

Celulárny angiofibróm vulvy

Michal Zámečník^{1,2}

¹MEDIREX GROUP ACADEMY n. o., Bratislava, Slovenská republika

²Laboratoře AGEL, a. s., oddělení patologie, Nový Jičín, Česká republika

Prezentovaný je zriedkavý prípad celulárneho angiofibrómu vulvy u 51-ročnej ženy. Išlo o 1,5-centimetrový tumor labium maius I. dx. Histologický obraz a imunohistochemický nález boli podobné väčšine doposiaľ opísaných prípadov. Okrem opisu nálezov sa diskutuje o diferenciálnej diagnóze angiomyxoidných lézií vulvy a ich histogenéze, s podaním stručného prehľadu literatúry.

Kľúčové slová: angiomyofibroblastóm, celulárny angiofibróm, superficiálny myofibroblastóm, vretenobunkový lipóm, vulva

Cellular angiofibroma of the vulva. A case study report

A rare case of cellular angiofibroma of the vulva in a 51-ys-old woman is presented. It was a 1.5 cm tumour of the right maior labium. Histological and immunohistochemical findings were similar to those described previously. The tumour cells expressed vimentin, CD99, estrogen and progesterone receptor. They were negative for EMA, desmin, h-caldesmon, S100 protein, CD34, CD10, and bcl-2. Besides the case presentation, differential diagnosis and histogenesis of angiomyxoid lesions of the lower genital tract is discussed, and a brief overview of the literature is added.

Keywords: angiomyofibroblastoma, cellular angiofibroma, spindle cell lipoma, superficial myfibroblastoma, vulva

NewsLab, 2018; roč. 9 (1): 46 – 49

Úvod

Celulárny angiofibróm (CAF) predstavuje jednu zo zriedkavých mezenchymálnych lézií vulvy a vagíny, u ktorých je diagnostika sťažená vzájomnou podobnosťou doposiaľ opísaných jednotiek⁽¹⁻³⁾. Pre celú skupinu týchto tumorov je typická dominancia angiomyxoidnej morfológie, pričom ďalšie rozdiely medzi jednotlivými jednotkami sú často len subtílné. Okrem CAF patria do tejto skupiny angiomyxoidných lézií predovšetkým angiomyofibroblastóm⁽⁴⁾ superficiálny myofibroblastóm⁽⁵⁾, stromálny polyp^(6,7) superficiálny angiomyxóm⁽⁸⁾ a hlboký (agresívny) angiomyxóm⁽⁹⁻¹¹⁾. Okrem toho celý rad ďalších mezenchymálnych lézií môže mať prevahu myxoidnej zmeny strómy a výrazné zrnčenie vaskularizácie, čo ich zaraďuje taktiež do diferenciálnej diagnózy. Prezentujeme prípad CAF vulvy z našej praxe.

Opis prípadu

Išlo o léziu labium major I. dx. u 51-ročnej pacientky. Klinicky bola supponovaná cysta a lézia bola odstránená marginálnou excíziou. Makroskopicky šlo o 15-milimetrový ohraničený nodulus mäkkej konzistencie, na reze fibromyxoidného vzhľadu. **Histologicky (obrázok 1-3)** bol tumor tvorený ohraničenou proliferáciou ovoidných až vretenovitých buniek, s jemnou fibrilárnou a myxoidnou strómou (až neuroidného vzhľadu). Dominantným rysom boli početné kapiláry, ktoré zriedka vykazovali miernu hyalinizáciu steny. V stróme bolo okrem jemných kolagénových fibríl niekoľko hrubších trámcov kolagénu (**obrázok 3**) a nepočetné mastocyty. Jadrá boli blandné, ovoidné, s veľmi málo zreteľnými jadierkami alebo bez jadierok. Usporiadanie buniek bolo nepravidelné, bez tvorby zväzkov, zriedka bolo naznačené retiazkovité radenie

jadier. **Imunohistochemicky** bol tumor pozitívny na vimentín, CD99 (**obrázok 4**), estrogénové receptory (ER) (**obrázok 5**) a progesterónové receptory (PR). Negatívne boli CD34 (**obrázok 6**), alfa-hladkosvalový aktín, desmín, h-caldesmon, S100 proteín, EMA, p16, p53, CD10 a bcl-2. MIB1 exprimovalo menej ako 2 % buniek. Histologický a imunohistochemický nález svedčí pre CAF^(1-3,12).

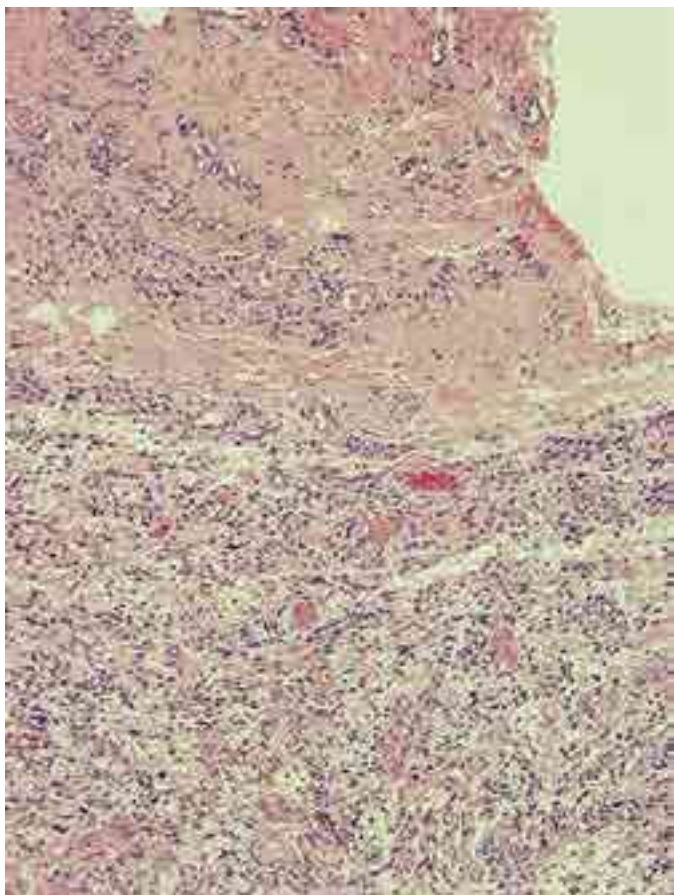
Diskusia

CAF v r. 1997 opísal Nucci a Fletcher⁽¹⁾. Následne pribudli do písomníctva ďalšie prípady a do r. 2014 bolo opísaných vo vulvárnej lokalizácii 35 prípadov⁽¹²⁾. Okrem vulvy boli CAF pozorované aj vo vagíne a inguine, zriedka v extragenitálnych lokalizáciách ako retroperitoneum, anus, uretra, orálna mukóza, mihalnica, koleno^(12,13). Laskin et al. opísali tento tumor u mužov v inguinálno-skrotálnej oblasti pod názvom „angiomyofibroblastoma-like tumor“⁽¹⁴⁾. V najnovšej WHO klasifikácii je táto lézia zaradená do jednotky CAF⁽¹⁵⁾.

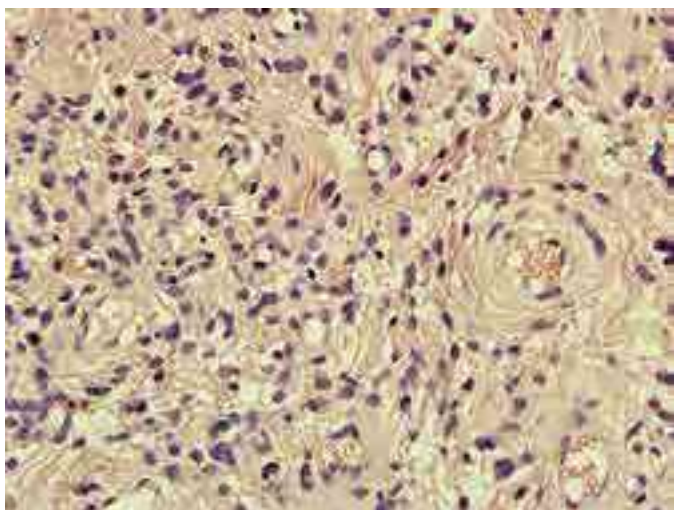
Klinicky ide o ženy priemerného veku 46 rokov a lézia je zväčša v labium major. Gynekológova diagnóza je najčastejšie cysta Bartholiniho žľazy či iná cysta, lipóm, leiomyóm alebo fibróm. Priemerná veľkosť opísaných lézií je 3,6 cm, v rozpätí od 0,6 do 12,3 cm. Po excízii je recidíva veľmi zriedkavá⁽¹²⁾. Extrémne raritné sú opisy sarkomatóznej zmeny v CAF^(12,13). Počas pomerne krátkeho „follow-up“ však tieto dediferencované tumory nerekurzovali, pozorovaní je však stále príliš málo.

Histologicky je CAF ohraničená lézia. Dominujú blandné, ovoidné až vretenovité bunky a veľmi početné cievy. Bunky sú usporiadané nepravidelne, len zriedka je naznačená fascikulárna štruktúra. Jadrá sú monotónne pravidelné, ovoidné,

Obrázok 1. Celulárny angiofibróm. V dolnej časti celulárna štruktúra tumoru, ostro ohraničená od natívnej cievnej strómy, ktorá je zachytená v hornej časti obrázka

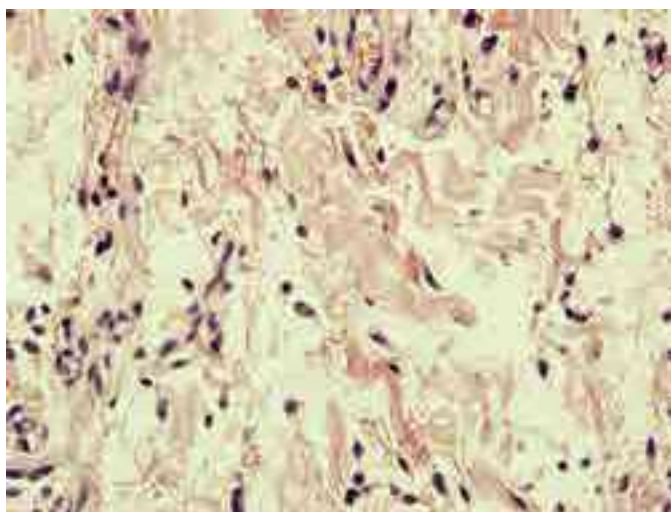


Obrázok 2. Celulárny angiofibróm. Časť s vyššou celularitou a ojedinelou miernou hyalinizáciou steny cievy (vpravo)



len niekedy je prítomná pseudoatypická hyperchromázia podobná symplastickej zmene v leiomyómoch. Cievny sú často hyalinizované, ale tento znak nie je konštantný, čo sme pozorovali aj v našom prípade. Podobne aj McCluggage et al. našli hyalinizáciu ciev len v 4 zo 7 prípadov⁽¹⁴⁾. Stróma je typicky jemná, fibrilárna, čo niekedy robí dojem až neurogénneho nádoru. Častá je prítomnosť adipocytov, a tak lézie pripomínajú

Obrázok 3. Celulárny angiofibróm. Časť s prevahou myxoidnej zmeny. V centre je zreteľný hrubší „keloid-like“ trámec kolagénu



Obrázok 4. Celulárny angiofibróm. Difúzna pozitivita CD99.



vretenobunkový lipóm. **Imunohistochemia** CAF je pomerne variabilná. Vždy je pozitívny vimentín, približne polovica tumorov exprimuje CD34, niektoré sú pozitívne na aktín, desmín, EMA, CD10 a CD99. Bežná je expresia ER a PR. MIB1 ukáže minimálnu proliferáciu, čo je v súlade s pozorovanou benignitou léziou. Negatívny je h-caldesmon. P16 expresia bola opísaná len v sarkomatóznej transformácii⁽¹²⁾.

Diferenciálna diagnóza zahŕňa angiomyxoidné lézie, ktoré sú buď typické pre dolnú časť genitálneho traktu, alebo ide o lézie vyskytujúce sa všeobecne v mäkkých tkanivách rôznych lokalizácií. Z prvej skupiny je to angiomyofibroblastóm⁽⁴⁾, superficiálny myofibroblastóm dolného genitálneho traktu⁽⁸⁾, stromálny polyp^(6,7), hlboký (agresívny) angiomyxóm⁽⁹⁻¹¹⁾, stromálny endometrioidný tumor⁽¹⁷⁾. Z druhej skupiny ide o vretenobunkový lipóm, solitárny fibrózny tumor, superficiálny angiomyxóm, nodulárnu fascitídu, neurofibróm, myxoidný dermatofibrosarcoma protuberans, dobre diferencovaný a myxoidný liposarkóm^(15,18).

Angiomyofibroblastóm je blandnej angiomyxoidnej štruktúry, ale na rozdiel od CAF má epiteloidnú/plazmocytoidnú cytomorfológiu a myxoidnú diferenciáciu s pozitívou desmínou⁽⁴⁾.

Obrázok 5. Celulárny angiofibróm. Expresia estrogénových receptorov vo väčšine jadier nádoru



Superficiálny myofibroblastóm môže mať početné cievy, ale bunky sú viac vretenovité a zväčša sú vo fascikulárnom usporiadaní. Imunofenotyp je myofibroblastický, s expresiou desmínu a aktínu^(3,4,8,16). Stromálny polyp netvorí ohraničený nodulus, ale polypoidnú proliferáciu dosahujúcu až po epitel. Ďalej sa stromálny polyp líši od CAF myofibroblastickou diferenciáciou, podobne ako myofibroblastóm, s ktorým má pravdepodobne spoločnú histogenézu^(6,7). Agresívny angiomyxóm obsahuje početné cievy a monotónnu populáciu desmín-pozitívnych myofibroblastov. Cievy sú však usporiadané v skupinách, pričom zo stien niektorých ciev „vychádzajú“ smerom do okolitej strómy izolované hladkosvalové vlákna (dobre zreteľné v metodike na desmín)⁽⁹⁻¹¹⁾.

Endometrioidný stromálny tumor vulvy je vo svojom fibroznom alebo myxoidnom variante veľmi podobný CAF⁽¹⁷⁾. V odlišení pomôže jeho infiltratívny spôsob rastu, výrazná pozitivita CD10 a negativita CD34. Vretenobunkový lipóm je jednotka pravdepodobne rovnakej histogenézy ako CAF. Líši sa len menším počtom ciev, častejšou „keloid-like“ kolagenizáciou a menej častou expresiou ER a PR^(15,18). Solitárny fibrózny tumor má vaskularizáciu vzhľadu hemangiopericytómového, t. j. ide o vetvené cievy, rozdielne od kapilár v CAF. CD34 a CD99 sú pri ňom pozitívne častejšie, ako to býva v CAF^(15,18). Na rozdiel od CAF je negatívny na ER a PR. Superficiálny angiomyxóm je multilobulárny, obsahuje konštantne infiltrát polynukleárov a často sú v ňom aj epitelové štruktúry (epidermoidné cysty, skvamoidný a/alebo bazaloidný epitel). Je len zriedka CD34-pozitívny a neexprimuje ER a PR^(3,15,18). Nodulárna fascitída má cytomorfológiu vretenovitých fibroblastov s jadierkami (podobnú bunkám v tkanivovej kultúre), obsahuje menej ciev, často sú v nej extravazáty a má myofibroblastický imunofenotyp negatívny na ER i PR^(15,18).

Neurofibróm zriedka obsahuje viac ciev, je pozitívny na S100 proteín a negatívny na ER a PR^(15,18). Myxoidný dermatofibrosarcoma protuberans sa líši infiltráciou okolitého tkaniva, zväčša vo forme jazykovitých výbežkov v kolagénnom a tukovom väzive. Neexprimuje ER a PR^(15,18-20). Dobře diferencovaný liposarkóm s myxoidnou zmenou obsahuje lipoblasty a adipocyty, má menej ciev, exprimuje MDM2, CDK4, p16 a je negatívny na ER a PR^(15,18). Myxoidný liposarkóm má

Obrázok 6. Celulárny angiofibróm. CD34 sprehľadňuje vaskularizáciu lézie a je negatívna v bunkách strómy



cievy podstatne viac vetvené ako CAF, exprimuje málokedy CD34 a je negatívny na ER a PR^(15,18).

V **histogenéze** CAF sa predpokladá, že ide o tumor z fibroblastov špecializovanej strómy genitálnej oblasti. V súlade s tým sú aj pozorované expresie ER a PR⁽¹⁻³⁾. Pri extragenitálnych léziách ide pravdepodobne o diferenciáciu fibroblastu na ER/PR pozitívny fenotyp v dôsledku pôsobenia hormonálnych faktorov⁽²¹⁾. Tieto fibroblastické bunky majú minimálnu alebo žiadnu myoidnú diferenciáciu (na rozdiel od myofibroblastómu a angiomyxofibroblastómu). Pozoruhodná je ich častá asociácia so zrelými adipocytmi v rámci jednej lézie, čo potom spôsobuje podobnosť s vretenobunkovým lipómom. Tieto pozorovania viedli k predpokladu, že CAF a vretenobunkový lipóm sú len časťou morfológického spektra jednej lézie^(13,22). Do tohto spektra pribudol neskôr mamárny a vulvovaginálny myofibroblastóm, ktoré sa taktiež prekrývajú s vretenobunkovým lipómom^(13,22,23). Často sa stáva, že spomenuté tumory vykazujú morfológiu a imunofenotyp hraničný medzi dvoma léziami a postupne pribúdajú opisy ďalších, menej vyhranených a variantných lézií^(22,24-26) (čitateľ týchto prác musí čeliť strate prehľadu).

Metodika, ktorá by mala byť prínosom pre presnejšiu klasifikáciu týchto angiomyxoidných lézií, je molekulárna genetika. Genetické štúdie ukázali, že CAF, myofibroblastóm a vretenobunkový lipóm majú deléciu na chromozóme 13, so stratou FOXO1 lokusu (13q14)^(12,22,23), čo možno považovať za prejav spoločnej histogenézy. Z tejto skupiny angiomyxoidných lézií s absenciou FOXO1 bol vyradený angiomyxofibroblastóm, ktorý danú zmenu nemá⁽²⁴⁾. V deletovanom úseku chromozómu 13 sa nachádza okrem FOXO1 ďalší supresorový gén RB1, ktorý kóduje retinoblastómový (Rb) proteín. Tento proteín je detegovateľný imunohistochemicky, preto sa recentne odporúča zaradiť ho do diagnostického panelu⁽²⁷⁾. Budúce štúdie prinesú naisto ďalšie upresňovanie klasifikácie. V prípade CAF by mohlo dôjsť k deleniu jednotky na molekulárne geneticky definované varianty (napr. nie je genetický rozdiel medzi CD34-pozitívnym a CD34-negatívnym CAF?; lézie so sarkomatóznou transformáciou nemajú už od začiatku špecifickú genetiku?; aký je vzťah benígnych angiomyxoidných lézií k neklasifikovateľným sarkómom vulvy?).

V kazuistike sme prezentovali celulárny CAF a diskutovali o jeho diagnostike. CAF môže klinicky aj histologicky napodobňovať iné angiomyxoidné tumory vulvy (benígne i malígne). Spomedzi imunohistochemických vyšetrení má najväčší význam dôkaz chýbajúcej, resp. len minimálnej myoidnej diferenciácie, hlavne absencia expresie desmínu. Novším prínosom by mala byť imunohistochemia retinoblastómového proteínu a genetická detekcia absencie supresorov FOXO1 a RB1. Z klinického hľadiska sa CAF v skupine benígnych angiomyxoidných lézií vulvy odlišuje od ostatných jednotiek schopnosťou sarkómovej dediferenciácie⁽¹²⁾.

LITERATÚRA

1. Nucci MR, Granter SR, Fletcher CD. Cellular angiofibroma: a benign neoplasm distinct from angiofibroma and spindle cell lipoma. *Am J Surg Pathol* 1997; 21(6): 636-644.
2. Iwasa Y, Fletcher CD. Cellular angiofibroma: clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 51 cases. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(11): 1426-1435.
3. Nucci MR, Fletcher CD. Vulvovaginal soft tissue tumours: update and review. *Histopathology* 2000; 36(2): 97-108.
4. Fletcher CD, Tsang WY, Fisher C, et al. Angiofibroma of the vulva. A benign neoplasm distinct from aggressive angiofibroma. *Am J Surg Pathol* 1992; 16(4): 373-382.
5. Laskin WB, Fetsch JF, Tavassoli FA. Superficial cervicovaginal myofibroblastoma: fourteen cases of a distinctive mesenchymal tumor arising from the specialized subepithelial stroma of the lower female genital tract. *Hum Pathol* 2001; 32(7): 715-725.
6. Norris HJ, Taylor HB. Polyps of the vagina. A benign lesion resembling sarcoma botryoides. *Cancer* 1966; 19(2): 227-232.
7. Zamecnik M, Sucansky R. Synchronous superficial myofibroblastoma and stromal polyp of the vagina: report of a case supporting common histogenesis of both lesions. *J Interdiscipl Histopathol* 2015; 3(2): 63-67.
8. Laskin WB, Fetsch JF, Tavassoli FA. Superficial cervicovaginal myofibroblastoma: fourteen cases of a distinctive mesenchymal tumor arising from the specialized subepithelial stroma of the lower female genital tract. *Hum Pathol* 2001; 32(7): 715-725.
9. Steeper TA, Rosai J. Aggressive angiofibroma of the female pelvis and perineum. Report of nine cases of a distinctive type of gynecologic soft-tissue neoplasm. *Am J Surg Pathol* 1983; 7(5): 463-475.
10. Skalova A, Michal M, Husek K, et al. Aggressive angiofibroma of the pelvioperineal region. Immunohistological and ultrastructural study of seven cases. *Am J Dermatopathol* 1993; 15(5): 446-451.
11. Zamecnik M, Skalova A, Michal M, et al. Aggressive angiofibroma with multinucleated giant cells: a lesion mimicking liposarcoma. *Am J Dermatopathol* 2000; 22(4): 368-371.
12. Mandato VD, Santagni S, Cavazza A, et al. Cellular angiofibroma in women: a review of the literature. *Diagn Pathol* 2015; 19(10): 114-124.
13. Flucke U, van Krieken JH, Mentzel T. Cellular angiofibroma: analysis of 25 cases emphasizing its relationship to spindle cell lipoma and mammary-type myofibroblastoma. *Mod Pathol* 2011; 24(1): 82-89.
14. Laskin WB, Fetsch JF, Mostofi FK. Angiofibromatous tumor of the male genital tract: analysis of 11 cases with comparison to female angiofibroma and spindle cell lipoma. *Am J Surg Pathol* 1998; 22(1): 6-16.
15. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. (eds.) World Health Organization Classification of tumours: pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC, 2002.
16. McCluggage WG, Ganesan R, Hirschowitz L, et al. Cellular angiofibroma and related fibromatous lesions of the vulva: report of a series of cases with a morphological spectrum wider than previously described. *Histopathology* 2004; 45(4): 360-368.
17. Oliva E, Young RH, Clement PB, et al. Myxoid and fibrous endometrial stromal tumors of the uterus: a report of 10 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18(4): 310-319.
18. Miettinen M. (ed) Modern Soft Tissue Pathology: Tumors and Non-Neoplastic Conditions. New York, USA: Cambridge University Press, 2010.
19. Frierson HF, Cooper PH. Myxoid variant of dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol* 1983; 7(5): 445-450.
20. Zamecnik M, Michal M. Myxoid variant of dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous areas. *Zentralbl Pathol* 1993; 139(4-5): 373-376.
21. Cheah A, Billings S, Goldblum J, et al. Spindle cell/pleomorphic lipomas of the face: an under-recognized diagnosis. *Histopathology* 2015; 66(3): 430-437.
22. Hameed M, Clarke K, Amer HZ, et al. Cellular angiofibroma is genetically similar to spindle cell lipoma: a case report. *Cancer Genet Cytogenet* 2007; 177(2): 131-134.
23. Magro G, Caltabiano R, Kacerovská D, et al. Vulvovaginal myofibroblastoma: expanding the morphological and immunohistochemical spectrum. A clinicopathologic study of 10 cases. *Hum Pathol* 2012; 43(2): 243-253.
24. Magro G, Righi A, Caltabiano R, et al. Vulvovaginal angiofibromas: morphologic, immunohistochemical, and fluorescence in situ hybridization analysis for deletion of 13q14 region. *Hum Pathol* 2014; 45(8): 1647-1655.
25. Hara N, Kawaguchi M, Koike H, et al. Angiofibroid tumor with an intermediate feature between cellular angiofibroma and angiofibroma in the male inguinal region. *Int J Urol* 2005; 12(8): 768-772.
26. Luis PP, Quinonez E, Nogales FF, et al. Lipomatous variant of angiofibroma involving the vulva: report of 3 cases of an extremely rare neoplasm with discussion of the differential diagnosis. *Int J Gynecol Pathol* 2015; 34(2): 204-207.
27. Chen BJ, Mariño-Enríquez A, Fletcher CD, et al. Loss of retinoblastoma protein expression in spindle cell/pleomorphic lipomas and cytogenetically related tumors: an immunohistochemical study with diagnostic implications. *Am J Surg Pathol* 2012; 36(8): 1119-1128.

Podakovanie: Tento článok vznikol vďaka podpore v rámci OP Výskum a vývoj pre projekt: Dobudovanie technickej infraštruktúry v oblasti výskumu diagnostických postupov a metód v rámci včasnej diagnostiky najčastejších onkologických ochorení u žien, ITMS 26210120026, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

MUDr. Michal Zámečník

MEDIREX GROUP ACADEMY n. o.
Galvaniho 17/C, 820 16 Bratislava
e-mail: zamecnikm@seznam.cz