

Immunohistochemical Study of Inflammatory Pseudotumors of the Orbit at Farabi Hospital, Tehran, Iran

Asadi-Amoli F, MD; Azadbakht F, MD; Sadeghi-Tari A, MD; Jahanzad I, MD; Akbarzadeh-Jahromi M, MD

Purpose: To verify the myofibroblastic origin of spindle cells by immunohistochemistry in idiopathic inflammatory pseudotumor (IPT) of the orbit.

Methods: We reviewed a series of 32 orbital IPTs for expression smooth muscle actin (SMA), Vimentin, Desmin and anaplastic lymphokinase (ALK).

Results: The study was performed on histologic samples of 33 patients with a diagnosis of orbital IPT. The lesions expressed SMA in 51.7%, Vimentin in 72.0% and Desmin in 17.2%. All lesions were negative for ALK.

Conclusion: Reactivity for SMA in spindle cells may indicate their myofibroblastic origin. The absence of ALK expression in all cases strongly suggests that these lesions, although histologically similar, are biologically distinct from their soft tissue counterparts. IPTs which are negative for ALK may be characterized by one or more chromosomal aberration involving regions other than 2p23.

- Bina J Ophthalmol 2008; 14 (1): 34-39.

ارزیابی منشا میوفیبروبلاستی سودوتومورهای التهابی اربیت در بیمارستان فارابی تهران طی سال‌های ۸۶-۱۳۷۴

دکتر فهیمه اسدی‌آملی^۱، دکتر فarnoosh آزادیخت^۲، دکتر علی صادقی‌طاری^۳، دکتر عیسی جهانزاد^۴ و دکتر مژگان اکبرزاده جهرمی^۲

هدف: تعیین منشا میوفیبروبلاستی سودوتومورهای التهابی (IPT: inflammatory pseudotumor) ایدیوپاتیک اربیت با بررسی نشانگرهای ایمونوهیستوشیمی موجود در یاخته‌های دوکی شکل این تومورها.

روش پژوهش: در این مطالعه، نمونه‌های آسیب‌شناسی ۳۲ بیمار با تشخیص IPT ایدیوپاتیک اربیت از نظر نشانگرهای SMA (smooth muscle actin)، ویمنتین (Vimentin)، دسمین (Desmin) و ALK (anaplastic lymphokinase) تحت بررسی ایمونوهیستوشیمی قرار گرفتند.

یافته‌ها: ایمونوهیستوشیمی یاخته‌های دوکی در ۵۱٫۷ درصد موارد برای SMA، در ۷۲٫۰ درصد موارد برای ویمنتین و در ۱۷٫۲ درصد موارد برای دسمین مثبت بودند ولی همه موارد از نظر ALK منفی بودند.

نتیجه‌گیری: با توجه به مثبت شدن SMA در تعداد قابل توجهی از یاخته‌های دوکی موجود در نمونه‌های مورد بررسی می‌توان نتیجه گرفت که این ضایعه می‌تواند منشا میوفیبروبلاستی داشته باشد. عدم بروز ALK در همه موارد، نشان می‌دهد که شاید این ضایعه به‌رغم شباهت مورفولوژیک به هم‌تاهای خود در دیگر قسمت‌های بدن، یک فرآیند بیولوژیک مجزا باشد و یا این که اختلال کروموزومی در منطقه‌ای غیر از ناحیه ۲P۲۳ است که تا کنون شناخته نشده است.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۷؛ دوره ۱۴، شماره ۱: ۳۹-۳۴.

• پاسخ‌گو: دکتر فarnoosh آزادیخت (e-mail: azadbakht@razi.tums.ac.ir, farnoosh.azadbakht@gmail.com)

۱- دانشیار- متخصص آسیب‌شناسی- دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- دستیار آسیب‌شناسی- دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴- دانشیار- متخصص آسیب‌شناسی- دانشگاه علوم پزشکی تهران

تهران- میدان قزوین- بیمارستان فارابی- مرکز تحقیقات چشم

دریافت مقاله: ۱ اردیبهشت ۱۳۸۷

تایید مقاله: ۲ شهریور ۱۳۸۷

مقدمه

سودوتومور التهابی (IPT: inflammatory pseudotumor) ایدیوپاتیک اربیت یا چشم، یک ضایعه نادر خوش‌خیم و خودمحدودشونده است که در اکثر موارد در ریه و شکم ایجاد می‌شود.^{۱-۴} IPT در دیگر قسمت‌های بدن و در تمامی سنین هم گزارش شده است ولی در سر و گردن، اربیت شایع‌ترین مکان وقوع این ضایعات است.^۵

پاتوژن این ضایعات ناشناخته است. تظاهرات بالینی آن‌ها براساس قسمت درگیر در چشم و درجه التهاب و فیبروز، متفاوت است. در سال‌های اخیر واژه سودوتومورهای التهابی دستخوش تغییراتی شده است و این گروه هتروژن خوب تعریف‌نشده، در حال حاضر شامل چندین فرآیند بیولوژیک مجزا می‌باشد.^{۶-۹} برخی معتقدند که واژه تومور میوفیبروبلاستی التهابی (IMT: inflammatory myofibroblastic tumor) بهتر از واژه مبهم سودوتومور التهابی است. IMT از پرولیفریشن یاخته‌های دوکی میوفیبروبلاستی مخلوط با یاخته‌های التهابی (لنفوسیت، پلاسماسل، آنوزینوفیل، هیستوسیت) تشکیل شده است.^{۱۰} تشخیص این ضایعات، نیازمند توجه کافی هم براساس یافته‌های هیستوپاتولوژیک و هم سیر بالینی و ابزارهای تشخیصی دیگر به ویژه IHC (immunohistochemistry) می‌باشد.

IPT ابتدا توسط Brunn و همکاران در سال ۱۹۳۹ شرح داده شد و موارد قطعی این تومور در ریه در سال ۱۹۷۳ توسط دکتر بهادری و همکاران گزارش گردید.^۴ ماهیت نئوپلاستیک IMT با توجه به اختلالات کلونال در بازوی کوتاه کروموزوم ۲ که ژن ALK (anaplastic lymphokinase) را درگیر می‌کند؛ اثبات شده است.^{۸-۱۰} ALK به طور شایع در ارتباط با لنفوم یاخته بزرگ آناپلاستیک (ALCL: anaplastic large-cell lymphoma) است.^{۷،۸} جابه‌جایی‌های کروموزومی درگیرکننده ژن ALK در ۶۰-۳۶ درصد موارد IPT در مطالعات مختلف، نشان‌دهنده آن است که این ضایعات بیش‌تر ماهیت نئوپلاستیک دارند تا واکنشی.^{۸-۶}

به‌رغم مطالعات گسترده‌ای که در زمینه IPT برای تعیین منشأ یاخته‌های دوکی موجود در این ضایعات در اکثر قسمت‌های بدن انجام شده‌اند؛ در اربیت، به جز چند معرفی‌موردی که با توجه به بروز مارکرهای میوفیبروبلاستی در یاخته‌های دوکی از آن‌ها به عنوان IMT نام برده‌اند؛ هم‌چنان براساس ذهنیت‌های قبلی در مورد این ضایعات، از آن‌ها به عنوان سودوتومور التهابی یاد می‌شود.^{۱۱-۱۳} ما معتقدیم که IPT همان IMT است که در بافت‌های خارج اربیت وجود دارد. برای تایید هیستوپاتولوژی این ادعا، بر آن

شدیم تا ضمن انجام آزمایش IHC برای اثبات تمایز میوفیبروبلاستی در این تومورها با استفاده از نشانگر SMA (smooth muscle actin)، بروز ALK را هم در موارد IPT اربیت ارزیابی کنیم. به این منظور، نمونه‌های پاتولوژی ۳۲ بیمار دارای تشخیص IPT ایدیوپاتیک اربیت در بیمارستان فارابی تهران را تحت بررسی IHC از نظر α-SMA، ویمنتین (Vimentin)، دسمین (Desmin) و ALK قرار دادیم.

روش پژوهش

بلوک‌ها و لام‌های مربوط به ۳۲ بیمار با تشخیص IPT ایدیوپاتیک اربیت از فایل پاتولوژی بیمارستان مربوط به سال‌های ۸۶-۱۳۷۴ انتخاب و اطلاعات مورد نظر از جمله سن و جنس بیمار، محل و سمت ضایعه، از برگه درخواست استخراج شدند. ابتدا لام‌های هماتوکسیلین-آنوزین (H&E) مورد بررسی قرار گرفتند و پس از تعیین نوع ضایعه^{۱۴} (حاد، تحت حاد، مزمن و اسکروزان)، بلوک‌های مناسب جهت مطالعه IHC انتخاب شدند. آزمایش IHC روی همه نمونه‌ها طبق روش معمول استرپ‌آویدین-بیوتین (Streptavidin-Biotin) بر اساس برنامه شرکت سازنده برای نشانگرهای α-SMA، ویمنتین، دسمین و ALK انجام شد (جدول ۱). به طور خلاصه، پس از انجام برش‌های بافتی به ضخامت ۴ μm روی لام‌های سیالینیزه، برش‌ها برای دپارافینه شدن به مدت یک شب در دمای ۳۷ درجه قرار گرفتند و سپس در اتانول با درجات مختلف آب‌دهی (rehydration) شدند. بعد از حصول مجدد آنتی‌ژن (antigen-retrieval) با مایکروویو (microwave)، برای جلوگیری از واکنش‌های غیر اختصاصی، پراکسیدازهای اندوژن با استفاده از آنتی‌بادی بلوکان، بلوک شدند و سپس آنتی‌بادی اولیه طبق رقت درج‌شده در بروشور کیت استفاده گردید. بعد از استفاده از بیوتین و استرپ‌آویدین روی لام‌ها، واکنش ایمنی (immunoreactivity) با استفاده از ۳ و ۳-دی‌آمینوبنزی‌دین قابل رویت شد.

لام‌های رنگ‌آمیزی‌شده جهت مثبت شدن سیتوپلاسم یاخته‌های دوکی برای هر آنتی‌بادی، مورد ارزیابی قرار گرفتند. در هر نوبت (run) کاری، همراه نمونه‌ها برای هر کدام از نشانگرها، از یک شاهد مثبت به طور جداگانه استفاده شد. از ALCL به عنوان شاهد مثبت ALK استفاده شد. در آخر هم، مثبت بودن سیتوپلاسم برای SMA با یا بدون ویمنتین و دسمین، به عنوان تمایز میوفیبروبلاستی یاخته‌های دوکی در نظر گرفته شد.

جدول ۱- آنتی‌بادی‌های مورد استفاده برای بررسی

ایمونوهیستوشیمی		
آنتی‌بادی (کلون)	منبع	رقت
SMA	Dako	۱/۱۰۰
Vimentin	Dako	۱/۱۰۰
Desmin	Dako	۱/۱۰۰
ALK-1	Dako	۱/۲۵۰

SMA: smooth muscle actin, ALK: anaplastic lymphokinase.

جدول ۲- فراوانی انواع هیستوپاتولوژیک سودوتومورهای

ایدیوپاتیک التهابی اربیت		
نوع سودوتومور التهابی	تعداد	درصد
حاد	۳	۹٫۴
تحت حاد	۱۳	۴۰٫۶
مزمین	۱۵	۴۶٫۹
مزمین اسکروزان	۱	۳٫۱
جمع	۳۲	۱۰۰

یافته‌ها

نمونه‌های مورد بررسی مربوط به ۳۲ چشم از ۳۲ بیمار شامل ۲۱ زن و ۱۱ مرد با میانگین سنی $۳۱/۰ \pm ۱۵/۸$ سال (بین ۳-۶۴ سال) بودند و ۷۰ درصد بیماران زیر ۴۰ سال سن داشتند. ضایعات در ۱۷ مورد (۵۳/۱ درصد) مربوط به چشم چپ و در ۱۵ مورد (۴۶/۹ درصد) مربوط به چشم راست بودند و درگیری در ۳۰ بیمار (۹۳/۸ درصد) دوطرفه بود. شایع‌ترین تظاهر بیماری، افتادگی پلک و به دنبال آن درد و تورم چشم بود.

نمونه‌های ارسالی از نظر ماکروسکوپی، شامل قطعات متعددی از یک بافت نرم کرم- قهوه‌ای با ابعاد بین ۰٫۳ تا ۴ سانتی‌متر (میانگین ۱٫۳۷ سانتی‌متر) بودند. از نظر میکروسکوپی، اکثر نمونه‌ها از تعدادی یاخته دوکی، استرومای فیبروکلازنی و یاخته‌های التهابی مشتمل بر لنفوسیت، پلاسماسل، هیستوسیت، نوتروفیل و ائوزینوفیل تشکیل شده بودند. نسبت عناصر مذکور از موردی به مورد دیگر و حتی در یک نمونه، از منطقه‌ای به منطقه دیگر متفاوت بود (تصاویر ۱ و ۲). در مواردی هم، ارتشاح لنفوسیتی اطراف عروق، نکروز چربی، فولیکول‌های لنفوبیدی، میوزیت و یا داکریوآدنیت به چشم می‌خورد. یاخته‌های دوکی، سیتوپلاسم ائوزینوفیلی کشیده بدون نوارهای متقاطع (cross-striation) داشتند. میتوز و نکروز انعقادی دیده نشد. فراوانی انواع هیستوپاتولوژی ضایعات در جدول (۲) آمده است.

تعداد ۲۹ نمونه از نظر نشانگرهای SMA، ویمنتین و دسمین مورد بررسی IHC قرار گرفتند که به ترتیب ۱۵، ۲۳ و ۵ مورد یاخته‌های دوکی موجود در ضایعه از نظر این نشانگرها مثبت بودند (تصاویر ۳ و ۴) ولی هیچ‌کدام از ۳۲ نمونه، از نظر ALK مثبت نبودند (جدول ۳). مقایسه نتایج IHC در انواع هیستوپاتولوژیک سودوتومورهای التهابی ایدئوپاتیک اربیت در جدول (۴) آورده شده است.

جدول ۳- نتایج مثبت برای ایمونوهیستوشیمی در

سودوتومورهای التهابی ایدئوپاتیک اربیت		
آنتی‌بادی	تعداد	درصد
α -SMA	۱۵	۵۱٫۷
ویمنتین	۲۳	۷۹٫۳
دسمین	۵	۱۷٫۲
α -SMA و ویمنتین	۱۳	۴۴٫۸
α -SMA و دسمین	۲	۹٫۶
α -SMA، ویمنتین و دسمین	۱	۳٫۴
دسمین و ویمنتین	۵	۱۷٫۲
α -SMA یا ویمنتین	۲۵	۸۶٫۲
ALK	۰	۰

SMA: smooth muscle actin, ALK: anaplastic lymphokinase.

جدول ۴- مقایسه نتایج ایمونوهیستوشیمی در انواع مختلف

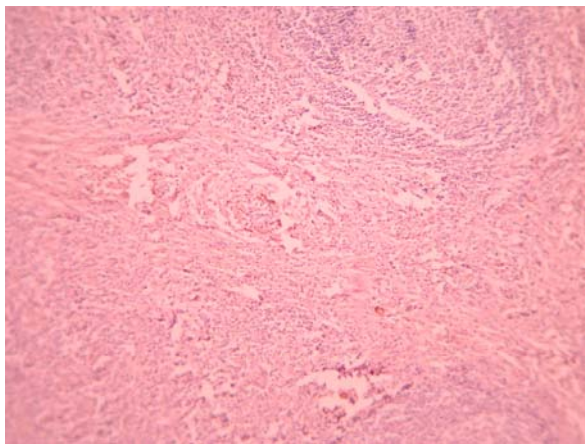
هیستوپاتولوژیک سودوتومورهای التهابی ایدئوپاتیک اربیت			
نوع سودوتومور التهابی	درصد موارد مثبت		
	SMA	ویمنتین	دسمین
حاد	۵۰	۵۰	۰
تحت حاد	۶۱٫۵	۶۹٫۲	۷٫۷
مزمین	۴۶٫۲	۹۲٫۳	۲۳٫۱
مزمین اسکروزان	۰	۱۰۰	۱۰۰

SMA: smooth muscle actin.

بحث

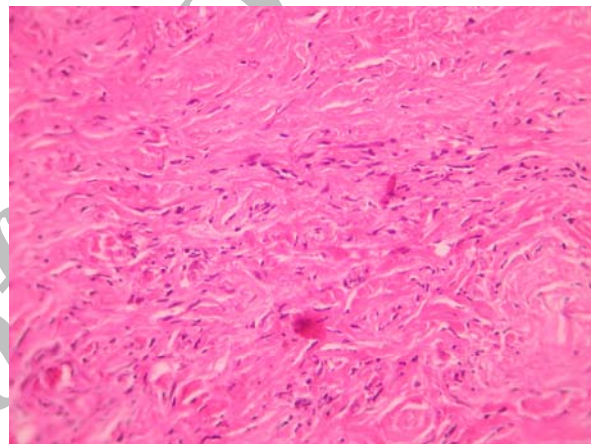
به‌رغم مطالعات فراوان انجام‌شده بر روی سودوتومورهای التهابی، این ضایعات هم‌چنان ناشناخته‌اند. سودوتومورهای التهابی، ابتدا در ریه تحت عنوان گرانولوم پلاسماسلی گزارش شدند^{۱۵}. واژه تومور میوفیبروبلاستی التهابی به‌طور شایع به

التهابی صورت گرفته‌اند؛ بر روی نمونه‌های خارج از اربیت بوده‌اند و در مورد اربیت، ضایعات به صورت گزارش موردی هستند. بررسی هیستوپاتولوژیک برای تشخیص IMT ضروری است. از نظر میکروسکوپی، تومورهای میوفیبروبلاستی التهابی از پرولیفیریشن یاخته‌های دوکی و مقادیر مختلف از یک استرومای کلاژنیزه در یک زمینه التهابی عمدتاً متشکل از لنفوسیت و پلاسماسل تشکیل شده‌اند. رنگ‌آمیزی IHC برای تایید فنوتیپ میوفیبروبلاستی یاخته‌های دوکی کمک‌کننده است.^{۱۱،۱۲}

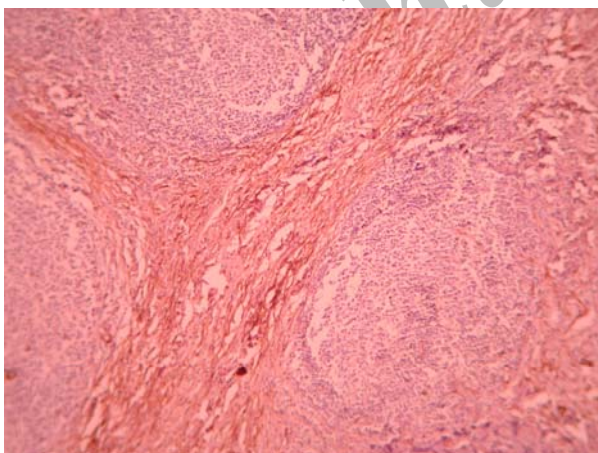


تصویر ۲- سودوتومور ایدیوپاتیک التهابی اربیت: یاخته‌های التهابی و یاخته‌های دوکی در یک زمینه فیبروکلاژنوس دیده می‌شود.

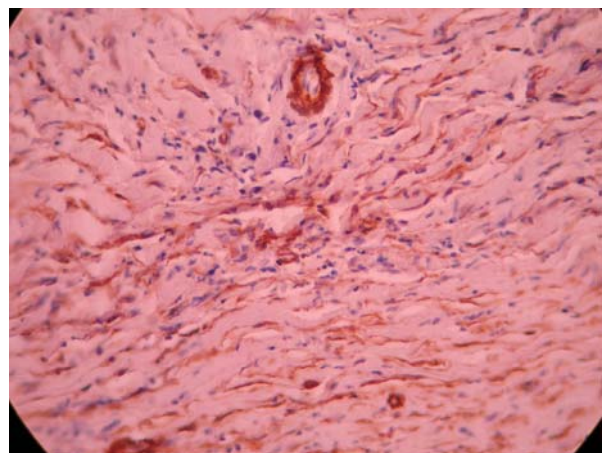
سودوتومورهای التهابی مقالات قدیمی‌تر که تمایز میوفیبروبلاستی در آن‌ها با توجه به داده‌های ایمونوهیستوشیمی و میکروسکوپی الکترونی تایید شده است؛ اشاره دارد.^{۱۶} اکثر موارد IMT، یک فرآیند نئوپلاستیک هستند که در هر قسمتی از سر و گردن از جمله چشم می‌توانند به وجود آیند^{۱۷-۱۹}. نمای هیستوپاتولوژیک این تومورها از یک عضو به عضو دیگر و بر اساس زمان مراجعه بیمار متفاوت است. اکثر مطالعات ایمونوهیستوشیمی از نوع مجموعه موارد (case series) که تاکنون بر روی سودوتومورهای



تصویر ۱- سودوتومور ایدیوپاتیک التهابی اربیت: یاخته‌های التهابی و یاخته‌های دوکی در یک زمینه فیبروکلاژنوس دیده می‌شوند.



تصویر ۴- یاخته‌های دوکی در سودوتومور ایدیوپاتیک التهابی اربیت از نظر نشانگر SMA (smooth muscle actin) مثبت شده‌اند.



تصویر ۳- یاخته‌های دوکی در سودوتومور ایدیوپاتیک التهابی اربیت از نظر نشانگر SMA (smooth muscle actin) مثبت شده‌اند.

به دست آمده از مطالعه ما از دیگر بررسی‌ها کم‌تر از نواحی خارج اربیت بود (۵۱/۷ درصد نمونه‌های ما در مقابل ۷۰ درصد تا ۱۰۰

یافته‌های IHC مطالعه ما برای تمایز میوفیبروبلاستی (براساس نشانگر SMA) تا حدودی مشابه بقیه گزارش‌ها بود؛ اگرچه درصد

واکنش‌پذیری برای ALK در ۶۰-۳۶ درصد موارد IMT گزارش شده است^{۷,۸,۱۷,۲۶,۲۷,۳۲,۳۵,۳۶}. مثبت شدن ALK می‌تواند تاییدی بر ماهیت نئوپلاستیک این تومورها باشد. هیچ‌کدام از ۳۲ مورد IPT اربیت در مطالعه حاضر، بروز ALK را نشان ندادند که این کاملاً برخلاف مطالعات انجام‌شده توسط Lawrence^{۲۳} و همکاران^{۲۳} است که ۷ مورد از ۱۱ مورد IPT در مطالعه آن‌ها ALK را بروز داده بودند و نیز برخلاف مطالعه Coffin^۷ است که ۱۲ مورد از ۴۵ مورد IMT در مطالعه آن‌ها ALK مثبت داشتند و همین‌طور برخلاف مطالعات دیگر است^{۸,۱۷,۲۶,۲۷,۳۲,۳۵,۳۶}. نتایج ما در مورد منفی شدن ALK شبیه مطالعات Neuhaser^{۲۰} و همکاران^{۲۰}، Kutok^{۲۷} و همکاران^{۲۷} و Sa^{۲۷} و همکاران^{۱۱} بود که آن‌ها هم در تومورهای میوفیبروبلاستی که بررسی نمودند؛ ALK مثبت نداشتند.

چندین مطالعه هم نقش ویروس اِپِشْتِن-بار^{۲۳,۳۸} و HHV_۸ (human herpes virus-8)^{۳۸,۳۹} را در پاتوژنز این تومورها مطرح نموده‌اند. بنابراین، عدم بروز ALK در همه موارد IPT اربیت در این مطالعه می‌تواند نمایانگر این مطلب باشد که به‌رغم شباهت‌های هیستولوژیک این ضایعات با همتهای خود در جاهای دیگر غیر از اربیت، این تومورها از نظر بیولوژیکی با بقیه متفاوت هستند و بایستی در این موارد، علاوه بر بررسی هیستوپاتولوژی، یافته‌ها و اطلاعات بالینی را هم مدنظر داشت. ممکن است آن مواردی از IMT که ALK مثبت ندارند؛ دارای اختلالات کروموزومی دیگری غیر ۲۲۳ باشند که تاکنون شناخته نشده‌اند و یا این که این تومورها در اربیت، اصولاً ماهیت واکنشی دارند تا نئوپلاستیک.

درصد مطالعات دیگر^{۲۷-۳۱,۱۲,۸} با توجه به این که درصد کم‌تری از نمونه‌های ما از نظر SMA مثبت بودند؛ شاید نوع میوفیبروبلاست‌های این تومورها در اربیت V-type یا VD-type باشد که برای اثبات این فرضیه، به بررسی ضایعات با میکروسکوپ الکترونی نیاز است^{۲۸}. در بیش از ۵۰ درصد نمونه‌های مطالعه ما، یاخته‌های دوکی، تمایز میوفیبروبلاستی از خود نشان داده بودند (۱۵ مورد از ۲۹ مورد SMA) و ۲۳ مورد از ۲۹ مورد (۷۹/۳ درصد) هم برای ویمنتین مثبت بودند که این برخلاف مطالعات انجام‌شده توسط Facchetti^{۲۶} و Selves^{۳۰} بود که یاخته‌های دوکی در مطالعات آن‌ها به ترتیب، نشانگرهای ماکروفاژی و یاخته رتیکولوم دندریتیک فولیکولار را نشان داده بودند.

برخی موارد IMT یا IPT رفتار تهاجمی و به ندرت متاستاز نشان می‌دهند. برخی از آن‌ها در اربیت به درمان‌های طبی معمول مثل کورتیکواستروئید پاسخ نمی‌دهند که این مساله می‌تواند بر این موضوع دلالت داشته باشد که حداقل برخی از این‌ها، بیش‌تر یک نئوپلاسم واقعی هستند تا یک فرآیند واکنشی. به تازگی مطالعات سیتوژنتیک و مولکولی، تعدادی ناهنجاری در بازوی کوتاه کروموزوم ۲ در ناحیه P_{۲۱}-P_{۲۳} را نشان می‌دهند (منطقه‌ای که ژن ALK را که یک گیرنده تیروزین‌کیناز است؛ کد می‌کند)^{۳۳-۳۱,۷}.

آزمایش IHC برای ALK و P_{۸۰} در IMT، برای نشان دادن ناهنجاری در کروموزوم ۲ (۲۲۳) مورد استفاده قرار می‌گیرد که البته حساسیت این دو آنتی‌بادی با هم قابل مقایسه است.^۸

منابع

1. Uy HS, Nguyen QD, Arbour J, Gravel M, D'Amico DJ, Jakobiec FA, et al. Sclerosing pseudotumor of the eye. *Arch Ophthalmol* 2001;119:603-607.
2. Thorne JE, Volpe NJ, Wule AE, Galetta SL. Caught by masquerade: sclerosing orbital inflammation. *Surv Ophthalmol* 2002;47:50-54.
3. Sarker A, An C, Davis M, Praprotaita D, McCarthy LJ, Orazi A. Inflammatory pseudotumor of spleen in a 6-year-old child. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:e127-e130.
4. Bahadori M, Liebow AA. Plasma cell granulomas of the lung. *Cancer* 1973;31:191-208.
5. Fletcher CDM, Unni K, Mertens F. Pathology and genetics, tumors of soft tissue and bone. World Health Organization Classification of Tumors. Lyon, France: IARC Press; 2002.
6. Cook JR, Dehner 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;25:1364-1371.
7. Coffin CM, Patel A, Perkins S, Elenitoba-Johnson KSJ,

- Perlman E, Griffin CA. ALK1 and p80 expression and chromosomal rearrangements involving 2p23 in inflammatory myofibroblastic tumor. *Mod Pathol* 2001;14:569-576.
8. Cessna MH, Zhou H, Sanger WG, Perkins SL, Tripp S, Pickering D, et al. Expression of ALK1 and p80 in inflammatory myofibroblastic tumor and its mesenchymal mimics: study of 135 cases. *Mod Pathol* 2002;15:931-938.
9. Brooks JSJ. Disorders of soft tissue. In: Mills SE, Carter D, Greenson JK, Oberman HA, eds. Sternberg's diagnostic surgical pathology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 137-222.
10. Jeon YK, Chang KH, Suh YL, Jung HW, Park SH. Inflammatory myofibroblastic tumor of the central nervous system: clinicopathologic analysis of 10 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;64:254-259.
11. Sa HS, Ji JY, Suh YL, Kim YD. Inflammatory myofibroblastic tumor of the orbit presenting as a subconjunctival mass. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2005;21:211-215.

12. Ahmad SM, Tsirbos A, Kazim M. Inflammatory myofibroblastic tumor of the orbit in a 7 years-old child. *Clin Exp Ophthalmol* 2007;35:160-162.
13. O'Malley DP, Poulos C, Czader M, Sanger WG, Orazi A. Intraocular Inflammatory Myofibroblastic Tumor With ALK Overexpression. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:e5-e7
14. Yanoff M, Fine BS. Ocular pathology. 5th ed. London: Mosby-Wolf; 2002.
15. Coffin CM, Humphrey PA, Dehner LP. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor: a clinical and pathological survey. *Semin Diagn Pathol* 1998;15:85-101.
16. Pettinato G, Manivel JC, De Rosa N, Dehner LP. Inflammatory myofibroblastic tumor (plasma cell granuloma). Clinicopathologic study of 20 cases with immunohistochemical and ultrastructural observations. *Am J Clin Pathol* 1990;94:538-546.
17. Coffin CM, Hornick JL, Fletcher CD. Inflammatory myofibroblastic tumor: comparison of clinicopathologic, histologic, and immunohistochemical features including ALK expression in atypical and aggressive Cases. *Am J Surg Pathol* 2007;31:509-520.
18. Misselevitch I, Podoshin L, Fradis M, Naschitz JE, Yeshurun D, Boss JH. Inflammatory pseudotumor of the neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;105:864-867.
- Narla LD, Newman B, Spottswood SS,
19. Narla S, Kolli R. Inflammatory Pseudotumor. *Radiographics* 2003;23:719-729.
20. Harik LR, Merino C, Coidre JM, Amin MB, Pedeutour F. Pseudosarcomatous myofibroblastic proliferation of the bladder: A clinicopathologic study of 42 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30:787-794.
21. Coffin CM, Watterson J, Priest JR. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am J Surg Pathol* 1996;20:899-900; author reply 901-902.
22. Goldblum JR. Myofibroblastic proliferations of the genitourinary tract: reactive pseudosarcomatous proliferations or inflammatory myofibroblastic tumors? *Adv Anat Pathol* 2006;13:332.
23. Neuhauser TS, Derringer GA, Thompson LD, Fanburg-Smith JC, Aguilera NS, Andriko J, et al. Splenic inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor): a clinicopathologic and immunophenotypic study of 12 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:379-385.
24. Mentzel T, Dry S, Katenkamp D, Fletcher CDM. Low-grade myofibroblastic sarcoma: analysis of 18 cases in the spectrum of myofibroblastic tumors. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1228-1238.
25. Xavier SG, Jérôme C, Josette D, Alain A, Jerzy K, Réal L. Inflammatory myofibroblastic tumour (inflammatory pseudotumor) of the breast. Clinicopathological and genetic analysis of a case with evidence for clonality. *Pathology* 2001;196:97-102.
26. Nonaka D, Birbe R, Rosai J. So-called inflammatory myofibroblastic tumor: a proliferative lesion of fibroblastic reticulum cells? *Histopathology* 2005;46:604-613.
27. Biselli R, Boldrini R, Ferlini C, Boglino C, Inserra A, Bosman C. Myofibroblastic tumours: neoplasias with divergent behaviour. Ultrastructural and flow cytometric analysis. *Pathol Res Pract* 1999;195:619-632.
28. Powell DW, Mifflin RC, Valentich JD, Crowe SE, Saada JL, West AB. Myofibroblasts. I. Paracrine cells important in health and disease. *Am J Physiol Cell Physiol* 1991;277:C1-C19.
29. Facchetti F, De Wolf Peeters C, De Wever I, Frizzera G. Inflammatory pseudotumor of lymph nodes. Immunohistochemical evidence for its fibrohistiocytic nature. *Am J Pathol* 1990;137:281-289.
30. Selves J, Meggetto F, Brousset P, Voigt JJ, Pradere B, Grasset D, et al. Inflammatory pseudotumor of the liver: evidence for follicular dendritic reticulum cell proliferation associated with clonal Epstein-Barr virus. *Am J Surg Pathol* 1996;20:747-753.
31. Hedlund GL, Navoy JF, Galliani CA, Jonson WH Jr. Aggressive manifestations of inflammatory pulmonary pseudotumor in children. *Pediatr Radiol* 1999;29:112-116.
32. Griffin CA, Hawkins AL, Dvorak C, Henkle C, Ellingham T, Perlman EJ. Recurrent involvement of 2p23 in inflammatory myofibroblastic tumors. *Cancer Res* 1999;59:2776-2780.
33. Lawrence B, Perez-Atayde A, Hibbard MK, Rubin BP, Dal Cin P, Pinkus JL, et al. TPM3-ALK and TPM4-ALK oncogenes in inflammatory myofibroblastic tumors. *Am J Pathol* 2000;157:377-384.
34. Yousem SA, Shaw H, Cieply K. Involvement of 2p23 in pulmonary inflammatory pseudotumors. *Hum Pathol* 2001;32:428-433.
35. Su LD, Atayde-Perez A, Sheldon S, Fletcher JA, Weiss SW. Inflammatory myofibroblastic tumor: cytogenetic evidence supporting clonal origin. *Mod Pathol* 1998;11:364-368.
36. Rabban JT, Zaloudek CJ, Shekitka KM, Tavassoli FA. Inflammatory myofibroblastic tumor of the uterus: A clinicopathologic study of 6 cases emphasizing distinction from aggressive mesenchymal tumors. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1348-1355.
37. Kutok JL, Pinkus GS, Dorfman DM, Fletcher CDM. Inflammatory pseudotumor of lymph node and spleen: an entity biologically distinct from inflammatory myofibroblastic tumor. *Hum Pathol* 2001;32:1382-1387.
38. Arber DA, Kamel OW, van de Rijn M, Davis RE, Medeiros LJ, Jaffe ES, et al. Frequent presence of the Epstein-Barr virus in inflammatory pseudotumor. *Hum Pathol* 1995;26:1093-1098.
39. Gomez-Roman JJ, Sanchez-Velasco P, Ocejó-Vinyals G, Hernandez-Nieto E, Leyva-Cobian F, Val-Bernal JF. Human herpesvirus-8 genes are expressed in pulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (Inflammatory Pseudotumor). *Am J Surg Pathol* 2001;25:624-629.