



İntraoküler Lenfoma Tanısındaki Zorluklar

Challenges in the Diagnosis of Intraocular Lymphoma

İD Mahmut Kaya*, İD Ferit Hakan Öner*, İD Banu Lebe**, İD Sermin Özkal**, İD Süleyman Men***, İD Ali Osman Saatci*

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

**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

***Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

İntraoküler lenfomalar, çok çeşitli klinik belirtiler gösteren nadir malignitelerdendir. Hastalığın sinsi başlangıcı, üveit antitelerini taklit etmesi ve başlangıçta steroidlere kısmi yanıt vermesi nedeniyle ayırıcı tanı oldukça güç olabilmektedir. İntraoküler lenfoma tanısında en önemli nokta hastalıktan şüphelenmektir. Multi-modal gözdibi görüntüleme yöntemleri ile günümüzde hastalık bulgularının saptanma olasılığı göreceli olarak kolaylaşmıştır. Bu olgu serisinde, 70 ve 71 yaşlarında iki kadın ile 72 yaşında bir erkek hastanın tanısında izlenen yol ve yöntemler sıralanarak olgulardaki multi-modal görüntüleme özellikleri detaylı olarak tanımlanmıştır. Üç olgumuzda da ilk göz muayenesinde bilateral göz tutulumu mevcutken 2 olguda hastalık başlangıçta göz tutulumu ile 1 olguda ise kalp tutulumundan 7 yıl sonra göz tutulumu ile tanımlanmıştır. Kesin diffüz büyük B-hücreli lenfoma tanısı 1 olguda retina biyopsisi, 1 olguda konjonktival biyopsi ve diğer olguda ise stereotaktik beyin biyopsi ile konulmuştur. İntraoküler lenfoma multidisipliner yaklaşımla tanı ve tedavisi yapılan bir antite olup, bu olgu serisi ile deneyimlerimiz paylaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Göz, konjonktiva, lenfoma, optik koherens tomografi, optik koherens tomografi anjiyografi, retina, retina biyopsisi

Abstract

Intraocular lymphomas are among the rare malignancies that present with a wide variety of clinical manifestations. Differential diagnosis can be very troublesome due to its mimicking nature, insidious disease onset, and partial treatment response to steroids. The most important step in diagnosis is a high index of suspicion. Signs of the disease are now easier to detect using multimodal imaging techniques. In this case series, we reviewed the clinical characteristics of two women aged 70 and 71 years and a 72-year-old man with intraocular lymphoma and described their multimodal imaging findings in detail. Bilateral eye involvement was present in all three cases at our first ophthalmological examination. While the disease first presented with ocular involvement in two of the three cases, ocular involvement was detected seven years after initial heart involvement in one patient. All three patients had diffuse large B-cell lymphomas (one diagnosed with retinal biopsy, one with conjunctival biopsy, and the remaining with stereotactic brain biopsy). Intraocular lymphoma should be diagnosed and treated using a multidisciplinary approach, and we share our experience in this case series.

Keywords: Eye, conjunctiva, lymphoma, optical coherence tomography, optical coherence tomography angiography, retina, retinal biopsy

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ali Osman Saatci, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: osman.saatci@deu.edu.tr **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-6848-7239

Geliş Tarihi/Received: 23.07.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 03.05.2021

Cite this article as: Kaya M, Öner FH, Lebe B, Özkal S, Men S, Saatci AO. Challenges in the Diagnosis of Intraocular Lymphoma.

Turk J Ophthalmol 2021;51:317-325

©Telif Hakkı 2021 Türk Oftalmoloji Derneği

Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

İntraoküler lenfoma, primer veya sistemik (metastatik) lenfomaya sekonder olarak görülen tümörleri kapsayan genel bir tanım olup primer tip; primer vitreoretinal lenfoma ve primer uveal lenfomayı kapsamaktadır. Primer vitreoretinal lenfoma, santral sinir sistemi (SSS) tutulumuyla birlikte ya da ondan bağımsız gelişen malignite potansiyeli yüksek bir non-Hodgkin lenfoma çeşitidir. Sekonder tip ise sistemik lenfomaların koroidi invaze etmesi sonucu görülür.^{1,2,3} İntraoküler lenfomalar, tüm intraoküler tümörlerin %1'inden daha azını ve ektranodal lenfomaların %1-2'sini oluşturmaktadır.^{4,5,6,7} Primer intraoküler lenfomaların büyük çoğunluğu primer santral sinir sistemini tutan Hodgkin-dışı ve diffüz B-hücreli lenfomalar olup hastaların ancak %60-80'ninde SSS tutulumu görülmektedir.⁸ İntraoküler lenfomada dört organ tutulum paterni bildirilmiştir: (1) oküler tutulum-santral sinir sistem birlikteliği (%61), (2) sadece intraoküler tutulum (%17), (3) oküler ve iç organ tutulum birlikteliği (%17) ve (4) hem oküler, hem iç organ ve hem de SSS birlikteliği (%5).^{9,10}

Hastaların büyük çoğunluğu, orta yaş veya üstü (50-70 yaş) hastalardan oluşmaktadır. Kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 2 kat daha fazla görülmektedir.⁴ Hastaların yaklaşık %30'unda sadece bir gözde tutulum görülürken, tanı kesinleştiği esnada %80-90'ında bilateral tutulum saptanmaktadır.^{6,7} Hastaların ölüm riski 12-36 aylık takiplerde %9-81'dir. Beş yıllık sağkalım oranı ise %5'ten az olup tümör nüksü genellikle tanıdan sonraki ilk üç yıl içinde gerçekleşmektedir.^{4,6,7}

İntraoküler lenfomalar, hemen daima tanı ve tedavi aşamalarında oftalmologlara ciddi zorluk yaratmaktadır. Klasik olarak "üveit maskeli sendrom" olarak adlandırılan bu klinik antite yetişkin veya yaşlı hastalarda kronik üveitleri taklit edebilmektedir. Birçok üveit antitesinin aksine yaşamsal tehlike de söz konusu olduğu için erken tanı çok önemlidir.

Bu olgu serisinde, klinik olarak intraoküler lenfoma tanısından şüphelenilen ve oküler biyopsi sonucu kesin tanı alan 2 olguyla, kardiak kökenli lenfomanın yıllar sonra göz tutulumu ile prezente olduğu 1 olgunun başvuru anındaki klinik özellikleri, multi-modal görüntüleri ile takipteki klinik seyir ve prognozları irdelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Retina Birimi'ne Aralık 2017-Mart 2020 tarihleri arasında görme bulanıklığı, görme keskinliğinde azalma ve uçuşma şikayetleriyle başvuran 3 olgu sunulmuştur. Hastaların yapılan oküler muayeneleri ve sistemik tetkikleri ışığında oküler lenfomadan şüphelenilmiş ve kesin tanıları biyopsi sonucu histopatolojik olarak konulmuştur. Histopatolojik olarak diffüz B-hücreli non-Hodgkin lenfoma tanısı konulan 3 olgunun dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir.

Olgu 1

Yetmiş bir yaşında kadın hasta, sol gözünde görme azlığı ve uçuşma şikayeti ile başvurdu. Sekiz ay önce her iki gözünden

sorunsuz katarakt ameliyatı geçiren hastanın, sol gözündeki şikayetin 4 gün önce başladığı ve sağ gözünde de 2 ay önce görme kaybı olduğu öğrenildi. Hastanın sistemik sorgulamasında 12 yıldır sistemik hipertansiyonu ve 4 yıldır da orta derecede kalp yetmezliğinin olduğu öğrenildi. Hastanın kanser öyküsü bulunmamakta idi.

En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK); sağ gözde ışık algısı negatif olup sol gözde 0,4 idi. Ön segment muayenesinde her iki göz psödotakik olup ön kamarada +2 hücre ve ön vitreusda ise +1 hücre vardı. Göz içi basınçları her iki gözde normal sınırlarda idi. Dilate fundus muayenesinde, sağ gözde yoğun vitritis, vitreus kondansasyonu ve maküla alanında arkuatlara kadar uzanan, sınırları belirsiz, retina altı ve içine yayılan kabarık, intraretinal hemorajinin de eşlik ettiği sarı-krem renkli lezyon izlendi (Resim 1A). Sol gözde ise alt damar arkuatta tek bir büyük lezyon izlenmekle birlikte, temporal alanda retina pigment epiteli (RPE) altında, sınırları belirsiz krem renginde çok sayıda birikimler görüldü (Resim 1B, C). Hastanın floresean anjiyografisinde (FA) sağ gözde lezyon alanında erken fazda başlayıp geç dönemde yoğunlaşan görelî lokalize sızıntı izlenirken (Resim 1D), sol gözde ise maküla ve temporal alanda erken ve geç fazda hipofloresans odaklar ve temporaldeki odaklardan geç dönemde hafif sızıntı izlendi (Resim 1E, G). Swept-source optik koherens tomografide (SS-OKT) sağ gözden görüntü alınamadı, sol gözde ise dış retinal tabakaların bütünlüğünde bozulma, çoklu küçük pigment epitel dekolmanları (PED) ve temporal alanda RPE altında lenfositik infiltrasyon olabileceği düşünülen hiperreflektif lezyon ve gerisinde gölgelenme izlenmekte idi (Resim 1C). SS-OKT anjiyografi görüntülenmesinde; sağ gözden görüntü alınamadı, sol gözde ise yüzeysel ve derin kapiller pleksuslarda minimal vasküler değişiklikler ve koriokapillaris tabakasında infiltrasyon ile ilişkili hiporeflektif alan şeklinde lezyon mevcut idi. Sol gözde hem SS-OKT anjiyografi hem de en face görüntülemelerde yüzeysel, derin, dış retina ve koriokapillaris tabakasına uyan bölgede makülayı içine alan inferotemporal alanda infiltratif lezyona ait geniş gölgelenme izlendi (Resim 2A-D). Hasta klinik olarak kronik endoftalmi ve intraoküler lenfoma ön tanıları ile kliniğimize yatırıldı. Sağ göze endoftalmi ve lenfoma ekartasyonu için pars plana vitrektomi yapıldı ve vitreus biyopsisi alındı. Vitreus polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) örneklerinden pozitif bulgu elde edilemedi. Sistemik enfeksiyöz nedenleri ekarte etmek için istenen tetkikleri negatif olarak saptandı [herpes simplex virüs immünoglobulin (Ig)M-IgG, *Toksoplasma* IgM/IgG, sitomegalovirüs IgM/IgG, *venereal disease research laboratory* (VDRL)/*rapid plasma reagin* (RPR), floresan treponemal antikor absorpsiyon (FTA-Abs), *Brusella*]. Tüberküloz ve sarkoidoz için göğüs hastalıkları konsültasyonu sonucunda sarkoidoz ve tüberküloz açısından pozitif bulguya rastlanmadı. Hastanın çekilen beyin manyetik rezonansında (MR), sağda bulbusta optik disk komşuluğunda kontrast tutan kitlesel lezyon dışında patoloji saptanmadı (Resim 2E). Hastanın tetkikleri devam ederken, kor vitrektomi yapılan sağ gözde komplike retina dekolmanı gelişti. Olguya sağ gözünde ışık hissinin olmaması ve komplike retina dekolmanı nedeni ile görme umudu verilmeden ve onamı alındıktan sonra

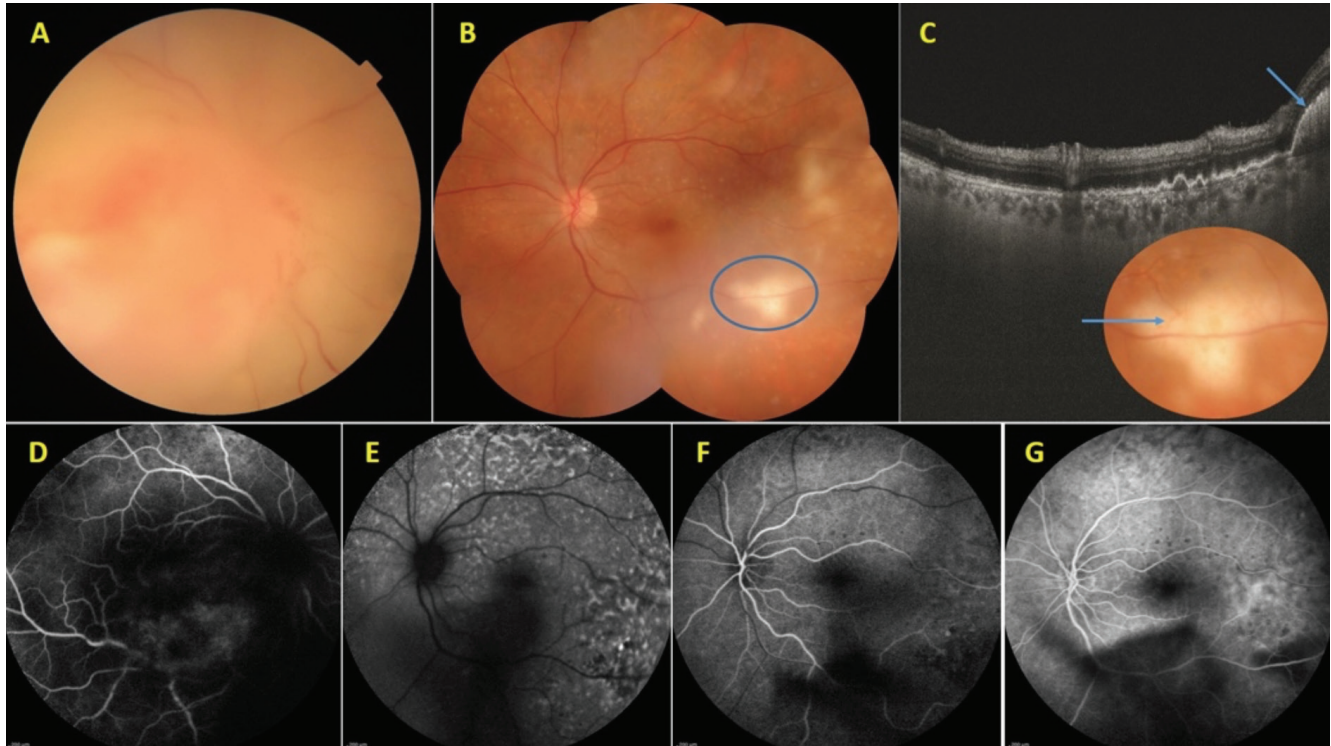
retina biyopsisi ve silikon eşliğinde vitreoretinal cerrahi yapıldı. Biyopsi örneğinin histopatolojik sonucu diffüz büyük B-hücreli lenfoma olarak rapor edildi (Resim 2F, G). Hastanın sağ göz optik sinir tutulumunun da olması nedeni ile hastanemizin hematoloji birimi tarafından sistemik kemoterapiye ilaveten 1 doz intratekal metotaksat uygulandı ve göz lezyonlarında gerileme gözlemlendi (Resim 3A, B). Ancak oküler şikayetleri ortaya çıktıktan yaklaşık 5 ay sonra hasta sistemik kemoterapi ile ilintili komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi.

Olgu 2

Yetmiş yaşında kadın hasta, her iki gözünde 4-5 aydır var olan ve son 1 ayda belirginleşen bulanık görme şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Hastanın dış merkezde yapılan beyin MR'sinde, herhangi bir patolojinin saptanmadığı öğrenildi. Olgunun kliniğimize başvurmadan önce başka bir merkezde 1 ay önce 32 mg/gün oral Prednol-L, topikal prednizolon ve nepafenak tedavisi başlanmış olduğu öğrenildi. Sistemik sorgulamada 8 yıldır insülin ile takipli diabetes mellitus mevcuttu. EİDGK; sağ gözde ışık hissi seviyesinde ve sol gözde 1 metreden parmak sayma seviyesinde idi. Biyomikroskopik ön segment muayenesinde sağ gözde üst-temporal bulber konjonktivada 3x4 mm nodüler kitle (Resim 4A), kemozis ve ön kamarada +2 hücre ve ön vitreusta +1 hücre mevcuttu, sol gözde ise psödo-faki, ön kamarada +1 hücre ve ön vitreusta +2 hücre saptandı. Göz içi basınçları normal sınırlarda idi. Dilate fundus muayenesinde sağ gözde yoğun vitritis, makülayı içine alan ve perifere uzanan

kitle ve eksudatif retina dekolmanı mevcuttu, sol gözde yoğun vitritis, makülayı tutan ve perifere doğru uzanan eksudatif retina dekolmanı, yer yer intraretinal hemorajiler ve büyük sarı-krem renkli multipl koroidit benzeri lezyonlar mevcut idi (Resim 4B). Hastanın FA'sında sağ gözde yoğun ortam opasitesinden görüntü alınamadı, sol gözde ise optik diskte hafif boyanma, maküla ve inferior alanda erken fazda başlayıp, geç fazda yoğunlaşan koroid lezyonlarından sızıntı izlendi. Spektral-domain optik koherens tomografide (SD-OKT) sağ gözden görüntü alınamadı, sol gözde ise retina dış katlarında lenfositik infiltrasyon olabileceği düşünülen hiperreflektif lezyon izlenmekte idi (Resim 4C).

Enfeksiyöz nedenleri ekarte etmek için istenen tetkikleri negatif olarak saptandı (herpes simplex virüs IgM-IgG, Toksoplasma IgM/IgG, sitomegalovirüs IgM/IgG, VDRL/RPR, FTA-Abs, Brusella). Tüberküloz ve sarkoidoz için göğüs hastalıkları konsültasyonu sonucunda sarkoidoz ve tüberküloz açısından pozitif bulguya rastlanmadı. Endojen endoftalmi ve intraoküler lenfoma ayırıcı tanısı için tanısal amaçlı, sağ göze 2 kez ve sol göze 1 kez vitrektomi yapılarak vitreus biyopsisi alındı. Biyopsi ile aynı seansta, enfeksiyöz endoftalmi ön tanısı ile intravitreal 1 mg/0,1 mL vankomisin, 2,25 mg/0,1 mL seftazidim ve 0,4 mg/0,1 mL deksametazon enjeksiyonları yapıldı. Direkt bakıda bakteri, maya veya hif gözlenmedi. Bakteri ve mantar kültüründe üreme saptanmadı. Lenfoma için yapılan sitolojik incelemede atipik hücre görülmedi ve PZR'de pozitif sonuç elde edilmedi. Hastanın yapılan pozitron emisyon



Resim 1. Olgu 1. Renkli fundus resminde; sağ gözde maküla alanını dolduran intraretinal ve subretinal sarı-krem renkli lenfoma infiltrasyonu ve yoğun vitritis (A), sol gözde maküla temporalinde çok odaklı retina pigment epiteli altında infiltratif olabileceği düşünülen lezyonlar (B-C, mavi oklar). Sağ göz floresein anjiyografide (FA) erken evrede başlayan ve geç dönemde yoğunlaşan bölgesel sızıntı (D), sol fundus otofloresansta çok odaklı hiperotofloresans noktalar (E) ve sol FA'da maküla ve temporal alanda erken ve geç dönemde hipofloresans odaklar (F-G)

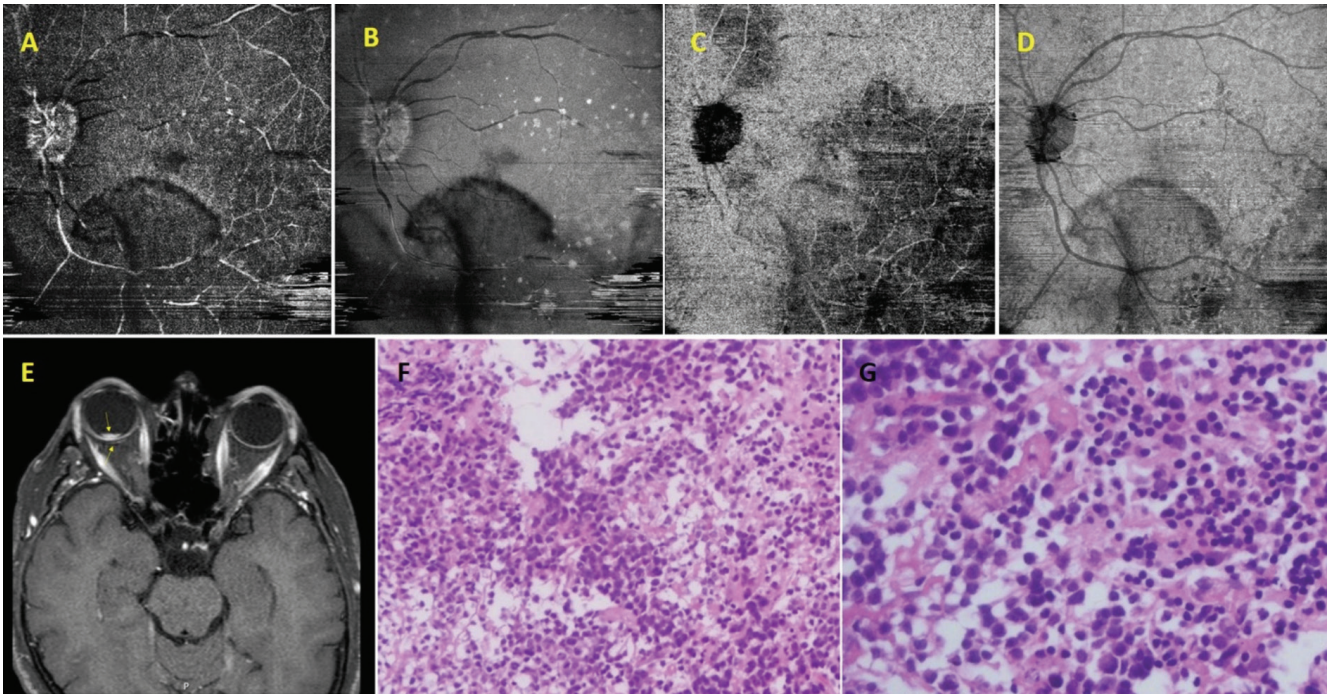
tomografisi çekiminde herhangi bir odak saptanmadı. Hastanın görsel şikayetlerinin artması üzerine sağ üst-temporal bulber konjonktivadaki nodüler kitleden tenon-konjonktival biyopsi alındı. Patoloji sonucu diffüz büyük B-hücreli lenfoma olarak rapor edildi (Resim 4D, E). Tanı konulduktan sonra sistemik tedaviye ilave olarak sağ göze 2 kez ve sol göze 1 kez olmak üzere intravitreal 400 mikrogram/0,1 mL metotraksat tedavisi uygulandı.

Histopatolojik tanıdan 1 ay sonra hastanın eşlik eden bilinç değişikliği, halsizlik, kusma ve baş ağrısı şikayetlerinin başlaması üzerine yapılan ikinci beyin MR'sinde yaygın SSS

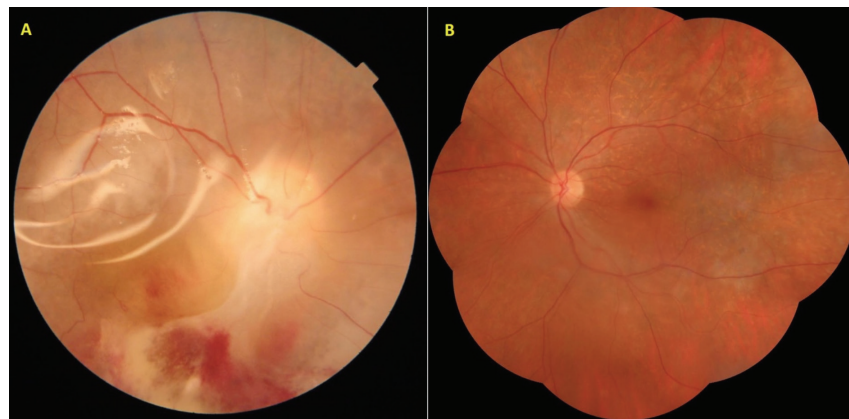
lenfoması tespit edildi. Hasta, oküler şikayetleri ortaya çıktıktan yaklaşık 12 ay sonra SSS lenfoması nedeniyle kaybedildi.

Olgu 3

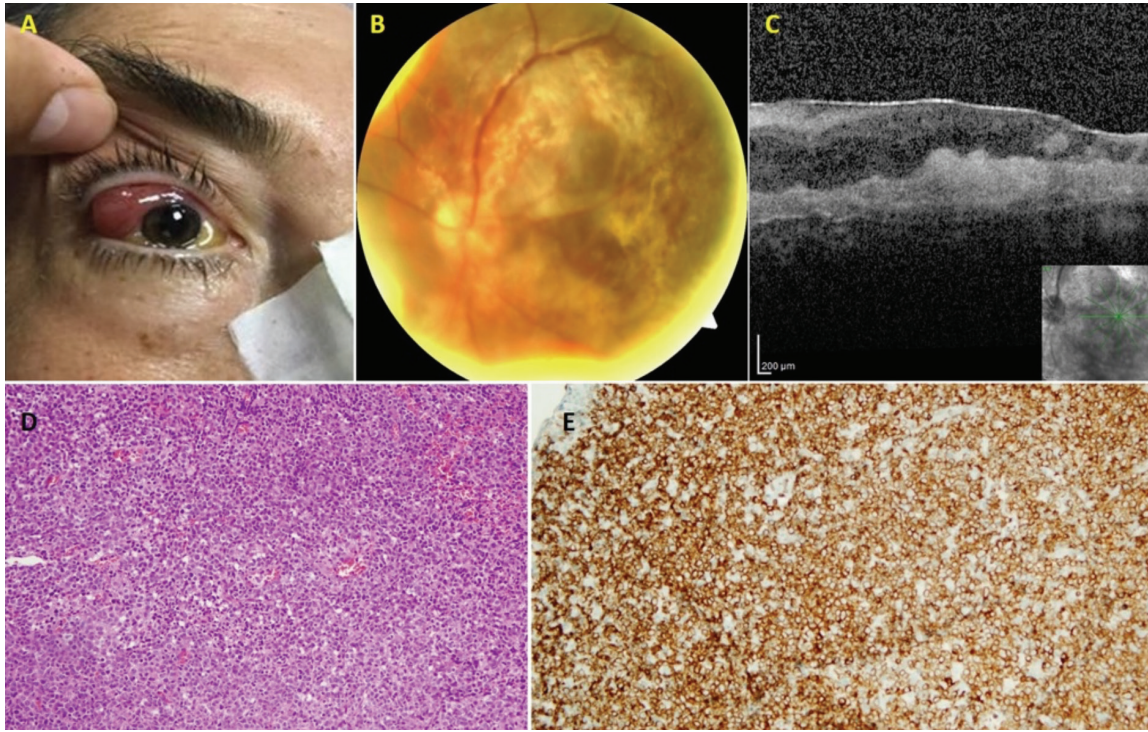
Yetmiş iki yaşında erkek hasta, sağ gözünde görme azlığı şikayeti ile kliniğimize müracaat etti. Özgeçmişinden 7 yıl önce kardiyak kökenli diffüz büyük B-hücreli lenfoma tanısı konulduğu öğrenildi. Kemoterapi ve kök hücre nakli tedavisi sonrası rutin kontrollerinde bir sorun olmadığı öğrenildi. Hastanın başvuru zamanında oftalmolojik muayenesinde; sağ EİDGK 1 metreden parmak sayma ve sol gözde ise 0,8 olarak saptandı. Biyomikroskopide bilateral 2+ nükleer skleroz dışında



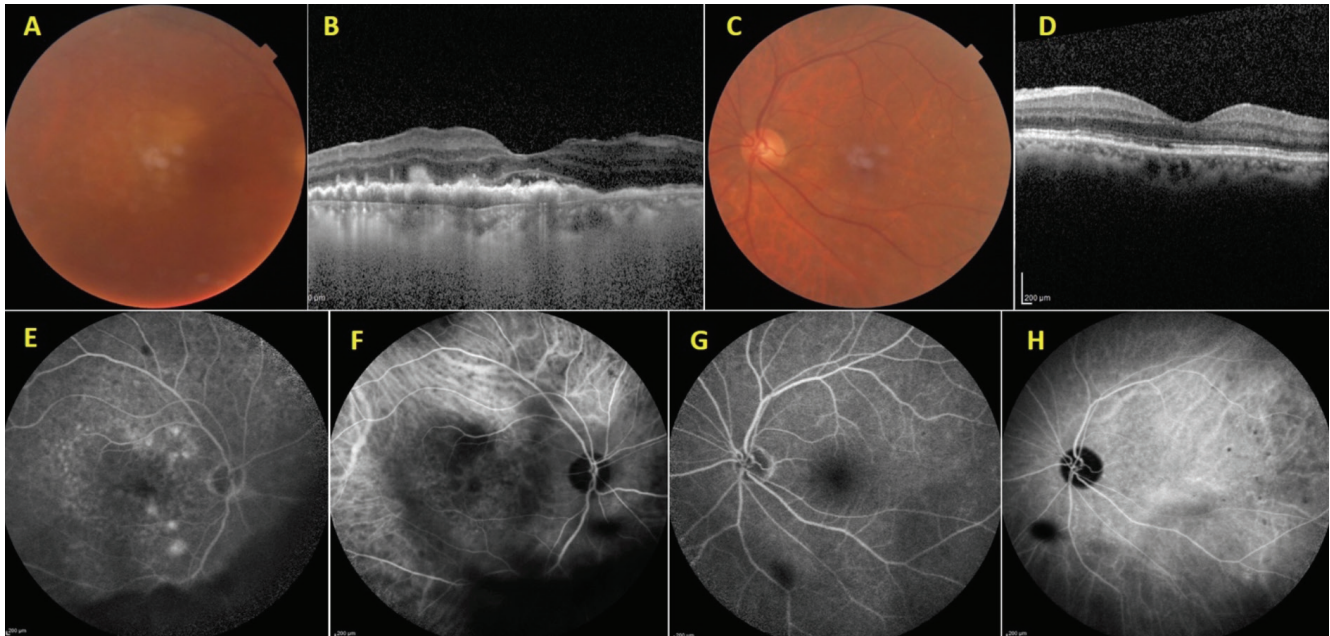
Resim 2. Olgu 1. Swept-source optik koherens tomografi anjiyografi (12x12 mm); derin kapiller pleksus ve uyumlu en face görüntülemelerde subretinal/intraretinal lenfositik infiltrasyona uyan maküla alanında yaklaşık 3 disk çapında hiporeflektif alan görünümü ve maküla alanında çok odaklı hiperreflektif noktalar mevcut (A-C). Koriokapillaris tabakasında ve uyumlu en face görüntülemelerde lenfositik infiltrasyonun daha geniş alanda hiporeflektif görünüme sahip olduğu ve çok odaklı hiporeflektif noktalar izlenmekte (B-D). Kraniyal manyetik rezonans görüntülemelerde sağ gözde arka kutupta optik disk komşuluğunda kontrast tutan kitle lezyonu (E, sarı oklar). Retina biyopsisi, atipik nükleustan oluşan yoğun büyük lenfoid hücrelerin infiltrasyonu [sağ göz, hematoxilen-eozin, x200 (F) ve x400 (G)]



Resim 3. Olgu 1. Tedavi altında hastanın renkli fundus resimlerinde sağ ve sol gözde kitlerde ve lezyon odaklarında gerileme olduğu gözlenmekte (A, B)



Resim 4. Olgu 2. Sağ göz biyomikroskopik bakıda üst-temporal alanda belirgin konjonktival lenfoma infiltrasyonu (A). Sol göz renkli fundus resminde maküla alanını dolduran ve damar arklarını aşan sarı-krem renkli lenfoid kitle (B). Sol göz spektral domain optik koherens tomografide lezyon alanından geçen kesitte retina dış katlarında lenfositik infiltrasyon olabileceği düşünülen hiperreflektif lezyon (C). Sağ üst-temporal bulbar konjonktivadaki nodüler kitleden yapılan tenon-konjonktival biyopside lamina propria yerleşmiş, konjonktiva epitelini de infiltre eden atipik lenfoid hücreler (D, hematoxilen-eozin x200). İmmünohistokimyasal olarak CD20 antikor boyanmada hücrelerin diffüz dağılımı izlenmektedir (E)



Resim 5. Olgu 3. Renkli fundus resminde; sağ gözde maküla temporalinde en büyüğü 2-3 disk çapında, çok odaklı sarı krem renkli intraretinal ve subretinal lenfoma infiltrasyonu ve hafif vitritis (A), sol gözde maküla temporalinde sınırları keskin çok odaklı drusen benzeri lezyonlar (C). Sağ göz spektral domain optik koherens tomografide (SD-OCT) koroidal, subretinal, retina dış katlarında yoğun lenfositik infiltrasyon olabileceği düşünülen hiperreflektif lezyon ve subretinal sıvı varlığı (B) ve sol göz SD-OCT'de retina pigment epitel ve elipsoid zon seviyesinde drusen benzeri lenfositik infiltrasyon olabileceği düşünülen hiperreflektif lezyon (D). Sağ ve sol gözde floresein anjiyografide geç dönemde hiper ve hipofloresans noktalar ve sızıntı (E-G). İndiyosiyanın yeşili anjiyografide sağ gözde daha yaygın ve sol gözde ise sadece temporal alanda hipofloresans noktalar (F-H)

patoloji saptanmadı. Göz içi basınçları sağ gözde 24 mmHg ve sol gözde 23 mmHg idi. Fundus muayenesinde sağ gözde vitreus bulanıklığı (+2 vitritis) ve maküla temporalinde subretinal, sınırları belirsiz sarı-krem renkli geniş koroidal lezyon izlendi, sol gözde ise arka kutupta druzen benzeri küçük beyaz noktalar gözlemlendi (Resim 5A, C). SD-OKT'de sağ gözde subretinal sıvı, dış retinal tabaka bütünlüğünde bozulma, çoklu minik PED'ler ve hiperekoinite izlendi, sol gözde ise druzen benzeri yapılar izlendi (Resim 5B,D). Hastanın FA'sında sağ gözde makülada erken fazda başlayıp geç dönemde yoğunlaşan çoklu sızıntılar izlenirken, sol gözde ise belirgin sızıntı izlenmedi (Resim 5E, G). İndosiyanin yeşili anjiyografi (İSYA) ile hastanın sağ gözünde maküla ve perifer retinada, sol gözünde ise temporal alanda sınırları belirgin hipofloresan alanlar gözlemlendi (Resim 5F, H). SS-OKT anjiyografi görüntülenmesinde; sağ gözde yüzeyel ve derin kapiller pleksuslarda minimal vasküler değişiklikler gözlemlendi, sol gözde ise patoloji saptanmadı. Sağ gözde hem SS-OKT anjiyografi hem de en face görüntülemelerde yüzeyel, derin, dış retina ve koriokapillaris tabakasına uyan bölgede maküla ve temporalinde lezyonlara ait geniş gölgelenme, sol gözde ise sadece koriokapillaris tabakasına uyan en face görüntülemelerde multipl hiperreflektif lezyonlar izlendi (Resim 6A-H).

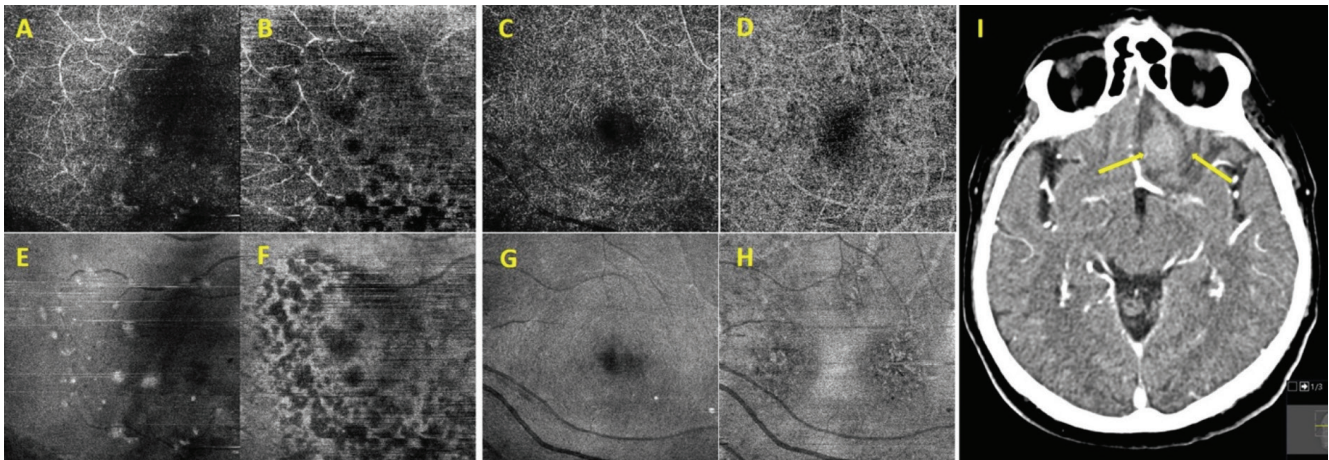
Olgunun çekilen kraniyal bilgisayarlı tomografisinde; aksiyal prekontrast ve postkontrast kesitlerde çevresinde vazojenik ödeme neden olan sol frontal lob girus rektustan kaynaklanan hiperdens kitle lezyonu izlendi (Resim 6I). Prekontrast incelemede lezyonun gri çevre ile izodens olması, post-kontrast incelemede homojen ve güçlü parlamanın lenfomatöz tutulum için tipik olarak düşünüldü. Hastanın kardiyak lenfoma için takipleri başka bir üniversite kliniğinde yapıldığından, hastanın isteği üzerine detaylı bir epikriz ile takipli olduğu kliniğe yönlendirildi. Hasta ile yapılan telefon görüşmesinde, beyindeki lezyondan beyin cerrahisi tarafından tanı amaçlı stereotaksik

beyin biyopsisi yapıldığı ve patoloji sonucunun lenfoma ile uyumlu olduğu öğrenildi.

Tartışma

Uluslararası Primer SSS Lenfoma Grubuna göre primer intraoküler lenfoma tanı özellikleri belirlenmiştir.¹¹ Bunlar; (a) hastaların büyük çoğunluğunun 50 yaş ve üstü olması, (b) ağrısız görme kaybı ve uçuşma (c) bilateral göz tutulumu, bazen başlangıçta monoküler tutulum, (d) farklı tiplerde keratik presipitat görülmesi, (e) nadir de olsa sklerit, psödohipopyon, hifema, anterior ve posterior sineşi görülmesidir. Hastalarda genellikle vitreus hücre infiltrasyonu gözlenir ve bunlar büyük hücreler olup ön vitreusta şerit halinde dizilimi karakteristiktir. Vitreusta kümelenmiş hücreler lenfoma şüphesini uyandırmaktadır; ancak snowbanking/kar kümesi, vitreus hemorajisi ve retina delikleri lenfomanın beklenen bulguları arasında bulunmamaktadır. Dış retina katlarında ya da RPE altında multifokal ve birleşme eğiliminde krem/sarı-beyaz renkli lezyonlar, leopar derisi görünümlü retina lezyonları, RPE atrofi ve fibrozis varlığı lenfoma şüphesini doğurmaktadır. Hastalığın ileri evrelerinde retinada hemoraji, retinal vaskülit, maküla ödemi, retina dekolmanı ve nekrotizan retinit görülebilmektedir.¹¹ Bu hastalarda anterior sineşi ve iris depigmentasyonu neredeyse hiç gelişmemektedir. Üç olgumuzda da Uluslararası Üveit Çalışma Grubu'nca (IUSG) özetlenen tanı özellikleri göz önünde bulunduruldu ve ilk başvuru muayenelerinde intraoküler lenfomadan şüphelenildi.

İntraoküler lenfomalar, çok çeşitli klinik belirtiler gösteren nadir malignitelerdir; bu nedenle ayırıcı tanısı oldukça zordur. Hastalığın sinsi başlangıcı, diğer üveit antitelerini taklit etmesi, başlangıçta steroidlere kısmi yanıt vermesi nedeniyle tanıda gecikme yaygındır. Bu hastalar çoğunlukla nedeni saptanamayan kronik üveit ve vitritis kliniği ile maskelenebilmektedir.^{3,6,12} Lenfoma ayırıcı tanısında uveanın benign reaktif lenfoid



Resim 6. Olgu 3. Swept-source optik koherens tomografi anjiyografi (6x6 mm); sağ gözde derin kapiller pleksus ve uyumlu en face görüntülemelerde koriokapillaris/subretinal/intraretinal lenfositik infiltrasyona uyan alanlarda çok odaklı hiperreflektif noktalar mevcut (A, E). Koriokapillaris tabakasında ve uyumlu en face görüntülemelerde lenfositik infiltrasyonun daha geniş alanda hiporeflektif görünüme sahip olduğu ve çok odaklı konfluent hiporeflektif noktalar izlenmekte (B, F). Sol gözde ise derin kapiller pleksus ve uyumlu en face görüntülemelerde birkaç hiperreflektif nokta (C, G) ve koriokapillaris tabakasında ve uyumlu en face görüntülemelerde ise maküla alanında kümeler halinde çok odaklı lenfositik infiltrasyona uyan hipo ve hiperreflektif noktalar (D, H). Olgunun kraniyal bilgisayarlı tomografisinde, kontrast verildikten sonraki çekilen aksiyal kesitlerde çevresinde vazojenik ödeme neden olan sol frontal lob girus rektustan kaynaklanan hiperdens kitle lezyonu (I, sarı oklar)

hiperplazi, sistemik Hodgkin dışı lenfoma, metastatik tümörler, amelanotik melanom ve üveitik antiteler düşünülmelidir. Enfeksiyöz ve enflamatuvar üveit antiteleri arasında; endojen endoftalmi, toksoplazma, akut retina nekrozu, sitomegalovirüs retiniti, sifiliz, tüberküloz, sarkoidozis, akut posterior multifokal plakoid pigment epiteliyopati, multifokal koroidit ve birdshot korioretinopati yer almaktadır.¹² İntraoküler lenfomada erken tanı konabilmesinin önemli anahtarı bu hastalıktan şüphelenmektir. Oftalmolojik muayenede, multi-modal görüntüleme yöntemlerindeki karakteristik bulgular intraoküler lenfoma şüphesini güçlendirmektedir. Olgu serimizde; Olgu 2'de bilateral kronik vitritis ve tedavi yanısızlığı nedeniyle klinik olarak ön planda lenfoma düşünülmüş olsa da, vitreustan alınan sitolojik örneklerinin negatif saptanması geç tanı konulmasına neden olmuştur. Kontrolsüz diabetes mellitus nedenli endojen endoftalmi olabileceği de düşünülen hastamızdan vitreus kültürü alınmış ve belirli aralıklarla intravitreal 1 mg/0,1 mL vankomisin, 2,25 mg/0,1 mL seftazidim, 0,4 mg/0,1 mL deksametazon tedavisi yapılmıştır. Vitreus kültüründe herhangi bir mikroorganizma üremesi saptanmamıştır. Hastanın endoftalmi tedavisine yanıt vermemesi ve konjonktival kitlenin büyüme gözlenmesi üzerine, nodüler kitleden alınan konjonktiva biyopsisi ile intraoküler lenfoma tanısı konulabilmiştir. Ülkemizden bildirilen olguların büyük çoğunluğunda kesin tanı beyin biyopsisi ile konulmuştur. Literatürde, ülkemizden bildirilen intraoküler lenfoma olgularının demografik ve klinik özellikleri ile kesin tanı yöntemleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

İntraoküler lenfomada kesin tanı her ne kadar histopatolojik olarak konulsa da, multi-modal fundus görüntüleme yöntemlerindeki bazı bulgular tipiktir.^{12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22} Fundus bakışında ve renkli fundus görüntülemelerde lenfoma hücrelerinin infiltrasyonuna bağlı vitreus opasifikasyonu görülebilmekle beraber çoğunlukla tipik olarak dış retina katlarında ve/veya RPE altına infiltrasyon nedenli birleşip genişleme eğiliminde sarımsı-beyaz renkte düzensiz lezyonlar izlenir. Sarımsı-beyaz lezyonlarda karakteristik kahverengimsi pigment birikimi, intraoküler lenfomada görülen spesifik "leopard görüntü" paternine sebep olmaktadır. Sarımsı-beyaz renkli dış retina katlarındaki ve RPE altındaki lezyonlar tedavi ile küçülebilmekte veya tedavi olmaksızın zamanla atrofiye gidebilmektedir. FA bulguları karakteristik olmasa da, erken ve geç fazda RPE altındaki infiltratif lezyonun blokajı sonucu yuvarlak ya da iyi sınırlı hipofloresans lezyonlar, ayrıca granüler hiperfloresans ve RPE düzensizliği nedeniyle geç boyanma tipik bulgulardan bazılarıdır. Daha az sıklıkta da vaskülitik ve kistik maküla ödemi bulguları izlenebilmektedir. Fundus otofloresans görüntülemelerde konfluent punktata görünüm ya da granüler hiper ve hipootofloresans patern lenfoma için karakteristik bir bulgudur. SD-OKT'de erken hastalık evresinde RPE seviyesinde nodüler hiperreflektif lezyonlar ve RPE-Bruch membranı arasında RPE altı lezyonları görmek mümkündür. Hastalığın ilerleyen safhalarında RPE-Bruch membran arasında "dalga benzeri" türbülans görünümü oluşabilmektedir.²³ İSYA görüntülemesinde, lenfoma infiltrasyon alanı retina içi ve/veya subretinal alanda olduğundan tanıda daha az yararlıdır ve genelde yuvarlak

kümelenmiş hipofloresans lezyonlar olarak görülmektedir.^{17,22} En face OKT anjiyografi görüntülemesinde subretinal nodüler infiltrasyonlar granüler hiper ve hiporeflektif paternde ve geniş lezyonlar ise hiporeflektif paternde gözlenmektedir.²⁴ İntraoküler lenfoma FA ve İSYA bulguları ile %89'luk pozitif ve %85'lik negatif öngürülebilir değere sahiptir.²² Bizim 3 olgumuzda da multi-modal görüntüleme yöntemlerindeki bulgular intraoküler lenfomayı kuvvetle düşündürdü. Ancak, günümüz koşullarında, ülkemizde ve diğer ülkelerde de tanı histopatolojik olarak doğrulanmadan maalesef sistemik lenfoma tedavisi başlanamamaktadır. İntraoküler lenfoma tanı ve tedavisi multidisipliner ekip gerektiren bir hastalıktır. İntraoküler lenfoma tedavisinde hasta yönetimini optimize etmek için oftalmoloji ve onkoloji (özellikle nöroonkoloji veya hematoloji) uzmanlarından oluşan profesyonel bir ekip gerekmektedir.

İntraoküler lenfoma düşündüğümüz olgularda kraniyal görüntüleme yöntemleri, lomber ponksiyon, serebrospinal sıvının sitolojik incelemesi ve bu yöntemlerden sonuç alınmazsa, vitreus biyopsisi ve korioretinal biyopsi etyolojik araştırma için başvurulması gereken yöntemlerdir.^{1,2,3,4,5,6,7,8} National Eye Institute'den yapılan bir çalışmada vitreoretinal lenfoma tanısı için ortalama 2,1 prosedür (pars plana vitrektomi, vitreus sıvı örneği, ön kamara sıvı örneği, korioretinal biyopsi, beyin biyopsisi ve beyin omirilik sıvı örneği) uygulandığı bulunmuştur.²⁵ Günümüzde, intraoküler lenfoma hastalarında, vitreus sıvısının oküler sitokin analizinde vitreusta interlökin-6'ya (IL-6) göre yüksek IL-10 seviyeleri (IL-10:IL-6 oranı >1,0) bildirilmiştir.²⁶ Bu moleküler test enflamatuvar durumların ayırıcı tanısında yararlıdır. Ancak, bu metodun ülkemizde her merkezde rutin kullanıma girmemiş olması nedeniyle gelişmiş ülkelere göre tanısız zorluğumuz fazladır. Vitreus örneklerinde malign lenfositlerin gösterilmesi intraoküler lenfoma tanısı için en kesin tanı metodudur. Vitreus örneği ile pozitif öngürülebilir sitolojik tanı değeri %30-50 arasında değişmektedir.²⁷ Literatürde, vitreustaki tümör hücrelerinin fragil olması ile çabuk sitolize uğramasının tanı koymayı zorlaştırabileceğini ve tekrarlayan tanısız vitrektomiler gerekebileceği vurgulanmaktadır. Tanısız vitrektomi, 25 gauge (G) bir sistem ile infiltratif hücrelerin tahribatını en aza indirmek için düşük kesme hızında (en fazla 1.500 kesim/dakika) kullanılmalı ve infüzyon sıvısı açılmadan 0,5-1 mL seyreltilmemiş vitreus örneği alınmalıdır. Tanısız vitrektomi planlanan olgularda, hasta sistemik steroid kullanıyorsa, mümkünse en az 2 hafta önceden kesilmelidir.²⁶ Vitreus örneğinin tanıda yetersiz kaldığı durumlarda, retina biyopsisi daha yüksek oranda canlı tümör hücresi sağladığı için başvurulacak invazif bir yöntemdir. Hastalarımızdan Olgu 1'de başlangıçta alınan sitolojik vitreus örneğinde negatiflik saptanması üzerine hastadan kısa sürede retinal biyopsi alınmış ve biyopsi sonucunda malign lenfosit hücrelerinin görülmesi ile intraoküler lenfoma tanısı kesinleştirilmiştir. Olgu 2'de ise vitreustan 2 kez alınan sitolojik örnekte negatif sonuç alınması, tanının gecikmesine neden olmuştur. Olgu 3'te ise önceki kardiyak lenfoma tanısı ile görme şikayetleri gelişmesi üzerine oftalmolojik muayene ve multi-modal görüntüleme yöntemleriyle sekonder intraoküler lenfomadan öntanısı almış,

Tablo 1. Türkiye’den bildirilen intraoküler lenfoma olguları

Yazar (yıl, kaynak no)	Cinsiyet, yaş	Tutulan göz	Başlangıçta tutulum yeri	Üveit maskeli sendrom	Vitreus biyopsisi	Kesin tanı	Başvuru ile kesin tanı arasındaki süre	Prognoz
Ateş ve ark. ¹⁴								
Olgu 1	K, 22	Bilateral	Sistemik	-	-	Batın biyopsisi	<1 ay	Takip sürecinde
Uysal ve ark. ¹⁵								
Olgu 1		Sağ	İntraoküler	+	+	Koryoretinal biyopsi	<1 ay	Takip sürecinde
Sürenkök ve ark. ¹⁶								
Olgu 1	K, 68	Sağ	İntraoküler	-	+	Retina biyopsisi	2 ay	Eks
Saatci ve ark. ¹⁷								
Olgu 1	E, 35	Bilateral	Sistemik	-	-	Aksiller lenf nodu biyopsisi	<1 ay	Takip sürecinde
Tugal-Tutkun ve ark. ¹⁸								
Olgu 1	K, 60	Bilateral	İntraoküler	-	+	Vitreus biyopsisi	1.5 ay	Takip sürecinde
Olgu 2	E, 32	Sağ	SSS	-	-	Beyin Biyopsisi	-	Takip sürecinde
Olgu 3	E, 38	Bilateral	SSS	+	-	Beyin biyopsisi	<1 ay	Tedavi sürecinde
Yüksel ve ark. ¹⁹								
Olgu 1	K, 60	Bilateral	İntraoküler	+	-	?	-	Eks
Olgu 2	E, 58	Bilateral	İntraoküler	+	+	(2 kez) Beyin biyopsisi	3-4 ay	Tedavi sürecinde
Demir ve ark. ²⁰								
Olgu 1	E, 75	Bilateral	İntraoküler	+	+	Beyin biyopsisi	?	Takip sürecinde
Çalışmamız (2021)								
Olgu 1	K, 71	Bilateral	İntraoküler	-	+	Retina biyopsisi	2 ay	Eks
Olgu 2	K, 70	Bilateral	İntraoküler	-	+	(2 kez) Konjonktiva Biyopsisi	10 ay	Eks
Olgu 3	E, 72	Bilateral	Sistemik	-	-	Beyin biyopsisi	3 ay	Tedavi sürecinde
K: Kadın, E: Erkek								

beyin MR’sinde saptanan lezyondan dış merkezde alınan beyin biyopsisi ile lenfoma tanısı keşinleştirilmiştir.

Sonuç olarak, intraoküler lenfoma ayırıcı tanısı güç olan bir hastalıktır. Erken tanının ilk adımı bu hastalıktan şüphelenmektir. Klinik şüphe doğan olgularda multi-modal görüntüleme yöntemleri ile tanıyı destekleyici karakteristik bulgular görülebilmektedir. İlk klinik prezentasyon göz tutulumu ile olabileceği için olası SSS tutulumu nedeniyle kranial görüntüleme de mutlaka yapılmalıdır. İntraoküler lenfomadan şüphelenilen olgularda, vitreus biyopsisi ve gerekirse retina biyopsisi kesin tanı koyulabilmesi ve dolayısıyla onkolojik yönden tedavinin yapılabilmesi için gerekli olmaktadır.

Etik

Hasta Onayı: Alındı

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.K., F.H.Ö., A.O.S., Konsept: M.K., A.O.S., Dizayn: M.K., A.O.S., Veri Toplama

veya İşleme: M.K., Analiz veya Yorumlama: M.K., F.H.Ö., B.L., S.Ö., S.M., A.O.S., Literatür Arama: M.K., A.O.S., Yazan: M.K., B.L., S.M., A.O.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Buggage RR, Chan CC, Nussenblatt RB. Ocular manifestations of central nervous system lymphoma. Curr Opin Oncol. 2001;13:137-142.
2. Fredrick DR, Char DH, Ljung BM, Brinton DA. Solitary intraocular lymphoma as an initial presentation of widespread disease. Arch Ophthalmol. 1989;107:395-397.
3. Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE, Davis JL, Harbour JW, Johnston PB, Cassoux N, Touitou V, Smith JR, Batchelor TT, Pulido JS. Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an international primary central nervous system lymphoma collaborative group symposium. Oncologist. 2011;16:1589-1599.
4. Reichstein D. Primary vitreoretinal lymphoma: an update on pathogenesis, diagnosis and treatment. Curr Opin Ophthalmol. 2016;27:177-184.

5. Reddy EK, Bhatia P, Evans RG. Primary orbital lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;15:1239-1241.
6. Mochizuki M, Singh AD. Epidemiology and clinical features of intraocular lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm.* 2009;17:69-72.
7. Tang LJ, Gu CL, Zhang P. Intraocular Lymphoma. *Int J Ophthalmol.* 2017;10:1301-1307.
8. Freeman LN, Schachat AP, Knox DL, Michels RG, Green WR. Clinical features, laboratory investigations, and survival in ocular reticulum cell sarcoma. *Ophthalmology.* 1987;94:1631-1639.
9. Pe'er J, Hochberg FH, Foster CS. Clinical review: treatment of vitreoretinal lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm.* 2009;17:299-306.
10. Dalvin LA, Lim LS, Ancona-Lezama D, Mazloumi M, Chang M, Porcu P, Martinez NL, Glass J, Mashayekhi A, Shields CL. Clinical Features Predictive of Survival in Patients With Vitreoretinal Lymphoma: Analysis of 70 Patients at a Single Ocular Oncology Center. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2020;9:110-116.
11. Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE, Davis JL, Harbour JW, Johnston PB, Cassoux N, Touitou V, Smith JR, Batchelor TT, Pulido JS. Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group symposium. *Oncologist.* 2011;16:1589-1599.
12. Chan CC, Wallace DJ. Intraocular lymphoma: update on diagnosis and management. *Cancer Control.* 2004;11:285-295.
13. Davis JL, Miller DM, Ruiz P. Diagnostic testing of vitrectomy specimens. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:822-829.
14. Ateş Y, Yakarcan M, Oktay F, Kaynak S, Payzın B. Oküler Tutulumlu Bir Non-Hodgkin Lenfoma Olgusu. *Ret-Vit.* 2001;9:64-69.
15. Uysal Y, Sobacı G, Sefalı M, Bayraktar MZ. Koryoretinal Biyopsi ile Tanı Konan Primer İntraoküler Lenfoma. *Ret-Vit (Özel Sayı).* 2003;11:1-7.
16. Sürenkök S, Oysul K, Beyzadeoğlu M, Özet A. İntraoküler yerleşimli Non-Hodgkin lenfoma, bir olgu raporu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Türk Onkoloji Dergisi.* 2009;24:48-52.
17. Saatci AO, Arıkan G, Özcan MA, Özkal S, Kargı A, Undar B. Indocyanine green angiographic features of systemic non-Hodgkin's lymphoma and bilateral choroidal involvement. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2006;37:236-239.
18. Tugal Tutkun İ, Yıldırım Ö, Kır N. Santral Sinir Sistemi Tutulumu ile Birlikte Primer İntraoküler Lenfoma. *Türk J Ophthalmol.* 2008;38:242-249.
19. Yüksel E, Özdek Ş, Yüksel N, Korkmaz Ş, Hasanreisioğlu H. Pantüveitli Multifokal Koroiditi Taklit Eden İntraoküler Lenfoma. *Türk J Ophthalmol.* 2010;40:46-50.
20. Demir MN, Sungur G, Gürelık İG, Özkan G, Bitik B, Ünlü N, Acar MA. İmmüsupresif tedavi Sonrası İntraoküler Tüberküloz ve Lenfoma. *Ret-Vit.* 2017;26:169-174.
21. Cassoux N, Merle-Béral H, Leblond V, Bodaghi B, Miléa D, Gerber S, Fardeau C, Reux I, Xuan KH, Chan CC, LeHoang P. Ocular and central nervous system lymphoma: clinical features and diagnosis. *Ocul Immunol İnşamm.* 2000;8:243-250.
22. Fardeau C, Lee CP, Merle-Béral H, Cassoux N, Bodaghi B, Davi F, Lehoang P. Retinal şuorescein, indocyanine green angiography, and optic coherence tomography in non-Hodgkin primary intraocular lymphoma. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:886-894.
23. Shields CL, Arepalli S, Pellegrini M, Mashayekhi A, Shields JA. Choroidal lymphoma shows calm, rippled, or undulating topography on enhanced depth imaging optical coherence tomography in 14 eyes. *Retina.* 2014;34:1347-1353.
24. Toledo JJ, Asencio M, García JR, Morales LA, Tomkinson C, Cajigal C. OCT Angiography: Imaging of Choroidal and Retinal Tumors. *Ophthalmol Retina.* 2018;2:613-622.
25. Dalal M, Casady M, Moriarty E, Faia L, Nussenblatt R, Chan CC, Sen HN. Diagnostic procedures in vitreoretinal lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014;22:270-276.
26. Sugita S, Takase H, Sugamoto Y, Arai A, Miura O, Mochizuki M. Diagnosis of intraocular lymphoma by polymerase chain reaction analysis and cytokine profiling of the vitreous fluid. *Jpn J Ophthalmol.* 2009;53:209-214.
27. Davis JL, Miller DM, Ruiz P. Diagnostic testing of vitrectomy specimens. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:822-829.