

Santral Sinir Sistemi Tutulumu ile Birlikte Primer İntraoküler Lenfoma

İlknur Tugal Tutkun (*), Özlem Yıldırım (**), Nur Kır (*)

ÖZET

Amaç: Primer santral sinir sistemi lenfomasının (PSSSL) bir alt grubu olarak kabul edilen primer intraoküler lenfoma (PIOL), değiflik üveit antitelerini taklit ederek tanşsal güçlükler yol açabilen ve tipik olarak ileri yafl grubunda görülen nadir bir hastalıktır. Bu çalışmada santral sinir sistemi tutulumuyla birlikte PIOL tanş konulan olgular sunulmaktadır.

Gereç-Yöntem: İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıklar Anabilim Dalında PIOL tanş alan 3 olgunun dosyalar retrospektif olarak incelendi.

Sonuçlar: İki kişi erkek, biri kadın olan olguların bafvuru yafları 69, 32 ve 38 olup, ilk tutulum yeri bir olguda göz, iki olguda santral sinir sistemi tutulumu fleklindedir. Olguların tümü CD 20-pozitif büyük B hücreli lenfomadır. Kesin tanş 2 olguda stereotaksik beyin biyopsisi ile, bir olguda ise tanşsal vitrektomi materyalinin sitolojik incelenmesi ile konulmuştur. Tanşın konulmasından sonra tüm olgulara değiflik intravenöz, intratekal kemoterapi ve radyoterapi tedavi rejimleri uygulanmıştır.

Tartışma: PIOL, etyolojisi saptanamayan, tedaviye dirençli üveit olgularında hangi yafl grubu olursa olsun akıda tutulması gereken bir hastalık grubudur. Bu özelliklere sahip olgularda değiflik invaziv tanş metodlarını kullanmaktan kaçınılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Primer intraoküler lenfoma, primer santral sinir sistemi lenfoması

SUMMARY

Primary Intraocular Lymphoma Associated with Primary Central Nervous System Lymphoma

Purpose: Primary intraocular lymphoma (PIOL) which is considered as a subgroup of primary central nervous system lymphoma (PCNSL) leads to a diagnostic challenge by mimicking various uveitis entities. In this study, we report patients with PIOL in association with central nervous system involvement.

Material-Method: We reviewed the medical records of 3 patients diagnosed with PIOL at the Department of Ophthalmology, Istanbul Faculty of Medicine.

Results: Two patients were male, one was female. Age at presentation was 69, 32, and 38 years. The initial site of involvement was ocular in one patient and central nervous system in two patients. All of our patients had CD 20-positive large B cell lymphoma diagnosed by stere-

(*) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

(**) Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıklar Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Yazışma adresi: Prof. Dr. İlknur Tugal Tutkun, İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıklar A.D. 34390 Çapa - İstanbul E-posta: itutkun@istanbul.edu.tr

Mecmuaya Geliş Tarihi: 21.03.2008

Kabul Tarihi: 23.04.2008

otactic brain biopsy in two patients and cytologic examination of diagnostic vitrectomy specimen in one patient. Patients received various intravenous, intrathecal chemotherapy and radiotherapy treatment regimens.

Discussion: PIOL should be considered in the differential diagnosis of uveitis cases of undetermined etiology resistant to standard therapy. All efforts must be made, including invasive diagnostic procedures, in order to diagnose this rare disease.

Key Words: Primary intraocular lymphoma, primary central nervous system lymphoma

GİRİŞ

İntraoküler lenfoma, primer veya sistemik hastalığa sekonder (metastatik) olarak görülebilen bir hastalıktır. Bu iki antitenin tanı yaklaşımı, klinik özellikleri ve prognozu birbirinden farklıdır. Primer intraoküler lenfoma (PIOL), ilk kez 1951'de Cooper ve Riker tarafından retikulum hücreli sarkom olarak adlandırılmıştır (1). PIOL, günümüzde primer santral sinir sistemi lenfoması (PSSSL) ile birlikte ya da ondan bağımsız gelişen malign potansiyeli yüksek non-Hodgkin lenfoma çeşidi olarak tanımlanmaktadır. Bu iki lenfoma birlikte görüldüğünde okulocerebral lenfoma olarak isimlendirilir (2). Yapılan çalışmalar her iki lenfomanın da aynı neoplastik klonlardan kaynaklandığını göstermiştir (3). Göz tutulumu nörolojik semptomlardan önce ya da sonra gelişebilir (4). PIOL, PSSSL'ların alt grubu olarak kabul edilir (5-8). PSSSL'lı hastaların %20 - %25'inde göz tutulumu gelişir (9-11). Buna karşın bağılangıçta göz tutulumu olan hastaların %60- %85'inde ortalama 29 ay içinde intrakranial lenfoma saptanır (12-14). PIOL genellikle retina, vitreus boyluğu ve/veya optik siniri infiltre eden sekonder intraoküler lenfomalar uveal dokuyu özellikle koroidi tutar (4,13). PIOL'lerin çoğu morfolojik ve immunofenotipik özelliklerine göre Dünya Sağlık Örgütü'nün en son sınıflandırması uyarınca diffüz, büyük B hücreli lenfomalar olarak sınıflandırılır (15). İmmunofenotipik olarak CD20 ("cluster of differentiation" 20) antijen pozitifliği B hücreli lenfomalar ve B hücreli kronik lenfositik lösemi tanısında kullanılmaktadır. CD20 antijeni tüm matür B hücrelerinin yüzeyinde bulunan non-glikozile bir fosfolipoprotein olup, A4 gen ailesine ait MS4A1 geni tarafından kodlanmaktadır. Bu antijenin hücre zarında kalsiyum iletimini düzenleyerek B hücre aktivasyonu ve proliferasyonunu düzenlediği düşünülmektedir (16). Nadir olgularda PIOL ve PSSSL T hücreli lenfoma olabilir (17,18). Sekonder intraoküler lenfomalar ise sistemik lenfomaların alt gruplarıdır. Bu olgularda göz tutulumu koroidal dolanım yoluyla invazyon ile gelişir (4,13).

Genellikle nadir görülen bir hastalık olan PIOL, 1970'li yıllardan beri PSSSL insidansındaki üç kat artışla paralel olarak günümüzde daha sık görülmektedir (19). PSSSL insidansındaki bu artışın büyük kısmı immün-

suprese hastaların sayısındaki artışla bağlanmaktadır (20). Ancak immünkompetan hastalardaki insidans artışının nedeni açıklanamamaktadır (21). Çocuklarda ve genç erişkinlerde de görülmesine rağmen (22,23) genellikle 5.-6. dekatlarda karşımıza çıkar (10,12,13,24,25). Özellikle serebral tutulum varlığında PIOL prognozu oldukça kötüdür. 5 yıllık survi %39 oranındadır (26). Sık oküler ve/veya santral sinir sistemi relapsları nedeniyle PIOL'nun optimal tedavisi tam olarak tanımlanamamıştır (26).

PIOL genellikle bağılangıçta steroidlere cevap veren ancak daha ileriki dönemde direnç gösteren kronik nonspesifik üveit antitelerini taklit eder (10,12-14,24,25,27-32). Hastalarda en sık görülen şikayetler, görme bulanıklığı, görme keskinliğinde azalma ve uçulmuş cisimlerdir (4,13,18,30,31,33). Daha az görülen şikayetler ise gözde kızarıklık, fotofobi ve ağrıdır (10,12,29). Görme keskinliği genellikle klinik muayene sonucu umulan düzeyden daha iyidir (13). Oftalmik muayenede saptanan en yaygın bulgu vitritistir (10,12,13,34,35). Arka segment muayenesinde kümeler ya da tabakalar oluşturan vitreus hücreleri, büyük, multifokal, krem-sarı renkli subretinal infiltratlar saptanabilir. İnfiltratlar tek ya da multipl, bitiflik ya da ayrık olabilir ve multipl punktat lezyonlar olarak görülebilir (10,12,13,34-37). Bu infiltratlar gerilediğinde retina pigment epiteli atrofisi ve subretinal fibrozis gelişebilir (38). Hastaların %50 - %75'inde ön kamarada da hücre bulunur (18,39,40). Hücreler iridosikliti taklit eder ve pseudohipopopyon bile oluşturabilir (10,12,13,34,35). Sekonder ön segment bulguları iris ve iridokorneal açığın neovaskülarizasyonudur (4). Hastalık, olguların en az %80'inde bilateraldir (10,12, 13,29,34,35).

Serebral tutulumlu hastalarda genel ya da fokal nörolojik semptom ve bulgular da bulunabilir (41,42). En yaygın genel semptom artmış kafa içi basıncına bağlı gelişen baş ağrısı, bulantı, epilepsi ve davranış değişiklikleridir (42). En yaygın fokal semptomlar ise hemiparezi, serebellar semptomlar ve kranyal sinir felçleridir (42).

Yaflı hastalarda nedeni bulunamayan ya da steroidlere dirençli üveit geliştiğinde, tipik subretinal infiltratlar saptandığında klinik olarak PIOL düşünülmalıdır

(10). Hastalığın nonspesifik süreci nedeniyle sarkoidoz, intermediate üveit, multifokal koroidit, tuberküloz, toksooplazmozis, akut posterior multifokal plakoid pigment epitelyopati, birdshot korioretinopati, akut retinal nekroz gibi antiteler ekarte edilmelidir (32). PIOL'nın sıklıkla PSSSL ile ilişkili olması nedeniyle kranyal görüntüleme yöntemleri ve lomber ponksiyon yapılması gereklidir (8,43,44). Beyin omurilik sıvısındaki sitolojik, kimyasal ve sitokin analizleri yapılmalıdır. Beyin omurilik sıvısında lenfoma hücreleri saptandığında PSSSL tanısı konur, daha fazla incelemeye gerek kalmaz. Buna karşın kranyal görüntüleme sırasında flüpheli lezyon saptanan ancak beyin omurilik sıvısında lenfoma hücreleri gösterilemeyen hastalarda stereotaktik beyin biyopsisi uygulanmalıdır (45). Görüntüleme teknikleri ve beyin omurilik sıvısı değerlendirilmesi ile tanı konulamazsa tanısal vitrektomi uygulanmalıdır (27). Kesin tanı vitreus biyopsi örneklerinin sitopatolojik değerlendirilmesi ile yapılır. Lenfoma hücrelerinin fragil ve yetersiz olması nedeniyle tekrarlayan tanısal vitrektomiler gerekebilir (7). Vitreus biyopsisinin tanıda yetersiz kaldığı durumlarda da korioretinal biyopsi tekniklerine başvurulmalıdır (30,46-48). Bu teknik, moleküler çalışmalar ve sitopatolojik tanı için daha yüksek oranda canlı hücre sağladığı için vitrektomiden daha avantajlıdır (49). PIOL'nın nonspesifik özellikleri, sinsi başlangıcı nedeniyle tanı sıklıkla 10-21 ay gecikir. Tanıya ulaşmak için ortalama 4.3 tanısal yaklaşım uygulamak gerekir (13,18,31). PIOL'nın patolojik tanısını koymakta oldukça güçtür (45). Günümüzde tanı koymaya yardımcı immunhistokimya, flow sitometri, moleküler analiz, sitokin değerlendirilmesi gibi yeni tanı metodları geliştirilmiştir (32).

Bu çalışmada değişik klinik görünümlemlerle başvuran, tanı koyma güçlükleri yaşanan, ancak beyin biyopsisi ve tanısal vitrektomi yöntemleriyle kesin tanı konabilen 3 olgu sunulmuştur. Bu olgular nedeniyle günlük pratiklerimizde nadir rastlanan, çok geniş spektrumlu hastalık tablolarına neden olabilen ve tanı koymada ciddi güçlüklerin yaşandığı PIOL hastalığına dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Uvea Departmanı'nda, Aralık 2006 - Nisan 2007 tarihleri arasında görme bulanıklığı, görme keskinliğinde azalma ve şikâyetleriyle kliniğimize başvuran, yapılan tetkikler sonucunda santral sinir sistemi tutulumu ile birlikte primer intraoküler lenfoma tanısı konan 3 olgunun dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Olgularımızın yaşları 32 - 69 arasında değişmekteydi. (kisi erkek, biri kadın). Hastalık 2 olguda beyin, bir olguda ise göz tutulumuyla başlandı. Olgularımızın tümünde bilateral tutulum söz konusuydu. Göz tutulumu 2 olguda ön ve arka segment bulgular, bir olgu da ise sadece arka segment bulgular ile kendini göstermişti. Kesin tanı 2 olgumuzda stereotaksik beyin biyopsisi ile, bir olgumuzda ise tanısal vitrektomi materyalinin sitolojik incelenmesi ile konulmuştur.

Olgularımızın klinik seyri aşağıda özetlenmiştir.

Olgu 1

Altmış dokuz yaşında kadın hastada, Aralık 2005 tarihinde giderek دیدini arttıran baş ağrısı şikâyeti nedeniyle yapılan tetkiklerde intrakranyal yer kaplayan lezyon saptanmıştır. Metastaz olarak düşünülen lezyonun primer odak saptanamamıştır. Hastaya 10 fraksiyon halinde toplam 3000cG palyatif amaçlı total kranyal radyoterapi uygulanmıştır. Bir yıl sonra hastada her iki gözde görme azalması şikâyetinin başlaması üzerine Aralık 2006 tarihinde kliniğimize gönderilmiştir. Hastanın yapılan muayenesinde sağ görme keskinliği 0.4 (tashihi), sol görme keskinliği 0.3 (tashihi) olarak saptanmıştır. Biyomikroskopik muayenesinde her iki kornea endotelinde ince ve orta büyüklükte KP'ler, solda ön kamarada +2 hücre, bilateral lenste nükleer skleroz ve kortikal keşafet, her iki vitreusta +4 hücre mevcuttur. Fundus muayenesinde bilateral yoğun vitritis, vitreus kondansasyonu, solda papilla nazalinden periferik uzanan santralinde preretinal hemoraji bulunan subretinal eksüdatasyon (infiltrasyon?) saptanmıştır (Resim 1 A, B). Bu bulgularla hastada PIOL ile birlikte PSSSL düşünülmüştü ve tetkik amaçlı olarak yatırılmıştır. Tedavi olarak topikal steroid başlanmıştır. Hastanın yatışı süresi içinde orbital, kranyal ve toraks MRI tetkikleri istenmiştir. Orbita MRI'da intraorbital yer kaplayan lezyon saptanamamıştır. Kranyal MRI'da bilateral ak maddede subkortikal milimetrik hiperintens lezyonlar malignite lehine değerlendirilmemiştir. Toraks MRI'da subkarinal alanda en büyükleri 1x0.8 cm boyutunda birkaç adet lenf nodu ve sağ akciğer orta lobunda havalanma artışı izlenmiştir. Yapılan diğer tetkiklerinde PPD:7 mm, eritrosit sedimentasyon hızı:13, C reaktif protein:8.6 (0-5), ACE: 56U/L (8-52), VDRL: negatif, TPHA: negatif sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçlarla kesin tanıya ulaşılamaması üzerine Ocak 2007'de sol göze tanısal vitrektomi operasyonu uygulanmıştır. Operasyon esnasında alt kadranda retina dekolmanı ve retinektomi gelişmesi üzerine yarıklar kenarına fotokoagülasyon, periferik kriyoterapi uygulanmış ve silikon enjeksiyonu yapılmış, alınan vitreus örneği patoloji ve

mikrobiyoloji laboratuvarlarına gönderilmiştir. Vitreus sıvısının mikrobiyolojik incelemesi sonucunda gram boyamada polimorf nüveli lökosit ve mikroorganizma görülmemiştir, aerob ve anaerob kültürlerde üreme olmamıştır. Sitolojik tetkiklerin sonucunda CD20-pozitif B hücreli lenfoid infiltrasyon saptanmıştır. Hasta taburcu edilip onkoloji klinigine gönderilmiştir. Onkoloji kliniginde bir hafta arayla 4 kür iv rituksimab tedavisi uygulanmıştır. Kemoterapi tedavisi devam ederken Mayıs 2007 tarihinde bilateral aktivasyon tespit edilen hastanın bu tarihteki muayenesinde sağ görme keskinliği 0.3 (tashihi), sol görme keskinliği projeksiyon defektif olarak saptanmıştır. Bilateral ön segment sakın olarak değerlendirilen hastanın fundus muayenesinde sağ temporal periferde subretinal infiltrasyonlar, solda makulanın temporalinde konfluan beyaz renkli infiltrasyonlar gözlenmiştir. Bunun üzerine orbita ve kranyal MRI tetkikleri tekrarlanmıştır. Bu tetkiklerde yeni lezyon gözlenmemiştir. Hastanın kemoterapi tedavisine devam edilmmiştir. Sistemik tedaviye cevap vermemesi durumunda intravitreal metotreksat enjeksiyonu planlanmıştır. Haziran 2007'de son doz kemoterapi uygulanan hastanın temmuz 2007 tarihli muayenesinde sağ fundustaki infiltrasyonların kaybolması üzerine intravitreal methotreksat uygulanmasından vazgeçilmiştir. Olgunun fiubat 2008 tarihli son muayenesinde bulgularında değişiklik veya hastalıkta aktivasyon saptanmamıştır.

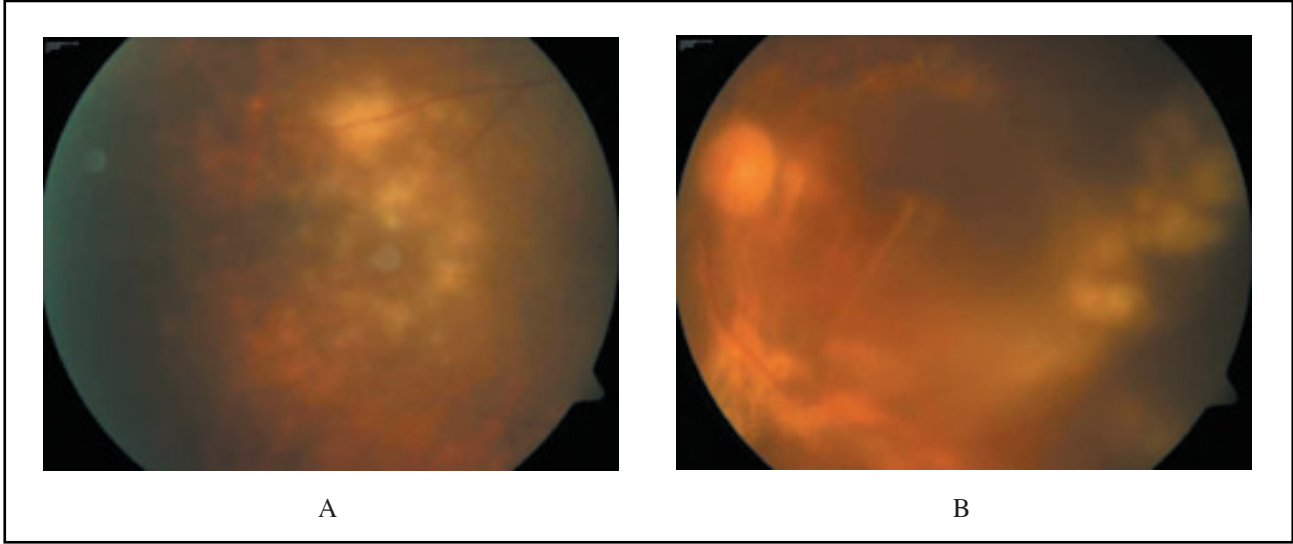
Olgu 2

32 yaşında erkek hasta, Mart 2007 tarihinde sağ gözde «fık çakması» flikayetiyle klinigimize başvurdu. Hastadan alınan anamnezde 2002 yılında dengesizlik, konuflma bozukluğu flikayetleri nedeniyle yapılan stereotaksik beyin biyopsisinde CD 20-pozitif büyük B hücreli lenfoma tanısı konulduğu, ardından birer hafta aryla 3 kür iv 1gr/m² methotreksat, 6 kür intratekal arabinosid C uygulandığı, kemoterapiden 2 ay sonra da toplam 4000 santigray(cG) radyoterapi tedavisi gördüğü öğrenilmiştir. Hastanın Mart 2007 tarihli muayenesinde sağ görme keskinliği 1.0, sol görme keskinliği 0.8 olarak saptanmıştır. Biyomikroskopik muayenesinde her iki ön segment sakın, vitreusta +2 hücre mevcuttur. Fundus muayenesinde sağ arka kutupta pigment epitel değişimleri ve çevresinde beyaz-krem rengi lezyonlar gözlenmiştir (Resim 2). Sol gözde fundus muayenesi normaldir. Bir hafta sonra yapılan FFA tetkikinde sağ arka kutupta özellikle papillomakular demet ve makula kenarında pigment epitel defektini düftündüren lezyonlar saptanmıştır (Resim 3). Olgumuz bu tetkikler sonrası takibe gelmemiştir. Ancak onkoloji kliniginde 12 fiubat 2008'de yapılan değerlendirilmesinde durumunun stabil olduğu bilgisine ulaflmıştır.

Olgu 3

Otuz sekiz yaşında erkek hasta, ilk kez klinigimize Nisan 2007 tarihinde nöroloji kliniginde multipl skleroz (MS) ya da Behçet hastalığı açısından değerlendirilmek üzere gönderildi. Hastadan alınan anamnezden Aralık 2005 tarihinde bilateral idyopatik üveit tanısı konularak 3 gün iv 1 gr metilprednizolon ve devamında oral steroidle birlikte 400 mg/gün siklosporin tedavisi başlandı, bu tedaviden hastanın fayda gördüğü öğrenilmiştir. Ardından Ocak 2007'de nörolojik bir atak geçiren hasta 8 gün yoğun steroid tedavisi aldı, bu tedaviyle semptomlar gerilemedi ancak göziçi başıncı yükselmiştir. Bu atak sırasında çekilen kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRI) tetkiklerinde 2 adet aktif demyelinizan plak saptanmıştır. Bu plakların daha çok Behçet hastalığı ile uyumlu olduğu düftünülmüştür. Mart 2007'de hastada görme bulanıklığına yol açan bir atak daha gelişmedi ve bu atak üzerine klinigimize gönderilmiştir. Hasta klinigimize gönderildiğinde 200 mg/gün siklosporin, interferon beta ve 16 mg/gün metilprednizolon tedavisi altında. Bir kez oral aft ve yeni psödofoflikülit öyküsü bulunmaktadır. Nisan 2007 tarihli muayenesinde sağ görme keskinliği 0.9, sol görme keskinliği 1.0 olarak saptanmıştır. Biyomikroskopik muayenesinde sağda, santralde 4-5 adet orta boy keratik presipitat (KP) ve dağıntı ince KP'ler, ön kamarada +3 hücre, iris normal, pupilla serbest, lens saydam, ön vitreusta +4 hücre gözlenmiştir. Sol ön segment sakın, ön vitreusta +1 hücre mevcuttur. Her iki gözde konjonktival hiperemi saptanmamıştır. Flare değerleri sağ 9.5 f/ms, sol 3.4 f/ms olarak ölçülmüştür. Göziçi başıncılar her iki gözde normal sınırlar içindedir. Fundus muayenesinde sağ gözde vitre bulanıklığının daha yoğun olduğu, arka vitrede bulutlar halinde homojen yoğun hücre bulunduğu saptanmıştır. Arka kutupta druzene benzer küçük beyaz noktalar gözlenmiştir (Resim 4 A, B). Çekilen fundus flörescein anjiyografisi (FFA) tetkikinde papilla ödemi, makula ödemi, damarlarda boyanma ya da kaçak, neovaskülarizasyon tespit edilmemiştir. Sifilize yönelik tetkiklerin de negatif gelmesi üzerine bu bulgularla hastada Fuchs üveiti ve nörolojik semptomların da siklosporin kullanımına bağlı nörotoksisite belirtileri olabileceği ya da PI-OL ile birlikte PSSSL olabileceği düftünülmüfl ve nöroloji klinigine bildirilmiştir. Ayrıca eger beyindeki lezyona ulaflabiliyorsa biyopsi uygulanması önerisi getirilmiştir. Hastadan alınan beyin biyopsisi materyalinin patolojik incelemesi sonucunda CD 20-pozitif B hücreli lenfoma tanısı konmuştur. Bu tanı sonrasında hasta onkoloji kliniginde 6 kür intravenöz (iv) rituksimab + siklofosfamid + vincristine + adriablastin + prednisolon, 4 kür intratekal kemoterapi ardından radyoterapi tedavisi görmüştür. Bu dönem içinde hastanın görme ile ilgili fi-

Resim 1 A, B. Olgu 1, sağ (A), sol (B) fundus görünümü. Sağ gözde makula temporalinde beyaz infiltrasyon ve pigment epitel atrofileri, sol gözde makula temporalinde infiltrasyonlar, papilla altında atrofik alanlar



kayetleri azalmıştır. Eylül 2007 tarihinde yapılan muayenesinde sağ görme keskinliği 0.9, sol görme keskinliği 1.0, ön segment sakin, vitreusta +3 diffuz hücre saptanmıştır. Flare ölçümleri sağ 3.9 f/ms, sol 4.2 f/ms olarak bulunmuştur. Fundus muayenesinde her iki gözde vitreus bulanıklığını belirgin derecede azaldığı görülmüştür. Hastanın Kasım 2007 tarihli son muayenesinde görme keskinliklerinde değişiklik yoktur. Biyomikroskopik muayenesinde sağda Fuchs tipi KP, ön kamarada +1 hücre, vitreusta +4 hücre mevcuttur. Sol gözde ön segment muayene bulguları normaldir. Flare değerleri sağ 4.6 f/ms, sol 3.8 f/ms ölçülmüştür. Fundus muayenesinde vitreus bulanıklığında artış veya yeni lezyon saptanmamıştır.

Son 2 ay içinde hastanın nörolojik açıdan terminal döneme giren olgumuz fiyabat 2008 tarihli kontrolüne gelememiştir.

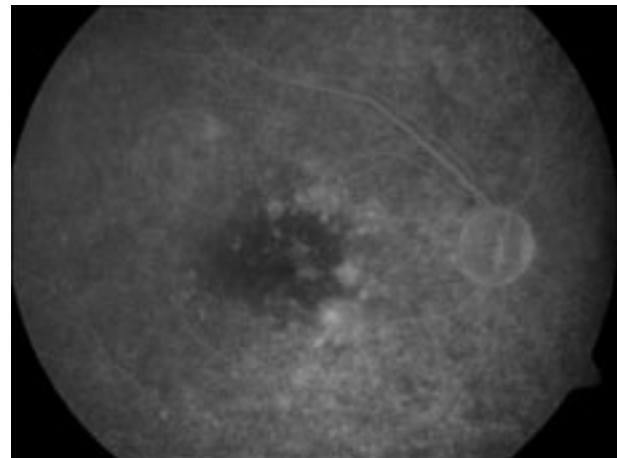
TARTIŞMA

Orta ve ileri yaflı olgularda, nedeni saptanamayan kronik üveit veya vitritis geliştiğinde, immunsupresif tedaviye yeterli yanıt alınmadığında klinik olarak PIOL tanısı, olası tanı seçeneklerinden biri olarak akla tutulmalıdır. Hastanın sinsi başlangıç, diğer üveit antiteilerini taklit etmesi, başlangıçta steroidlere cevap vermesi nedeniyle tanıda gecikme yaygındır (10,12,13,24,25). Bu tarz olgularla karışıklığında kranyal görüntüleme

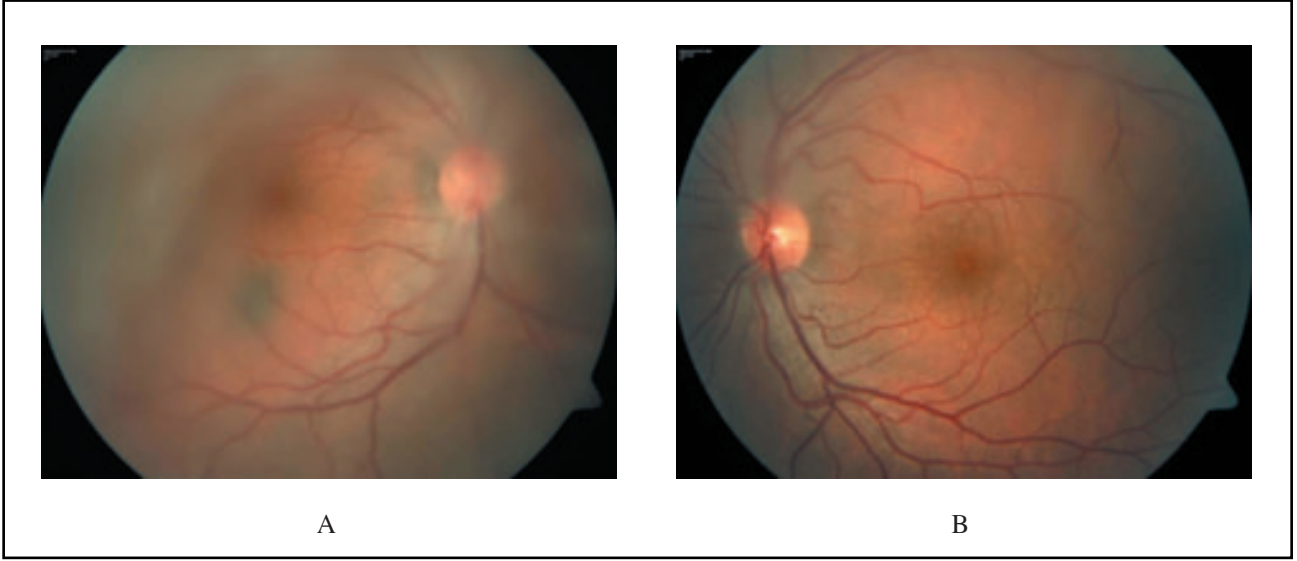
Resim 2. Olgu 2, sağ göz fundus görünümü. Arka kutupta pigment epitel değişimleri ve çevresinde beyaz-krem rengi lezyonlar



Resim 3. Olgu 2, sağ göz FFA tetkiki



Resim 4 A,B. Olgu 3, sağ, sol fundus görünümü. Arka vitrede bulutlar halinde yoğun hücre ve druzene benzer sarı lezyonlar



yöntemleri, lomber ponksiyon, serebrospinal sıvının sitolojik incelemesi ve eğer bu yöntemlerden sonuç alınmazsa tanısal vitrektomi ve korioretinal biyopsi yöntemlerine etyolojik araştırma sırasında başvurulmalıdır. Vitreus örneklerinde malign lenfositlerin gösterilmesi PIOL tanısı için kesin tanı metodudur. PIOL, oftalmolog ve patoloğlar için hem tanı hem de tedavi açısından büyük güçlükler içerir. İmmunohistokimya, flow sitometri, moleküler analiz, sitokin değerlendirilmesi gibi sofistike tanı metodlarının ülkemizde her merkezde rutin kullanıma girmemisi nedeniyle ülkemiz göz hekimleri gelişmiş ülkelerdeki meslektaşlarına göre çok daha büyük güçlükler yaşamaktadır.

Üveit olgularının etyolojik araştırmasında, hastanın yaşı, üveitin anatomik lokalizasyonu, bilateralite, biomikroskopik görünüm ve tedaviye cevap önemli rol oynar. Tipik olarak PIOL yaşı hastalarda görülmesine rağmen, bizim 3 olgumuzun 2'si 30'lu yaşlardadır. Özellikle son olgumuz genç olması, göz tutulumuyla bağlanması, başka bir merkezde nörotoksisite potansiyeline sahip bir ilaç olan siklosporin tedavisi almış olması ve nöroloji kliniğinden MS veya Behçet ön tanılarıyla bize yönlendirilmiş olması nedeniyle tanıda güçlükler arz eden bir olguydu. Ancak, oftalmolojik muayenesinde konjonktival hipereminin olmayışı, endotelde Fuchs üveitinde görülene benzer KP'lerin varlığı, arka vitrede yoğun, bulutlar halinde hücre bulunması buna rağmen FFA'da papilla ödemi, makula ödemi, vasküler kaçak saptanmaması bizi Fuchs üveiti tanısına yönlendirmiştir. Yine de lenfoma tanısına göz bulguları ile ekarte edemediğimizden nöroloji kliniği biyopsi gerekliliği konusunda uyarılmıştır.

Vitreus biyopsi örneklerinin en deneyimli merkezlerde bile sitopatolojik tanı zorluğu nedeniyle bu olguda beyin biyopsisi seçeneği ön plana alınmış ve bu şekilde tanı konulabilmektedir. Yaşı genç olan 2. olgumuzda ise kliniğimize başvurmasından 5 yıl önce nörolojik semptomları nedeniyle yapılan beyin biyopsisi ve tanının lenfoma olarak konulması nedeniyle göz tutulumunun tanısı zor olmamıştır. Bu olgumuz tanının konulmasından sonra takipten çıkmıştır. İlk olgumuz ise yaşı itibarıyla PIOL demografik özelliklerine uygunluk göstermektedir. Son olgu dışındaki 2 olgumuzda PSSSL'si PIOL gelişiminden önce mevcuttur. Son olgumuzda ise hastanın ilk manifestasyonu muhtemelen gözde olmuştur. Hastanın ilk başvurduğu merkeze ait bir kranyal görüntüleme tetkiki olmadığından kesin olarak bu konu bilinmemektedir. Yine de kranyal tutulum tipik olarak asemptomatik kalmadığından bu olguda hastanın ilk olarak gözde bağlandığı düşünülmektedir. Tüm olgularımızda göz tutulumu bilateraldir, ön segment bulguları arka segment bulgularına göre daha sılıktır, görme keskinlikleri arka segment tutulum hızına oranla daha iyidir. İlk olgumuzdaki görme keskinliğinin düşük olmasında mevcut kataraktın da etkisi vardır.

Son yıllarda yurt dışında bu konu üzerine yapılan çalışmalar ve olgu sunumları hastaların demografik özellikleri ve tanı metodlarından çok, optimal tedavi seçeneklerine yönelmiştir (50-55). Ülkemizden bu konuda yapılan olgu sunumlarında, sunulan tüm olgular sistemik non-Hodgkin lenfomanın koroidal dolanım yoluyla göze metastaz yaptığı sekonder intraoküler lenfoma olgularıdır. Barışta ve ark. (56) oküler, orbital, konjonkti-

val tutulumu olan sistemik non-Hodgkin lenfomalı 3 aylık olgu sunmufflardır. Bu yazarların bildirdiği oküler lenfomalı olguda tutulumun tek taraflı granüloamatöz üveit fleklinde olduğu ve kesin tanı için alınan vitreus örneğinin sitolojik ve patolojik incelenmesiyle konduduğı bildirilmiştir. Atefl ve ark. da (57) 22 yaşında sistemik non-Hodgkin lenfomalı ve bilateral arka segment tutulumu olan sekonder intraoküler lenfomalı bir olgu sunmufflardır. Bu olguda da tanı, tanısal vitrektomi ile konulmuştur. Literatür taramasında, bizim olgularımız dışında Türkiye'den PIOL'lı olguların sunulduğu bir yayın bulunamamıştır.

Sonuç olarak, PIOL, etyolojisi saptanamayan, tedaviye dirençli üveit olgularında hangi yaş grubu olursa olsun akıldaki tutulması gereken bir hastalık grubudur. Bu özelliklere sahip hastalarda ilk klinik prezentasyonun göz tutulumu fleklinde olabileceği ve erken tanı için önemli nedeniyle, santral sinir sistemi bulgularının sorgulanması, santral sistemi görüntüleme tetkiklerinin istenmesi ve gerektiğinde beyin omurilik sıvısı analizi, beyin biyopsisi geciktirilmemelidir. Beyin tutulumu olmayan olgularda ise vitreus biyopsisi kesin tanı konulması için faydalıdır.

KAYNAKLAR

- Cooper EL, Riker JL. Malignant lymphoma of the uveal tract, *Am J Ophthalmol* 1951;34:1153-1158.
- Jahnke K, Bechrakis NE, Coupland SE, et al. Treatment of primary intraocular lymphoma with oral trifosfamide: report of two cases and review of the literature, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242:771-776.
- Coupland SE, Hummel M, Stein H, et al. Demonstration of identical clonal derivation in a case of "oculocerebral" lymphoma, *Br J Ophthalmol* 2005;89:238-239.
- Coupland SE, Heimann H, Bechrakis NE. Primary intraocular lymphoma: a review of the clinical, histopathological and molecular biological features, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;240:901-913.
- Qualman SJ, Mendelsohn G, Mann RB, et al. Intraocular lymphomas. Natural history based on a clinicopathologic study of eight cases and review of the literature, *Cancer* 1983;52:878-886.
- Whitcup SM, Stark-Vancs V, Wittes RE, et al. Association of interleukin 10 in the vitreous and cerebrospinal fluid and primary central nervous system lymphoma, *Arch Ophthalmol* 1997;115:1157-1160.
- Chan CC, Buggage RR, Nussenblatt RB. Intraocular lymphoma, *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13:411-418.
- Hormigo A, DeAngelis LM. Primary intraocular lymphoma: clinical features, diagnosis, and treatment, *Clin Lymphoma* 2003;4:22-29.
- DeAngelis LM, Yahalom J, Heinemann MH, et al. Primary CNS lymphoma: combined treatment with chemotherapy and radiotherapy, *Neurology* 1990;40:80-86.
- Peterson K, Gordon KB, Heinemann MH, et al. The clinical spectrum of ocular lymphoma *Cancer* 1993;72:843-849.
- Hochberg FH, Miller DC. Primary central nervous system lymphoma(review) *J Neurosurg* 1998;68:835-853.
- Freeman LN, Schachat AP, Knox DL, et al. Clinical features, laboratory investigations, and survival in ocular reticulum cell sarcoma, *Ophthalmology* 1987;94:1631-1639.
- Whitcup SM, de Smet MD, Rubin BI, et al. Intraocular lymphoma. Clinical and histopathologic diagnosis *Ophthalmology* 1993;100:1399-1406.
- Akpek EK, Ahmed I, Hochberg FH, et al. Intraocular-central nervous system lymphoma: clinical features, diagnosis, and outcomes *Ophthalmology* 1999;106:1805-1810.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues IARC Press, Lyon.
- Knowles DM. Immunophenotypic markers useful in the diagnosis and classification of hematopoietic neoplasm. *Neoplastic hematopathology Knowles DM. Ed. New York. Lippincott Williams & Wilkins. 2001, 93-226.*
- Paulus W. Classification, pathogenesis, and molecular pathology of primary CNS lymphomas, *J Neurooncol* 1999;43:203-208.
- Hoffman PM, McKelvie P, Hall AJ, et al. Intraocular lymphoma: a series of 14 patients with clinicopathological features and treatment outcomes, *Eye* 2003;17:513-521.
- Eby NL, Grufferman S, Flannelly CM, et al. Increasing incidence of primary brain lymphoma in the U.S. *Cancer* 1988;62:2641-2665.
- Schabet M. Epidemiology of primary CNS lymphoma *J Neurooncol* 1999;43:199-201.
- Nasir S, DeAngelis LM. Update on the management of primary CNS lymphoma, *Oncology* 2000;14:228-234.
- Wender A, Adar A, Maor E, et al. Primary B-cell lymphoma of the eyes and brain in a 3-year-old boy, *Arch Ophthalmol* 1994;112:450-451.
- Young TL, Himelstein BP, Rebsamen SL, et al. Intraocular Ki-1 lymphoma in a 2-year-old boy, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 1996;33:268-270.
- Brown SM, Jampol LM, Cantrill HL. Intraocular lymphoma presenting as retinal vasculitis, *Surv Ophthalmol* 1994;39:133-140.
- Cassoux N, Merle-Beral H, Leblond V, et al. Ocular and central nervous system lymphoma: clinical features and diagnosis, *Ocul Immunol Inflamm* 2000;8:243-250.
- Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. International Extranodal Lymphoma Study Group, Relevance of intraocular involvement in the management of primary central nervous system lymphoma, *Ann Oncol* 2002;13:531-538.
- Buggage RR, Chan CC, Nussenblatt RB. Ocular manifestation of central nervous system lymphoma, *Curr Opin Oncol* 2001;13:137-142.

28. Gass JD, Trattler HL. Retinal artery obstruction and atheromas associated with non-Hodgkin's large cell lymphoma *Arch Ophthalmol* 1991;109:1134-1139.
29. Gill MK, Jampol LM. Variations in the presentation of primary intraocular lymphoma: case reports and a review *Surv Ophthalmol* 2001;45:463-471.
30. Read RW, Zamir E, Rao NA. Neoplastic masquerade syndromes *Surv Ophthalmol* 2002;47:81-124.
31. Rothova A, Ooijman F, Kerkhoff F, et al. Uveitis masquerade syndromes *Ophthalmology* 2001;108:386-399.
32. Chan CC, Wallace DJ. Intraocular lymphoma: Update on diagnosis and management *Cancer Control* 2004;11:285-295.
33. Batchelor TT, Kolak G, Ciordia R, et al. High-dose methotrexate for intraocular lymphoma; *Clin Cancer Res* 2003;9:711-715.
34. Char DH, Ljung BM, Miller T, et al. Primary intraocular lymphoma (ocular reticulum cell sarcoma) diagnosis and management *Ophthalmology* 1988;95:625-630.
35. Char DH, Margolis L, Newman AB. Ocular reticulum cell sarcoma *Am J Ophthalmol* 1981;91:480-483.
36. Gass JD, Sever RJ, Grizzard WS, et al. Multifocal pigment epithelial detachments by reticulum cell sarcoma. A characteristic fundoscopic picture *Retina* 1984;4:135-143.
37. Jakobiec FA, Sacks E, Kronish JW, et al. Multifocal static creamy choroidal infiltrates. An early sign of lymphoid neoplasia, *Ophthalmology* 1987;94:397-406.
38. Dean JM, Novak MA, Chan CC, et al. Tumor detachments of the retinal pigment epithelium in ocular/central nervous system lymphoma, *Retina* 1996;16:47-56.
39. Bardestein DS. Intraocular lymphoma, *Cancer Control* 1998;5:317-325.
40. Velez G, de Smet MD, Whitcup SM, et al. Iris involvement in primary intraocular lymphoma: report of two cases and review of the literature, *Surv Ophthalmol* 2000;44:518-526.
41. De Angelis LM. Primary central nervous system lymphoma, *Recent Results Cancer Res* 1994;135:155-169.
42. Herrlinger U, Schabet M, Bitzer M, et al. Primary central nervous system lymphoma: from clinical presentation to diagnosis, *J Neurooncol* 1999;43:219-226.
43. Bataille B, Delwail V, Menet E, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases, *J Neurosurg* 2000;92:261-266.
44. Tuailon N, Chan CC. Molecular analysis of primary central nervous system and primary intraocular lymphomas *Curr Mol Med* 2001;1:259-272.
45. Blumenkranz MS, Ward T, Murphy S, et al. Applications and limitations of vitreoretinal biopsy techniques in intraocular large cell lymphoma *Retina* 1992;12:S64-70.
46. Bechrakis NE, Foerster MH, Bornfeld N. Biopsy in indeterminate intraocular tumors *Ophthalmology* 2002;109:235-242.
47. Ciulla TA, Pesavento RD, Yoo S. Subretinal aspiration biopsy of ocular lymphoma *Am J Ophthalmol* 1997;123:420-422.
48. Kirmani MH, Thomas EL, Rao NA, et al. Intraocular reticulum cell sarcoma: diagnosis by choroidal biopsy *Br J Ophthalmol* 1987;71:748-752.
49. Levy-Clarke GA, Byrnes GA, Buggage RR, et al. Primary intraocular lymphoma diagnosed by fine needle aspiration biopsy of subretinal lesion *Retina* 2001;21:281-284.
50. Park J, Franco RS, Augsburger JJ, et al. Comparison of 2-methoxyestradiol and methotrexate effects on Non-Hodgkin's B cell lymphoma, *Curr Eye Res*, 2007;32:659-667.
51. Smith JR, Rosenbaum JT, Wils on DJ, et al. Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement, *Ophthalmology*, 2002;109:1709-1716.
52. Wang JK, Yang CM, Lin CP, et al. An Asian patient with intraocular lymphoma treated by intravitreal methotrexate, *Jpn J Ophthalmol* 2006;50:474-478.
53. Mason JO, Fischer DH. Intrathecal chemotherapy for recurrent central nervous system intraocular lymphoma, *Ophthalmology*, 2003;110:1241-1244.
54. Batchelor TT, Kolak G, Ciordia R, et al. High-dose methotrexate for intraocular lymphoma, *Clin Cancer Res*, 2003;9:711-715.
55. Jahnke K, Bechrakis NE, Coupland SE, et al. Treatment of primary intraocular lymphoma with oral trifluoromethylethyl foscarnet: report of two cases and review of the literature, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;42:771-776.
56. Barflta <, Güllü <, Akpek G, et al. Non-Hodgkin lenfomalarında oküler ve orbital tutulum (Üç olgu nedeniyle), *T Oft Gaz*, 1994;24:392-395.
57. Atefl Y, Yararcan M, Oktay F, et al. Oküler tutulumlu bir nonhodgkin lenfoma olgusu, *Ret-Vit*, 2001;9:64-69.