



Akut Bilateral Oftalmopleji ile Başvuran Mantle Hücreli Lenfoma

Mantle Cell Lymphoma Presenting with Acute Bilateral Ophthalmoplegia

Yaran Koban*, Hatice Özlece**, Orhan Ayar***, Mustafa Koç****, Hüseyin Çelik*, Zeliha Yazar*, Ayşe Burcu*

*Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

**Edirne Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Edirne, Türkiye

***Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

****Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Yetmiş iki yaşındaki kadın hasta akut gelişen çift görme, bilateral blefaroptozis ve tama yakın oftalmopleji ile başvurdu. Orbital ve beyin manyetik rezonans görüntüleme bulguları normaldi. Sonraki araştırmalar hastanın bisitopeni ve hepatosplenomegalisi olduğunu gösterdi. Karaciğer biyopsisi ile mantle hücreli lenfoma olduğu saptandı. Serebrospinal sıvı analizinde mantle hücrelerin varlığı sitoloji ile gösterildi. Hastanın oftalmoplejisi birinci kür sistemik ve intratekal kemoterapi sonrası düzeldi. Bildiğimiz kadarıyla olgumuz literatürde oftalmopleji ile başvuran santral sinir sistemi tutulumu olan ikinci mantle hücreli lenfoma olgusudur. Bu bulgu mantle hücreli lenfomanın başlangıç bulguları arasında göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Mantle hücreli lenfoma, oftalmopleji, blefaroptozis

Abstract

A 72-year-old woman presented with acute onset of double vision, bilateral complete blepharoptosis, and nearly complete ophthalmoplegia. Orbital and brain magnetic resonance imaging were normal. Further investigation revealed bicytopenia with hepatosplenomegaly. Liver biopsy revealed mantle cell lymphoma. Cytology later showed the presence of mantle cells in cerebrospinal fluid analysis. Her ophthalmoplegia improved from her first cycle of systemic and intrathecal chemotherapy. To the best of our knowledge, this is the second case in the literature of mantle cell lymphoma with central nervous system involvement presenting with ophthalmoplegia. This symptom should be considered one of the initial signs of mantle cell lymphoma.

Keywords: Mantle cell lymphoma, ophthalmoplegia, blepharoptosis

Giriş

Mantle hücreli lenfoma (MHL) Hodgkin dışı lenfomanın %5'ini oluşturur. Genellikle, hastalar tipik olarak beyaz ırka mensup (yaklaşık 2:1), erkek (yaklaşık 2,5:1) ve ileri yaşta (ortalama başlangıç yaşı 68 yaş) olup çoğu zaman yaygın lenfadenopati, kemik iliği tutulumu, splenomegali, dolaşımdaki tümör hücreleri ve barsak infiltrasyonu gibi ileri safhalarda hastaneye başvururlar.¹ Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu ise MHL'nin seyirinde izlenen ekstranodal tutulumlar arasında nadirdir. Bu olgu sunumunda görüntüleme yöntemlerinde negatif sonuç veren, oftalmopleji ile MSS tutulumu mevcut olan

bir MHL olgusunu sunulmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla bu, literatürde bildirilen ikinci olgudur.

Olgu Sunumu

Yetmiş iki yaşında kadın hasta bir hafta önce başlayan ilerleyici blefaroptoz ve diplopi hikayesiyle hastaneye başvurdu. Muayenede, hastada bilateral tam blefaroptoz ve primer bakış pozisyonunda sağ ekzotropya mevcuttu. Hafif abdüksiyon dışında her iki gözde de neredeyse tam oftalmopleji vardı (Şekil 1). Sağ pupilla 2 mm idi ve doğrudan ışığa yavaş tepki verdi. Sol pupilla 4 mm idi ve ışığa tepkisizdi. Motilite muayenesinde,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Yaran Koban, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

Tel.: +90 507 707 81 80 E-posta: yarankoban@yahoo.com.au **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-4981-8001

Geliş Tarihi/Received: 28.12.2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.05.2016

©Telif Hakkı 2017 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

her iki üst oblik kasta belirgin hipofonksiyon görüldü. Kornea duyusu her iki gözde normaldi. Görme keskinliği her bir gözde 20/20 olarak değerlendirildi. Oftalmolojik ve nörolojik muayeneler diğer tüm açılardan normal bulundu. Orbital ve kranial bilgisayarlı tomografi sonuçları olağandı. Hastanın tıbbi geçmişi ve aile öyküsünde önemli bir bulgu yoktu.

Üç ay içinde yaklaşık 5 kg olarak tahmin edilen belirgin kilo kaybının ardından, başvuru hekimi tarafından yapılan incelemede hastada karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk ve bisitopeni olduğu görüldü. Toraks, batin ve pelvik bilgisayarlı tomografisinde hastada hepatosplenomegali olduğu bulundu. Akciğer bazalinde interstisyel değişiklikler ve solda pleural effüzyon vardı. Lenfadenopati görülmedi. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) önemli bir bulguya rastlanmadı.

Karaciğer biyopsisinde MHL (CD20+, CD5+ ve siklin D1+) ile diffüz infiltrasyon olduğu görüldü. Hasta daha sonra hematoloji birimine sevk edildi.

Klinik özelliklere dayanarak merkezi sinir sisteminde MHL tutulumundan şüphelenildi. Hastaya bir dizi kontrastlı MRG incelemesi yapıldı, ancak herhangi bir bulguya rastlanmadı. Lomber ponsiyonda açılma basıncı normaldi ve yüksek lenfositik pleositoz mevcuttu; protein düzeyi 174 mg/dL ve glikoz düzeyi 51 mg/dL olarak saptandı. Daha sonra yapılan sitolojide beyin omurilik sıvısında mantle hücrelerinin varlığı görüldü. İntratekal metotreksat ve sitarabin enjeksiyonları paralel olarak sekiz kür kombine sistemik ve intratekal rituksimab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon içeren kemoterapi uygulandı. İlk kürden sonra hastada oftalmopleji ve blefaropitozda iyileşme görüldü. Tedavi süresince oftalmopleji ve blefaropitoz tekrarlamadı. Fakültemizin dahiliye servisinde takibe alınan hastanın tedavisinin devamı için referans onkoloji merkezine yönlendirildiği öğrenildi.

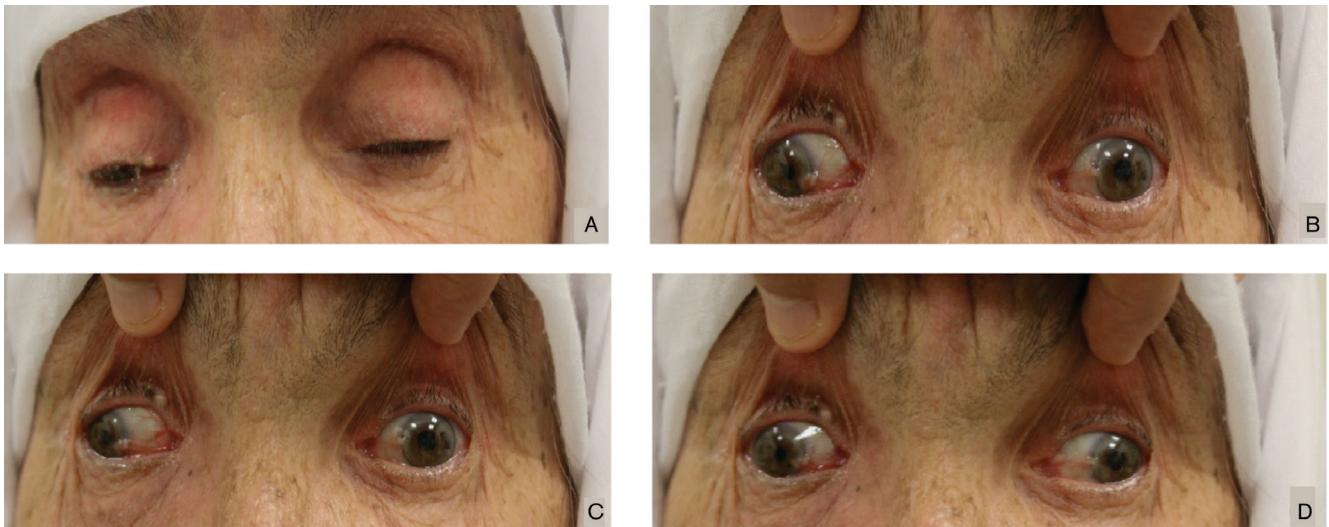
Tartışma

MHL Hodgkin dışı lenfomanın çok agresif bir alt türüdür ve klinik, biyolojik ve genetik özellikleriyle lenfomaların arasında özel bir yere sahiptir. Olguların yaklaşık %70'i hastalığın ileri evrelerinde teşhis edilir ve çoğu olgu nispeten agresif bir seyir izler. Ortalama sağkalım süresi 3 ile 7 yıl arasındadır. Bu hastalık, agresif yapısının yanı sıra tıbbi tedaviye cevap vermediği için iyileştirilemez olarak kabul edilir.²

MHL genellikle lenf düğümleri, dalak ve kemik iliğini tutar. Ekstranodal tutulum bölgeleri ise gastrointestinal kanal ve Waldeyer halkasıdır. Çoğu zaman yukarıda anılan organlar diffüz olarak tutulur ve hastalık genellikle ileri evrelerde teşhis edilir. Meme, akciğerler, yumuşak doku, tükürük bezleri ve göz çukurunda tutulum görülebilir. MSS tutulumu sıklıkla nükseden hastalarda görülür ve ilk prezentasyonda görülmesi nadirdir.³

Cheah ve ark.⁴ bugüne kadar bildirilmiş MSS tutulumu olan en büyük MHL olgu serisini sunmuştur. Bu çalışmada MSS tutulumunun toplam insidansı %4,1 ve tanı anından MSS tutulumunun %0,9 oranında görülmüştür. MSS tutulumunun en sık görülen klinik belirtileri arasında kafa içi basıncı artışı veya menenjiyal infiltrasyon ile ilgili belirti ve semptomlar sayılabilir. Bunlar daha çok mental durum değişiklikleri, baş ağrısı, kranial sinir felci ve diplopi ile kendini gösterir. Başvuru anındaki semptomlar farklılık gösterse de MSS tutulumu olan 57 MHL hastasının %20'sinde oküler bulgular izlenmiştir.^{4,5}

Yetmiş iki yaşında kadın MHL olgumuzda kısmen bilateral üçüncü, dördüncü ve altıncı sinir felci mevcuttu. Hodgkin dışı lenfomada blefaropitoz ve göz hareketlerinde kısıtlılık bazı nadir olgularda bildirilmiş olsa da, bildiğimiz kadarıyla, bizim olgumuz bilateral oftalmopleji ve blefaropitoz ile başvuran ilk MHL olgusudur ve oftalmopleji ile MSS tutulumu gösteren ve görüntüleme yöntemleri sonuç alınamayan literatürdeki ikinci MHL olgusudur.^{6,7,8}



Şekil 1. A) Bilateral tam pitoz ve B) primer bakış pozisyonunda sağ ekzotropya. C, D) Hafif abdüksiyon dışında her iki gözde de yaklaşık tam oftalmopleji

Then ve Patel⁸ lenfoma teşhisi konduktan iki ay sonra akut başlangıçlı çift görme, gözlerde çarpık kayma, sol gözde pitoz, sağ horizontal bakış felci, yüzün sağında sarkma, dizartri ve disfaji ile hastaneye başvurarak evre 4A Kappa sınırlı B hücreli MHL tanısı konan 65 yaşında kadın olguyu sundular. Bu hastanın göz çukuru bilgisayarlı tomografisi ve beyin MRG'si olağandı. Ancak, bizim hastamıza benzer şekilde, lomber ponksiyonda ileri lenfositik pleositoz vardı ve beyin omurilik sıvısı sitolojisinde mantle hücrelerinin varlığı görüldü.

MSS'deki infiltrasyonun derecesini ve parankimatöz mü yoksa menenjiyal mi olduğunu araştırmanın en iyi yolu MRG'dir.⁹ MRG olağan olan hastada oftalmopleji paraneoplastik ensefalomyelit ve leptomenenjiyal metastaz (lenfomatöz menenjit) nedeniyle meydana gelebilir.^{10,11}

Tekrarlayan MSS tutulumunun bir belirtisi olan neoplastik menenjit, metastatik hücrelerin beyin omurilik sıvısı ve meninklere infiltrasyonunun sonucunda ortaya çıkar. Lenfoma hastalarında neoplastik menenjit lenfomatöz menenjit olarak da adlandırılır. Lenfomatöz menenjit semptomları beyin-omurilik ekseninin herhangi bir seviyesindeki tutulumu yansıtabilir. Beyin-omurilik ekseninde meninkler (sinir sistemindeki organları kuşatan üç katmandan oluşan kılıf), beyin, omurilik ve beyin omurilik sıvısı yer alır.^{12,13} Beyin omurilik sıvısının analizi ile MSS infiltrasyonunu doğrulamak mümkün olmuştur. MSS tutulumu gelişen MHL hastalarının %86'sında beyin omurilik sıvısı sitolojisi ve %91'inde akış sitometrisi pozitifdir.^{4,14}

Akut tam bilateral oftalmoplejinin yaygın nedenleri arasında Miller Fisher sendromu, Guillain-Barre sendromu, arka dolaşım sistemi (beyin sapı) kökenli inme, myastenia gravis hastalığı, ilaç toksisitesi (örneğin, fenitoin), ve travma sayılabilir.¹⁵ Ani gelişen bilateral oftalmoplejinin nedenleri arasında MHL da eklenmelidir. Diğer B hücreli lenfoma olgularında olduğu gibi, kemoterapinin ardından görülen iyileşme erken kemoterapinin MHL ile ilişkili oftalmoplejiyi başarıyla tedavi edilebileceğine işaret etmektedir.

Etik

Hasta Onayı: Hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Yaran Koban, Hatice Özlece, Konsept: Yaran Koban, Hatice Özlece, Dizayn: Yaran Koban, Mustafa Koç, Veri Toplama veya İşleme: Yaran Koban, Hüseyin Çelik, Zeliha Yazar, Analiz veya Yorumlama: Yaran Koban, Mustafa Koç, Orhan Ayar, Ayşe Burcu, Literatür Arama: Mustafa Koç, Orhan Ayar, Yazan: Yaran Koban, Hatice Özlece, Orhan Ayar, Mustafa Koç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Dreyling M, Hiddemann W; European MCL Network. Current treatment standards and emerging strategies in mantle cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;542-551.
2. Swerdlow, SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
3. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemaster FB, Fayad LE, Rodriguez MA, Pro B, Younes A, McLaughlin P, Goy A, Sarris AH, Dang NH, Samaniego F, Brown HM, Gagneja HK, Cabanillas F. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2003;97:586-591.
4. Cheah CY, George A, Giné E, Chiappella A, Kluin-Nelemans HC, Jurczak W, Krawczyk K, Mocikova H, Klener P, Salek D, Walewski J, Szymczyk M, Smolej L, Auer RL, Ritchie DS, Arcaini L, Williams ME, Dreyling M, Seymour JF; European Mantle Cell Lymphoma Network. Central nervous system involvement mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Ann Oncol*. 2013;24:2119-2123.
5. Ferrer A, Bosch F, Villamor N, Rozman M, Graus F, Gutiérrez G, Mercadal S, Campo E, Rozman C, López-Guillermo A, Montserrat E. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2008;19:135-141.
6. Muzammil S, Kreze OD. Ophthalmoplegia with diffuse large B cell lymphoma: vital differential diagnosis. *J Int Med Res*. 2007;35:930-932.
7. Gupta V, Kumar M, Gupta SK. Ptosis: a rare presentation of Hodgkin lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36:163-165.
8. Then R, Patel M. Rare case of Central Nervous System invasion of Mantle Cell Lymphoma with serial negative magnetic resonances: Case report and Literature review. *Neurology*. 2015;84(Suppl 3):146.
9. Abdullah A, Elsamaty H, Patel Y, Chang J. CT and MRI findings with histopathologic correlation of a unique bilateral orbital mantle cell lymphoma in Grave's disease: a case report and brief review of literature. *J Neurological*. 2010;97:279-284.
10. Chang AK. Diplopia in a patient with carcinomatous meningitis: a case report and review of the literature. *J Emerg Med*. 2002;23:351-354.
11. Ascaso FJ, Torres M, Bergua JM, Alvarez R, Cristóbal JA. Progressive external ophthalmoplegia: a paraneoplastic manifestation of lymphoma. *Eur J Ophthalmol*. 2002;12:315-318.
12. Ahluwalia MS, Wallace PK, Peereboom DM. Flow cytometry as a diagnostic tool in lymphomatous or leukemic meningitis: ready for prime time? *Cancer*. 2012;118:1747-1753.
13. Finelli PE, Lesser RL. Neuro-ophthalmic presentation of non-Hodgkins lymphoma. *Neurology*. 1997;48:784-785.
14. Gill S, Herbert KE, Miles Prince H, Wolf MM, Wirth A, Ryan G, Carney DA, Ritchie DS, Davies JM, Seymour JF. Mantle cell lymphoma with central nervous system involvement: frequency and clinical features. *Br J Haematol*. 2009;147:83-88.
15. Keane JR. Acute bilateral ophthalmoplegia: 60 cases. *Neurology*. 1986;36:279-281.