

LETALNI GRANULOM SREDINE LICA

LETHAL MIDLINE GRANULOMA

NEVEN SKITARELIĆ, MARA DOMINIS, ZLATKO MATULIĆ,
JOSIP DUJELLA, BORIS DŽELALIJA*

Deskriptori: Letalni granulom sredine lica – dijagnostika, patologija; T-stanični limfom – dijagnostika, patologija

Sažetak. Letalni granulom sredine lica rijedak je klinički sindrom. Radi se o destruktivnom procesu sredine lica koji može biti simptom različitih zloćudnih, zaraznih ili autoimunih bolesti. Raznolika etiologija zahtijeva od kliničara dobro poznavanje ovoga problema te uporabu brojnih dijagnostičkih postupaka. Prikazan je slučaj letalnoga granuloma sredine lica kod bolesnika u dobi od 34 godine, karakteriziranog destrukcijom mekih česti sredine lica i nosa te perforacijom nepca i osteolizom koštanih struktura nosa, maksilarnog i etmoidnog sinusa. Za dokaz patohistološke dijagnoze T-limfoma nužna je bila imunohistokemija tkiva uzetog probatornom biopsijom. Iradijacijska terapija ukupnom dozom zračenja od 5600 cGy, pokazala je vrlo dobar terapijski učinak. Tri godine nakon iradijacijske terapije pacijent je i dalje u remisiji.

Descriptors: Granuloma, lethal midline – diagnosis, pathology; Lymphoma, T-cell – diagnosis, pathology

Summary. Lethal midline granuloma is a rare clinical syndrome. In clinical practice the destructive process of the facial midline may appear as a symptom of various infective, malignant or autoimmune diseases. A physician must have a good knowledge of the problem in order to make a rational approach to diagnosis. The present paper discusses the case of a 34-year-old patient with destructive changes of midline, nose, perforating of palatal cleft and destruction of bone structure of nose, maxillary and ethmoid sinus. For histopathologic diagnosis of T-lymphoma it was necessary to make immunohistological study of the biopsy specimen. Irradiation therapy with total dose of 5600 cGy showed an extremely good therapeutic result. Three years after irradiation therapy the patient is still in a remission.

Liječ Vjesn 2004;126:129–132

Nekrotične lezije gornjeg dijela respiracijskog sustava oduvijek su spadale među najkontroverznije bolesti glave i vrata. Sindrom destruktivnoga granuloma sredine lica (SDGSL) klinički je termin kojim se opisuju bolesti karakterizirane progresivnom ulceracijom i destrukcijom gornjeg dijela respiracijskog sustava, a koje najčešće za posljedicu imaju smrt bolesnika.¹ Bolešću su u pravilu zahvaćeni: nos, paranazalne šupljine, meka tkiva središnje crte lica i nepce.

Stanovita zbrka u terminima potpuno je razumljiva s obzirom na činjenicu da velik broj kliničkih entiteta može imati za posljedicu razaranje sredine lica. U širem smislu sindrom obuhvaća sve neoplastičke, autoimune i zarazne bolesti karakterizirane opisanim promjenama.² Od zaraznih bolesti, ulceronekrotične promjene sredine lica mogu uzrokovati: tuberkuloza, sifilis, sindrom stečene imunodeficiencije (SSID) te infekcija nekim vrstama parazita i gljiva.^{3–5}

Patohistološki, SDGSL najčešće obuhvaća ove kliničke entitete: Wegenerovu bolest, ne-Hodgkinov limfom i polimorfnu retikulozu.^{1,6}

Neke od navedenih bolesti javljaju se u lokaliziranoj, a neke u diseminiranoj formi. Raznolika etiologija zahtijeva od kliničara dobro poznavanje ovoga sindroma te uporabu raznolikih dijagnostičkih i terapijskih postupaka. Nepostojanje preciznih dijagnostičkih i terapijskih protokola dodatno otežava rad kliničaru.² Svaki bolesnik mora se promatrati zasebno, a svaka pojedina bolest koja može imati za posljedicu opisane promjene na licu mora se isključiti na osnovi kliničkih i laboratorijskih pretraga.

Pravodobna i učinkovita terapija izravno utječe na tijek i prognozu bolesti.

Prikaz slučaja

Bolesnik u dobi od 34 godine primljen je na Otorinolaringološki odjel Opće bolnice u Zadru, pod dijagnozom granuloma

matoznih promjena u nosnom kavumu i epifarinksu, s ciljem dijagnostičke obrade i liječenja.

Zbog učestalih tonzilitisa bolesnik je u dobi od 26 godina tonzilektomiran. Nakon operacije često bi promukao, a imao je i stalnu suhoću ždrijela. Tri mjeseca prije prijma osjetio je pogoršanje smetnja, praćeno obilnom gnojnom sekrecijom iz nosa, otokom mekih tkiva nosa, gubitkom osjeta mirisa, a kasnije i gubitkom okusa.

Kod prijma bolesnik je bio pokretan, priseban, orijentiran u prostoru i vremenu, eupnoičan, kontaktibilan, nerazgovijetan, hiperrinofoničnog glasa. Tijekom posljednjih nekoliko mjeseci prije prijma smršavio je oko pet kilograma. Tjelesna temperatura bolesnika bila je povišena do 38,5°C. Bolesnik se žalio na bolnost korijena nosa i lijevoga oka.

Sredina lica, nos, gornja usnica i obje vjede na lijevom oku bolesnika bili su crveni i izrazito edematozni, a gotovo cijela lijeva strana nosa bila je razorena ulceronekrotičnim procesom. Rinoskopski, obje su nosnice bile sužene zbog otoka i izraženog celulitisa, ispunjene putridnim krustama. Kolumela nosa bila je u cijelosti razorena širenjem destruktivnog procesa (slika 1). Orofaringoskopski, vidjela se perforacija tvrdog nepca veličine 2×1,5 cm, kroz koju se pogled pružao u nosnu šupljinu. Indirektoskopski glasnice su bile simetrične, zadebljane, neravnih i nazubljenih rubova. Palpatorni i ultrazvučni nalaz vrata bio je uredan, bez znakova povećanja limfnih čvorova.

* Odjel za bolesti uha, nosa i grla te kirurgiju lica, vrata i čeljusti, Opća bolnica Zadar (dr. sc. Neven Skitarelić, dr. med.; doc. dr. sc. Zlatko Matulić, dr. med.), Odjel za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Merkur (prof. dr. sc. Mara Dominis, dr. med.), Odjel za patološku anatomiju, Opća bolnica Zadar (prim. Josip Dujella, dr. med.), Odjel za zarazne bolesti, Opća bolnica Zadar (doc. dr. sc. Boris Dželalića, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. N. Skitarelić, Odjel za bolesti uha, nosa i grla te kirurgiju lica, vrata i čeljusti, Opća bolnica Zadar, Bože Perićića 5, 23 000 Zadar

Prihvaćeno 18. rujna 2003.



Slika 1. Bolesnik s letalnim granulomom sredine lica prije radioterapije
Figure 1. Patient with lethal midline granuloma before irradiation therapy

Na osnovi kliničke slike i tijekom bolesti te izraženih promjena kod bolesnika, postavila se sumnja na granulomatoznu bolest sredine lica, zloćudne etiologije.

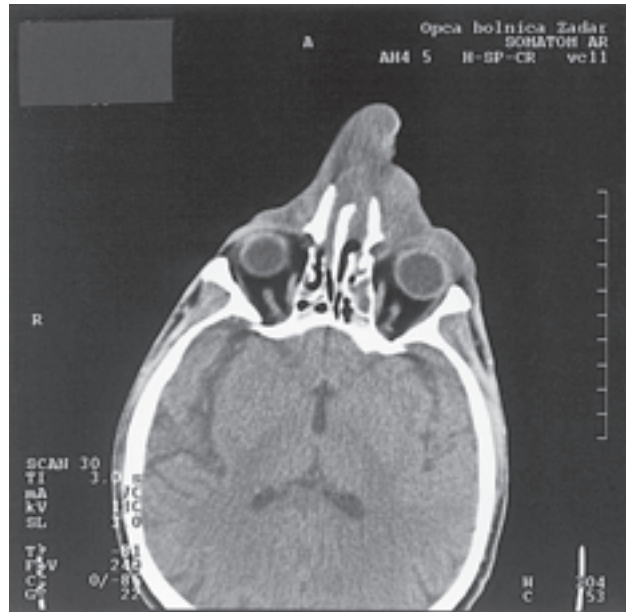
Laboratorijski nalazi nakon učinjenih pretraga pokazali su: ubrzanu sedimentaciju eritrocita 69/h, leukocitozu 16 000/mm³ sa skretanjem ulijevo, hemoglobin 12,2 g/dl, povišeni C-reaktivni protein 73 mg/l. Analiza kompletnog urina, mikrobiološke pretrage urina, glukoze u krvi, ureje, kreatinina, natrija, kalija, alaninaminotransferaza, aspartataminotransferaza, željeza, bakra, reumatskih faktora, pretrage na parazite, imunoproteini, ukupni proteini te pojedine frakcije proteina, pokazali su vrijednosti u granicama normale.

Radiogram srca i pluća, ultrazvučna pretraga abdomena, periferni razmaz krvi, punkcija koštane srži i kompjutorizirana tomografija (CT) abdomena pokazali su također uredne nalaze. Hemokulture uzete u više navrata bile su sterilne. Učinjeni testovi na: tuberkulozu, sindrom stečene imunodeficijencije (SSID), virusni hepatitis B i C, Epstein-Barrov virus (EBV), citomegalovirus (CMV), herpes simpleks virus tip 2 (HSV-2) te antineutrofilna citoplazmatska autoantitijela (c-ANCA) bili su negativni. Ponovljena citološka i mikrobiološka pretraga na gljive bila je također negativna.

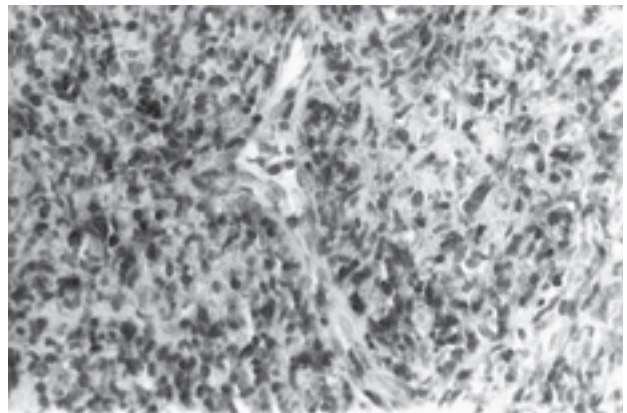
CT paranazalnih šupljina pokazala je osteolizu vomera i donje nosne školjke te medijalnog zida lijevoga maksilarnog sinusa. Također je izražena početna osteoliza prednjih celula etmoida (slika 2).

Mikrobiološkim obriscima nosnih šupljina izolirani su *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus* grupe D.

Učinjena serološka analiza enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA)-testom na herpes simpleks virus tip 1 (HSV-1)



Slika 2. CT paranazalnih šupljina s izraženom osteolizom prednjih celula etmoida, septuma, vomera i prodorom u lijevu orbitu
Figure 2. CT of paranasal sinuses with osteolysis of ethmoid anterior cells, nasal septum, vomer and penetration to the left orbit



Slika 3. Biopsijom dobiveno tkivo nosne sluznice, pokazuje CD3-pozitivne tumorske stanice, od kojih su neke smještene u krvnim žilama. ABC-AP metoda, X 90

Figure 3. Nasal biopsy specimen revealing CD3 positive tumor cells, some of them are in vessels. ABC-AP method, X 90

pokazala je visoko pozitivan titar IgG i nizak titar IgM u ispitivanome serumu.

Materijal uzet za biopsiju iz lezije u nosu fiksiran je u 10%-tnome formalinu te uklopljen u parafinske blokove i standardno bojen (HE, Giemsa, PAS).

Patohistološka pretraga nosne sluznice svjetlosnim mikroskopom pokazala je infiltraciju polimorfnim staničnim infiltratom s brojnim histiocitima, limfocitima to mjestimičnim plazma-stanicama, eozinofilima i pojedinačnim imunoblastima. Tkivo u ispitivanom preparatu bilo je dobro prokrvljeno malenim krvnim žilama s hiperplastičnim endotelom. Učinjena je i indirektna imunohistokemija metodom ABC-alkalne fosfataze. Ponuđeni su biljezi za T-limfocite (CD3), B-limfocite (CD20) i NK-stanice (CD57), kao i za EBV-latentni antigen (EBV-LMP 1, DAKO), od kojih jedino biljeg za B-limfocite nije bio pozitivan u ispitivanom uzorku (slika 3).

Zbog celulitisa orbite, nosa i gornje usne provedeno je parenteralno antibiotsko liječenje prema antibiogramu te ispiranje nosnih šupljina mlakom fiziološkom otopinom. Osmo dana liječenja bolesnik je postao afebrilan, a vrijednosti leukocita i diferencijalne krvne slike bile su u granicama normale. Sedimentacija se postupno snizila na polovicu ranije vrijednosti.

Bolesnik je upućen na radioterapijsko liječenje, koje je provedeno s 200 cGy po frakciji zračenja, do ukupne doze od 5600 cGy. Širina polja zračenja iznosila je 8×11 cm. Nakon radioterapije kod bolesnika dolazi do remisije bolesti. Tri godine nakon provedenog liječenja bolesnik je i dalje u remisiji, bez znakova recidiva bolesti.

Rasprava

Prvi slučaj SDGSL opisao je McBride prije više od stotinu godina.⁷ Stewart je 1933. god. prvi istaknuo karakterističnu granulomatoznu sliku bolesti u histološkom preparatu uzetom od oboljelih.⁸ Od toga vremena u literaturi su prikazani brojni slučajevi ovog sindroma, a nazočnost SDGSL zabilježena je u gotovo svim dijelovima svijeta.⁹⁻¹²

Pojava sindroma izuzetno je rijetka, a ispitivanja učestalosti na Okinavi pokazala su 0,7‰ incidenciju među oboljelima s bolestima uha, grla i nosa.¹³ Ispitivana dob oboljelih u seriji od 58 bolesnika kretala se u rasponu od 7 do 93 godine života.¹⁴ Recentni slučaj bolesti iz literature upućuje na pojavu sindroma i u ranijoj dječjoj dobi od navedene, već kod djeteta od tri godine.¹⁵ Ipak, većina oboljelih su muškarci u petom i šestom desetljeću života.^{3,14}

S kliničkog stajališta radi se o sindromu karakteriziranom progresivnim stvaranjem ulceracija i destrukcijom gornjih dišnih putova, koji nema jedinstvenu etiologiju. Najčešće zahvaća: nos, paranazalne šupljine, nepce i meko tkivo lica, pri čemu se destruktivni proces širi s oboljele sluznice na hrskavicu i kost.¹⁶

Od zaraznih bolesti ulceronekrotične promjene sredine lica mogu uzrokovati: tuberkuloza, sifilis, SSID te infekcije nekim vrstama parazita i gljiva.³⁻⁵ Iznimno rijetko ovakve promjene mogu se naći osim kod zaraznih i zloćudnih bolesti i kod dijabetičara.¹⁷ Kod našeg bolesnika mikrobiološke i serološke pretrage isključile su nazočnost: tuberkuloze, sifilisa, SSID, infekcije parazitima i gljivama te eventualni dijabetes.

Većina autora još uvijek SDGSL patohistološki dijeli na ove entitete: Wegenerovu bolest, ne-Hodgkinov limfom te polimorfnu retikulozu.^{1,6,18} Unatoč tomu, danas se pojam polimorfne retikuloze sve više povezuje s T-staničnim limfomom^{19,20} pa je stoga patohistološka obrada i usmjerena na razlikovanje dvaju osnovnih entiteta: Wegenerove bolesti i ne-Hodgkinova limfoma.^{21,22}

Iako je Wegenerova granulomatoza sistemna bolest, karakterizirana nekrotizirajućim granulomima, patohistološke osobine ponovljenih biopsija tkiva kod našega bolesnika nisu pokazale nazočnost vaskulitisa. Brojni autori^{1,23,24} dokazali su nazočnost c-ANCA u aktivnoj formi Wegenerove granulomatoze i kod 95% oboljelih. Serološkom obradom kod svojeg bolesnika nismo dokazali nazočnost visokospecifičnih c-ANCA. Također, za kliničku sliku Wegenerove granulomatoze karakteristično je da su zahvaćena dva i više organskih sustava,²⁵ što kod opisanog bolesnika nije bio slučaj.

Brojni radovi upućuju na važnost malignih limfoma u bolesnika sa SDGSL kao najčešćih uzročnika destrukcije sredine lica.^{14,26,27} Maligni limfomi nosa čine od 2,2 do 6,8% ukupnog broja ekstranodalnih limfoma.²⁷ Učestalost ekstranodalnih limfoma kod oboljelih od SSID znatno je viša i javlja se kod 68% do 85% oboljelih.²⁸

Najčešće ishodište ne-Hodgkinova limfoma je limfatično tkivo glave i vrata.²⁶ U literaturi su opisani slučajevi SDGSL

nastali u sklopu limfoma B-stanica, s leukemičnom transformacijom.²⁹ Uz limfome B-stanica koji su najčešći uzrok SDGSL,¹⁴ opisani su i brojni slučajevi ekstranodalnih T-staničnih limfoma praćenih istom simptomatologijom, destrukcijom sredine lica.^{22,30} Klinički, T-stanični limfomi primarno su lokalizirani u nosu, a iz nosa se šire u paranazalne šupljine. B-limfomi nasuprot tomu pokazuju veći afinitet za paranazalne šupljine i očnu šupljinu, a poslije se mogu širiti i na nos.¹⁴ Radi uvida u proširenost angiocentrične lezije na koštanom tkivu paranazalnih šupljina, nosne pregrade i orbite važno je učiniti CT snimke sredine lica.^{31,32}

Kod našeg bolesnika patohistološka pretraga svjetlosnim mikroskopom postavila je sumnju na letalni granulom sredine lica, dok je konačna patohistološka dijagnoza T-limfoma postavljena imunohistokemijskom pretragom bioptičkog materijala u kojem su dokazane CD3 i CD57-stanice. I drugi autori dokazali su nazočnost tih stanica kod T-staničnog limfoma.^{20,33} Imunohistokemijska pretraga tkiva dobivenog biopsijom danas je imperativ u etiološkoj dijagnostici letalnoga granuloma sredine lica.^{11,12,30,34}

Unatoč činjenici da je etiologija SDGSL raznolika, novija istraživanja upućuju na važnu ulogu EBV-a u nastanku sindroma.³⁵⁻³⁷ Kod oboljelih od SDGSL uzrokovanih B i T-staničnim limfomima, EBV dokazan je imunohistokemijski, u tkivu dobivenom biopsijom^{9,20} i u serumu oboljelih.^{35,38} Kod našeg bolesnika dokazan je visok titar IgG na HSV-1 u serumu, a uz to, imunohistokemijom je u uzorku tkiva dokazan EBV-latentni protein membrane.

Superinfekcije različitim bakterijskim uzročnicima dodatno otežavaju opće stanje bolesnika sa SDGSL.¹⁸ Mogućnost nastanka celulitisa, bakteriemije i sepsa iziskuje parenteralnu primjenu antibiotika u liječenju ovakvih bolesnika. Nerijetko ovakve infekcije dovode do smrtnog ishoda.^{11,39} I bolesnik opisan u našem prikazu inicijalno se javio sa slikom celulitisa, uzrokovanog miješanom bakterijskom florom. Kao što je već rečeno, nije zabilježen prodor uzročnika u krv, a antibiotska terapija određena prema antibiogramu ubrzo je dovela do smirenja znakova celulitisa.

Terapija visokim dozama zračenja pokazala je vrlo dobar učinak kod prikazanog bolesnika.

Dobar učinak zračenja na tijek bolesti dokazan je i u istraživanjima drugih autora.^{1,34,40} Tri godine nakon završetka terapije bolesnik je i dalje u potpunosti remisiji.

Prognoza bolesti općenito uzevši je loša, iako su opisani slučajevi remisije bolesti u trajanju od tri⁴¹ do dvanaest godina⁴² nakon provedenog liječenja. Ovaj podatak upućuje na važnost redovitih kontrola i dugotrajnog praćenja bolesnika.

Sheehan je 2001. god.⁴³ opisao slučaj bolesnika s destrukcijom sredine lica kod kojega je postavljena dijagnoza T-staničnog limfoma, ali je bolesnik odbio predloženo liječenje te ono nije ni provedeno. Sljedećih šest godina nakon postavljene dijagnoze bolesnik je živio bez znatnijih zdravstvenih tegoba te bez ikakve, pa i suportivne terapije. Uz iznenadno pogoršanje bolest je završila smrtnim ishodom, unatoč primijenjenoj agresivnoj kemoterapiji tijekom recidiva bolesti.

Neki autori opisuju mogućnost transformacije osnovne bolesti u agresivnu NK-staničnu leukemiju/limfom (ANKSL/L) u intervalu od više godina nakon provedene terapije zračenjem. Soler i suradnici⁴⁴ opisali su dva slučaja nastanka ANKSL/L kod oboljelih s prethodnom dijagnozom SDGSL. Na osnovi kliničkih, morfoloških i imunofenotipskih karakteristika oboljelih autori su zaključili da je ANKSL/L terminalna posljedica evolucije SDGSL. Oba bolesnika umrla su u kratkom razdoblju, od jednog do tri mjeseca, nakon pojave ANKSL/L.

Smrt nerijetko nastaje i kao posljedica sekundarne infekcije, krvarenja zbog erozije velike krvne žile te zbog iscrpljenosti i kaheksije bolesnika.^{11,39}

Niska učestalost i relativno male serije bolesnika otežavaju prospektivna i retrospektivna istraživanja ovog sindroma. Zbog svega navedenoga nužna su daljnja ispitivanja etiologije pojedinih bolesti obuhvaćenih ovim sindromom, poboljšanje imunohistokemijskih metoda pretrage tkiva te stvaranje jedinstvenih protokola liječenja. Svaki novi registrirani slučaj SDGSL doprinos je boljem razumijevanju ovog još nedovoljno istraženog sindroma.

LITERATURA

- Berrettini S, Segnini G, Bruschini P i sur: Lethal midline granuloma: a case of Ki-1 lymphoma. *Rev Laryngol Otol Rhinol Bord* 1993;114(1):37-42.
- Rosignoli M, Pezzuto RW, Galli J, D Alatri L. Midline granuloma and Wegener's granulomatosis. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1992;12(Suppl 38):1-46.
- Norton AJ. Angiocentric lymphoma. *Current Diagnostic Pathology* 1994;1:158-66.
- Cottrell DA, Mehra P, Mallory JC, Ghali GE. Midline Palatal Perforation. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57:990-5.
- Vidal E, Dean A, Alamillos F, Salas J, Lopez R. Lethal midline granuloma in a human immunodeficiency virus-infected patient. *Am J Med* 2001;111(3):244-5.
- Pickens P, Modica L. Current concepts of the lethal midline granuloma syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;100(6):623-30.
- McBride P. Case of rapid destruction of the nose. *J Laryngol Otol* 1879;12:64-6.
- Stewart JP. Progressive lethal granulomatous ulceration of the nose. *J Laryngol Otol* 1933;48:657-701.
- Mishima K, Horiuchi K, Kojya S, Takahashi H, Oshawa M, Aozasa K. Epstein-Barr Virus in Patients with Polymorphic Reticulosis (Lethal Midline Granuloma) from China and Japan. *Cancer* 1994;73(12):3041-6.
- Cabane J, Raphael M, Lamas G i sur: Origin of Malignant Centofacial Granulomas: Surface markers and Gene Rearrangement of Malignant Cells. *Laryngoscope* 1991;101:998-1001.
- De Giovanni PP, Bosco GF, Modica R. Midline granuloma. A clinical case report. *Minerva Stomatol* 1993;42(3):107-12.
- Lippman SM, Grogan TM, Spier CM i sur: Lethal Midline Granuloma With a Novel T-Cell Phenotype as Found in Peripheral T-Cell Lymphoma. *Cancer* 1987;59:936-9.
- Kojya S, Itokazu T, Maeshiro N i sur: Lethal midline granuloma in Okinawa with special emphasis on polymorphic reticulosis. *Jpn J Cancer Res* 1994;85(4):384-8.
- Cuadra-Garcia I, Proulx G, Wu CL, Wang CC, Pilch B, Harris NL, Ferry JA. Sinonasal lymphoma: A Clinicopathologic Analysis of 58 Cases From the Massachusetts General Hospital. *Am J Surg Pathol* 1999;23(11):1356-60.
- Kakihara T, Imai C, Hotta H, Ikarashi Y, Tanaka A, Uchiyama M. Centofacial malignant T-cell lymphoma exhibiting recurrent fever and skin ulcer in a 3-year-old girl. *Pediatr Hematol Oncol* 2002;19(8):575-80.
- Deubel M, Riemenschneider H, Ohnsorge P. A case of »midline granuloma« in a 29-year old patient. *HNO* 1996;44(4):207-12.
- Torre V, Bucolo S, Galletti B, Cavallari V. Midfacial granuloma syndrome or an inflammatory non-specific disease? A case report. *J Oral Pathol Med* 2001;30:190-2.
- Weymuller EA, Rice DH. Surgical Management of Infectious and Inflammatory Disease U: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Schuller DE, ur. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. II. ed. St. Louis: Mosby Year Book; 1993, str. 955-64.
- Yamanaka N, Harabuchi Y, Kataura A. Genotypic analysis of lethal midline granuloma. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1992; 95(12):1950-8.
- Aozasa K, Ohsawa M, Tomita Y, Tagawa S, Yamamura T. Polymorphic Reticulosis is a Neoplasm of Large Granular Lymphocytes with CD 3+ Phenotype. *Cancer* 1995;75:894-901.
- 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.
- Koch M, Blatterspiel GJ, Niedobitek G, Constantinidis J. Angiocentric T/NK cell lymphoma: a special clinical-pathologic entity of lethal midline granuloma. A case report. *Laryngorhinootologie* 2001;80(7):410-5.
- Prus V, Šram K, Fuštar V. Antineutrofilna citoplazmatska autoantitijela (ANCA) – u bolesnika sa sustavnim bolestima vezivnog tkiva. *Reumatizam* 1994;41(2):9-11.
- Fireside conference 19. Wegener's granulomatosis and lethal midline granuloma. *Rhinol Suppl* 1992;14:269-73.
- Grum CM, Lynch JP. Tracheobronchial and Esophageal Manifestations of Systemic Disease U: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Schuller DE, ur. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. II. ed. St. Louis: Mosby Year Book; 1993, str. 2297-319.
- Yamanaka N, Harabuchi Y, Sambe S i sur: Non-Hodgkin's Lymphoma of Waldeyer's Ring and Nasal Cavity. *Clinical and Immunologic Aspects. Cancer* 1985;56:768-76.
- Liepert DR, Kudryk WH, Jewell LD. Nasal T-cell lymphoma: a case presentation. *J Otolaryngol* 1994;23(1):32-5.
- Carbone A, Gaidano G, Gloghini A, Tirelli U, Rinaldo A, Ferlito A. Morphologic patterns and molecular pathways of AIDS-related head and neck and other systemic lymphomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996;105:495-9.
- Hirota J, Osaki T, Yoneda K et al. Midline malignant B-cell lymphoma with leukemic transformation. *Cancer* 1992;70(12):2958-62.
- Lu SY, Chen WJ, Eng HL. Lethal midline granuloma: a report of three cases. *Changcheng Yi Xue Za Zhi* 2000;23(2):99-106.
- Cabane J, Marsot-Dupuch K. Malignant granuloma of the mid-face: value of X-ray computed tomography/MRI imaging. *Ann Radiol Paris* 1991;34:81-5.
- Marsot-Dupuch K, Cabane J, Raveau V, Aoun N, Tubiana JM. Lethal midline granuloma: impact of imaging studies on the investigation and management of destructive mid facial disease in 13 patients. *Neuroradiology* 1992;34(2):155-61.
- Dictor M, Cervin A, Kalm O, Rambeck E. Sinonasal T-cell lymphoma in the differential diagnosis of lethal midline granuloma using in situ hybridization for Epstein-Barr virus RNA. *Mod Pathol* 1996;9(1):7-14.
- Costa J, Delacretaz F. The midline granuloma syndrome. *Pathol Annu* 1986;21:159-71.
- Harabuchi Y, Yamanaka N, Kataura A i sur: Epstein-Barr virus in nasal T-cell lymphomas in patients with lethal midline granuloma. *Lancet* 1990;335:128-30.
- Borisch B, Hennig I, Laeng RH, Waelti ER, Kraft R, Laissue J. Association of the Subtype 2 of the Epstein-Barr Virus with T-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma of the Midline Granuloma Type. *Blood* 1993;82(3):858-64.
- Kanavros P, Briere J, Emile JF, Gaulard P. Epstein-Barr virus in T and natural killer (NK) cell non-Hodgkin's lymphomas. *Leukemia* 1996;10(Suppl 2):84-7.
- Yamazaka M, Unno K, Yaguchi H, Nishikawa C, Tsuboi R, Ogawa H. A case of angiocentric T-cell lymphoma presenting as lethal midline granuloma. *Dermatology* 1995;191(4):336-8.
- Friedmann I. McBride and the midfacial granuloma syndrome. *J Laryngol Otol* 2002;116:882-92.
- Tsokos M, Fauci AS, Costa J. Idiopathic midline destructive diseases (IMDD): a subgroup of patients with »midline granuloma« syndrome. *Am J Clin Pathol* 1982;77:162-8.
- Thalacker U, Takacs Nagy L, Godeny M, Szilagy T. Difficulties in recognition and treatment of lethal midline granuloma and otolaryngologic and radiotherapeutic practice. *Laryngorhinootologie* 1993;72(2):57-9.
- Kren L, Depowski P, Wu A. Sinonasal (angiocentric) T/NK lymphoma: report of a case with a 12-years history free of recurrent/residual disease and a sudden deterioration. *Cesk Patol* 2002;38(3):113-6.
- Shehan P, Donnelly M, O'Reilly S, Murphy M, Path MRC. T/NK cell non-Hodgkin's lymphoma of the sinonasal tract. *J Laryngol Otol* 2001;115:1032-5.
- Soler J, Bordes R, Ortuno F i sur: Aggressive natural killer cell leukemia/lymphoma in two patients with lethal midline granuloma. *B J Hematol* 1994;86:659-62.