

# Малигнен тумор от обвивката на периферните нерви, възникнал на базата на шваном – клиничен случай с рядка ларингеална локализация

*Malignant peripheral nerve sheath tumor arising in schwannoma: case report with rare laryngeal location*

Конов Д.<sup>1</sup>, Йорданов Ст.<sup>1</sup>, Попов Т.<sup>1</sup>, Генадиева М.<sup>2</sup>, Рангачев Ю.<sup>1</sup>

УМБАЛ „Ц. Йоанна-ИСУЛ“, ЕАД гр. София, Първа УНГ-клиника  
УМБАЛ „Александровска“, гр. София, Клиника по патология

Konov D<sup>1</sup>, Yordanov St<sup>1</sup>, Popov T<sup>1</sup>, Genadieva M<sup>2</sup>, Rangachev J<sup>1</sup>

<sup>1</sup>УМНАТ „Tzaritza Joanna“, Department of Otorhinolaryngology  
<sup>2</sup>УМНАТ „Alexandrovska“, Pathology department

## Резюме

Неврогенните тумори на ларинкса са изключително рядка находка. Те най-често ангажират супраглотиса и в отделни случаи – глотиса. Клинично се проявяват с чувство за чуждо тяло, дисфагия, дисфония и диспнея. Често поради бавната им прогресия, диагнозата и лечението (което е основно хирургично) могат да се забавят с години.

Представяме клиничен случай на жена с малигнизирал ларингеален шваном с десетгодишна история, проследена от първата поява на пациентката до крайната диагноза.

## Abstract

Laryngeal nerve sheath tumors are extremely rare. Most of the cases affect supraglottic and occasionally glottic space. Clinically they are presented with foreign body sensation, dysphagia, dysphonia and dyspnea. Due to their slow progression, the diagnosis and treatment (which is mainly surgical) are not uncommonly delayed for years.

We present a clinical case of female patient with malignant transformation of laryngeal schwannoma, revealing the ten-year duration of medical history from the first examination to the final diagnosis.

## Увод

Около 45% от туморите от обвивките на периферните нерви възникват в областта на главата и шията, като основната им локализация е парафарингеалното пространство. Хистологично тези тумори произхождат от структури на периферните нерви, включващи Швановите клетки, перинеуралните клетки, фибробласти и аксони, като всеки от тези компоненти може да е представен различно, което е с важно диагностично значение.

Към тази група тумори се причисляват шваномът, неврофибромът, периневриомът, малигният тумор от периферните обвивки на нервите, миксом/невротектеом и грануларноклетъчният тумор.

## Introduction

Approximately 45% of peripheral nerve sheath tumors (PNST) are found in the head and neck region, where tend to be localized in the parapharyngeal space. Histology reveals mixture of Schwann cells, fibroblasts, perineural cells and axons, having variable presentation in the different entities, which serves as an important criteria with diagnostic value.

As a group PNST includes schwannoma, neurofibroma (NF), perineurioma, malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST), nervous soft tissue myxoma/neurotheceoma and granular cell tumor.



Шваномите и неврофибромите се срещат изключително рядко в ларинкса, като представляват по-малко от 0,1% от бенигнените ларингеални неоплазми. Шваномът се среща малко по-често от неврофиброма, като основната му локализация е ариепиглотичната гънка (80% от случаите), венстрикулите или вокалните гънки (20% от случаите).

Изключителната рядкост на ларингеалния шваном и още повече на случаите с малигнена трансформация са два факта, които превръщат представения от нас случай в уникален.

## Материали и методи

Предоперативното КТ изследване показва пълна обструкция на ларинкса от туморна формация, инфилтрираща дясната част на ларинкса, хомолатералното субхордално пространство и ретрокрикоидната зона.

Туморът бе отстранен оперативно, фиксиран във формалин и от него бяха избрани и включени в парафинови блокчета репрезентативни срези. Хистологичните препарати бяха направени с дебелина 4  $\mu\text{m}$  и оцветени с хемалаун еозин. Имунохистохимичното изследване бе направено на автоматизиран имуностейнер. Антителата, които бяха използвани, са S-100 протеин (поликлонален), CD 34, CK AE1-AE3 и Ki-67. Оценяването на пролиферативната активност чрез Ki-67 бе осъществено в зоните с най-голяма плътност на сигналите на голямо увеличение (HPF; x 400).

## Клинични данни

През юли 2008 г. в клиниката по УНГ бе приета 59-годишна жена с оплакване от трудност при гълтане и голяма туморна маса на шията.

Предшестващи анамнестични данни:

През 1998 г. ларингоскопия по повод дрезгавост на гласа и дискретна нощна диспнея показва хиперемия и намалена подвижност на дясната вокална гънка при фонация и респирация. Непосредствено под задна  $\frac{1}{4}$  на същата се видя малко сферично образуване с гладка повърхност. Взета бе биопсия с патохистологична диагноза възпалителен псевдополип.

През 2000 г. е направен КАТ и е установена променена конфигурация на дясната ларингеална половина за сметка на индурация и наличие

Schwannoma and NF are rarely diagnosed in the larynx and comprise less than 0,1% of all benign laryngeal tumors. Schwannoma, being slightly more prevalent than NF, is usually localized in aryepiglottic folds (80% of the cases), ventricula or vocal folds (20% of cases).

The rarity of laryngeal schwannoma as it is and moreover the exceptional cases of malignant transformation, are two facts that make the case unique and worth publication.

## Materials and methods

Preoperative CT scan revealed complete obstruction of laryngeal cavity by the tumor, infiltrating right laryngeal cavity, homolateral subchordal space and retrocricoid area.

Obtained specimen was fixed in formalin and representative sections were embedded in paraffin. Four micrometer-thick sections were stained with hematoxylin-eosin. Immunohistochemistry was performed using avidin-biotin peroxidase complex method on an automated immunostainer. Antibodies used were S100 protein (polyclonal), CD34, CK AE1-AE3 and Ki-67. The assessment of Ki67 was performed in the areas of greatest density of signals on high-power fields (HPF; x 400).

## Clinical features

59-year old female patient presented to the Head and Neck department in July 2008 with difficulties to swallow and large size tumor mass of the neck.

Past medical history:

In 1998 due to hoarseness and discrete nocturnal dyspnea direct laryngoscopy revealed hyperemia and decreased motility of the right vocal cord during fonation and respiration. Behind the posterior  $\frac{1}{4}$  of the same vocal cord was visible small spherical nodule with smooth surface. Biopsy and histology revealed inflammatory pseudopolyp.

In year 2000 - CT scan showed changes in the right half of the larynx, owing to broad induration with areas of calcification, continuous with the cricoid

на масивни калциевоплътни зони, заличаващи и свързващи се с крикоидния хрущял напред и с дясното субхордално пространство надолу, инфилтрации дорзолатералната стена на трахеята и частично obtуриращи ларингеалната кухина.

През март 2002 г. болната е приета в Клиника по пулмология и ендокринология с оплакване от задух и лесна умора. При УНГ статуса е установено, че туморната формация вече обхваща и вестибулум ларингис, но болната отказва биопсия.

През юли 2002 г. поради прогресиращ задух болната е трахеостомирана по спешност и отново е взета биопсия от тумора с патохистологичен резултат - възпалителен полип. Болната отново отказва оперативно лечение с отворена биопсия.

През 2005 и 2008 г. на направените контролни КАТ се установява пълна обструкция на ларингеалната кухина с ангажиране напълно на дясна ларингеална половина от тумор, разрастващ субхордално и ретрокрикоидно. Постепенно се появява затруднение в гълтането първоначално на твърда храна, което прогресира до пълна невъзможност за прием дори и на течности. Поради бързо развиваща се дехидратация и загуба на телесно тегло болната прогресивно се влошава и се съгласява на оперативна интервенция. През 2008 г., 10 години от началото на оплакванията, пациентката се съгласи да се подложи на операция.

През юли 2009 г. е извършена ларингектомия. Резултатът от патохистологичното изследване на туморната формация и допълнителното имунофенотипизиране е малигнен тумор от обвивката на периферните нерви, възникнал на базата на малигнизирал шваном.

В рамките на една година от ларингектомията болната претърпява още две операции по повод на локални рецидиви. Установиха се и КАТ данни за бързо прогресиращи медиастинални метастази. Големият туморен товар и невъзможността за контрол на заболяването доведоха до рязко влошаване и смърт на пациента.

### Патологична находка

Макроскопски туморът беше добре отграничен, с твърда консистенция, проминиращ и напълно obtуриращ лумена на ларинкса, с размер 10 cm в диаметър.

cartilage in the front, with the right subchordal space downwards, engaging the dorsolateral wall of the trachea and partially obstructing laryngeal cavity.

In March 2002 the patient was admitted to the Department of Pulmology and Endocrinology with complains of dyspnea and fatigue. ORL status revealed that the tumor infiltrates vestibulum laryngis as well. The patient denied biopsy.

In July 2002 was performed emergency tracheostomy due to quickly progressing dyspnea and biopsy result was inflammatory pseudopolyp. The patient denied surgical treatment.

Year 2005 and 2008 – CT scan revealed complete obstruction of laryngeal cavity by the tumor, infiltrating right laryngeal cavity, homolateral subchordal space and retrocricoid area. The difficulties to swallow solid food at the beginning escalated to the point of not being able to ingest even fluid, leading to dehydration and weight loss. At this point, 10 years after the first presentation of the disease, the patient agreed to be operated on.

In July 2009 – laryngectomy was performed. The following histologic examination was morphologically and immunophenotypically consistent with MPNT with areas of conventional schwannoma.

Within one year of the operation the patient was submitted and operated on twice due to local recurrences. Few months later CT scan showed mediastinal metastases. All that made the disease difficult to control and the patient proceeded to quick downhill course due to dissemination of the malignancy.

### Pathologic findings

Grossly the tumor was 10 cm in diameter, well circumscribed mass with hard consistency, protruding and completely obstructing the laryngeal lumen.



Хистологично той се оказва съставен от издължени клетки с вълнисти ядра и недобре видими клетъчни граници, организирани в снопчета. Заедно със зоните с вид на конвенционален шваном се намериха и участъци с клетъчен атипизъм, митотични фигури и малки фокуси на некроза. Стромата на тумора бе добре васкуляризирана, а някои от съдовете – със задебелени, хиалинизирани стени.

Имунохистохимичното изследване показва силна огнищна позитивност за S 100 протеин и липса на такава за CK AE1-AE3 и CD34. Процентът на Ki-67 позитивните ядрени сигнали в зоните с най-голяма плътност варираше от 30% до 35% в туморните клетки.

## Дискусия

Туморите, произхождащи от периферните нерви с ларингеална локализация, са рядкост. Към този тип неоплазми може да причислим три основни представителя: шваном, неврофибром и малигнен тумор от периферните обвивки на нервите (MPNST, малигнен шваном). Миелинизиращите олигодендрцити в централната нервна система се заместват в периферните нерви от Швановите клетки, които заедно с периневралните клетки и фибробластите са основните компоненти на тези тумори.

Шваномът понякога се асоциира с неврофиброматоза тип 2. Най-често засегнатата възраст е 4-то и 6-то десетилетие. 45% от тези тумори са в областта на главата и шията, най-често локализиращи в парафарингеалното пространство или VIII черепномозъчен нерв (акустичен невром). Аксоните на засегнатия нерв се изместват периферно или могат да се окажат обхванати от капсулата. Това позволява радикалната ексцизия и съхраняване на нерва. Тези тумори често достигат големи размери без съпътстваща неврологична симптоматика и нарастват субмукозно, което ги прави трудни за откриване на директна ларингоскопия и на щипкова биопсия, което се потвърждава и от нашия случай.

Макроскопски туморът представлява твърда сивкава маса понякога със зони на кистична или ксантоматозна дегенерация. Хистологично се наблюдават два варианта: Antoni A тип с класически описаните телца на Verocay, които представляват струпвания от вретеновидни клетки в компактни групи с палисадно разположени ядра и участъци със струпване на цитоплазма между

Microscopically the tumor cells were elongated spindle cells with wavy nuclei and poorly defined cytoplasm arranged in fascicles. Together with the appearance of conventional schwannoma histology, there were well defined areas with cellular atypia, occasional mitotic figures and small necrotic foci. The tumor was well vascularized with some thick-walled hyalinized blood vessels.

The immunohistochemical study showed strong patchy reactivity for S 100 protein and no reactivity of tumor cells for CK AE1-AE3 and CD34. The percentage of Ki-67 positive nuclei in the areas with the highest density was ranging from 30% to 35% in different areas.

## Discussion

PNST of the larynx are rarely encountered. Three main entities are included to this category: schwannoma, MPNST and NF. The myelinating oligodendrocytes in CNS are replaced by Schwann cells in peripheral nervous system, which together with perineural cells and fibroblasts are the main cell components of these tumors.

Schwannoma is in some cases associated with NF2. The most commonly affected age is 4th and 6th decade. 45% of those tumors are in the head and neck region, most frequently located in parapharyngeal space or VIII cranial nerve (acoustic neuroma). The axons of the nerve of origin are displaced at the periphery, although they may be entrapped in the capsule. That allows radical excision sparing the nerve. Frequently they can reach large size without neurologic symptoms, and growing in the submucosal space makes them sometimes missed on direct laryngoscopy and small biopsies especially early in the course, as was our case.

Grossly the tumor presents as hard gray mass with cystic degeneration and yellow areas of xanthomatous degeneration. There are two growth patterns on microscopic examination: Antoni A with the classical appearance of Verocay bodies, that represent areas of nuclear palisading alternating with „nuclear – free“ areas of cytoplasmic processes; Antoni B - loose mashwork of cells forming micro-

тях; Antoni B – с нисък целуларитет и участъци на микрокистични и миксоидни промени. Имунохистохимично тези тумори експресират S-100 протеин, което потвърждава невралния им произход.

Най-честата локализация на шванома в областта на ларинкса е ариепиглотичната гънка и по-рядко истинската и лъжливата гласна гънка, инервирана от вътрешния клон на горния ларингеален нерв.

При появата на болната в клиниката процесът бе твърде авансирал, за да определим точно от къде произхожда, но съдейки по клиничните данни от 1998 г., процесът най-вроятно е започнал от дясната истинска гласна връзка или десния аритеноид.

На КАТ малките шваноми се представят най-често като хомогенна хиперденсна маса. Туморите, по-големи от 3 см, често са с алтернираща плътност поради наличието на зони с кистична дегенерация и калцификати. Хетерогенното периферно усилване с контраст, което може да се наблюдава, се дължи на зони с вариращ целуларитет, кистична дегенерация и кръвоизливи. ЯМР на шванома показва нисък интензитет на сигнала при T1 образите и хетерогенен висок интензитет на сигнала при T2. Това може да се обясни с алтерниращите зони Antoni A и B. Въпреки това КАТ и ЯМР не ни дават специфичен образ и не винаги могат да разграничат шваномите от други бенигни лезии на ларинкса. Сигурна е единствено хистологичната диагноза, като най-добре е материалът да се вземе чрез тънкоиглена или ексцизионна биопсия. Наличието на калцификати в шваномите налага диференциална диагноза с дермоидна киста и специфични грануломатозни лезии.

Малигният тумор от периферните обвивки на нервите (MPNST) е мекотъкнен тумор, който показва локален инвазивен растеж, чести рецидиви и метастатичен потенциал. Най-често той възниква de novo или като малигна трансформация на плексиформен неврофибром. Изключения са случаите с малигна трансформация на шваном. Диагностицирането на MPNST хистологично доста често е трудно поради приликата с други неоплазми с подобна морфология: солитарен фиброзен тумор, NF, параганглиом, фибросарком, лейомиосарком, епителоиден и синовиален сарком, малигнен меланом. Някои тумори съдържат едновременно

cystic spaces with myxoid changes. On ICH those tumors express S-100 protein, that confirms the neural origin.

When located in the larynx, schwannomas are most frequently found in aryepiglottic folds, followed by true and false vocal cords, innervated by the internal branch of superior laryngeal nerve.

At the time of first presentation of the patient at our hospital, the tumor was already advanced, which precluded the chance of defining its place of origin. We can only judge by the medical history from 1998 that it started from the right true vocal cord or right arythenoid.

On CT scan small schwannomas are frequently seen as homogenous mass. Tumors larger than 3 cm have frequently various homogenous and heterogenous enhancement with contrast, owing to cystic degeneration and calcification. Heterogenous peripheral enhancement is likely due to variable degree of cellularity as well as cystic and hemorrhagic areas. On MRI schwannoma shows low signal intensity on T1-weighted images and heterogenous high signal intensity on T2-weighted images. The latter can be attributed to the alternating Antoni A and B areas. Both CT and MRI are nonspecific in regard to the diagnosis of biology of schwannoma. Defining is only the fine-needle aspiration or excision biopsy. Dystrophic calcification can be seen in ancient schwannoma and requires differential diagnosis with dermoid cyst or specific granulomatous lesions.

MPNST is malignant neural soft tissue tumor, which shows locally invasive growth, frequent recurrences and metastatic potential. They most commonly arise de novo or as malignant transformation of plexiform NF. Exceptional cases like the one we present can develop on the ground of schwannoma. MPNST shows histologic diversity that makes the diagnosis difficult due to resemblance to other spindle cell tumors such as solitary fibrous tumor, NF, paraganglioma, fibrosarcoma, leiomyosarcoma, epithelioid and synovial sarcoma, malignant melanoma. Some cases may have admixed epithelial or mesenchymal structures (termed Triton tumor). Diagnosis of MPNST is confirmed by



но епителни и мезенхимни структури – тумор на Тритон. Диагнозата на MPNST се потвърждава имунохистохимично чрез силната експресия на S-100 протеин и негативната реакция за CD 117, дезмин, CD34, HMB-45, Synaptophysin and Chromogranin, CK AE1-AE3 и SMA.

## Изводи

Ларингеалният шваном с малигна трансформация е необичаен и се асоциира с неспецифични симптоми и късно диагностициране. Образните изследвания не са характерни и за окончателната диагноза се изисква хистологично изследване на достатъчно по обем материал и допълнителен имунохистохимичен анализ. Дори малките биопсии могат да бъдат фалшиво негативни, поради наличието на интактна надлежаша мукоза. Хирургичната ексцизия остава основен подход при терапията поради малкото на брой случаи и недостатъчни данни за постоперативно поведение при тези пациенти.

## Библиография

1. Maciej Pabiszczak, Aldona Wozniak, Malgorzata Wierzbicka, Malgorzata Leszczynska, Witold Szyfter; Diagnostic difficulties in the laryngeal MPNST, Otolaryngol Pol 2004; 58(6): 1133-6 15732835.
2. L. Barnes at all; Pathology and Genetics: Head and Neck Tumors; IARC Press: Lion 2005; ISBN 92832 2417 5.
3. Sandeep P Dave, Uzma Farooq, Francisco J Civantos; Management of advanced laryngeal and hypopharyngeal plexiform neurofibroma in adults; Am J Otolaryngol; 29(4)279-83 18598844.
4. Toshihiro Nagato, Akihiro Katada at all; Laryngeal plexiform schwannoma as first symptom in a patient with neurofibromatosis type 2; Clin Neurol Neurosurg Japan 2010 Mar 17 20303213
5. Evans DG, Baser ME, McLaugharn J, Sharif S, Howard E, Moran A; MPNST in neurofibromatosis 1; J Med Genet 2002, 39: 311-314.
6. Minovi A, Basten O, Hunter B, Draf W, Bockmühl U; Malignant peripheral nerve sheath tumors of the head and neck: management of 10 cases and literature review. Head and Neck 2007 May; 29(5): 439-45.
7. Stark AM, Buhl R, Hugo HH, Mehdorn HM; Malignant peripheral nerve sheath tumours-report of 8 cases and review of the literature. Acta Neurochir (Wien) 2001; 143(4): 357-63; discussion 363-4.

### Автор за кореспонденция:

Д-р Станислав Йорданов,  
ул. Ралевица 64., кв. Манастирски ливади  
ПК 1618, София,  
тел. 0 885 044 251,  
E-mail: stanio\_hr@abv.bg

IHC that shows strong and diffuse positivity for S-100 protein and by the negative reaction for CD 117, desmin, CD34, HMB-45, Synaptophysin and Chromogranin, CK AE1-AE3 and SMA.

## Conclusions

Laryngeal schwannoma with malignant transformation is very unusual and associated with non-specific symptoms and thus late diagnosis. The imaging analysis does not show any characteristic features and for definitive diagnosis is required thorough histologic examination and additional immunohistochemistry. Even small biopsy sometimes may be false negative due to the fact that the tumor is covered by intact overlaying mucosa. Surgery remains the mainstay of treatment owing to the insufficient data about postoperative management of such patients.

## Reference

1. Maciej Pabiszczak, Aldona Wozniak, Malgorzata Wierzbicka, Malgorzata Leszczynska, Witold Szyfter; Diagnostic difficulties in the laryngeal MPNST, Otolaryngol Pol 2004; 58(6): 1133-6 15732835.
2. L. Barnes at all; Pathology and Genetics: Head and Neck Tumors; IARC Press: Lion 2005; ISBN 92832 2417 5.
3. Sandeep P Dave, Uzma Farooq, Francisco J Civantos; Management of advanced laryngeal and hypopharyngeal plexiform neurofibroma in adults; Am J Otolaryngol; 29(4)279-83 18598844.
4. Toshihiro Nagato, Akihiro Katada at all; Laryngeal plexiform schwannoma as first symptom in a patient with neurofibromatosis type 2; Clin Neurol Neurosurg Japan 2010 Mar 17 20303213
5. Evans DG, Baser ME, McLaugharn J, Sharif S, Howard E, Moran A; MPNST in neurofibromatosis 1; J Med Genet 2002, 39: 311-314.
6. Minovi A, Basten O, Hunter B, Draf W, Bockmühl U; Malignant peripheral nerve sheath tumors of the head and neck: management of 10 cases and literature review. Head and Neck 2007 May; 29(5): 439-45.
7. Stark AM, Buhl R, Hugo HH, Mehdorn HM; Malignant peripheral nerve sheath tumours-report of 8 cases and review of the literature. Acta Neurochir (Wien) 2001; 143(4): 357-63; discussion 363-4.

### Corresponding autor:

Dr Stanislav Yordanov,  
64 Ralevitsa str., Manastirski livadi  
1618, Sofia, Bulgaria,  
tel. +359 885 044 251,  
E-mail: stanio\_hr@abv.bg