



Hodgkin Lenfomanın Nadir Klinik Bulgusu: Göz Tutulumu

Rare Clinical Sign of Hodgkin's Lymphoma: Ocular Involvement

Ziya Ayhan*, Revan Yıldırım Karabağ**, İnci Alacacıoğlu***, Süleyman Kaynak*, Nilüfer Koçak*

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Manisa Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Manisa, Türkiye

***Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

On dokuz yaşında sol gözde görme azalması fark eden kadın hastanın her iki gözünde non-granülatöz ön üveit, sol gözünde vitritis ve maküler ödem tespit edildi. Etiyolojiye yönelik yapılan kontrastlı bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde saptanan patolojik mediastinal lenf nodu biyopsi sonucu nodüler sklerozan ve karma hücreli klasik tip Hodgkin lenfoma (HL) ile uyumlu olarak geldi. Adriablastin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin protokolü ile kemoterapi tedavisi alan hastada oküler bulgular tamamen düzeldi. Bu olgu sunumuyla üveit, vaskülit gibi oküler enflamatuvar patolojisi olan hastalarda ayırıcı tanıda HL'nin hatırlanması gerektiği vurgulanarak, HL ve oküler bulgular arasındaki ilişki tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Anterior üveit, Hodgkin lenfoma, maküler ödem, posterior üveit

Abstract

Bilateral non-granulomatous anterior uveitis with left vitritis and macular edema were detected in a 19-year-old woman presenting with blurred vision in her left eye. Light microscopic study of the pathologic mediastinal lymph node that was detected via contrast computed tomography imaging during etiologic study revealed nodular sclerosing and mixed cellularity Hodgkin's lymphoma (HL). Ocular findings completely resolved with adriablastin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine chemotherapy treatment. Herein, it is emphasized that HL should be remembered as one of the differential diagnoses in patients with ocular inflammatory pathologies such as uveitis and vasculitis. The ocular findings of HL are discussed.

Keywords: Anterior uveitis, Hodgkin's lymphoma, macular edema, posterior uveitis

Giriş

Hodgkin lenfoma (HL), lenfoid dokulardan köken alan bir hastalıktır ve tüm kanserlerin %1'den azını oluşturmaktadır.¹ Lenf nodlarının vücuttaki yaygın yerleşiminden dolayı lenfomalarda farklı bölgelerde tutulumlar görülebilmektedir.² Bu hem tanıda güçlüklerle hem de tedavide gecikmeye neden olabilmektedir.

Göz tutulumu HL'ye oranla non-HL'lerde daha sık görülmektedir.³ HL'de göz tutulumu birçok yayınla raporlanmış olmakla beraber, daha çok HL tanısı konulduktan sonra görüldüğü bildirilmektedir.^{4,5,6} Nadir de olsa oküler semptomlarla gelip HL tanısı konulan hastalar da mevcuttur.^{7,8}

Bu olgu sunumunda, 19 yaşında görme azalması şikayeti ile başvuran ve tetkikleri sonucunda HL tanısı alan bir olgu tartışılmış olup; HL'nin oküler bulgular ile ilişkisi, literatür bilgilerinin ışığında irdelenmiş ve duruma farkındalığın artırılması amaçlanmıştır.

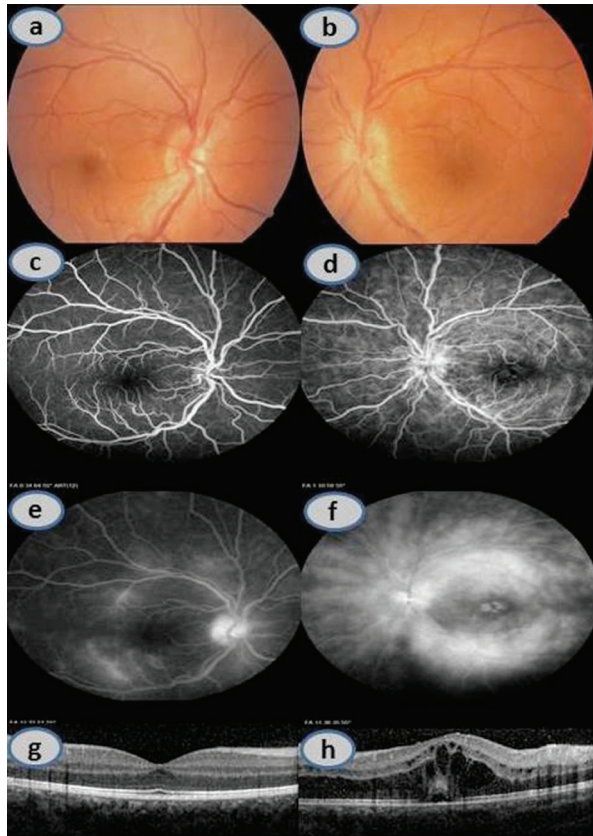
Olgu Sunumu

On dokuz yaşında kadın hasta, Ocak 2012 tarihinde sol gözde görmeye azalma şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Hastanın sol gözde görme azalması şikayetin altı aydır olduğu, ilk kez bir hafta önce dış merkezde özel bir göz polikliniğine başvurduğu ve üveit tanısı ile kliniğimize yönlendirilmiş olduğu öğrenildi. Hastanın yapılan oftalmolojik muayenesinde düzeltilmiş en iyi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nilüfer Koçak, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 505 525 21 43 E-posta: nkocak@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 21.01.2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 11.06.2015

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

görme keskinliği (DEİGK) sağ gözde 10/10 (0,0 logMAR), solda 2/10 (0,7 logMAR) düzeyindeydi. Biyomikroskopik muayenede sol gözde daha yoğun olmak üzere her iki gözde non-granümatöz keratik presipitatlar ve 2+ tındal tespit edildi. Sağ göz fundus muayenesi doğal bulunurken, sol gözde maküla ödemi ve +++ vitritis mevcuttu ancak vitreusta bulanıklık yoktu (Şekil 1a ve 1b). Floresein anjiyografide her iki gözde optik diskten çıkan vasküler arkadlarda yaygın sızıntı ile sol gözde maküla ödemi vardı (Şekil 1c, 1d, 1e ve 1f). Optik kohrens tomografi kesitlerinde sağ maküla normal, sol gözde yoğun kistoid maküla ödemi tespit edildi (Şekil 1g ve 1h). Hastanın bilinen sistemik herhangi bir hastalığının olmadığı, ancak son altı aydır bitkisel ilaç kullanarak 10 kg verdiği, çabuk yorulduğu, 1,5 aydır ayak tabanında uyuşma şikayetleri olduğu öğrenildi. Hastaya %1 prednisolon asetat saat başı ve %1 siklopentolat HCl günde 3 kez olmak üzere topikal tedavi başlandı. Hasta etiyolojik araştırma ve tedavi için kliniğimize yatırıldı. Behçet hastalığı ayırıcı tanısı için yapılan dermatolojik muayene ve testleri normal bulunurken yapılan nörolojik muayene ve tetkikleri sonucunda beyin manyetik



Şekil 1. Ocak 2012, renkli fundus fotoğrafı, OD normal (a), OS optik disk sınırları silik ve maküla ödemi izlenmekte (b). Floresein anjiyografide erken dönemde OD normal görünümde (c), OS disk ve makülada sızıntı izlenmekte (d). Geç fazda OD disk ve arkadların çevresinde sızıntı (e), OS disk ve arkadların çevresinde yaygın sızıntı ile maküla ödemi (f) belirgin olarak izlenmekte. Optik kohrens tomografide OD normal (g) görünümde, OS maküla ödemi (h) görülmekte
OD: Sağ göz, OS: Sol göz

rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinde sınırdaki Chiari malformasyonu dışında patoloji saptanmadı. Difüzyon beyin MRG ve orbita MRG sonucu normal sınırlarda olan hastanın yapılan elektromiyografi testinde ılımlı duyuşal nöropati dışında patoloji tespit edilmedi. Romatolojik muayene ve immünolojik testlerde, sedimentasyon yüksekliği (48 mm/saat) ve lökositoz dışında herhangi bir patoloji saptanmadı. Etiyolojiye yönelik yapılan göğüs hastalıkları konsültasyonu sonrasında istenen kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografisi sonucunda mediastinal patolojik boyutlu lenf nodları tespit edildi. Lenfoproliferatif hastalık açısından hematoloji tarafından değerlendirilen hastaya eksizyonel lenf bezi biyopsisi önerildi. Periferik yaymada atipik hücre izlenmedi. Mediastinal lenf nodu eksizyonunun patoloji incelemesi klasik nodüler sklerozan ve karma hücreli tip HL ile uyumlu olarak değerlendirildi. Evre 3B HL tanısı ile altı kür adriablastin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin (ABVD) tedavisi planlanan hasta ileri tetkik ve tedavi için hematoloji bölümüne devredildi.

Hastanın altı kür kemoterapi sonrası Nisan 2012 tarihinde yapılan oftalmolojik muayenesinde, DEİGK her iki gözde 10/10 (0,0 logMAR) düzeyindeydi. Biyomikroskopik muayenesinde ön üveit bulgularının tamamen düzeldiği görüldü. Fundus bakışında her iki gözde optik disk, maküla ve periferik retinanın doğal olduğu görüldü. Optik kohrens tomografide sol gözdeki maküla ödeminin tamamen düzeldiği izlendi (Şekil 2a, 2b, 2c ve 2d). Ayrıca hastada kemoterapi sonrası HL açısından da tam remisyon elde edildi. Hastanın Şubat 2015 tarihine kadar olan izlemlerinde göz bulguları ve HL açısından nüks saptanmadı.

Tartışma

Hodgkin lenfoma, 15-34 yaşları arası ve 55 yaşından büyük kişilerde görülmektedir.¹ Hodgkin lenfomanın çocukluk çağı formunun ailedeki kişi sayısı arttıkça ve sosyoekonomik durum azaldıkça artmaya eğilimli olduğu, oysa erişkinlerdeki formunun ise tam tersine endüstrileşmiş ülkelerde yüksek sosyoekonomik durum ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir.⁹ Hodgkin lenfoma, tüm yaşlarda erkeklerde daha sık görülmekle birlikte nodüler



Şekil 2. Nisan 2012 tarihinde hastaya ait normal renkli fundus fotoğrafı (a, b) ve optik kohrens tomografi görüntüleri (c, d)

sklerozan tip kadınlarda daha sık görülmektedir.⁹ Diğer kanser hastalıklarının çoğundan farklı olarak HL kür sağlanabilir hastalıklardan birisidir ve tedavisi genellikle radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonlarıyla yapılmaktadır.¹⁰ Lenfomalarda intraoküler tutulumunun nadir görülmesi, spesifik olmayan bulgular vermesi ve enflamatuvar süreçlerle maskelenebilmesi nedeni ile tanı gecikebilmektedir. Bu nedenle üveit, vaskülit gibi oküler enflamatuvar patolojilerde HL ayırıcı tanıda her zaman akılda tutulmalıdır.

Hodgkin lenfomada oküler tutulum değişik mekanizmalarla olmaktadır. Bunlar; koroid ve retinanın direkt lenfomatöz ya da metastatik tutulumu, paraneoplastik vaskülit, HL tedavisinin veya immünsüpresyonun neden olduğu iyatrojenik komplikasyonlardır.^{5,6,7,11} Bu hastalarda oküler yapılar infiltrasyon, retinada periflebit, fokal koryoretinit odakları, vitritis, papil ödem, eksudatif retina dekolmanı, yumuşak eksudalar, retinal kanamalar, nekrozitan retinit, periferik retinada eksudalar, retinal beyaz noktalar görülebilmektedir.^{3,12} Towler ve ark.⁸ ikisi posterior üveit sonrasında HL tanısı konulan, ikiside HL tanısı olan ve posterior üveit bulguları tespit edilen dört olguyu tartıştıkları çalışmada iki grup arasında oküler lezyonların tipi açısından farklılık görmediklerini belirtmişlerdir. Mateo-Montoya ve ark.¹² maküler ödem, papillit, retinada arka kutup ve ekvatoryal bölgede beyaz noktalar saptadıkları hastada etiyoolojiye yönelik sistemik araştırma yapmışlar ve HL tanısı alan hastanın kemoterapi ve radyoterapi tedavisi sonrası göz bulgularının tamamen düzeldiğini belirtmişlerdir. Bizim olgumuzda HL'nin ilk klinik bulgusu olarak hem non-granülatöz anterior üveit hem de vitritis ile beraber maküla ödemi tespit edildi.

Hodgkin lenfomalarda granülatöz enflamasyon olduğu bilinmektedir.⁸ Bu granülatöz reaksiyonun kesin kaynağı bilinmemekle birlikte, altta yatan bir viral enfeksiyon sonrasında olan doku yanıtına vücudun reaksiyonu olabileceği düşünülmektedir. Epstein-Barr virüsünün (EBV) geç gen ürünlerinin lenfomatogenezi etkilediği ve HL'nin agresif subtipleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.¹³ Ancak bizim olgumuzda da tespit edilen nodüler sklerozan tip HL, EBV ile bağlantılı geç membran proteini ile en az ilişkili alt grup olarak bulunmuştur.¹⁴ Ayrıca HL hastalarında görülen makrofaj, epitelioid hücre ve lenfositlerden oluşan anterior üveitin bu granülatöz reaksiyonla ilişkili olabileceği belirtilmiştir.⁴ Barkana ve ark.¹⁵ atipik granülatöz keratokonjonktivit tespit ettikleri 19 yaşındaki hastada, inguinal lenf nodu biopsisi sonucunda HL tanısı konulduğunu bildirmiştir.

Towler ve ark.⁸ oküler enflamasyonun kemoterapi tedavisi sonrası tam bir remisyona ulaşabileceğini belirtmişlerdir. Yazarlar bu durumun hem kemoterapinin oküler enflamatuvar yanıtı baskılamasına, hem de malign hücrelerin yok edilmesine bağlı malign hücrelerin oluşturduğu enflamatuvar uyarının durmasına bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Bizim hastamızda da evre 3B HL tanısı ile uygulanan altı kür ABVD tedavisi sonrası HL'de tam remisyon elde edilip, göz bulgularının tümüyle düzeldiği görüldü.

Sonuç

Sonuç olarak, bu olgu ile üveit, vaskülit gibi oküler bulguları olan hastalarda potansiyel malign lezyonlar açısından dikkatli olunması gerektiği, bunların hayati tehlike yaratabilecek sistemik bir hastalığın habercisi olabileceği ve gerekli durumlarda sistemik araştırmanın tanı ve tedavideki önemi vurgulanmaktadır.

Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır. Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışındaki kişilerce değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Nilüfer Koçak, İnci Alacacioğlu, Konsept: Nilüfer Koçak, Dizayn: Nilüfer Koçak, Veri Toplama veya İşleme: Ziya Ayhan, Revan Yıldırım Karabağ, Analiz veya Yorumlama: Nilüfer Koçak, Süleyman Kaynak, Literatür Arama: Ziya Ayhan, Revan Yıldırım Karabağ, Yazan: Ziya Ayhan, Nilüfer Koçak, İnci Alacacioğlu.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Knowles MD. Neoplastic hematopathology (2nd ed). New York; Lippincott Williams & Wilkins; 2001:610-680.
- Young GA. Lymphoma at uncommon sites. *Hematol Oncol.* 1999;17:53-83.
- Şimşek HC, Akkoyun İ, Yılmaz G. Hematolojik Hastalıklarda Göz Bulguları. *Retina-Vitreus.* 2014;22:85-92.
- Mosteller MW, Margo CE, Hesse RJ. Hodgkin's disease and granulomatous uveitis. *Ann Ophthalmol.* 1985;17:787-790.
- Primbs GB, Monsees WE, Irvine AR Jr. Intraocular Hodgkin's disease. *Arch Ophthalmol.* 1961;66:477-482.
- Brihaye-van Geertruyden M. Retinal lesions in Hodgkin's disease. *AMA Arch Ophthalmol.* 1956;56:94-99.
- Barr CC, Joondeph HC. Retinal periphlebitis as the initial clinical finding in a patient with Hodgkin's disease. *Retina.* 1983;3:253-257.
- Towler H, de la Fuente M, Lightman S. Posterior uveitis in Hodgkin's disease. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1999;27:326-330.
- Thomas RK, Re D, Zander T, Wolf J, Diehl V. Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2002;13:147-152.
- Şeker M, Mengi A, Bilici A, Ustaaloğlu BB, Kefeli U, Özşeker NI, Mayadağlı A, Salepci T, Gümüş M. Hodgkin lenfoma olgularının retrospektif değerlendirilmesi ve prognostik faktörlerin saptanması. *Turk J Oncol.* 2011;26:108-114.
- Sacks EL, Donaldson SS, Gordon J, Dorfman RF. Epithelioid granulomas associated with Hodgkin's disease: clinical correlation in 55 previously untreated patients. *Cancer* 1978;41:562-567.
- Mateo-Montoya A, Bonnel S, Wolff B, Héron E, Sahel JA. White dots in the eye fundus revealing Hodgkin's lymphoma. *Eye (Lond).* 2010;24:934-937.
- Pallesen G, Hamilton-Dutoit SJ, Rowe M, Young LS. Expression of Epstein-Barr virus latent gene products in tumour cells of Hodgkin's disease. *Lancet.* 1991;337:320-322.
- O'Grady J, Stewart S, Elton RA, Krajewski AS. Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease and site of origin of tumour. *Lancet.* 1994;343:265-266.
- Barkana Y, Zadok D, Herbert M, Kornberg A, Nemet P. Granulomatous keratoconjunctivitis as a manifestation of Hodgkin lymphoma. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:796-797.