

## Isolated Adult Onset Orbital and Eyelid Xanthogranuloma: A Case Report and Literature Review

Bagheri A, MD; Roshani M, MD; Eshaghi M, MD; Abbasnia E, MD\*

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

\*Corresponding Author: Oyan\_968@yahoo.com

**Purpose:** To report an extremely rare presentation of isolated orbital xanthogranuloma with no systemic disease, nor dermatologic manifestation.

**Case report:** The patient was a 45-year-old man complaining of a mass lesion in the superior and inferior eyelids of his right eye; the lesions had been enlarging slowly and painlessly since 5 years before. Other examinations (including skin, heart, etc.) and lab data (CBC, lipid profile, liver and kidney function tests) were normal. The tumor on the superior eye lid was excised completely. Histopathology confirmed a diagnosis of xanthogranuloma. The tumor on the lower eyelid was excised, too. During 6 months of follow-up no sign of recurrence was found.

**Conclusion:** Adult onset xanthogranuloma may manifest as an isolated orbital mass. In such situations, complete systemic examinations, serologic testing and paraclinic evaluation (ECG, imaging) should be done and long term follow up is recommended.

**Keywords:** Xanthogranuloma, Orbit, Tumors

• Bina J Ophthalmol 2012; 18 (2): 243-247.

Received: 1 July 2012

Accepted: 11 September 2012

### گزانتوگرانولومای ایزوله پلکها و اربیت با شروع در بزرگسالی: گزارش مورد و مرور مقالات

دکتر عباس باقری<sup>۱</sup>، دکتر مریم روشنی<sup>۲</sup>، دکتر محمد اسحاقی<sup>۳</sup> و دکتر احسان عباسنیا<sup>۴\*</sup>

**هدف:** معرفی یک مورد گزانتوگرانولومای ایزوله پلکها و اربیت سمت راست با شروع در بزرگسالی که فاقد نشانه‌های پوستی و یا سیستمیک همراه بود.

**معرفی بیمار:** آقای ۴۵ ساله با توده‌ای در قسمت‌های فوقانی و تحتانی اربیت راست که به طور آهسته و بدون درد در مدت ۵ سال بزرگ شده و پتوز مکانیکی در چشم راست بیمار ایجاد کرده بود، به درمانگاه مراجعه نمود. در بررسی‌های به عمل آمده از بیمار، نتایج دیگر معاینات چشمی و هم‌چنین کلیه معاینات سیستمیک (از جمله پوست، قلب و داخلی) طبیعی بود. توده پلک فوقانی به طور کامل خارج گردید و در بررسی آسیب‌شناسی آن، گزانتوگرانولوما گزارش شد. بیمار با تشخیص گزانتوگرانولومای ایزوله پلکها و اربیت با شروع در بزرگسالی مورد عمل جراحی مجدد جهت خارج کردن توده پلک پایین قرار گرفت و پس از ۶ ماه پی‌گیری، علائمی از عود دیده نشد.

**نتیجه‌گیری:** گزانتوگرانولومای بالغین می‌تواند به صورت ایزوله تظاهر یابد و در این مواقع نیز معاینات دقیق سیستمیک، آزمایشات سرمی و خونی و پاراکلینیک (الکتروکاردیوگرافی و تصویربرداری) و پی‌گیری درازمدت بیماران توصیه می‌شود.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۱؛ دوره ۱۸، شماره ۲: ۲۴۳-۲۴۷.

• پاسخ‌گو: دکتر احسان عباسنیا (e-mail: oyan\_968@yahoo.com)

۱- استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- دستیار چشم‌پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دریافت مقاله: ۱۱ تیر ۱۳۹۱

تایید مقاله: ۲۱ شهریور ۱۳۹۱

چربی خون بیمار در محدوده طبیعی بود. الکتروکاردیوگرافی، رادیوگرافی قفسه سینه و سونوگرافی شکم طبیعی بودند. بیمار سابقه‌ای از ابتلا به بیماری آسم را ذکر نمی‌کرد. در CT اسکن انجام شده توده‌ای با حدود مشخص، یکنواخت و متراکم در قسمت‌های فوقانی و تحتانی اربیت که خارج از Cone بود مشخص گردید که در کنتراست نیز Enhancement مشخصی نداشت (تصویر ۲).



تصویر ۱- توده‌ای در قسمت فوقانی و تحتانی اربیت که باعث ایجاد پتوز مکانیکی در چشم راست بیمار شده بود.

بیمار با تشخیص تومور اربیت، ابتدا تحت عمل بیوپسی Excisional توده فوقانی اربیت قرار گرفت. در حین عمل، توده‌ای زرد قهوه‌ای رنگ بدون کپسول با حدودی تقریباً مشخص و لوبوله با قوام سفت با اندازه تقریبی  $4/2 \times 5/1$  سانتی‌متر که به نظر در بعضی نواحی چسبندگی‌هایی نیز به دیواره اربیت داشت، تا حد امکان به طور کامل خارج گردید (تصویر ۳).

در ارزیابی آسیب‌شناسی، انفیلتراسیون لکه‌ای ماکروفاژهای کف‌آلود، سلول‌های گزانتوما و سلول‌های غول‌آسای Touton شکل که با سلول‌های لنفوسیت کوچک مخلوط بودند گزارش شد. این تجمع سلول‌ها به ویژه در اطراف فضاهای میکروسیست حاوی چربی صورت گرفته بود. در استرومای اطراف نیز واکنش فیبروبلاستیک ثانویه به روند التهابی موجود مشاهده می‌شد ولی شواهدی از نکروبیوزیس وجود نداشت (تصویر ۴).

بیمار با تشخیص گزانتوگرانولومای اربیت AOX تحت عمل جراحی تکمیلی و خارج کردن توده در قسمت تحتانی اربیت قرار

#### مقدمه

گزانتوگرانولومای اربیت، ضایعه‌ای پرولیفراتیو و ناشایع در اربیت با علل ناشناخته می‌باشد که معمولاً با بیماری سیستمیک و اختلالات سرمی همراه است<sup>۱،۲</sup>. گزانتوگرانولومای اربیت در بالغین از انواع نادر این بیماری می‌باشد که به چهار زیر گروه تقسیم می‌شود: گزانتوگرانولومای با شروع در بزرگسالی Adult Onset (AOX) Xanthogranuloma، گزانتوگرانولومای نکروبیوتیک Necrobiotic Xanthogranuloma (NBX)، آسم با شروع در بزرگسالی و گزانتوگرانولومای اطراف اربیت (Adult Onset Erdheim- Disease و Asthema and Periocular XG) (ECD) Chester<sup>۳</sup>. هر چند در مورد آن‌ها شناخت اندکی وجود دارد ولی در مواجهه با این ضایعات که گاهی تظاهراتی مشابه و آسیب‌شناسی، انفیلتراسیون سلول‌های کف‌آلود هیستوسیت و Touton-type Giant Cell به همراه لنفوسیت که اغلب نسبت به  $S_{100}$  و  $CP_{10}$  منفی هستند گزارش می‌شوند، افتراق و تعیین نوع آن‌ها در تصمیم‌گیری و درمان بیماری بسیار مهم است<sup>۳،۴</sup>. در این مقاله به گزارش نوع نادری از گزانتوگرانولومای پلک‌ها و اربیت با شروع در بزرگسالی بدون تظاهر پوستی و یا درگیری سیستمیک، با آزمایش‌های سرمی طبیعی و هم‌چنین چگونگی درمان آن پرداخته می‌شود.

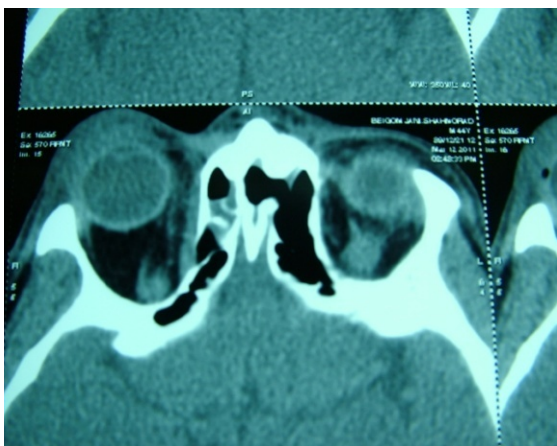
#### معرفی بیمار

بیمار آقای ۴۵ ساله‌ای بود که با توده‌ای بدون درد در قسمت‌های فوقانی و تحتانی اربیت راست با رشد تدریجی طی ۵ سال گذشته مراجعه نموده بود. وی سابقه‌ای از بیماری خاصی را ذکر نمی‌کرد. معاینه دید هر دو چشم در حد  $10/10$  و واکنش مردمک به نور در هر دو چشم طبیعی بود. در معاینه، پتوز مکانیکی ناشی از توده در چشم راست بیمار مشهود بود. توده در لمس، قوام سفت داشت و تا حدودی متحرک بود. تندرینس، اریتم و یا ضایعه‌ی پوستی غیرطبیعی در سطح توده مشاهده نشد. در معاینات صورت و بدن بیمار، ضایعه‌ای مشابه پلاک یا پاپول مشهود نبود. بیمار ارگانومگالی یا لنفاتوپاتی نداشت. حرکات چشم، سایر معاینات چشمی و نیز فشار هر دو چشم طبیعی بودند (تصویر ۱).

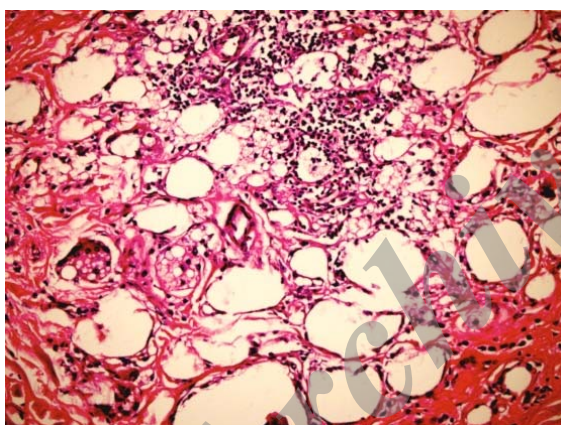
در ارزیابی‌های پاراکلینیک، نتایج آزمایش‌های سرمی و میزان

پس از عمل خارج کردن تومور، علایمی از عود در بیمار مشاهده نشد.

گرفت و توده‌ای با اندازه ۲/۱×۲/۱ سانتی‌متر خارج شد. استروئید سیستمیک به مدت دو هفته به بیمار تجویز گردید. تا شش ماه



تصویر ۲- نمای CT اسکن ضایعه که توده‌ای یکنواخت در قسمت فوقانی و تحتانی اربیت را نشان می‌دهد که در خارج از Cone قرار دارد.



تصویر ۴- رنگ آمیزی هماتوکسین اتوزین (H&E)، انفیلتراسیون لکه‌ای ماکروفاژهای کف آلود، سلول‌های گزانتوما و سلول‌های غول‌آسای Touton شکل به همراه تجمع لنفوسیت‌های کوچک مشهود است. واکنش فیبروبلاستیک ثانویه به التهاب مزمن دیده می‌شود ولی شواهدی از Necrobiosis ندارد.

شکل ۳- توده خارج شده از قسمت فوقانی اربیت، به رنگ زرد قهوه‌ای، لبوله و بدون کپسول با قوام سفت

واضح و شیارهای طولی می‌باشند.<sup>۷</sup>

نوعی از گزانتوگرانولوما که چشم‌پزشکان آشنایی بیش‌تری با آن دارند، نوع جوانان Juvenile (JXG) می‌باشد که به طور معمول در بدو تولد وجود داشته و یا در دوران کودکی ایجاد می‌شود. این ضایعه، خودمحدودشونده و حساس به کورتیکواستروئید است و به ندرت تظاهرات سیستمیک دارد. ویژگی آن ضایعات پوستی به صورت ندول‌هایی به رنگ زرد تا نارنجی در سر و گردن و ضایعات

### بحث

گزانتوگرانولوما، توموری هیستوسیتی ناشی از تکثیر سلول‌های لانگرهانس و غیرلانگرهانس است<sup>۶،۷</sup> که در آسیب‌شناسی به صورت انفیلتراسیون سلول‌های هیستوسیتی، لنفوسیت، پلاسماسل و سلول‌های غول‌آسای چند هسته‌ای Touton Type که حاوی چربی هستند مشاهده می‌شود. سلول‌های لانگرهانس بزرگ دارای هسته‌های گرد یا بیضوی با غشا هسته‌ای

گاموپاتی منوکلونال IGG، پلاسماستئوزیس، کرایوگلوبولینمی، نقص کمپلمان، لکوپنی و مولتیپل میلوم و لنفوم غیرهوچکین گزارش شده‌اند<sup>۱۱،۱۶،۱۷</sup>. اکثر موارد گزارشات گزانتوگرانولومای بالغین از این نوع بوده است<sup>۱۱</sup>.

آسم با شروع در بزرگسالی و گزانتوگرانولومای اطراف اربیت (AAPOX)، اغلب با ضایعات زرد تا نارنجی رنگ برجسته و سفت در دو طرف پلک‌ها و یا به صورت توده اربیت تظاهر می‌یابد. با توجه به این که پلک‌ها معمولاً دست نخورده باقی می‌مانند و توده به عمق اربیت و بافت اطراف عصب نفوذ پیدا نمی‌کند، اغلب دید یا حرکات چشم‌ها خوب هستند مگر در شرایطی که عضلات خارجی چشم درگیر شوند. این بیماری به طور معمول سنین ۷۴-۲۲ سال را درگیر می‌کند و در آقایان دو برابر خانم‌ها تظاهر می‌یابد. اکثر بیماران، آسم را کمی بعد (چند ماه تا حداکثر ۲-۱ سال) از ضایعات اطراف پلک تجربه می‌کنند. مکانیسم ایجاد آسم در این بیماران ناشناخته است و گمانه‌ها حاکی از اختلال سیستم ایمنی همراه با اختلال عملکرد سیستم آدنکسال، برونکوالوئولار و درگیری چشم‌ها می‌باشد<sup>۱۷</sup>.

نوع گزانتوگرانوما با شروع در بزرگسالی (AOX) به صورت ضایعه‌ای منفرد بدون درگیری سیستمیک، در میان AOXGDs کم‌ترین شیوع را داشته و در بیماران با سنین ۷۹-۳۸ ساله بدون هیچ ترجیح سنی دیده می‌شود. اغلب خود محدودشونده بوده و کم‌تر نیازمند درمان تهاجمی است<sup>۱۱</sup>. موردی که در این گزارش به آن اشاره شده نیز در این گروه قرار داشت، این بیمار از آن جهت قابل توجه است که فاقد یافته‌های بالینی، آزمایشگاهی و یا حتی پوستی از قبیل پاپول، پلاک و یا گزانتالاسما بوده است. دکتر Rose و همکاران<sup>۲</sup> ظاهر پلک که به صورت پلاک‌های منتشر زرد رنگ دیده می‌شوند را از ویژگی‌های تشخیصی و بارز گزانتوگرانولوما معرفی کردند. Sivak-Callcott و همکاران<sup>۱۱</sup> طی گزارش ۲۲ مورد گزانتوگرانولوما و در بررسی مروری مقالات ۱۳۷ مورد از این بیماران، تنها ۸ مورد از AOX را گزارش نمودند که در تمام بیماران علایم پوستی واضح وجود داشت.

در گزارش چند مرکزی که توسط Zeynel منتشر شد، ۸ مورد از گزانتوگرانولومای اربیت آورده شد، ۲ بیمار ECD با درگیری رتروپروتونئال و کلیوی و در سه بیمار حداقل گزانتالاسما یک‌طرفه یا دوطرفه گزارش شد و در یک بیمار نیز به همراه گزانتوگرانولومای اربیت، گزانتوگرانولومای صورت، هیپرتیروئیدیسم و بالا بودن تری‌گلیسیرید خون مشاهده شد. در این مطالعه فقط یک بیمار که با چشم دردناک نابینا تحت عمل تخلیه قرار گرفته

داخل چشمی (توده‌های متعدد زرد رنگ عنبیه، هایفما، آب‌مرورید و گلوکوم) بوده<sup>۳،۸</sup> و درگیری اربیت نادر است.<sup>۹</sup> گزانتوگرانومای اربیت در بزرگسالان (AOXGDs) نادرتر از JXG می‌باشد که با توجه به تظاهرات بالینی و آسیب‌شناسی به چهار زیر گروه بالینی تقسیم می‌شود، ECD, AAPOX, NBX, AOX. هرچند همه انواع AOXGDs، تجمع لنفوگرانولوماتوز شبیه به هم دارند ولی تفاوت‌های ظریفی به لحاظ میزان فولیکول‌های لنفوییدی، تعداد سلول‌های غول‌آسای توتون شکل، میزان فیبروز و وجود نکروز دارند. به طور خاص هیستوسیت‌های اپی‌تلیویید با چینش پرچین مانند (Pallisading) اکثر مواقع در NBX دیده می‌شود در حالیکه تجمعات بزرگ لنفوییدی با مراکز زایشی فعال (Active Germinal Centers) اغلب در موارد AAPOX دیده می‌شوند. با این وجود نمی‌توان آن‌ها را فقط بر اساس هیستومورفولوژی از هم افتراق داد و توجه به علایم بالینی و نحوه درگیری سیستمیک لازم است.<sup>۳</sup>

Erdheim-Chester (ECD) بیماری نادر و کشنده‌ای است که در سال ۱۹۳۰ توسط Chester به صورت "لیپیدوز غیر طبیعی" به همراه تغییرات استخوانی واضح شرح داده شد.<sup>۷</sup> ECD با انفیلتراسیون هیستوسیت‌ها در بافت نرم رتروپروتونئال، استخوان‌های بلند و احشا شامل ریه، قلب (به ویژه سیستم هدایتی)، کلیه، طحال و غدد لنفاوی و سیستم عصبی تظاهر می‌یابد و با فیبروز موضعی همراه است که اغلب کشنده بوده و علت مرگ معمولاً کاردیومیوپاتی، درگیری شدید ریوی و یا نارسایی مزمن کلیه می‌باشد<sup>۱۰-۱۲</sup>. بر عکس انواع دیگر AOXGDs که غالباً قسمت قدامی بافت اربیت را درگیر می‌کنند، در ECD درگیری اربیت اغلب منتشر بوده و عمدتاً در بافت خلفی اربیت می‌باشد که منجر به از دست رفتن بینایی می‌شود.<sup>۳</sup> در توده‌های اربیت با درگیری دوطرفه منتشر، بررسی سیستمیک باید مورد توجه پزشک معالج قرار گیرد.

گزانتوگرانولومای نکروبیوتیک (NBX)، با ضایعات زرد رنگ پوستی که تمایل به زخم و فیبروتیک شدن دارند، تظاهر می‌یابد که در آسیب‌شناسی با تخریب‌های قطعه‌ای (Patchy) کلاژن شناخته می‌شود. این نوع گزانتوگرانولوما در ابتدا توسط Kossard و Winkelmann در سال ۱۹۸۰ توضیح داده شد که همراه با پاراپروتینمی بود<sup>۱۳،۱۴</sup>. این بیماری، مخرب و پیش‌رونده بوده و اغلب با درگیری اعضای دیگر همراه می‌باشد. تظاهرات چشمی متنوع و شامل ندول‌های پلک، اپی‌اسکلریت، یووویت، کراتیت، سلولیت و پروپتوز است.<sup>۱۵</sup> در همراهی با این نوع گزانتوگرانولوما،

خارج کردن توده در AOX توصیه شده که عود کمی دارد، با این وجود در APOX اغلب موارد با عود توده طی ۶ تا ۱۲ ماه بعد همراه است<sup>۱۱</sup> و Hyden<sup>۱۲</sup> و همکاران در سال ۲۰۰۷ از متوتروکسات در درمان AOX و APOX استفاده نمودند که در کاهش التهاب و پتوز به طور معنی‌داری موثر بوده است<sup>۱۹</sup>.

### نتیجه‌گیری

این گزارش نشان می‌دهد که در تشخیص افتراقی‌های توده‌های اربیت باید گزانتوگرانولوما را در نظر داشت، هر چند که هیچ یافته بالینی یا سیستمیک به نفع آن موجود نباشد. چنانچه با توده‌ای مشکوک به گزانتوگرانولوما به لحاظ بالینی و یا آسیب‌شناسی مواجه بودیم، باید بررسی‌های سیستمیک از قبیل معاینه دقیق کل بدن، ارزیابی اجزا چربی و سرمی، کارکرد کبد و کلیه و الکتروکاردیوگرافی و رادیوگرافی سینه و استخوان‌ها انجام گیرد تا تشخیص دقیق بیماری مسجل شود. البته با توجه به ماهیت عود کنندگی بیماری و امکان اضافه شدن علائم سیستمیک در آینده و عدم قطعیت تشخیص، بیمار باید در دوره پی‌گیری طولانی‌مدت، طی فواصل منظم ارزیابی شود.

بود، در ابتدا علامت بالینی خاصی نداشت و بعد از تخلیه چشم در بررسی آسیب‌شناسی، گزانتوگرانولوما گزارش شد. البته بیمار مورد ارزیابی سیستمیک قرار نگرفته بود و مراجعه مجدد نداشت<sup>۷</sup>.

Murthy<sup>۱</sup> و همکاران، یک مورد گزانتوگرانولومای ایزوله اربیت را گزارش نمودند که هیچ اختلال سیستمیک، سرمی یا بیوشیمیایی نداشت ولی در معاینه، هم‌چنان پلاک‌های زرد رنگ در پوست پلک مشهود بود.

درمان رایج که هم‌اکنون در درمان گزانتوگرانولومای اربیت مطرح می‌شوند عبارت است از تزریق استروئید داخل ضایعه که در AOX و گاهی NBX موفقیت آمیز بوده است<sup>۱۸</sup>.

در مورد ECD طیف درمانی، از تحت نظر گرفتن بیماری تا استروئید سیستمیک، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی با سیکلوفسفاماید، دوکسی‌روسیسین و وین‌کریستین متغیر است<sup>۱۹</sup>.

NBX در پلک را می‌توان با پرتودرمانی یا پردنیزولون سیستمیک و کلرامبوسیل درمان کرد و به طور کلی در این بیماران توصیه می‌شود تا حد امکان از جراحی پرهیز شده و با توجه به احتمال بودن بدخیمی زمینه‌ای، در تمام طول زندگی تحت نظر باشند<sup>۱۷</sup>.

### منابع

- Murthy R, Honavar SG, Vemuganti GK, et al. Isolated giant xanthogranuloma of the orbit. *Indian J Ophthalmol* 2007;55:156-158.
- Rose GE, Patel BC, Garner A, et al. Wright Orbital xanthogranuloma in adults. *Br J Ophthalmol* 1991;75:680-684.
- Guo J, Wang J. Adult Orbital Xanthogranulomatous Disease: Review of the Literature Archives of Pathology & Laboratory Medicine: 2009;133:1994-1997.
- Vick VL, Wilson MW, Fleming JC, et al. Orbital and eyelid manifestations of xanthogranulomatous diseases. *Orbit* 2006;25:221-225.
- Hidayat AA, Mafee MF, Laver NV, et al. Langerhans' cell histiocytosis and juvenile xanthogranuloma of the orbit. Clinicopathologic, CT, and MR imaging features. *Radiol Clin North Am* 1998;36:1229-1240.
- Chu AC. The confusing state of the histiocytoses. *Br J Dermatol* 2000;143:475-476.
- Karcioglu ZA, Sharara N, Boles TL, et al. Orbital xanthogranuloma: clinical and morphologic features in eight patients. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2003;19:372-381.
- Karcioglu ZA, Mullaney PB. Diagnosis and management of iris juvenile xanthogranuloma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1997;34:44-51.
- Shields CL, Shields JA, Buchanan HW. Solitary orbital involvement with juvenile xanthogranuloma. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1587-1589.
- Lau WW, Chan E, Chan CW. Orbital involvement in Erdheim-Chester disease. *Hong Kong Med J* 2007;13:238-240.
- Sivak-Callcott JA, Rootman J, Rasmussen SL, et al. Adult xanthogranulomatous disease of the orbit and ocular adnexa: new immunohistochemical findings and clinical review. *Br J Ophthalmol* 2006;90:602-608.
- Veyssier-Belot C, Cacoub P, Caparros-Lefebvre D, et al. Erdheim-Chester disease. Clinical and radiologic characteristics of 59 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75:157-169.
- Kossard S, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *J Am Acad Dermatol* 1980;3:257-270.
- Robertson DM, Winkelmann RK. Ophthalmic features of necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *Am J Ophthalmol* 1984;97:173-183.
- Rayner SA, Duncombe AS, Keefe M, et al. Necrobiotic xanthogranuloma occurring in an eyelid scar. *Orbit* 2008;27:191-194.
- Ugurlu S, Bartley GB, Gibson LE. Necrobiotic xanthogranuloma: long-term outcome of ocular and systemic involvement. *Am J Ophthalmol* 2000;129:651-657.
- Elner VM, Mintz R, Demirci H, et al. Local corticosteroid treatment of eyelid and orbital xanthogranuloma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005;103:69-74.
- Winnie WY, Lau WW, Chan E. Orbital involvement in Erdheim-Chester disease. *Hong Kong Med J* 2007;13:238-240.
- Hayden A, Wilson DJ, Rosenbaum JT. Management of orbital xanthogranuloma with methotrexate. *Br J Ophthalmol* 2007;91:434-436.