



Inflamatorni miofibroblastni tumor larinksa

Inflammatory myofibroblastic tumor of the larynx

Žaklina Mijović*, Dragan Mihailović*, Miloš Kostov†

Medicinski fakultet, *Institut za patologiju, Niš;
Vojna bolnica, †Odsek za patološku anatomiju, Niš

Apstrakt

Uvod/Cilj. Inflamatorni miofibroblastni tumor (IMT) larinksa retka je ivična (*bordeline*) lezija sastavljena od miofibroblastnih i inflamatornih ćelija. **Prikaz bolesnika.** Prikazan je bolesnik starosti 77 godina, sa promuklošću u trajanju od oko tri meseca. Laringoskopski je uočen polipoidni tumor koji je polazio sa prednje komisure i spuštao se u glotis. Makroskopski, tumor je bio ovalni, beličasti nodus, promera 22 × 15 mm, čvrste konzistencije. Histološki, lezija se sastojala od ćelija vretenastog do zvezdastog oblika koje su bile grupisane u snopove i storiformna područja i inflamatornih ćelija: limfocita, histiocita, plazmocita i neutrofila. Stroma je bila fibromiksoidna i kolagena. Imunohistohemijski, tumorske ćelije su pokazivale jako pozitivnu reakciju na aktin i vimentin, a negativnu na citokeratin, CD34, S100 i dezmin. Proliferacija ćelija (Ki67) iznosila je manje od 10%. **Zaključak.** Inflamatorni miofibroblastni tumor može se zameniti malignitetom, pa je diferencijalna dijagnoza teška bez imunohistohemijskih ispitivanja. Prepoznavanje ovog retkog entiteta je od presudnog značaja da bi se izbeglo nepotrebno agresivno lečenje.

Ključne reči:

larinksa, neoplazme; mišići, neoplazme; zapaljenje; imunohistohemija; hirurgija, otorinolaringološka, procedure.

Abstract

Background/Aim. Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) of the larynx is a rare borderline lesion composed of myofibroblastic and inflammatory cells. **Case report.** We presented a case of 77-year-old male with hoarseness for about three months. Laryngoscopy showed a polypoid tumor originated from the anterior commissure with glottic projection. Grossly, the tumor was 22 × 15 mm, whitish, oval nodus with firm consistency. Histologically, the lesion was composed of spindled to stellate cells arranged in a fascicular to storiform pattern and inflammatory cells: lymphocytes, histiocytes, plasma cells and neutrophils. The stroma was fibromyxoid and collagenous. Immunohistochemically, tumor cells showed strong positivity for actin and vimentin and negativity for cytokeratin, CD34, S100 and desmin. The proliferation (Ki67) was less than 10%. **Conclusion.** Inflammatory myofibroblastic tumor may be mistaken as a malignancy and the differential diagnosis can be difficult without immunohistochemistry. It is critical to recognize this uncommon entity to avoid unnecessary aggressive treatment.

Key words:

laryngeal neoplasms; neoplasms muscle tissue; inflammation; immunohistochemistry; otorhinolaryngologic surgical procedures.

Uvod

Inflamatorni miofibroblastni tumor (IMT), ivična (*bordeline*) lezija sastavljena od miofibroblastnih i inflamatornih ćelija, je entitet novijeg datuma ranije poznat po sinonimima inflamatorni pseudotumor, plazma-ćelijski granulom, pseudosarkomatozna lezija i dr.^{1,2} Iako se prvobitno smatralo da je to reaktivna pseudotumorska lezija, pojava recidiva i udaljenih metastaza ukazale su da je IMT neoplazma intermedijarnog ili *low grade* malignog potencijala. Citogenetskim ispitivanjima kod nekih tumora otkriven je rearanžman ALK (*anaplastic large cell lymphoma kinase*) gena na hromozomu

2 u regionu p21-23 i aktivacija ALK proteina, što potvrđuje klonsko, neoplastično poreklo IMT^{1,3}.

Inflamatorni miofibroblastni tumor javlja se u mekom tkivu i unutrašnjim organima dece i odraslih osoba. Često se sreće u plućima, a od ekstrapulmonalnih lokalizacija u urogenitalnom traktu, abdomenu i mozgu, dok je u oblasti glave i vrata redak³⁻⁵. Na osnovu malog broja slučajeva opisanih u literaturi, larinksa nije tipično mesto za pojavu ovog tumora. Inflamatorni miofibroblastni tumor larinksa ima nepredvidiv biološki potencijal sa mogućim lokalnim recidivom. Međutim, značaj ove lezije je u tome što može stvoriti sumnju da se radi o malignom tumoru.

Prikazujemo redak slučaj IMT larinksa koji zbog heterogene morfologije može predstavljati značajan diferencijalno-dijagnostički problem.

Prikaz bolesnika

Bolesnik muškog pola, starosti 77 godina, penzionisani radnik u duvanskoj industriji, primljen je na ORL kliniku Kliničkog centra u Nišu zbog promuklosti u trajanju od oko 3 meseca, radi daljeg ispitivanja i lečenja. Prethodno je hospitalno lečen u lokalnom zdravstvenom centru, gde je načinjena biopsija tumora larinksa. Patohistološki, nađena je displazija obložnog epitela srednjeg stepena sa atipičnim ćelijama koje prožimaju stromu (verovatno periferija malignog tumora) i predložena je ponovna biopsija tumora.

Bolesnik je pušio 50 godina po 20 cigareta dnevno i umereno konzumirao alkohol. Bolovao je od arterijske hipertenzije, hroničnog bronhitisa i gastritisa.

Indirektnom laringoskopijom uočen je tumefakt koji je polazio sa prednje komisure i spuštao se u glotis, uz očuvanu pokretljivost glasnica. Nije bilo uvećanih limfnih nodusa u oblasti vrata. Načinjena je traheotomija, laringofisura i ekscizija promene u celosti koja je poslata na patohistološku analizu. Osam meseci nakon hirurškog lečenja bolesnik je bio bez simptoma.

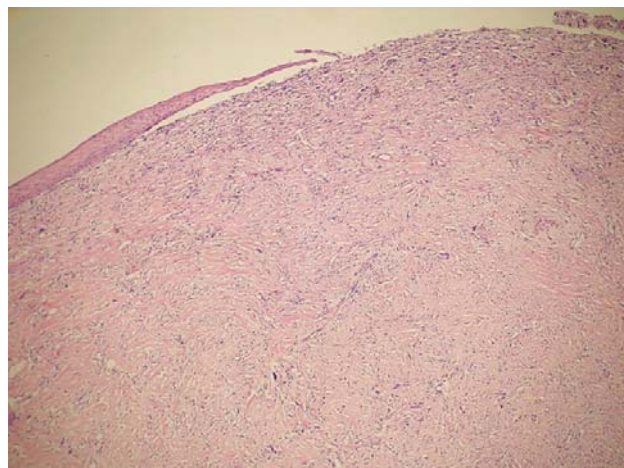
Makroskopskim pregledom, dostavljeni tumefakt bio je polipoidna formacija, ovalnog oblika, promera 22×15 mm, beličaste boje, homogenog izgleda i srednje čvrste konzistencije.

Iseći tumorskog tkiva su fiksirani u 10% pufisanom, neutralnom formalinu, kalupljeni u parafinu, sečeni mikrotomom na rezove debljine 4–5 μ m bojeni standardnom hematoksin-eozilin (HE) i histochemijskom AB-PAS metodom.

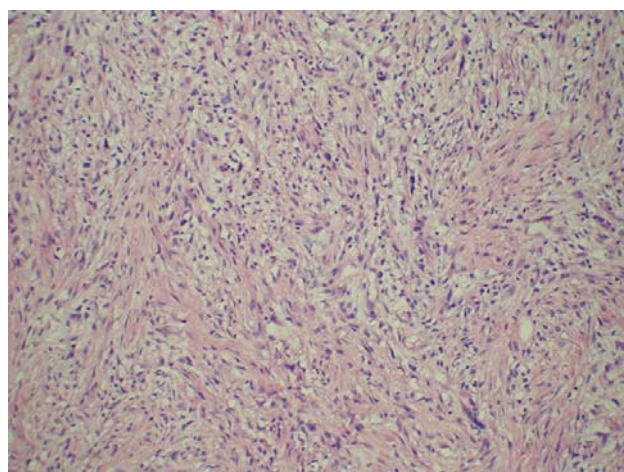
Nakon demaskiranja antigena u mikrotalasnoj pećnici, u citratnom puferu (S 1699), reprezentativni preseki tumorskog tkiva tretirani su odgovarajućim antitelom. Korišćena su komercijalna primarna antitela: *alpha smooth muscle* aktin (N 1584, klon 1A4), vimentin (N 1583, klon Vim 3B4), desmin (N 1538, klon DE-R-11), citokeratin (M 3515, klon AE1/AE3), CD34 (N 1632, klon QBEnd 10), S100 (N 1573, poliklonalno antitelo) i Ki67 (N 1633, klon MIB-1). U imunohistochemijskoj proceduri korišćena je streptavidin-biotin tehnika LSAB (KO673), a reakcija boje razvijena je pomoću DABa, kao supstrata hromogena. Sva antitela bila su proizvod kompanije Dako Cytomation i korišćena su u već pripremljenom razblaženju, osim citokeratina čije je korišćeno razblaženje bilo 1:50. Preparati su kontrastirani Mayerovim hematoksilinom.

Histološki, polipoidna neinkapsulisana lezija bila je sastavljena od ćelija koje su bile grupisane u snopove i storiformna područja (slika 1). Stromu je bila dobro vaskularizovana sa manjim krvnim sudovima, fibromikroidna, a delom kolagena. U tumoru je bio prisutan infiltrat od hroničnih zapaljenjskih ćelija, prvenstveno limfocita, zatim plazmocita i histiocita, a neutrofilni su bili prisutni uglavnom u superficialnim delovima (slika 2). Tumorske ćelije bile su polimorfne od izduženog, vretenastog do zvezdastog oblika (slika 3). Fokalno je bio izražen blagi nuklearni pleomorfizam, mitot-

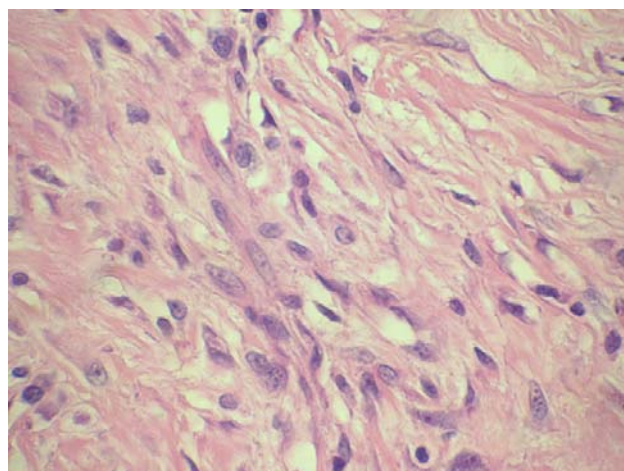
ski indeks je bio nizak, a patološke mitoze nisu uočene. Površinski epitel većinom je bio intaktan, delom i ulcerisan, fokalno sa reaktivnom atipijom. Nije uočen infiltrativni rast tumora niti, nekroza. Histochemijska reakcija na mucine AB-PAS metodom bila je negativna.



Sl. 1 – Polipoidni izgled inflamatornog miofibroblastnog tumora sa fascikularnim i storiformnim načinom rasta (HE, $\times 40$)

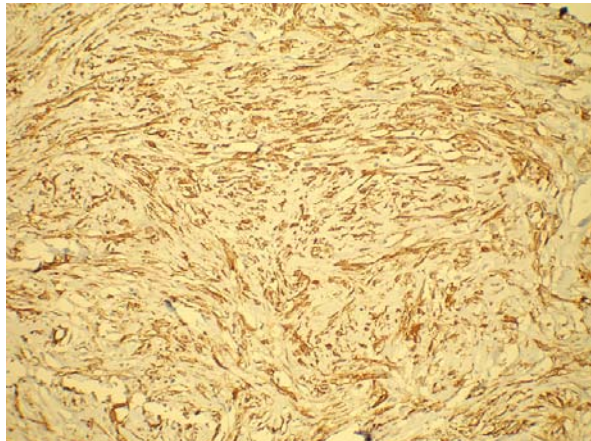


Sl. 2 – Miofibroblasti i hronični zapaljenjski infiltrat u inflamatornom miofibroblastnom tumoru (HE, $\times 100$)

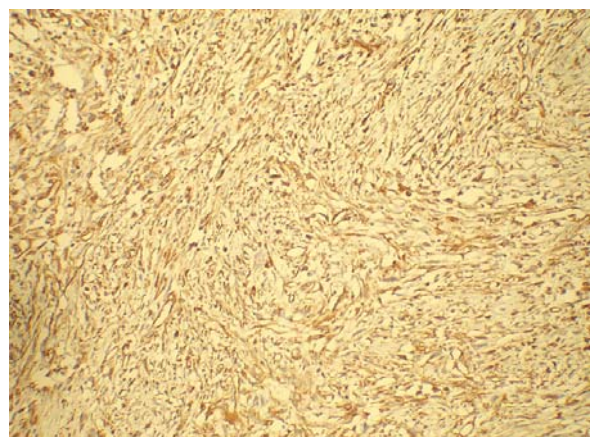


Sl. 3 – Izgled miofibroblasta u inflamatornom miofibroblastnom tumoru (HE, $\times 400$)

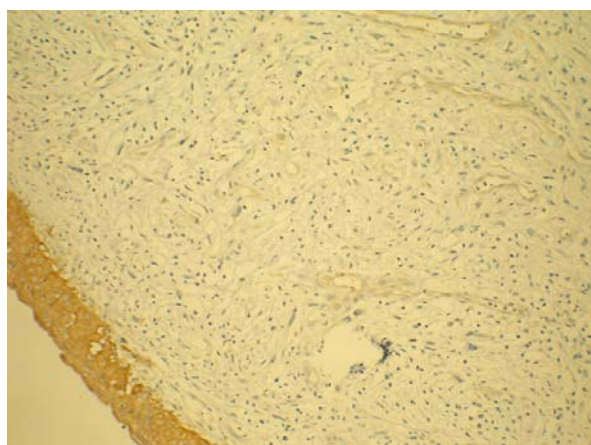
Imunohistohemijski, tumorske ćelije pokazivale su jako pozitivnu reakciju na aktin i vimentin (slike 4 i 5). Reakcija na citokeratin bila je negativna u tumoru, a pozitivna u površinskom obložnom epitelu (slika 6). Reakcija na CD34 bila je negativna u tumorskim, a pozitivna u endotelnim ćelijama (slika 7). Reakcije na S100 i dezmin bile su negativne. Proliferacija ćelija, reakcijom sa Ki67, iznosila je manje od 10% (slika 8).



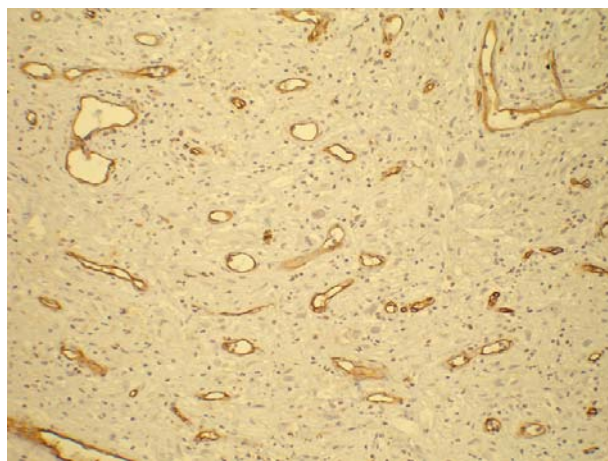
Sl. 4 – Jako pozitivna reakcija na aktin u inflamatornom miofibroblastnom tumoru (HE, × 100)



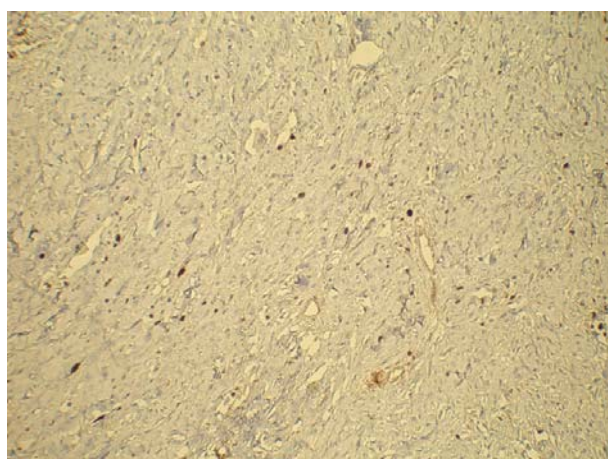
Sl. 5 – Jako pozitivna reakcija na vimentin u inflamatornom miofibroblastnom tumoru (HE, × 100)



Sl. 6 – Negativna reakcija tumorskih ćelija na citokeratin i pozitivna reakcija obložnog epitela u inflamatornom miofibroblastnom tumoru (HE, × 200)



Sl. 7 – Negativna reakcija tumorskih ćelija na CD 34 i pozitivna reakcija endotelnih ćelija u inflamatornom miofibroblastnom tumoru (HE, × 100)



Sl. 8 – Niska proliferacija tumorskih ćelija sa Ki67 u inflamatornom miofibroblastnom tumoru (HE, × 100)

Na osnovu histoloških, imunohistohemijskih karakteristika, kao i kliničkog nalaza postavljena je dijagnoza IMT larinksa.

Diskusija

Prema WHO klasifikaciji tumora glave i vrata iz 2005, IMT larinksa je mekotiivni *borderline* tumor koji se sastoji od miofibroblasta, zapaljenjskih ćelija i kolagena¹. U oblasti glave i vrata, uključujući i larinks, ovaj tumor je redak⁶⁻⁸. Prema Idrees i sar.⁸ u naučnoj literaturi na engleskom jeziku do sada je publikovano samo 25 slučajeva IMT larinksa. U etiologiji i patogenezi IMT navode se trauma, imunosupresija i infektivni agensi, na šta upućuje nalaz DNK humanog herpes virusa 8 i ekspresija interleukina 6 i ciklina D1¹. Kod nekih IMT postoji rearanžman ALK gena i fuzije TPM3-ALK, TPM4-ALK, ALK-CLTC i dr. Protein ALK stvoren ovom translokacijom značajan je u onkogenezi IMT^{3,9}. Neki tumori imaju mutaciju p53, ali ona nema važnu ulogu u patogenezi IMT¹⁰.

Inflamatorni miofibroblastni tumor larinksa sreće se kod starijih osoba. Sem promuklosti, koja je u našem slučaju

bila jedini simptom, praćen je i stridorom, disfonijom i osećajem stranog tela u grlu. Sistemski simptomi, česti kod IMT ostalih lokalizacija, retko se sreću kod tumora glave i vrata¹ i bili su odsutni kod našeg bolesnika.

Morfološki nalaz kod IMT može biti trojak: sličan nodularnom fasciitisu (vretenaste ćelije u miksoidnoj stromi sa vaskularnom i inflamatornom komponentom), sličan fibroznom histiocitomu (solidna polja vretenastih ćelija i gustog kolagena) ili desmodfibromatozi (gust kolagen)⁶. Naš slučaj IMT je kombinacija prva dva tipa. Miofibroblasti su vretenastog ili zvezdastog oblika sa uvećanim ovalnim jedrima, varijabilnim jedarcima i obilnom fibrilarnom citoplazmom. Mogu imati i epiteloidni, histiocitni ili aksonski izgled^{5,11}.

Imunohistohemijski, IMT pokazuje jaku imunoreaktivnost na vimentin, varijabilnu ekspresiju glatkomišićnog aktina i desmina. Reakcija na citokeratin je obično fokalna ili negativna^{1,4,5,7,10}. U našoj studiji tumorske ćelije su pokazivale jako pozitivnu reakciju na vimentin i aktin, dok su reakcije na citokeratin, desmin, S100 i CD34 bile negativne, slično nalazima drugih autora^{4,7,8}. Nivo proliferacije sa Ki67 iznosio je manje od 10%, što je odraz niskog malignog potencijala tumora i u skladu je sa nalazima drugih autora⁷.

Diferencijalno-dijagnostički treba razdvojiti IMT i inflamatorni maligni fibrozni histiocitom, sarkomatoidni karcinom, *low grade* miofibroblastni sarkom^{5,7,8,12-14}. U prilog

IMT idu retke mitoze, blagi nuklearni pleomorfizam, imunofenotip sa pozitivnom reakcijom na vimentin i aktin, a negativnom na citokeratin^{4,8}. IMT se razlikuje od sarkomatoidnog karcinoma po imunoreaktivnosti na citokeratin, koja je kod ovih karcinoma češća i intenzivnija, a kod IMT negativna ili fokalno pozitivna¹³. *Low grade* miofibroblastni sarkom ima infiltrativni rast, veću celularnost, oskudan zapaljenjski infiltrat i izraženiju nuklearnu atipiju. U našem slučaju IMT nije pokazivao ovakav način rasta.

Klinički tok IMT larinksa je povoljan, sa mogućim recidivima, ali bez metastaza koje su opisane kod IMT drugih organa. Kod kompletne ekscizije recidivi su retki¹¹. IMT larinksa se tretira konzervativnom resekcijom, a nekada kortikosteroidna i antiinflamatorna terapija mogu dovesti do regresije bolesti.

Zaključak

Inflamatorni miofibroblastni tumor larinksa redak je tumor koji se zbog heterogene morfologije može zameniti malignitetom. Diferencijalna dijagnoza IMT larinksa je teška, pa je neophodna komparativna morfološka i imunohistohemijska analiza. Prepoznavanje ovog entiteta od presudnog je značaja da bi se izbegao nepotrebnii agresivni tretman ovih tumora.

L I T E R A T U R A

1. *Wenig BM*. Inflammatory myofibroblastic tumour. In: *Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D*, editors. Pathology and genetics of head and neck tumours. WHO classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2005. p. 150–1.
2. *Coffin CM, Fletcher JA*. Inflammatory myofibroblastic tumour. In: *Fletcher CD, Unni KK, Mertens F*, editors. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. WHO classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2002. p. 91–3.
3. *Coffin CM, Patel A, Perkins S, Elenitoba-Johnson KS, Perlman E, Griffin CA*. ALK1 and p80 expression and chromosomal rearrangements involving 2p23 in inflammatory myofibroblastic tumor. *Mod Pathol* 2001; 14(6): 569–76.
4. *Bellezza G, Cavaliere A, Del Sordo R, Sidoni A*. Inflammatory myofibroblastic tumor of the larynx with anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein overexpression. A case report. *Tumori* 2006; 92(5): 449–51.
5. *Qiu X, Montgomery E, Baocun Sun B*. Inflammatory myofibroblastic tumor and low-grade myofibroblastic sarcoma: a comparative study of clinicopathologic features and further observations on the immunohistochemical profile of myofibroblasts. *Hum Pathol* 2008; in press.
6. *Coffin CM, Watterson J, Priest JR, Debner LP*. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19(8): 859–72.
7. *Völcker HU, Matthias M, Höller S, Ströbel P, Hagen R, Müller-Hermelink HK*, et al. Differential diagnosis of laryngeal spindle cell carcinoma and inflammatory myofibroblastic tumor –report of two cases with similar morphology. *Diag Pathol* 2007; 2: 1. Available from: <http://www.diagnosticpathology.org/content/2/1/1>
8. *Idrees MT, Huan Y, Woo P, Wang BY*. Inflammatory myofibroblastic tumor of larynx: a benign lesion with variable morphological spectrum. *Ann Diagn Pathol* 2007; 11(6): 433–9.
9. *Cook JR, Debner LP, Collins MH, Ma Z, Morris SW, Coffin CM*, et al. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) expression in the inflammatory myofibroblastic tumor: a comparative immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 2001; 25(11): 1364–71.
10. *Yamamoto H, Oda Y, Saito T, Sakamoto A, Miyajima K, Tamiya S*, et al. p53 Mutation and MDM2 amplification in inflammatory myofibroblastic tumours. *Histopathology* 2003; 42(5): 431–9.
11. *Gleason BC, Hornick JL*. Inflammatory myofibroblastic tumours: where are we now? *J Clin Pathol* 2008; 61(4): 428–37.
12. *Coindre JM, Hostein I, Maire G, Derré J, Guillou L, Leroux A*, et al. Inflammatory malignant fibrous histiocytomas and dedifferentiated liposarcomas: histological review, genomic profile, and MDM2 and CDK4 status favour a single entity. *J Pathol* 2004; 203(3): 822–30.
13. *Lewis JS, Ritter JH, El-Mofty S*. Alternative epithelial markers in sarcomatoid carcinomas of the head and neck, lung, and bladder-p63, MOC-31, and TTF-1. *Mod Pathol* 2005; 18(11): 1471–81.
14. *Meng GZ, Zhang HY, Bu H, Zhang XL, Pang ZG, Ke Q*, et al. Myofibroblastic sarcomas: a clinicopathological study of 20 cases. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120(5): 363–9.

Rad je primljen 21. V 2008.