



# İdyopatik Orbita İnflamasyon Sendromu Ön Tanılı Olgularda Biyopsi Sonuçlarımız

## Biopsy Results in Patients Initially Diagnosed as Idiopathic Orbital Inflammatory Syndrome

İbrahim Bülent Buttanrı\*, Didem Serin\*, Müslime Akbaba\*\*, Şafak Karşlıoğlu\*\*, Selvinaz Özkara\*\*\*

\*Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*\*İstanbul Oküloplastik, Oküloplastik Cerrahi ve Oküler Onkoloji Merkezi, İstanbul, Türkiye

\*\*\*Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Amaç:** İdyopatik orbita inflamasyonu sendromu (İÖİS) ön tanısı ile oküloplastik polikliniğine yönlendirilen olgularda biyopsi sonuçlarımızı sunmak.

**Gereç ve Yöntem:** 2009-2013 yılları arasında İÖİS ön tanısı ile oküloplastik polikliniğine yönlendiren ve takibe giren 22 olgu irdelendi. Ayırıcı tanılar ekarte edilemeyen, steroid tedavisine yeterli yanıt vermeyen veya tedavi sonrası nüks görülen olgulara biyopsi yapıldı. Histopatolojik değerlendirme sonuçlarına göre tedavi protokolleri belirlendi.

**Bulgular:** Olguların 12'si erkek 10'u kadındı. Ortalama yaş 45,6 (16-77 yaş aralığı) yıl idi. Sekiz olguda steroid tedavisine yetersiz yanıt veya nüks, dört olguda diğer ayırıcı tanılar ekarte edilememesi nedeni ile toplam 12 olguya biyopsi yapılması önerildi. Bir olgu işlemi kabul etmedi. Bir olgu eşlik eden sağlık problemi nedeni ile opere olamadı. On olguya biyopsi yapıldı. Lezyonların yerleşim özelliklerine göre yedi olguda orbital yağ ve diğer içerikten, iki olguda lakrimal bezden, bir olguda ekstraoküler kastan biyopsi alındı. Sekiz olgu histopatolojik değerlendirme sonucu idyopatik orbital inflamasyon tanısı ile uyumlu iken, bir olguda retrobulber alanda, diğer olguda da lakrimal bezden alınan örnekler lenfoma olarak rapor edildi.

**Sonuç:** İÖİS ön tanısı ile başvuran olgularda, diğer ayırıcı tanılar ekarte edilemiyorsa, steroid tedavisine yeterli yanıt yoksa veya tedavi sonrası nüks görülüyorsa, olgulara biyopsi yapılmasının, tanının kesinleştirilmesinde ve tedavi planlamasında gerekli olduğu görülmüştür. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: 301-5)

**Anahtar Kelimeler:** İdyopatik orbita inflamasyon sendromu, biyopsi, orbital lenfoma

### Summary

**Objectives:** To present our biopsy results in patients who were referred to our oculoplastic clinic with an initial diagnosis of idiopathic orbital inflammatory syndrome (IOIS).

**Materials and Methods:** We evaluated 22 patients who were referred to our oculoplastic clinic with an initial diagnosis of idiopathic orbital inflammation between 2009 and 2013. We performed biopsy on the patients in whom a differential diagnosis was not possible, or response to steroid treatment was not satisfactory, or recurrence occurred after steroid treatment. According to the histopathological evaluation, treatment protocols were determined.

**Results:** The study included 12 male and 10 female patients. Mean age was 45.6 years (range 16-77 years). Inadequate response to steroid treatment or recurrence in 8 patients and difficulty in differential diagnosis in 4 patients were the indications for the biopsy. One patient declined the biopsy. One patient could not be operated on because of the accompanying systemic diseases. We performed orbital fat tissue biopsy in 7 patients, lacrimal gland biopsy in 2 patients, and extraocular muscle biopsy in 1 patient. Histopathological evaluations demonstrated IOIS in 8 patients. Lymphoma was diagnosed in 2 patients in whom biopsies were taken from the lacrimal gland and retrobulbar fat tissue.

**Conclusion:** We suggest that biopsy should be performed to confirm the diagnosis and to determine the treatment modality in patients with an initial diagnosis of IOIS, when a differential diagnosis is not possible, or response to steroid treatment is not satisfactory, or if recurrence occurs. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: 301-5)

**Key Words:** Idiopathic orbital inflammatory syndrome, biopsy, orbital lymphoma

## Giriş

İdyopatik orbita inflamasyon sendromu (İÖİS), diğer bilinen adıyla idyopatik orbital psödötümör, tespit edilebilen herhangi bir sistemik veya lokal hastalık olmadan orbitanın inflamasyonu ile karakterize, heterojen bir hastalık grubudur.<sup>1,2</sup> İlk kez 1905 yılında Birch-Hirschfield tarafından tanımlanmıştır.<sup>3</sup> Tiroid orbitopati ve lenfoproliferatif bozukluklardan sonra üçüncü sıklıkla görülen orbita hastalığıdır.<sup>4</sup> Tanısı diğer ayırıcı tanıların dışlanması dayanmaktadır.<sup>5</sup> Biyopsi gerekliliği tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar tanı için tedavi öncesi rutin biyopsi önermekteyken, diğerleri steroid tedavisine cevaba veya nüks bakarak biyopsi kararını vermektedirler.<sup>6</sup> Biz de bu çalışmada İÖİS ön tanısı ile oküloplastik polikliniğine yönlendirilen olgularda biyopsi endikasyonlarımızı ve sonuçlarımızı sunmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

2009-2013 yılları arasında İÖİS ön tanısı ile oküloplastik polikliniğine yönlendiren ve takibe alınan olguların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Tüm olgularda kontrastlı orbita MR incelemesi, tam kan, sedimentasyon, CRP, rutin biyokimya ve gerekli görülen diğer tetkikler yapıldı. Ayırıcı tanılar ekarte edilemeyen ve lakrimal bez tutulumu olan olgulara steroid tedavisi verilmeden biyopsi uygulandı. Diğer olgulara sistemik oral veya pulse steroid tedavisi uygulandı. Steroid tedavisine yeterli yanıt vermeyen veya tedavi sonrası nüks görülen olgulara da biyopsi yapıldı. Biyopsi olguların MR görüntüleri eşliğinde en belirgin tutulumun olduğu alandan yapıldı. Biyopsi yapılan olgularda histopatolojik değerlendirme sonuçlarına göre tedavi protokolleri belirlendi.

Bu çalışmada Helsinki deklarasyonuna uygundur ve hastalardan onam formu alınmıştır.

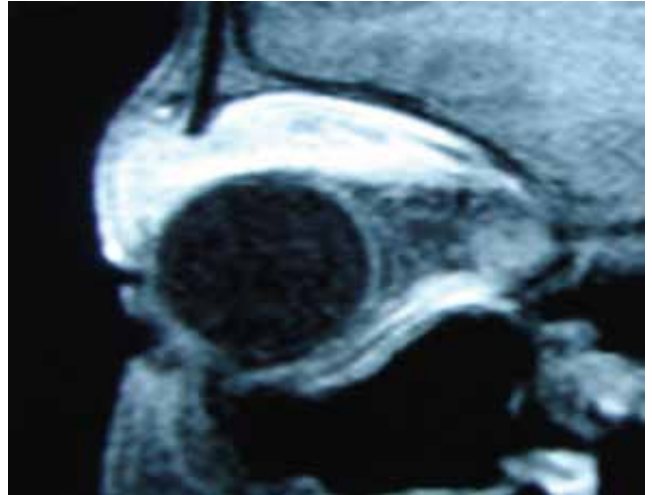
## Bulgular

Yirmi iki olgu çalışma kapsamına alındı. Olguların 12'si erkek, 10'u kadındı. Ortalama yaş 45,6 (16-77 yaş) idi. Sekiz olguda steroid tedavisine yetersiz yanıt veya nüks, dört olguda diğer ayırıcı tanıların ekarte edilememesi nedeni ile toplam 12 olguya biyopsi yapılması önerildi (Tablo 1). Bir olgu işlemi kabul etmedi. Bir olgu eşlik eden sağlık problemi nedeni ile opere olamadı. On olguya biyopsi yapıldı. Lezyonların yerleşim özelliklerine göre yedi olguda orbital yağ ve diğer içerikten, iki olguda lakrimal bezden, bir olguda ekstraoküler kastan biyopsi alındı. Sekiz olguda histopatolojik değerlendirme sonucu idyopatik orbital inflamasyon ile uyumlu iken (Resim 1, 2, 3, 4, 5, 6), bir olguda retrobulber alandan, diğer olguda da lakrimal bezden alınan örnekler MALT lenfoma olarak rapor edildi.

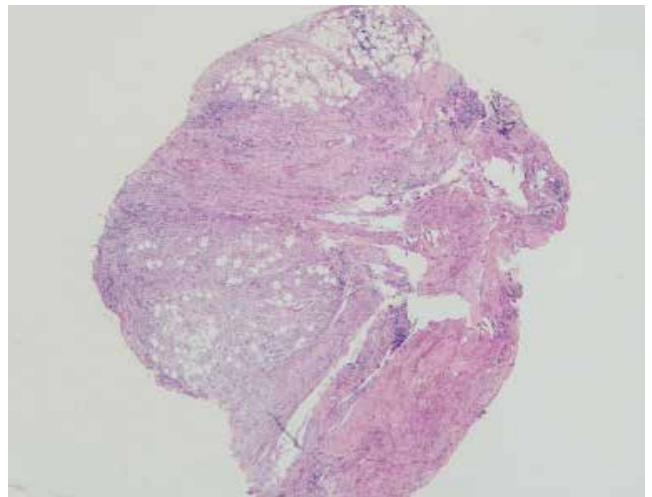
**Olgu 3:** 67 yaşında bayan hasta son 3 aydır her 2 göz kapağında şişlik şikayeti ile başvurdu. Orbita MR incelemesinde sağ lakrimal bez boyutları artmış ve IV kontrast madde enjeksiyonu sonrası homojen kontrastlanma izlenmekteydi. Lakrimal bez biyopsisi uygulandı. Patoloji sonucu MALT lenfoma olarak rapor edildi.



**Resim 1.** Kapak ödemi, proptozis ve ağrı ile başvuran İÖİS olgusu, tanı biyopsi ile doğrulanmıştır



**Resim 2.** Aynı hastanın MR görüntülemesinde retrobulber alandan septuma uzanan, kontrast tutan, kitle görünümü (İÖİS)



**Resim 3.** Resim 1'deki olgunun patolojik kesiti. Fibroadipöz dokuda nodüler tarzda infiltrasyon (H&Ex40), (İÖİS)

Olgu 4: 56 yaşında erkek hasta 3 yıldır sağ gözde zaman zaman ileri çıkma şikayeti ile başvurdu (Resim 7). Hasta dış merkezlerde uygulanan steroid tedavisi ile kısmi düzelmeler olduğunu belirtmekteydi. Orbita MR'ında retrobulber alana yayılan, tüm ekstraoküler kasları saran, lakrimal bezle sınırları ayırt edilemeyen ve kontrast tutan, düzensiz, İOİS ile uyumlu olabilecek görüntü mevcuttu. IV pulse 1 gr/metilprednisolon/günaşırı 3 gün ve daha sonra 1 mg/kg oral metilprednisolon tedavisi uygulandı. Yeterli yanıt alınmaması üzerine lezyonla uyumlu bölgeden biyopsi alındı (Resim 8) ve patoloji sonucunu MALT lenfoma olarak rapor edildi (Resim 9, 10, 11).

Bu iki olgu onkoloji merkezlerine refere edildi. Diğer olgularda histolojik inceleme pleomorfik hücre infiltrasyonu ile karakterizeydi. Lenfositler, plazma hücreleri, eozinofiller ve değişik oranlarda reaktif fibrozis gözlemlendi. Bu olgularda steroid tedavisine devam edildi.

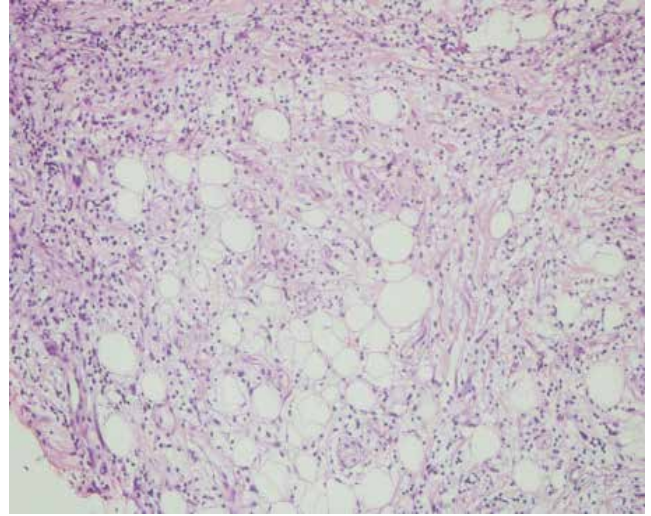
## Tartışma

İOİS, orbitanın polimorfik lenfoid infiltrasyonu ile karakterize, bilinen bir sistemik veya lokal nedenle ilişkilendirilemeyen, selim inflamatuvar bir süreçtir.<sup>1</sup> Patogenezi tartışmalıdır. İmmünolojik bir hadise olduğu düşünülmektedir.<sup>2</sup> Crohn hastalığı, sistemik lupus, romatoid artrit, ankilozan spondilit gibi sistemik immünolojik rahatsızlıklarla beraber görülebilir.<sup>1-3</sup> Sistemik steroidlere genelde çok iyi cevap vermektedir. Tanısı diğer hastalıkların ekarte edilmesi ile konabilir. Sınıflandırma ve tedavisinde kabul görmüş ortak yaklaşımlar yoktur.<sup>1-4</sup>

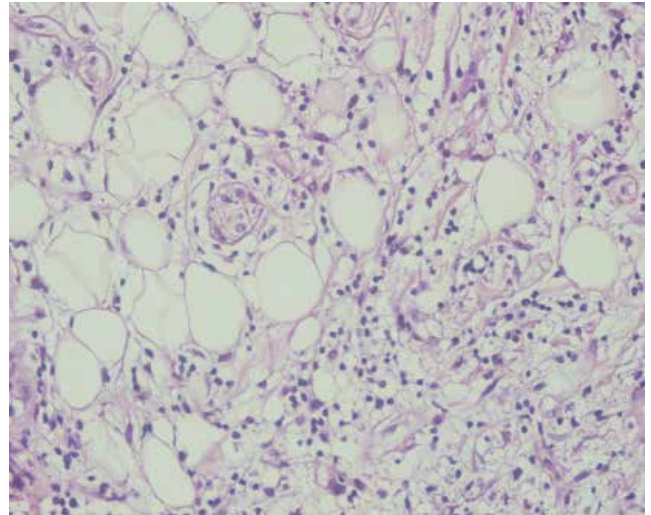
İOİS'de beş orbital lokalizasyonda tutulum olabilir. Sıklık sırasına göre ekstraoküler kasları, lakrimal bezi, ön orbitayı (sklera), orbital apeksi veya yaygın bir şekilde tüm orbitayı tutabilir.<sup>5</sup> Komşu sinüslere veya kafa içi boşluklara yayılabilir.<sup>7-11</sup>

Olgularda semptomlar tutulan dokulara göre değişmektedir. Hemen hemen tüm olgularda ağrı tipiktir. Proptozis, konjonktival inflamasyon ve kemozis görülebilir. Ekstraoküler kas tutulumunda göz hareketlerinde ağrı, kısıtlılık görülür. MR veya BT incelemelerinde kaslarda genişleme ile %50 olguda kas tendonlarında kalınlaşma ve ödem görülür. Dakriyoadenitte BT ve MR'da lakrimal bezde yaygın tutulum görülür. Orbital apeks tutulumunda kranyal sinir felçleri eşlik edebilir.<sup>12</sup>

Tipik klinik ve radyolojik bulgular İOİS tanısını düşündürür. Steroidlere hızlı yanıt tanıyı destekler. Ancak steroidlere hızlı yanıt, metastaz, dermoid kist rüptürü, infeksiyonlar gibi inflamasyonun olduğu pek çok durumda görülebilir ve spesifik değildir. Bunun dışında sklerozan İOİS alt tipinde atipik ağrı, sınırlı inflamasyon dışında klasik bulgular görülmeyebilir. Sklerozan İOİS steroide iyi yanıt vermez. Siklosporin, metotreksat veya siklofosomid gibi daha agresif immunosüpresan tedaviler gerektirebilir.<sup>12</sup> Çocuklarda olguların üçte birinde tutulum bilateral iken yetişkinlerde bilateralite nadirdir ve bilateral olgularda sistemik vaskülit ihtimali ekarte edilmelidir.<sup>2-5</sup> Biz çalışmamızda dört olguda ayırıcı tanıları ekarte edemememiz nedeni ile tedavi öncesi biyopsi aldık ve lakrimal bez biyopsisi yapılan bir olguda lenfoma tespit edildi.



**Resim 4.** Resim 1'deki olgunun patolojik kesiti. İnfiltrasyon perivasküler alanlarda da seçilmektedir (H&Ex100), (İOİS)



**Resim 5.** Resim 1'deki olgunun patolojik kesiti. İnfiltrasyonu oluşturan daha çok matür lenfoid hücreler izlenmektedir (H&Ex400), (İOİS)



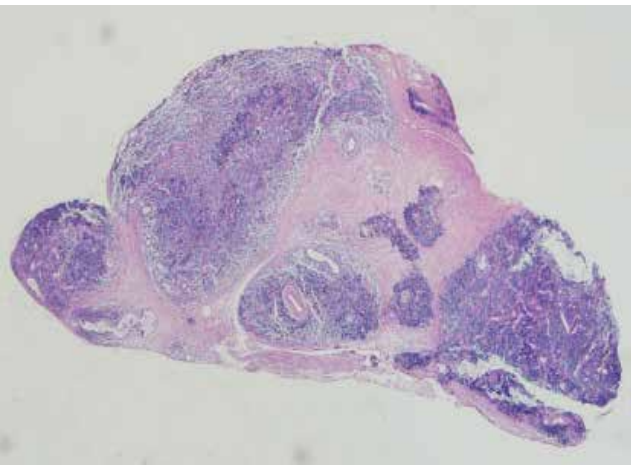
**Resim 6.** Resim 1'deki olgunun steroid tedavisi sonrası bulgularında düzelmeye (İOİS)



**Resim 7.** Hafif proptozis ve ağrı şikayetleri ile başvuran hasta (MALT lenfoma)



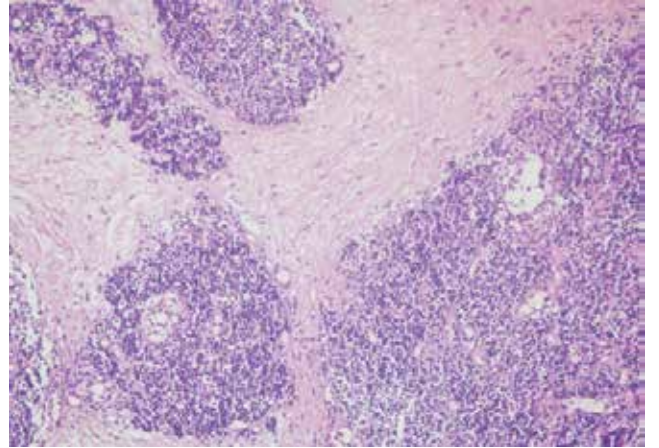
**Resim 8.** Resim 7'deki hastadan alt kapak kesisi yolu ile biyopsi alınması. Histopatolojik tanı MALT lenfoma ile uyumlu



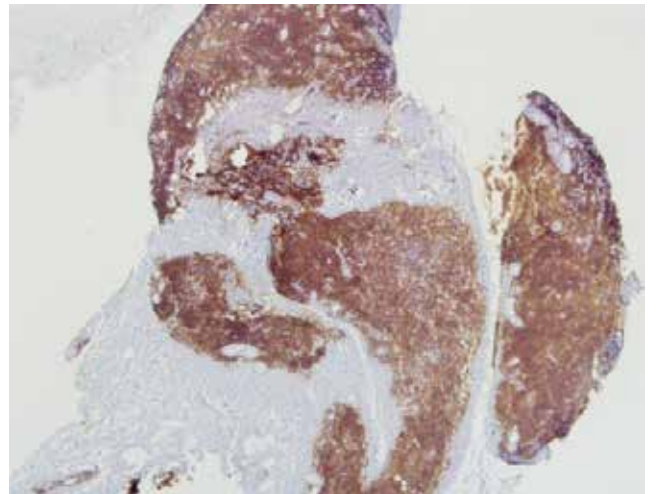
**Resim 9.** Resim 7'deki olgunun patolojik kesiti. Fibröz dokuda diffüz paternde infiltrasyon (H&Ex40), (MALT lenfoma)

Diğer tanımlar ekarte edilebilirdiyse, İÖİS'de ilk tedavi seçeneği steroidlerdir.<sup>13</sup> Oral kullanılabilceği gibi pulse şeklinde de verilebilir. Tam klinik yanıt alındıktan sonra doz kademeli olarak azaltılarak kesilmelidir. Nüks görülebilir. Steroide iyi yanıt almama veya nüks görülmesi orbital biyopsi gerektirebilir.<sup>14</sup> Bu sayede diğer inflamatuvar hastalıklar ekarte edilebilir. Bizim çalışmamızda 18 olgunun 8'ine steroidle iyi yanıt alınmaması ve nüks görülmesi nedeni ile biyopsi önerdik. Bu olguların 6'sından biyopsi aldık. Bir olguda lenfoma tespit edildi. Diğer olgularda histolojik inceleme pleomorfik hücre infiltrasyonu ile karakterizydi. Lenfositler, plazma hücreleri, eozinofiller, ve değişik oranlarda reaktif fibrozis gözlemlendi. Sürecin kronikleştiği olgularda fibrozis belirgindi.

Bazı araştırmacılar ampirik steroid tedavisi öncesi biyopsi olarak gecikmiş veya yanlış tanıdan kaçınmayı önermektedirler. Bir çalışmada inflamasyonlu lakrimal bezlerden alınan biyopsilerin %50'sinde sistemik hastalıkların lakrimal bez tutulumu tespit edilmiştir.<sup>15</sup> İşlemin nispeten komplikasyon riskinin az olması



**Resim 10.** İnfiltrasyonu oluşturan monoton atipi gösteren lenfoid elemanlar (H&Ex200), (MALT lenfoma)



**Resim 11.** İmmunhistokimyasal incelemede infiltrasyonu oluşturan elemanlarda yaygın CD20 ekspresyonu (IHKx100), (MALT lenfoma)

**Tablo 1. Biyopsi endikasyonu konulan olgular**

Olgu	Yaş	Biyopsi endikasyonu	Biyopsi alınan doku	Sonuç
1	16	Rhabdomyosarkom şüphesi	Orbital yağ ve diğer içerikten	İÖİS
2	26	Steroid tedavisine yanıtızsızlık veya nüks	orbital yağ ve diğer içerikten	İÖİS
3	67	Lakrimal bez tutulumu ve bilateral tutulum	Lakrimal bez	MALT lenfoma
4	56	Steroid tedavisine yanıtızsızlık veya nüks	Orbital yağ ve diğer içerikten	MALT lenfoma
5	48	Göz dışı kaslara metastaz şüphesi	Göz dışı kaslardan	İÖİS
6	62	Steroid tedavisine yanıtızsızlık veya nüks	Biyopsi yapılmadı	-
7	64	Lakrimal bez tutulumu	Lakrimal bez	İÖİS
8	38	Steroid tedavisine yanıtızsızlık veya nüks	Orbital yağ ve diğer içerikten	İÖİS
9	44	Steroid tedavisine yanıtızsızlık veya nüks	Orbital yağ ve diğer içerikten	İÖİS
10	47	Steroid tedavisine yanıtızsızlık veya nüks	Orbital yağ ve diğer içerikten	İÖİS
11	58	Steroid tedavisine yanıtızsızlık veya nüks	Orbital yağ ve diğer içerikten	İÖİS
12	61	Steroid tedavisine yanıtızsızlık veya nüks	Biyopsi yapılmadı	-

nedeni ile lakrimal bezin izole inflamasyonlarından biyopsi almak önerilmektedir. Biz de bu bulgular eşliğinde izole lakrimal bez tutulumu olan iki olgudan biyopsi aldık ve bir olgu MALT lenfoma olarak rapor edildi. Olgu sayısı az olmakla birlikte bizim olgumuz da izole lakrimal bez inflamasyonu olan olgulardan biyopsi alınmasının gerekliliğini desteklemektedir.

Miyozit ve Orbital apeks sendromlarında klinik ve radyolojik bulgular İÖİS'yi destekliyor ise biyopsinin taşıdığı risk, yanlış tanının getireceği riskten fazla olduğu için rutin biyopsi önerilmez. Ancak steroide cevapsızlık ve nüks olması durumunda biyopsi önerilmektedir. Biz de bir olgumuzdan steroide yanıtızsızlık nedeni ile kas biyopsisi yaptık. Biyopsiye bağlı bir komplikasyon görülmedi. Tanı İÖİS olarak rapor edildi. Orbital apeks sendromlu olgumuz yoktu.

Oküler adneksleri tutan lenfoproliferatif lezyonlar heterojen bir gruptur ve çalışmalarda tüm orbital tümörlerin yaklaşık %20'sini kapsadığı gösterilmiştir. En sık lenfoproliferatif lezyon non-Hodgkin lenfomadır. Orbital lenfomaların büyük kısmı B hücrelidir. T hücreli lenfomalar nadirdir ve daha ölümcüldür. Non-Hodgkin B hücreli lenfomalar orbital lenfoproliferatif hastalıkların %90'ından fazlasını kapsamaktadır. Bunların da %50'si MALT lenfomadır.<sup>15,16</sup> Bizim iki lenfomalı olgumuz da MALT lenfoma idi. Son yıllarda lenfoma insidansında yıllık %3-%4 artış olmaktadır. Orbital lenfomalarda artış hızı çok daha fazladır. Yaşlı ve kronik otoimmün hastalığı olanlar risk altındadır.<sup>17</sup>

Bizim çalışmamızda İÖİS ile klinik ve radyolojik olarak karışan tek patoloji lenfoma idi. Muhtemelen diğer ayırıcı tanıları içeren olgularda hastalıklarının sistemik bulguları nedeni ile tanı konmakta ve İÖİS ön tanısı ile biyopsi yapılmamaktadır. Biz de bu çalışmamızın sonucu ışığında steroide yeterli yanıt vermeyen veya nüks görülen olgularda mutlaka biyopsi yapılmasını önermekteyiz.

## Kaynaklar

- Swamy BN, McCluskey P, Nemet A, et al. Idiopathic orbital inflammatory syndrome: Clinical features and treatment outcomes. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:1667-70.
- Mombaerts I, Goldschmeding R, Schlingemann RO, Koornneef L. What is orbital pseudotumor? *Surv Ophthalmol.* 1996;41:66-78.
- Birch-Hirschfeld A. Zur Diagnostik und pathologie der Orbital Tumoren. *Bericht über die Zusammenkunft der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 1905;32:127-35.
- Weber AL, Roma LV, Sabates NR. Pseudotumor of the orbit: clinical, pathologic, and radiological evaluation. *Radiol Clin North Am.* 1999;37:151-68.
- Jacobs D, Gaetta S. Diagnosis and management of orbital pseudotumor. *Curr Opin Ophthalmol.* 2002;13:347-51.
- Fujii H, Fujisada H, Konda T, Takahashi T, Okada S. Orbital pseudotumor: Histopathological classification and treatment. *Ophthalmologica.* 1985;190:230-42.
- Zborowska B, Ghabrial R, Selva D, McCluskey P. Idiopathic orbital inflammation with extraorbital extension: case series and review. *Eye (Lond).* 2006;20:107-13.
- Kennerdell JS, Dresner SC. The nonspecific orbital inflammatory syndromes. *Surv Ophthalmol.* 1984;29:93-103.
- Yuen SJ, Rubin PA. Idiopathic orbital inflammation: ocular mechanisms and clinicopathology. *Ophthalmol Clin North Am.* 2002;15:121-6.
- Aydemir EA, Uğurlu ŞK, Yurdakul NS, Maden A, Rezanko T. Orbita Dışı Yayılım Gösteren İdiopatik İnflamatuvar Hastalık. *T Oft Gaz.* 2005;35:359-64
- Mombaerts I, Koornneef L. Current status in the treatment of orbital myositis. *Ophthalmology.* 1997;104:402-8.
- Kline LB, Hoyt WF. The Tolosa-Hunt syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71:577-82.
- Taner P, Ünal M, Konuk O. Orbital Pseudotümörlü Olgulara Yaklaşım. *T Oft Gaz.* 2002;32:384-92.
- Rootman J, McCarthy M, White V, Harris G, Kennerdell J. Idiopathic sclerosing inflammation of the orbit. A distinct clinicopathologic entity. *Ophthalmology.* 1994;101:570-84.
- Sullivan TJ, Whitehead K, Williamson R, et al. Lymphoproliferative disease of the ocular adnexa: a clinical and pathologic study with statistical analysis of 69 patients. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 2005;21:177-88.
- White WL, Ferry JA, Haris NL, Grove AS Jr. Ocular adnexal lymphoma. A clinicopathologic study with identification of lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Ophthalmology.* 1995;102:1994-2006.
- Holds J. B. Orbital Neoplasms and Malformations (Chapter 5) in *American Academy of Ophthalmology. Holds J. B. Orbit, Eyelids, and Lacrimal System. Section 7. San Francisco, 2012;79-84.*