46-50*)

Anahtar Kelimeler: İntraoküler lenfoma (IOL), Santral sinir sistemi lenfoması, Panüveitli multifokal koroidit (MCP)

Summary

Herein, we describe two cases of intraocular lymphoma (IOL) masquerading as multifocal choroiditis with panuveitis (MCP). Each case presented with visual impairment. The first case (60 y old female) was diagnosed as having bilateral MCP, because of pre-existing immunological co-morbidities and good initial response to steroid treatment. However, her eyes got worse during the follow-up period, MRI of the brain was performed, showing central nervous system (CNS) lymphoma. The second case (58 y old male) presenting with unilateral MFC was suspected of having PIOL at the first visit and brain MRI showed some nonspecific findings, which could not be confirmed pathologically with vitreous biopsy. The lesion detected by MRI enlarged during the follow-up period and brain biopsy by neurosurgeons confirmed the diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma. IOL should be kept in mind in elderly patients with atypical MCP showing a good initial response to steroid treatment, but recurring subsequently. Brain MRI should be ordered in such cases and cytologic examination of the vitreous specimen should be repeated, even after negative initial vitreous biopsy. (*TOD Journal 2010; 40: 46-50*)

Key Words: Multifocal choroiditis with panuveitis (MCP), Intraocular lymphoma (IOL), central nervous system lymphoma

Giriş

Üveit maskeli sendromlar; gerçekte non-enflamatuvar olan ancak göz içinde enflamatuvar olaylara neden olan bir grup hastalığı tanımlamaktadır. Bu terim, oftalmoloji literatüründe ilk kez 1967 yılında kronik konjonktiviti taklit eden konjonktival malignansiler için kullanılmıştır (1). Pek

çok oftalmolog bu terimi şu anda benign hastalığı taklit eden herhangi bir malign hastalık için kullanılmaktadır. Bu terim aynı zamanda, göz içi enflamasyonu ya başka bir hastalığa ikincil olan ya da göz içi hücre ve opasiteleri, pigment, kan, malign hücreler gibi enflamatuvar olmayan hücelere ait olan ve kronik üveiti taklit eden hastalıklar için kullanılmaktadır (2).

Burada panüveitli multifokal koroidit sendromu ile prezente olan, rutin incelemelerde etiyojisi bulunamayan ancak şüphe üzerine ileri tetkiklerde intrakranial tutulum da gösteren intraoküler lenfoma (IOL) tanısı alan bir olgu ile, primer intraoküler lenfoma (PIOL) düşünülüp tekrarlayan vitreus biyopsisi alınan, biyopsi sonuçları anlamlı olmayan fakat takiplerde intrakranial tutulumu olan IOL tanısı alan başka bir olgu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Olgu 1

Altmış yaşındaki kadın olgu her iki gözde görme azalması şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Hastanın yapılan sistemik sorgulamasından, hipotiroidi, hipertansiyon, polimiyozit, sjögren hastalıkları olduğu öğrenildi. Görme keskinliği (GK) sağda temporalden el hareketi, solda tashihle 0,2 düzeyinde idi. Ön segment muayenesinde her iki gözde kortikonökleer kesafet artışı, sağ gözde ön kamarada +3 hücre ve +2 flare, ön vitrede +1 hücre mevcut idi. Sol gözde hücre saptanmadı. Göz içi basıncı her iki gözde normal (14, 15 mmHg) sınırlardaydı. Arka segment muayenesinde, vitreusta +2 flare, fundusta; sağ gözde alt periferde eksudatif retina dekolmanı, intraretinal hemorajiler ve arkuatlar üzerinde yaklaşık bir disk çapında sarı-krem renkli koroidit benzeri lezyonlar, sol gözde ise arka kutupta 5-6 adet yaklaşık 500 mikron çapında sarı-krem renkli koroidit benzeri lezyonlar ve üst temporalde foveaya yakın sert eksudalar mevcut idi (Resim 1a, b). Olgunun kliniğimize başvurmadan önce başka bir merkezde 1 ay boyunca 40 mg/gün oral Prednol-L tedavisi almış olduğu öğrenildi.

Olguya kliniğimizde optik koherens tomografi (OCT), ultrasonografi (USG) ve fundus flöresean anjiyografi (FFA) yapıldı. Hastanın FFA'sında sağ gözde kapiller non-perfüzyon alanları, optik diskde boyanma ve geç dönemde yoğun sızıntı izlenirken sol gözünde erken dönemde makula temporalinde ve superiordaki odaklarda retiküler tarzda olan boyanmanın ilerleyen dönemlerde daha da arttığı izlendi (Resim 1c,d). OCT'de sağ gözden görüntü alınamadı, sol gözde ise alt nazalde pigment epitel dekolmanı görünümü ve üst temporalde sert eksudaya bağlı hiperekoinite ve gerisinde gölgelenme izlenmekteydi (Resim 1e). USG'de ise sol göz arka segmenti doğal izlenirken, sağ gözde alt periferde subretinal eksudasyona bağlı retinal elevasyon tespit edildi.

Olgunun bilinen Sjögren ve polimiyozit hastalığı olması nedeniyle romatoloji, tüberküloz ve sarkoidozu ekarte etmek için göğüs hastalıkları konsültasyonları istendi. Sarkoidoz ve tüberküloz açısından pozitif bulguya rastlanmadı. Tetkiklerinde Toxo IgG(+), CMV IgG(+), RF(+) olarak saptandı. Spesifik bir etken bulunamaması üzerine göz içi enflamasyona yönelik hastaya 1 mg/kg/günden oral prednisolon tedavisi ile birlikte 100 mg/günden oral Azathiopurin (Imuran) tedavisi başlandı. Tedavinin başlaması ile birlikte sağ gözün görme

keskinliği el hareketi düzeyinde kalırken; 1. haftadan itibaren ön kamara ve vitrede hücrede azalma, sol gözün görme keskinliğinde ise progresif düzelme olduğu ve görmenin 0,5 düzeyine çıktığı görüldü. Fundus muayenesinde de koroidit odaklarında belirgin gerileme olduğu izlendi (Resim 2). Steroid dozunun tedrici olarak azaltılarak kesilmesi (3 ay içinde) planlandı.

Takip muayenelerine gelmeyen hasta 3 ay sonra her iki gözde GK'de tekrar azalması şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Bu muayenesinde sağ gözde tam görme kaybı olduğu (persepsiyon -), fundus muayenesinde vitreus hemorajisi ve traksiyonel retina dekolmanına sebep olan vitreus membranları bulunduğu; sol gözde ise görme keskinliğinin 0,1'e düştüğü; papilla sınırlarının belirsiz olduğu, fovea inferior ve papilla superiorunda geniş subretinal sarı-krem renkli plaklar olduğu izlendi (Resim 3). Hastanın eşlik eden halsizlik ve baş ağrısı şikayetlerinin başlaması üzerine çekilen beyin MR'ında yaygın santral sinir sistemi (SSS) lenfoması tespit edildi, Nöroonkoloji konsültasyonu ile değerlendirilen hastaya tedavi olarak 3 hafta radyoterapi ve 3 kür kemoterapi uygulandı.

Hasta, oküler şikayetleri ortaya çıktıktan yaklaşık 15 ay sonra SSS lenfoması nedeniyle kaybedildi.

Olgu 2

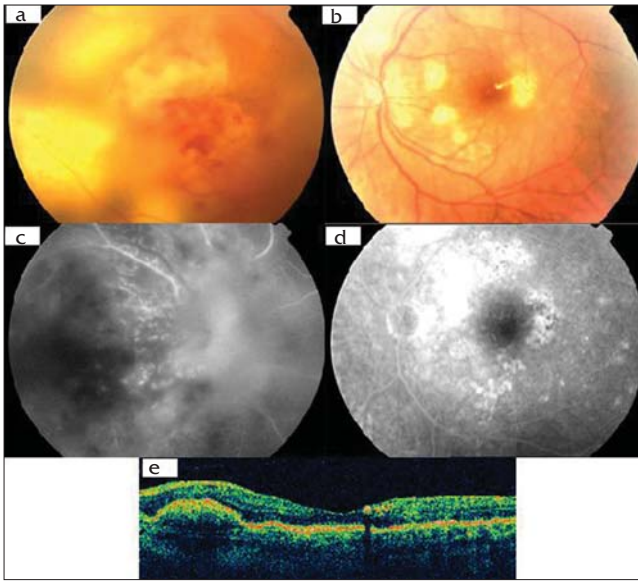
58 yaşında erkek hasta kliniğimize, sol gözde birkaç aydır görme azalması olduğu ve son 1 ay içinde görme azalmasının belirginleşmesi nedeniyle başvurdu. Hastanın 1 aydır steroidli damla (deksametazon) kullandığı öğrenildi. Sistemik sorgulamada herhangi bir özellik yoktu. GK'sı sağda tam iken, solda el hareketi seviyesindeydi. Ön segment muayenesinde ve göz içi basıncı her iki gözde normaldi (13,15 mmHg). Arka segment muayenesinde, fundusta; sağ gözde makulada retina pigment epitel değişikliği, sol gözde ise vitreusta +3 hücre ve +2 flare, arka kutupta ve temporalde sığ retina dekolmanı, temporalde bir iki disk çapında sarı-krem renginde 3-4 adet sarı-krem renkli koroidit benzeri lezyonlar mevcuttu (Resim 4a).

Olguya kliniğimizde yapılan FFA'da, sağ gözde makulada RPE bozukluğu olan bölgelerde geç dönemde belirginleşen sızıntı, sol gözde ise temporaldeki koroidit odaklarından geç dönemde hafif sızıntı ve optik diskte boyanma izlendi (Resim 4b).

Enfeksiyöz nedenleri ekarte etmek için istenen tetkikleri negatif olarak saptandı (HSV IgM-IgG, Toxo IgM-IgG, CMV IgM-IgG, VDRL-PRP, FTA-Abs, Brusella). Tüberküloz ve sarkoidoz için göğüs hastalıkları konsültasyonu sonucunda sarkoidoz ve tüberküloz açısından pozitif bulguya rastlanmadı.

Olgunun çekilen beyin MR'ında, sağda lateral ventrül komşuluğunda ve solda lentiform nükleus düzeyinde 1cmx3 mm boyutlarında T1A imajda kontrast tutulumu olan, T2A imajda hiperintens izlenen lezyon saptandı (Resim 5). Medikal onkoloji tarafından malignite ekarte

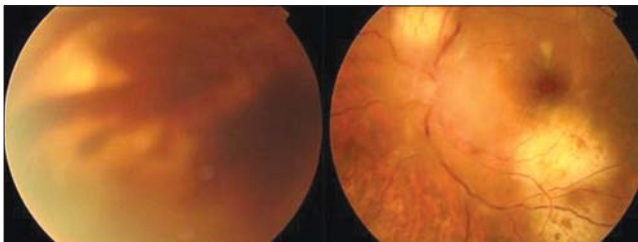
edilememekle birlikte, beyindeki kitleler nedeniyle nöroşirürji bölümüne konsülte edilen hastaya, 2 ay sonra yeni beyin MR'ı ile kontrol önerildi. Bu arada kliniğimizde, lenfoma ekartasyonu için diagnostik amaçlı pars plana vitrektomi yapıldı ve vitreus biyopsisi alındı, biyopsi sonucu; atipik hücre içermeyen, kan ve şekilli elemanlar ile köpüksü histiyositler içeren vitreus sıvısı olarak rapor edildi. Olgunun biyopsiden 2 hafta sonra ilk kontrolünde, sol gözünde total retina dekolmanı gelişmişti (Resim 6a). Olguya, total retina dekolmanı nedeniyle, silikonlu dekolman cerrahisi yapıldı ve vitreus sitolojisi tekrarlandı ve PCR (Herpes, toksoplazma, tuberküloz) çalışıldı. Sitolojik inceleme-



Resim 1. Birinci olgunun kliniğe ilk başvurduğundaki renkli fundus resmi, flourosein fundus anjiyografisi ve OCT görüntüleri



Resim 2. Steroid tedavisi sonrası sol gözde odaklarda belirgin gerileme

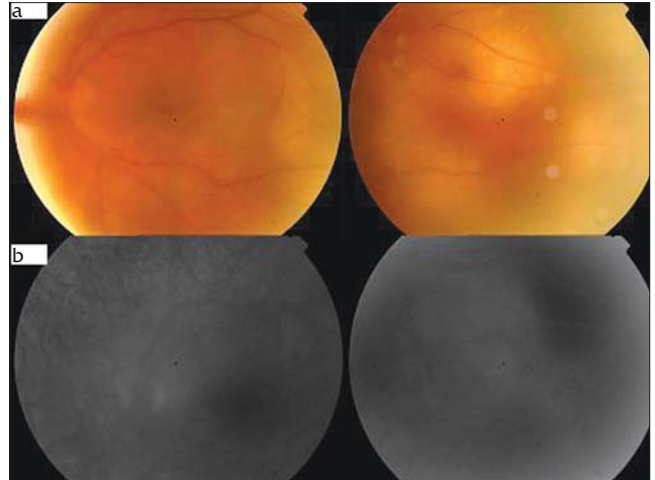


Resim 3. Birinci olgunun steroid tedavisinden 3 ay sonraki fundus görünümü

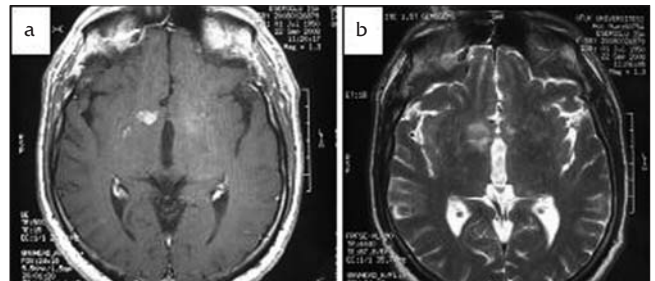
de atipik hücre görülmedi ve PCR'da pozitif sonuç elde edilmedi. Olgunun cerrahiden 2 hafta sonra yapılan muayenesinde, sol gözde GK el hareketi seviyesindeydi ve retina yatışık olarak izlendi, temporalde subretinal infiltrasyonun devam ettiği görüldü (Resim 6b, c). Olgunun ilk çekilen beyin MR'ından 3 ay sonra çekilen beyin MR'ında, sol lateral ventrikül temporal hornu komşuluğunda, korpus kallosum splenium ve gövde kesiminde, sol krus sebride, sol frontal lopta diffüzyon kısıtlamasına yol açan ve kontrast madde tutan kitle lezyonu tespit edildi (Resim 7). Olguya beyin cerrahisi tarafından tanı ve tedavi amaçlı sol frontal kraniotomi ile gross total kitle eksizyonu yapıldı ve patoloji sonucu diffüz büyük B hücreli lenfoma idi. Kraniotomi sonrasında, sol gözde, GK 1 metreden parmak sayma düzeyine çıkarken, fundus muayenesinde eski infiltrat alanlarında koryoretinal atrofi tespit edildi (Resim 8). Bu sırada genel durumu bozulan hastaya sistemik kemoterapi başlanamadı ve kraniyel radyoterapi planlandı.

Tartışma

İntraoküler lenfomalar (IOL), primer SSS lenfomasının alt tipi olup; daha çok non-Hodgkin lenfoma tipindedir.



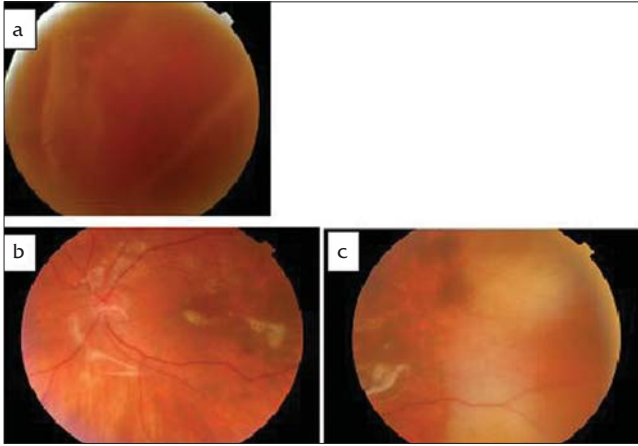
Resim 4. İkinci olgunun kliniğe ilk başvurduğundaki renkli fundus resmi ve flourosein fundus anjiyografi görüntüleri



Resim 5. a) T1A; Lateral ventrikül komşuluğunda kontrast tutulumu, b) T2A, lentiform nükleus düzeyinde 1 cmx3 mm boyutlarında hiperintens lezyon

Olgular sıklıkla retina, vitreus ve optik sinir başının malign lenfoid hücrelerle infiltrasyonu ile karakterizedir (3-5). İlk olarak sadece oküler tutulumla başlayan olguların yaklaşık %60-80'inde ortalama 29 ay sonra SSS tutulumunun ortaya çıktığı bilinmektedir (6). IOL'de nonspesifik oftalmik bulguların olması, hastanın kliniğe başvurması ile histopatolojik tanı konulması arasında 2 yıl kadar bir sürenin geçmesine yol açmaktadır (7).

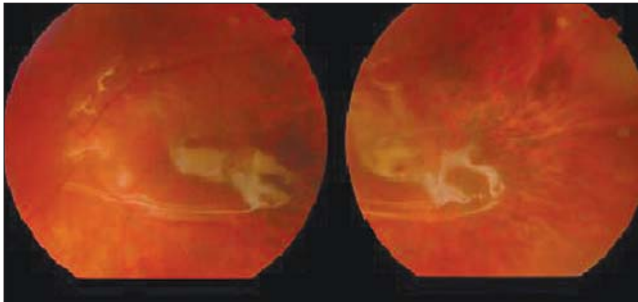
IOL, nadir ancak oldukça ölümcül bir malignite olup; en sık diffüz büyük hücreli B lenfomalardan meydana gelir. IOL, daha çok 50-60 yaşlar arasında (3-5) görülmekte olup; olguların %80'inde bilateral seyretmektedir. IOL bulguları genellikle arka segment tutulumu ile ilişkilidir. Genellikle en sık



Resim 6. a) Biyopsiden 2 hafta sonra gelişen total retina dekolmanı, b) Cerrahi sonrasında, sol göz içi silikon, retina yatışık, c) Temporalde subretinal infiltrasyon



Resim 7. a) T1A; Sol lateral ventrikül temporal hornu komşuluğunda, korpus kallosum splenium ve gövde kesiminde, b) T1A; sol krus serebride, c) T2A sol frontal lobda diffüzyon kısıtlamasına yol açan ve kontrast tutan kitle lezyonu



Resim 8. Sol göz içi silikon, eski infiltrat alanlarında koryoretinal atrofi

presentasyonu kronik posterior üveittir (%50). Bulanık görme ve/veya sinek uçuşmaları en sık semptomlardandır (8). Günümüzde kemo-radyoterapi kombinasyonu ile beklenen yaşam süresi ortalama 35 ay olsa da; 5 yıllık yaşam %5'ten azdır (6). Kombinasyon tedavisine rağmen oküler hastalık, olguların %50'sinde rekkürrens göstermektedir. Ayırıcı tanıda; sarkoidoz, tüberküloz, akut posterior multifokal plakoid pigment epitelopati, akut retinal nekroz, toksoplazma, birdshot koryoretinopati gibi benzer klinik tablo ile seyreden hastalıklar düşünülmelidir.

IOL ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken klinik durumlardan biri de panüveitli multifokal koroidit sendromudur. Panüveitli multifokal koroidit sendromu, genellikle bilateral, kronik rekürren, sıklıkla asimmetrik bir hastalıktır. Hastalık özellikle miyopik kadınlarda ve yaşamın ikinci ve altıncı dekadlarında görülmektedir (9,10).

Burada sunulan birinci olgunun daha önceden tanısı konmuş immünolojik hastalıklarının olması (Sjögren hastalığı, hipotiroidi, polimiyozit) ve oral steroid tedavisine başlangıçta iyi yanıt vermesi nedeniyle ilk etapta vitreus biyopsisi yapılmamış; hasta panüveit ile seyreden bir multifokal koroidit vakası olarak kabul edilmiştir. Ancak hastanın takipleri sırasında sistemik araştırma daha da derinleştirildiğinde SSS tutulumu da olan IOL tanısı konmuştur.

İlk başvuru sırasında, IOL genellikle steroid tedavisine cevap verdiği için, yanlışlıkla üveit tanısı alabilmekte ve böylece doğru tanının gecikmesine yol açabilmektedir (11).

Birinci olgu, ilk aşamada nonspesifik immünsupresif tedaviye cevap verse de sonrasında tekrar nüks eden atipik panüveitli multifokal koroidit olgularında IOL da etiyolojide akıld tutulması ve gerekli tetkiklerin erken dönemde yapılması gerektiğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Sunulan ikinci olguda, IOL ön tanısı ile vitreus biyopsisi 2 kez alınmış olmasına rağmen, biyopside atipik hücreler görülemediğinden, kesin IOL tanısı konulamadı ve bu sebepten dolayı sistemik kemoterapi başlanamamıştır. Vitreus biyopsisi IOL tanısında çok önemli bir yere sahip olsa da, alınan vitreus örnekleri çoğunlukla birkaç adet lenfosit içermekte ve bu lenfositler neoplastik olmayıp enflamatuar lenfositlerdir (12). Bununla birlikte lenfoma hücrelerinin çok frajil olması ve önceden alınan kortikosteroidlerin bu hücrelere sitolitik olması, tanı konulmasını daha da güçleştirmektedir ve birden fazla biyopsi alınsa bile tanı konulamayabilir.

Vitreus biyosininin, 25 gauge iğne ile alındığında, vitrektomiye göre daha az örnekte elde edilmesine rağmen, hücrelerin mekanik travmaya uğramaması nedeniyle atipik hücrelerin görülmesi açısından daha değerlidir (13). Bizim olgumuzda, hastanın vitreus biyopsisi alınmadan önce 1 ay kadar steroid almış olması ve vitreus biyopsisinin vitrektomi ile alınmış olması, biyopside atipik hücrelerin görülmesini engellemiş olabilir.

IOL'de erken tanı konabilmesinin en önemli anahtarı bu hastalıktan şüphelenmektir. Elde edilen vitreus biyop-

silerinde ve kraniyel görüntüleme de kesin tanı elde edilemese bile, oftalmolog, patolog, onkolog ve hatta beyin cerrahlarının birlikte yapacağı değerlendirmeler, IOL tanısının daha erken konmasını ve tedavinin daha erken başlanmasını, hastaların yaşam sürelerinin uzamasını ve belki de hastalığın tamamen iyileşmesini sağlayacaktır.

İkinci olgu, IOL'den şüphelenilen olgularda vitreus biyopsisi anlamlı olmasa da, tanıda ısrarcı olmak ve tedaviye erken başlama açısından diğer bölümlerle yakın ilişki içerisinde olmamız gerektiğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Theodore FH. Conjunctival carcinoma masquerading as chronic conjunctivitis. *Eye Ear Nose Throat Mo.* 1967;46:1419-20. (Abstract)
2. Akbatur H, Şengün A. Behçet Hastalığı Endoftalmiler ve Üveitler. Ankara: Atlas Kitapçılık; 2002.
3. Tony Tsai, Joan M. O'Brien. Masquerade Syndromes: Malignancies Mimicking Inflammation in The Eye. *Int Ophthalmol Clin.* 2002;42:115-31. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
4. Chi-Chao Chan, Ronald R. Buggage, Robert B. Nussenblatt. Intraocular lymphoma. *Current Opinion in Ophthalmology.* 2002;13:411-8. (Abstract)
5. John Y. Choi. Primary Intraocular Lymphoma: A Review. *Seminars in Ophthalmology.* 2006;21:125-33. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
6. Freeman LN, Schachat AP, Knox DL, Michels RG, Green WR. Clinical features, laboratory investigations, and survival in ocular reticulum cell sarcoma. *Ophthalmology.* 1987;94:1631-9. (Abstract)
7. Akpek EK, Ahmed I, Hochberg FH, Soheilian M, Drja TP, Jakobiec FA, et al. Intraocular-central nervous system lymphoma: Clinical features, diagnosis and outcomes. *Ophthalmology.* 1999;106:1805-10. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
8. Foster CS, Vitale AT. *Diagnosis and treatment of uveitis.* Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2002.
9. Morgan CM, Schatz H: Recurrent multifocal choroiditis. *Ophthalmology.* 1986;93:1138-47. (Abstract)
10. Vianna RN, Ozdal PC, Filho JP, Ventura MP, Saraiva VS Deschênes J. Longterm follow-up of patients with multifocal choroiditis and panuveitis. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004;82:748-53. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
11. Rothova A, Ooijman F, Kerkhoff F, Allegonda Van der Lelij, Henk M Lokhorst. Uveitis masquerade syndromes. *Ophthalmology.* 2001;108:386-99. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
12. Bardenstein DS. Intraocular lymphoma. *Cancer Control.* 1998;5:317-25.
13. Coupland SE, Bechrakis NE, Anastassiou G, et al. Evaluation of vitrectomy specimens and chorioretinal biopsies in the diagnosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2003;241:860-70. (Abstract)