

(46)

Pierwotny chłoniak wewnątrzgałkowy – opis pacjenta w obserwacji 2,5-letniej

Primary intraocular lymphoma – 2.5 year follow-up

Monika Cholewa¹, Maria Chosia², Alina Jarema³, Wojciech Lubiński¹

¹ Katedra i Klinika Okulistyki Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
Kierownik: dr hab. n.med. Wojciech Lubiński, prof. PUM

² Zakład Patomorfologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Elżbieta Urańska

³ Zachodniopomorskie Centrum Onkologii w Szczecinie
Kierownik: mgr Krystyna Pieczyńska

Streszczenie:

Cel: przedstawienie obrazu klinicznego, diagnostyki i leczenia pacjenta z pierwotnym chłoniakiem wewnątrzgałkowym w obserwacji 2,5-letniej.

Materiał i metody: u 62-letniego mężczyzny, z powodu nawracającego obustronnego zapalenia błony naczyniowej o nieznanej etiologii powikłanego zaćmą, wykonano fakovitrektomię z tamponadą olejem silikonowym. W trakcie zabiegu stwierdzono kremowżółte nacieki, z których pobrano aspirat do badań immunocytochemicznych – rozpoznano chłoniaka typu B. Dodatkowe badania, hematologiczne i neuroobrazowe głowy i oczodołów, były w granicach normy. W czasie 2,5-letniej obserwacji pacjent był leczony okresowo iniekcjami wewnątrzgałkowymi Metotreksatu (MTX) w dawce 400 µg/0,1 ml do oczu prawego i lewego (OP, OL). W okresie obserwacji wykonywano okresowo rutynowe badania okulistyczne.

Wyniki: w trakcie leczenia uzyskano regresję nacieków limfocytarnych w obojgu oczach. Najlepiej skorygowana ostrość wzroku do dali OP/OL utrzymywała się na stałym poziomie i wynosiła kolejno 0,2 i 0,3 (tablice Snellena). Ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz przedni odcinek OP/OL były w granicach normy. Na dnie oczu obserwowano nowe małe nacieki limfocytarne, które ulegały regresji po iniekcji Metotreksatu. Jednorazowo leczenie było wspomagane endofotokoagulacją laserową OL oraz 2-, 3-krotnie laseroterapią argonową OP/OL. Do dzisiaj nie zaobserwowano uogólnienia procesu chorobowego.

Wnioski: miejscowa chemioterapia Metotreksatem może być skuteczną i bezpieczną metodą leczenia pierwotnego chłoniaka wewnątrzgałkowego. Należy jednak pamiętać, że ze względu na duże prawdopodobieństwo uogólnienia procesu chorobowego i miejscowych nawrotów choroby pacjent powinien pozostawać pod stałą kontrolą okulistyczną i onkologiczną.

Słowa kluczowe:

pierwotny chłoniak wewnątrzgałkowy, miejscowe leczenie Metotrexatem.

Abstract:

Purpose: To present clinical manifestation, diagnosis and treatment of a patient with the primary intraocular lymphoma at 2.5 year follow-up.

Patient and methods: Phaco-PPV with silicone oil tamponade was performed in a 62 year old man with a diagnosis of recurrent bilateral uveitis of unknown etiology complicated by cataract. The creamy-yellow infiltrates were identified and aspirates were collected for immunocytochemical evaluation during the surgery – B-cell lymphoma was diagnosed. The results of additional tests – hematologic workup, head and orbit neuro-imaging – were within normal limits. The patient has been treated with regular intraocular injections of Methotrexate at a dose of 400 µg/0.1 ml to both eyes for 2.5 years. Regular routine ophthalmic examinations were performed during the said follow-up period.

Results: The lymphocyte infiltrations in both eyes regressed during therapy. The best corrected distance VA remained stable and was 0.2 in RE and 0.3 in LE (Snellen). The intraocular pressures and anterior segments in both eyes were normal. The new small lymphocyte infiltrates were observed in the fundi and were successfully treated with additional Methotrexate injections. Methotrexate treatment was augmented with a single laser endophotocoagulation in the LE and 2-, 3-time argon laser photocoagulation in both eyes. To date, there no systemic symptoms of the disease have been observed.

Conclusions: Local chemotherapy with Methotrexate may be an effective and safe treatment of primary intraocular lymphoma. However, due to high potential for systemic and local spread, patients should be monitored on a regular basis by ophthalmologists and oncologists.

Key words:

primary intraocular lymphoma, local Methotrexate treatment.

Pierwotny chłoniak wewnątrzgałkowy (primary intraocular lymphoma – PIOL) jest podtypem pierwotnego chłoniaka ośrodkowego układu nerwowego (primary central nervous system lymphoma – PCNSL). Najczęściej występuje jako chłoniak non-Hodgkina, wywodzący się z limfocytów B (1–3), rzadko z lim-

focytów T (2%). Jest to nowotwór rzadko spotykany, dokładna częstość występowania PIOL nie jest znana. W Stanach Zjednoczonych stwierdza się około 30–50 nowych zachorowań na 10 milionów ludzi (1). U 20% pacjentów w chwili rozpoznania PCNSL występują zmiany oczne, zaś u 56–85% osób z pierwot-

nie zdiagnozowanym PIOL rozwijają się zmiany w centralnym układzie nerwowym (1), średnio po upływie 29 miesięcy od zdiagnozowania PIOL. Chłoniak zwykle jest obustronny (80%), pojawia się u osób w 6.–7. dekadzie życia (u dzieci i młodzieży występuje rzadko). Przewlekłe zapalenie błony naczyniowej odporne na kortykosterydoterapię może być zespołem maskującym chłoniaka (1, 3).

Najczęstsze objawy podmiotowe to zamglone widzenie, męty, błyski, rzadziej – światłowstręt, ból oczu. W rutynowym badaniu okulistycznym stwierdza się objawy zapalenia przedniego i tylnego odcinka błony naczyniowej z wieloogniskowymi kremowozółtymi naciekami pod siatkówką sensoryczną lub pod nabłonkiem barwnikowym. Poza tym występują krwotoki do ciała szklistego, zapalenie i zamknięcie naczyń siatkówki, wysiękowe zapalenie siatkówki, obrzęk i zanik nerwu wzrokowego.

W przypadku PCNSL obserwowane objawy neurologiczne mogą wykazywać dużą różnorodność. Najczęściej stwierdzane są dyskretne zmiany osobowości (dotyczy to w szczególności okołokomorowej lokalizacji zmian), a ponadto bóle głowy, nudności, objawy mózdkowe, napady padaczkowe, porażenia nerwów czaszkowych i porażenia kończynowe.

Diagnostyka PIOL zwykle jest trudna i najczęściej wymaga pobrania materiału tkankowego (1, 4–6). W tym celu wykonuje się biopsję ciała szklistego. Nierzadko ujemne wyniki wymagają powtórzenia procedury diagnostycznej. Zwykle przeprowadza się witrektomię z punkcją siatkówki i aspiracją nacieku podsiatkówkowego. Do oceny pobranego materiału wykorzystywane są badania cytopatologiczne, cytometrii przepływowej i immunofenotypowanie oraz testy genetyczne PCR z analizą mutacji genowych. W badaniu cytologicznym stwierdza się duże, pleomorficzne komórki z nadbarwliwymi jądrami, przetrwałymi jąderkami, skąpą, zasadochłoną cytoplazmą, o zwiększonym współczynniku jądro/cytoplazma (1). Analiza immunofenotypowa wykazuje monoklonalne limfocyty B CD19, CD20, CD22 z przewagą lekkich łańcuchów κ lub λ . Dodatkowo można wykonać badanie poziomu prozapalnych cytokin, takich jak: interleukina 6 i 10 (IL6 i 10) oraz cytokina Th2. Ich podwyższony poziom oraz stosunek IL10: IL6 większy niż 1.0 może budzić podejrzenie PIOL. Ponadto oznaczanie poziomu cytokin może służyć do monitorowania leczenia. Badaniami pomocniczymi są również USG, w którym obserwowane są uniesione zmiany naczyniówkowo-siatkówkowe z wysiękowym odwarstwieniem siatkówki, a także angiografia fluoresceinowa (widoczne obszary hipofluorescencji z powodu blokowania przestrzeni pod nabłonkiem barwnikowym przez masy guza i obszary hiperfluorescencji jako zanik nabłonka barwnikowego w wyniku samoistnego rozkładu naciezonego nabłonka). Niezbędne w procesie diagnostyki są ponadto badania obrazowe głowy, tj. rezonans magnetyczny (zazwyczaj stwierdza się izointensywne zmiany w prezentacji T1 i izointensywne w porównaniu do nadmiernie intensywnych w prezentacji T2) oraz badania płynu mózgowo-rdzeniowego.

W leczeniu pierwotnego chłoniaka wewnątrzgałkowego znajdują zastosowanie: radioterapia (30-50 Gy), chemioterapia systemowa (różne zestawienia leków, np. Cisplatyna, Etoposid, Aracytyna, Cyklofosfamid, wysokie dawki Methotrexatu, Arabinozyd), chemioterapia doszkliskowa (Methotrexat, MTX) lub połączenia ww. metod. Jak dotąd brak jest ujednoczonych

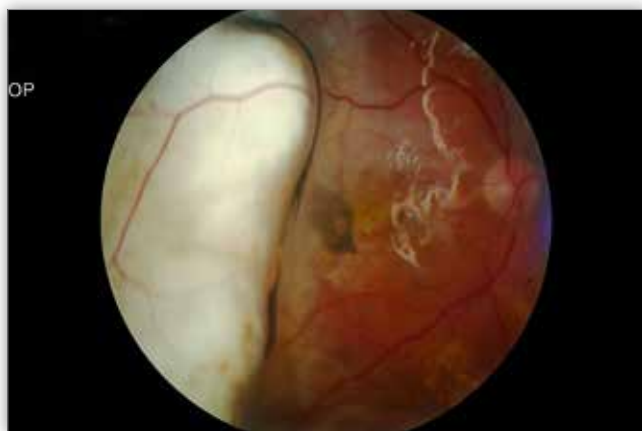
zasad postępowania terapeutycznego. Niestety, pomimo leczenia częstość nawrotu choroby jest stosunkowo duża (7–12). W ostatnim dwudziestolecu obserwuje się wzrost zapadalności na PCNSL zarówno u osób immunokompetentnych, jak i z upośledzoną odpornością (1).

Material i metody

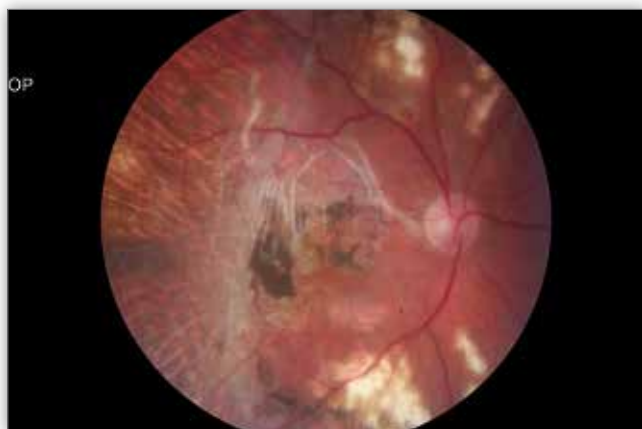
Mężczyzna (lat 62) chory na nadciśnienie tętnicze (w wywiadzie) został skierowany do Kliniki Okulistyki PUM w Szczecinie (01.2009) z powodu nawracających od ok. 2 lat obustronnych zapaleń błony naczyniowej, opornych na dotychczas stosowane standardowe leczenie antybiotykami i kortykosteroidami (terapię miejscową i ogólną). W rutynowym badaniu okulistycznym stwierdzono: VA OP – rr, OL – 2/50 snp, osady na śródbłonku rogówki, pojedyncze komórki zapalne w komorze przedniej, szerokie źrenice, zrosty tylne, całkowitą zaćmę korową. Dno oczu było niewidoczne. W badaniu USG OP i OL wykryto wysięk zapalny w ciele szklistym, uniesione nacieki podsiatkówkowe połączone z odwarstwieniem siatkówki w OP. Na podstawie wyników badań laboratoryjnych wykluczono etiologię infekcyjną (toksocarozę, toksoplazmozę, boreliozę, HIV) oraz seronegatywne spondyloartropatie. RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej oraz markery nowotworowe (PSA, CEA, Ca-19,9) były prawidłowe. We wrześniu 2009 roku wykonano zabieg fawowitrektomii z tamponadą olejem silikonowym OP/OL. Dodatkowo, w trakcie operacji OP, pobrano materiał do badań diagnostycznych: aspirat z masy guza, aspirat z ciała szklistego, bioptat siatkówki okolicy guza. Pobrany materiał przekazano także do badań bakteriologicznych i w kierunku grzybów – uzyskano wyniki ujemne. Badanie cytometrii przepływowej z aspiratu z masy guza wykazało proliferację z komórek limfocytów B o immunofenotypach: CD19, CD20, CD22, CD10, CD5, CD23, CD45+dim, CD71, niespecyficzne łańcuchy κ/λ oraz 1% małych limfocytów T. Wyniki badania bioptatu siatkówki oraz aspiratu ciała szklistego nie miały znaczenia diagnostycznego. Wykonano badanie angiografii fluoresceinowej, w którym zaobserwowano plamistą hiperfluorescencję w tylnym biegunie, w początkowych fazach obszary nad łukiem naczyniowym i pod nim bez cech fluorescencji, po 60 min słabo zaznaczoną fluorescencję tego obszaru bez cech gromadzenia kontrastu (obszary hiper- i hipofluorescencji, bez gromadzenia kontrastu). W badaniu MRI głowy nie stwierdzono istotnych zmian, natomiast w prawej gałce ocznej uwidoczniło się hipointensywną strefę w obrazach T2, izointensywną w stosunku do mięśni w obrazach T1-zależnych, o rozmiarach 14 x 5 mm, która nie wzmacniała się po podaniu kontrastu. W badaniu hematologicznym nie stwierdzono odchyżeń od normy (badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, badanie histopatologiczne szpiku, mielogram). W badaniu urologicznym stwierdzono łagodny przerost prostaty. Na podstawie przeprowadzonych badań, w których kluczowe znaczenie miało badanie cytometrii przepływowej z aspiratu guza, postawiono rozpoznanie PIOL.

Na podstawie informacji zaczerpniętych z piśmiennictwa na temat leczenia pacjentów z pierwotnym chłoniakiem wewnątrzgałkowym (2, 7, 8, 10) zastosowano iniekcje dogałkowe MTX (400 $\mu\text{g}/0,1$ ml) w zmodyfikowanym schemacie: pierwsze 3 tygodnie – 1 iniekcja/tydzień, następnie 1 iniekcja/2 tygodnie, potem 1 iniekcja/miesiąc. Pacjent otrzymał łącznie 7 iniekcji do OP

i 5 iniekcji do OL. Częstość zastosowanych iniekcji była uzależniona od miejscowej regresji chłoniaka. Dodatkowo ze względu na niecałkowity efekt cofnięcia się zmian po zastosowaniu cytostatyku zastosowano laseroterapię zmian – 3 x OP, 2 x OL, jednocześnie – endokoagulację w oku lewym z dodatkowym częściowym efektem. Na rycinie 1. przedstawiono zdjęcie dna OP przed leczeniem; to samo oko po leczeniu MTX przedstawia rycina 2. Całkowita regresja chłoniaka utrzymuje się od ponad 2,5 roku.



Ryc. 1. Dno OP przed włączeniem leczenia MTX.
Fig. 1. RE fundus before MTX treatment.



Ryc. 2. Dno OP po leczeniu MTX.
Fig. 2. RE fundus after MTX treatment.

Wyniki

W trakcie stosowanej terapii obserwowano całkowitą regresję zmian w oku prawym i częściową w oku lewym. Ostrość widzenia utrzymuje się na stałym poziomie i wynosi: OP – 0,2 sc, knp bokiem, OL – 0,3 w najlepszej korekcji. Nie obserwowano powikłań miejscowych ani ogólnych po chemioterapii. Pacjent pozostaje pod kontrolą onkologiczną. Kontrolne badania MRI oraz PET nie wykazały rozszerzenia procesu chorobowego.

Omówienie

U opisywanego chorego na obuocznego PIOL zdecydowano się tylko na miejscowe leczenie MTX, zgodnie ze schematem zaproponowanym przez niektórych autorów (2, 7, 8, 11, 13). W prezentowanych pracach miejscowe leczenie MTX było skuteczne i obarczone stosunkowo niewielką częstością powikłań miejscowych takich jak: przekrwienie spojówek, keratopatia i zespół suchego oka. Opisywana w piśmiennictwie

alternatywna forma leczenia, radioterapia, może prowadzić do znacznego uszkodzenia funkcji narządu wzroku. Najczęściej rozwijają się retinopatia popromienna, neuropatia, zanik nerwu II i zespół suchego oka (8, 9). Leczenie miejscowe MTX, w przeciwieństwie do radioterapii, może być stosowane wielokrotnie (2, 8). Nie wyklucza w przyszłości zastosowania radioterapii, gdy następuje uogólnienie procesu chorobowego. Zastosowana uprzednio radioterapia u chorych na PIOL wyklucza powtórzenie procedury w przypadku rozwoju PCNSL z powodu nakładania się obszarów napromieniania (2). Ogólna chemioterapia u chorych na PIOL wiąże się z ciężkimi powikłaniami ogólnymi, do których należą: uszkodzenie szpiku, nerek i wątroby, nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błon śluzowych oraz wypadanie włosów. W przypadku aplikacji dokanałowej cytostatyku można spodziewać się działania neurotoksycznego leku (1, 2, 13). Niska przenikalność MTX do ciała szklistego z krwi nie zapewnia dawki terapeutycznej w leczeniu ogólnym PIOL (2). Również ogólna chemioterapia MTX jako działanie profilaktyczne nie jest celowa, gdyż nie ustalono adekwatnej dawki chemioterapeutyku mającej chronić przed rozwojem PCNSL. Poza tym należy zaznaczyć, że żadna z wymienionych terapii nie wpływa znacząco na wydłużenie okresu przeżycia chorego (2). W leczeniu chorych na PIOL najczęściej stosowano dawkę 400 μ g/0,1 ml MTX (8, 10). Dogałkowe stosowanie MTX u chorych na PIOL okazało się efektywne i bezpieczne nawet u tych pacjentów, u których uprzednio wykonano operację witrektomii z tamponadą olejem silikonowym (14).

Potwierdzają to również wyniki miejscowego leczenia MTX chorego na PIOL, prezentowane w niniejszej pracy. Dotychczasowe dobre wyniki leczenia dogałkowymi iniekcjami MTX wskazują, że miejscowa chemioterapia MTX jest skuteczną, a zarazem bezpieczną metodą leczenia tego schorzenia. Ze względu jednak na duże prawdopodobieństwo uogólnienia procesu chorobowego oraz miejscowych nawrotów choroby pacjent powinien być pod stałą kontrolą okulistyczną i onkologiczną.

Piśmiennictwo:

1. Faia L. J., Chan C.C.: *Primary intraocular lymphoma*. Arch. Pathol. Lab. Med. 2009 August; 133(8): 1228–1232.
2. Sou R., Ohguro N., Maeda T., Sashin Y., Tano Y.: *Treatment of primary intarocular lymphoma with intravitreal Methotrexate*. Jpn. J. Ophthalmol. 2008; 52: 167–174.
3. Raparia K., Chan C.C., Chevez-Barrios P.: *Intraocular lymphoma diagnostic approach and immunophenotypic findings in vitrectomy specimens*. Arch. Pathol. Lab-Med. 2009; 133: 1233–1237.
4. Intzedy L., Teoh SCB, Hogan A., Mangwawa S., Mayer E.J., Dick A.D., i wsp.: *Cytopatological analysis of vitreous in intraocular lymphoma*. Eye. 2008; 22: 289–293.
5. Wittenberg L.A., Maberley D.A., Ma P.E., Wade N.K., Gill H., White V.A.: *Contribution of vitreous cytology to final clinical diagnosis fifteen year review of vitreous cytology specimens from one institution*. Ophthalmology 2008; 115: 1944–1950.
6. Margolis R.: *Diagnostic vitrectomy for the diagnosis and management of posterior uveitis of unknown etiology*. Curr. Opin. Ophthalmol. 2008; 19: 218–224.
7. Fishburne B.C., Wilson D.J., Rosenbaum J.T., Neuwelt E.A.: *Intravitreal methotrexate as an adjunctive treatment of intraocular lymphoma*. Arch. Ophthalmol. 1997; 115: 1152–1156.

8. Pe'er J., Hochberg F.H., Foster C.S.: *Clinical Review: Treatment of vitreoretinal lymphoma*. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2009; 17(5): 299–306.
9. Berenbom A., Davila R.M., Lin H-S, Harbour W.: *Treatment outcomes for primary intraocular lymphoma: implications for external beam radiotherapy*; *Eye* 2007; 21:1198–1201.
10. Frenkel S., Hendler K., Siegal T., Shalom E., Pe'er J.: *Intravitreal methotrexate for treating vitreoretinal lymphoma: 10 years of experience*. *Br. J. Ophthalmol.* 2008; 92: 383–388.
11. Kim E., Kim Ch., Lee J., Cho Y.: *A case of primary intraocular lymphoma treated by intravitreal methotrexate*. *Korean. J. Ophthalmol.* 2009; 23: 210–214.
12. de Smet M.D., Vancs V.S., Kohler D., Solomon D., Chan C.C.: *Intravitreal chemotherapy for the treatment of recurrent intraocular lymphoma*. *Br. J. Ophthalmol.* 1999; 83: 448–451.
13. Chan C.C., Wallace D.J.: *Intraocular lymphoma: update on diagnosis and management*. *Cancer Control.* 2004; 11: 285–295.
14. Hardwig P.W., Pulido J.S., Bakri S.J.: *The safety of intraocular methotrexate in silicone-filled eyes*. *Retina* 2008; 28: 1082–1086.

Praca wpłynęła do Redakcji 05.09.2012 r. (1403)
Zakwalifikowano do druku 29.05.2013 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

lek. Monika Cholewa
Katedra i Klinika Okulistyki PUM w Szczecinie
ul. Powstańców Wielkopolskich 72
70-111 Szczecin
e-mail: monika_cholewa@wp.pl

Wydawnictwo OFTAL poleca:

NIŻSZA CENA



OPTYCZNA KOHERENTNA TOMOGRAFIA – ATLAS SCHORZEŃ GAŁKI OCZNEJ
OPRACOWANY NA PODSTAWIE BADAŃ URZĄDZENIAMI OCT VISANTE™ I OCT STRATUS™
EDWARD WYLĘGAŁA, SŁAWOMIR TEPER, EWA WRÓBLEWSKA-CZAJKA, DARIUSZ DOBROWOLSKI

Główne rozdziały:

- Optyczna tomografia koherentna w ocenie przedniego odcinka oka
- Optyczna tomografia koherentna w ocenie tylnego odcinka oka
- Przykłady schorzeń tylnego odcinka oka obrazowanych w OCT

Oglądanie stanowi podstawową metodę badania klinicznego. W przypadku oglądania gałki ocznej w celu powiększenia obrazu oraz precyzyjnego wglądu do jej wnętrza oko badającego wymaga jednak uzbrojenia. Wziernikowanie bezpośrednie, pośrednie zdjęcia dna oka wykonane za pomocą fundus kamery to nadal obowiązujące standardy badania powierzchni tkanek, chociaż wydają się związane z minionym już XX wiekiem. Optyczna tomografia koherentna (OCT)

umożliwia wniknięcie w struktury tkanki. Ta nowatorska metoda wprowadzona przez Fujimoto w 1992 roku będzie mocno zakorzeniona w XXI wieku. W Polsce Profesor Tadeusz Kęćik wraz z zespołem pierwsze prace dotyczące zastosowania w okulistyce optycznej tomografii koherentnej opublikował już w 1998 roku. Niektórzy autorzy nazywają ją biopsją optyczną tkanek. Z doświadczeń nabytych w czasie mojej dwudziestoletniej praktyki lekarza mogę śmiało stwierdzić, że żadne z urządzeń diagnostycznych, z którymi miałem do czynienia, nie odgrywało tak istotnej roli w rozpoznawaniu i leczeniu chorób oczu. To dzięki OCT możemy diagnozować otwory w plamce, wykrywać błony niasiatkówkowe, oceniać przestrzenie płynowe siatkówki, lokalizacje złogów rogowkowych, czy zobrazować odłączenie błony Descemeta, a także monitorować pacjentów po przeszczepach endotelium.

Format 130x205 mm, oprawa miękka, szyta, papier – kreda 150, 122 strony + ryciny kolorowe.
Książkę można nabyć w redakcji „Okulistyki” – **55 PLN brutto**, a także w formie wysyłkowej

po wpłaceniu **60 PLN** (w tym koszty wysyłki) na konto:

BPH PBK S.A. Oddział w Warszawie, Świętokrzyska 12

Nr: 39 1060 0076 0000 3200 0043 4563 Oftal Sp. z o.o. z dopiskiem OCT.