

Konjunktivanın Lenfoproliferatif Lezyonu (Olgu Sunumu)

Lymphoproliferative Lesion of the Conjunctiva (Case Report)

Esin Yıldız¹

Kemal Arıcı²

Ebuzer Bekar³

Cenap Güler⁴

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas

^{1,3} Patoloji Anabilim Dalı

^{2,4} Göz Anabilim Dalı

Özet: Oküler adneksial lenfoproliferatif lezyonlar, reaktif lenfoid hiperplazi, atipik lenfoid hiperplazi ve lenfomayı içerir. Reaktif lenfoid hiperplazi ve atipik lenfoid hiperplazinin her ikisi de lokalize ya da sistemik lenfomaya dönüşebilir. Sistemik lenfomalı hastaların ise %1'inde orbital tutulum izlenir. Burada, az görülmesi nedeniyle ilginç bulunan, konjunktival lenfoproliferatif lezyonu olan sistemik lenfomalı bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Konjunktiva, lenfoproliferatif lezyon, sistemik lenfoma

Summary: Ocular adnexal lymphoproliferative lesions consist of a spectrum of disease entities, including reactive lymphoid hyperplasia, atypical lymphoid hyperplasia, and lymphoma. Both reactive lymphoid hyperplasia and atypical lymphoid hyperplasia evolve to localized or systemic lymphoma. Orbital involvement is noted in approximately 1% of patient with systemic lymphoma. A case of conjunctival lymphoproliferative lesion and systemic lymphoma reported herein because it is extremely rare lesion.

Key Words: Conjunctiva, lymphoproliferative lesion, systemic lymphoma

Lenfomalı olguların yaklaşık üçte biri, başlangıç belirtisi olarak ekstranodal hastalık içerir. Orbital tutulum sistemik lenfomalı olguların yaklaşık %1'inde izlenir, buna karşın primer orbital lenfomaların %30-40'ında uzun klinik izleme karşın orbita dışında herhangi bir belirti görülmemiştir(1,2,3). Birincil ve ikincil tüm oküler malign lenfomalar ise ekstranodal lenfomaların yaklaşık %4.5'ünü oluşturur (3).

Orbita, oküler lenfomaların en sık lokalize olduğu bölgedir. İzole konjunktival tutulum ise seyrek ve tüm konjunktival tümörlerin %1.5'undan daha azını oluşturur (2,3).

Diğer kimi araştırmacılar da normal konjunktivada organize mukozal lenfoid dokunun (MALT) varlığını doğrulamışlardır (4). Bu lenfoid dokudan kaynaklanan birincil ya da ikincil lenfoid infiltratlar ise hiperplazi ya da lenfoma olabilir (1,3,4). İlginç bir diğer durum ise sistemik lenfoma ile ekstranodal lenfoid hiperplazi birlikteliğinin de bildirilmiş olmasıdır (1, 5).

Tek başına klasik histoloji ile konjunktival lenfoid infiltratların hiperplazi ya da malign olduğunu belirlemek güçtür. Bu durumda, yanlış tanı riskinin retrospektif bir çalışmada %20'den çok olduğu bildirilmektedir (1). Güncel olarak kesin tanı için immünolojik ve moleküler genetik

çalışmalar yapılmaktadır (1-3). Lokalize oküler adneksial lenfoproliferatif lezyonların tümünde sağaltım gereklidir. Bu nedenle asıl önemli olan bir küçük hücreli lenfositik proliferasyondaki hiperplazi, malign lenfoma ayırımından çok, yüksek dereceli lenfomaların ayırıcı tanısının yapılmasıdır (1, 4). Yüksek dereceli lenfomalarda nüks ve yayılım oranı yüksek olup, prognozları kötüdür (1,2,6).

Burada, sistemik tutulum ile birlikte olan, küçük hücreli lenfositik proliferasyon ile belirli konjonktival lenfoproliferatif lezyonlu, ilk yakınmanın ekstranodal hastalığa ait olması ve az görülmesi nedeniyle ilginç bulunan bir olgu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu ve Patolojik Bulgular

65 yaşında erkek hasta (M.İ.) CÜTF Göz Anabilim Dalı'na, 2 aydan beri gözlerinde sulanma, kaşıntı ve kızarma yakınması ile başvurdu. Hastanın yapılan oftalmolojik bakışında: Sağ göz: Görme tam (+0.50x180° düzeltme ile). Tansiyon oküler 12mmHg. Fundus: II° hipertansif retinopati mevcut. Sol göz: Görme tam (+0.50x180° düzeltme ile). Tansiyon oküler 13mmHg. Slit-lamp biyomikroskop muayenesinde, her iki göz alt kapak konjonktivasında yoğun foliküler reaksiyon ve üst kapak konjonktivalarında papiller reaksiyonun olduğu tesbit edildi (Resim 1, 2). Ayrıca her iki preauriküler ve submandibuler lenfadenopati olduğu saptandı. Bu bulgularla, hastaya sol göz-alt kapak konjonktivasından biyopsi yapıldı. Hastanın CÜTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapılan sistemik bakışında ise ön servikal, arka servikal, submental, supraklavikuler, aksillar, inguinal, ve oksipital bölgelerde çapları 0.5-2cm arasında değişen multipl lenfadenopatiler saptanarak, CÜTF KBB Anabilim Dalı'nda servikal lenf bezi biyopsisi yapıldı. Konjonktivadaki lezyondan yapılan ve foliküler reaksiyon ön tanısıyla CÜTF Patoloji Anabilim Dalı'na gönderilen biyopsi materyalinin (Biyopsi No. 3875/95) makroskopik incelemesinde 0.2 cm çapında bir adet, gri, kahverenkli doku parçası görüldü. Mikroskopik incelemede, yüzeyi ülsere ve yer yer kanamalı doku parçasında çok sayıda plazmasitoid hücreler arasındaki damar endotel hücrelerinden daha küçük çaplı küçük lenfositlerden oluşan difüz bir infiltrasyon izlendi (Resim 3). Daha sonra KBB Anabilim Dalı'ndan, CÜTF Patoloji Anabilim Dalı'na gönderilen servikal lenf düğümü materyalinin (Biyopsi No. 3946/95) makroskopik incelemesinde, 0.5 cm çapında, kapsüllü, kesit yüzeyi

pembe beyaz renkli olan, kolay parçalanabilen nodüler doku görüldü. Mikroskopik incelemede, lenf bezinin normal yapısının ortadan kalktığı ve baştan başa difüz olarak malign lenfoma ile tutulduğu izlendi. Tümörü oluşturan hücreler oval ile yuvarlak nükleuslu, dar sitoplazmalı damar endotel hücrelerinden daha küçük atipik lenfositler olup, arada daha az sayıda plazmasitoid diferansiyasyon gösteren atipik lenfositlerin varlığı dikkati çekti (Resim 4). Önceki konjonktiva biyopsisi ile birlikte değerlendirildiğinde lenf bezindeki tümöral infiltrasyona benzer özellikler taşıdığı, ancak plazmasitoid diferansiyasyon gösteren hücrelerin daha yoğun olduğu sonucuna varıldı. Her iki biyopsi materyalinde de yapılan immünohistokimyasal boyama ile pan-B belirleyicisi CD20 (Zymed, San Francisco, California, USA, kullanım için hazır dilüsyon) ile hücrelerde olumlu reaksiyon saptanırken (Resim 5), pan-T belirleyicisi CD3 (Dako, Carpinteria, USA, kullanım için hazır dilüsyon) ile boyanma görülmedi. Hastanın rutin periferik kan değerleri ve periferik kan yaymaları normal sınırlar içerisinde idi.

Bu bulgular ile olguda, Working Formulation (WF)'a göre düşük dereceli malign lenfoma, plazmasitoid küçük lenfositik tip, Kiel sınıflamasına göre düşük dereceli lenfoplazmasitoid lenfoma, The revised European-American Lymphoma Classification (REAL) sınıflamasına göre ise periferik B hücreli neoplazm, lenfoplazmasitoid küçük lenfositik lenfoma tanısı kondu. Konjonktiva infiltrasyonunun da, benzer histokimyasal ve immünohistokimyasal hücresel özellikleri taşıması nedeni ile lenfoplazmasitoid lenfoma tutulumu olduğu sonucuna varıldı. Hastada, CÜTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapılan kemik iliği biyopsisi (Biyopsi No. 3963/95)'nin mikroskopik incelemesi sonucunda, lenfoplazmasitoid lenfomanın kemik iliği tutulumu da saptandı (Resim 6). Hasta evre IV malign lenfoma olarak değerlendirildi. Hastaya 3 kür Cyclophosphamide, Vinkristine, Prednisone'dan oluşan COP kemoterapisi verilerek remisyon elde edildi. Tedavi sonrasında göz bulgularında da gerileme saptandı. Hasta 3.5 yıldır remisyondadır.

Tartışma

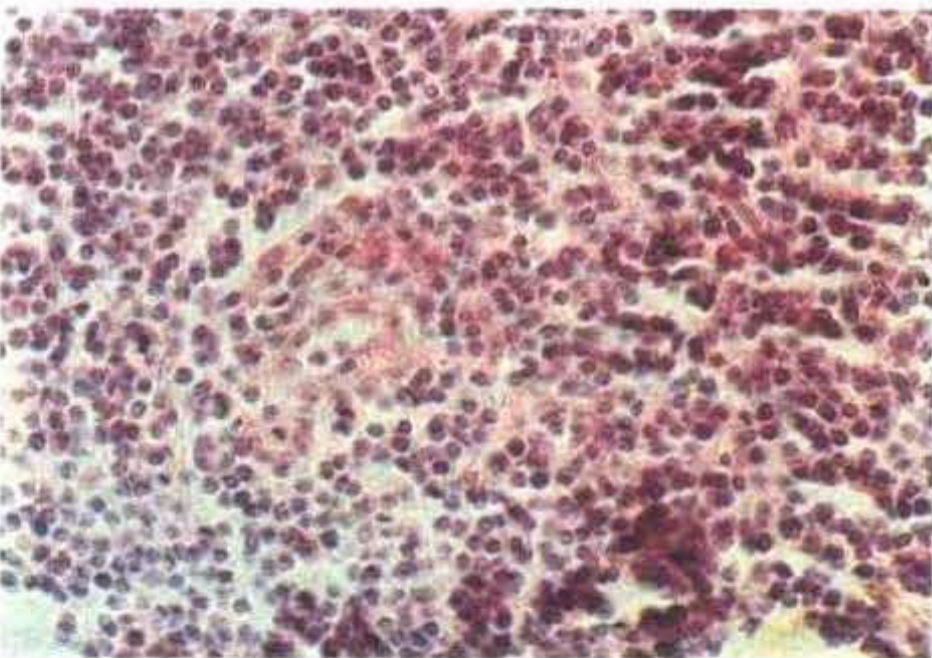
Malign lenfomalı hastaların yaklaşık 1/3'ü başlangıç belirtisi olarak ekstra-nodal hastalığa sahiptir. Sistemik malign lenfomalı hastaların ise yaklaşık %1'inde orbital tutulum izlenir (1,2). Bu şekilde ekstra-nodal tutulum lenf düğümü dışındaki bir organda soliter tümör şeklindedir.



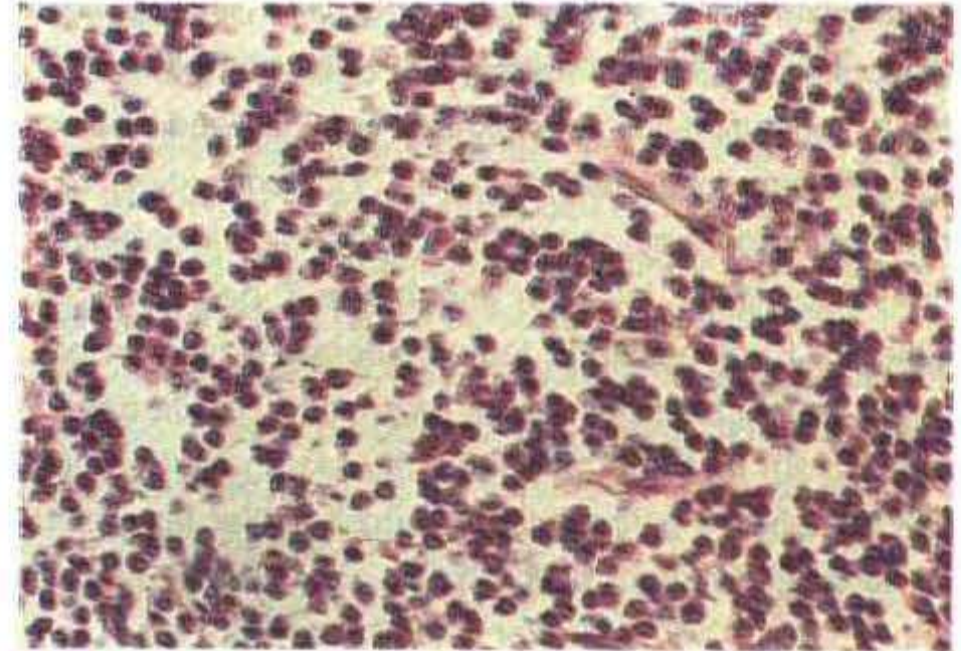
Resim 1. Sol göz üst kapakta, üst tarsal konjunktivada foliküler reaksiyon.



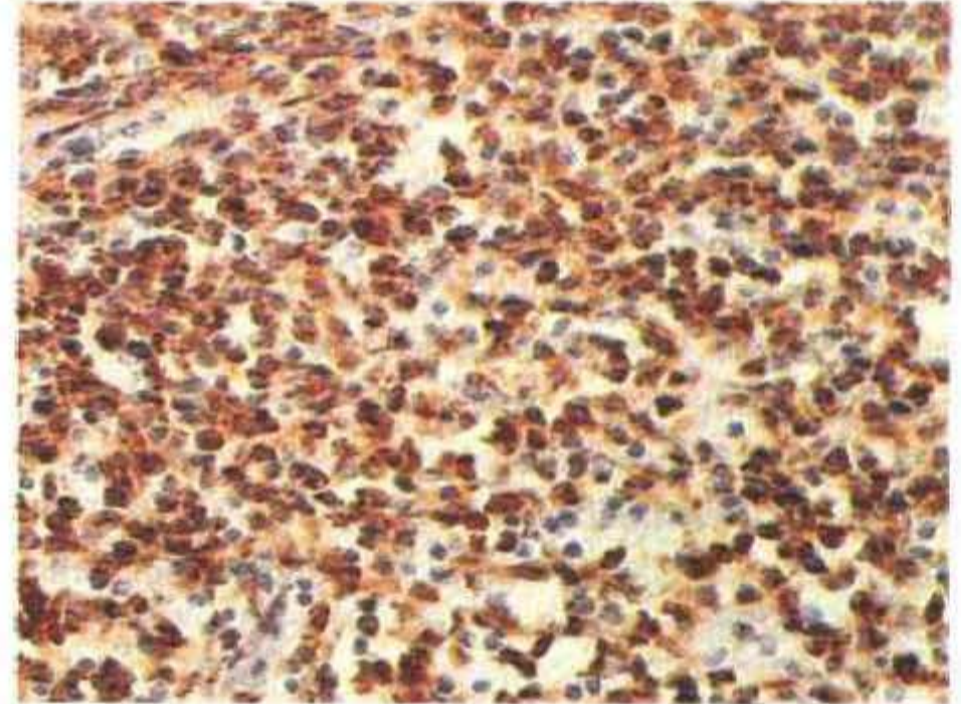
Resim 2. Sol göz alt kapakta, tarsal konjunktivada foliküler reaksiyon.



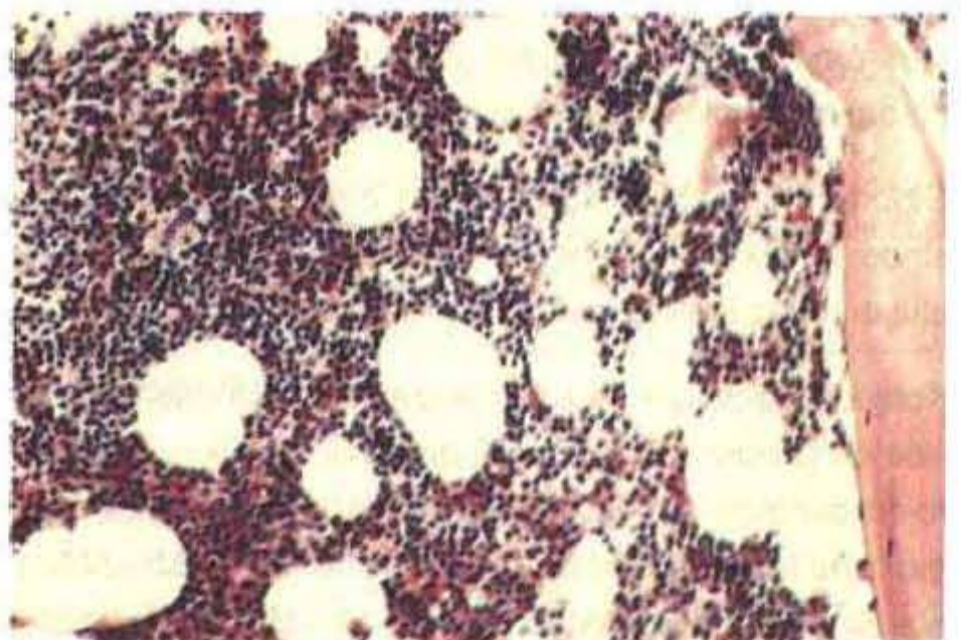
Resim 3. Konjunktiva biyopsisinde küçük lenfositler ve plazmasitoid hücrelerden oluşan difüz infiltrasyon. (H+E, X150).



Resim 4. Lenf düğümü biyopsisinde küçük lenfositler ve plazmasitoid hücrelerden oluşan difüz infiltrasyon (H+E, X150).



Resim 5. Lenf düğümü biyopsisinde, CD20 ile immun dokümayasal olarak tümör hücrelerinde immün reaktivite (DAP, X150).



Resim 6. Kemik iliğinde lenfoplazmastoid lenfoma infiltrasyonu (H+E, x 75).

Oküler adneksial lenfoproliferatif lezyon ile orbita %64, konjonktiva %28, göz kapağı %8 oranında tutulur. Orbital lezyonların %50'sinde lakrimal bez, %65'inde ise orbital yumuşak doku tutulumu vardır (1). Konjonktival ve orbital lenfoproliferatif lezyonların başlangıç klinik belirtileri genellikle siliklidir. Hastalar çoğunlukla 7. dekadaki erişkinlerdir. Konjonktivanın lenfoproliferatif lezyonları pembemsi renkte, elastik kıvamlı, bazen sert odaklardan ibarettir (1, 3). İki taraflı göz tutulumu akla genellikle sistemik hastalıkları getirmektedir. Birincil oküler lezyonlarda da iki taraflı tutulum nadir değildir. Bu şekildeki iki taraflı tutulum oranı %17'ye kadar çıkmaktadır (2).

Olgu, başlangıçta ekstranodal (konjonktival) hastalığa ait yakınmalarla göz polikliniğine başvuran, daha sonra yapılan incelemelerde evre IV sistemik lenfoma tanısı alan, bilateral konjonktival lenfoproliferatif lezyonlu, 7. dekada bir hasta idi.

Hem konjonktiva hem de orbitadaki lenfoproliferatif lezyonlar, reaktif lenfoid hiperplazi ile atipik lenfoid hiperplazi yanısıra malign lenfomadan ibarettir (1,3). Reaktif lenfoid hiperplazi, matür lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlardan oluşan hiperselüler bir lezyondur. Lenfoid foliküller, mitotik aktivite ile vasküler dilatasyon ve kapiller endotelyal hiperplazi de içerebilir. Bu poliklonal lezyonlarda çok sayıda T hücreleri ile çeşitli sınıflardaki yüzey immünglobulinlerini içeren B hücreleri izlenir. Bazen bu lezyonlar malign lenfomaya dönüşüm gösterebilir ve %20'si non-oküler hastalık ile birlikte dir. Atipik lenfoid hiperplazi, difüz ya da foliküler gelişimli lenfoid hücrelerin monoton ve monomorfik proliferasyonudur. Lenfositler ve plazma hücreleri arasında seyrek, iri, hiperkromatik nükleuslu atipik lenfositler izlenir. Bu lezyonda da immünolojik testler poliklonaldır (1).

Olguda, konjonktiva biyopsisinin mikroskopik incelemesinde küçük lenfositler ve çok sayıda plazmasitlerden oluşan difüz lenfoid infiltrasyon görüldü.

Konjonktivanın ve diğer mukozaların lenfomaları, özellikle de primer olanlar çeşitli antijenik özellikleri ve heterojen olmaları nedeni ile, bazı araştırmacılar tarafından mukozal lenfoid doku (MALT) orjinli lenfoma (ML, MALT) olarak sınıflandırılmaktadır (1-4,7-11). MALT lenfomaları düşük ve yüksek dereceli olmak üzere iki kümedir (6,12,13). Bunlardan düşük dereceli olanlar sık görülür, sınırlı kalır ve genellikle sistemik tutulum yapmaz. Düşük

dereceli MALT lenfomaları reaktif foliküller, marginal zon (santosit benzeri) hücreleri ve plazmasitlerin karışımından oluşan tipik histolojileri ile belirlidirlir (11,14-15). Daha az oranda görülen yüksek dereceli MALT lenfomaları ise kötü prognozludur. Histolojik ve sitolojik özellikleri diğer yüksek dereceli lenfomalara benzerdir (6,12). Ayrıca B hücreli küçük lenfositik lenfoma ve lenfoplazmasitoid lenfoma konjonktivada görülebilen diğer düşük dereceli B hücreli lenfomalardır. Bu lenfomaların çoğu difüz proliferasyonlardır ve yalnızca %10-15'inde folikül oluşumu izlenir (1,4,8,12-16).

Orbitada bulunan orta ve yüksek dereceli lenfomalar daha yüksek sıklıkta sistemik hastalık ile birlikte dir. Orbitanın küçük hücreli lenfomalı olgularının yaklaşık %25'inde, sistemik lenfoma gelişirken, daha az diferansiye okular adneksial lenfomalı hastalarda sistemik tutulum oranı %68 olarak bildirilmiştir (1,11).

Klasik histoloji ile konjonktiva ve lenf bezi biyopsilerinin her ikisinde de plazmasitoid farklılaşma gösteren hücrelerin de olduğu küçük atipik lenfositlerden oluşan lezyonlar, sistemik tutulumun yanısıra, yaygın reaktif foliküller ve marginal zon hücrelerinin olmayışı, pan B belirleyicileri olan CD 20 olumlu ve pan T belirleyicisi olan CD3 ile olumsuz reaksiyon nedeni ile B hücreli lenfoplazmasitoid lenfoma tanısı aldı. Ayrıca böyle bir durumda soliter plazmasitom ile de ayırıcı tanı gerekmektedir. Ancak soliter plazmasitom sistemik tutulum ile birlikte değildir ve plazmasitler CD20 olumsuzdur (15-17).

Orbitanın poliklonal lezyonları, poliklonal ekstraorbital lezyonlar, multisistem yangısal hastalıklar ve sistemik lenfoma ile birlikte olabilir. Ayrıca benign poliklonal lezyonun varlığından sonra da aynı bölgede malign lenfoma gelişebilir. Bu noktada kabul bulan tek bir klonun başlangıçtan beri malign transformasyon gösterdiği ve ileri dönemde belirgin lenfoma olarak ortaya çıktığıdır. Ayrıca lenfomalarda zaman içerisinde düşük dereceden daha yüksek dereceye dönüşüm olabilmektedir (1,2,6).

Poliklonal okular adneksial lenfoproliferatif lezyonda klinik belirtiler ve prognoz okular adnekslerin küçük hücreli lenfositik lenfomasındaki benzer olup, sistemik lenfomaya dönüşme oranı hemen hemen aynıdır. Bu nedenle, bu lezyonların tümünde benzer klinik yaklaşık yanısıra, tüm olguların oküler dışı tutulum yönünden sistemik olarak taranması ve sistemik tutulum bulunamadığında,

değerlendirilmeye en az 5 yıl devam edilmesi önerilmektedir (1,2,11,16).

Olgunun başlangıç yakınmaları konjunktival tutulumla ilgili olmakla birlikte, sistemik tutulum yapılan fiziksel bakı ve biyopsi sonucunda saptanarak sistemik tedaviye başlandı. Tedavi sonrası remisyon ve göz bulgularında da gerileme saptandı. Oküler lenfomalarda hastalık sadece göze lokalize ise orbitaya lokal radyoterapi verilmekte, hastada sistemik tutulum varsa radyoterapi ile birlikte sistemik kemoterapi önerilmektedir. Orbital tutu-

lum ile birlikte sistemik hastalık bulunması durumunda yalnızca kemoterapi de tercih edilebilmektedir (2).

Bu şekildeki, oküler lenfoproliferatif lezyonu bulunan olgularda, erken tanı ve tedavi prognozu olumlu yönde etkilediği için hastalar oftalmolojik ve sistemik açıdan iyi değerlendirilmeli ve tedavi buna göre belirlenmelidir. Histolojik incelemede ise küçük hücreli bir lenfoproliferatif lezyon ile yüksek dereceli büyük hücreli lenfoma ayrımının yapılmasının prognoz yönünden öneminin akıldan çıkarılmaması gereklidir.

Kaynaklar

- Liesegang TJ. Ocular adnexal lymphoproliferative Lesions. Mayo Clin Proc 1993; 68: 1003-10.
- Barişta İ, Güllü İ, Akpek G, Eldem B, Demirkazık F ve ark. Non-Hodgkin lenfomalarda oküler ve orbital tutulum. Türk Hematol-Onkol Derg 1994; 4 (1): 54-9.
- Petrella T, Bron A, Foulet A, Arnould L, Chirpaz L at all. Report of a primary lymphoma of the Conjunctiva. A lymphoma of MALT origin? Path. Res. Pract. 1991; 187: 78-84.
- Wotherspoon AC, Diss TC, Pan LX, Schmid C, Kerr-Muir MG, at all. Primary low-grade B-cell lymphoma of the conjunctiva: a mucosa-associated lymphoid tissue type lymphoma. Histopathology 1993; 23: 417-24.
- Knowles DM, Athan E, Ubriaco A, McNally L, Inghirami G, Wiecek R, et al. Extranodal noncutaneous lymphoid hyperplasias represent a continuous spectrum of B-cell neoplasia: demonstration by molecular genetic analysis. Blood 1989; 73: 1635-45.
- Baldini L, Blini M, Guffanti A, Fossati V, Colombi M, et al. Treatment and prognosis in a series of primary extranodal lymphomas of the ocular adnexa. Ann-Oncol 1998; 9(7): 779-81.
- Stasfeld AG, d' Ardenne AJ eds. Lymph Node Biopsy: Non-Hodgkin's lymphomas: introduction and classification. Second ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 1992: 219-28.
- Sundeen JT, Longo DL, Jaffe ES. CD5 expression in B-cell small lymphocytic malignancies. Correlations with clinical presentation and sites of disease. Am J Surg Pathol 1992; 16(2): 130-7.
- Bailey EM, Ferry JA, Harris NL, Mihm MC, Jacobson JO, Duncan LM. Marginal zone lymphoma (low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type) of skin and subcutaneous tissue: a study of 15 patients. Am J Surg Pathol 1997; 21(6): 739-40.
- Ballesteros E, Osborne B, Matsushima A. CD5+ low grade marginal zone B-cell lymphomas with localized presentation. Am J Surg Pathol 1998; 22(2): 201-207.
- Ferry JA, Yang WI, Zukerberg LR, Wotherspoon AC, Arnold A, Harris NL. CD5+ extranodal marginal zone B-cell (MALT) lymphoma. A low grade neoplasm with a propensity for bone marrow involvement and relapse. Am J Clin Pathol 1996; 106(3): 438-442.
- Cooper HS. Intestinal neoplasms. In: Diagnostic Surgical Pathology Sternberg SS. Ed. Second ed. New York: Raven Press, 1994; 1407.
- Swerdlow SH. Biopsy Interpretation of Lymph Nodes: Malignant lymphomas of mucosa associated lymphoid tissues. New York: Raven Press 1992, 217-39.
- White WL, Ferry JA, Harris NL, Grove AS. Ocular adnexal lymphoma. A clinicopathologic study with identification of lymphomas of mucosa associated lymphoid tissue type. Ophthalmology 1995; 102(12): 1994-2006.
- Rosai J, ed. Ackerman's Surgical Pathology: Eight ed. New York: Mosby, 1996: 1661, 2449.
- Lugassy G, Rozenbaum D, Lifshitz L, Aviel E. Primary lymphoplasmacytoma of the conjunctiva. Eye 1992; 6: 326-27.
- Muller Jensen K, Frenzel H. Solitary extramedullary plasmacytoma of the conjunctiva. Augenkl. des Städtischen Klinikums Karlsruhe 1997; 211(2): 128-30.

Yazışma Adresi:

Esin Yıldız
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı
58010 Kampüs/ Sivas
Tel: (0346) 2261527/2257