



On Yaşında Bir Çocukta Ekstranodal Oküler Adneksal Marjinal Zon Lenfoma

Extranodal Ocular Adnexal Marginal Zone Lymphoma in a Ten-Year-Old Child

İD Nazan Çetingül*, İD Melis Palamar**, İD Şükriye Hacıkara*, İD Serra Kamer***, İD Hamiyet Hekimci Özdemir*, İD Eda Ataseven*, İD Özlem Barut Selver**, İD Mine Hekimgil****

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

***Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

****Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

On yaşında kız çocuğu konjonktivada 1 aydır farkedilen somon renkli bir oluşum şikayetiyle kliniğimize getirildi. Histopatolojik inceleme ve diğer testler sonucunda ekstranodal oküler adneksal marjinal zon lenfoma tanısı konuldu. Olgu AJCC sınıflamasına göre T1bN0M0, Ann Arbor evreleme sistemine göre Evre 1 olarak evrelendi ve 17 gün 1,8 Gy/gün, toplam doz 36 Gy olacak şekilde eksternal radyoterapi ile tedavi edildi. Hasta 26 aylık remisyonda olup izlenmeye devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Konjonktiva, göz, lenfoma, marjinal zon, oküler adneksal lenfoma

Abstract

A 10-year-old girl was brought to the clinic with the complaint of a salmon-colored conjunctival lesion for 1 month. With the aid of histopathological evaluation and other tests, extranodal ocular adnexal marginal zone lymphoma was diagnosed. The patient was graded as T1bN0M0 according to AJCC and Stage 1 according to Ann Arbor classification. She was treated with external radiotherapy at 1.8 Gy/day for 17 days for a total dose of 36 Gy. She is in remission for 26 months and still being followed up.

Keywords: Conjunctiva, eye, lymphoma, marginal zone, ocular adnexal lymphoma

Giriş

Oküler adneks lenfomaları ağırlıklı olarak B hücresi proliferasyonundan kaynaklanır ve konjonktiva, göz kapağı, lakrimal bezler ve orbitada gelişebilir. Oküler adneksal lenfomaların (OAL) en sık görülen formu, çocukluk çağında non-Hodgkin lenfomanın (NHL) oldukça nadir karşılaşılan bir alt tipi olan ekstranodal marjinal zon B hücreli lenfomadır (MZL).^{1,2} Çocuklarda çoğu NHL agresif seyir göstermesine rağmen, bu

nadir tip yavaş seyrili olma eğilimindedir. Çocuklarda bildirilen az sayıda primer oküler adneksal MZL olgusu bulunmaktadır.³ OAL'ler yakın zamanda Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) evreleme sistemine göre sınıflandırılmıştır.⁴

Bazı enfeksiyöz ajanlar, immün yetmezlik, otoimmünite, genetik mutasyonlar ve immünsüpresyon, MZL ile ilişkili bulunmuştur ve hastalığın etyopatolojisinde rol aldıkları düşünülmektedir.⁵ Retrospektif çalışmalar, yetişkin hastalarda sadece lokal cerrahi, sadece lokal radyoterapi ve çeşitli

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Melis Palamar, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 232 390 37 88 E-posta: melispalamar@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-2494-0131

Geliş Tarihi/Received: 04.07.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 03.12.2019

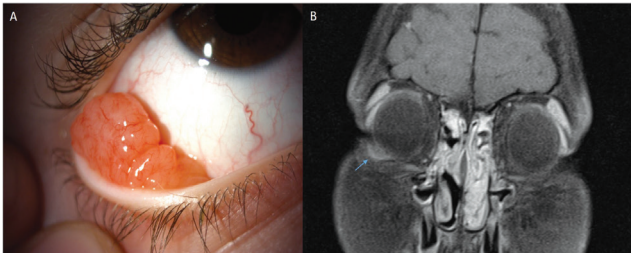
Cite this article as: Çetingül N, Palamar M, Hacıkara Ş, Kamer S, Özdemir HH, Ataseven E, Barut Selver Ö, Hekimgil M. Extranodal Ocular Adnexal Marginal Zone Lymphoma in a Ten-Year-Old Child. Turk J Ophthalmol. 2020;50:53-55

kemoterapi protokolleri, hedefe yönelik tedavi, immünoterapi veya antimikrobiyal tedaviler gibi çeşitli tedavi yöntemlerinin kullanıldığını göstermektedir. Bu tedavi yöntemlerinden, lokal radyasyon yetişkinlerde lokal kontrol sağlayabilir, ancak çocuklarda etkili bir tedavi modeli henüz tanımlanmamıştır.⁶

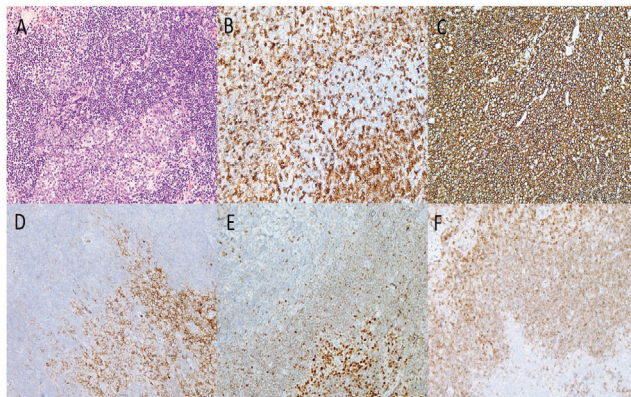
Olgu Sunumu

On yaşında bir kız çocuğu, konjonktivada yaklaşık 1 aydır farkedilen sağ alt göz kapağının mediyalinden protrüde olan hızlı büyüyen somon renkli bir oluşum şikayetiyle göz kliniğimize getirildi (Şekil 1A). Orbital lezyon manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de görüldü (Şekil 1B) ve kitle eksizyonel biyopsisi ile çıkarıldı. Histopatolojik incelemede B hücreli MZL saptandı (Şekil 2 A, B, C, D, E, F).

Tanı konduktan sonra hasta çocuk onkoloji bölümüne yönlendirildi. Fizik muayenede lenfadenopati ve hepatosplenomegali saptanmadı. Hemogram, biyokimya testleri, immüno globulinler, beyin MRG, beyin omurilik sıvısı sitolojisi ve kemik iliği testlerinden oluşan metastatik panel normal sınırlar içindeydi. Otoantikör testleri negatifti. *Helicobacter pylori*, *Chlamydia psittaci* ve *Chlamydia trachomatis* antikörleri negatifti. Konjonktival smear olağandı. Hastanın konjonktivit veya kuşlara maruz kalma öyküsü yoktu. Sağ gözde lezyon dışında PET-BT'de başka patolojik tutulum saptanmadı. Hasta



Şekil 1. A) İnferotemporal konjonktivada somon renkli lezyon. B) T1 yağ baskılanmış MRG'de sağ inferolateral bölgede kitle lezyonu (ok)



Şekil 2. A) Neoplastik küçük lenfoid hücre infiltrasyonu ve foliküler kolonizasyon (sağ alt bölgede rezidüel germinal merkez) (H&E, x20). B) Az sayıda neoplastik olmayan T lenfosit popülasyonunda CD3 ekspresyonu vardı. C) Neoplastik B lenfositlerde CD20 pozitifliği. D, E) Rezidüel germinal merkez hücrelerin CD10 ve Bcl-6 pozitifliği. F) Rezidüel germinal merkez hücrelerin Bcl-2 negatifliği ve neoplastik B lenfositlerinin Bcl-2 pozitifliği (BF-DAB, x20)

AJCC'ye göre T1bN0M0 ve Ann Arbor evrelemesine göre Evre 1 olarak değerlendirildi.

Tekrarlanan oftalmolojik muayenelerde bilateral şüpheli foliküler reaksiyon saptandığı için *Chlamydia* enfeksiyonu olduğu varsayıldı ve antimikrobiyal tedaviye (Doksisisiklin, 200 mg/gün) başlandı. İki haftalık tedaviden sonra, tümörde progresyon gözlemlendi ve lensi korumak için 6 MeV elektron ile Cerrobend bloğu kullanılarak, 7 gün boyunca 1,8 Gy/gün olacak şekilde toplam 36 Gy ekstrenal radyoterapi hemen yapıldı. Radyoterapi sonrası hızlı remisyona görüldü. Çocuk hasta şu anda 26 aydır remisyondadır. Hastanın annesinden bu makalenin yayımlanması ve tüm tedaviler için onam alındı.

Tartışma

Pediyatrik B hücreli MZL'ler, sekonder lenfoid dokuların marjinal bölgesinde görülür. Bu lenfomalar lenf organlarında/düğümlelerinde (nodal MZL) (%15), dalakta (%15) ve konjonktiva, akciğer, deri, mide, orbita ve dura (ekstranodal MZL) (%70) gibi lenfoid olmayan organlarda ortaya çıkabilir.^{1,2,5} Pediyatrik ekstranodal MZL, tüm pediyatrik lenfomaların %1'inden daha azını oluşturan oldukça nadir bir hastalıktır.^{1,2,5}

Perioküler bölgede gelişen ekstranodal MZL'ler OAL olarak adlandırılır ve sıklıkla konjonktiva, orbita ve göz kapağı gibi çeşitli dokuları tutar. OAL insidansı 100.000 kişide yaklaşık 0,2'dir. Çoğu OAL, B hücreli NHL'lerin 5 alt tipinden birine aittir: ekstranodal marjinal zon/mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoma, foliküler lenfoma, yaygın büyük B hücreli lenfoma, manto hücreli lenfoma ve lenfoplazmasitik lenfoma.⁷ Ekstranodal MZL/MALT lenfomaları yaklaşık %80 oranında düşük derecelidir ve tipik olarak yavaş seyir gösterir.

MZL, yetişkinlerde göreceli olarak daha sık rastlanan bir hastalıktır (tüm NHL tanılarının %5-17'sini oluşturur). MALT/MZL tanısında medyan yaş yaklaşık 60 yıldır ve az sayıda çocuk vaka bildirilmiştir.^{2,7} Bazı kronik enfeksiyöz ajanlar (gastrik ekstranodal MZL'de *H. pylori*, oküler adneksal MZL'de *Chlamydia* spp. vb.), immün yetmezlik, otoimmünite (Sjögren sendromu, Hashimoto tiroiditi ve diğer otoimmün hastalıklar), genetik mutasyonlar ve immünsüpresyonun MZL ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁷ Oküler adneksal MZL hastalarında eksojen ve endojen antijenler enflamatuvar yanıtların aktivasyonundan olasılıkla sorumlu olduğu için tutulan bölgedeki kronik enflamasyon kesinlikle önemli rol oynar.⁵ Sunulan 10 yaşındaki hastada *H. pylori*, *Ch. psittaci* ve *Ch. trachomatis* antikörleri ve tüm otoimmün testler negatifti ve konjonktival yaymada anlamlı bulgu yoktu.

Morfolojik olarak, ekstranodal MZL erişkinlerde görülen hastalığa benzer ve ayırıcı tanıda reaktif marjinal zon hiperplazisi ve pediyatrik foliküler lenfoma değerlendirilmelidir. Tanı amaçlı lenfoepitelyal lezyonlardan elde edilen bu blastik hücreler, bu lenfomanın, kronik konjonktivit gibi kronik enflamasyon ile ilişkili reaktif lenfoid hiperplaziden morfolojik ayrımında yardımcıdır. Blastik hücreler, CD20 gibi yaygın B hücre markerlerini eksprese eder.⁸ Olgumuzda normal doku mimarisinin bozulması ile birlikte foliküler kolonizasyon oluşturan yoğun

küçük lenfositik infiltrat izlenmiştir. İmmünofenotipik olarak, neoplastik hücreler CD20, BCL2, CD23 ve CD43 için pozitif, ancak CD5, CD10, CD23, BCL6 ve siklin D1 için negatif. Tanı, neoplastik küçük lenfositlerin BCL2 ve CD43 ekspresyonu ile doğrulandı. Daha ileri doğrulama, plazma hücresi üzerinde hafif zincirlerin monotipik ekspresyonunun immünohistokimya veya in situ hibridizasyon yöntemi ile gösterilmesi ile yapılabilir. Maalesef, plazma hücreleri bizim olgumuzda azdı ve immünohistokimya ile hem hafif hem de ağır zincirlerin politetipik ekspresyonu izlendi. Monoklonal IgH yeniden düzenlemesi, infiltrasyonun klonal doğasını daha da doğrulamak için PCR ile gösterilebilir ancak olgumuzda dokunun az miktarda kalması nedeniyle yapılmadı. Bilateral kemik iliği biyopsileri ve aspirasyon materyallerinde herhangi bir neoplastik infiltrasyon saptanmadı. PET-BT'de başka patolojik tutulum saptanmadığı için hasta AJCC'ye göre T1bN0M0 ve Ann Arbor evrelemesine göre Evre 1 olarak değerlendirildi.

Primer lokalize oküler adneksal MZL'ler, genellikle iyi prognozla ilişkili, yavaş seyir gösteren malignitelere. Literatürde çeşitli tedavi seçeneklerinin etkinliklerinin değerlendirildiği sınırlı sayıda büyük prospektif çalışma bulunmaktadır. Yetişkinlerde konjonktivanın oküler adneksal MZL'leri için tedavi genellikle hastalığın evresine göre planlanır. Bu hastalarda düşük dereceli, lokalize lenfoma görülür ve tedavide yıllardır cerrahi veya radyoterapi kullanılmaktadır. Pediatrik popülasyonda bildirilen az sayıda konjonktival ekstranodal MZL olgusunun tamamında evre 1 hastalık izlenmiştir. Evre 1 oküler adneksal MZL'lerin tedavisinde cerrahi eksizyon veya antimikrobiyal tedaviler ve/veya radyoterapi veya immünoterapi arasında bir karar verilmelidir.^{9,10} Şu anda cerrahinin rolü sadece tanısal biyopsi ile sınırlıdır. Radyoterapi (15 dozda medyan 30 Gy toplam doz) ile tedavi edilen 71 yeni tanılı oküler adneksal MZL olgusunun sonuçlarını bildiren yakın tarihli bir çalışmada, hastaların %100'ünde hastalığın lokal kontrolü sağlanmıştır.¹¹ Bu tedavi ile toksisitenin kabul edilebilir düzeyde olduğu ve 1.derece akut konjonktivit (%20) ve akut eritem (%20) ile sınırlı kaldığı ve hastaların sadece %4'ünde akut kuru göz geliştiği bildirilmiştir. Ancak hastaların %6'sında geç katarakt geliştiği gözlenmiştir. Hastamızın tekrarlanan oftalmolojik muayenelerinde bilateral şüpheli foliküler reaksiyon saptandığı için *Chlamydia* enfeksiyonu olduğu varsayıldı ve antimikrobiyal tedaviye (doksisisiklin, 200 mg/gün) başlandı. Tedavinin üçüncü haftasında tümör hızla büyüdü. Bu nedenle toplamda 36 Gy olacak şekilde 7 gün boyunca 1,8 Gy/gün eksternal radyoterapi yapıldı. Radyoterapi nedeniyle akut eritem dışında herhangi bir komplikasyon gelişmedi ve hasta şu anda 26 aydır remisyondadır.

Sonuç olarak, nadir de olsa, oküler adneksal MZL çocuklarda da görülebilir. Erişkin hastalarda olduğu gibi, şüpheli vakalarda derhal tanı amaçlı biyopsi yapılması gereklidir. Başka bölgelerde tutulum olup olmadığını araştırmak için sistemik değerlendirme yapılması ihmal edilmemelidir.

Etik

Hasta Onayı: Alındı

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

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.P., N.Ç., S.K., Konsept: M.P., N.Ç., S.K., Ş.H., H.H.Ö., E.A., M.H., Dizayn: M.P., N.Ç., S.K., Ş.H., H.H.Ö., E.A., M.H., Veri Toplama veya İşleme: M.P., N.Ç., S.K., Ş.H., H.H.Ö., E.A., M.H., Analiz veya Yorumlama: M.P., N.Ç., S.K., Ş.H., H.H.Ö., E.A., M.H., Literatür Arama: M.P., N.Ç., S.K., Ş.H., H.H.Ö., E.A., M.H., Yazan: M.P., N.Ç., S.K., Ş.H., H.H.Ö., E.A., M.H.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Shields CL, Chien JL, Surakiatchanukul T, Sioufi K, Lally SE, Shields JA. Conjunctival Tumors: Review of clinical features, risks, biomarkers, and outcomes- the 2017 Donald M Gass Lecture. Asia- Pacific J Ophthalmology. 2017;6:109-120.
- Kram DE, Brathwaite CD, Khatib ZA. Bilateral Conjunctival Extranodal Marginal Zone B-cell Lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55:1414-1416.
- Incesoy- Ozdemir S, Yuksek N, Bozkurt C, Sahin G, Memis L, Dizman A, Ertem U. A rare type of cancer in children: extranodal marginal zone B-cell (MALT) lymphoma of the ocular adnexa. *Turk J Pediatr*. 2014;56:295-298.
- Graue GF, Finger PT, Maher E, Della Rocca D, Della Rocca R, Lelli GJ Jr, Milman T. Ocular adnexal lymphoma staging and treatment: American Joint Committee on Cancer versus Ann Arbor. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23:344-355.
- Foster LH, Portell CA. The role of infectious agents, antibiotics, and antiviral therapy in the treatment of extranodal marginal zone lymphoma and other low-grade lymphomas. *Curr Treat Options Oncol*. 2015;16:28.
- Uno T, Isobe K, Shikama N, Nishikawa A, Oguchi M, Ueno N, Itami J, Ohnishi H, Mikata A, Ito H. Radiotherapy for extranodal, marginal zone, B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue originating in the ocular adnexa: a multiinstitutional, retrospective review of 50 patients. *Cancer*. 2003;98:865-871.
- Tiemann M, Häring S, Heidemann M, Reichelt J, Claviez A. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in the conjunctiva of a child. *Virchows Arch*. 2004;444:198-201.
- Taddesse-Heath L, Pittaluga S, Sorbara L, Bussey M, Raffeld M, Jaffe ES. Marginal zone B-cell lymphoma in children and young adults. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:522-531.
- Tuncer S, Tanyıldız B, Basaran M, Buyukbabani N, Dogan O. Systemic Rituximab Immunotherapy in the Management of Primary Ocular Adnexal Lymphoma: Single Institution Experience. *Curr Eye Res*. 2015;40:780-785.
- Çalış F, Gündüz K, Kuzu I, Erden E. Clinical findings and treatment results in ocular adnexal lymphomas. *Turk J Ophthalmol*. 2014;44:374-378.
- Dhakal B, Fenske TS, Ramalingham S, Shuff J, Epperla N, Hosking P, Rein L, Banerjee A, Hari P, D'Souza A, Shah N, Siker M, Griepentrog GJ, Harris GJ, Wells TS, Erickson BA, Hamadani M. Local disease control in ocular adnexal lymphoproliferative disorders: comparative outcomes of MALT versus non-MALT histologies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17:305-311.