

MIDLINE MALIGNANT RETICULOSIS

(Polymorphic Reticulosis)

Prof.Dr. Dinçer ÖĞÜN(*) ● Uzm.Dr. Bülent CELASUN(**) ● Arş.Gr.Dr. Ömer GÜNHAN(***) ● Uzm.Dr. Fahrettin GÖZE(****)

ÖZET: Midline malignant reticulosis (MMR), burun, paranasal sinüsler, nazofarenks ve damak başta olmak üzere üst solunum yolunun tüm kısımlarını ve akciğeri tutan, yüzün orta hatta yakın kısımlarında progresif destrüksiyon ve ülserasyon yapan bir lenforetiküler sistem neoplazmidir. MMR, klinik olarak bu tabloyu oluşturan diğer bazı hastalıklarla birlikte "lethal midline granuloma" başlığı altında incelenir (1,5,7). Ayrıca tanıda aynı bölgeyi tutan lenfomalar ve Wegener granülomatozu özellikle dikkate alınmalıdır. Kesin tanı ancak histopatolojik değerlendirmeyle konulabilir(3).

SUMMARY: *Midline malignant reticulosis:* Midline malignant reticulosis is a neoplasm of lymphoreticular origin, involving especially nose, paranasal sinuses, nasopharynx, palate, upper respiratory tract and lung, and progressively destroying and ulcerating the midfacial structures. It is considered clinically under the head of "lethal midline granuloma" with some other diseases. In the differential diagnosis, classical lymphomas and Wegener's granulomatosis should be taken into account. Definite diagnosis can only be made by histopathologic examination.

G İ R İ Ş

Midline malignant reticulosis (MMR), burun, paranasal sinüsler, nazofarenks ve damak başta olmak üzere üst solunum yolunun tüm kısımlarını ve akciğeri tutan, yüzün orta hatta yakın kısımlarında progressif destrüksiyon ve ülserasyon yapan bir lenforetiküler sistem neoplazmidir.

MMR, klinik olarak bu tabloyu oluşturan diğer bazı hastalıklarla birlikte "lethal midline granuloma" başlığı altında incelenir (4,5,7). Ayırıcı tanıda, aynı bölgeyi tutan lenfomalar ve Wegener granülomatozu özellikle dikkate alınmalıdır. Kesin tanı ancak histopatolojik değerlendirmeyle konulabilir (5).

Mc Bridge, 1897'de ilk kez burun ve yüzü kısa sürede tahrip eden bir hastalığın resimlerini yayınlamıştır (4,7). Daha sonraki yıllarda farklı patolojik olayların klinik olarak böyle bir tabloyu oluşturmasının mümkün olduğu görülmüştür. Bunlar, sifiliz, tüberküloz, mantar enfeksiyonları ve lepradan diyabetik gangrene, sarkoidoza ve mikozis fungoidese kadar uzanan geniş bir spektrum oluştururlar (7). Günümüzde laboratuvar imkanlarının geçmişe oranla çok gelişmiş olması sayesinde bu hastalıkların ayırıcı tanısında artık eskisi kadar güçlükle karşılaşılmamaktadır. Ancak, klinik olarak "lethal midline granuloma" tablosu oluşturan ve rutin laboratuvar araştırmalarıyla birbirinden ayıramayan bir hastalıklar grubu hâlâ mevcuttur. Tanının ancak titiz bir patolojik inceleme sonucu konulabildiği bu hastalıklar, Wegener granülomatozu, klasik lenfomalar ve MMR'dir (2,7).

Literatürde, çoğu aynı patolojik antiteyi tanımlayan çok sayıda adlandırma izlenmektedir. Bunlar arasında "polymorphic reticulosis" gibi tamamen MMR ile eş anlamlı olanlar olduğu gibi "lymphomatoid granulomatosis" gibi daha tartışmaya açık terimlerde bulunmaktadır (5). Bugün artık terkedilmiş

Dergiye geldiği tarih: 20.12.1984.

(*) GATA ATF Patoloji Anabilim Dah Başkanı, Prof.Tbp.Kd.Alm.

(**) GATA ATF Patoloji Anabilim Dah Tıpta Uzm.Öğ.Tbp.Ütğm.

(***) GATA ATF Patoloji Anabilim Dah Doktora Öğ. Diş.Tbp.Kd.Yzb.

(****) GATA ATF Patoloji Anabilim Dah Uzmanı, Tbp.Tğm. Ankara.

olmakla birlikte, yakın zamana kadar literatürde malignant granuloma, granuloma gangrenescens, progressif lethal granuloma, burnun kronik enfeksiyöz granulomu, mutilating granuloma, sferoidal sarkoma ve retikulomaya benzer tümör gibi adlandırmaların da yer aldığını hatırlatmakta yarar vardır (7). Bu isimlerin çoğu zaten yaygınlık kazanamadan unutulmuşlardır. Lethal midline granuloma teriminin de artık MMR'den başka en az iki diğer patolojik antiteyi -Wegener granulomatozu ve lenfomalari- içine aldığı kabul edilmekte ve bu terim yalnızca klinikçiler tarafından tercih edilmektedir (2,5,6,7).

Klinik görünüm, burun boşlukları, paranasal sinüsler, damak, farinks, epiglottis, gingiva ve hatta orbita tabanı gibi bölgelerde aylarla ifade edilen bir süre içinde oluşan şiddetli destrüksiyonla karakterlidir. Olguların önemli bir kısmında bu destrüksiyon yüz derisini de içine alır. Lezyonlar konumları dolayısıyla enfeksiyona oldukça açıktırlar. Hastalarda pürülan nazal akıntı ve kanama gibi bulgulara sıklıkla rastlanır (2) (Resim 1).

Otopsi yapılabilen az sayıda vakalarda hastalığın trakea, akciğer, hiler lenf düğümleri, karaciğer, dalak, böbrek ve gastrointestinal sisteme yayılabildiği tesbit edilmiştir. Az sayıda vakada uterus, testis, hipofiz ve adenale yayılma görülmüştür (5). Otopsi yapılan vakalarda akciğer, böbrek, gastrointestinal sistem gibi klasik MMR tablosunun dışında kalan organlarda izlenen morfolojik tablonun "lymphomatoid granulomatosis" dekinin hemen hemen aynı oluşu, bazı yazarları MMR (polimorfik retikülozis) ile lenfomatoid granulomatosisin aynı hastalığın değişik lokalizasyon gösteren şekilleri olduğunu düşünmeye yöneltmiştir (8).

Burun ve çevre yapılardan alınan parçaların mikroskopisinde hemen daima nekroz ve iltihabi hücre infiltrasyonu görülür. Nötrofil lenfosit ve plazmasitlerden oluşan bir infiltrat, klasik lenfomalardakinden oldukça fazla ve tümör dokusuyla içiçedir. Bu iltihabi infiltrat ve tümör hücreleri yer yer damar lümenlerini tıkayarak hastalığın ayırıcı özelliklerinden birini oluşturan ve yoğun nekrozun gelişmesine sebep olur (2,4,5,6,7).

Tümör hücrelerini klasik lenfomalardaki hücrelerden ayıran en önemli özellik, pleomorfizmdir. Nukleuslar küçük, yuvarlak ve yoğun biçimlerden, veziküller olanlara kadar değişiklikler gösterebilir. Çekirdekler böbrek görünümünde olabilirler. Kromatin dağılımı kiminde oldukça yoğun, kiminde ise incedir. Bir-iki küçük nukleolus bulunabilir. Sitoplazma, hücrelerin bir kısmında berrak, diğerlerinde ise çekirdek etrafına büzülmüş gibidir (5). Reed-Sternberg'e benzer hücreler görülmez. Stromada çok sayıda kapiller damar görülebilir (6). Zaman zaman tümör hücrelerinin bu damarlar etrafına dizilmiş olduğu gibi bir izlenim de alınabilir. Ancak, Wegener granulomatosisine benzer bir vaskülitte rastlanmaz. Wegener granulomatosisindeki vaskülitte fibronoid nekroz olayı izlenir, oysa MMR'de yalnızca iltihabi infiltratın damar duvarını da tahrip etmesi söz konusudur (4,5).

Nekroz, daima görülen ve önde gelen bir bulgu olduğu için, zaman zaman tanının gecikmesine yol açabilir. Bu, özellikle biyopsi için alınan parçalarda yoğun iltihabi infiltrat ve nekroz görüldüğünde ortaya çıkar. Böyle durumlarda yeni biyopsiler alınması en sağlıklı yoldur (7).

Özet olarak, aynen MMR gibi, lethal midline granuloma tablosuyla seyreden diğer iki hastalığı -Wegener granulomatosis ve lenfomalari- dikkatli bir histopatolojik değerlendirmeye birbirinden ayırmak mümkündür. MMR, polimorfik hücrelerden oluşması ile klasik lenfomalardan, R-S hücrelerinin olmayışıyla da

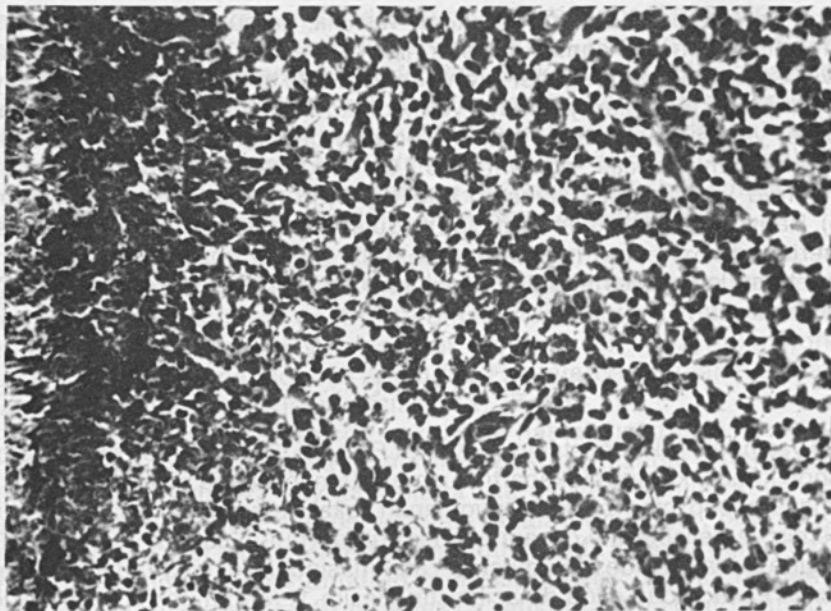
Hodgkin hastalığından ayrılır. Nekrotizan vaskülit, granulomlar, yoğun eosinofilik lökosit infiltrasyonu ve damar duvarlarında kalınlaşma yapma gibi özelliklerinin olmayışı sayesinde de Wegener granulomatozu ile ayırım yapılır. Eldeki biyopsi materyelinin bu ayırımları yapmaya yetmediği durumlarda en kısa zamanda yeni biyopsiler yapılması ve doğru tanının konması gerekir. Çünkü, bu üç hastalığın tedavileri önemli farklılık gösterir (1,5,7,9). Wegener granulomatozunda etkili olan steroid ve sitotoksik ajanların MMR gidişini etkilediğini gösterilememiştir (1,4,5). Radyoterapi ile alınan sonuçlar, uygulanan doza görme değişmekte ise de, bazı şeridlerde 5 yıl yaşama şansının % 100'e ulaştığı gözlenmiştir (6). Bu, aynı bölgeyi tutan lenfomaların % 38 beş yıl sürvi ile seyrettiği gözönüne alındığında önemli bir farktır.

OLGU

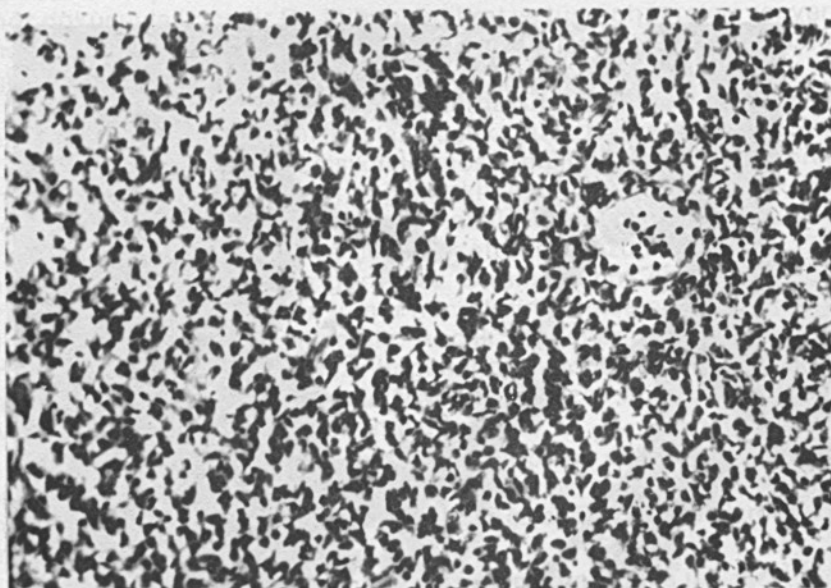
20 yaşındaki erkek hastanın (S.K., Pat.Prot.No. 8157) dört ay önce sağ burun deliğinde küçük, kırmızı bir kabartı oluşmuş. Zamanla daha büyüyen, tıkanıklık ve kanamaya sebep olan bu kitle, uygulanan lokal ve sistemik tedavilerden yarar görmemiş ve gelişmesine devam ederek burnun bütün sağ yanını ve nazal septumu içine alacak şekilde büyümüştür. Yatırılmasından iki hafta kadar önce, lezyon sol burun kanadından cilde de açılmıştır (Resim 1). Sağ musculus sternokleido-mastoideus boyunca beş adet 0,5 cm çaplı, sert, ağrısız, mobil lenfadenopatisi olan hastanın sinüs ve akciğer grafilerinde patoloji izlenmemiş, sedimentasyonu



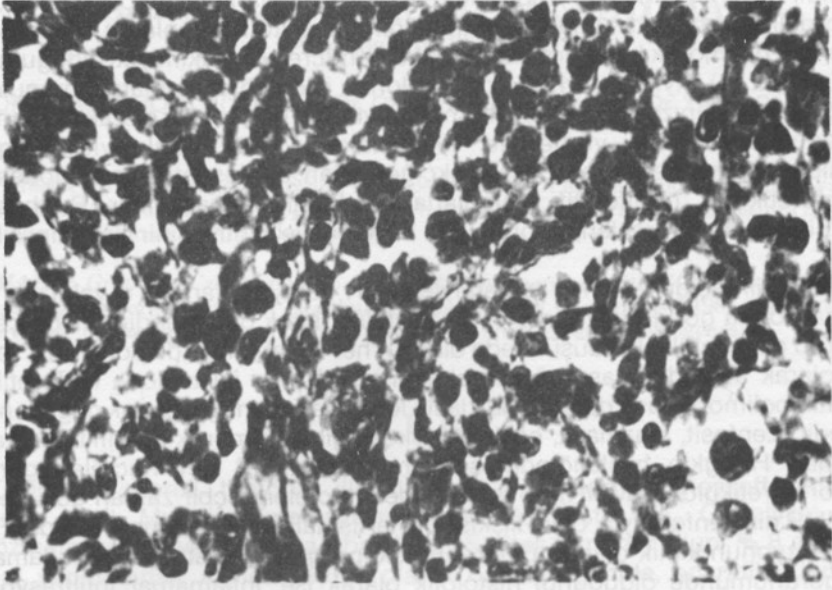
Resim 1: Olgunun radyoterapi sonrası görünümü.



Resim 2: Kesitte solda nekroz alanı ve diğer kısımlarda pleomorfik tipte hücrelerden oluşan tümöral infiltrasyon görülmektedir (H. E X 200).



Resim 3: Atipik hücrelerin mikst türde inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile içiçe olduğu ve bir damar duvarını infiltre ettiği izlenmektedir (H. E X 200).



Resim 4: Pleomorfik karakterde atipik tümöral hücrelerin yer yer veziküler geniş nukleuslu, belirgin nukleoluslu, yer yer lenfositten biraz büyük ve hiperkromatik çekirdekli oldukları görülmektedir (H. E X 500).

65 mm/saat, periferik kan yaymasında PMNL hakimiyeti izlenmiş, rutin kan ve idrar değerleri ile karaciğer fonksiyon testleri normal sonuçlanmıştır.

Hastanın burnundan alınan ilk biyopsi materyelinden hazırlanan kesitlerde izlenen doku, tamamen nekrotik olduğu için tanı konulamamış ve yeniden biyopsi yapılması önerilmiştir. Yeniden yapılan biyopsi materyelinden hazırlanan kesitlerde geniş nekroz alanları arasında mikst türde inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karışık, pleomorfik karakterde atipik hücrelerden oluşan neoplastik infiltrasyonun varlığı izlendi. Hücreler, yer yer veziküler, geniş çekirdekli, belirgin nükleoluslu, sitoplazma sınırları seçilebilen nitelikte olup, yer yer lenfositten biraz büyük, dar sitoplazmalı, hiperkromatik çekirdekli hücrelerdi. Bu hücreler, kirli bir zeminde diffüz dağılım göstermekteydiler. Arada izlenen damar yapılarının tümör hücreleriyle infiltre oldukları ve lumenlerinde tümör hücre kümelerinin varlığı dikkati çekmiştir (Resim 2-3-4).

TARTIŞMA

MMR, tanımlanması, isimlendirilmesi ve çeşitli sınıflandırmalara yerleştirilmesi açısından hâlâ hakkında yeterli bilgi edinilememiş bir hastalıktır. Vaka sayısı sayının az oluşu ve bu az sayıdaki vakayı inceleyen araştırmacıların özellikle histogenez, terminoloji ve tedavi konularında ortak bir yargıya varamayıları gibi nedenler, hastalığın klasik kitaplarda geniş bir şekilde yer almasını engellemektedir.

MMR terimi yerine "polymorphic reticulosis"i kullanmayı tercih edenler, hastalığın daima orta hattı (midline) tutmadığını ve bütün organlarda izlenen ortak bulgunun, polimorfik karakterde lenforetiküler hücrelerin hakimiyeti olduğunu öne sürmüşlerdir (4). Aynı histomorfolojik tablonun izlendiği lenfomatoid granulomatosis (LG) ise, yalnızca lokalizasyonu nedeniyle ayrı bir hastalık olarak sınıflandırılmaktadır. LG, bazı yönleriyle lenfomalara, bazı yönleriyle Wegener granülomatosisüne benzeyen, başlıca akciğeri tutan, angiosentrik ve angiodestruktif lenforetiküler, proliferatif lezyonlarla karakterli bir hastalıktır. Bu hastalık, MMR'nin aksine böbrekleri, böbrek üstü bezlerini ve santral sinir sistemini sıklıkla tutar.

Histolojik açıdan hemen tamamıyla MMR ile aynı olan LG'ü yalnızca farklı lokalizasyonda görüldüğü için ayrı bir hastalık olarak değerlendirmek gerçekten de doğru olmayabilir. Bu düşüncede olanlar, her iki tablonun da polimorfik retikülüzis olarak adlandırılmasını önermektedirler (4). Her iki tabloda lenforetiküler infiltratın polimorf oluşu dolayısıyla klasik lenfomalardan ayrı olarak değerlendirilmektedir. Lenfosit, plazmasit, eosinofil lökosit gibi polimorfik bir infiltratla karakterli olan Hodgkin hastalığında ise karakteristik R-S dev hücreleri görülür. Polimorfik retikülözis (MMR) de ise R-S dev hücreleri hiçbir zaman görülmez.

MMR'nin lenfomayla olan ilişkisi de tartışılmalı bir konudur. 1979'da Fu ve Perzin lezyonun klinik olarak tümörden çok, progressif destrüktif bir inflamatuvar olay görünümünde olduğunu, histolojik olarak ise, inflamatuvar infiltrasyon ile yapısı bozulmuş neoplastik natürde hücrelerden oluştuğunu öne sürmüşlerdir (6). Aynı zamanda, MMR'nin histolojik olarak klasik lenfomalardan farklı olmasına rağmen, özel bir malign lenfoma tipi olduğunu belirtmişlerdir. Aynı yazarlar kendilerinin (6) ve Birt'ün (3) birer vakalarında MMR'nin peşinden lenfoma tablosu ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Bunun bir tesadüf mü olduğu, MMR'nin lenfomaya mı dönüştüğü, yoksa lenfomanın MMR tablosuyla mı başladığı açık değildir.

Wegener granülomatosisü, klinik seyriyle olduğu kadar fibrinoid nekrozla karakterli anginiitiyle histolojik olarak da MMR'den farklıdır. Ayrıca, Wegener granülomatosisünde steroidlere ve sitotoksik ajanlara cevap karakteristiktir (5).

Olgumuzda tipik klinik tablonun yanısıra, histopatolojik olarak angit ve fibrinoid nekrozun izlenmesi, hücrelerin üniform olmayışı ve inflamatuvar hücrelerle içiçe pleomorfik lenforetiküler hücrelerin bulunması nedeniyle Wegener granülomatosisü ve klasik lenfomalardan ayırım yapılmıştır. Olgunun uygulanan (4550 rad) radyoterapiye kısa sürede yanıtı da tanıyı desteklemektedir.

MMR, az rastlanan bir hastalık olması ve bilinen antitelenin hiçbirine tam bir benzerlik göstermemesi nedeniyle hâlâ iyi anlaşılmalı bir hastalık değildir. Vaka sayısının artmasına paralel olarak, oldukça ağır seyirli bir hastalık olan MMR'nin tanı ve tedavisinin zamanla daha başarılı hale geleceği ümit edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ballantyne, J., Groves J.; Diseases of the ear, nose and throat. 4.ed. Vol.3 Butterworths, London, 354 (1979).
2. Ballanger, J.J.: Diseases of the nose, throat and ear. 12 ed. Lea-Febiger Philadelphia 298 (1977).
3. Birt, B.D.; Reticulum cell sarcoma of the nose and paranasal sinuses, J.Laryngol Otol. 84:615 (1970).
4. De Remee, R., Weiland L.H., McDonald, T.: Polymorphic reticulosis, lymphomatoid granulomatosis. Two diseases or one. Mayo clin. Proc. 53: 634-640 (1978).
5. Fechner, R.E., Lamppin, D.W.: Midline malignant reticulosis. Arch. Otolaryng. 95:467:476, (1972).
6. Fu, Y., Perzin, K.H.: Nonepithelial tumors of the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx. A clinicopathologic study. Cancer. 43: 611-621, (1979).
7. Kassel S.H., Echevarria, R.A., Guzzo, F.P.: Midline malignant reticulosis. (So-Called lethal midline granuloma) Cancer 23:920-935, (1969).