

# NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞİN ETİYOLOJİSİNDE NAZOFARİNK KARSİNOMU

Dr. Mehmet Uluğ,<sup>1</sup> Doç. Dr. Mustafa Kemal Çelen,<sup>2</sup> Prof. Dr. Mehmet Faruk Geyik,<sup>3</sup>  
Dr. Recep Tekin,<sup>2</sup> Prof. Dr. Celal Ayaz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Özel BSK Anadolu Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kütahya

<sup>2</sup> Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Diyarbakır

<sup>3</sup> Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Düzce

## ÖZET

Nedeni bilinmeyen ateş, üç haftadan uzun süren, 38,3°C üzerinde seyreden ve hastanede yapılan bir haftalık incelemeler ile nedeni açıklanamayan ateş olarak tanımlanmıştır. Enfeksiyonlar ve maligniteler en sık rastlanan hastalık grupları olmuştur. Nazofarinks kanseri tüm malign tümörlerin %0,03'ünü ve baş-boyun kanserlerinin %2'sini oluşturur. Etiyolojinde

Ebstein-Barr virüsü, tütülenmiş ve kurutulmuş balık ile C vitamininden fakir diyet ön plana çıkmaktadır.

Bu çalışmada nedeni bilinmeyen ateş ön tanısıyla kliniğimize yatırdığımız ve daha sonra atipik seyir gösteren nazofarinks kanseri tanısı alan iki olgu sunuldu.

• **Anahtar Kelimeler:** Ateş, lenfadenopati, nazofarinks kanseri Nobel Med 2010; 6(2): 93-96

## ABSTRACT

### NASOPHARYNGEAL CARCINOMA IN THE ETIOLOGY OF FEVER OF UNKNOWN ORIGIN

Fever of unknown origin is defined as a temperature higher than 38.3°C lasting three weeks or longer and not being diagnosed even after one week of study in-hospital settings.

Infections and malignancies had been the most common causes of fever of unknown origin overall. Nasopharyngeal carcinoma,

constituting less than 0.03% of all malignant tumors and only 2% of all head and neck cancer. Epstein Barr virus infection consumption of smoked and salted fish and vitamin-C deficient diet have been blamed in its etiology.

In this study, we present two cases who were admitted to our clinic with fever of unknown origin initially and later diagnosed with nasopharyngeal carcinoma atypically progressing.

• **Key Words:** Fever, lymphadenopathy, nasopharyngeal carcinoma Nobel Med 2010; 6(2): 93-96

## GİRİŞ

Ateş, infeksiyon hastalıklarının en sık görülen bulgusudur. Enfeksiyonlara bağlı olarak ateş yükseldiğinde tanı konmakta güçlük çekilmezken, ateşin uzun sürdüğü olgularda ateşin nedeni enfeksiyonların yanı sıra diğer hastalıklar da olabileceği için tanıda sorunlarla karşılaşabilmektedir. Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) bütün tıp dallarını ilgilendiren sık karşılaşılan bir problemdir. Üç hafta süreyle çeşitli ölçümlerde 38,3°C'nin üzerinde ateş saptanması ve hastanede bir haftalık araştırma sonucunda tanının konulamamış olması NBA tanı kriterlerini oluşturmaktadır.<sup>1</sup>

NBA serilerine bakıldığında bu tanım içindeki hastalıklar; infeksiyon hastalıkları, maligniteler, kollajen vasküler hastalıklar, diğer sebepler ve tanı konulamayan olgular olarak beş grupta sınıflandırılmaktadır.<sup>2</sup> Ülkemizde yapılan çalışmalarda NBA olgularının %8-26'sından maligniteler sorumlu tutulmaktadır.<sup>3,4</sup> Bu çalışmalarda maligniteler incelendiğinde nazofarinks karsinomunun (NK'nun) hiç bildirilmemiş olması dikkat çekicidir.

NK tüm malign tümörlerin %0,03'ünü ve baş-boyun kanserlerinin %2'sini oluşturur.<sup>5</sup> Uzak Doğu Asya'da endemik olarak izlenir. En sık Çin'in Kwangtung eyaletinde ve Hongkong'da görülür. Hastalık, bu bölgede erkeklerde görülen kanserlerin %57'sini, kadınlarda ise %17'sini oluşturur.<sup>6</sup> Erkeklerde kadınlara göre üç kat daha fazla görülür ve hastaların %20'si 30 yaşın altındadır.<sup>7</sup>

Etiyolojisinde Epstein-Barr virusu (EBV) rol oynamakla beraber özellikle Çin kökenli hasta gruplarında beslenme alışkanlıkları (tütülenmiş ve kurutulmuş balık ile C vitamininden fakir diyet) ön plana çıkmaktadır.<sup>8</sup> Ayrıca sigara ve alkol kullanımı da önemli risk faktörleridir.<sup>9</sup> En sık orta kulak effüzyonu, işitme kaybı, epistaksis, nazal obstrüksiyon, boyunda kitle, diplopi ve atipik fasiyal ağrı ile kendini gösterir.

Bu çalışmada, Ağustos 2002 - Ocak 2007 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde takip ettiğimiz klasik NBA tanısına uyan ve daha sonra atipik seyir gösteren NK tanısı alan iki olgu sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

### OLGU 1

Ateş, boğaz ağrısı, kulak akıntısı ve ara sıra olan burun kanaması şikâyeti ile polikliniğimize başvuran 16 yaşındaki erkek hasta kliniğimize yatırıldı. Hastanın hikâyesinden şikâyetinin yaklaşık bir ay önce başladığı ve bu nedenle gittiği doktor tarafından kulak infeksiyonu denilerek amoksisilin-klavunat 2 gr/gün verildiği,

hastanın ilacı bir hafta kullandığı ancak şikâyetinin düzelmediği öğrenildi. Hastanın yapılan fizik muayenesinde ateşi 38,3°C, TA: 90/60 mmHg, nabız 100/dk, solunum sayısı 18/dk iken orofarinks hiperemik, ön servikal bölgede en büyüğü 2-3 cm boyutunda lenfadenopatiler (LAPler) ve karaciğer kot kenarında büyümüş olarak tespit edildi. Hastanın laboratuvar bulguları ise total lökosit sayısı: 31.600/mm<sup>3</sup> (%89 polimorf nüveli lökosit), CRP (C-reaktif protein): 102 mg/dl, ESR (Eritrosit sedimentasyon hızı): 91 mm/saat idi. Hastaya ampirik olarak seftriakson 2 gr/gün başlandı. Bu arada LAP etiyojisini araştırmak ve kulak muayenesi yapılması amacıyla Kulak-Burun-Boğaz (KBB) hastalıkları görüşü alındı ve hastanın mevcut tablosu akut otitis media olarak değerlendirildi. Tedavinin yedinci günü hastanın ateşinin subfebril seyretmesi ve LAP'larda gerileme olmaması üzerine batın ultrasonografisi (USG) ve boyun tomografisi çekildi. USG'de hepatomegali dışında anormallik yokken, tomografide nazofarinks bölgesinde yumuşak doku değerleri görülmesi üzerine tekrar KBB görüşü alındı. Hastaya nazofarengeal endoskopik muayene yapıldı ve şüpheli kitle tespit edildi. Bunun üzerine mevcut kitleden ve LAP'dan biyopsi yapıldı. Biyopsi sonucu nazofarinks indiferansiyel karsinomu olarak geldi.

### OLGU 2

Polikliniğimize yaklaşık 20 gün önce başlayan yüksek ateş, halsizlik, üşüme-titreme ve karın ağrısı şikâyeti ile gelen 24 yaşındaki kadın hasta kliniğimize yatırıldı. Hastanın yapılan fizik muayenesinde ateşi 39,3°C, TA: 100/70mmHg, nabız 112/dk, solunum sayısı 24/dk iken boyunda en büyüğü 1-1,5cm boyutunda LAPler ve batında dalak büyümüş olarak tespit edildi. Hastanın laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde total beyaz küre: 18.300/mm<sup>3</sup> (%91 polimorf nüveli lökosit), CRP: 68mg/dl, ESR: 104mm/saat saptandı. Hastaya ampirik olarak seftriakson 2 gr/gün başlandı. Bu arada hastaya batın USG'si çekildi ve splenomegali tespit edildi. Bir haftalık tedaviye rağmen hastanın ateşinin düşmemesi ve LAP'larda gerileme olmaması üzerine KBB görüşü alındı. Öneri üzerine boyun tomografisi çekildi. Tomografide nazofarinks bölgesinde kitle görülmesi üzerine hastaya nazofarengeal endoskopik muayene yapıldı ve şüpheli kitle tespit edildi. Bunun üzerine mevcut kitleden ve LAP'dan biyopsi yapıldı. Biyopsi sonucu nazofarinks nonkeratinize epidermoid karsinom olarak geldi.

Her iki hastanın kliniğe yattıktan sonra kan, boğaz, idrar ve gaita kültürleri alındı. Rose-Bengal ve Grubal-Widal testleri yapıldı. Ayrıca Anti-toxoplazma IgM ve IgG, Anti-Rubella IgM ve IgG, Anti-CMV IgM ve IgG, Anti-HSV IgM ve IgG, Anti-EBV VCA IgM ve IgG değerlerine bakıldı. Her iki hastada, yapılan bu testlerden sadece Anti-EBV VCA IgG pozitif olarak saptandı. →

<b>Tablo:</b> Ülkemizde yapılan, NBA olgularının irdelendiği çalışmalarda malignitelerin dağılımı								
	Karan ve ark <sup>10</sup>	Mert ve ark <sup>4</sup>	Araz ve ark <sup>11</sup>	Gündeş ve ark <sup>1</sup>	Öncü ve ark <sup>3</sup>	Tabak ve ark <sup>12</sup>	Özer ve ark <sup>2</sup>	Sipahi ve ark <sup>13</sup>
Çalışmanın yılı	1995	1996	2000	2002	2003	2003	2004	2007
Malignite n (%)	5 (19)	13 (26)	5 (17)	8 (17,7)	5 (7,6)	22 (19)	12 (14)	126 (14,7)
Lenfoma (n)	3	3	2	3	2	15	6	64
Hematolojik malignite (n)	1	1	1	3	1	1	2	19
Karaciğer kanseri (n)				2		1		3
Solid organ tümörü*(n)	1						4	5
Renal karsinom (n)					1			3
Diğerleri (n)		9	2		1	5		32

\*Hangi organ olduğu belirtilmemiş, n=olgu sayısı

Olguların yattıkları dönem içerisinde alınan tüm kültürlerinde üreme olmadı. Olgulara çekilen akciğer grafileri normal idi ve hastalar akciğer dışı tüberküloz açısından değerlendirildi ama sonuçlar normal bulundu. Hastalar biyopsi sonuçları doğrultusunda hastanemiz Medikal Onkoloji kliniğine transfer edildi. Burada hastalara neoadjuvant kemoterapi başlandı ancak bayan hasta tedavinin ikinci ayında kaybedildi.

## TARTIŞMA

NBA yeni tanımlanmış bir problem olmamakla birlikte, gelişmiş tanı yöntemlerine rağmen tanı güçlüğü nedeni ile günümüzde önemini halen korumaktadır. Gelişen tanı ve tedavi yöntemleri, bu tanının çehresini değiştirmekle beraber, prognozu olumlu yönde etkilemekte ve mortalitede düşüş sağlamaktadır. NBA olgularının nedenleri birçok uzmanlık alanını ilgilendirdiği için bu hastalarda yaklaşım multidisipliner olmalıdır.

NBA'lı hastaya yaklaşımda, o bölgede daha sık görülen nedenlerin bilinmesi önem taşımaktadır. Çünkü bu hastaların tanısını nadiren az bilinen bir hastalık oluşturmakta, sıklıkla bilinen hastalıkların atipik formları olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca immünoşüpre hastaların artması, fırsatçı patojenlerin daha sıklıkla hastalık etkeni olması, hastaya önceden eksik ya da yanlış tedavi uygulanması klinisyenin bu olguların bilinen beş farklı kategoriden birisine yerleştirmesini zorlaştırmaktadır.<sup>1</sup>

NBA olgularının değerlendirildiği çalışmalarda enfeksiyon hastalıklarının ön sırada olduğunu görmekteyiz. Bununla beraber, ülkemizde yapılan çalışmalarda NBA olgularının %8-26'sını maligniteler oluşturmaktadır, bu kapsamda yer alan hastalıklar Tablo'da görülmektedir. Yaptığımız literatür taramalarında NK'nın yer aldığı NBA olgularının irdelendiği çalışmaya rastlayamadık. NK tüm dünyada yaygın olarak görülmekle beraber, endemik bölgelerde tüm kanserlerin %20'sini oluşturmaktadır.<sup>14</sup> Epidemiyolojik çalışmalar, etiyojide beslenme ile ilgili olan

verileri öne çıkarmaktadır. Örneğin, Amerika'ya yerleşmiş ikinci ve üçüncü kuşak Çinliler üzerinde yapılan çalışmalarda aynı yaş grubundaki Çin ve Hongkong'ta yaşayan bireyler arasında NK gelişimi açısından %16,9 oranında bir azalma tespit edilmiştir. Bunun da nedeni olarak beslenme alışkanlıklarının yıllar içinde değişmesi gösterilmiştir.<sup>8</sup>

EBV'nin NK etiyojisinde önemli bir yeri vardır ancak virüsün etken patojen olarak rol oynayabilmesi için üç önemli koşul vardır.<sup>8</sup> Bunlar: (i) EBV enfeksiyonu için hastanın genetik bir duyarlılığının olması ve immün sisteminin bu enfeksiyona izin vermesi, (ii) Virüs genomlarının nazofarengeal epitel hücre kromozomlarıyla bütünleşmesi, (iii) Bazı çevresel etmenlerin enfekte hücre içine girerek neoplastik dönüşümü hızlandırmaları. Görüldüğü gibi, EBV bazen tek başına, bazen de çevresel etmenlerle beraber NK gelişiminde rol alabilir. Moley ve ark.'nın<sup>7</sup> çalışmasında sekiz yıl önce EBV enfeksiyonu geçiren bir hastada NK geliştiği gösterilmiştir. Bizim olgularımızda da Anti-EBV VCA IgG pozitifliği saptandı. Primer tümör ortaya çıkmadan önce metastaz ve paraneoplastik sendrom gelişebilir. Bunlara bağlı semptomlar hastanın kliniğine hâkim olabilir.<sup>15</sup> Bununla beraber, kafa çiftlerinin tutulması sonucu nörolojik bulgularla gelen ve atipik seyir gösteren olguların görülmesi mümkündür.<sup>15,16</sup> Literatürde, NK'da enfeksiyon olmaksızın ateş, metastaz bulunmaksızın LAP, hepatomegali ve/veya splenomegali olabileceği bildirilmektedir.<sup>15,17,18</sup> NK'nın lenfatik yayılma oranının yüksekliği ile paralel olarak sistemik yayılma oranı da yüksektir.<sup>14</sup> Hastalarımızda enfeksiyon kaynağı olmadan ateş ile metastaz olmadan ve sebebi açıklanamayan hepatomegali ve splenomegali vardı. NK'da 5 yıllık sağ kalım oranları %55-71 arasında değişmektedir.<sup>19</sup> Bizimde bayan hastamız tedavinin ikinci ayında kaybedildi.

## SONUÇ

Nedeni bilinmeyen ateş olgularında, ateş nedeninin tümör ateşi olabileceği de mutlaka düşünülmalıdır.→

Servikal LAP'larda ana neden araştırılırken, hasta önce enfeksiyon hastalıkları açısından değerlendirilmelidir. Enfeksiyon ekarte edildikten sonra LAP'lar malignite açısından incelenmelidir. Özellikle genç yaşlarda servikal LAP ile hepatomegali ve/veya splenomegalinin beraber görülmesi durumunda ayırıcı tanıda NK akla gelmelidir. NK, bizim olgularımızda olduğu gibi atipik seyir gösterebilir. Boyun LAP'larında görülemeyen lezyonlar

göz önüne alınarak KBB hastalıkları kliniğince mutlaka nazofarengeal endoskopik muayene ve mümkünse biyopsi yapılmalıdır. Sonuç olarak, NBA tanımına uyan olgularda dikkatli bir öykü alma ve iyi bir fizik muayene halen hastalıkların tanıların konulmasında altın standarttır. Tanı yaklaşımında basitten ileri tetkiklere doğru sırayla gidilmeli ve gerektiğinde girişimsel yöntemlerden kaçınılmamalıdır.

İ	<b>İLETİŞİM İÇİN: Dr. Mehmet ULUĞ</b> Özel BSK Anadolu Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği <a href="mailto:mehmetlug21@yahoo.com">mehmetlug21@yahoo.com</a>
✓	<b>GÖNDERİLDİĞİ TARİH:</b> 05 / 02 / 2009 • <b>KABUL TARİHİ:</b> 13 / 09 / 2009

#### KAYNAKLAR

- 1 Gündes SG, Mutlu B, Akhan S, Vahaboğlu H, Willke A. Nedeni bilinmeyen ateş: 45 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg* 2002; 15: 39-42.
- 2 Özer S, Ak Ö, Gençer S, Ustaoglu R, Karagöz G. Nedeni bilinmeyen ateş: 86 olgu bildirisi. *Klimik Derg* 2004; 17: 34-37.
- 3 Öncü S, Ertuğrul MB, Çağatay AA, et al. Nedeni bilinmeyen ateş: 66 olgunun analizi. *Klimik Derg* 2003; 16: 108-112.
- 4 Mert A, Tabak F, Dumankar A, et al. Nedeni bilinmeyen ateş: 50 olgu bildirisi. *Klimik Derg* 1996; 9: 18-21.
- 5 Decker DA, Drelichman A, Al-Sarraf M, et al. Chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: A ten year experience. *Cancer* 1983; 52: 602-605.
- 6 Ho JHC. Nasopharyngeal carcinoma. *Adv Cancer Res* 1972; 15: 57-92.
- 7 Moloy PJ, Chung YT, Krivitsy PB, Kim RC. Squamous carcinoma of the nasopharynx. *West J Med* 1985; 143: 66-99.
- 8 Ho JHC. Nasopharyngeal carcinoma *West J Med*. 1985; 143: 70-73.
- 9 Hidelsheim A, Levine PH. Etiology of nasopharyngeal carcinoma. A review. *Epidem Rev* 1993; 15: 466-485.
- 10 Karan MA, Erten N, Araz M, Taşcıoğlu C, Kayısı A. Nedeni bilinmeyen ateş: 26 vaka bildirisi. *Klimik Derg* 1995; 8: 124-126.
- 11 Araz M, Okan V, Sirmatel F, et al. Nedeni bilinmeyen ateş: 30 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg* 2000; 13: 8-11.
- 12 Tabak F, Mert A, Çelik AD, et al. Fever of unknown origin in Turkey. *Infection* 2003; 31: 417-420.
- 13 Sipahi OR, Şenol Ş, Arsu G, et al. Pooled analysis of 857 published adult fever of unknown origin cases in Turkey between 1990-2006. *Med Sci Monit* 2007; 13: CR 318-322.
- 14 Ning JP, Yu MC, Wang QS, et al. Consumption of salted fish and other risk factors for nasopharyngeal carcinoma in Tianjin, a low risk region for NPC in the peoples of China. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 291-296.
- 15 Altınbaş M, Ünal A, Karahacıoğlu E, et al. Hepatosplenomegali, yaygın lenfadenopati ve yüksek ateşle seyreden nazofarinks kanseri. *Erciyes Tıp Dergisi* 2005; 27: 47-49.
- 16 Schantz SP, Harrison LB, Forastiere AA. Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity, and oropharynx. In DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA editor. *Cancer*. 5th ed. Philadelphia: Lippencott, 1997: 741-847.
- 17 Cvitkovic E, Bachouchi M, Boussem H, et al. Leukemoid reaction, bone marrow invasion, fever of unknown origin, and metastatic pattern in the natural history of advanced undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type. A review of 255 consecutive cases. *J Clin Oncol* 1993;11: 2434-2442.
- 18 Liaw CC, Chen JS, Wang CH, Chang HK, Huang JS. Tumor fever with nasopharyngeal carcinoma: Clinical experience of 67 patients. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 422-425.
- 19 Özcan D, Aksakal Ö, Kızılkaya O, İncekara O. Nazofarengeal karsinomlu 100 hastanın retrospektif analizi. *İst Tıp Fak Derg* 2006; 69: 10-14.