



Olfaktör Nöroblastom: Olgu Sunumu

Olfactory Neuroblastoma; A Case Report

Çayan Can Ergün¹, Sümeyye Ekmekci¹⁻², Yeliz Pekçevik³⁻⁴, Ülkü Küçük¹⁻²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Olfaktör nöroblastom (ONB) oldukça nadir izlenen tümör olup sinonazal malign tümörlerin yaklaşık % 2'sini oluşturur. Burada nazal kavite yerleşimli ONB tanısı almış iki olgu klinik, radyolojik ve histopatolojik özellikleri ile sunulmuştur.

Olgu 1: 33 yaşında erkek olgu, burun akıntısı ve burun tıkanıklığı şikayetleri ile hastanemize başvurdu. Nazal kavitedeki kitleden alınan biyopsinin histopatolojik incelemesinde, küçük yuvarlak nükleuslu, dar sitoplazmalı hücrelerden oluşan tümör görüldü. Tümör hücrelerinin, fokal odaklarda, lümen oluşturmeyen rozet benzeri yapılanmalar gösterdiği dikkati çekti. Tümör hücreleri, immünohistokimyasal (İHK) olarak sinaptofizin, kromogranin ve CD56 ile diffüz pozitif reaksiyon gösterdi. S100 ile tümör adaları çevresindeki sustentaküler hücrelerde pozitif boyanma saptandı. Olgu "ONB, Hyams derece II" olarak rapor edildi.

Olgu 2: 56 yaşında kadın olgu, burun kanaması şikayeti ile hastanemize başvurdu. Yapılan incelemede sol nazal kaviteyi dolduran kitle görüldü. Tanı için lezyondan alınan biyopside histopatolojik ve İHK özellikleri ilk olguya benzeyen tümör izlendi. Olgu "ONB, Hyams derece I" olarak rapor edildi.

Sonuç: Olfaktör nöroblastom, baş boyun bölgesinde oldukça nadir izlenen, prevalansı 4/10.000, geniş bir ayırıcı tanı yelpazesine sahip malign yuvarlak hücreli tümördür. Kesin tanı için histopatolojik incelemeye ek yapılacak geniş İHK panel altın standarttır.

Anahtar sözcükler: Olfaktör nöroblastom; sinonazal bölge; malign yuvarlak hücreli tümör

Abstract

Aim: Olfactory neuroblastoma (ONB) is a rare tumor, accounting for approximately 2% of sinonasal malignant tumors. This report presents two cases of ONB located in the nasal cavity, detailing their clinical, radiological, and histopathological characteristics.

Cases: Case 1: A 33-year-old male patient was admitted to our hospital with complaints of nasal discharge and congestion. Histopathological examination of a biopsy taken from a mass in the nasal cavity revealed tumor cells with small round nuclei and narrow cytoplasm. The tumor exhibited rosette-like structures in certain areas that did not form lumens. Immunohistochemical (IHC) analysis showed diffuse positive reactions for synaptophysin, chromogranin, and CD56. Additionally, positive staining was observed in the sustentacular cells surrounding the tumor islands. This case was diagnosed as "ONB, Hyams grade II."

Case 2: A 56-year-old female patient sought treatment at our hospital due to nosebleeds. Examination revealed a mass filling the left nasal cavity. A biopsy of the lesion showed histopathological and IHC features similar to those in the first case. This case was diagnosed as "ONB, Hyams grade I."

Conclusion: Olfactory neuroblastoma is a malignant round cell tumor that is exceptionally rare in the head and neck region, with a reported prevalence of 4 in 10,000 cases. The differential diagnoses are broad. A comprehensive IHC panel, in conjunction with histopathological examination, is the gold standard for definitive diagnosis.

Keywords: Olfactory neuroblastoma; sinonasal region; malignant round cell tumor

Sorumlu Yazar: Çayan Can Ergün

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

E-posta: cayancanergun@gmail.com

Geliş ve Kabul Tarihi: 04.07.2024/15.01.2025

GİRİŞ

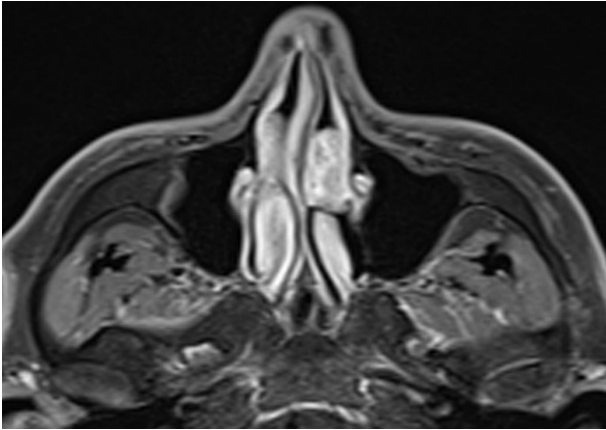
Olfaktör nöroblastom (ONB) oldukça nadir izlenen tümör olup sinonazal malign tümörlerin yaklaşık % 2'sini oluşturur (1). Tümör genellikle nazal kavitede, kribriform plaka ve üst burun kubbesi ile sınırlı olmakla beraber; nazofarenks, maksiller ve etmoid sinüste de nadiren yerleşim gösterebilmektedir (2). Tümörün bu bölgelerde bulunan özel duysal nöroepitelyumdan kaynaklandığı düşünülmektedir. Burada nazal kavite yerleşimli ONB tanısı almış iki olgu klinik, radyolojik ve histopatolojik özellikleri ile birlikte sunulmaktadır.

OLGU

Hastalardan tıbbi verilerinin yayınlanabileceği konusunda yazılı onam alınmıştır.

Olgu 1: Hastanemize burun akıntısı ve tıkanıklığı şikayeti ile başvuran 33 yaşında erkek hastanın muayenesinde sol nasal pasajda hiperemik polipoid kitlesel lezyon görüldü. Hastanın kontrastsız paranasal sinüs bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde; solda nazal kavitede, orta meatusta, 25x10x25 mm boyutta, anteriorda vestibüle, süperiorda etmoid sinüse, medialde maksiler sinüs ostiumuna uzanan yüksek dansiteli polipoid kitlesel lezyon izlendi (Resim 1).

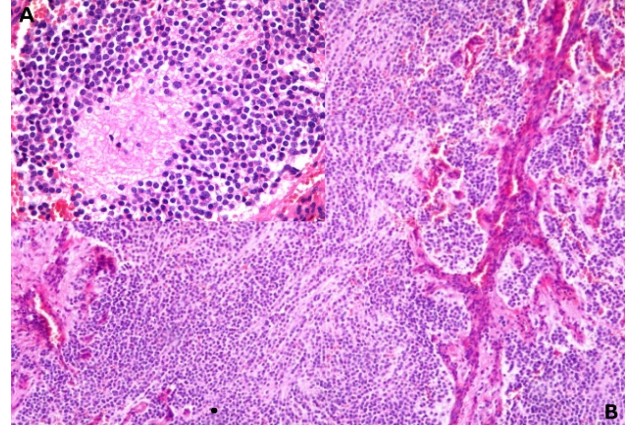
Resim 1. Paranasal sinüs bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde; solda nazal kavite, orta meatusta, yüksek dansiteli polipoid kitlesel lezyon



Etmoid bullada ve unsinat proçeste fokal erozyon mevcuttu. Maksillofasiyal ve boyun manyetik rezonans (MR) incelemesinde; lezyonun T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens, homojen iç yapıda olup düşük ADC değerlerine ($1.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$) sahipti. Kontrast sonrası belirgin homojen kontrastlanma izlendi. Kafa tabanı ve orbitaya uzanım görülmedi. Bilateral retrofaringeal, intraparotid ve boyunda patolojik boyutta ve görünümde lenf nodu izlenmedi.

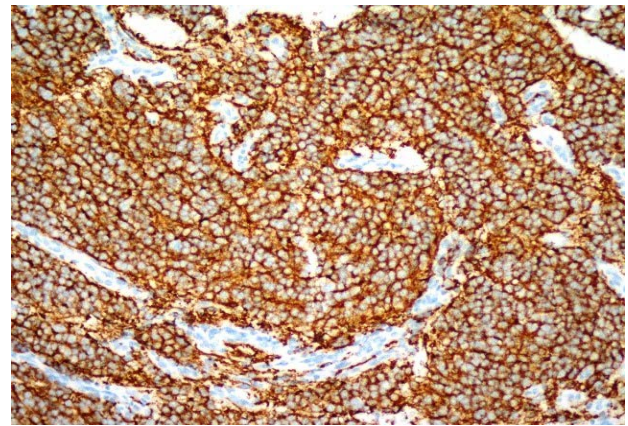
Lezyondan alınan biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde, tümörün küçük yuvarlak nükleuslu, dar sitoplazmalı hücrelerden oluştuğu ve zeminde yer yer fibriller bir matriksin bulunduğu görüldü (Resim 2).

Resim 2. Hematoksilen eozin boyamada küçük yuvarlak nükleuslu, dar sitoplazmalı hücrelerden oluşan tümör ve zeminde fibriller matriks (A: X400, B: X100)



Tümör hücrelerinin fokal odaklarda lümen oluşturmayan rozet benzeri yapılanma gösterdiği dikkati çekti. Tümör hücreleri immünohistokimyasal (İHK) olarak sinaptofizin, kromogranin

Resim 3. Sinaptofizin ile tümör hücrelerinde diffüz pozitif reaksiyon (DABX400) ve CD56 ile diffüz pozitif reaksiyon gösterdi (Resim 3).

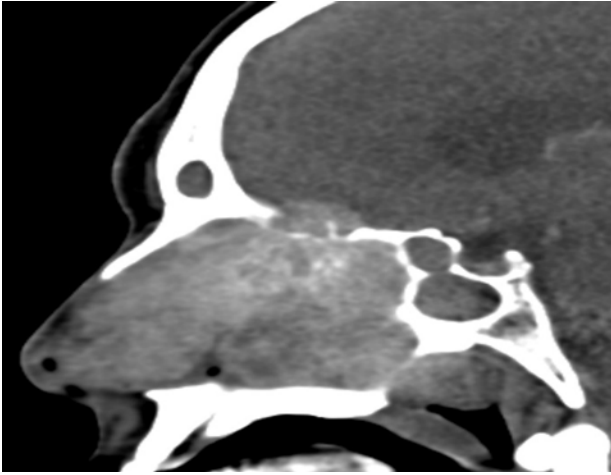


S100 tümör adaları çevresinde pozitif saptandı. Ki67 proliferasyon indeksi %2 idi. Bu bulgularla olgu "malign küçük yuvarlak hücreli tümör, ONB ile uyumlu" olarak raporlandı. Tanı sonrası olguya geniş tümör rezeksiyonu uygulandı. Ana rezeksiyon materyali 2.8x2x0.5 cm boyutlarda, lobüle kontürlü, krem mor renkli, yer yer kanamalı görünümde,

yumuşak kıvamda doku idi. Alınan örneklerde, Hematoksilen eozin (H&E) incelemede lobüler büyüme paterni gösteren, geniş fibriler bir matrikste dağılmış, yer yer Homer Wright rozetleri yapan tümör hücreleri görüldü. Nükleer pleomorfizm ve nekroz görülmüdü. 10 büyük büyütmede 2 mitoz görüldü, Ki-67 indeksi %2 idi. Tümör hücrelerinin İHK özellikleri ilk biyopsisi ile benzerdi. Olgu, bu bulgular ile “ONB, Hyams derece II” olarak rapor edildi.

Olgu 2: Hastanemize burun kanaması ile başvuran 56 yaşında kadın hastanın muayenesinde sol nazal kavitede hiperemik polipoid lezyon tespit edildi. Kontrastlı BT’de sol nazal kaviteyi dolduran, anteriorda vestibül ve posteriorda nazofarinkse uzanan hipervasküler kitlesel lezyon izlendi (Resim 4).

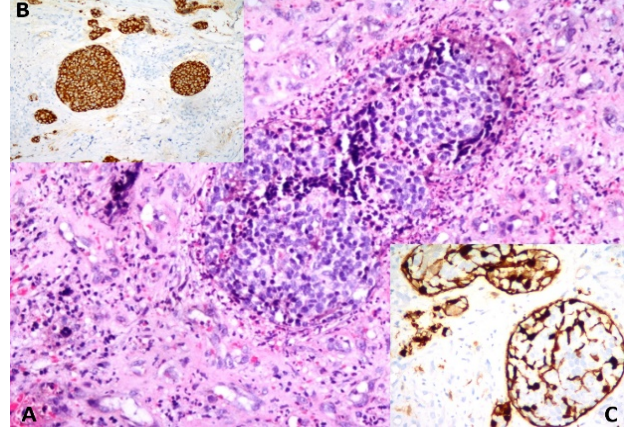
Resim 4. Kontrastlı BT görüntülemesinde sol nazal kaviteyi dolduran , anteriorda vestibüle, posteriorda nazofarinkse uzanan hipervasküler kitlesel lezyon



Lezyonda ön kafa tabanına ve orbiya uzanım izlendi. Maksillofasiyal MR incelemede; lezyon T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens, heterojen iç yapıda olup solid alanlarda ADC değerleri düşük ölçüldü. Kontrast sonrası belirgin heterojen kontrastlanma izlendi. Sol maksiller ve sfenoid sinüste postobstrüktif aerasyon kaybı ve mukozal kalınlaşma mevcuttu. Bilateral retrofaringeal, intraparotid ve boyunda patolojik boyutta ve görünümde lenf nodu izlenmedi. Tanı için lezyondan alınan biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde olgu 1’e benzer özelliklere sahip tümör izlendi (Resim 5).

Tümörde pleomorfizm, nekroz ve mitoz saptanmadı. Ki-67 proliferasyon indeksi %1-2 idi. Tümör, morfolojik ve İHK’sal özellikleri ile “ONB, Hyams derece I” olarak rapor edildi.

Resim 5. (A) Hematoksilen eozin boyamada küçük yuvarlak nükleuslu, dar sitoplazmalı hücreler (X200), (B) Kromogranin ile tümör hücrelerinde diffüz pozitif reaksiyon (X200), (C) Tümör adalarını çevreleyen S100 ile pozitif reaksiyon gösteren sustentaküler hücreler (X400)



TARTIŞMA

Olfaktor nöroblastom nöroepitelyumdan kaynaklandığı düşünülen, baş boyun bölgesinin oldukça nadir izlenen, prevalansı 4/10.000 bildirilen, malign tümördür (3,4). Olgular genellikle nazal kavitede kribriiform plaka ve üst burun kubbesi ile sınırlıdır. Nazofarenks, maksiller ve etmoid sinüste de nadiren yerleşim gösterdiği bildirilmiştir (5).

Tümörün görülme yaş aralığı oldukça geniş olup (2-90 yaş), 5. ve 6. dekadlarda pik yapmaktadır (2). Diaz ve ark.’nın yapmış olduğu 30 olguluk bir seride olguların %53’ü 5. ve 6. dekattadır (6). Dünya sağlık örgütü kitabında erkek cinsiyette tümörün kadınlara göre kısmen daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (1.2/1). Tümör gelişiminde etnik ve ailesel yatkınlık rapor edilmemiştir.

Olgular erken dönemde sıklıkla burun tıkanıklığı ve burun kanaması gibi semptomlarla başvururken, ileri dönemlerde baş ağrısı, burun akıntısı, görme bozuklukları gelişebilir. Çok nadir olarak bazı vakalarda anosmi ve paraneoplastik sendromlar da bildirilmiştir (7). Diaz ve ark.’nın serisinde de olguların %70’inde burun tıkanıklığı şikayetinin olduğu, bunu %36 ile burun kanaması şikayetinin takip ettiği bildirilmiştir (6). Bizim olgularımızdan ilki burun tıkanıklığı ve burun kanaması şikayeti ile diğeri burun kanaması şikayeti ile hastanemize başvurdu.

Olfaktor nöroblastom, sıklıkla üst kesimi ön kranial fossada, alt kesimi üst nazal kavitede, kribriiform plate düzeyinde daralma gösteren kesimi bulunan kitleler olarak karşımıza çıkar.

Küçük tümörler sıklıkla üst nazal kavitede lokalizedir. Büyük tümörler ön kranial fossaya uzanarak dural ve parenkimal invazyon oluşturabilir. Orbitaya uzanım izlenebilir. Tanı anında lateral retrofaringeal ve üst servikal (seviye I-III) lenf nodu metastazı bulunabilir (8). Olfaktör nöroblastom çoğunlukla üst nazal kavitede görülmekle birlikte nadiren ektoptik lokalizasyonlarda da karşımıza çıkabilir (9). Bilgisayarlı tomografi görüntüleme nazal kavitede genişleme, kemik remodelasyonu ve özellikle kribriform platede kemik destrüksiyonu izlenebilir. Nadir olarak tümör içerisinde kalsifikasyon izlenebilir. Kontrastlı görüntülerde homojen kontrastlanma ve büyük kitle santralinde nekroz izlenebilir. MR görüntüleme, T2 ağırlıklı görüntülerde beyin parankimine göre izo-hiperintens, T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, kistik dejenerasyon ve kanama alanları içerebilen, diffüzyon ağırlıklı görüntülerde düşük ADC değerleri bulunan kitleler olarak izlenir. Kontrast sonrası belirgin homojen kontrastlanma gösterir. Nekroz alanları mevcutsa heterojen kontrastlanma görülebilir.

İntrakranial uzanan tümör ile beyin dokusu arasında periferik kistler her hastada görülmemekle birlikte, varlığı ONB'ü düşündürür. Görüntüleme BT ve MR görüntüleme sıklıkla birlikte kullanılır. Bilgisayarlı tomografi görüntüleme; kemik destrüksiyonunu değerlendirme ve cerrahi planlamada, MR ile T2 ağırlıklı görüntüleme tümör lokalizasyonu belirleme ve tümör ile postobstrüktif sekresyon ayırımında, kontrastlı görüntüler de özellikle sinüs dışına tümör uzanımını değerlendirmede yardımcıdır.

Olfaktör nöroblastom makroskopik olarak genellikle yumuşak kıvamlı, kırmızı-gri renkli, polipoid kitle şeklinde olup kesit yüzü hipervaskülerize olmasından dolayı pembemsi renkte izlenir (2). Tümör histopatolojik olarak küçük yuvarlak hücreli tümörler alt grubunda yer almaktadır ve histomorfolojik özellikleri ile Hyams skorlamasında derecelendirilmektedir. Hyams skorlaması; tümör hücrelerinin lobüler yapısı, nükleer pleomorfizm, mitoz, nekroz, fibriller zemin ve rozetler bulundurma kriterlerine göre yapılmaktadır (Tablo 1) (10).

Tablo 1. Hyams skorlaması

Histoloji	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4
Arşitektür	Lobüler	Lobüler	Değişken	Değişken
Nükleer Pleomorfizm	Çok az	Hafif	Orta	Belirgin
Mitotik Figürler	Nadir	Bazen	Çok sayıda	Çok sayıda
Nekroz	Yok	Yok	Biraz	Geniş
Fibriller Zemin	Bol miktarda	Bol miktarda	Daha az sıklıkta	Görülmez
Rozetler	Homer Wright	Homer Wright	Flexner-Wintersteiner	Flexner-Wintersteiner

Düşük dereceli ONB'lar genellikle yuvarlak nükleuslu, nükleolü belirsiz, dar sitoplazmalı, küçük, monoton tümör hücrelerinin lobül yapılarından oluşmaktadır ve mitotik figürlere nadiren rastlanır. Çevrede damardan zengin, hyalinize bir stroma bulunur. Bazen fibriller nöral matriks mevcut olabilir. Yüksek dereceli tümörler ise solid büyüme paternine sahip, nekroz içerebilen, belirgin mitotik aktivite ve nükleer pleomorfizme sahip tümör hücrelerinden oluşur.

Homer Wright psödorozetleri; tümör hücrelerinin fibriller nöral matriks merkezi etrafında (yalancı lümen) palizatlanması olarak tanımlanmış olup ONB için karakteristiktir. Tümör hücrelerinin bir

lümen benzeri yapı oluşturması olarak tanımlanan Flexner-Wintersteiner rozetleri nadir görülür. Bu rozetlerin varlığı yüksek dereceli tümörü işaret eder (11).

Histomorfolojik olarak küçük yuvarlak hücreli tümör alt grubunda; ONB yanı sıra Ewing sarkomu, embriyonel rabdomyosarkom (RMS), alveolar RMS, malign melanom gibi tümörler ve lenfoma gibi hastalıklar yer almaktadır (12). Bu tümörlerin ayırıcı tanısında tümörlerin İHK'sal özellikleri ana rolü oynamaktadır. Ewing sarkomunda tümör hücreleri CD99 ve FLI-1 İHK'sal belirteçleri ile pozitif reaksiyon gösterirken, embriyonel RMS ve alveolar RMS'da tümör hücreleri desmin,

myogeninin, MyoD1 gibi kas belirteçleri ile pozitif reaksiyon verir (13). Malign melanomda SOX-10, melan-A, HMB45 ile lenfomada ise tümör hücrelerinde CD45, CD3, CD20 gibi lenfoid belirteçler ile pozitif reaksiyon saptanır (13). Olfaktör nöroblastomalarda ise tümör hücrelerinde sinaptofizin, kromogranin, CD56, nöron spesifik enolaz (NSE) ve nöroflaman belirteçleri ile pozitif reaksiyon izlenirken S100 ile tümör adalarının etrafındaki sustentaküler hücrelerde pozitif reaksiyon saptanması tanısaldır (14).

Tümörün evreleme ve histolojik derecesi tedavi ve prognozda oldukça yararlıdır (15). Histolojik derecenin tümör prognozuna katkısı değerlendirildiğinde, düşük dereceli tümörlerde 5 yıllık sağ kalım %80, yüksek dereceli tümörlerde ise %25-40 aralığında bildirilmektedir (14). Tedavide cerrahi eksizyon, radyasyon terapi, kemoterapi ve indüksiyon terapi kullanılmaktadır. Düşük Hyams dereceli, cerrahi sınırı negatif, erken Kadish evresindeki ONB tümörlerinde cerrahi eksizyona postoperatif radyasyon terapi eklenirken, yüksek Hyams dereceli tümörlerde daha iyi yanıt vermesinden dolayı kemoterapi ve indüksiyon terapi uygulanmaktadır (16).

SONUÇ

Olfaktör nöroblastom baş boyun bölgesinin oldukça nadir izlenen küçük yuvarlak hücreli tümörlerinden olup ayırıcı tanısında çok çeşitli hastalıklar yer almaktadır. Kesin tanı için histopatolojik inceleme ve İHK değerlendirme altın standarttır.

Yazar Deklarasyonları

Hastalardan tıbbi verilerinin yayınlanabileceği konusunda yazılı onam alınmıştır

Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Çalışmada hiçbir hibe veya destek kullanılmamıştır. Yazarlar çalışmanın tüm aşamalarına katkıda bulunduğunu beyan etmiş ve makalenin son halini onaylamıştır.

Yazarlar bu çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığını, sunulmadığını ve başka bir derginin incelemesinde olmadığını beyan etmiştir.

KAYNAKLAR

1. Wenig BM, Dulguerov P, Kapadia SB, Prasad ML, Fanburg-Smith JC, Thompson LD. Tumours of the nasal cavity and paranasal sinuses: neuroectodermal tumours. In: Barnes EL, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. Pathology and genetics of head and neck tumours. In: Kleihues P, Sobin LH, series editors, Lyon: World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press. 2005;p: 65–75.

2. Thompson LD. Olfactory neuroblastoma. *Head Neck Pathol.* 2009;3:252–9.
3. Su SY, Bell D, Hanna EY. Esthesioneuroblastoma, neuroendocrine carcinoma, and sinonasal undifferentiated carcinoma: differentiation in diagnosis and treatment. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2014;18(Suppl 2):149–56.
4. Broich G, Pagliari A, Ottoviani F. Esthesioneuroblastoma: a general review of the cases published since the discovery of the tumor in 1924. *Anticancer Res.* 1997;17:2683-706.
5. Mills SE. Neuroectodermal neoplasms of the head and neck with emphasis on neuroendocrine carcinomas. *Mod Pathol.* 2002;15:264-78.
6. Diaz EM, Johnigan RH, Pero C, El-Naggar AK, Roberts DB, Barker J L, et al. Olfactory neuroblastoma: the 22-year experience at one comprehensive cancer center. *Head & Neck.* 2005;27:138–149.
7. Gabbay U, Leider-Trejo L, Marshak G, Gabbay M, Fliss DM. A case and a series of published cases of esthesioneuroblastoma (ENB) in which long-standing paraneoplastic SIADH had preceded ENB diagnosis. *Ear Nose Throat J.* 2013;92:E6.
8. Zollinger LV, Wiggins RH 3rd, Cornelius RS, Phillips CD. Retropharyngeal lymph node metastasis from esthesioneuroblastoma: a review of the therapeutic and prognostic implications. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1561-3.
9. Holmes M, Su SY, Bell D. Ectopic primary olfactory neuroblastoma of the maxillary sinus. *Ann Diagn Pathol* 2016;22:45-8.
10. Tseng J, Michel MA, Loehrl TA. Peripheral cysts: a distinguishing feature of esthesioneuroblastoma with intracranial Peripheral cysts: a distinguishing feature of esthesioneuroblastoma with intracranial extension. *Ear Nose Throat J.* 2009;88:E14.
11. Faragalla H, Weinreb I. Olfactory neuroblastoma: a review and update. *Adv Anat Pathol.* 2009;16:322-31.
12. Olmo HR, Stokes SM, Foss RD. Olfactory neuroblastoma: a case report. *Head and Neck Pathol* 2016;10:256–60.
13. Rooper LM, Bishop JA. Sinonasal small round blue cell tumors: an immunohistochemical approach. *Surg Pathol Clin.* 2017;10:103-23.
14. Trojanowski JQ, Lee V, Pillsbury N, Lee S. Neuronal origin of human esthesioneuroblastoma demonstrated with antineurofilament monoclonal antibodies. *N Engl J Med.* 1982;307:159-61.

- 15.** Bell D, Saade R, Roberts D, Ow TJ, Kupferman M, DeMonte F, et al. Prognostic utility of Hyams histological grading and Kadish-Morita staging systems for esthesioneuroblastoma outcomes. *Head Neck Pathol.* 2015;9:51-9.
- 16.** Tosoni A, Di Nunno V, Gatto L, Corradi G, Bartolini S, Ranieri L, et al. Olfactory neuroblastoma: diagnosis, management and current treatment options, *Front Oncol.* 2023;13:1242453.