

## Nazal kaviteyi tutan natural killer T hücreli lenfoma: Olgu sunumu\*

### A case of natural killer T-cell lymphoma in the nasal cavity

Atilla ŞENGÖR,<sup>1</sup> Haluk ÖZKARAKAŞ,<sup>1</sup> Cengiz ERÇİN,<sup>2</sup> İlknur MEMİŞOĞLU<sup>1</sup>

CD56 pozitif doğal öldürücü (natural killer) T hücreli lenfoma, nazal kavite ve nazofarenkste tahrip edici orta hat lezyonları ile ortaya çıkan klinik bir durumdur. Yaygın doku nekrozu nedeniyle histolojik tanısı güçtür. Genellikle multipl biyopsilerle tanıya varılmaktadır. Otuz üç yaşında erkek hasta, burun tıkanıklığı, kanlı, kötü kokulu akıntı, burundan konuşma yakınmaları ile başvurdu. Nazal septum ve kavite posterioruna yerleşmiş lezyondan alınan biyopsiler ve immünohistokimyasal çalışmalar sonucunda, CD56 pozitif doğal öldürücü T hücreli lenfoma tanısı kondu. Hastaya sekiz kürlük kombinasyon kemoterapisi uygulandı; aradan geçen 1.5 yıl içinde hastalık halen remisyonadadır.

**Anahtar Sözcükler:** Tanı, ayırıcı; granülom, ölümcül orta hat/patoloji/tanı/tedavi; öldürücü hücre, doğal; lenfoma/patoloji/tanı/tedavi; burun neoplazmaları.

CD56 positive natural killer T cell lymphoma is characterized by destructive lesions in the nasal cavity and nasopharynx. Severe tissue necrosis makes histopathologic diagnosis difficult, generally necessitating multiple biopsies. A thirty-three-year-old male patient presented with complaints of nasal obstruction, hemorrhagic discharge of fetid odor, and rhinorrhea. Immunohistochemical studies on biopsy specimens obtained from the lesion in the nasal septum and posterior nasal cavity revealed CD56 positive natural killer T cell lymphoma. The patient was treated with eight courses of combination chemotherapy, since then he has been in remission for more than 1.5 years.

**Key Words:** Diagnosis, differential; granuloma, lethal midline/pathology/diagnosis/therapy; killer cells, natural; lymphoma/pathology/diagnosis/therapy; nose neoplasms.

Nazal ve nazofarenjeal bölgeyi tutan lenfomalar genellikle, CD56 pozitif, doğal öldürücü (natural killer-NK) T hücreli, CD56 negatif periferik T hücreli ve B hücreli lenfomalardır. Tutulan dokulardaki pleomorfik tümör hücreleri, anjiyosentrik ve anjiodest-

rüktif büyüme gösterirler. Geçmişte "polimorfik retikülozis", "letal midline granuloma" ve "midline malign retikülozis" biçiminde adlandırılmışlardır. Yaygın doku nekrozuna yol açan tümörlerde, multipl biyopsilerle sonuca varılabilir.

- ◆ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Kulak Burun Boğaz ve Baş-Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Patoloji Anabilim Dalı, İzmit.
- ◆ Dergiye geliş tarihi: 30 Aralık 2001. Düzeltme isteği: 15 Nisan 2002. Yayın için kabul tarihi: 24 Mayıs 2002.
- ◆ İletişim adresi: Dr. Haluk Özkarakas. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB ve Baş-Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı, 41100 Derince, İzmit. Tel: 0262 - 233 59 80 Faks: 0262 - 233 54 88 e-posta: hkarakas@turk.net
- \* I. Türk-Yunan Otorinolarenoloji ve Baş-Boyun Cerrahisi Dernekleri Ortak Toplantısı'nda sunulmuştur (22-26 Eylül 2001, Antalya).

- ◆ Departments of <sup>1</sup>Otolaryngology and <sup>2</sup>Pathology, Medicine Faculty of Kocaeli University, İzmit - Turkey.
- ◆ Received: December 30, 2001. Request for revision: April 15, 2002. Accepted for publication: May 24, 2002.
- ◆ Correspondence: Dr. Haluk Özkarakas. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB ve Baş-Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı, 41100 Derince, İzmit, Turkey. Tel: +90 262 - 233 59 80 Fax: +90 262 - 233 54 88 e-mail: hkarakas@turk.net
- \* Presented at the 1st Joint Meeting of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery Societies of Turkey and Greece (September 22-26, 2001, Antalya, Turkey).

## OLGU SUNUMU

Otuz üç yaşında, inşaat işçiliği yapan erkek hasta, burun tıkanıklığı, kanlı ve kötü kokulu akıntı, burundan konuşma gibi yakınmalarla kliniğimize başvurdu. Şikayetleri üç aydır süren hastanın, bu süre içinde 15 kg kaybettiği öğrenildi.

Yapılan KBB incelemesinde septumda ve özellikle nazal kavitenin gerisinde, lateral duvarlarda yaygın ülser alanlar ve krutlu nekrotik dokular ile 1 cm çaplı septum perforasyonu belirlendi. Orofarenkste yumuşak damak hareketleri gözlenmedi. Boyun ve sistemik muayenesinde lenfadenopati bulunmadı.

Farklı zamanlarda yapılan çeşitli nazal kültürlerinde *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* ve metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok gibi bakteriler üredi. Multipl kan kültürlerinde üreme olmadı. Sedimentasyonu 39-64 mm/saat arasında seyretti. Hastanede iken, farklı zamanlarda yapılan laboratuvar incelemelerinde beyaz küre 7.7-16.2 K/uL, ALT 28-120 U/L, AST 24-70 U/L, kreatinin klerensi normal, HbsAg (-), anti-Hbs ak (-), HIV1 (-), rapid plasma reagin (RPR) (-), TPHA (-), PPD 7 mm, ANA (-), Anti-ds DNA (-) ACE, CD4 ve CD8 normal, P-ANCA (-), C-ANCA (-) bulundu.

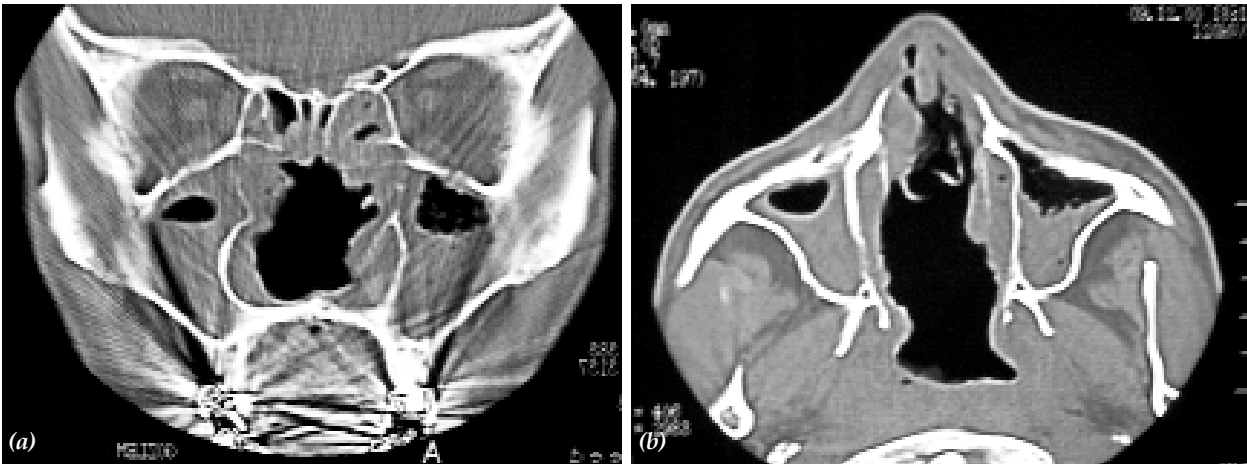
Periferik yaymada özellik saptanmadı. Abdominopelvik ultrasonografide anormallik gözlenmedi; endoskopide geçirilmiş duodenal ulkus dışında patoloji yoktu. Uygun boyama yapılmasına karşın, hiçbir biyopsi materyalinde mantar sporuna rastlanmadı; mantar kültüründe de üreme olmadı.

Paranasal sinüs bilgisayarlı tomografisinde (BT) sağ frontal sinüs tabanında mukozal kalınlaşma, iki

tarafli etmoid, sfenoid ve maksiller sinüslerde, sinüsleri tama yakın oblitere eden yumuşak doku yoğunlukları görüldü. Maksiller sinüslerin çevre kemik yapıları olağan görünümde idi; septum nasi tama yakın destrükte iken, nasal konka çevresinde hipodens solid alanlar görüldü (Şekil 1a, b).

İki ay süreyle günaşırı yapılan nazal debridmanlarda, lezyonun etmoid hücrelerde yıkıma yol açarak kafa tabanına doğru ilerlediği; lateralde alt ve orta konkaları tahrip ettiği ve septumdaki perforasyonu posteriore doğru genişlettiği gözlemlendi. Metil prednisolon tedavisine 1.5 mg/kg dozda başlandı ve sedimantasyon ve subjektif şikayetlerde belirgin düzelme kaydedildi.

Histopatolojik incelemede, ardışık intranasal biyopsilerin ilkinde fibrin, pürülan yangı; ikincide ödem, eosinofillerin katıldığı yoğun lenfoplazmositer infiltrasyonun yanı sıra yüzeyde bakteri kümesi veya mantar mayalarıyla uyumlu olabilecek yapılar; üçüncüde nekroz ve eksüda kitlesi; dördüncüde vaskülit, nekroz, lenfoplazmositer yangı izlendi ve arada atipik lenfoid hücreler gözlemlendi. Başvurudan dört ay sonra yapılan son biyopside, mikroskopik olarak geniş nekroz alanları içeren belirgin vasküler çatıya sahip, anjiyosentrik ve destrüktif patern gösteren, atipik lenfoid hücreler görüldü. Lenfoid hücreler geniş, şeffaf sitoplazmalı, yuvarlak, oval, düzensiz çekirdekli, orta büyüklükte hücrelerden oluşmaktaydı. Tümör hücreleri belirgin lenfofagositoz göstermekteydi. Arada, L/H tipi Hodgkin hücrelerine benzer, belirgin eosinofilik çekirdekçikli hücreler izlendi. Zeminde benign görümlü plazma hücresi, lenfosit, eosinofil ve lökositlerden oluşmuş mikst hücre topluluğu vardı (Şekil 2).



Şekil 1 - (a,b) Paranasal sinüs bilgisayarlı tomografisinde maksiller antrumda yumuşak doku ve septal perforasyon.

İmmünohistokimyasal çalışmada, anormal lenfoid hücreler CD3, CD5 ve CD20 için boyanma göstermezken, LCA, CD16 ve CD56 için boyanma gösterdi. CD57 için boyanma görülmedi (Şekil 3, 4). Histopatolojik tanı CD56 pozitif doğal öldürücü T hücreli lenfoma olarak belirlendi.

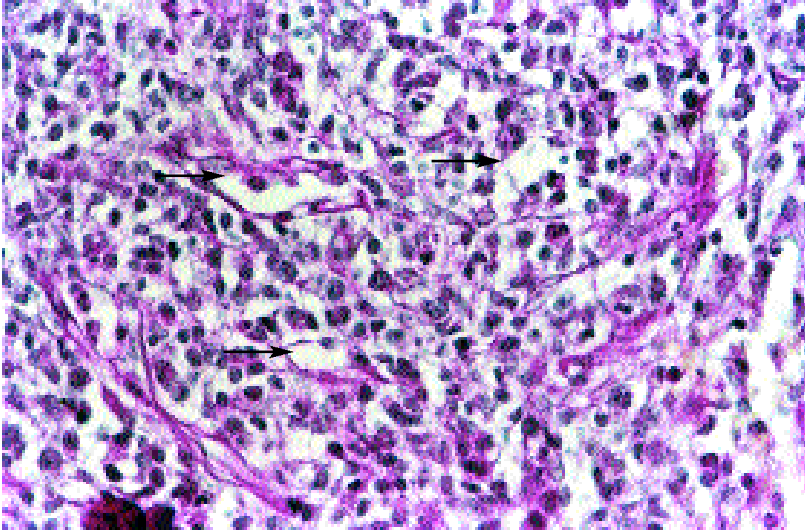
Hasta, üniversitemiz Onkoloji Kliniği'nde tedavi altına alındı. Sekiz kür halinde, 21 gün ara ile, intravenöz olarak her kürde siklofosamid (1 gr), vinkristin sülfat (2 mg), doksorubisin hidroklorür (70 mg), prednisolon (1 mg/kg) uygulandı. Halen remisyonda olan hastanın izlemi sürmektedir.

### TARTIŞMA

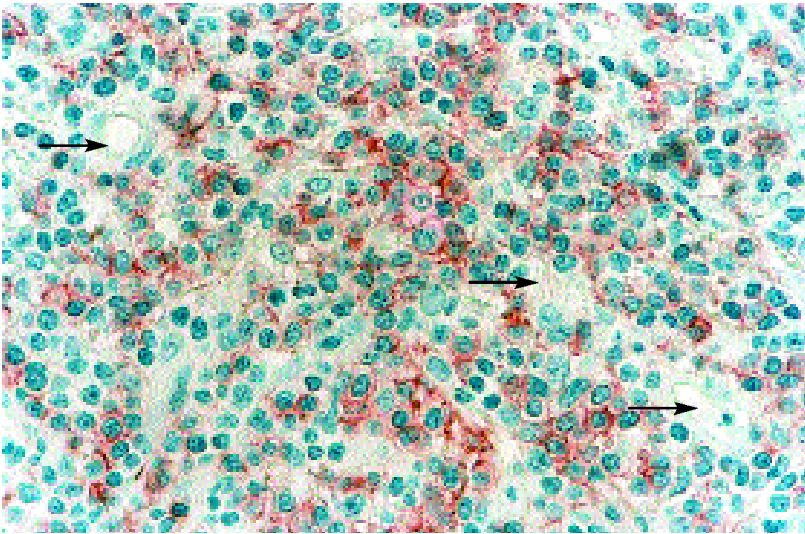
Tanımlaması iyi yapılmış olan CD56 pozitif nazal tip doğal öldürücü T hücreli lenfoma, nazal kavite

ve nazofarenkste tahrip edici orta hat lezyonları ile ortaya çıkan klinik bir durumdur. CD56, doğal öldürücü hücreler için sıkça kullanılan bir belirteçtir.<sup>[1]</sup> Son Avrupa-Amerika lenfoma sınıflandırmasında anjiosentrik lenfoma olarak adlandırılmıştır.<sup>[2]</sup> Dünya Sağlık Örgütü'nün lenfoma sınıflandırmasında ise bu tümörler "nazal tip ektranodal doğal öldürücü T hücreli lenfoma" ve "doğal öldürücü hücre lösemisi" olarak adlandırılmıştır. İmmünofenotiplerinde CD2, CD3 ve CD56 gösterilmiştir.<sup>[2]</sup>

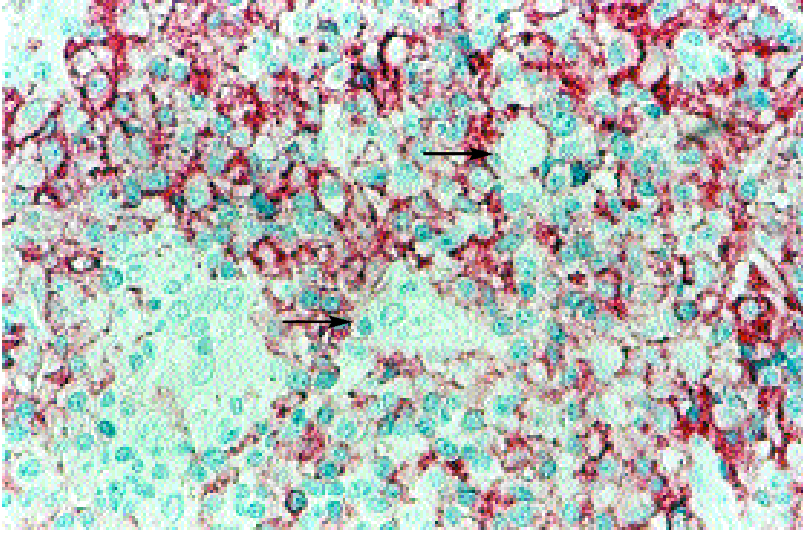
Doğal öldürücü T hücreli lenfomalar tutulum yerlerine göre üçe ayrılır. Çoğunluğu burun ve üst solunum sistemini tutar ve nazal doğal öldürücü T hücreli lenfoma olarak tanımlanır.<sup>[3,4]</sup> Burun dışındaki bölgelerde görülenler non-nazal tip olarak; lösemi fazındaki ender bir grup ise doğal öldürücü hücreli



Şekil 2 - Belirgin retikülün çatıya sahip neoplastik lenfositik infiltrasyon, belirgin anjiosentriзм gösteriyor (PAS x 400).



Şekil 3 - Damarlar çevresinde yer alan neoplastik lenfositlerde membranöz CD16 boyanması (CD 16 x 400).



Şekil 4 - Damarlar çevresindeki neoplastik lenfoid infiltrasyonda yaygın CD3 boyanma (CD3 poliklonal x 400).

lenfoma/lösemi olarak adlandırılır. Nazal ve nazofarenjeal bölgeyi tutan lenfomalar genellikle, CD56 pozitif, doğal öldürücü (natural killer-NK) T hücreli, CD56 negatif periferik T hücreli ve B hücreli lenfomalardır. Tutulan dokulardaki pleomorfik tümör hücreleri anjiosentrik ve anjiodestrüktif büyüme gösterir. Doğal öldürücü hücrelerin gelişimi, T hücrelerine daha yakındır.<sup>[3]</sup> Bazı yayınlarda Epstein-Barr virüsü ile yakın bir ilişkisi olduğu ve p53 varlığında artış gösterdiği bildirilmiştir.<sup>[1,5-7]</sup>

CD56 pozitif doğal öldürücü T hücreli lenfomanın malign klinik seyrine rağmen, histolojik tanısı, yaygın doku nekrozu nedeniyle güçtür ve genellikle birden çok biyopsi gerektirir.<sup>[2]</sup> Olgumuzda tanı beşinci biyopside konabilmiştir. CD56 pozitif lenfoma hücreleri sık anjiosentrisite, anjioinvazyon ve zonal tümör invazyonu ile geniş bir morfolojik dağılım gösterir. Mukai ve ark.<sup>[8]</sup> renal transplant sonrası bir olguda rastladıkları nazal doğal öldürücü hücreli lenfomanın immünsupresif tedavi ile ilişkili olduğunu düşünmüşler; ancak kendiliğinden ortaya çıkma olasılığını da dışlayamamışlardır. Yaptığımız tüm tanusal amaçlı girişim ve testlerde, hastalığın etyolojisini açıklayacak herhangi bir bulguya rastlayamadık. Hastalık, paranazal ve nazofarenjeal alanda yaygın tahribat yapmıştır. Bu olgularda en etkin tedavinin ne olduğu halen tartışma konusudur. Geniş hasta gruplarında etyolojiyi aydınlatmak amacıyla çalışmalar yapılmalı, bunun yanında debridman ve klasik non-Hodgkin lenfoma tıbbi tedavisi hakkında daha etkin tedavi yöntemleri de araştırılmalıdır. Yapılan endoskopik muayene ve kontrol BT bulgu-

larına göre hastalık sönmüş görünmekle beraber, ne zaman tekrarlayacağını kestirmek güçtür.

#### KAYNAKLAR

1. Liu Q, Ohshima K, Sumie A, Suzushima H, Iwasaki H, Kikuchi M. Nasal CD56 positive small round cell tumors. Differential diagnosis of hematological, neurogenic, and myogenic neoplasms. Virchows Arch 2001; 438:271-9.
2. Chim CS, Ooi GC, Shek TW, Liang R, Kwong YL. Lethal midline granuloma revisited: nasal T/Natural-killer cell lymphoma. J Clin Oncol 1999;17:1322-5.
3. Lien HC, Lin CW, Huang PH, Chang ML, Hsu SM. Expression of cyclin-dependent kinase 6 (cdk6) and frequent loss of CD44 in nasal-nasopharyngeal NK/T-cell lymphomas: comparison with CD56-negative peripheral T-cell lymphomas. Lab Invest 2000;80:893-900.
4. Ooi GC, Chim CS, Liang R, Tsang KW, Kwong YL. Nasal T-cell/natural killer cell lymphoma: CT and MR imaging features of a new clinicopathologic entity. AJR Am J Roentgenol 2000;174:1141-5.
5. Ko YH, Ree HJ, Kim WS, Choi WH, Moon WS, Kim SW. Clinicopathologic and genotypic study of extranodal nasal-type natural killer/T-cell lymphoma and natural killer precursor lymphoma among Koreans. Cancer 2000;89:2106-16.
6. Quintanilla-Martinez L, Franklin JL, Guerrero I, Krenacs L, Naresh KN, Rama-Rao C, et al. Histological and immunophenotypic profile of nasal NK/T cell lymphomas from Peru: high prevalence of p53 overexpression. Hum Pathol 1999;30:849-55.
7. Li T, Hongyo T, Syaifudin M, Nomura T, Dong Z, Shingu N, et al. Mutations of the p53 gene in nasal NK/T-cell lymphoma. Lab Invest 2000;80:493-9.
8. Mukai HY, Kojima H, Suzukawa K, Hori M, Komeno T, Hasegawa Y, et al. Nasal natural killer cell lymphoma in a post-renal transplant patient. Transplantation 2000; 69:1501-3.