

**OFTALMOPATIA BILATERALIS AS UNUSUAL PRESENTATION OF A LONG
TERM LOCALIZED HODGKIN'S LYMPHOMA**

Irina Panovska-Stavridis

University Clinic of Hematology-Skopje, St. Cyril and Methodius"-Skopje, Republic of Macedonia;
dr_irina@yahoo.com

Liljana Hadzi-Pecova

University Clinic of Hematology-Skopje, St. Cyril and Methodius"-Skopje, Republic of Macedonia;

Zlate Stojanovski

University Clinic of Hematology-Skopje, St. Cyril and Methodius"-Skopje, Republic of Macedonia;

Lujza Grueva

University Clinic of Cardiology-Skopje, Medical Faculty- Skopje, University" St. Cyril and
Methodius"-Skopje, Republic of Macedonia

Slavco Tosev

University Clinic of Cardiology-Skopje, Medical Faculty- Skopje, University" St. Cyril and
Methodius"-Skopje, Republic of Macedonia

Marija Popova-Labacevska

University Clinic of Hematology-Skopje, St. Cyril and Methodius"-Skopje, Republic of Macedonia;

Lidija Cevreska

University Clinic of Hematology-Skopje, St. Cyril and Methodius"-Skopje, Republic of Macedonia

Abstract: Lymphomas predominantly affect the lymph nodes but can present at unusual sites, which are termed as extranodal lymphomas. Ocular adnexal involvement with lymphoma accounts for 1%–2% of non-Hodgkin lymphoma and 5%–15% of extranodal lymphoma. Ocular adnexa infiltration by Hodgkin lymphoma is usually a manifestation of advanced or relapsing disease. Up to date only few cases of Hodgkin lymphoma with the primary involvement of the retrobulbar muscles are reported.

Here, we report an unusual case of primary ocular Hodgkin lymphoma which was for a period of 10 years localized and miss diagnosed until the involvement of the peripheral lymph nodes with Hodgkin's disease. Our patient is 59-year-old male with ten-year history, from 2000 year of marked bilateral periorbital edema, bilateral conjunctival swelling, exophthalmos and diplopia. The initial ocular examination (orbital ultrasound examination and MRI) showed bilateral diffuse infiltrative lesions of retro-bulbar muscles, retro-bulbar tumor mass and exophthalmos. During the period of 10 years the patient was assigned as isolated ocular form of Morbus Graves or Oftalmopatia bilateralis and periodically treated with corticosteroids and orbital radiotherapy (2006), which resulted with short-term moderate improvement of periorbital edema.

In June 2011 he presented at our department with bilateral cervical lymphadenopathy, periorbital edema, conjunctival erythema and exophthalmos, complaining of night sweating and scratching. On examination he had bilateral cervical lymphadenopathy not fixed to overlying skin or to underlying structures. The largest lymph node measured 3 cm. Rest of the systemic examination was unremarkable except marked cardiac arrhythmia. Lymph node biopsy from the cervical mass revealed Hodgkin lymphoma-mixed cellular type. CT of the chest and abdomen showed enlarged mediastinal and abdominal lymph nodes. The patient was staged as stage IIIB and treated with systemic chemotherapy. He received 8 cycles of ABVD regimen and responded completely to treatment with resolution of all signs and symptoms. The periorbital edema disappeared completely after he first dose of the first cycle of ABVD.

In May 2012, the bilateral cervical lymph nodes and periorbital edema appeared again. The PET scan revealed moderate increased metabolic activity at the cervical and mediastinal lymph nodes and active retro-bulbar mass with increased activity in the bulbar muscles. No abnormal metabolic activity was noted in the rest of the body.

The patient received another 8 cycles of ABVD chemotherapy in combination with Rituximab. Control PET scan 3 months later showed complete resolution of the increased activity in comparison with the previous PET scan. The patient was in complete remission until February 2015 when he succumbed due to the acute hearth failure.

Experience from our case shows that diagnosis of the ocular lymphoma was made secondary after the achievement of complete remission and complete resolution of the retro-bulbar tumor mass after administration of the systemic chemotherapy. Although primary ocular Hodgkin lymphoma are very rare and difficult for

diagnosis, always, in all cases of orbital tumor mass a high degree of suspicions is mandatory and microsurgical approach to the orbit is advise to be essential diagnostic tool.

Keywords: Ocular Lymphoma, Hodgkin disease, PET scan

БИЛАТЕРАЛНАТА ОФТАЛМОПАТИЈА КАКО ИНЦИЈАЛНА ПРЕЗЕНТАЦИЈА НА ХОЦКИНОВАТА БОЛЕСТ

Ирина Пановска-Ставридис

Универзитетска Клиника за хематологија-Скопје, Медицински факултет-Скопје, Универзитет Кирил и Методи“- Скопје, Република Македонија dr_irina@yahoo.com

Лилјана Хаџи-Пецова

Универзитетска Клиника за хематологија-Скопје, Медицински факултет-Скопје, Универзитет Кирил и Методи“- Скопје, Република Македонија

Злате Стојановски

Универзитетска Клиника за хематологија-Скопје, Медицински факултет-Скопје, Универзитет Кирил и Методи“- Скопје, Република Македонија

Марија Поповска-Лабачевска

Универзитетска Клиника за хематологија-Скопје, Медицински факултет-Скопје, Универзитет Кирил и Методи“- Скопје, Република Македонија

Лујза Груева

Универзитетска Клиника за Кардиологија, Медицински факултет-Скопје, Универзитет Кирил и Методи“- Скопје, Република Македонија

Славчо Тошев

Универзитетска Клиника за Кардиологија, Медицински факултет-Скопје, Универзитет Кирил и Методи“- Скопје, Република Македонија

Лидија Чевреска

Универзитетска Клиника за хематологија-Скопје, Медицински факултет-Скопје, Универзитет Кирил и Методи“- Скопје, Република Македонија

Апстракт: Лимфомите најчесто се манифестираат во лимфните јазли, но понекогаш се јавуваат и на невообичаени локализации и тогаш се нарекуваат екстранодални лимфоми. Кај 1-2% од сите лимфоми и кај 5-15% од екстранодалните лимфоми со болеста се зафатени и окуларните аднекси. Лимфомска инфилтрацијата на окуларните аднекси кај Хоџкиновата болест е најчеста доцна манифестација на напредната или релапсна болест. До денес во литературата опишани се само неколку случаи на примарна презентација на Хоџкинова болест во ретробулбарните мускули.

Во нашата студија е прикажан пациент со примарна окуларна форма на Хоџкинова болест. Пациентот, маж на 60 години, во тек на 10 години имал локализирана окуларна форма на болеста која не била дијагностицирана до појавата на билатерална цервикална лимфаденопатија. Тој од 2000 година наваму страдал од билатерални периорбитални едеми, коњуктивални отоци, црвенило на склерите, егзофталмус и диплопии. Иницијалните испитувања (орбиталното ултрасонографско испитување, компјутеризиранта томографија и магнетната резонанца) покажале билатерална дифузна инфилтративна лезија во ретробулбарните мускули, ретробулбарна туморска маса и егзофталмус. Погрешно бил дијагностициран како окуларна форма на Гравесова болест или како билатерална офталмопатија. Во тек на 10 години бил повремено лекуван со кортикостероиди и радиотерапија на орбитите (2006) кои резултирале со краткотрајни умерени подобрувања на ретробулбарниот едем.

Во Јуни 2011 година пациентот беше упатен на нашата Клиника поради појава на обострана цервикална лимфаденопатија, периорбитални едеми, коњуктивален еритем и егзофталмус. Се жалеше и на зголемено ноќно потење и чешање по кожата. На физикален преглед имаше подвижна цервикална лимфаденопатија, а кожата над неа беше без промени. Најголемата жлезда беше со дијаметар од 3см. Останатиот наод по системи беше уреден, освен назначена срцева аритмија. Патохистолошкиот наод од биопсијата на цервикалната жлезда беше во прилог на Хоџкинова болест, подтип мешана целуларност. Компјутеризираната томографија на градниот кош и абдоменот покажа зголемени медијастинални и абдоминални лимфни јазли. Пациентот беше дијагностициран како III Б стадиум на Хоџкинова болест и

лекуван со системска хемотерапија по ABVD протокол. Прими 8 циклуси и беше постигната комплетна ремисија. Периорбиталните едеми се повлекоа по првата доза од првиот циклус. Во Мај 2012 повторно му се појавија цервикалните лимфни јазли и периорбиталниот едем. беше направен ПЕТ скен на кој беше евидентирана зголемена метаболна активност. беше дијагностициран рецидив на основната болест и пациентот прими уште 8 циклуси хемотерапија по ABVD протоколот во комбинација со моноклоналното анитетело Rituximab. Три месеци по завршувањето на терапијата беше направен контролен ПЕТ скен кој потврди комплетна ремисија на основната болест. Пациентот остана во комплетна ремисија до 02.2015 кога изненадно почина од акутна срцева слабост.

Кај нашиот случај окуларниот лимфом беше дијагностициран индиректно, бидејќи дојде до комплетна резолуција на окуларните симптоми по спроведувањето на системската хемотерапија. Нашето искуство укажува дека примарните окуларни Хоџкинови лимфоми, иако се многу ретки и тешки за дијагноза, тие секогаш треба да се имаат во предвид при појава на ретробулбарна туморска маса. Најдобра дијагностичка алатка за нив преставува микрохирушкиот пристап до орбитата.

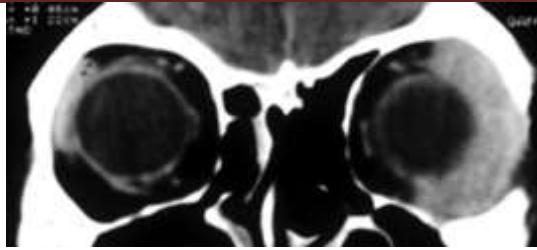
Клучни зборови: Окуларен лимфом, Хоџкинова болест, ПЕТ скен

1. ВОВЕД

Лимфомите претставуваат хистолошки хетерогена група на неоплазми кои потекнуваат од клетките на имуниот систем. Првенствено, тие се поделени на Хоџкинови и не-Хоџкинови лимфоми, кои понатаму широко се делат во бројни специфични ентитети. Основна карактеристика на овие заболување е зголемувањето и пролиферацијата на лимфните јазли или секундарното лимфоидно ткиво. Понекогаш лимфомите може да се манифестираат и на невообичаени локализации во телото, односно неопластичната пролиферација се јавува на места во организмот каде вообичаено не се среќаваат лимфни јазли или лимфно ткиво. Овие лимфоми се нарекуваат екстранодални лимфоми. Екстранодалните лимфоми се најчестите малигни болести на окуларните аднекси, односно на коњуктивата, лакрималните жлезди, лакрималното кесе, очните капаци, орбиталното меко ткиво и екстраокуларните мускули. Окуларните аднекси лимфоми сочинуваат 1-2% од сите лимфоми или 5-15% од екстранодалните лимфоми. Хоџкиновиот лимфом/болест многу ретко ги зафаќа окуларните аднекси и најчесто преставува доцна манифестација на напредната или релапсна болест. Во нашата студија е прикажан пациент со примарна окуларна форма на Хоџкинова болест, која во тек на 10 години се манифестирала како локализирана окуларна форма. Таа не била правилно дијагностицирана се до појавата на билатерална цервикална лимфаденопатија. Кај нашиот пациент окуларниот лимфом беше дијагностициран индиректно, бидејќи дојде до комплетна резолуција на окуларните симптоми по спроведувањето на системската хемотерапија. Искуството од овој случај укажува дека основно во дијагностиката и третманот на овие ретки болести е мултидисциплинарниот тимски пристап.

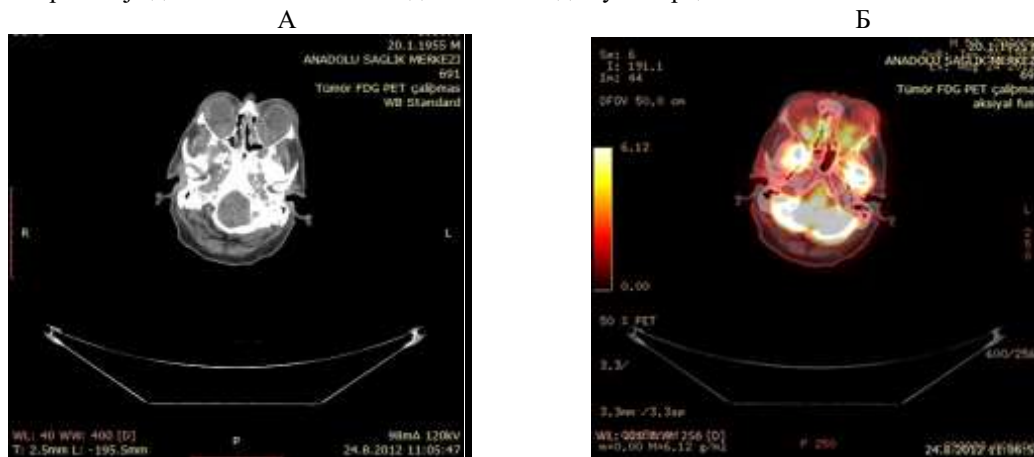
2. ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Пациентот, маж, на возраст од 55 год, за прв пат се јави на нашата Клиника во Јули 2011 година. Се жалеше зголемени лимфни јазли на вратот, ноќно потење и чешање по кожата. На физикален преглед имаше подвижна цервикална лимфаденопатија без промени на кожата во истата регија. Најголемата жлезда беше со дијаметар од 3 см. Пациентот имаше и периорбитални едеми, коњуктивален еритем, егзофталмус и срцева аритмија. Останатиот наод по системи беше уреден. Анамнестички болеста датирала 10 години наназад кога за прв пат приметил оток на очните капаци кој постепено се зголемувал и дошло до појава на егзофталмус. Тогаш му била направена серија на испитувања: орбитално ултрасонографско испитување, компјутеризирана томографија (Слика 1) и магнетна резонанца на орбитите и евалуација на тироидната функција. Резултатите покажале билатерална дифузна инфилтративна лезија во ретробулбарните мускули, ретробулбарна туморска маса и егзофталмус. Погрешно бил дијагностициран како окуларна форма на Гравесова болест или билатерална офталмопатија. По бројни консултации со офталмолози, ендокринолози и пулмолареолози (пациентот страдал и од белодробна астма) бил поставен на терапија со кортикостероиди и периорбиталните едеми се изгубиле. Меѓутоа, при секој обид за намалување на дозите на кортикостероидите повторно се јавувале. Во 2006 година спроведена му е и радиотерапија со LINAK 15MV, преку две полиња, десет фракции со тотална доза од 20GY. Орбиталниот оток по радиотерапијата се изгубил, но во период од 15 месеци повторно се појавил. Тогаш пациентот е поставен на кортикостероидна терапија, на која повремено бил до приемот на нашата Клиника. Имено, при секој обид за прекин, ретробулбарниот едем повторно се јавувал.



Слика 1: Компјутеризирана томографија на глава со наод за ретробулбарна туморска маса

Кај пациентот беше направена биопсија на цервикален лимфен јазел, а патохистолошкиот наод беше во прилог на Хоџкинова болест, подтип мешана целуларност. Компјутеризираната томографија на градниот кош и абдоменот покажа зголемени медијастинални и абдоминални лимфни јазли, без знаци за инфилтрација на срцевиот мускул. Резултатот од биопсијата на коскената срцевина беше уреден. Пациентот беше дијагностициран како III Б стадиум на Хоџкинова болест и лекуван со системска хемотерапија по ABVD протокол. Прими 8 циклуси по неа и беше постигната комплетна ремисија. Периорбиталните едеми се повлекоа по првата доза од првиот циклус на ABVD. Во Мај 2012 повторно му се јавија зголемени цервикални лимфни јазли и периорбитални едеми. Беше направен ПЕТ скен кој покажа зголемена метаболна активност во истите регии. (Слика 2А и 2Б). Беше дијагностициран рецидив на основната болест и пациентот прими уште 8 циклуси хемотерапија по ABVD протоколот во комбинација со моноклоналното анитетело Rituximab. Три месеци по завршувањето на терапијата беше направен контролен ПЕТ скен кој потврди комплетна ремисија на основната болест. Пациентот остана во комплетна ремисија до 02.2015 кога изненадно почина од акутна срцева слабост.



Слика 2: ПЕТ скен наод со ретробулбарна билатерална туморска маса со висока FDG PET активност

3. ДИСКУСИЈА

Хоџкиновиот лимфом/болест многу ретко ги зафаќа окуларните аднекси и најчесто преставува доцна манифестација на напредната или релапсна болест. Диференцијалната дијагноза на ретробулбарната орбитална лезија е многу тешка и комплексна. Причина за окуларните туморски маси може да биде спектар од лимфопрлиферативни болести. Хистологијата, стадиумот и примарната локализација се најзначајните променливи параметри од овие болести кои влијаат на природниот тек и исходот од лекувањето на болеста. Поради тоа мандаторна дијагностичка постапка е микрохирушка интервенција. До денес во литературата опишани се само неколку случаи на примарна презентација на Хоџкинова болест во ретробулбараните мускули. Во нашата студија е прикажан пациент со примарна окуларна форма на Хоџкинова болест, која во тек на 10 години се манифестирала како локализирана окуларна форма. Таа не била правилно дијагностицирана се до појавата на билатералната цервикална лимфаденопатија. Направени биле бројни радиолошки иследувања, но за жал не е направена микрохирушка интервенција која би овозможила патохистолошка евалуација на туморската маса. Имено, иако лимфомите имаат карактеристична локализација во орбитата која може да им помогне на искусните радиолози правилно да се ориентираат кон дијагнозата, сепак прецизната дијагностика се базира на патохистолошка евалуација.

4. ЗАКЛУЧОК

Кај нашиот случај окуларниот лимфом беше дијагностициран индиректно, бидејќи дојде до комплетна резолуција на окуларните симптоми по спроведувањето на системската хемотерапија. Иако примарните окуларни Хоџкинови лимфоми се многу ретки и тешки за дијагноза, сепак при појава на ретробулбарна туморска маса и тие треба да се имаат во предвид. Најдобар дијагностички пристап претставува микрохирушката биоптична процедура. Основно при дијагностиката и третманот на овие ретки болести е примената на мултидисциплинарниот тимски пристап.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Ponzoni M, Govi S, Licata G, et al. A Reappraisal of the Diagnostic and Therapeutic Management of Uncommon Histologies of Primary Ocular Adnexal Lymphoma. *The Oncologist* 2013;18:876–884
2. Barr CC, Joondeph HC. Retinal periphlebitis as the initial clinical finding in a patient with Hodgkin's disease. *Retina* 1984;3:253–7.
3. Farmer JP, Lamba M, Lamba WR et al. Lymphoproliferative lesions of the lacrimal gland: Clinicopathological, immunohistochemical and molecular genetic analysis. *Can J Ophthalmol* 2005; 40:151–160.
4. Coupland SE, Foss HD, Hidayat AA et al. Extranodal marginal zone B cell lymphomas of the uvea: An analysis of 13 cases. *J Pathol* 2002;197:333–340.
5. Cohen V (2009) Treatment options for ocular adnexal lymphoma. *Clin Ophthalmol* 3:689–692
6. Rey-Porca C, Pérez-Encinas M, González F (2008) Orbital lymphomas: presentation of nine cases. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 83:95–103
7. Akansel G, Hendrix L, Erickson BA, et al. MRI patterns in orbital malignant lymphoma and atypical lymphocytic infiltrates. *Eur J Radiol* 2005; 53:175–181
8. McKelvie PA, McNab A, Francis IC et al. Ocular adnexal lymphoproliferative disease: A series of 73 cases. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001;29:387–393.
9. Bardenstein D. Ocular adnexal lymphoma: classification, clinical disease, and molecular biology. *Ophthalmol Clin North* 2005;18:187–197
10. Sjo LD, Ralfkiaer E, Prause JU, et al. Increasing incidence of ophthalmic lymphoma in Denmark from 1980 to 2005. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:3283–3288
11. McKelvie PA. Ocular adnexal lymphomas: a review. *Adv Anat Pathol* 2010; 17:251–261