

Unusual Neoplastic Recurrence in the Corneo-Scleral Limbus: Recurrent Atypical Fibrous Histiocytoma Followed by Intra-Epithelial Squamous Neoplasia

Zare M, MD; Rezaei Kanavi M, MD; Naghshgar N, MD

Purpose: To report the clinical and histopathological features of recurrent atypical fibrous histiocytoma of the corneo-scleral limbus followed by intra-epithelial squamous neoplasia.

Case Report: A 25-year-old female patient presented with a recurrent vascularized gelatinous mass in the left nasal limbus. The preliminary histopathological diagnosis of the previously excised lesion was an amelanotic malignant melanoma at a private general pathology center. The lesion had recurred after one year and the histopathologic diagnosis was a poorly differentiated malignant melanoma at another pathology center. The lesion recurred again and the specimen was sent to a third histopathologic center where the histopathologic diagnosis revealed spindle cell growth with moderate atypia. A pannus-like lesion occurred in the nasal limbus 3 years later which was excised and sent to the Eye Bank Pathology Laboratory. Reviewing the slides related to the first recurrent lesion and the histopathologic examination of the recently excised specimen disclosed a final diagnosis of atypical fibrous histiocytoma and intra-epithelial squamous neoplasia, respectively.

Conclusion: Fibrous histiocytoma is a rare limbal tumor that may have atypical features and can be misdiagnosed as an amelanotic melanoma. This is also a rare report on the occurrence of intraepithelial squamous neoplasia following excision of recurrent fibrous histiocytoma.

- Bina J Ophthalmol 2009; 14 (2): 181-185.

یک تومور ناشایع عودکننده در لیمبوس:

هیستوسایتومای فیروز آتیپیک و بروز نئوپلازی یاخته سنگفرشی داخل اپی تلیومی به دنبال آن

دکتر محمد زارع^۱، دکتر مژگان رضایی کنوی^۲ و دکتر نیما نقش‌گر^۳

هدف: گزارش ویژگی‌های بالینی و هیستوپاتولوژیک یک مورد هیستوسایتومای فیروز آتیپیک عودکننده در لیمبوس و بروز نئوپلازی سنگفرشی داخل اپی تلیومی به دنبال آن.

معرفی بیمار: خانم ۲۵ ساله‌ای با یک ضایعه ژلاتینی عروقی در ناحیه لیمبوس نازال چشم چپ مراجعه نمود. تشخیص هیستوپاتولوژیک اولیه در یک آزمایشگاه آسیب‌شناسی، ملانومای بدخیم غیرپیگمانته بود. تشخیص آسیب‌شناسی عود ضایعه یک سال بعد در آزمایشگاه دیگر، ملانومای بدخیم با تمایز ضعیف بود. در همین زمان، نمونه به آزمایشگاه آسیب‌شناسی دیگری ارجاع گردید که رشد یاخته‌های دوکی با آتیپی متوسط گزارش شد. سه سال بعد، ضایعه پانوس‌مانندی در محل ضایعه قبلی ایجاد شد که تحت عمل جراحی قرار گرفت و نمونه برداشته‌شده داخل فرمالین ۱۰ درصد به آزمایشگاه آسیب‌شناسی بانک چشم فرستاده شد. با مرور اسلایدهای مربوط به اولین عود ضایعه و بررسی هیستوپاتولوژیک نمونه جدید، تشخیص نهایی هیستوسایتومای فیروز آتیپیک در اولین عود ضایعه و بروز نئوپلازی یاخته سنگفرشی داخل اپی تلیومی در ضایعه پانوس‌مانند داده شد.

نتیجه‌گیری: هیستوسایتومای فیروز آتیپیک یک تومور نادر در ناحیه لیمبوس است که می‌تواند با ملانومای بدخیم در این محل اشتباه شود. این گزارش، مورد نادری از بروز نئوپلازی داخل اپی تلیوم یاخته سنگفرشی بعد از برداشتن هیستوسایتومای فیروز عودکننده لیمبوس نیز می‌باشد.

• مجله چشم پزشکی بینا ۱۳۸۷؛ دوره ۱۴، شماره ۲: ۱۸۵-۱۸۱.

دریافت مقاله: ۱ شهریور ۱۳۸۷

تایید مقاله: ۸ آبان ۱۳۸۷

• پاسخ گو: دکتر مژگان رضایی کنوی (e-mail: mrezaie47@yahoo.com)

۱- دانشیار- چشم پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- استادیار- چشم پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳- چشم پزشکی- فلوشیپ افتالموپاتولوژی- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تهران- پاسداران- خیابان امیر ابراهیمی- نبش بوستان نهم- پلاک ۵- مرکز تحقیقات چشم

مقدمه

هیستوسایتومای فیبروز (که در گذشته، به نام فیبروزاتوم خوانده می شد) به ندرت ممکن است لیمبوس را درگیر نماید. ویژگی هیستوپاتولوژیک این تومور، الگوی حصیری شکل (storiform) یاخته های تومور به صورت دستجات درهم بافته ای از فیبروبلاست هاست. اغلب رسوبات ستاره ای شکل کلاژن متراکم نیز دیده می شود و فیبروبلاست ها با هیستوسایت های انباشته از چربی، درهم آمیخته می شوند.^۱ موارد معدودی از هیستوسایتومای فیبروز بدخیم در ملتحمه نیز گزارش شده اند.^{۲،۳}

ضایعه از نظر بالینی به شکل توده زرد رنگ شبیه درموئید و در موارد بدخیم به شکل ضایعه ژلاتینی- عروقی و حتا شبیه ناخنک دیده می شود. از سال ۱۹۶۸ تا کنون، ۲۳ مورد هیستوسایتومای فیبروز ملتحمه و لیمبوس گزارش شده اند که ۱۶ موردشان خوش خیم و بقیه بدخیم بودند.^۴ درمان، شامل برداشتن کامل ضایعه از طریق جراحی و در برخی موارد کرایوتراپی است.^۵ Engelbrecht و همکاران^۶ مورد نادری از ترکیب نئوپلازی داخل اپی تلیومی یاخته سنگ فرشی همراه با فیبروزانتومای آتیپیک قرنیه و لیمبوس را گزارش نموده اند. ما نیز در این مقاله یک مورد هیستوسایتومای فیبروز آتیپیک عودکننده در لیمبوس را گزارش می کنیم که به دنبال آن نئوپلازی داخل اپی تلیوم یاخته سنگ فرشی بروز کرده است.

معرفی بیمار

خانم ۲۵ ساله ای با ضایعه ژلاتینی- عروقی در ناحیه نازال لیمبوس و پانوس فیبرووسکولار ناحیه تمپورال چشم چپ مراجعه نمود (تصویر ۱). دید چشم راست ۲۰/۲۰ و دید چشم چپ ۲۰/۸۰۰ بود. فشار داخل چشمی طبیعی بود و معاینه فوندوس نکته قابل توجهی نداشت. در معاینه با

اسلیت لمپ، رسوب حلقه ای چربی در قرنیه مجاور ضایعه دیده شد. با تشخیص بالینی احتمالی گرانولوم پیوژنیک و رد نئوپلازی داخل اپی تلیومی لیمبوس، نمونه برداری اکسزیونی همراه با کراتکتومی لایه ای انجام گردید. تشخیص آسیب شناسی ضایعه در آن مرکز، تومور یاخته های دوکی شکل با برداشت ناکامل بود و بلوک پارافینی جهت آزمایش های ایمونوهیستوشیمی (IHC) به یک مرکز خصوصی ارسال گردید که بر اساس واکنش پذیری مثبت برای نشانگرهای S₁₀₀ و HMB۴۵ و نیز سیتوکراتین، تشخیص ملانومای بدخیم غیر پیگمانته داده شد. متأسفانه هیچ کدام از اسلایدهای IHC توسط پاتولوژیست دیگری دیده نشدند و همه لام ها و بلوک پارافینی به طور غیرمنتظره ای مفقود شدند.

اسکن تمام بدن، آزمایش های عملکرد کبدی، MRI حدقه و آزمایش های معمول، طبیعی بودند. یک سال بعد، ضایعه به صورت یک توده ژلاتینی- عروقی دوباره در همان محل عود کرد. دید چشم چپ در حد ۲۰/۲۰۰ و سایر معاینات نرمال بودند. این بار تشخیص آسیب شناسی ضایعه بر اساس وجود تکثیر یاخته های دوکی در استروما، ملانومای بدخیم با تمایز ضعیف بود؛ گرچه یاخته های تومور برای نشانگرهای AE_۱/AE_۳، S₁₀₀ و HMB۴۵ واکنش مثبتی نشان ندادند. عود دوم تومور، یک سال بعد به صورت یک توده عروقی- ژلاتینی در همان محل رخ داد. این بار ضایعه در فرمالین ۱۰ درصد به آزمایشگاه آسیب شناسی سومی فرستاده شد که یک رشد یاخته های دوکی شکل با آتیپی متوسط و با احتمال عود تومور قبلی یا بافت اسکار تشخیص داده شد. جواب آزمایش های IHC این بار نیز کمک کننده نبود.

چشم بیمار تا مدتی مشکلی نداشت ولی بعد از سه سال، ضایعه پانوسمانندی در ناحیه لیمبوس نازال ایجاد گردید. نمونه برداری اکسزیونی از ضایعات جدید انجام شد و نمونه به

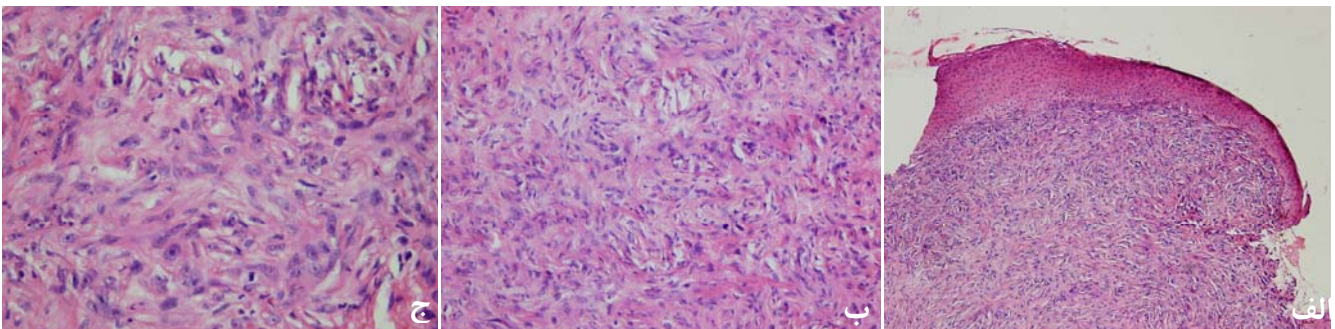
آسیب‌شناسی به نفع نئوپلازی یاخته سنگ‌فرشی داخل اپی‌تلیومی بودند و هیچ علامتی به نفع هیستوسایتومای فیروز عودکننده در بررسی ضایعات جدید دیده نشد. یاخته‌های اپی‌تلیومی آتیپیک، برای پان‌سیتوکراتین واکنش مثبت نشان دادند ولی برای S100، ویمنتین و اکتین اختصاصی ماهیچه منفی بودند.

درمان بعد از عمل جراحی آخرین ضایعه، شامل قطره کلرمفنیکل ۰/۵ درصد ۴ بار در روز، بتامتازون ۱ درصد ۴ بار در روز، اشک مصنوعی ۴ بار در روز و پماد ساده چشمی هر شب بوده است. چشم بیمار تا یک هفته بعد از عمل به جز التهاب و قرمزی مختصر، مشکل خاصی نداشت و پس از آن برای پی‌گیری مراجعه نکرد.

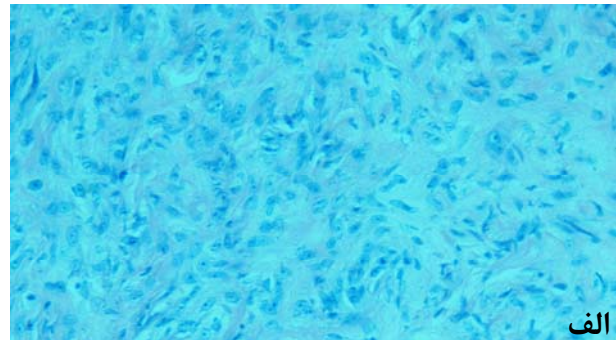
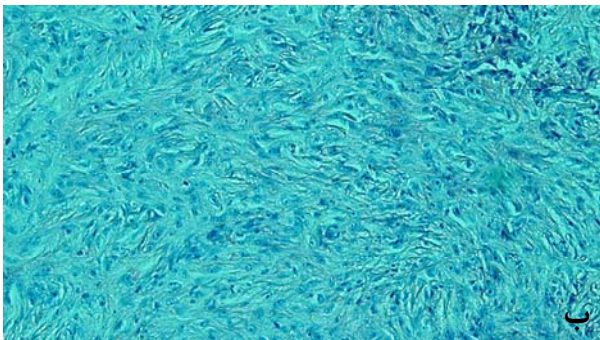


تصویر ۱- فوتواسلیت چشم چپ با ضایعه ژلاتینی لیمبوس و ملتحمه در سمت نازل.

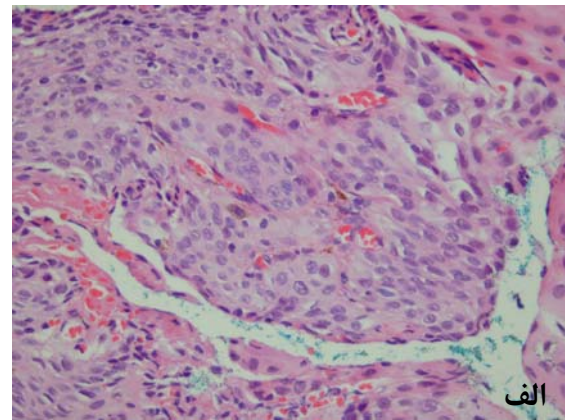
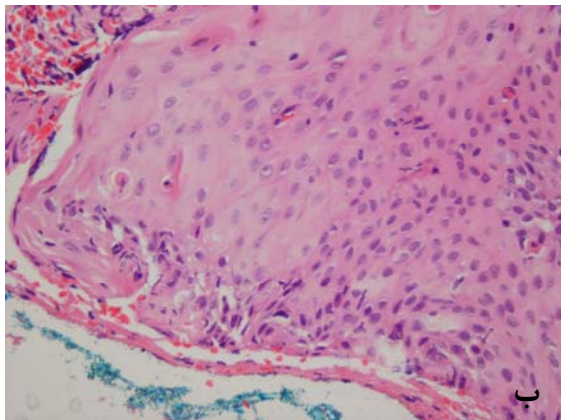
آزمایشگاه آسیب‌شناسی بانک چشم ارسال گردید. اسلایدهای مربوط به عود اولیه ضایعه نیز در همان مرکز مورد بررسی قرار گرفتند. بررسی اسلایدهای مربوط به عود اولیه ضایعه که توسط یک افتالموپاتولوژیست انجام شد؛ اپی‌تلیوم سنگ‌فرشی غیرکراتینه و نامنظم و ضخیم را بر روی نکثیری از یاخته‌های دوکی‌شکل پلومورفیک با الگوی حصیری شکل نشان داد. یاخته‌ها دارای هسته گوشه‌تالو و وزیکولر با هستک مشخص بودند. لنفوسیت‌های پراکنده و هیستوسایت‌ها با سیتوپلاسم کف‌آلود دیده شدند و اشکال میتوزی (یک میتوز در هر بزرگ‌نمایی بالا) نیز مشاهده گردیدند (تصویر ۲). یاخته‌ها برای S100، HMB45، اکتین اختصاصی ماهیچه (muscle specific actin) و پان‌سیتوکراتین (pancytokeratin) واکنشی نشان ندادند (تصویر ۳) و ملانوسیت‌های آتیپیک نیز در اپی‌تلیوم قرنیه و ملتحمه مشاهده نشدند. ویژگی‌های هیستوپاتولوژیک در نمونه عود اول با هیستوسایتومای فیروز آتیپیک در ناحیه لیمبوس مطابقت داشتند که به طور کامل برداشته شده بود. متاسفانه بافتی در بلوک پارافینی مربوط به عود اولیه ضایعه جهت انجام IHC تکمیلی برای ویمنتین (Vimentin) و CD68 باقی نمانده بود. در بررسی آسیب‌شناسی ضایعات جدید، اپی‌تلیوم غیرکراتینه سنگ‌فرشی آکانتوتیک در سمت لیمبوس و قرنیه با پلی‌مورفیسم متوسط هسته و دیس‌کراتوز پراکنده دیده شد (تصویر ۴). مقدار استرومای مشاهده‌شده بسیار اندک بود. یک ناحیه ارتشاح یاخته‌های التهابی مزمن نیز در اتصال اپی‌تلیوم آکانتوتیک با اپی‌تلیوم سالم دیده شد. در سمت ملتحمه نیز اپی‌تلیوم سنگ‌فرشی مطابق غیرکراتینه نرمال وجود داشت و در استروما، نواحی استحاله الاستیک شدید مشاهده گردید. تظاهرات



تصویر ۲- الف: اپی‌تلیوم غیرکراتینه و نامنظم لیمبوس بر روی پرولیفیریشن یاخته‌های دوکی شکل (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین، بزرگ‌نمایی ۱۰۰ برابر). ب: الگوی حصیری شکل یاخته‌های دوکی شکل (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین، بزرگ‌نمایی ۲۰۰ برابر). ج: یاخته‌های دوکی شکل پلومورفیک با تعداد اندک میتوز به همراه تعدادی لنفوسیت (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین، بزرگ‌نمایی ۴۰۰ برابر).



تصویر ۳- الف: عدم واکنش‌پذیری یاخته‌های تومور برای S100 (بزرگ‌نمایی ۴۰۰ برابر). ب: عدم واکنش‌پذیری یاخته‌های تومور برای HMB۴۵ (بزرگ‌نمایی ۲۰۰ برابر).



تصویر ۴- الف: نئوپلازی متوسط داخل اپی‌تلیومی لیمبوس و ملتحمه (CIN III) و ب: به همراه دیس‌کراتوز پراکنده (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین، بزرگ‌نمایی ۴۰۰ برابر).

پیوژنیک و احتمال کارسینومای داخل اپی‌تلیومی ملتحمه و لیمبوس تحت عمل جراحی قرار گرفت. تومور از نظر آسیب‌شناسی شامل یاخته‌های چندوجهی، پلومورفیک و یاخته‌های دوکی با الگوی حصیری شکل همراه با میتوز می‌باشد. یاخته‌ها قویاً برای ویمنتین و NKI/C۳ مثبت هستند؛ برای اکتین اختصاصی ماهیچه، پاسخ متغیر دارند و برای سیتوکراتین، دسمین، S100، HMB۴۵ منفی هستند^۹. رفتار بالینی، ویژگی‌های هیستوپاتولوژیک و بررسی‌های IHC در تومور عودکننده بیمار ما به نفع هیستوسیتوسایتومای فیبروز آتیپیک لیمبوس بودند. فقدان واکنش‌پذیری برای S100 و HMB۴۵ در این تومور، تشخیص ملانومای بدخیم را که بارها مطرح شده بود؛ رد نمود و دلیلی نیز برای متاستاز در این بیمار یافت نگردید. در اولین گزارش ایمونوهیستوشیمی تومور که اسلایدها و نمونه پارافینی مفقود شده بودند و توسط پاتولوژیست دیگر مورد بررسی قرار نگرفتند؛ گزارش واکنش‌پذیری یاخته‌های تومور برای نشانگرهای S100، HMB۴۵

بحث

هیستوسایتومای فیبروز، یک تومور مزانشیمی شایع است که می‌تواند ضمایم چشمی را نیز درگیر نماید^{۷،۸}. این تومور گاهی در ملتحمه نیز رخ می‌دهد. انواع خوش‌خیم و بدخیم تومور در ملتحمه گزارش شده‌اند. تومور اغلب در ناحیه لیمبوس یا ملتحمه اپی‌پولبار ایجاد می‌گردد که به حالت گوشتی زردرنگ یا ندولار می‌باشد. نوع آتیپیک آن به ندرت در ملتحمه دیده می‌شود که به عنوان یک تومور بدخیم با درجه پایین در نظر گرفته می‌شود. به‌رغم ظاهر آنپلاستیک تومور، معمولاً به عنوان یک تومور خوش‌خیم عمل می‌کند اما به ندرت ممکن است متاستاز بدهد. عود و متاستاز در این تومور، به کامل بودن برداشت جراحی اولیه، عمق و اندازه ضایعه و درجه (grade) هیستولوژیک آن بستگی دارد^۵. هیستوسایتومای فیبروز از نظر بالینی ممکن است به اشتباه به عنوان ناخنک، ملانومای آملانوتیک، کارسینوما و التهاب تشخیص داده شود^۴. بیمار ما نیز در ابتدا از نظر بالینی با تشخیص گرانولوم

بروز کرده بود. ارتباط بین تومورهای استرومایی و اپی تلیومی، مشخص نیست. تصور ما بر این است که تومورهای داخل استرومایی احتمالاً بر بروز نئوپلازی داخل اپی تلیومی تاثیر می گذارند ولی این امر هنوز مشخص نشده است.

به طور خلاصه، در این مقاله، یک مورد عودکننده هیستوسایتومای فیروز لیمبوس گزارش گردید که بارها به عنوان ملانومای بدخیم آملانوتیک ناحیه لیبوس تشخیص داده شده بود و نئوپلازی یاخته سنگفرشی داخل اپی تلیومی به دنبال برداشت مکرر تومور بروز کرده بود. داشتن ظن بالینی و آسیب شناسی قوی، انجام آزمایش های ایمنو هیستوشیمی و مشاوره با یک افتالموپاتولوژیست، در رسیدن به تشخیص صحیح در این موارد کمک کننده اند.

سیتوکراتین، جای سوال دارد. زیرا در این موارد، تومورهای مشتق از اپی تلیوم پیگمانته شبکه مطرح می شوند؛ نه ملانومای ملتحمه. در بیمار ما، با توجه به عدم درگیری صلبیه، حدقه، متاستاز دوردست و محدود بودن تومور به ملتحمه و لیمبوس و ویژگی های هیستوپاتولوژیک آن می توان آن را به عنوان هیستوسایتومای فیروز آتیپیک و یا هیستوسایتومای فیروز بدخیم با درجه پایین (low grade) طبقه بندی نمود. علت عود مکرر تومور در بیمار ما نیز به احتمال زیاد مربوط به برداشت ناکامل ضایعه اولیه بوده است.

ترکیب نئوپلازی داخل اپی تلیومی سنگفرشی با هیستوسایتومای فیروز آتیپیک، اولین بار توسط Engelbercht و همکاران⁵ گزارش شد. در گزارش ما، نئوپلازی داخل اپی تلیومی یاخته سنگفرشی، بعد از برداشتن فیروزانتوم آتیپیک عودکننده

منابع

1. Spencer WH. Tumors and tumor-like masses. In: Spencer WH. Ophthalmic pathology, and atlas and textbook. 4th ed. California: W.B. Saunders; 1994: Vol. 1, Chap. 4 (Sclera).(On CD Rom)
2. Allaire GS, Coriveau C, Teboul N. Malignant fibrous histiocytoma of the conjunctiva. *Arch Ophthalmol* 1999;117:685-687.
3. Arora R, Monga S, Mehta DK, Raina UK, Gogi A, Gupta SD. Malignant fibrous histiocytoma of the conjunctiva. *Clin Exp Ophthalmol* 2006;34:275-278.
4. Kim HJ, Shields CL, Eagle RC, Shields JA. Fibrous histiocytoma of the conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 2006;142:1036-1043.
5. Font RL, Croxatto JO. Tumors of the eye and ocular adnexa. *Clin Exp Ophthalmol* 2006;34:275-278.
6. Engelbrecht NE, Ford JG, White WL, Yeatts RP. Combined intraepithelial squamous neoplasia and atypical fibroxanthoma of the cornea and limbus. *Am J Ophthalmol* 2000;129:94-96.
7. Boynton JR, Markowitch Jr W, Searl SS. Atypical fibroxanthoma of the eyelid. *Ophthalmology* 1989;96:1480-1484.
8. Delgado-Partida P, Rodriguez-Trujillo F. Fibrosarcoma (malignant fibroxanthoma) involving the conjunctiva and ciliary body. *Am J Ophthalmol* 1972;74:479-485.
9. Yanoff M, Fine BS. Orbit: Neoplasms and other tumors. In: Ocular Pathology. 5th ed. St. Louis: Lippincott; 2002: 554-555.(On CD Rom)