

Extranodal NK/T-cell Lymphoma, Nasal Type (Angiocentric T-cell Lymphoma): Laporan Kasus dan Kajian Diagnosis Histopatologik

Awal Prasetyo, Hermawan Istiadi, Dik PuspasariDepartement Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
Semarang, Indonesia

Received : 08-03-2022

Accepted : 13-04-2022

Published : 30-01-2023

Penulis korespondensi: dr. Hermawan Istiadi, MSi.Med., SpPA.

Departement Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Semarang.

E-mail: hermawanistiadi@fk.undip.ac.id

ABSTRAK

Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKL) adalah neoplasma limfoid yang dikelompokkan dalam ragam penyakit granulomatosa, dan merupakan limfoma non-Hodgkin yang bersifat agresif. Agresivitas ENKL ditandai dengan kemampuan destruksi yang hebat dan persisten (*nonrelenting*) pada struktur linea mediana palatum dan fossa nasalis. Diagnosis histopatologi kelainan ini sulit ditegakkan walaupun secara klinis gambaran keganasannya nampak nyata, karena banyaknya jaringan nekrotik yang ekstensif dan seringkali memerlukan tindakan biopsi multipel dengan prognosis perforasi dan destruksi wajah yang menakutkan, dengan ketahanan hidup berkisar antara dalam 6 sampai 25 bulan. Laporan kasus ini mendeskripsikan kesulitan diagnosis histopatologi pada laki-laki berusia 52 tahun yang mengeluh hidung tersumbat berbau busuk, dengan lesi destruktif di septum nasi dan ulseratif di palatum selama 3 bulan, serta gagal diterapi dengan antibiotik dan anti-inflamasi. Diagnosis banding berdasarkan hasil pemeriksaan biopsi multipel yaitu sebagai granuloma cavum nasi, limfoma NK/T cell dan Wegener granuloma. Setelah dilakukan pemeriksaan panel imunohistokimia dengan Pansitokeratin (AE1/3), LCA, CD3 dan CD56 maka dikonfirmasi diagnosis ENKL, nasal type, atau juga dikenal sebagai angiocentric T-cell lymphoma.

Kata kunci: *Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type*, diagnosis histopatologi, panel imunohistokimia Pansitokeratin (AE1/3), LCA, CD3, CD56.

Extranodal NK/T-cell Lymphoma, Nasal Type (Angiocentric T-cell Lymphoma): A Case Review of Histopathological Diagnosis

ABSTRACT

Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKL) is a lymphoid neoplasm, which in the past has been grouped as a type of granulomatous diseases, is an aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The aggressiveness of ENKL is characterized clinically by nonrelenting destruction of the midline structures of the palate and nasal fossa. The histopathological diagnosis of this disease is difficult to enforced despite the malignant clinical course recognizably because of extensive tissue necrosis and multiple biopsies are often required. ENKL has an ominous prognosis, as the average survival rate is between 6 and 25 months. This case report describes the difficulties in making histopathological diagnosis of a 52-year-old male patient who presented with nasal obstruction and foul smelling, destructive and ulseratif lesion over for 3 months duration, and failed to treat with antibiotics and anti-inflammatories drugs. The diiferential diagnosis of the multiple biopsies was nasal cavity granuloma, NK/T cell lymphoma and Wegener granulomatosis. After immunohistochemical panel analysis of Pansitokeratin (AE1/3), LCA, CD3 and CD56, the patient be confirmed had an ENKL, nasal type which in the past also known as angiocentric T-cell lymphoma.

Key words: *Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type*, histopathological diagnosis, immunohistochemical panel of Pansitokeratin (AE1/3), LCA, CD3, CD56.

PENDAHULUAN

Kejadian limfoma berkisar antara 3-5% dari seluruh keganasan tubuh, bahkan data insidensi di Semarang memperlihatkan bahwa limfoma menempati urutan pertama keganasan kepala dan leher (26,3%) atau lebih banyak dibanding karsinoma nasofaring (22,3%).¹ Limfoma non-Hodgkin (LNH) memiliki prevalensi 60% dari semua jenis limfoma, dan dapat terjadi di lokasi nodal dan ektranodal. Salah satu lokasi ektranodal yang terhitung jarang kejadiannya adalah pada cavum nasi dan sinus paranasal.²

Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKL) adalah lesi nekrotik *mid facial* yang agresif dan mendestruksi secara local, ditandai khas dengan keterlibatan ektranodal, khususnya area sinus nasal dan paranasal dan menunjukkan sekitar 75% dari semua limfoma nasal, sisanya adalah limfoma sel B.^{3,4} Lesi biasanya menyebabkan destruksi lokal kartilago, tulang dan jaringan lunak, serta dapat timbul *de novo* di tempat atau menunjukkan tahapan perkembangan lokal yang telah dilewati.⁵ Apabila diperbandingkan dengan limfoma nodal, limfoma traktus sinonasal sukar diidentifikasi secara benar karena sedikitnya material biopsi dan akibat adanya kesukaran diagnosis limfoma ektranodal. Sebagai tambahan, kebingungan diagnosis ENKL juga terjadi akibat adanya beragam terminologi patologi untuk kelainan ini yang telah dipakai selama bertahun-tahun, di antaranya; *midline lethal granuloma*, *polymorphic reticulosis*, *midline malignant reticulosis*, *idiopathic midline destructive disease* dan *lymphomatoid granulomatosis*.⁶

Mekanisme tumorigenesis ENKL masih belum jelas, sehingga di masa mendatang diperlukan berbagai studi untuk menjelaskan patologi molekuler penyakit ini. Epstein-Barr virus (EBV) ditemukan pada sebagian besar kasus NK-cell leukemia/lymphoma, sehingga diduga berperan sebagai onkogen.³ Pada umumnya ENKL didapatkan di usia dewasa, dan studi memperlihatkan bahwa rasio pria dibanding wanita sebesar 2:1 sampai 3:1. Tumor paling sering terdapat dalam cavum nasi, namun di tempat lain juga bisa terkena, termasuk kulit, *gastrointestinal tract* (GIT), testis, ginjal, traktus respiratorius superior dan jarang mengenai mata/orbita. Keterlibatan kelenjar limfe regional adalah tidak biasa sampai tumor terdiseminasi.⁴

Tanda dan gejala awal ENKL seringkali terbatas di regio nasal, termasuk keluhan

obstruksi nasal (hidung buntu) dan rinore kronik. Perforasi septum nasi dilaporkan terjadi pada 40% kasus. Rasa nyeri menyertai gejala nasal. Gejala sistemik misalnya demam, berat badan menurun, keringat malam hari dan anemia bukan merupakan hal yang biasanya terjadi, kecuali pada kasus lanjut.⁷ Pembengkakan palatum mole atau sisi posterior palatum durum dapat disertai dengan pembentukan ulkus dan nekrosis, yang biasanya menempati lokai linea mediana. Ulserasi tersebut meluas dan merusak jaringan palatal, yang biasanya menimbulkan fistula oronasal.⁸ Perjalanan klinis limfoma NK-cell bervariasi dengan stadium klinisnya. Pasien dengan stadium klinis yang terbatas (biasanya *nasal disease*) biasanya memiliki masa indolen dengan massa tumor yang masih terbatas di tempat asalnya, tetapi tumor dengan stadium lanjut mengalami pertumbuhan cepat ke arah diseminasi sistemik yang seringkali disertai hemofagositosis atau *disseminated intravascular coagulation* (DIC).³

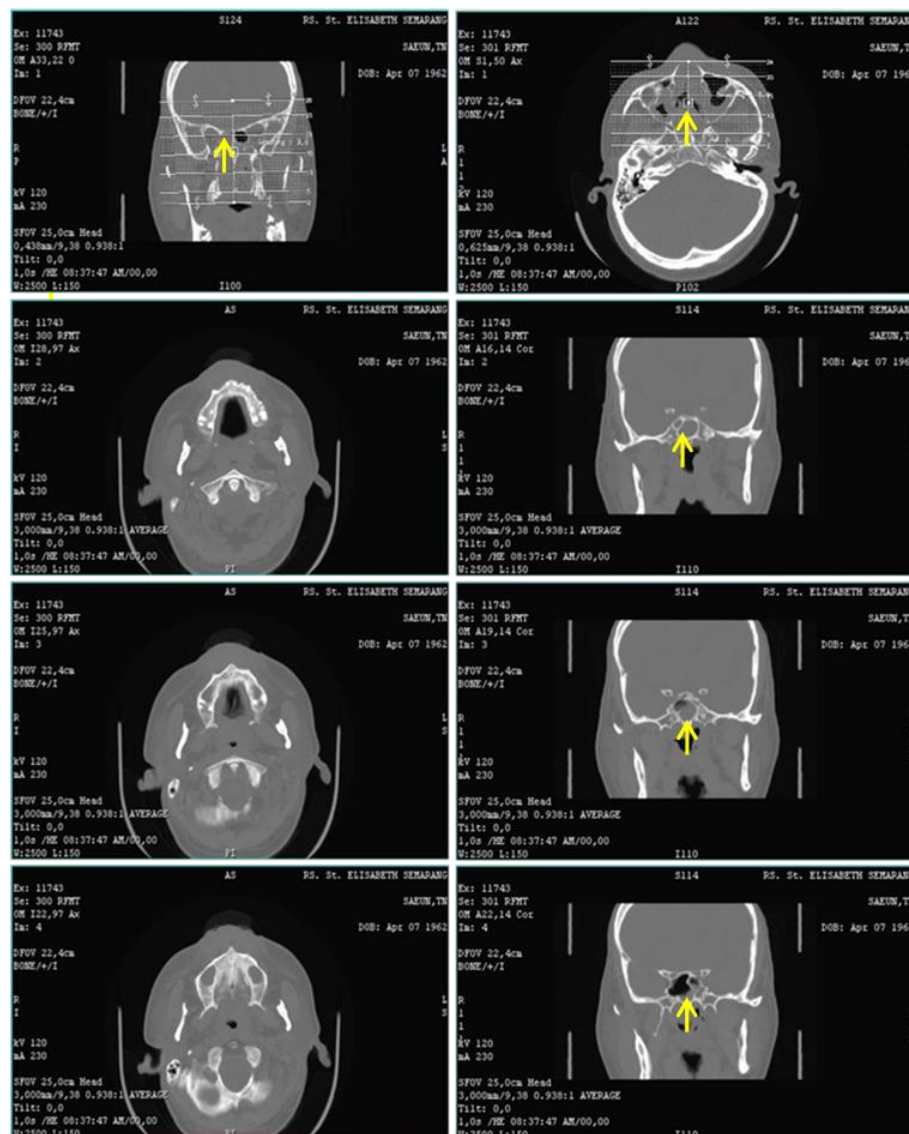
Pemeriksaan histopatologi dari lesi menampakkan gambaran sel pleiomorfik disertai banyak sel-sel besar atau sel-sel *immunoblast-like* dengan sedikit sebaran limfosit. Gambaran mikroskopik yang amat menonjol berupa distribusi angiosentrik sel tumor dan angiodestruksi yang menyerupai vaskulitis. Infiltrat cenderung menginvasi dinding vaskuler jaringan normal disertai thrombosis dan nekrosis yang luas. Kesukaran gambaran histologik adalah adanya reaksi inflamasi yang tidak intens (padat) dan seringkali dengan proliferasi histiosit yang diinduksi oleh sel neoplastik.³

LAPORAN KASUS

Seorang laki-laki 52 tahun mengeluh sering pilek dan hidung buntu sejak 3 (tiga) bulan yang lalu, makin lama makin buntu, ingus busuk, kadang mimisan dan sakit kepala, tidak ada riwayat trauma wajah, tidak ada riwayat kemasukan benda asing, tidak ada riwayat sering bersin dan hidung gatal. Riwayat merokok kretek selama lebih dari 30 tahun, per hari sebanyak satu sampai dua bungkus rokok kretek isi 12 batang. Pasien juga mengeluh tidak bisa membaui disertai tenggorokan sakit untuk menelan, badan terasa demam panas dingin. Sekitar 2 minggu sebelum masuk RS pernah dilakukan operasi sinus di rumah sakit lain dengan hasil pemeriksaan PA berupa radang kronik non spesifik. Pada pemeriksaan fisik

didapatkan keadaan umum yang buruk, tampak sakit, pucat dengan BB 45 kg (TB 160 cm), *trismus* dan pada pemeriksaan intraoral terdapat kondisi *hygiene oral* yang buruk dengan ulkus berbau busuk di palatum durum, dengan tanda-tanda destruksi awal di permukaan palatum durum. Pemeriksaan darah dan urin rutin menghasilkan data sebagai berikut; laju endap darah (ESR=*Erythrocyte sedimentation rate*) sebesar 20 mm/1 hr (normal 0-9 mm/1 hr), Hb= 8.7 g/dl (normal: 13-17 g/dl), hitung lekosit dan trombosit dalam batas normal. Gambaran ha-

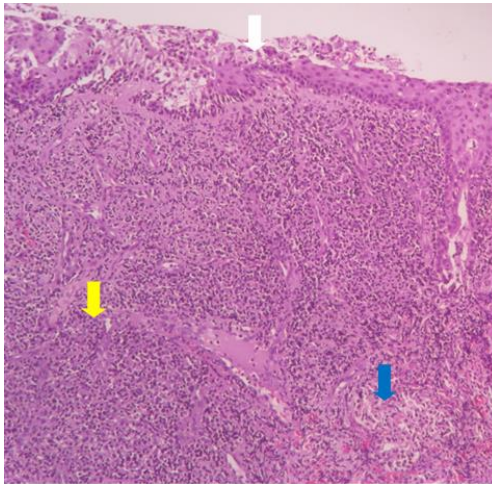
pusan darah eritrosit menunjukkan anisositosis sedang hipokrom, mikrositik, sedikit makrosit, hitung jenis lekosit memperlihatkan neutrofilia. Pemeriksaan *antineutrophil cytoplasmic antibodies* (ANCA) tes negatif. Kadar gula darah, elektrolit, ureum, dan kreatinin plasma dalam batas normal. Hasil pemeriksaan radiologis X foto thoraks dalam batas normal, dan CT scan sinus paranasalis (SPN) didapatkan hematosinus di seluruh *cavum nasi* dan sinus paranasal dengan gambaran destruksi septum nasi (Gambar 1).



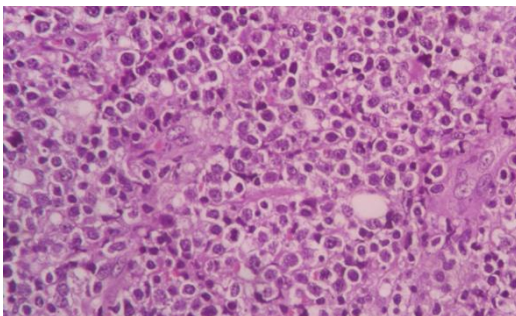
Gambar 1. Pemeriksaan CT scan SPN potongan cranial dan koronal 3 mm. Tampak hematosinus di seluruh cavum nasi dan destruksi septum nasi (panah kuning)

Diagnosis banding kelainan ini adalah; *lethal midline granuloma* (LMG), granulomatosis Wegener, infeksi kronik non spesifik, dan limfoma sel NK/T nasal ekstrasnodal. Tindakan medis selanjutnya adalah nekrotomi, debridemen dan evakuasi hematosinus, sekaligus biopsi multipel untuk diagnosis histopatologi.

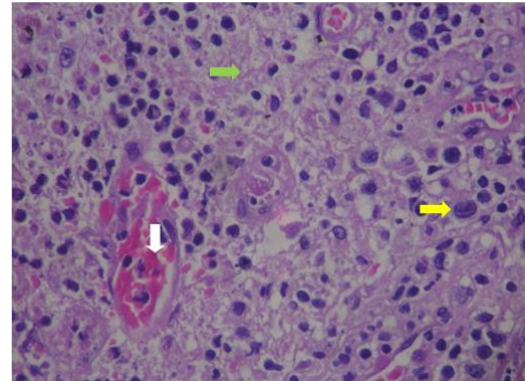
Pada pemeriksaan mikroskopik dengan pulasan *Hematoxylin and Eosin* (H&E) menunjukkan keping jaringan epitel skuamous kompleks *pseudostratified*, stroma sub epitel sembab, hiperemik dengan bagian nekrosis dan perdarahan luas yang mengandung kelompok sel limfoid anaplastik, berukuran besar dan kecil, hiperkromatik disertai mitosis (Gambar 2 s/d 4).



Gambar 2. Gambaran mikroskopis biopsi jaringan massa cavum nasi, dengan pengecatan HE, pembesaran 100 kali. Tampak keping jaringan dilapisi epitel pseudostratified (panah putih), stroma supepitel mengandung sebaran difus sel limfoid atipik (panah kuning), di antaranya tampak area nekrosis dengan sebaran sel radang (panah biru).

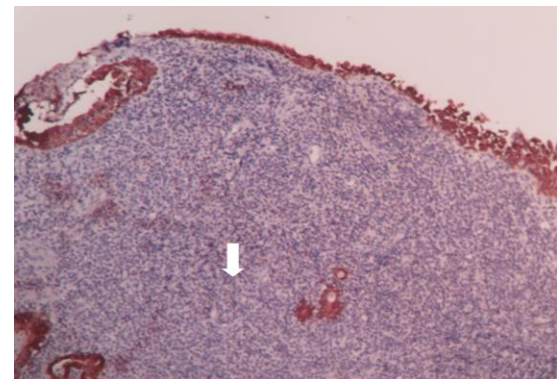


Gambar 3. Gambaran mikroskopis biopsi jaringan massa cavum nasi, dengan pengecatan HE, pembesaran 400 kali. Tampak sebaran difus sel limfoid atipik dengan inti bulat, pleomorfik sedang, hiperkromatik, kromatin kasar.

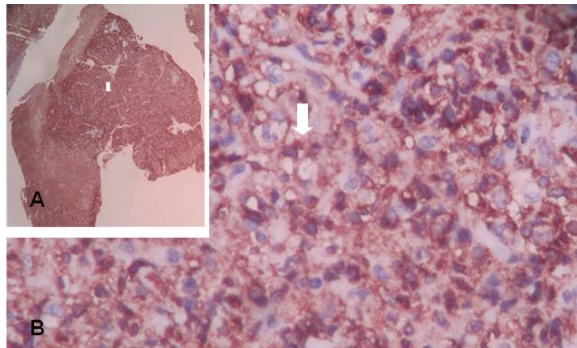


Gambar 4. Gambaran mikroskopis biopsi jaringan massa cavum nasi, dengan pengecatan HE, pembesaran 400 kali. Tampak sebaran sel limfoid atipik dengan inti bulat, pleomorfik sedang, hiperkromatik, kromatin kasar (panah kuning), di antaranya tampak area nekrosis (panah hijau), serta gambaran angiodestruktif dan angioinvasi (panah putih)

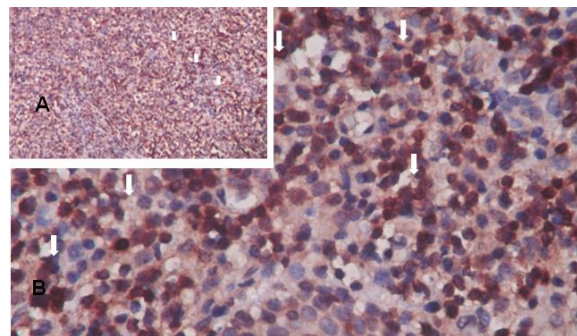
Proses limfoproliferatif ditandai dengan adanya sebaran difus sel limfoid atipik, dengan inti bulat dengan ukuran sedang hingga besar, hiperkromatik dan berkromatin kasar. Sel limfoid atipik memperlihatkan tendensi angiosentrik dengan destruksi vaskuler fokal (angiodestruktif) disertai sebaran sel radang neutrofil, limfosit dan histiosit. Sel limfoid atipik juga tampak menginvasi dinding vaskuler (angioinvasi).



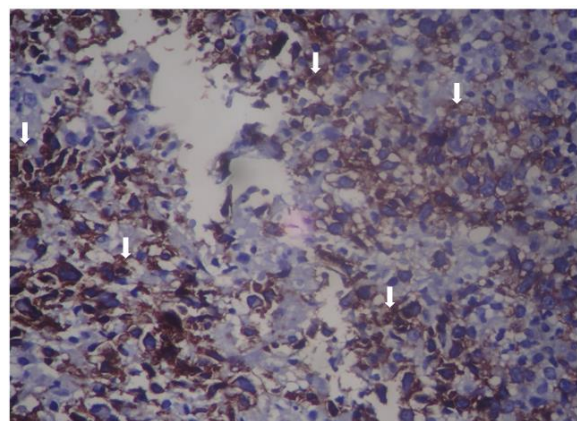
Gambar 5. Gambaran mikroskopis biopsi jaringan massa cavum nasi, dengan pengecatan Imunohistokimia Papanicolaou (AE1/3), pembesaran 100 kali. Ekspresi Papanicolaou (AE1/3) terekspresi pada epitel mukosa cavum nasi normal, namun tidak terekspresi/(-) negatif pada sel limfoid atipik (panah putih).



Gambar 6. Gambaran mikroskopis biopsi jaringan massa cavum nasi, dengan pengecatan imunohistokimia LCA, (A) pembesaran 40 kali, (B) pembesaran 400 kali. Ekspresi LCA positif (+) difus pada sel limfoid atipik (panah putih)



Gambar 7. Gambaran mikroskopis biopsi jaringan massa cavum nasi, dengan pengecatan imunohistokimia CD3c, (A) pembesaran 40 kali, (B) pembesaran 400 kali. Ekspresi CD3c positif (+) difus pada sel limfoid atipik (panah putih)



Gambar 8. Gambaran mikroskopis biopsi jaringan massa cavum nasi, dengan pengecatan imunohistokimia CD56, (A) pembesaran 40 kali, (B) pembesaran 400 kali. Ekspresi CD56 positif (+) pada sebagian sel limfoid atipik (panah putih)

Gambaran histopatologi invasi dinding vaskuler jaringan normal oleh sel neoplastik dan perluasan nekrosis menyingkirkan diagnosis *midline idiopathic destructive*, namun belum menyingkirkan diagnosis granuloma cavum nasi. Oleh karena itu diperlukan pemeriksaan imunohistokimia. Analisis imunohistokimia pada sel tumor didapatkan hasil ekspresi negatif pansitokeratin (AE1/3) (Gambar 5), positif difus untuk LCA (Gambar 6), positif difus untuk CD3c (Gambar 7), dan positif untuk CD56 (Gambar 8). Diagnosis *Extranodal NK/T-cell lymphoma, Nasal type* ditegakkan berdasar adanya gambaran klinis berupa destruksi terlokalisir jaringan lunak dan keras yang terbatas di hidung dan sinus paranasal, gambaran histologi berupa distribusi angiosentris, angiodestruksi sel-sel limfoid atipik, adanya area nekrosis, dan profil imunohistokimia limfoma non hodgkin sel T (LCA, CD3c dan CD56), serta tidak adanya keterlibatan renal dan pulmoner.

PEMBAHASAN

Ilustrasi kasus tersebut menunjukkan kesulitan penetapan diagnosis yang semestinya bisa ditegakkan dari anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang. Pasien datang dengan keadaan lemah, epistaksis, hidung buntu, tidak bisa makan minum dan tenggorok nyeri. Kumpulan tanda dan gejala semacam itu tidak dapat secara spesifik menggambarkan kondisi patologik yang terjadi, namun adanya lesi berupa ulkus yang bersifat destruktif di cavum nasi dan palatum durum menghasilkan diagnosis banding; granulomatosis Wegener, lesi inflamasi non spesifik dengan nekrosis, *lethal midline granuloma* (*Stewart's syndrome*, *polymorphic reticulosis* atau *lymphomatoid granulomatosis*) dan limfoma non-Hodgkin ektranodal.⁴⁻⁶ Hasil pemeriksaan patologi anatomi adalah radang kronis granulomatosa dengan usulan pemeriksaan panel imunohistokimia.

Granulomatosis Wegener dipikirkan sebagai diagnosis banding apabila memenuhi *triad* Wegener, yaitu; 1) *acute necrotizing granuloma* di traktus respiratorius superior (telinga, hidung, sinus, tenggorok), traktus respiratorius inferior (paru), atau keduanya, 2) *necrotizing or granulomatous vasculitis* yang mengenai pembuluh darah kecil dan sedang (misalnya kapiler, venula, arteriol, dan arteri), baik di paru, traktus respiratorius superior namun mengenai sisi yang lain, dan 3) penyakit ginjal dalam bentuk

glomerulonefritis nekrotik fokal atau seringkali *crescentic*. Suatu penanda diagnostik kuantitatif yang spesifik untuk granulomatosis Wegener adalah *antineutrophil cytoplasmic antibodies* (ANCA), di mana peningkatan kadarnya mencerminkan derajat aktivitas inflamasi.⁷ Pada kasus ini, sebagian kriteria *triad* Wegener terpenuhi, yaitu adanya granuloma nekrotik akut di hidung dan sinus. Hasil pemeriksaan fungsi ginjal tampak buruk (ureum 21 mg%, creatinin 0,27 mg%). Hal ini merupakan indikasi kelainan ginjal, walaupun belum dipastikan apakah suatu glomerulonefritis nekrotik atau bukan. Hasil biopsi patologi anatomik tidak mendukung adanya gambaran mikroskopis granulomatosis Wegener, berupa granuloma dikelilingi sel nekrotik polimorf dengan sebaran limfosit, sel plasma, makrofag, dan berbagai sel datia (histiosit) *palisade*.⁷ Hasil radiologi foto thoraks dalam batas normal dan tes ANCA negatif. Berdasarkan berbagai data tersebut, maka disimpulkan bahwa diagnosis banding granulomatosis Wegener bisa disingkirkan.

Diagnosis banding lesi inflamasi non spesifik dengan nekrosis didasarkan atas hasil pemeriksaan patologi anatomik yang didapatkan dari hasil biopsi sebelumnya, yang secara klinik tidak sesuai dengan gambaran nekrosis yang progresif. Pemeriksaan patologi anatomik sangat tergantung dari spesimen biopsi yang diambil. Hasil pemeriksaan yang tidak sesuai dengan kondisi klinik diduga akibat spesimen biopsi yang tidak representatif (diambil di area nekrotiknya), sehingga hasil pemeriksaan patologi anatomik berupa reaksi radang kronik. Berdasarkan kondisi proses nekrotik yang progresif, maka diagnosis banding ini dapat disingkirkan.

Diagnosis banding *extranodal NK/T-cell lymphoma*, nasal type dipikirkan dalam kasus ini karena adanya lesi nekrotik *mid facial* yang

agresif dan destruktif secara lokal. Patel V *et al.* (2006) menyatakan bahwa pada mulanya, penyakit ini seringkali didiagnosis sebagai *lethal midline granuloma* atau *polymorphic reticulosis*. Saat ini, *extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type* adalah merupakan bagian dari *mature or peripheral NK/T-cell lymphomas* dari limfoma non-Hodgkin. Gambaran histopatologi *extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type* berupa campuran infiltrat seluler dari limfosit atipik, sel plasma, eosinofil, histiosit dan sel-sel radang akut, sebagian besar sel tumor dengan inti hiperkromatik, disertai nekrosis non-angiosentrik. Pada kasus ini diagnosis banding limfoma non-Hodgkin sel T nasal ektranodal baru bisa disingkirkan dengan bukti gambaran histopatologi yang mendukung dan terdapatnya penanda imunohistokimia spesifik dan proliferasi limfositik monoklonal.^{8,9}

Lethal midline granuloma adalah kelainan yang terjadi di area *midfacial* di mana sifat neoplastiknya tidak bisa ditentukan, dan specimen biopsi dari lesi ini menunjukkan gambaran nekrosis luas dengan perubahan-perubahan inflamatori.³ Konsensus di antara sebagian besar peneliti adalah bahwa istilah *midline lethal granuloma* seharusnya hanya dipakai untuk mendeskripsikan kondisi lesi destruktif linea mediana, sampai dengan diagnosis penunjang laboratorium atau diagnosis histopatologi bisa ditegakkan, dan tidak dipergunakan sebagai dasar pemberian terapi. Saat penyebab lain dari destruksi pada linea mediana telah disingkirkan, maka kelainan ini dapat didiagnosis sebagai *T-cell lymphoma*, berdasarkan pemeriksaan sitogenetik modern, imunologi dan molekuler,¹³ di mana pada kasus ini diagnosis ditegakkan dengan pemeriksaan imunohistokimia.

Tabel 1. Perubahan terminologi untuk lesi proliferasi dan ulseratif pada linea mediana.¹²

1897	McBride	<i>Ulceronecrotic proliferative lesions of the upper airways</i>
1933	Stewart	<i>Lethal granulomatous ulceration of the nose</i>
1939	Wegener	<i>Necrotizing granulomatous process of the mid face</i>
1966	Eichel <i>et al</i>	<i>Polymorphic reticulosis</i>
1967	Ah Moo	<i>Midline granuloma</i>
1969	Weissfeld and Shosheim	<i>Lethal midline granuloma</i>
1969	Kassel <i>et al</i>	<i>Midline malignant reticulosis</i>
1978	Friedmann <i>et al</i>	<i>Lethal midline granuloma syndrome</i>
1972	Leibow <i>et al</i>	<i>Lymphomatoid granulomatosis</i>
1984	Jaffe	<i>Angiocentric immunoproliferative lesion</i>
1992	Maxymiw <i>et al</i>	<i>Lymphoma presenting as a midfacial necrotizing agent</i>
1992	Grange <i>et al</i>	<i>Centrofacial malignant granuloma</i>
1994	Mishima <i>et al</i> , Weiss <i>et al</i>	<i>Nasal T-cell lymphoma</i>

Pada tahun 1982, Ishii pertama kali mengenali adanya penanda ekspresi CD3 yang muncul di sel tumor pada lesi ini dan kemudian memberi istilah *nasal T-cell lymphoma*.¹⁴ Karakterisasi selanjutnya yang terungkap adalah infiltrasi angiosentris dari sel tumor, sehingga diperkenalkan istilah *angiocentric T-cell lymphoma*. Pada klasifikasi *Revised European American Lymphoma Classification* (REAL), limfoma nasal tipe ini dianggap sebagai limfoma angiosentrik, bersama-sama dengan *pulmonary lymphomatoid granulomatosis* yang berasal dari sel B, atas dasar gambaran morfologiknya. Namun demikian, Suzumiya *et al.* (1994) membuktikan bahwa sel tumor dari limfoma nasal ini mengekspresikan CD3 dan CD56, bukan reseptor T, yang mengesankan asalnya dari sel NK.¹⁵ Sampai sekarang, hal yang masih belum jelas adalah apakah limfoma angiosentrik dengan profil sel NK adalah neoplasma sel NK atau suatu neoplasma sel T yang otentik dengan ekspresi aberran penanda sel NK; oleh karena itu beberapa peneliti lebih memilih diagnosis limfoma sel NK/T daripada limfoma yang diduga berasal dari sel NK.^{16,17} Hasil kesepakatan bersama menyatakan bahwa karakteristik angio-sentrisitas tumor tidak dijadikan pertimbangan mutlak untuk diagnosis limfoma sel-NK, dan dikonfirmasi adanya kesamaan karakteristik dengan limfoma sel-NK non-nasal, jadi dipergunakan nomenklatur *NK/T-cell lymphoma nasal type*. Pada klasifikasi menurut WHO, dipakai asal *extranodal* dari limfoma ini, dan diadopsi terminologi *Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type*.¹⁸

Diagnosis limfoma ini tergantung pada serangkaian pemeriksaan laboratorium, dan diagnosis pasti adalah pemeriksaan histopatologi. Namun demikian, interpretasi spesimen biopsi biasanya tidak mudah, terutama apabila gambaran patologisnya nampak non-neoplastik. Sebagai contoh, apabila terjadi inflamasi nasal, sinus paranasal dan palatum durum, jaringan biopsi sulit dipastikan apakah representatif mewakili proses sel neoplastik ataukah hanya mendapatkan gambaran inflamasi sekunder ataupun nekrosis yang menutupi proses keganasan. Oleh karena itu diagnosis limfoma seringkali tergantung pada identifikasi adanya sel limfosit atipik di tengah inflamasi yang hebat, nekrosis dan angioinvasi. Dalam kondisi ini, hal yang penting adalah jaringan biopsi harus dalam jumlah dan ukuran yang cukup dan adekuat (misalnya dengan melakukan panbiopsi atau

biopsi multipel) dengan tujuan agar dapat mengidentifikasi sel atipik. Apabila sel atipik tidak ditemukan, lesi mungkin merupakan penyakit *idiopathic midline destructive*, terlokalisir, di mana proses inflamasi destruktif yang terbatas pada traktus respiratorius superior.¹¹ Secara mikroskopik, limfoma sel T angiosentrik sering tidak memiliki gambaran histopatologi klasik sebagai limfoma, namun berperilaku sama sebagai penyakit keganasan dan merespon sama terhadap terapi limfoma.¹³

Berdasarkan klasifikasi WHO terbaru, diagnosis pasti *Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type* ditegakkan berdasarkan gambaran klinis, histopatologi dan panel imunohistokimia CD3, CD56, *cytotoxic molecules* (TIA1, Granzyme B, Perforin) dan penanda EBV dengan menggunakan metode *In situ hybridization for EBV-encoded small RNA* (EBER).¹⁹ Keterbatasan laporan kasus ini adalah tidak adanya pemeriksaan imunohistokimia untuk *cytotoxic molecules* (TIA1, Granzyme B, Perforin) dan EBER untuk EBV. Wang *et al* (2020) menyatakan bahwa jika kriteria diagnosis yang mencakup lokasi lesi pada saluran nafas bagian atas terutama linea mediana, adanya gambaran *angiocentricity*, angioinvasi, dan nekrosis pada gambaran histopatologi, terdapat ekspresi marker sel T dan sel NK, telah terpenuhi, maka diagnosis *Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type* dapat ditegakkan meskipun EBV menunjukkan hasil negatif. Dalam suatu penelitian disebutkan dari 99 kasus *Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type*, didapatkan 7 kasus dengan EBV negatif.^{19,20}

RINGKASAN

Gejala nasal nonspesifik seringkali mendahului munculnya ulserasi mukosa dan nekrosis jaringan dalam kurun waktu satu tahun atau lebih. Etiologi asal yang multi tafsir dari gejala tersebut bisa memperlambat diagnosis. Selain itu diperlukan jaringan biopsi yang representatif dan interaksi yang baik antara spesialis klinik dengan ahli patologi untuk memudahkan proses diagnostik. Di masa lalu, limfoma angiosentris akan dikelompokkan dalam spektrum klinis *lethal midline granuloma*, namun istilah ini mencakup beragam penyakit heterogen, dan tidak dapat menggambarkan proses patologi yang mendasari kelainan tersebut. Hal yang juga harus dipahami adalah bahwa istilah *midline lethal granuloma* adalah istilah klinis yang hanya

dipergunakan sampai dengan ditegakkannya diagnosis histopatologi sebagai 'gold standard'. Sebagai kesimpulan, para klinisi harus mempertimbangkan diagnosis limfoma nasal ektranodal sebagai kasus yang jarang, dan merupakan salah satu penyebab lesi destruktif di linea mediana. Diagnostik penyakit ini memiliki tingkat kesukaran yang tinggi dan sangat tergantung pada diagnosis histopatologi serta memerlukan jaringan biopsi adekuat disertai pemeriksaan panel imunohistokimia; Pansitokeratin (AE1/3), LCA, CD3, CD56 sehingga bisa menghasilkan kepastian diagnosis Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type.

DAFTAR PUSTAKA

1. Prasetyo A, Sadhana U, Miranti IP, Wiratno, Santosa. Head and neck cancer incidence based on anatomik pathology diagnosis at Kariadi hospital Semarang Indonesia. In: 12th Asia-Oceania Otolaryngology Congress; 2011 Mar 1-4; Auckland, New Zealand; 2011.
2. Song JY. Non Hodgkin lymphoma in the maxillary sinus mimicking dental abscess: a case report. *J Dent Rehabil Appl Sci*. 2016;32(2):130-4.
3. Wang H, Fu Bb, Gale RP, Liang Y. NK-/T-cell lymphomas. *Leukemia*. 2021;35:2460-8.
4. Borges A, Fink J, Villablanca P, Eversole R, Lufkin R. Midline destructive lesions of the sinonasal tract: simplified terminology based on histopathologic criteria. *Am J Neuroradiol*. 2000;21:331-6.
5. Weerakkody Y, Hocking J. Sinonasal lymphoma [internet]. [cited 2022 Jan 26]. Available from: <https://doi.org/10.53347/rID-35364>
6. Szyfter W, Wierzbicka M. On classification of changes in necrotizing lesions of the midface. *Otolaryngol Pol*. 1996;50(2):207-20.
7. Samuelson TE, Bailey BJ. Degenerative and idiopathic diseases. In: Head and neck surgery-otolaryngology. Byron J Bailey editor. 2nd ed. Philadelphia (NY): Lippincott-Raven; 1998. p. 179-203.
8. Patel V, Mahajan S, Kharkar V, Khopkar U. Nasal extranodal/T-cell lymphomapresenting as afeorating ulcer: a diagnostic challenge. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2006;72:218-21
9. Mendenhall WM, Olivier KR, Lynch Jr JW, Mendenhall NP. Lethal midline granuloma-nasal natural killer/T-cell lymphoma. *Am J Clin Oncol*. 2006;29(2):202-6.
10. Prashant D, Saify F, Tiwari N, Viplav P. T-Cell lymphoma of oral cavity: A Case Report. *Int J Med Res Rev*. 2016;4(3):397-400.
11. Mehta V, Balachandran C, Bhat S, Geetha V, Fernandes D. Nasal NK/T cell lymphoma presenting as a lethal midline granuloma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008;74:145-7.
12. Metgud RS, Doshi JJ, Gaurkhede S, Dongre R, Karle R. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (angiocentric T-cell lymphoma): A review about the terminology. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2011; 15(1): 96-100.
13. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and Maxillofacial Pathology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co;2002.p.524-6.
14. Tse E, Kwong YL. The diagnosis and management of NK/T-cell lymphomas. *J Hematol Oncol*. 2017;10(85): 1-13.
15. Suzumiya J, Takeshita M, Kimura N, Kikuchi M, Uchida T, Hisano S, et al. Expression of adult and fetal natural killer cell penandas in sinonasal lymphomas. *Blood*. 1994;83:2255-60.
16. Chiu J, Ernst DM, Keating A. Acquired Natural Killer cell dysfunction in the tumor microenvironment of classic Hodgkin Lymphoma. *Front Immunol*. 2018;9: article 267.
17. Ng CS, Lo ST, Chan JK, Chan WC. CD56+ putative natural killer cell lymphomas: Production of cytotoxic effectors and its proteins mediating tumor cell apoptosis? *Hum Pathol*. 1997;28:1276-82.
18. Chan JKC, Jaffe ES, Ralfkier E. Extranodal NK/T-cell Lymphoma, Nasal Type. In: Jaffe ES eds. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoetics and Lymphoid Tissues. Lyon: IARCPress. Lyon. 2001. p. 204-209.
19. Chan JKC, Quintanilla-Martinez L, Ferry JA. Extranodal NK/T-cell Lymphoma, Nasal Type. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017.
20. Wang W, Nong L, Liang L, Zheng Y, Li D, Li X, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type without evidence of EBV infection. *Oncol Lett*. 2020;20(3):2665-76.