

Eine seltene Ursache für einen lokal destruierenden Prozess im Bereich der Glottis



A rare cause of a locally destructive process in the glottis area

Kasuistik

Ein 46-jähriger männlicher Patient wurde aufgrund eines auffälligen PET-CT-Befundes im Bereich des Larynx konsiliarisch an der Abteilung für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie vorgestellt. Initial erfolgte die stationäre Aufnahme an der Abteilung für Innere Medizin bei Fieber unklarer Genese sowie deutlich reduziertem Allgemein- und Ernährungszustand. Zum Zeitpunkt der ambulanten Erstvorstellung klagte der Patient über keine HNO-spezifischen Beschwerden, insbesondere keine Heiserkeit und keine Dyspnoe.

An Vorerkrankungen ist bei dem Patienten ein NK/T-Zell-Lymphom, nasal Typ vom echten NK-Zell-Typ (ENKTL-N), im Bereich der Nasennebenhöhlen bekannt. Bei der Diagnose handelte es sich um einen Zufallsbefund. Der Patient wurde damals aufgrund einer zunehmenden Nasenatmungsbehinderung mit anteriorer und posteriorer Rhinorrhoe sowie einer Schwellung im Bereich des medialen Augenwinkels an der HNO-Abteilung eines peripheren Krankenhauses vorgestellt. Damals erfolgte bei v.a. akute Pansinusitis mit beginnender orbitaler Komplikation die bildgebende Abklärung mittels Computertomogramm (CT) mit anschließender operativer Sanierung durch eine funktionell endoskopische Nasennebenhöhlenoperation (FESS) mit zusätzlicher Probenentnahme.

Histologisch zeigte sich damals in den aufgearbeiteten Probebiopsien ein NK/T-Zell-Lymphom, nasal Typ vom echten NK-Zell-Typ (ENKTL-N). Die Immunhistochemie ergab: CD3+, Koexpression CD56, TIA 1+, heterogen für Granzym B und Perforin, CD4+, CD8+, EBV in situ-Hybridisierung+, MIB1 bis zu 80%. Die Diagnose wurde nach Einholen eines externen Referenzbefundes bestätigt. Die durchgeführte Knochenmarkspunktion ergab keine Lymphominfiltration. Ein ergänzend durchgeführtes 18F-Fluor-desoxyglucose-Positronenemissionstomogramm mit diagnostischem CT (18F-FDG-PET-CT) zeigte eine deutliche Glukosestoffwechselaktivität im Os ethmoidale und der Nasenhaupthöhle beidseits. Des Weiteren

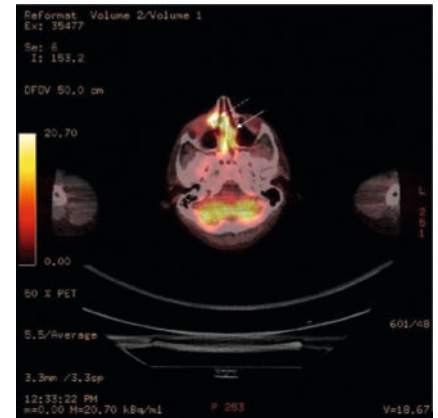
reichte der Tumor bis zur Orbita mit Verdacht auf eine Orbitainvasion (► **Abb. 1**).

Der Fall wurde im hämato-onkologischen Tumorboard der Universitätsklinik für Innere Medizin vorgestellt und eine Radiotherapie mit konkomitanter Chemotherapie nach dem DeVIC-Protokoll (Dexamethason, Etoposid, Ifosfamid und Carboplatin) bei high-risk-Konstellation beschlossen.

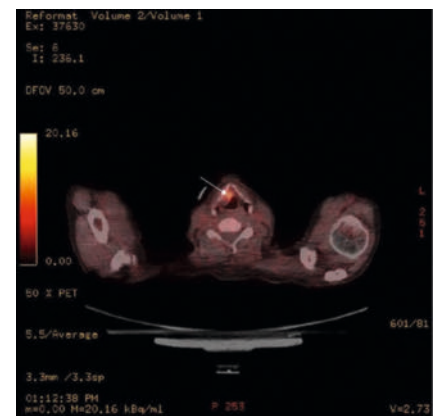
Die Therapie wurde an der Universitätsklinik Innsbruck, Abteilung für Strahlentherapie und Abteilung für Innere Medizin Hämato-Onkologie durchgeführt. Nach drei Zyklen DeVIC und Strahlentherapie zeigte sich im durchgeführten 18F-FDG-PET-CT eine metabolische Komplettremission. Im weiteren Verlauf entwickelte der Patient eine EBV-assoziierte sekundäre hämophagozytische Lymphohistiozytose (sHLH). Ein Rezidiv des bekannten Lymphoms konnte sowohl bildgebend als auch histologisch ausgeschlossen werden. Nach erfolgloser medikamentöser Therapie (Etoposid, Dexamethason, Rituximab, Nivolumab, Priligien) wurde im weiteren Verlauf eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt. Die GvHD-Prophylaxe erfolgte mit Sandimmun 150 mg (Novartis Pharma GmbH, Wien) und CellCept 500 mg (Roche Pharma AG, Deutschland).

Bei nun konsiliarischer Vorstellung zeigte sich ein weitestgehend normaler HNO-Status. Ein Rezidiv der sHLH konnte im Rahmen der Fokussuche bereits mittels Knochenmarkspunktion ausgeschlossen werden. Aufgrund der zunehmenden Verschlechterung des Allgemeinzustandes und des persistierenden Fiebers erfolgte die bildgebende Fokussuche mittels 18F-FDG-PET-CT. Hier ergab sich kein Hinweis für ein glukosehypermetabolisches Lokalrezidiv, jedoch zeigte sich ein neu aufgetretener Glukosehypermetabolismus laryngeal rechts (► **Abb. 2**).

Zur histologischen Abklärung erfolgte die Indikation zur operativen Mikrolaryngoskopie mit Probenentnahme laryngeal rechts in Vollnarkose. Die feingewebliche Untersuchung ergab leicht hyperplastisches Plattenepithel mit fokal geringgradiger intraepithelialer Neoplasie (LSIL) bei chronischer Laryngitis ohne Hinweis für Malignität.



► **Abb. 1** Axiale Schichten des bei Erst-diagnose durchgeführten 18F-FDG-PET-CT auf Höhe der Kieferhöhlen. Der weiße Pfeil zeigt eine deutliche gesteigerte Glucose-Stoffwechselaktivität im Bereich der Nasenhaupthöhle und des Siebbein-systems beidseits. Der gestrichelte weiße Pfeil zeigt die gesteigerte Glucose-Stoffwechselaktivität im Bereich der rechten Orbita mit Verdacht auf eine Orbitainvasion rechts.



► **Abb. 2** Axiale Schichten des bei Fieber unklarer Genese durchgeführten 18F-FDG-PET-CT. Der weiße Pfeil zeigt eine deutlich gesteigerte Glucose-Stoffwechselaktivität im Bereich des rechten Taschenbandes.

Nach Vorstellung im Kopf-Hals-Tumorboard (KHT) und Empfehlung zur Resektion wurde im weiteren Verlauf die mikrolaryngoskopische Abtragung des Taschenbandes mittels CO₂-Laser durchgeführt. Die histologische Aufarbeitung ergab lediglich Nekrose bei

fehlenden vitalen Tumorverbänden. Im KHT wurde nach erfolgter Resektion ohne Hinweis auf Malignität vorerst eine „watch&wait“ Strategie empfohlen.

Im Rahmen der onkologischen Nachsorge wurden regelmäßige klinische Kontrollen an unserer Ambulanz durchgeführt. Die klinischen Kontrollen erfolgten durch indirekte starre Laryngoskopien mittels 70° Optiken (Karl Storz GmbH, Wien Österreich) inklusive Fotodokumentation. Der postoperative Heilungsverlauf des Patienten gestaltete sich ungewöhnlich: Statt einer Abnahme der Fibrinbeläge nach stattgehabter Resektion kam es zu einer deutlichen Zunahme der Fibrinbeläge mit ergänzendem Granulationsgewebe, die zu einer konsekutiven Einengung der Glottisebene führten. Der Patient selbst gab zudem eine zunehmende Dysphonie an. Dyspnoe oder Stridor wurden vom Patienten in den ambulanten klinischen Kontrollen weiterhin verneint. Ein konservativer Therapieversuch mittels Inhalationstherapie mit Mucoclear

6% (PARI Pharma GmbH, Deutschland), Pulmicort 1 mg/2 ml (AstraZeneca Österreich GmbH) sowie oraler Antibiose mit Dalacin 300 mg (Pfizer Corporation Austria GesmbH, Wien) führte weder zu einer Besserung der Symptome noch des Befundes (► **Abb. 3**). Aufgrund der zunehmenden Befundverschlechterung wurde eine erneute direkte Mikrolaryngoskopie mit Fibrinabtragung und neuerlicher Probengewinnung in Vollnarkose durchgeführt (► **Abb. 4**). In der eingeholten Referenzpathologie zeigte sich neben ausgedehnten Nekrosen die Infiltration durch das vorbekannte NK/T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ.

Bei zunehmender Aspiration, Dyspnoe, zwischenzeitlich neu aufgetretenem Stridor und infauster onkologischer Prognose erfolgte schließlich die Anlage eines stabilen Tracheostomas zur Atemwegssicherung.

Die weitere Betreuung des Patienten sowie die Organisation der palliativen Versorgung erfolgte durch die Kollegen der Hämato-Onkologie.

Diagnose

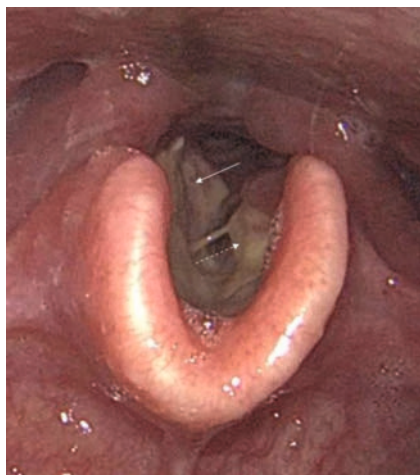
Bei Karzinomen im Kopf-Halsbereich handelt es sich typischerweise um Plattenepithelkarzinome, 95% der Larynxneoplasien werden dadurch verursacht. Primäre Lymphome des Larynx sind äußerst selten und sind für <1% der Larynx Tumore verantwortlich (Hong et al., *Laryngoscope* 2018; 128(9): 2044–2049). Das äußerst seltene Auftreten von Larynx-Lymphomen liegt unter anderem daran, dass in diesem Bereich nur wenig lymphatisches Gewebe vorhanden ist. Die Symptome, mit denen sich die Patienten präsentieren, sind unspezifisch: Heiserkeit, Husten, Dysphonie, Dysphagie und Globusgefühl.

In Studien wird vorwiegend der Befall der supraglottischen Region beschrieben. Supraglottisch befindet sich im Vergleich zu anderen Bereichen des Larynx eine relativ hohe Menge an follikulär lymphatischem Gewebe. Die meisten Lymphome im Kopf-Halsbereich finden sich jedoch im Waldeyer-Rachenring (Vega et al., *Ann Diagn Pathol* 2005; 9(6): 340–350).

Die Einteilung der Lymphome erfolgt in Non-Hodgkin- (NHL) und Hodgkin-Lymphome (HL). 90% aller Lymphome werden durch NHL verursacht, nur ca. 25% der Fälle weist eine extranodale Beteiligung auf.

Das extranodalen NK/T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ (ENKTL-N), früher bekannt als letales Mittelliniengranulom, gehört zu den peripheren T-Zell-Lymphomen (PTCL) aus der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Der Kopf-Hals-Bereich ist die zweithäufigste anatomische Lokalisation extranodaler Lymphome. Das ENKTL-N stellt eine eigene klinisch-pathologische Entität dar, die mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) assoziiert ist. Aufgrund seiner Lokalisation führt es typischerweise zu einer Destruktion der Mittelgesichtsstrukturen. Am häufigsten betrifft der Tumor die Nasenhaut- und Nasennebenhöhlen, Nasopharynx und Gaumen. In seltenen Fällen kann auch eine Manifestation im Bereich der Haut, Gastrointestinaltrakt, Hoden, Lunge, Speicheldrüsen, Knochenmark und Larynx auftreten.

Charakteristisch für das ENKTL-N sind Angioinvasion, Nekrosen, ein zytotoxischer Phänotyp und eine starke Assoziation mit EBV. Durch den entzündlichen Prozess sowie durch sein angiozentrisches, angioinvasives und angiodestruktives Ver-



► **Abb. 3** Indirekte, starre Laryngoskopie mittels 70° Optik (Karl Storz GmbH, Wien Österreich) im Rahmen der ambulanten klinischen Kontrollen nach durchgeführter transoraler, mikrolaryngoskopischer Abtragung des Taschenbandes mittels CO₂-Laser. Der weiße Pfeil zeigt die Stelle der Resektionsfläche mit deutlicher Ausbildung von Fibrinbelägen im Bereich des rechten Taschenbandes. Der gestrichelte weiße Pfeil zeigt die Zunahme von Fibrinbelägen im Bereich des kontralateralen linken Taschenbandes und Stimmbandes, ohne dass diese anatomischen Strukturen im Rahmen der transoralen Operation mitbehandelt worden wären.



► **Abb. 4** Intraoperativer Befund der direkten Laryngoskopie mittels 0° Optik (Karl Storz GmbH, Wien Österreich) nach Abtragung von Fibrinbelägen und erneuter Probenentnahme. Der schwarze Pfeil zeigt das mit Fibrin belegte, ursprünglich mittels CO₂-Laser abgetragene rechte Taschenband. Der gestrichelte schwarze Pfeil zeigt die Stellen der durchgeführten Probenentnahmen. Die gepunkteten schwarzen Pfeile zeigen die deutliche Zunahme des Fibringewebes im Bereich der vorderen Kommissur und des kontralateralen Taschen- und Stimmbandes im Vergleich zur ambulanten durchgeführten indirekten starren Laryngoskopie mittels 70° Optik (► **Abb. 3**).

halten wird eine weitgehende Zerstörung des Knorpels und der umgebenden Weichteile verursacht. Die Nase ist die häufigste Lokalisation einer Erstmanifestation eines ENKTL-N. Initial manifestiert sich das Lymphom intranasal als livide verfärbte Masse mit Blutungen. Es kommt zur Obstruktion der Nasenhaupthöhle mit Nasenatmungsbehinderung und Symptomen unspezifischer Rhinitis, Sinusitis und Rhinorrhoe. Eine Beteiligung des Larynx ist selten, kann jedoch zu Ulzerationen, Nekrosen, lokalen Schmerzen, Dysphonie und Dyspnoe führen.

ENKTL-N weisen eine ausgeprägte ethnische und geografische Verteilung auf. Mit bis zu 10% der NHL ist die Inzidenzrate in Ostasien und Lateinamerika am höchsten. Hingegen sind sie in den USA, Kanada und Europa (<1% aller NHL) selten. In vielen Studien wird eine geschlechtsspezifische Prädominanz beschrieben. Dabei sind Männer häufiger betroffen als Frauen (Al-Hakeem et al., Oral Oncol 2007; 43(1): 4–14).

Aufgrund der Seltenheit sowie der Heterogenität der PTCL sollte die Diagnose von einem Hämatopathologen mit einschlägiger Expertise gestellt bzw. mittels Referenzbefund bestätigt werden.

Die Diagnose wird auf der Grundlage der Auswertung einer Biopsie der involvierten Strukturen gestellt. Die Histologie ist typischerweise durch ein polymorphes lymphoides Infiltrat mit sehr variabler Morphologie gekennzeichnet, das in die Gefäßwände eindringt und oft zu ausgedehnten Nekrosen führt. Die wichtigsten diagnostischen Merkmale sind der Nachweis von NK/T-Zellmarkern bei der Immunphänotypisierung (typischerweise CD2+, CD56, zytoplasmatisches CD3+, Oberflächen-CD3-, CD4+/- und CD8+/-) und das Vorhandensein von EBV (Kanvaros et al., Blood 1993; 81(10): 2688–2695).

Bildgebend sollte zum Staging eine Kontrastmittel-CT von Hals, Thorax und Abdomen durchgeführt werden. Das 18F-FDG-PET-CT besitzt bei extranodaler nicht-kutaner Manifestation eine der CT überlegenen Sensitivität. Das diagnostische 18F-FDG-PET-CT entspricht internationalem Standard der bildgebenden Diagnostik bei aggressiven Lymphomen und hat hohe prognostische Bedeutung.

Zur Risikostratifizierung und Prognoseabschätzung sind mehrere Risiko-Scores verfügbar. Für NK/T-Zell-Lymphome wird häufig der PINK-Score verwendet. Prognostisch ungünstig sind Alter >60 Jahre, regionale Lymphknoten, lokale Tumordinfiltration, erhöhte Laktatdehydrogenase, hohe Proliferationsrate, EBV-DNA $\geq 6,1 \times 10^7$ Kopien/ml (Kim et al., Lancet Oncol 2016;17(3): 389–400).

Die Therapie des ENKTL-N rangiert von Radiotherapie allein bis zur high-dose-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation. Aufgrund der Aggressivität des Tumors ist das ENKTL-N insgesamt schwer zu behandeln. Eine Standard-NHL-Behandlung, bestehend aus einer CHOP-Chemotherapie (Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin, Prednisolon), gefolgt von einer Strahlentherapie ist für diese Art von NHL nicht zufriedenstellend.

Zusammenfassung

Das Extranodale NK/T-Zell-Lymphom, nasal Typ (ENKTL-N) ist ein extranodales Lymphom, das am häufigsten in Asien sowie in Mittel- und Südamerika vorkommt und typischerweise mit einer lokalisierten Erkrankung einhergeht. Am häufigsten betroffen sind Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen, Nasopharynx und Gaumen. Es kommt zu Symptomen einer nasalen Obstruktion, Epistaxis und ossärer Destruktion. Eine laryngeale Manifestation ist selten. Es ist eine seltene Entität mit hoher Aggressivität und schlechter Prognose.

ENKTL-N kann entzündliche Läsionen (z. B. invasive Pilzinfektionen, Granulomatose mit Polyangiitis) oder gut differenzierte Plattenepithelkarzinome imitieren. Aufgrund sekundärer Infektionen und massiver Nekrosen sind häufig multiple Biopsien notwendig, bis die Diagnose gestellt werden kann. Um eine Diagnoseverzögerung oder Fehldiagnose zu vermeiden, ist besondere Wachsamkeit erforderlich.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sowie fehlender charakteristischer klinisch-pathologischer Merkmale ist die Diagnose schwierig zu stellen und sollte von einem Hämatopathologen mit einschlägiger Expertise gestellt bzw. mittels Referenzbefund bestätigt werden.

Obwohl die Inzidenz der Larynxlymphome sehr gering ist, stellt es eine wichtige Differenzialdiagnose der Larynxneoplasien dar.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Autorinnen/Autoren

Veronika Innerhofer^{1b}, Timo Gottfried^{1b}, Daniel Dejaco

HNO, Medizinische Universität Innsbruck
Universitätsklinik für Hals-, Nasen und
Ohrenheilkunde, Innsbruck, Austria

Korrespondenzadresse

Dr. Timo Gottfried

HNO

Medizinische Universität Innsbruck

Universitätsklinik für Hals-, Nasen und

Ohrenheilkunde

Anichstraße 35

6020 Innsbruck

Austria

timo.gottfried@i-med.ac.at

Bibliografie

Laryngo-Rhino-Otol

DOI 10.1055/a-2405-5758

ISSN 0935-8943

© 2024. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

