

Intraocular Lymphoma: A Case Report

Rabanikhah Z, MD*; Soheilian M, MD; Rezaie Kanavi M, MD

Ophthalmic Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Corresponding author: rabbani_zahra@yahoo.com

Purpose: To report a patient with an intraocular lymphoma with history of treated brain lymphoma.

Case Report: A 45-year-old female was referred with moderate chronic intermediate uveitis of both eyes that was unresponsive to medications. She had history of treated brain lymphoma with chemotherapy and radiotherapy 6 years before presentation. Systemic workup, laboratory evaluation, brain and orbital MRI was normal. 25-G pars plana vitrectomy with 400 intravitreal injection of methotrexate was done in both eyes. Intraocular lymphoma was reported by cytopathologic evaluation of vitreous fluid.

Conclusion: Intraocular lymphoma should be kept in mind in a patient with persistent chronic and diffuse uveitis and vitritis specially when beginning over fifties, in order to select appropriate diagnostic and therapeutic measures.

Key Words: Intraocular Lymphoma, Masquerade Syndrome, Uveitis, Vitritis

• Bina J Ophthalmol 2012; 17 (4): 414-419.

Received: 11 June 2011

Accepted: 14 February 2012

گزارش یک مورد لنفوم داخل چشمی با سابقه لنفوم مغزی درمان شده

دکتر زهرا ربانی‌خواه^۱، دکتر مسعود سهیلیان^۲، دکتر مژگان رضایی کنوی^۳

هدف: گزارش یک مورد بیمار مبتلا به لنفوم داخل چشمی با سابقه لنفوم مغزی درمان شده
معرفی بیمار: خانمی ۴۵ ساله با شکایت کاهش تدریجی دید هر دو چشم از ایش ماه قبل مراجعه نمود. وی سابقه جراحی لنفوم مغزی و به دنبال آن شیمی‌درمانی و پرتودرمانی را شش سال قبل ذکر می‌کرد. بیمار با تشخیص یوویت مزمن متوسط هر دو چشم و با علت احتمالی لنفوم داخل چشمی مورد بررسی قرار گرفت. ارزیابی سیستمیک و آزمایشگاهی و MRI انجام شده از مغز و حفره چشم طبیعی بود. جراحی ویتراکتومی تشخیصی به همراه تزریق ۴۰۰ میکروگرم متوترکسیت داخل زجاجیه روی هر دو چشم انجام شد. در بررسی آسیب‌شناسی زجاجیه در هر دو چشم، لنفوم داخل چشمی گزارش گردید.

نتیجه‌گیری: در موارد یوویت منتشر و ویتريت مزمن مقاوم به درمان‌های معمول به ویژه در شروع پس از ۵۰ سال، تشخیص لنفوم داخل چشمی باید مدنظر قرار گیرد.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۱؛ دوره ۱۷، شماره ۴: ۴۱۹-۴۱۴.

• پاسخ‌گو: دکتر زهرا ربانی‌خواه (e-mail: rabbani_zahra@yahoo.com)

۱- چشم‌پزشک- فلوشیپ ویتره و رتین- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تهران- پاسداران- بوستان نهم- خیابان پایدارفرد (خیابان امیر ابراهیمی)- پلاک ۲۳- مرکز تحقیقات چشم

دریافت مقاله: ۲۱ خرداد ۱۳۹۰

تایید مقاله: ۲۵ بهمن ۱۳۹۰

سیستمیک اغلب از نوع غیرهوچکین و در ۲۵ درصد موارد از نوع

هوچکین می‌باشند. لنفوم هوچکین یک بیماری بدخیم است که با

مقدمه

لنفوم‌ها سه درصد بدخیمی‌ها را شامل می‌شوند. لنفوم‌های

پیش از عمل جراحی تومور مغزی وی بود، در لوب اکسی‌پیتال (پس‌سری) راست، توده لیوله بزرگ ISO تا LOW سیگنال همراه با ادم در اطراف آن قابل مشاهده بود (تصویر ۱).

بیمار روزانه ۲۰۰ میلی‌گرم فنی‌توین مصرف می‌کرد و به علت یوویت مورد درمان با استروئید سیستمیک و موضعی قرار گرفته بود که پاسخی نداده بود. در هنگام مراجعه دید هر دو چشم ۲۰/۱۲۰ بود. در معاینه، قرنیه هر دو چشم شفاف، در اتاق قدامی +۱ سلول، رسوبات قرنیه‌ای، لنز شفاف، فشار هر دو چشم طبیعی و در وتریه قدامی +۳ سلول مشاهده می‌شد. در معاینه فوندوسکوپي +۲ کدورت مدیا به علت درگیری زجاجیه وجود داشت. نسبت کاپ به دیسک در هر دو چشم ۰/۵ بود و در شبکیه ضایعه و بیماری مشاهده نمی‌شد.

بیمار با تشخیص یوویت مزمن متوسط هر دو چشم و با علت احتمالی لنفوم داخل چشمی مورد بررسی قرار گرفت. بررسی‌های سیستمیک و آزمایشگاهی طبیعی و B₅₁، B₂₇، HLAB₅ منفی بودند. در MRI انجام شده از مغز (تصویر ۲) در لوب اکسی‌پیتال راست، گلیوز و انسفالومالاشیا ناشی از جراحی قبلی مشاهده می‌شد و تصاویر حفره چشم طبیعی بود.

هر دو چشم به فاصله یک ماه مورد جراحی ویتراکتومی عمیق تشخیصی به همراه تزریق ۴۰۰ میکروگرم متوترکسیت داخل زجاجیه قرار گرفتند. ویتراکتومی جهت تایید تشخیص، پاک کردن زجاجیه از سلول‌های بدخیم، شفاف شدن مدیا و نفوذ بهتر دارو انجام شد. در بررسی لام‌های آسیب‌شناسی حاصل از نمونه‌برداری تومور مغزی بیمار (تصویر ۳)، ارتشاح منتشر سلول‌های لنفوئیدی آتیپیک مشاهده گردید که واکنش‌پذیری ایمنی بالایی برای CD_{۲۰} (نشانگر لنفوسیت‌های B) و واکنش‌پذیری ایمنی ضعیفی برای CD_۲ (نشانگر لنفوسیت‌های T) داشت و مطرح‌کننده یک لنفوم سلول‌های B با درجه بالا بود. در بررسی سیتولوژی مایع زجاجیه، ارتشاح ناهمگونی از سلول‌های لنفوئید به اندازه کوچک تا متوسط به همراه تعداد معدودی میتوز مشهود بود که واکنش‌پذیری ایمنی سلول‌ها برای CD_۲ ضعیف و برای CD_{۲۰} شدید بود (تصویر ۴) و تشخیص لنفوم داخل چشمی از نوع سلول B در این بیمار تایید گردید. ۳ ماه پس از جراحی، دید چشم راست ۲۰/۲۰ و چشم چپ ۲۰/۲۵، قرنیه شفاف، اتاق قدامی شفاف و بدون سلول، رسوبات قرنیه‌ای در هر دو چشم +۱، کدورت کپسول خلفی عدسی، سلول در حد بسیار کم در زجاجیه قدامی، فشار چشم راست ۱۷ و چشم چپ ۱۵ میلی‌متر جیوه با قطره تیمولول هر ۱۲ ساعت و قطره Trusopt هر ۸ ساعت در هر دو چشم، مدیای هر

تورم بدون درد گره‌های لنفاوی مشخص می‌شود و علایم چشمی آن شامل پری‌فلبیت و رتینیت پری‌واسکولار، کوریوریتینیت موضعی، یوویت قدامی و ویتريت، ادم عصب بینایی، جداسدگی اگزوداتیو شبکیه، نقاط پنبه‌ای (cotton wool) و خون‌ریزی شبکیه می‌باشد.^۱

لنفوم‌های غیرهوچکین اغلب منشا B-cell دارند، اگرچه ممکن است در مواردی از T-cells مشتق شوند. درگیری چشمی در لنفوم غیرهوچکین به دو صورت لنفوم غیرهوچکین سیستمیک و لنفوم اولیه سیستم عصبی مرکزی (PCNSL: Primary central nervous system lymphoma) می‌باشد. لنفوم غیرهوچکین سیستمیک، اعضا مختلف بدن را در افراد بالای ۶۰ سال درگیر می‌کند و چشم از طریق کورویید به صورت دو طرفه و غیر قرینه درگیر می‌شود.^۲

در لنفوم اولیه سیستم عصبی مرکزی یا PCNSL که شایع‌تر می‌باشد، چشم یکی از اعضای است که درگیر می‌شود. در نیمی از موارد PCNSL، چشم محل اولیه درگیری است که اغلب موارد دو طرفه بوده و لنفوم اولیه داخل چشمی (PIOL) نامیده می‌شود. در این نوع لنفوم، سلول‌های لنفوئید بدخیم به شبکیه، زجاجیه و ابتدای عصب بینایی تهاجم می‌کنند. در حدود ۶۰-۸۰ درصد بیماران که با لنفوم چشمی مراجعه می‌کنند، به لنفوم مغزی مبتلا می‌شوند، در حالی که ۲۵-۱۵ درصد بیماران با PCNSL، درگیری چشمی خواهند داشت.^۳

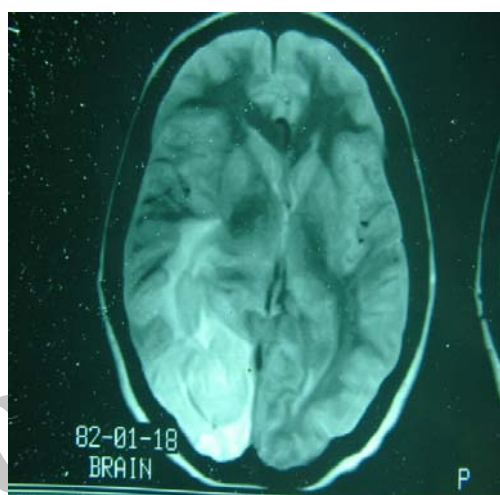
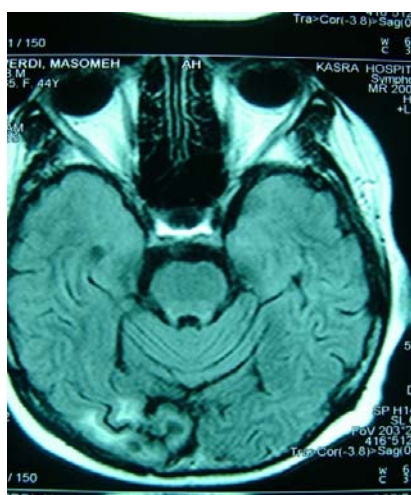
PIOL به طور معمول به شکل ویتريت مزمن تظاهر می‌یابد که به درمان با کورتیکواستروئید پاسخ نمی‌دهد. به طور معمول در ابتدا تشخیص داده نشده و به عنوان یک یوویت مزمن منتشر در نظر گرفته می‌شود. بنابراین به هنگام تشخیص یوویت منتشر یا ویتريت در سنین بیش از ۵۰ سال، باید لنفوم داخل چشمی مد نظر قرار گیرد. میانه سن شروع PIOL در اواخر دهه ۵ و ۶ می‌باشد، اگرچه مواردی در کودکان نیز گزارش شده است.^۴ در این گزارش، یک بیمار مبتلا به لنفوم داخل چشمی با سابقه تومور مغزی درمان شده معرفی می‌گردد.

معرفی بیمار

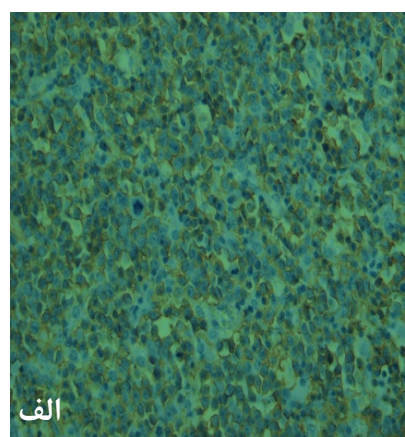
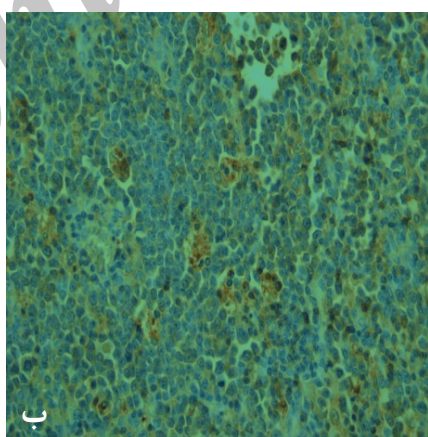
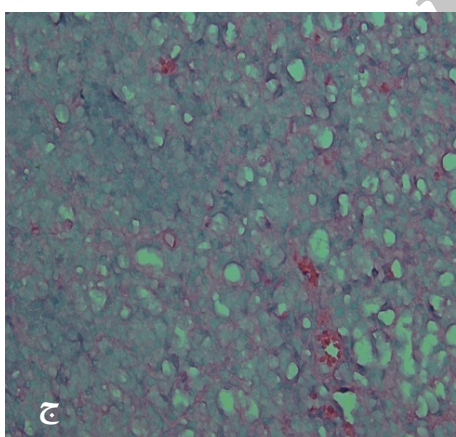
خانمی ۴۵ ساله با شکایت کاهش تدریجی دید هر دو چشم از شش ماه قبل مراجعه نمود. بیمار سابقه بیماری سیستمیک خاصی به جز جراحی تومور مغزی در شش سال قبل که به دنبال آن درمان‌های شیمی‌درمانی (۶ دوره) و پرتودرمانی (۳۰ جلسه) را دریافت کرده بود، ذکر نمی‌کرد. در تصویر MRI بیمار که مربوط به

چشم قرار گرفت. بیمار جهت مشاوره با متخصص مغز و اعصاب از نظر بررسی مجدد لنفوم مغزی و انکولوژیست از نظر شروع درمان با ریتوکسی‌مب (Rituximab) ارجاع شد. تصویر ۳ نمای آسیب‌شناسی تومور مغزی و تصویر ۴ نمای آسیب‌شناسی نمونه‌برداری از زجاجیه را نمایش می‌دهد.

دو چشم شفاف، نسبت کاپ به دیسک در چشم راست ۰/۷ و در چشم چپ ۰/۶ بود. سایر قسمت‌های شبکیه طبیعی بودند. بیمار به طور مرتب هر دو ماه یک بار مورد معاینه کامل هر دو چشم قرار می‌گرفت. حدود یک سال پس از ویتراکتومی، علایمی از درگیری مجدد به صورت وجود +۳ سلول در زجاجیه وی مشاهده شد که مورد تزریق مجدد متوترکسیت داخل زجاجیه در هر دو



تصویر ۱- وجود توده لبوله بزرگ که ISO تا LOW سیگنال می‌باشد همراه با ادم اطراف آن در لوب اکسی‌پیتال راست. (تصویر MRI مغز بدون تزریق انسفالوما لاشیا دیده می‌شود قبل از جراحی تومور مغزی)



تصویر ۳- الف) ارتشاح منتشر سلول‌های لنفوییدی آتیپیک در بیوپسی مغز (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین، بزرگ‌نمایی ۴۰۰ برابر)، ب) واکنش‌پذیری ایمنی بالای سلول‌ها برای CD20 (بزرگ‌نمایی ۲۰۰ برابر) و ج) واکنش‌پذیری ایمنی خفیفی ارتشاح سلولی برای CD3 (بزرگ‌نمایی ۲۰۰ برابر) را نشان می‌دهند.

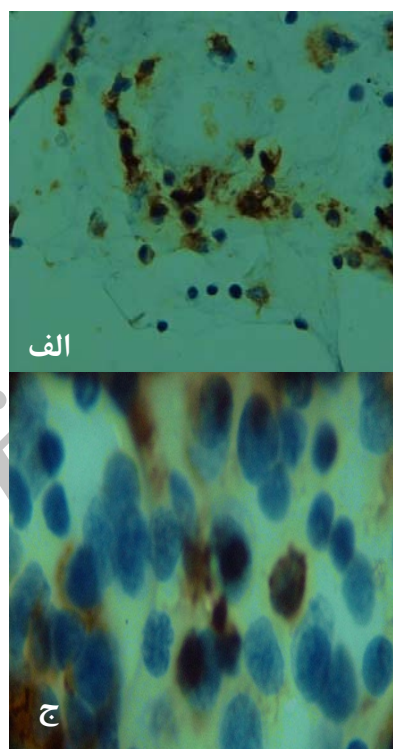
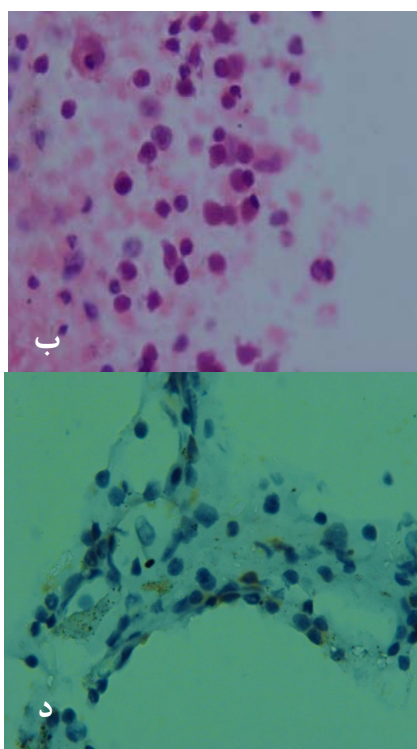
عنوان "بیماری سال" انتخاب شده است که دلیل انتخاب آن به علت مرگ و میر بالا (بالا‌ترین میزان مرگ و میر در چشم‌پزشکی)،

بحث

در مجله Ocular immunology and inflammation به

شایع‌ترین علائم بیماران مبتلا به PIOL، شکایت از تاری دید و اجسام شناور (فلوتر) ناشی از یوویت منتشر یا ویتريت مزمن می‌باشد که علائم خارج چشمی یوویت را ندارد (تصویر ۵) و به درمان با کورتیکواستروئید مقاوم است.^۲

افزایش میزان بروز بیماری و متأسفانه تأخیر در تشخیص و درمان بیماران است. اگرچه PIOL نادر است ولی بروز آن در ۲۰ سال اخیر در افراد با نقص ایمنی (در افراد مبتلا به ایدز و کسانی که پیوند عضو داشته‌اند) رو به افزایش بوده است.^۴



تصویر ۴- الف) سیتولوژی مایع زجاجیه که ارتشاح ناهمگونی از سلول‌های لنفوئید با هسته کوچک تا متوسط را به همراه میتوز نشان می‌دهد (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین، بزرگ‌نمایی ۴۰۰ برابر)، ب) واکنش‌پذیری ایمنی شدید سلول‌های مذکور برای CD20 (بزرگ‌نمایی ۴۰۰ برابر)، ج) واکنش‌پذیری ایمنی ضعیف ارتشاح سلولی برای CD3 (بزرگ‌نمایی ۴۰۰ برابر) و د) وجود تعدادی سلول که برای bcl2 واکنش‌پذیری ایمنی داشتند (بزرگ‌نمایی ۱۰۰۰ برابر)

بعضی از بیماران بدون علامت هستند و به دنبال PCNSL و معاینه چشم تشخیص داده می‌شوند. علامت شایع آن در معاینه وجود توده یا لایه‌ای از سلول‌های لنفوئید در زجاجیه می‌باشد که به عنوان التهاب در نظر گرفته می‌شود. ضایعات شاخص بیماری (پاتوگنومیک) به صورت ارتشاح در چند موضع به رنگ کرم در زیر RPE می‌باشد.^۳

خون‌ریزی شبکیه یا نقاط پنبه‌ای (cotton wool) ثانویه به کم‌خونی یا ترومبوسیتوپنی در بیماران با لنفوم غیرهوچکین شایع است. در بیماران PIOL ممکن است ارتشاح اطراف عروقی شبیه frosted branch angitis یا ارتشاح در سر عصب بینایی قابل مشاهده باشد.^۱ انسداد شریان مرکزی شبکیه ممکن است به علت ارتشاح شدید عصب بینایی یا هیپرکواگولوپاتی پارانتوپلاستیک



تصویر ۵- یوویت بدون علائم التهاب خارج چشمی در بیمار مبتلا به PIOL

سیتوپلاسم بازوفیلیک دارند.^۵ در مواردی نمونه‌برداری زجاجیه ممکن است سلول‌های بدخیم را نشان ندهد و نیاز به نمونه‌برداری‌های متعدد شامل بیوپسی کوریورتینال و رتینال باشد.^۱

تصویربرداری از سیستم عصبی، حساسیت کمی در افتراق لنفوم داخل چشمی از یوویت یا ملانوم دارد. سونوگرافی در نشان دادن میزان درگیری سگمان خلفی قبل از درمان و هم‌چنین در ارزیابی درمان مفید است. همه بیماران با لنفوم داخل چشمی نیاز به بررسی سیستمیک شامل بررسی سیتولوژیک مایع مغزی نخاعی، MRI مغزی با کنتراست، سی تی اسکن شکم و قفسه سینه، آزمایش خون و نمونه‌برداری مغز استخوان دارند.^۵

همان‌طور که اشاره شد شایع‌ترین تظاهر PIOL، ویتريت می‌باشد که باید در تشخیص افتراقی مد نظر قرار گیرد. اندوفتالمیت‌های عفونی (باکتریال، ویروسی، قارچی و انگلی) و بیماری‌های بدخیم دیگر باید رد شوند. در جدول ۱ تشخیص افتراقی‌های مهم PIOL بیان شده‌اند.

ایجاد شود.^۱ ضایعات زرد رنگ جداشدگی RPE، ممکن است خود به خود بهبود یافته و اسکار دیسکی فرم یا آتروفی آرنولار به جا بگذارد.^۲

PIOL یکی از مهم‌ترین عناوین masquerade syndrome می‌باشد که تشخیص آن نیاز به بررسی آسیب‌شناسی نمونه زجاجیه از طریق ویتراکتومی دارد. جهت تایید تشخیص لازم است که ۱-۲ میلی‌لیتر از زجاجیه تازه و رقیق‌نشده قبل از این که خون‌رسانی برقرار شود توسط پروب ویتراکتومی به منظور بررسی سیتولوژی و کشت سلولی برداشته شود. مایع رقیق‌شده زجاجیه پس از برقراری خون‌رسانی، جهت بررسی بیشتر و مایع cassette نیز جهت بررسی میکروبی‌شناسی ارسال می‌گردد. به دلیل این که سلول‌ها به سرعت دژنره می‌شوند باید توصیه نمود که مایع زجاجیه در محفظه ویژه ای برای سیتولوژیست یا پاتولوژیست چشم که هم‌هنگام شده است، ارسال شود. به علاوه میزان اینترلوکین ۱۰ و ۶ زجاجیه با فعالیت بالینی لنفوم و تعداد سلول‌های بدخیم مرتبط است.^{۳-۵} سلول‌های لنفویید آتیپیکال، بزرگ می‌باشند و نسبت هسته به سیتوپلاسم بالا، هستک غالب و

جدول ۱- تشخیص افتراقی‌های PIOL

بیماری	تشخیص
عوامل عفونی	
رتینیت سیفیلیس	آزمایش‌های سرولوژی
نکروز حاد شبکیه	بررسی مایع زجاجیه با PCR
سایتومگال ویروس	بررسی مایع زجاجیه با PCR
توکسوپلاسموزیس با درگیری گسترده رتینوکوریوید	آزمایش مایع چشمی
عوامل غیر عفونی	
سارکوئیدوز	تصویربرداری از قفسه سینه، سی تی اسکن ریه، اندازه‌گیری لیزوزیم سرم
بیماری بهجت	وجود چندین شاخص
ایریدوسیکلیت هتروکرومیک آتیپیک فوکس	معاینات بالینی
یوویت ایدیوپاتیک	
یوویت متوسط	
یوویت خلفی	
علل دیگر	
لنفوم هوچکین	آزمایش سلولی و مولکولی مایع زجاجیه

می‌گیرد و شامل پرتودرمانی به تنهایی یا همراه با شیمی‌درمانی سیستمیک یا داخل زجاجیه و درمان‌های بیولوژیک می‌باشد.

درمان PIOL با هدف ریشه‌کن کردن سلول‌های لنفوییدی از چشم و جلوگیری از انتشار آن به سیستم عصبی مرکزی صورت

در مراحل اولیه و درمان تهاجمی، تا حدودی بهبود می‌یابد. حتی با درمان‌های مدرن تهاجمی، میزان بقا حدود ۵-۳ سال است^{۱۳و۷}.
تومور مغزی این بیمار در ۶ سال گذشته جراحی شده و مورد شیمی‌درمانی و پرتودرمانی قرار گرفته بود. در بررسی‌های انجام شده، عود تومور مغزی مشاهده نشد ولی علائم چشمی از ۶ ماه قبل شروع شده بود و با درمان متوترکسیت داخل زجاجیه، تا ۳ ماه پس از عمل تحت کنترل بود.

نتیجه‌گیری

با توجه به پیش‌آگهی نامطلوب، لنفوم داخل چشمی در تشخیص افتراقی یووویت منتشر یا ویتريت به ویژه اگر شروع آن بعد از ۵۰ سالگی باشد باید مدنظر قرار گیرد.

امروزه پرتودرمانی حفره چشم به علت اثرات مضر آن مانند رتینوپاتی ناشی از پرتودرمانی، نوروپاتی عصب بینایی و خشکی چشم کم‌تر استفاده می‌شود. شیمی‌درمانی داخل زجاجیه به ویژه متوترکسیت می‌تواند لنفوم زجاجیه و شبکیه را درمان کند، اما عود بیماری هنگام قطع درمان شایع است^{۷و۸}.

از درمان‌های بیولوژیک که در درمان PIOL مورد استفاده قرار می‌گیرد، ریتوکسی‌مب (Rituximab) را می‌توان نام برد که یک آنتی‌بادی مونوکلونال بر علیه آنتی ژن CD₂₀ است. آنتی ژن CD₂₀ در همه تومورهای PCNSL دیده می‌شود. این دارو به صورت سیستمیک و داخل زجاجیه استفاده می‌شود. از سلول‌های بنیادی اتولوگ خون‌ساز در موارد بیماری مقاوم بعد از شیمی‌درمانی قوی و شدید استفاده می‌شود^۷.
پیش‌آگهی در بیماران درمان‌نشده نامطلوب است ولی با درمان

منابع

1. Dhaliwal RS, Schachat AP. Leukemia and Lymphoma. In: Rayan SJ. Retina. 2006, Fourth edition, Vol 1, Chapter 49: 851-866.
2. Mochizuki M, Singh A D. Epidemiology and clinical features of intraocular lymphoma. *Ocular Immunology & Inflammation* 2009;17:69-72.
3. Focal and diffuse chorioretinal inflammation. In: Basic and clinical science course, American Academy of ophthalmology, section 12 (retina and vitreous), 2007-2008, chapter 7: 173-193.
4. Wakefield D, Zierhut M. Controversies in intraocular lymphoma. *Ocular Immunology & Inflammation* 2009;17:4-5.
5. Sen HN, Bodaghi B, Hoang PL. Primary intraocular lymphoma: Diagnosis and differential diagnosis. *Ocular Immunology & Inflammation* 2009;17:133-141.
6. Pe'er J, Hochberg FH, Foster CS. Clinical Review: Treatment of vitreoretinal lymphoma. *Ocular Immunology & Inflammation* 2009;17:299-306.
7. Chan C, Fisson S, Bodaghi B. The future of primary intraocular lymphoma (Retinal Lymphoma). *Ocul Immunol Inflamm* 2009;17:375-379.
8. Kim SK, Chan C, Wallace DJ. Management of primary intraocular lymphoma. *Current Oncology Report* 2005;7:74-79.