

Un caso clinico di tumore infiammatorio miofibroblastico della trachea

A case report of inflammatory myofibroblastic tumor of the trachea

Riassunto

Il tumore infiammatorio miofibroblastico (TIM) della trachea è una rara lesione solida dall'imprevedibile decorso biologico. Viene descritto il caso clinico di una donna di 25 anni che è stata ricoverata nel nostro ospedale per una sintomatologia di tosse, emoftoe e dispnea. La RMN e la TAC di collo e torace e la fibrobroncoscopia hanno evidenziato un tumore polipoido intraluminale a superficie liscia e tendenza al sanguinamento localizzato sulla parete posteriore della trachea che è stato rimosso mediante broncoscopio rigido con l'uso di Nd-YAG laser in anestesia generale. La diagnosi istologica è stata di tumore infiammatorio miofibroblastico della trachea. A causa della rapida tendenza alla recidiva della lesione, la paziente ha iniziato un trattamento di chemioterapia antiproliferativa. Il TIM della trachea dovrebbe essere sospettato in tutti i pazienti giovani con masse tracheali. Dopo rimozione radicale la prognosi è generalmente eccellente e le recidive dopo resezione tracheale sono rare.

Summary

Tracheal inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) is a rare solid lesion with an unpredictable biological course. We report the case of a 25-year-old female with a complaint of cough, hemoptysis and dyspnea who was admitted to our hospital. Neck-chest MRI and CT-scan and fiberbronchoscopy showed an intraluminal polypoid tumor with a smooth surface and hemorrhagic tendency located in the posterior tracheal wall that was removed using a rigid bronchoscope and Nd-YAG laser under general anesthesia. Histologically, the tumor was diagnosed as an inflammatory myofibroblastic tumor of the trachea. Due to rapid tendency to recurrence of the lesion, the patient started a treatment of antiproliferative chemotherapy. A tracheal IMT should be suspected in any young patients with tracheal mass. After radical removal prognosis is generally excellent and recurrences after tracheal resection are rare.

Introduzione

Lo pseudotumore infiammatorio (PTI) è una patologia ad etiologia sconosciuta. Esso fu descritto per la prima volta da Brunn nel 1939, ma la definizione di "pseudotumore" fu proposta da Umiker nel 1954 a causa della propensione clinica e radiologica della lesione a simulare un processo maligno¹. In generale, si pensa che gli pseudotumori infiammatori prendano origine da un processo non-neoplastico secondario ad una crescita incontrollata di cellule infiammatorie di diversa natura². La causa di questa disregolazione è ignota. PTI è stato descritto in letteratura con diversi termini: Tumore infiammatorio miofibroblastico, istiocitoma fibroso, fibroxantoma, xantogranuloma, plasmocitoma, fibrosarcoma infiammatorio, ecc.^{1,3,4}. Sebbene una appropriata classificazione sia ancora

oggetto di dibattito, la maggior parte degli Autori suggerisce la sostanziale identificazione tra PTI e tumore infiammatorio miofibroblastico.

Il tumore infiammatorio miofibroblastico dell'apparato respiratorio è una rara lesione solida generalmente benigna, reattiva, caratterizzata da una proliferazione di cellule miofibroblastiche associata alla presenza di cellule infiammatorie.

Il tumore infiammatorio miofibroblastico (TIM) dell'apparato respiratorio, per la prima volta descritto nel 1973 da Bahadori e Liebow⁵, è una rara lesione solida (0,04%



Francesco Romano (foto)
Osvaldo Corno*
Flavio Fedele*
Francesco Renda
Santi Barbera

U.O. di Pneumologia Oncologica,
Azienda Ospedaliera di Cosenza;
* U.O.D. di Endoscopia Toracica,
Azienda Ospedaliera di Cosenza

Responsabile Programma Attività
Formativa ECM FAD:
Francesco Romano

Parole chiave

Tumore infiammatorio miofibroblastico della trachea • Pseudotumore infiammatorio • Resezione endoscopica

Key words

Tracheal inflammatory myofibroblastic tumor • Inflammatory pseudotumor • Endoscopic resection

Accettato il 14-6-2010.



Francesco Romano
U.O. di Pneumologia Oncologica
Azienda Ospedaliera di Cosenza
Ospedale "Mariano Santo"
c.da M. Piccolo, 1
87100 Cosenza
francoromanocs@libero.it

- 0,7% di tutti i tumori polmonari e delle vie aeree)^{1 2} generalmente benigna, reattiva, caratterizzata da una proliferazione di cellule miofibroblastiche associata alla presenza di un numero variabile di diversi tipi di cellule infiammatorie³ con un imprevedibile decorso biologico, che colpisce abitualmente pazienti in età pediatrica e giovani adulti (< 40 anni) senza distinzione di sesso. Di seguito viene riportato un caso clinico di TIM della trachea giunto alla nostra osservazione.

Caso clinico

Una donna di 25 anni, nubile, non fumatrice, di professione logopedista, ha accusato per circa un mese tosse secca e saltuari episodi di emoftoe, cui si è aggiunta successivamente una lieve sensazione di dispnea. Trattata con due cicli di antibioticotera-
pia e con sedativi della tosse senza alcun risultato, è stata sottoposta a laringoscopia a fibre ottiche che evidenziava la presenza di una lesione vegetante della regione sottocommissurale posteriore con estensione caudale da definire. Per questo è giunta alla nostra osservazione.

All'ingresso in ospedale, la paziente presentava tosse secca acuita dallo sforzo fisico ed era lievemente dispnoica anche a riposo, con una frequenza respiratoria di 28 atti/min e una saturazione di O₂ in aria ambiente di 96%. Non febbre. All'esame fisico non c'era evidenza di malattie sistemiche, linfadenopatie o *clubbing fingers*. L'esame obiettivo toracico evidenziava una ridotta espansione degli emitoraci, senza alterazioni percussorie o rumori patologici. Gli esami ematochimici di routine risultavano nella norma, così l'EGA arteriosa. Una radiografia del torace eseguita in due proiezioni risultava normale, così come l'ECG a riposo. La paziente veniva pertanto sottoposta a broncoscopia che mostrava nel primo tratto della trachea, nella pars membranacea a ridosso della commissura posteriore che appariva indenne, una neoformazione vegetante con mucosa rilevata, irregolare, mammellonata, facilmente sanguinante ai tocamenti e spontaneamente che riduceva del 30% il lume con sviluppo in senso caudale per circa 3 cm di natura da determinare (Figura 1). Nel corso dell'esame venivano quindi praticati ripetuti prelievi biotici sulla lesione tracheale per l'esame istologico. Successivamente si eseguiva una RMN del collo che metteva in

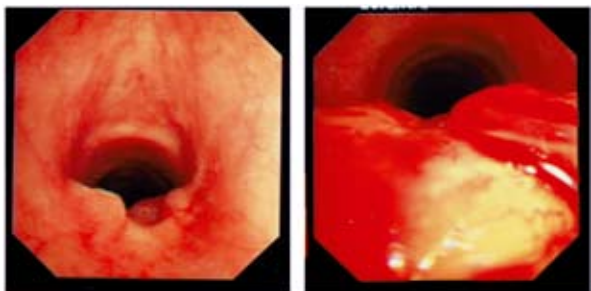


Figura 1. Aspetto endoscopico della lesione tracheale.

evidenza la presenza di un nodulo solido, che si impregnava di mdc, a morfologia ovoidale, situato nella parete tracheale posteriore a sede sotto-laringea con protrusione nella colonna aerea tracheale per circa il 50% del lume. Il margine anteriore della lesione si presentava netto. Non si apprezzava adenopatia a sede laterocervicale (Figura 2A). La paziente veniva quindi sottoposta anche a TAC del collo e del torace con mdc per meglio valutare i rapporti della lesione con gli organi circostanti. L'esame non mostrava lesioni a focolaio nel parenchima polmonare, né adenopatie ilari, mediastiniche o laterocervicali. La lesione tracheale non presentava piano di clivaggio con la parete anteriore dell'esofago, mentre erano ben conservati i piani di clivaggio laterali con i lobi tiroidei (Figura 2B). L'esame istologico della biopsia tracheale evidenziava una intensa flogosi linfoplasmacellulare della sottomucosa (Figura 3).

A seguito della diagnosi istologica, per ripristinare la pervietà delle vie aeree e per il controllo dell'emorragia, la resezione del tumore è stata eseguita con il laser



Figura 2A. RMN del collo.

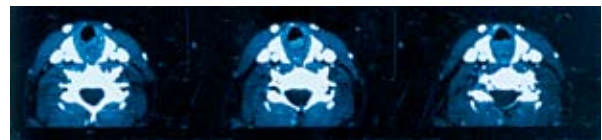


Figura 2B. TAC del collo.

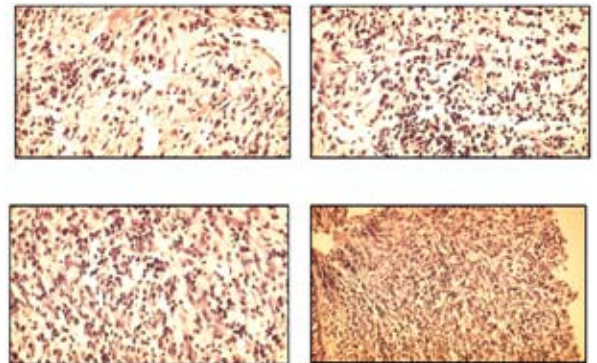


Figura 3. Es. istologico su biopsia tracheale: frammenti di mucosa tracheale con intensa flogosi linfoplasmacellulare della sottomucosa (E.E.)

al neodimio mediante broncoscopio rigido in anestesia generale.

La resezione del tumore è stata eseguita con il laser al neodimio mediante broncoscopio rigido in anestesia generale.

Di seguito viene riportata la descrizione anatomo-patologica del pezzo resecato:

“Esame macroscopico: Frammenti multipli di tessuto di colorito grigio giallastro friabile del diametro massimo in aggregato di cm 2.

Esame microscopico: Frammenti di mucosa rivestita da epitelio respiratorio parzialmente in metaplasia squamosa, caratterizzati dalla presenza nel corion di una proliferazione cellulare, a variabile densità, costituita da elementi cellulari di forma allungata, sostanzialmente monomorfi, con nucleo ovalare e fusato, strutturata in fasci corti, variamente orientati, commista a numerose plasmacellule tipiche, istiociti a citoplasma schiumoso ed alcune cellule giganti multinucleate.

Le immunocolorazioni (eseguite su sezioni di tessuto incluso in paraffina) mostrano reattività delle cellule fusate ad ALK+ (clone ALK-1), actina muscolo liscio+/- (clone 1A4), CD68R-/+ (clone PG-M1), CD34-(clone QBEnd 10), desmina- (clone D33), citocheratina 7-(clone OV-TL 12/30) e p63- (clone 4A4).

L'immunoreazione per CD138 (clone MI15) conferma l'osservazione morfologica della commistione delle cellule fusate a numerose plasmacellule tipiche.

Diagnosi: I reperti morfofenotipici descritti depongono per *tumore miofibroblastico* (ed. plasmacell-granuloma/pseudotumore infiammatorio)” (Figure 4A e 4B).

Al primo follow-up, dopo un mese dalla resezione, l'esame broncoscopico mostrava una trachea di calibro pressoché normale con un'area infiltrata a cavallo fra il castone ed il 2° anello, a livello della parete posteriore.

Dopo un mese, al secondo follow-up, l'esame endoscopico mostrava che la pervietà della trachea si manteneva completamente normale. Nella sede della base di impianto della neoformazione già resecata, a cavallo fra il castone ed il 2° anello, a livello della parete posteriore, si osservava un'area depressa, riepitelizzata, pallida, molle al tocco, sulla quale si eseguivano due biopsie.

L'esame istologico di queste ultime evidenziava una iniziale recidiva neoplastica e, per questo, la paziente è stata avviata ad un trattamento di chemioterapia antitumorale secondo un protocollo con Methotrexate 30 mg/m²/settimana iv + Vinorelbina 20 mg/m²/settimana iv per 6 mesi che è attualmente in corso.

Discussione

Il TIM è generalmente una lesione benigna che colpisce bambini e giovani adulti senza predilezione di ses-

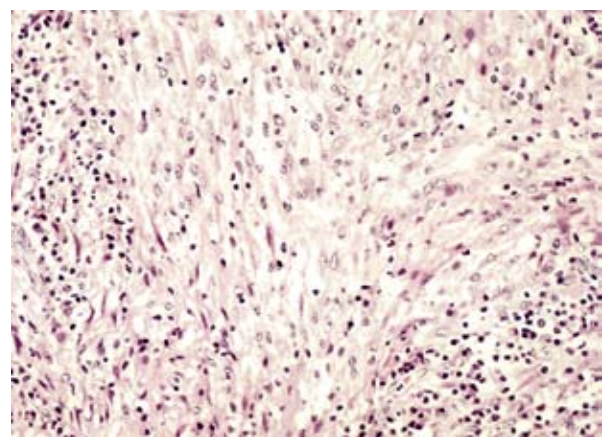


Figura 4A. Es. istologico su pezzo di resezione tracheale: Tumore infiammatorio miofibroblastico (E.E.).

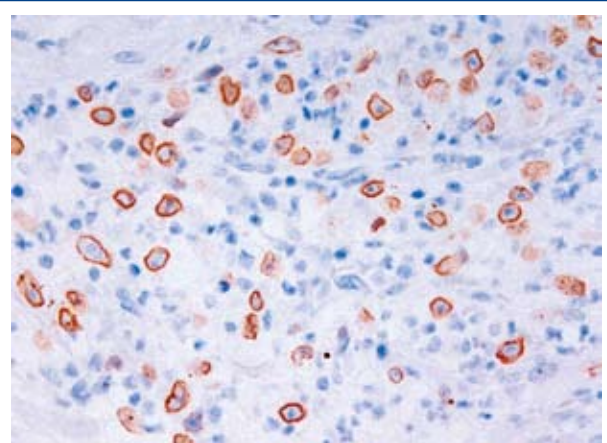


Figura 4B. Le immunocolorazioni (eseguite su sezioni di tessuto incluso in paraffina) mostrano reattività delle cellule fusate ad ALK+ (clone ALK-1).

so; nel 50% dei casi origina dal polmone o dall'albero tracheo-bronchiale^{2,3,5}. L'ipotesi patogenetica più accreditata suggerisce una reazione infiammatoria ad un trauma, a una reazione autoimmune o ad un processo infettivo^{1-3,6-8}. È stata descritta una sua associazione con infezioni respiratorie da *Mycoplasma*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Mycobacterium avium complex*, *Actinomyces*^{1,6}, ed è stato anche postulato un possibile ruolo patogenetico del herpesvirus-8 umano^{3,7}. Macroscopicamente il TIM appare ben circoscritto, non capsulato, formato da masse nodulari bianco-giallastre, di consistenza dura. Microscopicamente è caratterizzato da una infiltrazione policlonale di plasmacellule normali miscelate con altre cellule infiammatorie, come linfociti, istiociti, neutrofilii, e miofibroblasti. Le plasmacellule contengono corpi di Russell e tendono ad essere mature. La colorazione di sezioni di tessuto per l'immunoperossidasi conferma la natura policlonale delle plasmacellule che risultano positive per le immunoglobuline G e A (IgG and IgA)⁹. I miofibroblasti sono stati recentemente riconosciuti come il principale tipo di cellule in questa malattia infiammatoria, da qui

il termine di tumore infiammatorio miofibroblastico. Se ne possono distinguere tre tipi istologici¹⁰⁻¹¹: pattern di polmonite organizzativa, pattern di fibrosi istiocitica (la più comune) e pattern linfoistiocitico. Diverse caratteristiche sono comuni a tutti i sottotipi e comprendono la proliferazione di fibroblasti fusiformi (*spindle cells*), l'infiammazione granulomatosa, l'iperplasia linfoide, la fibrosi, e l'invasione di linfociti. Spesso si verifica una sovrapposizione tra i tre sottotipi. Il sottotipo polmonite organizzativa è caratterizzato da una infiammazione intra-alveolare linfoistiocitica e da fibrosi con risparmio dell'architettura alveolare. Il sottotipo istiocitoma fibroso è caratterizzato da una proliferazione di cellule "a cielo stellato" con cellule infiammatorie alla periferia. Nel sottotipo linfoplasmocitario, il meno comune, plasmacellule e linfociti predominano spesso in aggregati linfoidi¹².

L'immunoistochimica consente di porre diagnosi differenziale con altre lesioni simili, come le malattie linfoproliferative.

L'immunoistochimica consente di porre diagnosi differenziale con altre lesioni simili, come le malattie linfoproliferative^{2,6}. È stato suggerito che le cellule istiocitiche predominano nei pseudotumori infiammatori associati con le infezioni, mentre le cellule miofibroblastiche caratterizzano le lesioni più chiaramente neoplastiche¹³. Molti aspetti dello pseudotumore infiammatorio possono essere correlati alla produzione di mediatori infiammatori come le citochine e in particolare l'interleuchina-1¹⁴. I pazienti possono essere asintomatici o presentare tosse, dispnea, dolore toracico, emottisi, febbre e sintomi asmatici³⁻⁵. L'interessamento tracheale, infatti, si può manifestare con disturbi respiratori di tipo ostruttivo, a causa dell'invasione del lume da parte di una massa polipoide sessile. Le infezioni polmonari, gli sforzi fisici e i cambiamenti posturali possono riaccutizzare la sintomatologia. Per la variabilità della presentazione clinica e per la bassa incidenza, la diagnosi e il trattamento del TIM tracheale sono spesso tardivi³. In alcuni pazienti i reperti di laboratorio sono normali, in altri ci può essere un aumento della VES e della PCR e talvolta dei globuli bianchi; comunque, nessuno dei lavori pubblicati ha riportato la presenza di markers tumorali positivi in questa patologia. I quadri radiologici sono variabili e aspecifici; la TAC può mostrare una massa endotracheale circoscritta e ben definita^{3,4,9}. L'invasione locale e l'interessamento del mediastino e dell'ilo polmonare sono poco frequenti; comunque, sono state descritte forme ad estensione locoregionale in ragazzi dell'età di circa 10 anni¹⁵. La broncoscopia con biopsia è fondamentale per la diagnosi e per la valutazione dell'interessamento delle vie aeree^{3,4}. Dopo la conferma istopatologica, il più comune approccio terapeutico è rappresentato dalla

resezione endoscopica conservativa con l'eventuale uso del laser^{3,4,7}. Nel TIM tracheale ad estensione trasmurale o con tendenza alla recidiva, il trattamento di scelta è la resezione chirurgica completa degli anelli tracheali interessati^{3-5,7,15}. Queste presentazioni invasive suggeriscono che in realtà i TIM sono neoplasie maligne che dovrebbero essere asportate prima della loro progressione^{12,15}.

La radioterapia può essere usata con risultati limitati e dovrebbe essere riservata a quei pazienti esclusi dalla chirurgia o portatori di tumori giudicati inoperabili^{3,4,7}. Dopo asportazione radicale la prognosi è generalmente favorevole, nonostante siano stati descritti casi di recidiva dopo un anno^{3,4,7,15}. Il follow-up richiede ripetute broncoscopie, all'inizio più frequenti e poi dilazionate nel tempo^{16,17}. In conclusione, il TIM tracheale dovrebbe essere sospettato in ogni paziente con una massa tracheale e sintomi di asma. Questa lesione *tumor-like* può simulare una neoplasia maligna e quindi la conferma istopatologica è necessaria prima di ogni trattamento o approccio aggressivo: In caso di interessamento trasmurale o di recidiva dopo trattamento endoscopico è obbligatoria la resezione tracheale; dopo asportazione radicale la prognosi è generalmente eccellente e le recidive dopo resezione tracheale sono rare¹⁶⁻¹⁸.

Dopo asportazione radicale la prognosi è generalmente favorevole.

In caso di malattia non resecabile o di chemioterapia adiuvante potrebbero essere adoperati diversi farmaci. Come prima opzione il protocollo EpSSG NRSTS 2005¹⁹ suggerisce l'associazione di Methotrexate 30 mg/m²/settimana ev + Vinorelbina 20 mg/m²/settimana ev per 6-12 mesi. Altre opzioni potrebbero essere: Methotrexate 30 mg/m²/settimana ev + Vinblastina 6 mg/m²/settimana ev oppure il regime IVA (Ifosfamide, Vincristina, Actinomomicina) o IVADo (+ Doxorubicina) ovvero Tamoxifene 5 mg x 2 al giorno per età < 10 anni, 10 mg x 2 al giorno se > 10 anni per 3 mesi e poi rivalutazione. Tuttavia, la reale efficacia della terapia adiuvante in questa patologia è ancora oggetto di discussione^{20,21}.

Bibliografia

- Umiker WO, Iverson LC. *Post inflammatory tumor of the lung: report of four cases simulating xanthoma, fibroma or plasma cell granuloma*. J Thorac Surg 1954;28:55-62.
- Mahale A, Venugopal A, Acharya V, et al. *Inflammatory myofibroblastic tumor of lung (Pseudotumor of the lung)*. Ind J Radiol Imag 2006;16:207-10.
- Hussain SF, Salahuddin N, Khan A, et al. *The insidious onset of dyspnea and right lung collapse in a 35-year-old man*. Chest 2005;127:1844-7.
- Vivero RJ, Dave SP, Roy S. *Inflammatory pseudotumor of the trachea*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol Extra 2006;1:217-9.
- Bahadori M, Liebow M. *Plasma cell granuloma of the lung*. Cancer 1973;31:191-208.

- ⁶ Bumber Z, Jurlina M, Manojlovic S, et al. *Inflammatory pseudotumor of the trachea*. J Pediatr Surg 2001;36:631-4.
- ⁷ Amir R, Danahey D, Ferrer K, et al. *Inflammatory myofibroblastic tumor presenting with tracheal obstruction in a pregnant woman*. Am J Otolaryngol 2002;23:362-7.
- ⁸ Berardi RS, Lee SS, Chen HP, et al. *Inflammatory pseudotumors of the lung*. Surg Gynecol Obstet 1983;156:89-96.
- ⁹ De Mascarel A, Vergier B, Merlio JP, et al. *Plasma cell granuloma of the adrenal gland and the thyroid: Report of two cases*. J Surg Oncol 1989;41:139-42.
- ¹⁰ Das Narla L, Newman B, Spottswood SS, et al. *Inflammatory pseudotumor*. RadioGraphics 2003;23:719-29.
- ¹¹ Matsubara O, Tan-Liu NS, Kenney RM, et al. *Inflammatory pseudotumors of the lung: progression from organizing pneumonia to fibrous histiocytoma or to plasma cell granuloma in 32 cases*. Hum Pathol 1988;19:807-14.
- ¹² Litzky LA. *Pulmonary Sarcomatous Tumors*. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 2008;132:1104-17.
- ¹³ Dehner LP. *The enigmatic inflammatory pseudotumors: the current state of our understanding, or misunderstanding (editorial)*. J Pathol 2000;192:277-9.
- ¹⁴ Mirante JP, Urken ML, Biller HF. *Inflammatory pseudotumor of the parapharyngeal space: case report and review of the literature*. Head Neck 1992;14:230-4.
- ¹⁵ Browne M, Abramson LP, Chou PM, et al. *Inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor) of the neck infiltrating the trachea*. J Pediatr Surg 2004;39:e1-e4.
- ¹⁶ Restrepo S, Mastrogianni LP, Palacios E. *Inflammatory pseudotumor of the trachea*. Ear Nose Throat J 2003;82:510-2.
- ¹⁷ Venizelos I, Papatomas T, Anagnostou E, et al. *Pediatric inflammatory myofibroblastic tumor of the trachea: a case report and review of the literature*. Pediatr Pulmonol 2008;43:831-5.
- ¹⁸ Fabre D, Fadel E, Singhal S, et al. *Complete resection of pulmonary inflammatory pseudotumors has excellent long-term prognosis*. J Thorac Cardiovasc Surg 2009;137:435-40.
- ¹⁹ Ferrari A, Brecht IB, Koscielniak E, et al. *The role of adjuvant chemotherapy in children and adolescents with surgically resected, high risk adult-type soft tissue sarcomas*. Pediatr Blood Cancer 2005;45:128-34.
- ²⁰ Schuetze SM, Patel S. *Should patients with high-risk soft tissue sarcoma receive adjuvant chemotherapy?* Oncologist 2009;14:1003-12.
- ²¹ Blay JY, Le Cesne A. *Adjuvant chemotherapy in localized soft tissue sarcomas: still not proven*. Oncologist 2009;14:1013-20.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Piano Formativo AIPO 2011 - Provider Accreditato n. 442

QUESTIONARIO ECM FAD

Percorso Formativo 442-3470

Crediti formativi ottenibili: 1

- 1) Qual'è l'incidenza percentuale del tumore infiammatorio miofibroblastico dell'apparato respiratorio?
 - < 1%
 - < 5%
 - < 10%
 - 15%

- 2) Qual'è la fascia di popolazione più colpita dalla malattia?
 - bambini
 - adolescenti
 - giovani adulti
 - tutte le precedenti

- 3) Quale indagine strumentale risulta fondamentale per la diagnosi?
 - Rx del torace
 - spirometria
 - broncoscopia
 - tac del torace

- 4) Quale tipo di pattern istologico può definire il tumore infiammatorio miofibroblastico dell'apparato respiratorio?
 - polmonite organizzativa
 - fibrosi istiocitica
 - linfoistiocitico
 - tutti i precedenti

- 5) Qual'è il più comune approccio terapeutico alla malattia?
 - chemioterapia
 - resezione endoscopica
 - brachiterapia
 - radioterapia

Nome..... Cognome.....

Firma e-mail

Per la verifica dell'apprendimento e l'attribuzione del credito formativo Ti chiediamo di restituire, dal 1 aprile al 31 luglio 2011, il presente questionario compilato in ogni sua parte al numero di fax 02/67382337 o all'indirizzo e-mail: aipoecm@aiporicerche.it. Il Provider si riserva n. 4 settimane di tempo per la valutazione.

