

Orbita ve Oküler Adneks Lenfomaları♦

Halit Pazarlı (*), Murat Yolar (**), Ufuk Yiğitsubay (*), Velittin Oğuz (*), Burhan Ferhanoğlu (***)

ÖZET

Orbitayı ve perioküler bölgeyi tutan sistemik hastalıklar içinde lenfomalar ilk sırada yer almaktadır. Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada amaç, lenfomaya bağlı ortaya çıkan orbita kitlelerinin ve perioküler infiltrasyonların klinik özelliklerini incelemektir. Çalışmada 1983-1999 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalımızın Oftalmik-Onkoloji birimine müracaat etmiş, teşhisleri orbita veya orbita dışı organ biyopsisi ile konulmuş 37 orbita ve konjonktiva yerleşimi gösteren lenfoma olgusu incelenmiştir. Olguların hepsi non-Hodgkin lenfoma grubundandır. Lenfomaya bağlı kitlelerin yerleşimi açısından olgular dört grupta toplanmıştır: I- Glob arkası ve çevresi yerleşimi (17 olgu) II- Göz yaşı bezi yerleşimi (8 olgu) III- Konjonktiva yerleşimi (7 olgu) IV- Orbitaya sekonder olarak envazyon gösteren paranasal sinüs lenfoması (5 olgu).

37 olgunun 15'inde orbita kitlesi teşhis edildiği zaman sistemik tutulum da mevcut iken, 7 konjonktiva (mukoza) lenfomalı olgunun 5'inde en az bir sene takibe rağmen sistemik bulguya rastlanmamıştır. Geriye kalan 17 olgudan 1 sene ile 15 sene arasında takibi yapılabilen 13'ünde ise bu takip süresinde sistemik bulguların ortaya çıktığı görülmüştür.

Orbita ve oküler adnekslerde lenfomaya bağlı kitle teşhisinden çok sonra sistemik lenfomaya bağlı klinik bulgular ortaya çıkabilmektedir. Primer orbita lenfoması konusu ise tartışmaya açıktır.

Anahtar Kelimeler: Orbita tümörleri, oküler adnekslerin lenfoid tümörleri, Non-Hodgkin lenfoma

SUMMARY

Lymphomas of the Orbita and the Ocular Adnexa

Among the systemic diseases, lymphoma is the most common that involves the orbita and periocular area. The aim of this retrospective study was to analyse the clinical feature of orbital mass and periocular infiltration secondary to the lymphoma. 37 cases of intraorbital and conjunctival lymphoma diagnosed in the Oncology Unit of Ophthalmology Department of Cerrahpaşa Medical Faculty between 1983-1999 were reviewed. All diagnoses were based on orbital or extraorbital biopsy results. All 37 patients were given a final diagnosis of non-Hodgkin lymphoma. Patients were divided into four groups according to the localisations of masses: I- Behind the glob or confined to the lids (17 patients), II- Lacrimal gland involvement (8 patients), III- Conjunctival involvement (7 patients), IV- Secondary orbital invasion from paranasal sinus lymphoma (5 patients). There was no systemic involvement in 5 patients of conjunctival lymphoma group during 1 year follow up. Where as; 15 patients of all had systemic involve-

(*) Prof. Dr., İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hast. A.D.

(**) Uz. Dr., İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hast. A.D.

(***) Prof. Dr., İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hast. A.D. Hematoloji Bölümü

♦ Çalışmamız 2-6 Ekim 1999'da İzmir'de yapılan XXXIII. Ulusal Oftalmoloji Kongresinde "serbest bildiri" olarak sunulmuştur.

Mecmuaya Geliş Tarihi: 14.09.2000

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 11.06.2001

Kabul Tarihi: 14.05.2003

Orbita envazyonlu paranasal sinüs yerleşimi. Orbita ve adnekslerinin bu tür tümörlerinin gelişiminde ilginç olan bir husus da orbita ve çevresinde lenfoma türünde bir tümör tespit edilirken aynı anda sistemik lenfoma ile ilgili şikayet ve klinik bulguların ortaya konamamasıdır (3,4).

Çalışmamızda 1983 - 1999 yılları arasında Fakültemiz Anabilim Dalı Oftalmik Onkoloji Birimine müracaat etmiş 37 orbita ve göz çevresi yerleşimli lenfoma olgusunu göz bulguları ve sistemik tutulum açısından araştırdık.

METOD ve MATERİYEL

Çalışmanın materyalini 1983 - 1999 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Birimine müracaat eden 37 olgu teşkil etmiştir. İlk müracaatları sırasında sistemik bir bulgu bulunmayan 22 olguda teşhis, orbita ve oküler adnekslere yerleşmiş kitleden yapılan eksizyonel biyopsi ile konulmuştur. Sistemik lenfoma tanısı daha önce konmuş olan hastalarda ise orbitotomi yolu ile biyopsi yapılması gereği görülmemiştir. Tüm hastaların rutin göz muayenelerinin yanı sıra, orbita BT veya MR grafileri çekilmiş; Fakültemiz Hematoloji Bilim Dalında sistemik yönden gerekli tetkikler uygulanarak hastaların periferik kan ve kemik iliği, toraks ve batin BT'leri, lenfadenopati tetkikleri ve lenf bezi biyopsileri yapılmıştır. Olgular en az 1 yıl, en çok 15 yıl olmak üzere ortalama 3.2 ± 3.42 yıl takip edilmiştir.

BULGULAR

37 olgumuzun 19'u erkek 18'i kadındır. Olguların yaşları 8 ile 80 arasında değişmiş olup, ortalama yaş 52.85 ± 18.68 'dir. 37 olgunun hepsi non-Hodgkin lenfoma gurubundan olup hepsinde orbita veya göz çevresinde kitle teşekkül etmiştir. Hastaların anamnezlerinde göz etrafında şişlik, gözün öne itilmesi ve çift görme en belirgin şikayetler olmuştur. Hastaların hiçbirinde şikayetler akut başlamamış, kitleler ağrısız kronik seyir göstermiştir. Olgularımızda gözlenen göz adnekslerindeki kitlenin yerleşimi şu şekilde kendini göstermiştir: I- 17 olguda glob arkası ve çevresi II - 8 olguda göz yaşı bezi tutulumu III - Biri göz çevresi yerleşimi ile birlikte olmak üzere 7 olguda konjonktiva yerleşimi IV - 5 olguda orbitayı sekonder olarak işgal etmiş paranasal sinüs yerleşimi. 30 olguda tutulum tek taraflı olarak bulunurken, 7 olguda iki taraflılık gözlenmiştir; bu olgulardan 3'ü konjonktiva, 3'ü gözyaşı bezi ve biri de orbita yerleşimi gösteren olgulardır. Orbita yerleşimli kitleler cildde renk değişikliği göstermeyip yarı sert hareketsiz kitleler şeklinde palpe edilmişlerdir. Konjonktivada oluşmuş kitle-

ler ise pembe renkli (somon balığı renginde), biri dışında hepsi hareketli kitleler şeklinde kendilerini belli etmişlerdir.

Orbita yerleşimi gösteren 17 olgunun 4'ünde kitle yerleşimi üst kapak arkasında bulunurken, 13 olguda kitlenin primer yerleşimi glob arkasında bulunmuştur; bu 13 olgunun 8'inde kitle glob arkasından preseptal mesafeye doğru ilerleme göstermiştir. Paranasal sinüs lenfomalarının hepsinin etmoid sinüs menşeli olduğu KBB muayenesi ve biyopsi ile saptanmıştır. Orbita yerleşimi gösteren 17 olgunun 16'sında kitleler muntazam sınırlı, lobüllü veya orbitayı çadır şeklinde saran bir görüntü verirken (Resim 1), iki olguda iç rektus hipertrofisi şeklinde tutulum izlenmiştir. Bu olgulardan birinde kitle primer olarak etmoid sinüstedir. Gözyaşı bezi tutulumu gösteren olgularda ise gözyaşı bezi orbita apeksine varacak derecede büyümeler göstermiştir. Gözyaşı bezinin ileri çaplarında büyüme göstermesine karşın sınırları muntazam kalmış ve kemik harabiyetine neden olmamıştır.

Konjonktiva tutulumu gösteren 7 olgunun 3'ünde kitle alt konjonktiva forniksinde, 2'sinde hem alt hem üst fornikte, 2 olguda ise biri preseptal lenfoma kitlesinin uzanımı olmak üzere üst dış fornikte yerleşim göstermiştir (Resim 2).

37 olgunun 12'sine daha önceden sistemik lenfoma tanısı konulmuştur, geriye kalan 25 olguda ise göz çevresi ve orbitada kitle teşhisi konduğu zaman sistemik şikayet anamnezi alınmamıştır. Ancak göz dışında şikayetleri olmayan bu hastaların hematoloji birimimizde lenfoma açısından tam sistemik muayeneleri yapıldığı zaman 3'ünde sistemik lenfomaya ait bulgular ortaya çıkmıştır. Bu suretle ilk müracaat sırasında sistemik tutulumu olan olgu sayısı 15 olarak bulunmuştur ki, bu sayı tüm olguların %40.5'udur (Tablo 1).

Tablo 1. İlk müracaat sırasında sistemik lenfoma mevcudiyeti

Orbita ve Adneks Lenfoması	n : 37
Sistemik bulgu yok (1E)*	22
Sistemik tutulum var	15 (%40.5)

(1E): Ekstranodal tutulum Evre I

Bir senelik takip sonunda orbita tutulumu olan hastalardan 4'ünde daha sistemik lenfoma bulguları ortaya çıkmış ve sistemik tutulum gösteren olgu sayısı 19'a (%51.3) yükselmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Bir senelik takip sonunda sistemik lenfoma mevcudiyeti

Orbita ve Adneks Lenfoması	n : 37
Sistemik bulgu yok (1E)	18
Sistemik tutulum var	19 (%51.3)

Bir seneden daha fazla takibi yapılabilen hasta sayısı 4 olgunun takibe gelmemesi ile 33'e düşmüştür. Bir seneden fazla takip sırasında orbita kitlesi gruptan 6 olguda daha sistemik bulgu tespit edilmiş ve sistemik lenfomalı olgu oranı %75'e çıkmıştır. Sistemik bulgu göstermeyen 8 olgunun 5'i konjonktiva yerleşimli olup, takip süreleri sırasında herhangi bir sistemik tutulum bulgusu ortaya çıkmamıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Bir seneden daha fazla takip edilen olgularda sistemik lenfoma mevcudiyeti

Orbita ve Adneks Lenfoması	n : 33
Sistemik bulgu yok (1E)	8
Sistemik tutulum var	25 (%75)

İlk müracaatları sırasında sistemik şikayeti veya bulgusu olmayan 22 olguda orbita ve oküler adnekslerdeki kitlelerden yapılan eksizyonel biyopsilerin histopatolojik tetkikinde; 7 olguda büyük hücreli ve yüksek dereceli, 13 olguda küçük, mikst hücreli ve düşük dereceli, 2 olguda ise MALT tipi lenfoma bulunmuştur.

TARTIŞMA

Orbita ve göz çevresi lenfomaları tüm orbita tümörleri arasında üst sıralarda yer alırlar. Çeşitli merkezlerin sıklık sıralamasına göre vasküler kökenli tümörler ve psödotümörlerden sonraki sıraya yerleşmişlerdir (2). Çalışmamızda da, orbitanın malign lenfomaları %16'luk oran ile vasküler kökenli tümörler ve psödotümörlerden sonra 3. sırada gelmektedir. Literatürde malign lenfomalı olgularda yaş ortalamasının 60 olduğu bildirilmektedir (5). Kadın erkek oranı ise bazı yazarlara göre birbirine yakın, bazılarına göre ise kadın ya da erkek hakimiyetindedir (5,6,7); serimizde yaş ortalaması 56 olup, 15 yaş ve altındaki olguların çıkartılması ile yaş ortalaması 53 olarak bulunmuştur. Günelp'in (7) serisinde de 15 yaş üstü olguların yaş ortalamasının 48 olarak bildirilmektedir. Bizim ve Günelp'in çalışmalarından elde edilen bu

rakamlar ülkemizdeki orbita lenfomalarına ait yaş ortalamasının düşük olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir.

Orbita ve oküler adneks lenfomalarında halen üzerinde tartışılan önemli bir konu da orbita ya da adneks yerleşimli bir malign lenfoma tanısı konulduğu zaman sistemik veya ekstraoküler bir lenfomanın mevcut olup olmamasıdır. Vücutta lokalize bir malign lenfoma kitlesi tespit edildiği zaman nodal veya sistemik bir tutulum bulunmazsa buna ekstranodal tutulum Evre 1 (1E) denilmektedir (8).

Orbita veya adneks lenfomasına ait kitle tespit edildiği zaman sistemik tutulumun daha evvelce başlamış olması veya o sırada tespit edilmesi yazarlara göre farklı sıklıklar göstermektedir. Char (9), %10'luk bir sistemik tutulma oranı verirken Anderson (1) bu oranı %40 olarak belirtmektedir. Ülkemizde de Günelp (7) %33'lük bir oran belirtirken, Glaskow Üniversitesi verilerine dayanarak Varinli (10) %60 gibi yüksek bir orandan bahsetmektedir. Çalışmamızda göz çevresi ve orbitada kitle teşhisi konulduğu andaki sistemik tutulum oranı %40.5'tir. Yukarıda belirtilen oranlardaki farklılığın nedenlerini aşağıdaki şekilde izah etmek mümkündür. Birinci neden göz dışında sistemik bir lenfoma yayılımının teşhisinin yapılamamasıdır. Göz dışı tutulmayı ortaya çıkartmak için kemik iliği, dalak, lenf bezi biyopsileri gibi ileri teşhis yöntemlerinin devreye sokulmasıdır ki, bu yöntemler her olguda rutin olarak uygulanmamaktadır. İkinci önemli neden, göz dışı tutulumun varlığını ortaya koyması için geçen süredir. Bazı yazarlar göz tutulması bulunduğu anda söz konusu sistemik tutulmanın var olup olmadığını, bazıları ise lokal göz tutulmasından sonra ilk 6 ay içinde ortaya çıkacak sistemik bir lenfoma bulgusunun ekstranodal bir tutulma tipine (oküler lenfoma + sistemik lenfoma) örnek teşkil edeceğini savunurlar. Bizim kendi serimizde ise daha evvelce veya o andaki rutin muayenesinde sistemik lenfoma tanısı almış 12 olgu mevcuttur. 3 olgu ise daha evvelce herhangi bir ön tanı veya şikayeti olmamasına karşın yapılan kemik iliği ve nodal biyopsi sonucu sistemik lenfoma tanısı almışlardır. Bu suretle serimizdeki eş zamanlı sistemik lenfoma tanısı konmuş olgu sayısı 15'e yükselmiştir; 22 olguda ise göz bulgusu anında sistemik lenfoma tanısı konamamıştır. Bu klinik gözlemler bize oküler lenfoma tanısı konduğu anda hastanın şikayeti olması dahi sistemik lenfomanın da aynı zamanda var olabileceğini ortaya koymaktadır. Bazı yazarlar oküler lenfoma tanısı konduğu zaman sistemik lenfomanın da var olduğunu, fakat o anda veya ilk senelerde ortaya çıkmadığını, daha sonraları ise sistemik bulguların yavaş yavaş ortaya çıkacağını ve bu nedenle göz tutulmasının sistemik bir lenfoma tablosu ile birlikte olup olmadığının ortaya ko-

nulabilmesi için 5 - 10 senelik bir sürenin geçmesi gerektiğini vurgularlar (11). Varinli'nin (10) çalışmasındaki yüksek oranın nedeni sistemik lenfomanın ortaya çıkış süresi için beş senelik bir bekleme ve takip süresinin öngörülmesidir.

Rosenberg'in (12) 1269 sistemik lenfoma olgusunun otopsisine dayanarak verdiği göz tutulum oranı %1.3'tür. Bu oran yaşayan hastaları kapsamadığı için sistemik lenfomanın seyri sırasında göz tutulum oranının ne kadar olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Bazı yazarlar, göz tutulması sırasında sistemik lenfoma bulgusu olmasa bile göz tutulmasını gene de sistemik lenfomanın bir öncüsü olarak kabul etmektedirler; özellikle gözdeki kitlenin yüksek dereceli lenfoma türünden olmasının sistemik tutulum şansını arttıracığı ifade edilmektedir (5,13). Nitekim kendi olgularımız arasında bulunan 7 yüksek dereceli oküler lenfomalı olgunun hepsinde sistemik lenfoma ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte biz çalışmamızda hücre tipi ile lenfoma derecesinin, sistemik tutulumu nasıl etkilediğini incelemedik; ancak orbita lenfoması teşhisi konulduğu zaman, o sırada göz dışı bulgu bulunmasa da hastalarda sistemik tutulumun araştırılması açısından 1 yıl ile 10 yıl arasında takibin gerekebileceğini vurgulamak istiyoruz.

Son yıllarda konjonktiva lenfomalarının ayırımı değişiklik göstermeye başlamıştır. Bu tür yerleşim gösteren lenfomalarda MALT lenfoma (mucosal associated lymphoid tissue) tanısı konmaya başlanmıştır (14). Birçok yazar konjonktiva lenfomalarının prognozunun iyi ve sistemik bulgusuz seyrettiğine işaret etmişlerdir (15). Serimizde konjonktiva yerleşimi gösteren 7 olgunun birisinde ilk müracaat anında sistemik bulgu mevcuttu ve yüksek dereceli idi; orbita kitlesi ile uzantılı olan, düşük derece gösteren diğer bir olguda sistemik lenfoma 12 yıl sonra ortaya çıkmıştır. Geriye kalan 5 konjonktiva yerleşimli olguda en az bir yıl süre ile takipte sistemik tutulum rastlanılmamıştır. Bu 5 konjonktiva tutulumlu olgunun ikisi MALT lenfoma tanısı konmuş olgulardır. Diğer 3 konjonktiva yerleşimli olgu da MALT lenfoma açısından değerlendirme yapılamamıştır. Kendi olgularımızdan da anlaşılabileceği gibi MALT lenfoma olsun veya olmasın 1E evresindeki konjonktiva lenfoması, orbita yerleşimli 1E evresindeki olgulara göre daha selim bir prognoz göstermektedir. Buna karşın Barışta ve arkadaşları (16), yayınladıkları 3 olgudan, biri sistemik tutulum gösteren evre IV düşük dereceli bir lenfoma olgusunda konjonktivada MALT lenfoma varlığını göstermişler ve mukozal orjinli lenfositlerden oluşan bu tip lenfomalarda oküler adneks, meme, prostat, bronş, gastrointestinal ve genitoüriner sistem gibi farklı dokularda benzer lenfosit migrasyon patternleri içeren lenfoma kitleleri olması ve tüm bu dokularda immünoglobulin A salgılan-

bilmesine dikkat çekmişlerdir. Konjonktiva yerleşimi gösteren olgular dışında orbita yerleşimi gösteren olgular arasında geçen süreye bağlı olarak sistemik tutulum oranının giderek artması, izole primer bir orbita lenfoması varlığını kabulün güç olacağını göstermektedir. Oküler lenfoma konusunda geniş çalışmaları olan Knowles (6), oküler lenfomanın hücre tipi ve derecesi dışında, hastalığın prognozuna en etkili faktör olarak oküler lenfomanın teşhisi sırasında veya ilk 6 ayda sistemik tutulumun bulunup, bulunmamasını göstermektedir.

Oküler lenfoma bugün için de birçok yönü ile tartışmaya açık bir konudur. Biz çalışmamızda olgularımızı sistemik tutulumun prognozu yönünden incelemedik, ancak oftalmolojik açıdan, oküler lenfoma teşhis edildiği zaman lenfomanın hücre tipinin ve derecesinin tayinini, göz dışında kapsamlı hematolojik muayenesinin yapılmasını ve hastaların takip edilmesinin önemini vurgulamak istiyoruz.

KAYNAKLAR

1. Henderson JW: Orbital Tumors. Chap 14, Raven Press, New York 1994; 284-304.
2. Peksayar G, Bayraktar N, Azizağaoğlu H: Ülkemiz düzeyinde orbita tümörlerine genel bir bakış. T Oftal Gaz, 1992; 22: 287-296.
3. Eagle RC: Lymphoid tumors of the ocular adnexa. In: Year book of ophthalmology Laibson P (Ed) Chap. 7 1991; 149-158.
4. Rubin P, Jacobiec F: Orbital and ocular adnexal lymphoid tumors In: Principles and practice of ophthalmology. Albert D, Jacobiec F (Eds.) WB Saunders Comp Philadelphia 1994 chap 175: 2015-2021.
5. Medeiros L, Harris N: Lymphoid infiltrate of the orbit and conjunctiva: A morphologic immunophenotypic study of 99 cases Am J Surg Pathol 1989; 12: 459-470.
6. Knowles D, Jacobiec F, McNally L, Barke J: Lymphoid hyperplasia and malignant lymphoma occurring in the ocular adnexa: A prospective multiparametric analysis of 108 cases. Hum Pathol 1990; 21: 959-971
7. Günalp İ, Üstün S: Gözün lenfatik tümörleri. T Oft Gaz 1980; 10: 288-299.
8. DeVito V, Ullmann J: Hodgkin's disease and the lymphocytic lymphomas In: Harrison's principles of internal medicine. Braunwald E, Isselbacher K, Petersdorf R, Wilson J, Martin J, Fanci A (eds) McGraw-Hill book comp. New York 1987 chap 294 p 1557-1563.
9. Char D: Clinical ocular oncology. Churchill Livingstone, New York 1989, chap 23: 358-367.
10. Varinli S: Orbital bölgenin lenfoid tümörlerinde sitoplazmik immunoglobulinlerin immunoperoksidaz yöntemi ile araştırılması. XIV. Ulusal Türk Oft Kong Bül (1979), Matbaa Tekn. Basımevi, İstanbul, 1980; 89-95.

11. Jacobiec F, Font R: Lymphoid tumors In: Ophthalmic pathology. Spencer N (ed.) Vol 3, WB Saunders comp. Philadelphia 1986; 12: 2663-2269.
12. Rosenberg S, Diamond H, Jaskowitz B: Lymphosarkoma. A review of 1269 cases. Medicine 1961;40: 31-41.
13. Jacobiec F, Iwamoto T, Knowles D: Ocular adnexal lymphoid tumors. Arch Ophthalmol. 1982; 100: 84-91.
14. Margo C: Orbital and ocular adnexal lymphoma In: Ophthalmology clinics of North America Vol.8. Advances in ophthalmic pathology. Grossniklaus H, Margo C (Eds.) WB Saunders comp. Philadelphia 1995; 167-175.
15. Hardman S, Malcolm K, Watherspoon A et al: Mucosal associated lymphoid tissue. Lymhoma of the conjunctiva. Arch Ophthal. 1994; 112: 1207-1211.
16. Barışta İ, Güllü İ, Akpek G, Eldem B, Demirkazık F, Ayyhan A, Baltalı E, Tekuzman G, Fırat D: Non-Hodgkin lenfomalarda oküler ve orbital tutulum. T Oft Gaz 1994; 24: 392-402