

INGROSSAMENTO ASIMMETRICO DEL GRANDE LABBRO DELLA VULVA: DESCRIZIONE DI UN CASO E REVISIONE DELLA LETTERATURA

Nunzio C.M. Salfi, Michela Nanni, Elena Barbieri, Laura Foroni, Mario Lima, Stefano Venturoli

Unità Operativa di Anatomia e Istologia Patologica, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Indirizzo per corrispondenza: Dott. Nunzio C.M. Salfi

Unità Operativa di Anatomia e Istologia Patologica - Policlinico S. Orsola-Malpighi,

Via Massarenti 9, 40138 Bologna (Bo) Italia

tel: +39 051 636.4572; fax: +39 051 636.4571; e-mail: salfi@aosp.bo.it

ABSTRACT

Childhood asymmetric labium majus enlargement (CALME) is a rare and distinctive soft tissue lesion which specifically arises in prepubertal years; CALME, whose nature is still debated, is a slow-growing lesion that in some cases may spontaneously regress; however, because of its unilaterality and lack of definable borders CALME can mimic more aggressive soft tissue vulvar tumors. Therefore CALME is commonly treated with surgery. Herein we describe a mass of the right labium majus presenting in a 12-years-old female in the absence of any significant endocrine unbalance and associated pathology; the clinical, histopathological and ultrastructural findings were consistent with the diagnoses of CALME. We discuss the differential diagnosis and review the complete literature on this subject. On the bases of clinical, histopathological and ultrastructural features it is believed that CALME should be considered a hyperplastic / reactive lesion derived from stromal fibroblasts.

Key words: *vulva; labium majus; fibroma; hamartoma; enlargement*

RIASSUNTO

L'ingrossamento asimmetrico del grande labbro vulvare è una rara lesione dei tessuti molli che insorge nell'infanzia, tende a persistere e a ingrandirsi, in rari casi a regredire; l'asportazione chirurgica e la diagnosi istologica si rendono necessarie per distinguere definitivamente la lesione da altre entità aggressive dei tessuti molli. E' dibattuta la natura tumorale o amartomatosa o infine reattiva/proliferativa della lesione; alcuni elementi fanno propendere per questa ultima interpretazione. Gli autori descrivono un caso tipico osservato in una ragazza di 12 anni, presentatosi all'età di 7 anni e successivamente cresciuto di dimensioni, apparentemente in assenza di altra patologia; la lesione veniva asportata per verificarne la natura, con beneficio estetico. Viene descritto e discusso l'aspetto clinico-macroscopico, istologico e ultrastrutturale della lesione, con revisione della letteratura e valutazione della diagnosi differenziale con altre lesioni mesenchimali della stessa sede.

Parole chiave: *vulva; grande labbro; fibroma; amartoma; ingrossamento*

INTRODUZIONE

L'ingrossamento asimmetrico del grande labbro (IAGLVV) è una rara lesione benigna dell'infanzia, che risulta costituita da tessuti normalmente presenti nei tessuti molli della vulva. L'IAGLVV, descritto per la prima volta nella letteratura specializzata nel 2000 con il nome di amartoma vulvare (1), presenta alcune caratteristiche anatomo-cliniche, quali dimensioni, unilateralità e margini pseudo-infiltrativi, che simulano lesioni più aggressive comprese nello spettro dei tumori dei tessuti molli vulvari. E' verosimile che l'IAGLVV rappresenti una anomala risposta dello stroma vulvare ai picchi ormonali tipici dell'età puberale. Viene qui presentato un ulteriore caso con revisione della letteratura pertinente.

MATERIALI E METODI

Storia clinica

Trattasi di una bambina di 12 anni, di etnia caucasica, alta 1,70 cm e del peso di 55 Kg, giunta all'osservazione in seguito alla insorgenza di una

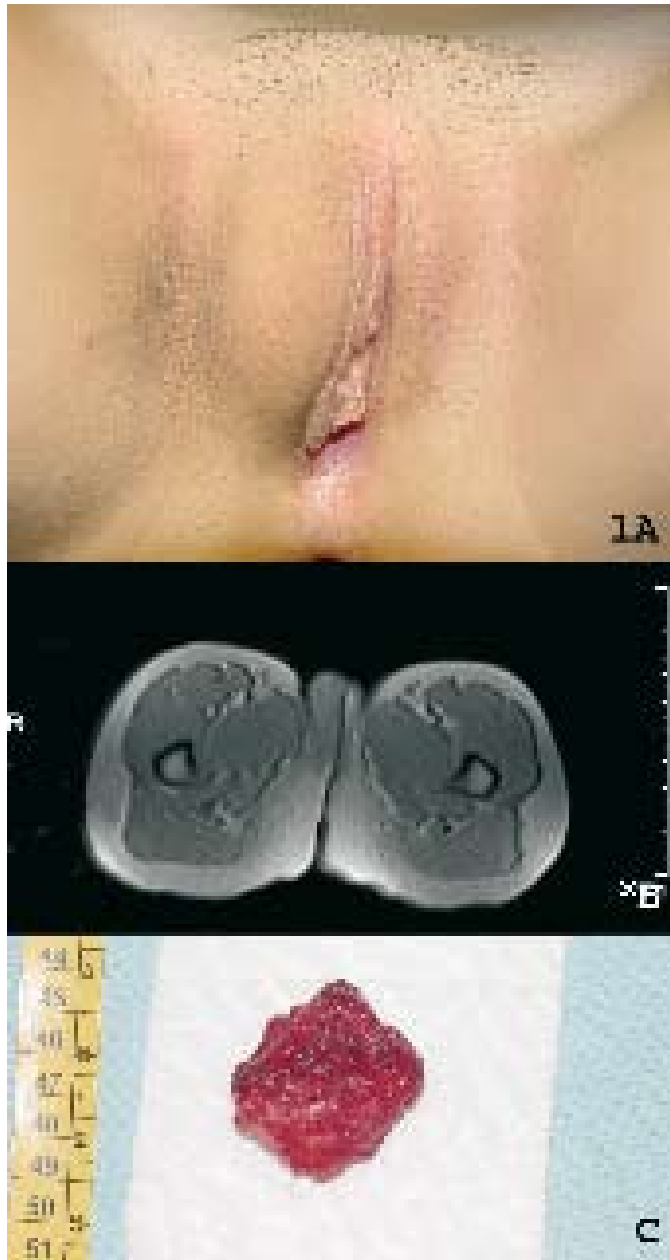
piccola massa del grande labbro di destra, insorta già all'età di 7 anni e cresciuta dapprima lentamente e poi con improvviso aumento di volume negli ultimi giorni (Figura 1A); erano inoltre presenti e in atto perdite sierose-ematiche; la cute del volto appariva untuosa; non si rilevavano altri dati anamnestici significativi.

Gli esami di laboratorio di routine erano normali. L'esame ecografico della lesione evidenziava una formazione iperecogena di 3,5 cm, a margini mal definiti, di aspetto ecografico simile al tessuto sottocutaneo. L'esame in risonanza magnetica nucleare (RMN) evidenziava la lesione (Fig. 1B) che veniva definita "displastica". La massa veniva asportata mediante escissione allargata in anestesia generale.

METODI

La massa vulvare escissa con scarso tessuto circostante (Figura 1C) è stata inviata a fresco al Laboratorio di Anatomia Patologica, ove veniva sezionata, con prelievo di un piccolo campione per esame istologico preliminare in estemporanea, rimandando la diagnosi definitiva

Figura 1. Ingrossamento asimmetrico del grande labbro della vulva.
A) Aspetto clinico. B) RMN, piano trasverso. C) Aspetto macroscopico della lesione dopo rimozione chirurgica



all' esame delle sezioni paraffinate; di seguito la massa veniva fissata in formalina tamponata al 10% per 24 ore e successivamente campionata, includendola in toto con produzione finale di 7 inclusioni routinarie in paraffina, da ciascuna delle quali sono state eseguite sezioni semi-seriate di 4 µm di spessore; le sezioni sono state colorate con Ematossilina-Eosina, con il metodo di Weigert-Van Gieson per le fibre elastiche e infine con la colorazione tricromica secondo il metodo Picro-Mallory per le fibre collagene.

Parallelamente sugli stessi preparati è stato eseguito uno studio immunohistochimico su sezioni silanate utilizzando i seguenti anticorpi monoclonali: actina muscolo liscio specifica (Sigma, St. Louis MO, clone 1A4, diluizione 1:9000), CD34 (Dakocytomation, Glostrup, Danimarca, clone Qbend 10, dil. 1:20), desmina (Dakocytomation, clone D33, dil. 1:200), S-100 (Dakocytomation, policlonale, dil.

1:5000), Vimentina (Dakocytomation, clone V9, dil. 1:250).

Per l'indagine ultrastrutturale, alcuni frammenti di tessuto sono stati recuperati dai blocchetti di inclusione e, dopo rimozione della paraffina, sono stati reidratati e fissati in tetrossido di osmio 1% in tampone fosfati; dopo l'inclusione in resina epossidica, dai blocchetti di inclusione sono state ricavate sezioni ultra-fini che, previa contrastazione con acetato di uranile e piombo citrato, sono stati esaminati in un microscopio elettronico a trasmissione Philips 410.

RISULTATI

All'esame macroscopico a fresco la massa vulvare completa della rima dei circostanti tessuti misurava circa 5 cm di asse maggiore; sul taglio la massa mostrava una struttura vagamente nodulare, costituita da tessuto fascicolato biancastro, di consistenza molle; i limiti apparivano indistinti e confusi con il circostante tessuto sano.

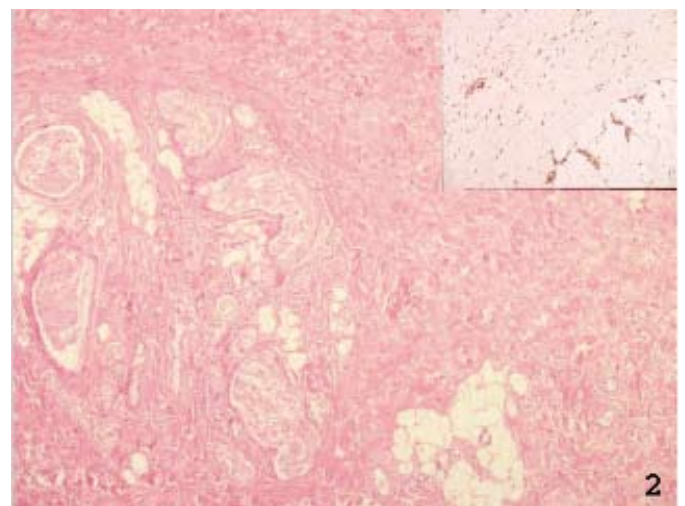
All'indagine microscopica, la lesione risultava costituita da sparse cellule fusate di aspetto inattivo (per assenza di atipie nucleari e di mitosi), comprese in uno stroma caratterizzato da spessi fasci di fibre collagene e da sottili fibre elastiche (Figura 2); nel contesto della lesione si osservavano lobuli di tessuto adiposo e vasi tipici con spesse pareti muscolari. Le varie componenti strutturali della lesione sfumavano impercettibilmente con i tessuti molli vulvari circostanti.

La colorazione di Weigert-Van Gieson confermava la presenza di sottili e irregolari fibre elastiche (Figura 3), mentre la colorazione tricromica ne esaltava la ricca impalcatura collagenica.

All'indagine immunohistochimica, le cellule stromali risultavano positive per vimentina (inserto, Figura 2) e focalmente per CD34, negative per tutti gli altri anticorpi testati.

L'esame ultrastrutturale mostrava come le cellule fusate stromali avessero caratteristiche di fibroblasti; infatti le cellule si presentavano bipolari e mostravano nel citoplasma numerose cisterne di reticolo endoplasmatico rugoso; inoltre non si apprezzava lamina basale. Nel versante stromale le fibre elastiche apparivano costituite da una ricca componente periferica di elastotubuli e da una quota meno rappresentata di elastina (Figura 4).

Figura 2. Aspetto istologico tipico della lesione – alternanza di tessuto fibroso e adiposo, con vasi e nervi – colorazione ematossilina eosina - 50x; all'indagine immunohistochimica le cellule fusate esprimono intensamente vimentina - 100x



DISCUSSIONE

Nell'età prepubertale, i tumori dei tessuti molli della regione vulvo-vaginale sono estremamente rari e il rhabdomyosarcoma embrionale botrioide ne costituisce l'istotipo più rappresentativo (2).

Recentemente è stata descritta, dapprima sotto forma di comunicazione congressuale (3, 4) e poi successivamente come descrizione di singolo caso clinico (1) e infine di breve serie di casi (5, 6), una lesione dei tessuti molli vulvari, tipica dell'età prepubertale, caratterizzata, dal punto di vista anatomo-clinico, da ingrossamento asimmetrico delle grandi labbra e dalla tendenza a recidivare.

Istologicamente la massa vulvare ha la caratteristica di avere margini poco delimitati in assenza di una capsula o pseudocapsula fibrosa e di presentarsi come una lesione ipocellulata, caratterizzata da cellule fusate prive di atipie e pleomorfismo nucleare; componenti strutturali tipiche risultano essere la presenza di vasi con pareti di spessore variabile, lobuli di tessuto adiposo e fasci di nervi periferici.

Nella letteratura specializzata questa lesione è stata qualificata con

Figura 3. Dimostrazione della presenza di fibre elastiche come elemento costitutivo della lesione. Colorazione di Weigert-Van Gieson: fibre elastiche in nero, collagene in rosso – 100x

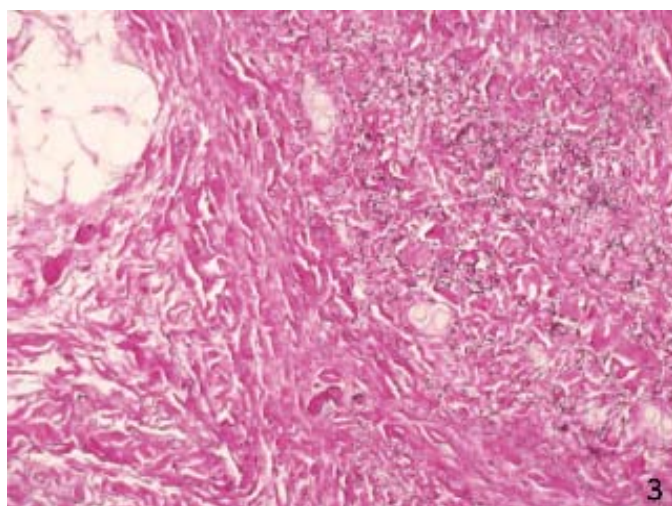
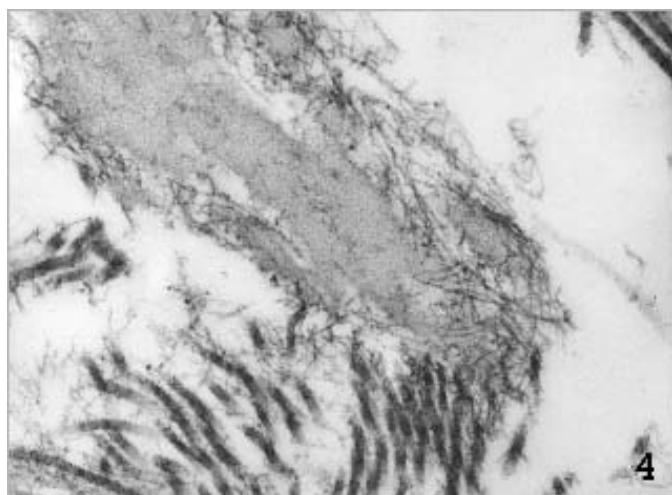


Figura 4. All'indagine ultrastrutturale le fibre elastiche mostrano una ricca componente periferica di elastotubuli e una componente elastinica ridotta. TEM 36000x



nomi diversi: amartoma (1), fibromatosi mixoide (3), fibroma (5) e ingrossamento asimmetrico del grande labbro (6); quest'ultima definizione è quella che abbiamo utilizzato per descrivere il caso clinico qui riportato.

L'eterogeneità definizionale nasce dalla difficoltà di stabilire se tale lesione rappresenti un tumore o, in alternativa, un processo reattivo / proliferativo o un amartoma dei tessuti molli vulvari.

Nella serie di 11 casi riportati da Iwasa e Fletcher (5) gli autori propendono per la natura tumorale della lesione sulla base delle seguenti considerazioni: unilateralità e progressiva crescita delle lesioni, insorgenza, in alcuni casi, in una fascia di età (4 - 7 anni) molto distante dalla fase puberale, tendenza a dare recidive anche multiple. Gli autori infine identificando nei fibroblasti stromali gli elementi qualificanti del tumore definiscono la neoplasia come "fibroma vulvare prepuberale".

Descrivendo una serie di 14 casi, Vargas et al. (6) invece propendono per la natura reattiva, pseudo-tumorale della lesione, portando a sostegno di tale interpretazione le seguenti argomentazioni: la presenza di un singolo caso – nella casistica – andato incontro a remissione spontanea nel corso del follow-up; la stringente analogia con altre condizioni, quali l'edema massivo dell'ovaio e l'ingrossamento della mammella puberale, caratterizzate da frequente interessamento unilaterale e ormono-dipendenza. Gli autori infine preferiscono utilizzare una definizione operativa - ingrossamento asimmetrico del grande labbro dell'infanzia / acronimo CALME – per descrivere la lesione.

Dall'esame complessivo dei casi descritti in letteratura si può osservare come l'età di insorgenza dell'IAGLV sia compreso tra i 2 e i 12 anni, le dimensioni variabili da 1,5 a 8 cm, i margini siano costantemente pseudo-infiltrativi e la percentuale di recidiva sia prossima al 50%. L' IAGLV inoltre, pur essendo complessivamente una lesione rara, appare sottostimata in quanto per la sede d'insorgenza e l'architettura istologica può essere confusa con un'ernia inguinale congenita o acquisita. E' inoltre interessante notare come in una delle serie descritte in letteratura (5) le diagnosi pre-operatorie più comuni fossero le seguenti: emangioma, linfangioma, cisti del dotto di Bartolino, lipoma, linfedema, massa vulvare NAS.

Dal punto di vista istologico la lesione va conosciuta e differenziata dall'angiomixoma aggressivo (AA) con cui condivide la maggior parte delle principali caratteristiche morfologiche. Tuttavia l'AA mostra alcuni caratteri distintivi quali la presenza di uno stroma mixoide e di vasi a costante parete spessa; inoltre all'indagine immunoistochimica le cellule stromali risultano positive per la desmina nell'AA (7) e negative nell'IAGLV. Un'altra differenza è rappresentata dall'età di insorgenza: mentre IAGLV insorge nell'età prepubertale, la AA insorge nell'età adulta.

Per quanto riguarda la patogenesi, nei casi descritti in letteratura e anche nel nostro non sono presenti nella storia clinica delle pazienti traumi vulvo-vaginali né alterazioni ormonali; la lesione è comunque da interpretare sulla base di una suscettibilità ormonale abnorme dei fibroblasti presenti nello stroma del grande labbro; ciò è in accordo con la documentazione in 7/7 casi di CALME, studiati in immunoistochimica, di positività per i recettori degli estrogeni nei fibroblasti lesionali (6); la suscettibilità ormonale dei fibroblasti dei tessuti molli normali delle grandi labbra è inoltre sostanziata da uno studio immunoistochimico che ha evidenziato la presenza di recettori per estrogeni e androgeni sede-specifici (8).

Le caratteristiche clinico-patologiche del caso da noi descritto sono sovrapponibili a quelle riportate in letteratura; è interessante notare come nel nostro caso, sia la colorazione istochimica di Weigert-

Van Gieson sia l'indagine ultrastrutturale, abbiano documentato la presenza in seno allo stroma lesionale di numerose fibre elastiche. All'indagine ultrastrutturale le fibre elastiche hanno mostrato aspetti di immaturità, quali predominanza di elastotubuli, infatti durante i normali processi di elastogenesi la sintesi e la deposizione della componente microtubulare precede quella dell'elastina che conferisce alle fibre elastiche il tipico aspetto ultrastrutturale (9). E' opportuno

sottolineare inoltre che la presenza di tessuto elastico costituisce un elemento che favorisce la natura reattiva / proliferativa dell'IAGLV. Riteniamo quindi che l'IAGLV debba essere considerata una lesione pseudo-tumorale verosimilmente correlata ad una anomala risposta dei tessuti molli vulvari alle normali variazioni ormonali che intercorrono nella fase pre-puberale.

BIBLIOGRAFIA

1. Lowry DLB, Guido RS. *The vulvar mass in the prepubertal child*. *J Pediatr Adolesc* 2000; 13: 75-8
2. Newton WA Jr, Geban EA, Webber BL, et al. *Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas: pathologic aspects and proposal for a new classification. An intergroup rhabdomyosarcoma study*. *Cancer* 1995; 76: 1073-85
3. Boyd TK, Perez-Atayde AR. *Myxoid vulvar fibromatosis: a recurrent vulvar lesion of young girls*. [Abstract] *Pediatr Dev Pathol* 1999; 2: 196
4. Magid MS, Walsh MM, Greco MA, et al. *A novel fibrous proliferation of the vulva in children*. [Abstract] *Mod Pathol* 2000; 13: 205A
5. Iwasa Y, Fletcher C. *Distinctive prepubertal vulval fibroma*. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1601-8
6. Vargas SO, Kozakewich HPW, Boyd TK, et al. *Childhood asymmetric labium majus enlargement*. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1007-16
7. Steeper TA, Rosai J. *Aggressive angiomyxoma 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: 463-75
8. Hodgins MB, Spike RC, Mackie RM, et al. *An immunohistochemical study of androgen, oestrogen and progesterone receptors in the vulva and vagina*. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 216-22
9. Ghadially FN. *Ultrastructural Pathology of the Cell and Matrix*, 3rd edn. London, UK: Butterworths, 1988: 1252-9