

# (44) Pierwotne manifestacje chłoniaków w oczodole

## *Primary manifestations of lymphomas in the orbit*

Yana Shenk<sup>1</sup>, Bożena Jarosz<sup>2</sup>, Tomasz Żarnowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Z Katedry i Kliniki Okulistyki Uniwersytetu Medycznego w Lublinie  
Kierownik: dr hab. n. med. Tomasz Żarnowski

<sup>2</sup> Z Katedry i Kliniki Neurochirurgii i Neurochirurgii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Tomasz Trojanowski

**Summary:** We present two cases of patients with orbital lymphoma as a primary manifestation:  
1) Rare, aggressive, diffuse large B-cell lymphoma.  
2) The most common, low-grade orbital lymphoma originated from marginal zone or mucosa-associated lymphoid tissue (MALT), that underwent special diagnosis and treatment.  
This study is also to compare morphological changes in non-Hodgkin lymphomas with classical manifestations.

**Słowa kluczowe:** oczodół, chłoniak z dużych limfocytów B, chłoniak związany z tkanką limfatyczną błon śluzowych.

**Key words:** orbit, diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), MALT.

Limfoproliferacyjne zmiany stanowią bardzo interesującą grupę schorzeń, ale i trudną diagnostycznie. Niektórzy nazywają je nowotworami wywodzącymi się z tkanki limfatycznej o różnych cechach klinicznych, histologicznych, immunologicznych, molekularnych oraz genetycznych. Nowotwory z tkanki chłonnej stanowią ponad 20% wszystkich guzów w obrębie oczodołu (1). Chłoniaki typu non-Hodgkin (NHL) są dzielone na podtypy T- i B-komórkowe. Chłoniak rozlany z dużych limfocytów B stanowi grupę o wysokim stopniu złośliwości. Najczęstszym chłoniakiem oczodołu, zaliczanym według klasyfikacji REAL do chłoniaków o niskim stopniu złośliwości, jest chłoniak z komórek strefy brzeżnej lub chłoniak związany z tkanką limfatyczną błon śluzowych (MALT). Wspólną cechą występującą u pacjentów z idiopatycznym zapaleniem oczodołu oraz u chorych ze zmianami limfoproliferacyjnymi jest postępujący bezbolesny wytrzeszcz. Częstość występowania chłoniaka typu non-Hodgkin w ostatnim okresie wzrosła do 3-4% w ciągu roku (50% wzrost w ciągu ostatnich 15 lat); jest on obecnie czwartym co do częstości występowania nowotworem złośliwym zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Szczególnie narażeni na występowanie chłoniaka typu non-Hodgkin są rolnicy oraz inne osoby poddane dłuższemu działaniu bioaktywnych substancji i rozpuszczalników. Dotyczy to także pacjentów z przewlekłymi chorobami o podłożu autoimmunologicznym (1-3).

### Cel

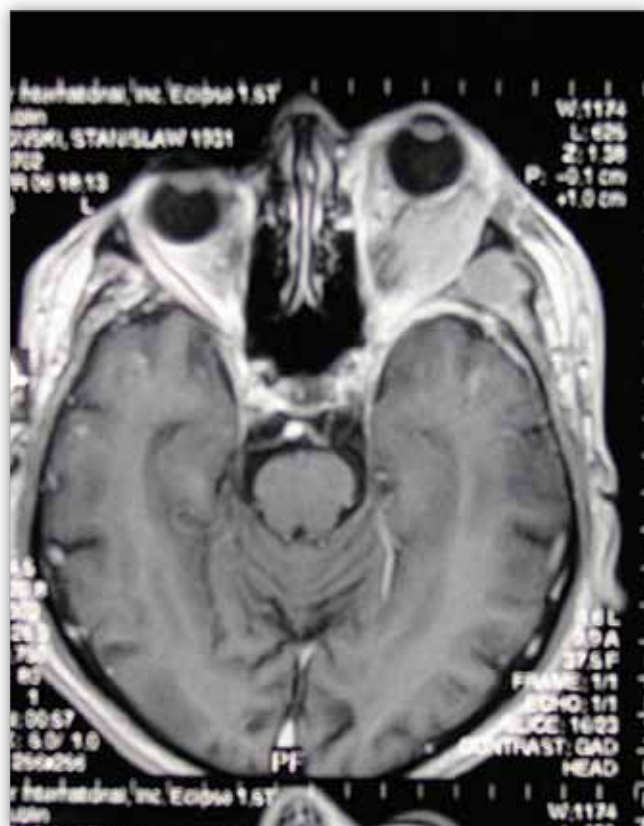
Celem pracy jest omówienie dwóch przypadków chłoniaków oczodołu z uwzględnieniem obrazu klinicznego oraz oceny skrawków histopatologicznych i zestawienie obrazów.

### Przypadek 1.

Prezentowany nietypowy przypadek chłoniaka oczodołu dotyczy 74-letniego mężczyzny leczonego od kilku lat w Klinice Okulistyki UM w Lublinie z powodu jaskry prostej oraz zapalenia błony naczyniowej o niewyjaśnionej etiologii obojga oczu. W marcu 2006 roku pacjent został przyjęty do kliniki z objawami szybko postępującego lewostronnego wytrzeszczu (ryc. 1). Podczas badania stwierdzono ostrość wzroku 0,5 oka prawego i 0,3 oka lewego. Ciśnienie wewnątrzgałkowe wynosiło odpowiednio



Ryc. 1. Wytrzeszcz oka lewego. Przypadek 1.  
Fig. 1. Left ocular proptosis. Case 1.

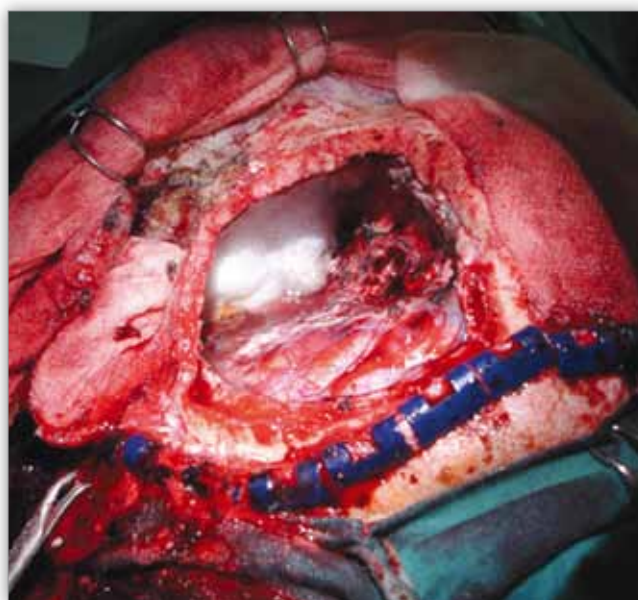


Ryc. 2. MR oczodołów. Masy guza w lewym oczodole.  
 Fig. 2. MR of the orbit. The tumor tissue in the left orbit.

27 mmHg i 30 mmHg. W oku prawym stwierdzono zapalenie brzegów powiek, odwinięcie powieki dolnej, dyslokację punktów łzowych górnego i dolnego, torbielowaty pęcherzyk po trabekulektomii, nieco płytszą komorę przednią, iridektomię na godzinie 12, regularną źrenicę, prawidłowo reagującą na światło, zmętnienia jądrowo-korowe w soczewce, bladą tarczę nerwu wzrokowego, ze wskaźnikiem c/d = 0,9 w pionie i poziomie. W lewym oku pacjenta występowały zmiany, takie jak: wytrzeszcz, miernie nasilona ptoza i obrzęk powieki górnej, przemieszczenie obu punktów łzowych (górnego i dolnego), naciek i przekrwienie spojówki gałkowej. Komora przednia była miernie głęboka, z drożną irydektomią na godzinie 12, zrostami tylnymi oraz początkową zaćmą. Tarcza nerwu wzrokowego była nieco bladejsza, o prawidłowych granicach. Wskaźnik c/d wynosił 0,6 w pionie i 0,5 w poziomie.

Przeprowadzone badanie układu krzepnięcia pacjenta wykazało podwyższony dwukrotnie poziom fibrynogenu (800 mg%) w stosunku do górnej granicy normy. Morfologia krwi z rozmazem nie odbiegała od normy. Zdjęcie klatki piersiowej nie wykazało zmian.

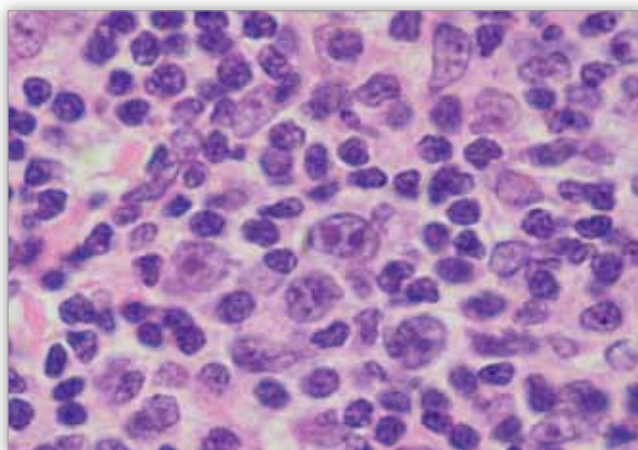
Badanie obrazowe oczodołów i mózgu wykonano za pomocą aparatu Eclipse 1.5. Zastosowano sekwencje FSE, FAST, uzyskując obrazy T1-zależne oraz T2-zależne w trzech podstawowych projekcjach. Dodatkowo wykonano sekwencje z tłumieniem silnego sygnału z tkanki tłuszczowej, dożylnie podając paramagnetyczny środek kontrastujący. W badaniu stwierdzono obecność masywnych zmian niedokrwiennych w postaci jamy poudarowej, masywnych zaników oraz gliozy niedokrwiennnej w obrębie obszaru obejmującego część prawego płata ciemieniowego, czołowego i skroniowego. Widoczne



Ryc. 3. Wgląd śródoperacyjny. Przypadek 1.  
 Fig. 3. Operation view. Case 1.

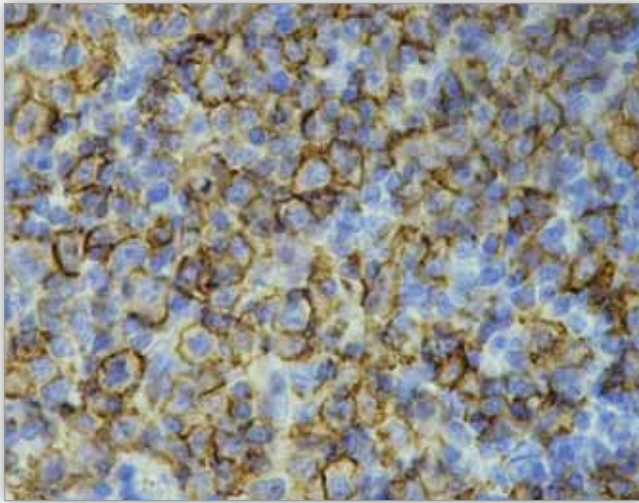
były miernie nasilone, uogólnione zmiany o charakterze zaników korowych z poszerzeniem przestrzeni płynowej.

W obrębie lewego oczodołu była widoczna patologiczna masa tkankowa o gładkich obrysach i wymiarach 23 mm x 44 mm obejmująca nerw wzrokowy od góry, dołu i strony zewnętrznej oraz odpowiednie mięśnie proste. Nerw wzrokowy lewy był otoczony tkanką rozrostową, jednak nie wydawał się nacieczony przez guz. Zmiana sięgała szczytu oczodołu, pozostawiając niezajęte skrzyżowanie nerwów wzrokowych. Ponadto widoczne było znaczne, rozlane pogrubienie opon mózgowo-rdzeniowych w okolicy opisywanej zmiany z masą tkankową wrastającą do tkanki podskórnej. Wszystkie opisywane tkanki patologiczne ulegały intensywnemu, jednorodnemu wzmocnieniu sygnałowemu po dożylnym podaniu paramagnetyku, co można uznać za odpowiednik zmian o charakterze *meningiosarcoma*. Morfologia sygnału pozostałych tkanek mózgowia była prawidłowa. Układ komorowy był symetryczny, zanikowo znacznie poszerzony (ryc. 2).



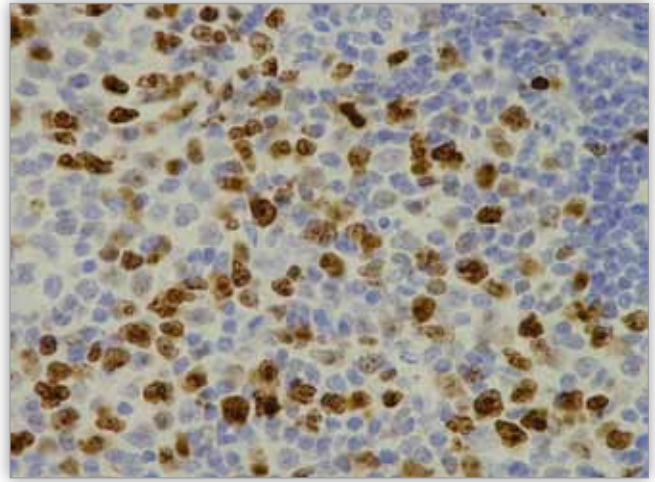
Ryc. 4. Obraz mikroskopowy utkania nowotworowego (H & E). Przypadek 1.

Fig. 4. The microscopy of pathologic tissue (H&E). Case 1.



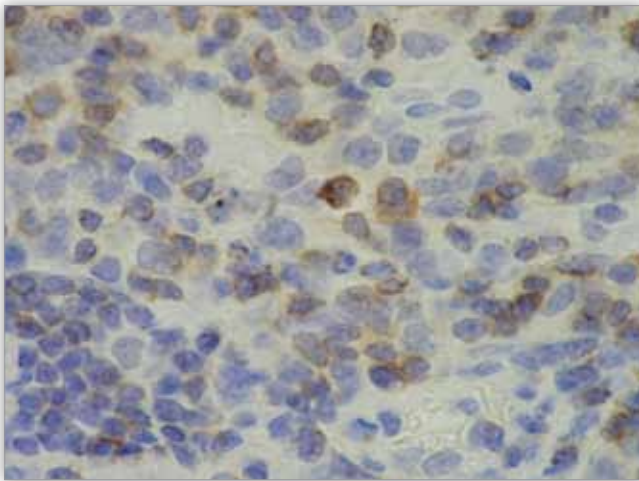
**Ryc. 5a.** Komórki nowotworowe wykazujące silnie dodatni odczyn immunohistochemiczny na CD 20. Przypadek 1.

**Fig. 5a.** Tumor cells immunohistochemistry by CD 20. Case 1.



**Ryc. 5c.** Odczyn immunohistochemiczny komórek nowotworowych na MIB-1.

**Fig. 5c.** Tumor cells immunohistochemistry by MIB-1.



**Ryc. 5b.** Odczyn immunohistochemiczny małych limfocytów T na CD 3.

**Fig. 5b.** Tumor cells immunohistochemistry of small lymphocytes T by CD 3.

Po konsultacji z neurochirurgiem zaplanowano leczenie operacyjne. Podczas zabiegu neurochirurgicznego wykonano częściową resekcję bieguna czołowego, pozostawiając część guza przerastającą zatokę strzałkową górną. Wycięto również oponę pokrywającą strop oczodołu i stwierdzono niewielki ubytek kości stropu oczodołu. Guz usunięto w zakresie wglądu operacyjnego, wydzielono nerw wzrokowy i obarczono go. Strop oczodołu pokryto tachocombem (ryc. 3). W badaniu patomorfologicznym wykonano klasyczne barwienie materiału pooperacyjnego hematoksyliną i eozyną (ryc. 4) oraz zastosowano barwienie immunohistochemiczne z wykorzystaniem systemu wizualizacji EnVision™+Dual Link Kit z przeciwciałami firmy DakoCytomation CD20, CD3, MIB-1. Ustalono rozpoznanie: chłoniak rozlany z dużych limfocytów B (ryc. 5a, b, c). Pięć miesięcy po zastosowaniu chemioterapii i radioterapii przeprowadzono badanie kontrolne MR. Wynik był zadowalający, nie wykazał progresji zmian w oczodole i mózgu. Pacjent jest okresowo kontrolowany w klinice okulistyki, ostrość wzroku oka prawego wynosi 0,5 bez korekcji, z ubytkami jaskrowymi w polu widzenia i prawidłowym ciśnieniem wewnątrzgałkowym. Lewa gałka oczna jest obecnie



**Ryc. 6.** Zanik lewej gałki ocznej. Przypadek 1.

**Fig. 6.** Left eye atrophy. Case 1.

zanikowa, bez poczucia światła (ryc. 6). Okresowe kontrolne badania onkologiczne nie wykazują zmian ogólnych.

### Przypadek 2.

Drugi przypadek dotyczy 83-letniej pacjentki, konsultowanej i leczonej w naszej klinice z powodu wolno postępującego w ciągu roku wytrzeszczu oka lewego i, w ostatnich miesiącach, wytrzeszczu oka prawego. W dniu przyjęcia ostrość wzroku pacjentki wynosiła 0,6 i 0,3, ciśnienie wewnątrzgałkowe odpowiednio – 16 mmHg i 20 mmHg. W obrazie makroskopowym zwracały uwagę nacieki spojówki o kolorze łososiowym i nasiloną ptoza powieki górnej oka lewego oraz skrzydełek wewnętrzny (ryc. 7a, b). W badaniu przedniego odcinka obojga oczu komora przednia była miernie głęboka i występowały początkowe korowe zmętnienia soczewki. Podczas badania dna oka stwierdzono prawidłową tarczę nerwu wzrokowego ze wskaźnikiem c/d 0,5 dla prawego oka i 0,4 dla lewego oka.

W trakcie badania TK oczodołów wykryto zmiany naciekowe w części przedprzegrodowej obojga oczu (ryc. 8). Zdjęcie klatki piersiowej nie wykazało zmian. W morfologii krwi z rozmazem stwierdzono lekką niedokrwistość. Wskaźnik OB wyniósł 54. Układ krzepnięcia nie odbiegał od normy.



Ryc. 7a, b. Nacieki spojówki obojga oczu. Chłoniak MALT.  
Fig. 7a, b. Infiltration of conjunctiva in both eyes. MALT lymphoma.



Ryc. 8. TK oczodolów. Przypadek 2.  
Fig. 8. TK of the orbits. Case 2.

Po pobraniu wycinka ze zmian spojówkowych obojga oczu, z zastosowaniem klasycznych metod barwienia tkanek, wynik badania histopatologicznego był następujący: „Obrazy mikroskopowe budzą podejrzenie chłoniaka z grupy o mniejszej złośliwości”. Ostateczne rozpoznanie zostało zweryfikowane za pomocą immunohistochemii: „Oko lewe – MALT lymphoma. Komórki nowotworowe wykazywały silnie dodatni odczyn immunohistochemiczny na CD 20 i ogniskowo na CD 3. Pacjentka została skierowana do kliniki hematologii, gdzie była poddana dodatkowym badaniom diagnostycznym z wykonaniem biopsji szpiku kostnego – zastosowano dalsze leczenie.

### Omówienie

W grupie chorych z podejrzanym rozrostem tkanki chłonnej, lub stwierdzonym, niezbędne jest zastosowanie pewnego algorytmu postępowania (1,4). Podczas postępowania diagnostycznego pacjentom wykonano szereg badań, w tym pełne badanie krwi, badanie obrazowe wątroby i śledziona oraz układu kostnego, zdjęcie klatki piersiowej, przeprowadzono konsultację onkologiczną/ hematologiczną oraz zrobiono badanie biopsyjne prowadzące do ostatecznego rozpoznania.

W przypadku pacjenta z DLBCL rozpoznanie zostało ustalone po weryfikacji materiału śródoperacyjnego za pomocą technik immunohistochemicznych. Zabieg neurochirurgiczny był konieczny z powodu złośliwości „guza” z zajęciem tkanek mózgu, a przeprowadzone wcześniejsze badania nie nasuwały podejrzenia patologii tkanki chłonnej. Prawie 70-80% guzów pochodzenia chłonnego w oczodole jest rozpoznawanych za pomocą przeciwciał monoklonalnych jako chłoniaki (1,4,5).

Klasyczne objawy okulistyczne u pacjentki z MALT wykazały typowy rozrost tkanki chłonnej, stopniowo powiększając się niebolesną masę o kolorze łososiowym, zlokalizowaną w przedniej części oczodołu pod spojówką. Odpowiednia diagnostyka pomogła ustalić przyczynę zmian chorobowych i skierować chorą na właściwe leczenie.

Większość autorów prac na temat chłoniaków podkreśla, że zmiany zarówno złośliwe, jak i łagodne zwykle otaczają istniejące struktury w obrębie oczodołu, nie naciekając ich. W związku z tym rzadko stwierdza się zaburzenia widzenia i ruchomości gałki ocznej. Łagodna hiperplazja tkanki limfatycznej oraz nisko zróżnicowane chłoniaki zwykle rozwijają się powoli przez miesiące i lata. W badaniach obrazowych nie stwierdza się inwazji i naciekania kości z wyjątkiem wysoko zróżnicowanych chłoniaków (1,3,5,6). Chłoniaki położone pozagałkowo znacznie częściej mają tendencję do naciekania. Blisko 17% chłoniaków oczodołu występuje obustronnie (1,6). W opisywanym pierwszym przypadku chłoniak oczodołu (DLBCL) był wysoko zróżnicowany, aktywny i tak agresywny, że pacjent był podejrzanym o *meningiosarcoma*. Epizody nawracającego zapalenia błony naczyniowej obojga oczu stwierdzone w wywiadzie budzą podejrzenie, że mógł być to początek NHL.

W każdym przypadku proliferacji tkanki limfoidalnej jest zalecana biopsja zmiany w celu potwierdzenia rozpoznania oraz oceny cech morfologicznych, immunologicznych, cytologicznych i molekularnych – zgodnie z klasyfikacją REAL (1,2,5). W przypadku pacjenta z DLBCL zabieg operacyjny polegał na usunięciu, w miarę możliwości, większości patologicznej tkanki, po czym ustalono rozpoznanie po badaniu histopatologicznym. U pacjent-

ki z MALT ograniczono się do pobrania wycinka spojówki, a po ustaleniu rozpoznania, skierowano na dalsze leczenie do kliniki hematologii. Przeprowadzone badania histopatologiczne w przypadkach pierwszym i drugim potwierdziły dane z literatury, że chłoniaki należą do zmian bogatokomórkowych z brakiem zrębu lub jego bardzo małą ilością. Prawie 90% chłoniaków oczodołu wykazuje monoklonalność, a 50% tego schorzenia często poprzedzają zmiany ogólnoustrojowe. W przypadku pacjenta z DLBCL nie wykryto zmian o charakterze ogólnoustrojowym, w odróżnieniu od chorej z MALT. Umieszczenie anatomiczne zmiany pierwotnej może być czynnikiem sugerującym możliwość rozwoju ogólnoustrojowych zmian w przebiegu chłoniaka typu NHL (1,4,6). Ryzyko jest najmniejsze w przypadku zmiany spojówkowej, większe zaś – w przypadku zmiany oczodołowej. Zmiany obustronne również podnoszą ryzyko inwazji ogólnoustrojowej, choć nie są czynnikiem determinującym. Wiadomo, że ryzyko rozwoju choroby układowej wzrasta przez dziesięciolecia od momentu wykrycia zmiany pierwotnej, niezależnie od jej umiejscowienia i typu klonalności. Ważną zasadą w prowadzeniu pacjenta są stała obserwacja pod kątem rozwoju chłoniaka o innej lokalizacji oraz regularne badania okresowe (1,2,5,6).

Należy pamiętać, że rozrost w obrębie tkanki chłonnej stanowi pewną ciągłość o przebiegu trudnym do przewidzenia. W przypadku znacznej liczby pacjentów łagodne histologiczne nacieki chłonne oczodołu mogą przejść w chłoniaka złośliwego o ogólnoustrojowym charakterze, podczas gdy chłoniak w obrębie przydatków oka może mieć odgraniczoną aktywność

i dobrze reagować na terapię miejscową bez potrzeby leczenia układowego (1,3,4).

#### Piśmiennictwo:

1. *Patologia narządu wzroku i guzy wewnątrzgałkowe*. Wydanie polskie pod red. Marii Starzyckiej: Basic and Clinical Science Course. Część 4, 2003-2004, 200-220.
2. Knowles DM: *Malignant lymphomas and lymphoid hyperplasias that occur in the ocular adnexa (orbit, conjunctiva, and eyelids)*. W: Knowles DA (ed). *Neoplastic Hematology*. 2<sup>nd</sup> edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001, 1303-1349.
3. Gunduz K, Aulido JS, McCannel CA, O'Neill BP: *Ocular Manifestations and Treatment of Central Nervous System Lymphomas*. *Neurosurg Focus* 2006, 21, 1-12.
4. Diebold J, Anderson JR, Armitage JO & Wiesenburger DD: *Diffuse Large B-cell Lymphoma: A Clinicopathologic Analysis of 444 Cases According to the Updated Kiel Classification*. *Leukemia & Lymphoma* 2002, 43, 97-104.
5. Huerva V, Canto LM, Marti M: *Primary diffuse large B-cell lymphoma of the lower eyelid*. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 2003, 19, 160-161.
6. Sigurdardottir M, Sigurdsson H, Bjork R, Agnarsson Bjarni A: *Lymphoid tumors of the ocular adnexa: a morphologic and genotypic study of 15 cases – case series*. *Acta Ophthalmol Scand* 2003, 81(3), 299-303.

Praca wpłynęła do Redakcji 16.09.2008 r. (1079)  
Zakwalifikowano do druku 01.07.2009 r.

#### Adres do korespondencji (Reprint requests to):

dr n. med. Yana Shenk  
Katedra i Klinika Okulistyki UM  
ul. Chmielna 1  
20-079 Lublin

**Polskie Towarzystwo Okulistyczne**  
**[www.pto.com.pl](http://www.pto.com.pl)**

**Polskie Towarzystwo Okulistyczne**  
**e-mail: [pto@pto.com.pl](mailto:pto@pto.com.pl)**