

# **Vaginalis angiofibroma diagnózisa kutyában**

## **Diagnosis of a vaginal angiofibroma in a dog**

*Gargya Sándor<sup>1</sup>, Nagy Péter Kristóf<sup>2</sup>, Müller Linda<sup>3</sup> és Jakab Csaba<sup>4</sup>*

Esettanulmány

1] Magánállatorvos

2] Magánállatorvos

3] Állatorvostudományi Egyetem. Szülészeti és Szaporodásbiológiai Tanszék és  
Klinika. István u. 2. H-1078

4] Állatorvostudományi Egyetem. Patológiai Tanszék. István u. 2. H-1078

Budapest. E-mail: [jakab.csaba@aotk.szie.hu](mailto:jakab.csaba@aotk.szie.hu)

### **ÖSSZEFOGLALÁS**

**A szerzők egy 6 éves nőtény német törpe pincserből műtétilag eltávolított, jóindulatú, multiplex és multilobularis megjelenésű vagina eredetű cellularis angiofibroma esetét mutatják be. A kórszövettani vizsgálat során egyrétegű, differenciált endothelsejtekkel bélelt, vörösvérsejtekkel telt, szabálytalanul elrendeződő, kis- és középnagy méretű vérereket figyeltek meg, collagen-rost gazdag környezetükben, kötőszöveti sejtekkel. A vegyes combinációs mesenchymalis daganat histotipizálásához vimentin-,  $\alpha$ -SMA-,**

**S-100 protein-, c-Kit/CD117-, claudin-5-, pancytokeratin AE1-AE3- és Ki-67-alapú indirekt immunhisztokémiai vizsgálatot végeztek.**

## **SUMMARY**

**Background:** Angiofibroma is an uncommon benign mixed mesenchymal tumor occurring mainly in the genital region of human beings. In dogs angiofibroma reported in the frontal sinus, nasal cavity, and skin.

**Objectives:** The authors reported a clinicopathological case of primary vaginal cellular angiofibroma in a 6-year-old female miniature pinscher.

**Materials and Methods:** Surgical biopsy vaginal multilobular, polypoid tumour sample was conserved in 8% formalin for 24 hours at room temperature, embedded in paraffin wax and further processed for sectioning (3-4  $\mu\text{m}$ ) and immunohistochemistry (histopathology: hematoxylin and eosin-, Azan-stainings; antibodies: anti-vimentin, -smooth muscle actin, -S-100 protein, -c-Kit/CD117, -claudin-5, -pancytokeratin AE1-AE3, and -Ki-67).

**Results and Discussion:** The spindle-shaped tumour cells were arranged haphazardly and showed organization partly in short fascicles. They had bland, oval to fusiform. The cytoplasm was ill-defined, pale eosinophilic. The vascular component, consisted of small- to medium-sized blood vessels. The tumour showed intense vimentin-positivity. The spindle cells were negative for  $\alpha$ -SMA, S-100 protein, c-Kit, claudin-5, and pancytokeratin.

**The vascular components were positive for  $\alpha$ -SMA, and claudin-5. Intratumoural mast cells were positive for c-Kit. Ki-67-labeling index was: 12-13%. The definitive diagnosis was primary vaginal cellular angiofibroma. It is the first description of the canine vaginal angiofibroma/benign combinatory mixed tumour in the veterinary literature.**

A kutyákban kifejlődő hüvely daganatok leggyakrabban mesenchymalis eredetűek. THACHER és BRADLEY (1983) 99 kutyából sebészileg eltávolított, vulvo-vaginalis tumort vizsgált meg. Az érintett nőstény kutyák átlagéletkora 10.8 év volt. A leggyakoribb tünet a rendellenes hüvelyfolyás és a pérarésbe hirtelen protrudáló, megjelenő tumor volt. A kórszövettanilag megvizsgált 99 daganatból 72 jóindulatúnak, 27 rosszindulatúnak bizonyult. A leggyakrabban előfordult jóindulatú daganatok a fibroma, a leiomyoma, és a leiomyofibroma volt, ill. a rosszindulatúak között a leiomyosarcomát és a transmissibilis venerealis tumort állapították meg nagy számban. A benignus tumorok esetén a tumorectomiával kombinált ovariohysterectomia bizonyult a leghatásosabb kiújulás megelőzési stratégiának (18). Kutyákban leírtak már számos vagina eredetű benignus vegyes tumort: leiomyofibromát (18), lipoleiomyomát (17), neurofibromát (15), fibroepithelialis polypust (4).

Ezidáig az állatorvosi szakirodalomban, kutyákban, vaginalis angiofibromát/cellularis angiofibromát nem írtak le. Jelen közleményünkben egy nőstény kutya hüvelyéből sebészileg eltávolított, kórszövettanilag és immunhisztokémiailag diagnosztizált jóindulatú combinatiós vegyes daganat, ún. cellularis angiofibroma esetét mutatjuk be.

## **Anyag és módszer**

### ***Klinikum***

Egy 6 éves nőstény német törpe pincser került kivizsgálás céljából az Állatorvostudományi Egyetem, Szülészeti és Szaporodásbiológiai Tanszék és Klinikájára 2016-ban. A tulajdonos elmondása alapján, egyik napról a másikra diónyi, nyálkahártyával fedett szövetszaporulat esett elő a kutya hüvelyéből. A fizikális vizsgálattal egy helyenként sérült, de döntően ép nyálkahártyával fedett, nyelesnek imponáló, tömött tapintatú daganat jelenlétét állapítottuk meg. A már altatott állapotban végzett vizsgálat során azt tapasztaltuk, hogy a daganat nem húzható elő kellő mértékben a hüvelyből, mert az előesett nagyobb szövetszaporulat mögött kisebb daganatok is voltak a hüvelyben. A gátmetszés mellett döntöttünk. A gátmetszést követően előemelhetővé vált a daganatos szövet. A szőlőfürtszerűen összekapcsolódó daganatok hosszant elnyúló alapú nyéllel kötődtek hüvely ventralis falához. A hüvelyfalról eredő nyél a hymen vonalától terjedt előre és majdnem a fornixig elért. Húgycsőkatéter behelyezése után, a nyélszerű hüvelyfal rész tövében ejtett hosszanti, elliptikus metszéssel

eltávolítottuk a daganatot, majd a sebszéleket felszívódó futó varrattal zártuk. A nyélszerű képlet szabálytalan alakja miatt a hüvely ventrális falától indulóan, caudalis irányban a jobb laterális fal felé húzódó spirális alakú seb marat vissza a hüvelyfalon, ami a hüvely lumenének közepes fokú szűkületéhez vezetett. A gát tájék három rétegben történő zárása után a hüvelyt, steril gézzel tamponáltuk.

A műtét utáni napon a panaszmentes beteget hazaadtuk. A sebgyógyulás rendben zajlott, a varratszedéskor a tulajdonos arról számolt be, hogy az állat állapot a jó, a vizelet és a bélsárürítés panaszmentes.

### ***Patológia***

Egy  $4,5 \times 5$  cm nagyságú, szabálytalan, elnyúlt hengerded-ovaloid alakú, több lebenyből felépülő, többszörösen pedunculált (kocsányokkal rendelkező), ép nyálkahártyával fedett, közepesen tömött tapintatú, szürkésvörös színű, sebészileg eltávolított vagina eredetű, lágyszöveti minta került az Állatorvostudományi Egyetem Patológiai Tanszékének Diagnosztikai Laboratóriumába kórszövetteni vizsgálat céljából (**1. ábra**). A műtétilag eltávolított, 24 órán át, szobahőmérsékleten, 8 %-os formaldehid-oldatban konzervált minta egy 6 éves nőtény német törpe pincser hüvelyéből származott. A konzerválás után elkészült paraffinos blokkokból 3-4  $\mu\text{m}$  vastagságú metszeteket készítettünk, amelyeket hematoxilinnal és eozinnal, és Azan-

módszerrel festettünk meg. A metszeteket Nikon Optiphot-2 típusú fénymikroszkóp segítségével analizáltuk.

Az indirekt immunhisztokémiai vizsgálatot Ventana-immunfestő automata segítségével végeztük. A felhasznált antitesteket az 1. táblázatban foglaltuk össze. Az immunhisztokémiai reakciókat avidin-biotin immunperoxidáz rendszerrel (DAKO LSAB2 Kit) és DAB (diamino-benzidin) chromogennel tettük láthatóvá. A kontrasztfestés hematoxilinnel történt. A negatív kontroll metszeteket az elsődleges antitestek kihagyásával készítettük. Az immunhisztokémiai reakciók kiértékelése során külső pozitív kontrollokat használtunk. Az immunhisztokémiai reakciók kiértékelése során Nikon Optiphot-2 típusú fénymikroszkóp segítségével, 10 nagy nagyítású (400×), random szelektált látómezőben történt. A pozitív immunreakciót mutató daganatsejtek aránya alapján a következő scoring-rendszert alkalmaztuk: 0 (negatív) = 0–5%; 1 = 5–20%; 2 = 20–40%; 3 = 41–60%; 4 = 60–80%; 5 = 80–100% tumorsejt-pozitivitás.

## **Eredmények**

A minta kórszöveti vizsgálata során egyrétegű, differenciált endothelsejtekkel bélelt, vörösvérsejtekkel telt, szabálytalanul elrendeződő, kis- és középnagy méretű vérereket figyeltünk meg, collagen-rost gazdag környezetükben, elnyúlt, orsó alakú, normochromaticus maggal rendelkező kötőszöveti sejtekkel (**2. és 3. ábra**). A vörösvérsejtekkel telt differenciált véredények egy részében az

érbelhártyához kitapadt neutrophil granulocyták populációját, leukocyta-marginatio jeleit észleltük (**4. ábra**). Az enyhén vizenyős kötőszöveti komponensben elszórtan mastocytákat figyeltünk meg (**5. ábra**). Az Azan-festés során diffúz, intenzív kék-elszineződést mutattak a fibroma komponens collagen rostjai (**6. ábra**).

Az immunhisztokémiai vizsgálat során a tumor diffúz, intenzív, homogén vimentin-pozitivitást mutatott (scoring-pontozás: 5). A daganat jelentősebb parenchymatömegét adó orsósejtes komponens  $\alpha$ -SMA-negativitást, a vérér eredetű komponens muralis simaizom elemei, sejtjei  $\alpha$ -SMA-pozitivitást mutattak (**7. ábra**). A daganat parenchyma-komponensei S-100 protein-, c-Kit-, ill. pancytokeratin negativitást mutattak. A daganat stromájában lévő mastocyták c-Kit-cytoplasmaticus-pozitivitást mutattak. A daganatos véredények érbelhártyasejtjei intenzív, claudin-5-membrán-pozitivitást adtak (**8. ábra**). A tumor PCNAproliferációs-indexe 12-13%-nak bizonyult.

A kórszövettani és immunhisztokémiai defintív diagnózisunk a következő volt: ép szövetben kimetszett, vagina eredetű, multilobularis megjelenésű, benignus vegyes combinációs tumor, a cellularis angiofibroma volt.

## **Megvitatás**

Az angiofibroma, a benignus vegyes combinációs, mesenchymalis eredetű daganatok csoportjába tartozik. Először, a human szakirodalomban, NUCCI és

mtsai írták le, 1997-ben, nőbetegek vulvájában (11). A daganat két parenchyma komponense közül az egyik a jóindulatú, vérérképzőszöveti eredetű haemangioma, a másik pedig a benignus, kötőszöveti-, fibroblast eredetű fibroma. A két tumor egymástól el nem különülve, egymással vegyülve burjánzik a vegyes tumorban. Definitív diagnózisa csak kórszövettani, ill. immunhisztokémiai vizsgálattal lehetséges. Az angioma komponens esetében az endothel-markerek: CD31 (Cluster of Differentiation 31, vagy PECAM-1, platelet endothelial cell adhesion molecule-1) (9), a CD34 (Cluster of Differentiation 34, vagy Hematopoietic progenitor cell antigen CD34), a von Willebrand faktor (vWF, factor VIII-related antigen, F VIII Rag) (12, 14), a claudin-5 (8), az endogelin (CD105, END, FLJ41744, HHT1, ORW and ORW1) (13); a fibroma komponens esetében a panmesenchymalis marker a vimentin (16), a collagen-rost marker segít az immunhisztokémiai diagnosis felállításában (1). A collagen rostokat feltüntető klasszikus festések a kórszövettanban az Azan- és a van Gienson-festés.

Kutyában leírtak már angiofibromát MILLER és mtsai, 1968-ban, az orrmelléküregben (a sinus frontalisban) (10), AVALLONE és mtsai, 2007-ben, bőrben (2), BURGESS és mtsai, 2011-ben, orrüregben. Az utóbbi vizsgálatokba bevont 13 kutyából 9 nőstény, 4 hím volt. Az egyedek átlagéletkora 11 év volt (7-15 év). Négy keveréket, két Labrador retriever, továbbá egy-egy golden retriever, collie-t, cocker spánielt, ír szettert, springer spánielt, shar-peyt és shi-tzut vizsgáltak. A klinikai tünet valamennyi állat esetében az egyoldali idült



hurutos-gennyes orrfolyás volt, időszakor orrvérzéssel. Valamennyi esetben core-biopsziát vettek, amelyet rutin kórszövettani-festéssel dolgoztak fel. A mintavételezés során kifejezett, masszív vérzést tapasztaltak a klinikus állatorvosok (5).

A human angiofibroma, mindkét nemben, leggyakrabban a genitális szervekben fordul elő. Nőkben a vulva, a labium majus és a vagina a leginkább érintett szervterületek (7).

Az angiofibromát kórszövettanilag és immunhisztokémiaailag el kell különíteni az angiomyxomától, az angiomyofibroblastomától, a jól vascularisált orsósejtes lipomától, a perifériás ideghüvely tumortól és a leiomyomától. A differenciál diagnosztikában segít az immunhisztokémiai vizsgálat. A daganat stromalis sejtjeinek vimentin-pozitivitása, CD34-, S-100 protein-, alpha-Simaizom actin (SMA)-, ill. desmin-negativitása fibroblast irányú differenciálódásra utal (11).

Munkánk során az állatorvosi szakirodalomban először írtuk le, hüvely eredetű, jóindulatú, elsődleges, angiofibroma esetét kutyában. A vegyes combinációs mesenchymalis daganat egyéb, orsósejtes benignus tumoroktól történő differenciáláshoz vimentin-,  $\alpha$ -SMA-, S-100 protein-, c-Kit/CD117-, claudin-5- és pancytokeratin AE1-AE3-alapú indirekt immunhisztokémiai vizsgálatot végeztünk. Esetismertetésünk felhívja a figyelmet arra, hogy a korrekt, modern patológiai diagnózishoz, orsósejtes karakterű, benignus daganatok esetén is szükséges az immunfenotipizálás. Ez ad elfogadható alapot,

a megfelelően histotipizált dagantos incidencia vizsgálatokhoz, kutatásokhoz, gyakorlati konzultációkhoz.

### **Köszönetnyilvánítás**

A munka BOLYAI JÁNOS Kutatási Ösztöndíj (BO/00313/14/4) támogatásával valósult meg. A szerzők ezúton is köszönetet mondanak POP RENÁTA hisztotechnikusnak a metszetkészítési munkájáért.

### **Irodalom**

1. AKAMATSU, F. E. – SALEH, S. O. et al.: Radiofrequency preserves histoarchitecture and enhances collagen synthesis in experimental tendon injury. *Histol. Histopathol.*, 2016. 5. 515–522.
2. AVALLONE, G. – HELMBOLD, P. et al.: The spectrum of canine cutaneous perivascular wall tumors: morphologic, phenotypic and clinical characterization. *Vet. Pathol.*, 2007. 44. 607–620.
3. BIKÁDI P. – SZABÓ J. – SZABÁRA Á. – JAKAB CS.: Alfa-simaizom-actin ( $\alpha$ -SMA) pozitív kontrollok szarvasmarhaszövetekben. Immunhisztokémiai tanulmány. *Magy. Állatorv. Lapja*, 2015. 137. 151–158.
4. BROWN, P. J. – EVANS, H. K. et al.: Fibroepithelial polyps of the vagina in bitches: a histological and immunohistochemical study. *J. Comp. Pathol.*, 2012. 147. 181–185.

5. BURGESS, K. E. – GREEN, E. M. et al.: Angiofibroma of the nasal cavity in 13 dogs. *Vet. Comp. Oncol.*, 2011. 9. 304–309.
6. CZEIBERT K. – PÁPA K. – JAKAB CS. – KISS G. – BALOGH L. – BALKÁ GY.: Ependymoma okozta epilepsziás rohamok és szerzett májelégtelenség egy labrador retrieverben. *Magy. Állatorv. Lapja*, 2015. 137. 103–113.
7. FLUCKE, U. – VAN KRIEKEN, J. H. – MENTZEL, T.: Cellular angiofibroma: analysis of 25 cases emphasizing its relationship to spindle cell lipoma and mammary-type myofibroblastoma. *Mod. Pathol.*, 2011. 24. 82–89.
8. JAKAB, CS. – HALÁSZ, J. – SZÁSZ, A. M. – KISS, A. – SCHAFF, ZS. – SZÁSZ, A. M. – RUSVAI, M. – ABONYI, T. ZS. – KULKA, J.: Evaluation of microvessel density (MVD) in canine mammary tumours by quantitative claudin-5 molecule immunohistochemistry. *Acta Vet. Hung.*, 2008. 56. 495–510.
9. KUZU, I. – BICKNELL, R. et al.: Expression of adhesion molecules on the endothelium of normal tissues vessels and vascular tumors. *Lab. Invest.*, 1993. 69. 322–328.
10. MILLER, R. M.: Angiofibroma in the frontal sinus of a dog. *Vet. Med. Small Anim. Clin.*, 1968. 63. 772–773.
11. NUCCI, M. R. – GRANTER, S. R. – FLETCHER, C. D.: Cellular angiofibroma: a benign neoplasm distinct from angiomyofibroblastoma and spindle cell lipoma. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1997. 21. 636–644.

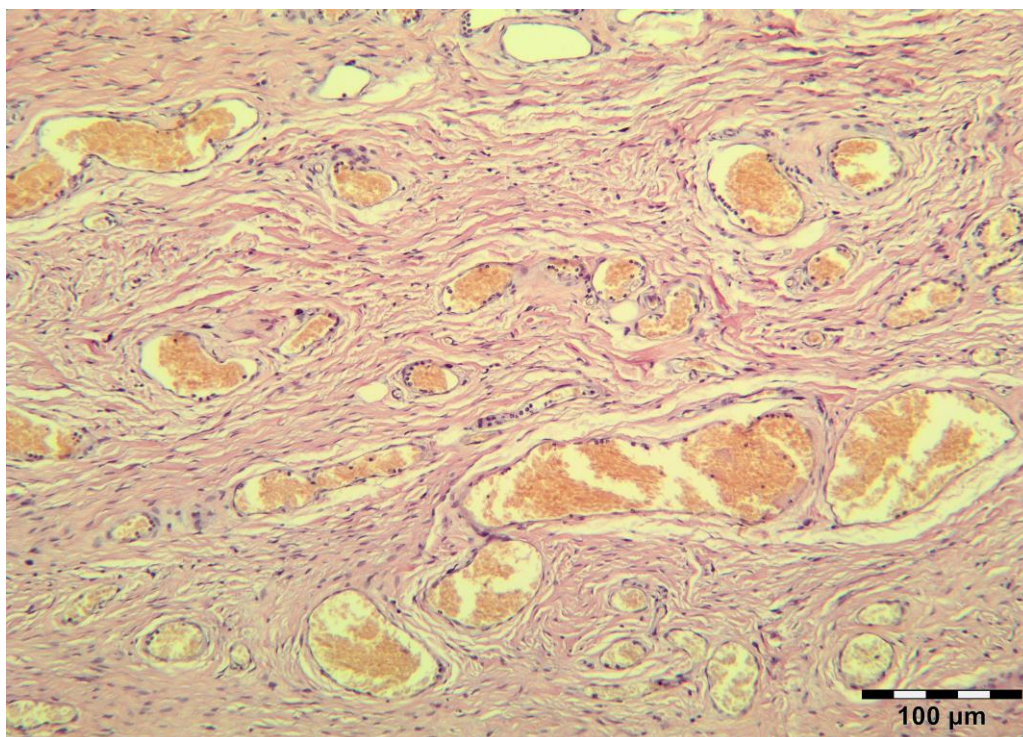
12. PUSZTASZERI, M. P. – SEELENTAG, W. – BOSMAN, F. T.: Immunohistochemical expression of endothelial markers CD31, CD34, von Willebrand factor, and Fli-1 in normal human tissues. *J. Histochem. Cytochem.*, 2006. 54. 385–395.
13. RATHOUSKA, J. – JEZKOVA, K. et al.: Endoglin is not expressed with cell adhesion molecules in aorta during atherogenesis in apoE-deficient mice. *Histol. Histopathol.*, 2015. 30. 233–244.
14. REQUENA, L. – SANGUEZA, O. P.: Cutaneous vascular proliferation. Part II. Hyperplasias and benign neoplasms. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1997. 37. 887–919.
15. SONTAS, B. H. – ALTUN, E. D. et al.: Vaginal neurofibroma in a hysterectomized poodle dog. *Reprod. Domest. Anim.*, 2010. 45. 1130–1133.
16. STADLBAUER, V. – LANG-OLIP, I. et al.: Immunohistochemical and radiological characterization of wound healing in porcine liver after radiofrequency ablation. *Histol. Histopathol.*, 2016. 31. 115–129.
17. SYCAMORE, K. F. – JULIAN, A. F.: Lipoleiomyoma of the reproductive tract in a Huntaway bitch. *N. Z. Vet. J.*, 2011. 59. 244–247.
18. THACHER, C. – BRADLEY, R. L.: Vulvar and vaginal tumors in the dog: a retrospective study. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1983. 183. 690–692.

19. TILINGER I. – JAKAB Cs.: Hepatoid-sejtes adenoma és malignus melanoma komponensű kollíziós vegyes bőrdaganat kutyában. *Magy. Állatorv. Lapja*, 2016. 138. 413–419.

## Ábrák

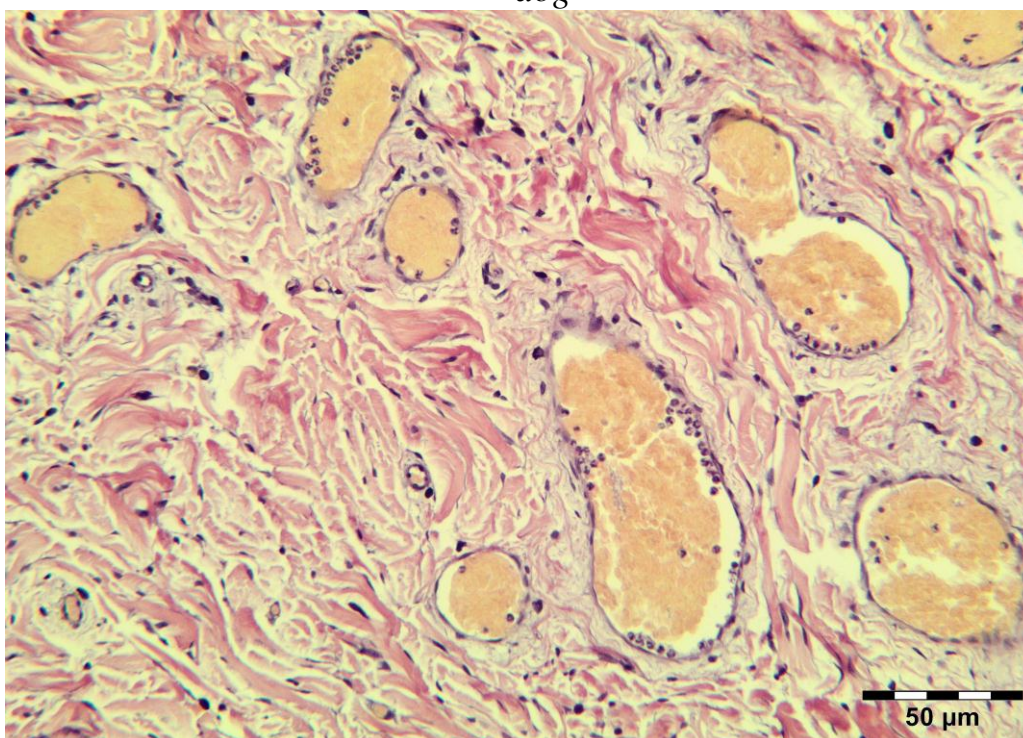


**1. ábra.** *A formalin-konzervált, sebészileg a hüvelyből eltávolított jóindulatú compositiós vegyes daganat, ún. angiofibroma makroszkópos felvétele*  
**Figure 1.** *Macroscopic picture about the surgically removed, formaline-conserved vaginal benign mixed compository tumour, angiofibroma*



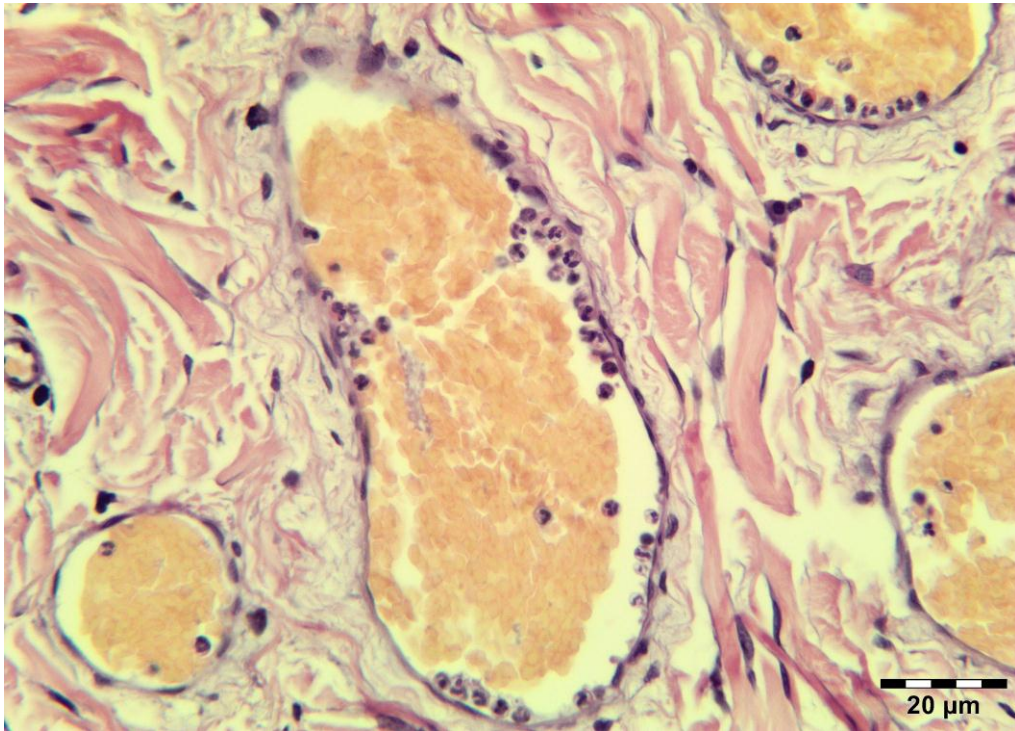
**2. ábra.** *A vagina eredetű angiofibroma kórszövetteni felvétele. H.-E., 100×,  
Bar = 100µm*

**Figure 2.** *Histopathological picture of the vaginal angiofibroma from a  
dog*



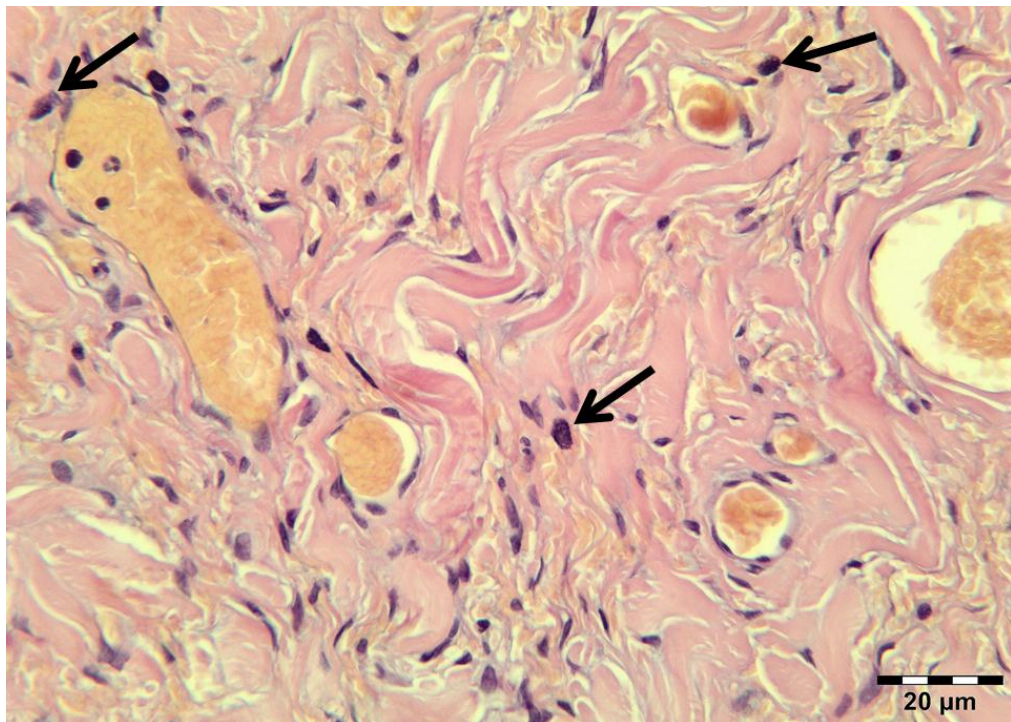
**3. ábra.** *Nagyobb nagyítású felvétel a tumorról. H.-E., 200×, Bar = 50 µm*

**Figure 3.** *Higher magnification about the angiofibroma*



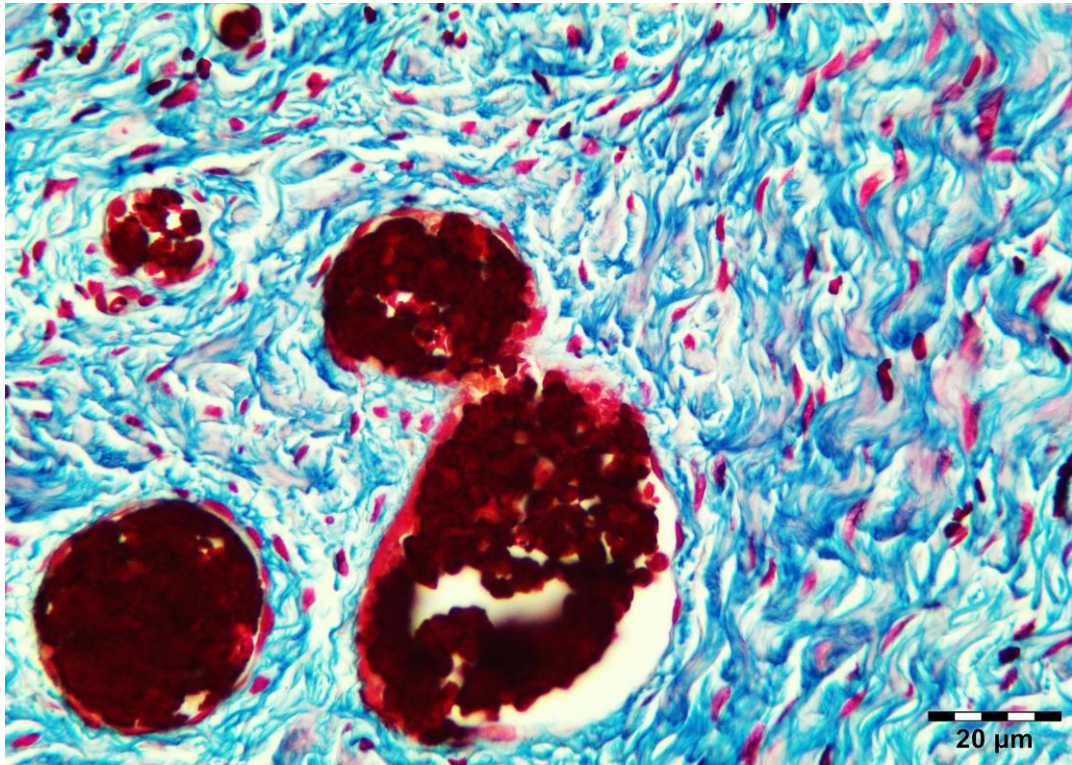
**4. ábra.** *Leukocytá-marginatio jelei az angioma komponensben. H.-E., 400×, Bar = 20μm*

**Figure 4.** *Histopathological sign of the leukocyte-margination in the angioma component of the vaginal tumour*



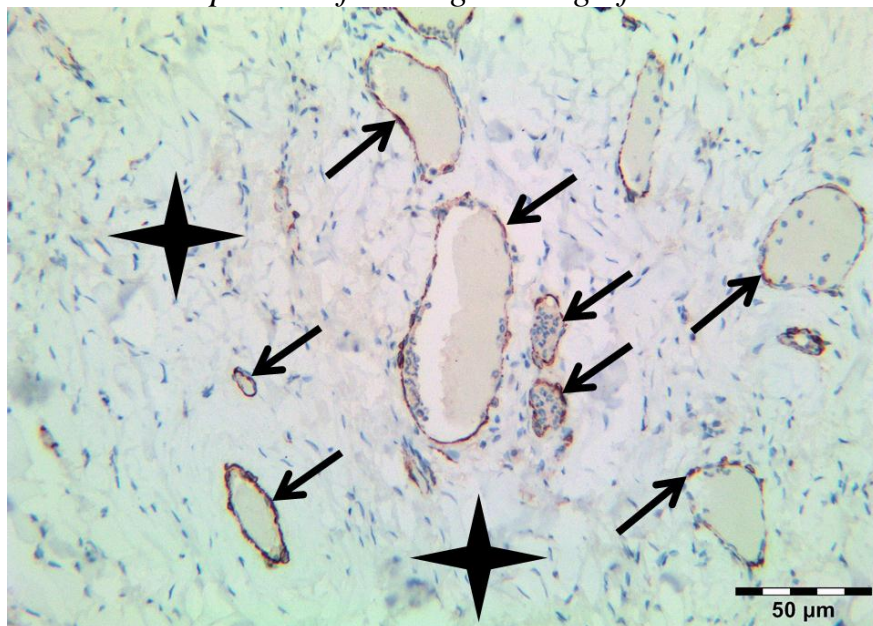
**5. ábra.** *Mastocyták (nyilak) a fibroma komponens állományában. H.-E., 400×, Bar = 20μm*

**Figure 5.** *Mast cells at the ends of the black arrows, in the fibroma component of the mixed vaginal tumour*



**6. ábra.** Azan-pozitív, kék színben előtűnő collagen-rostok a fibroma komponensben. Azan-festés, 400×, Bar = 20μm

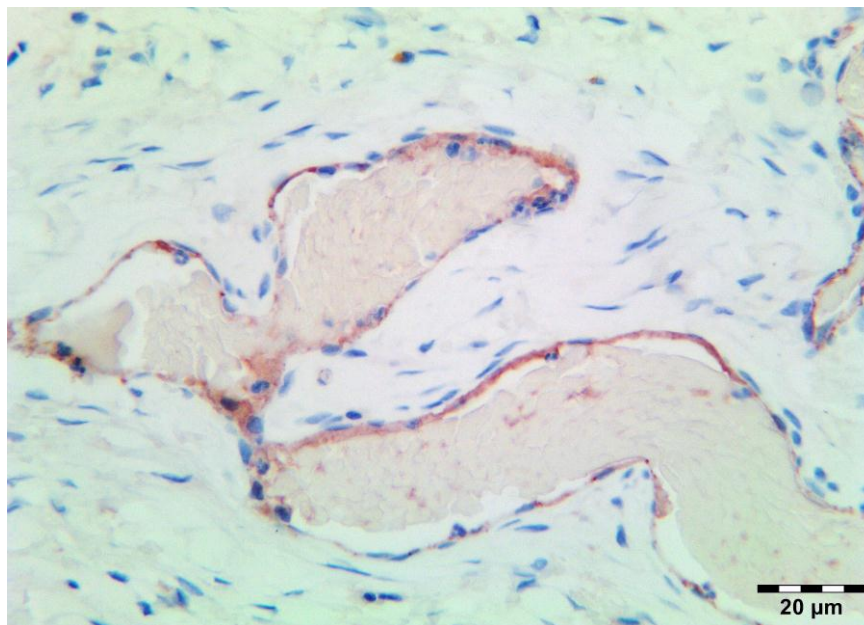
**Figure 6.** Azan-positive, blue-discolored collagen fibers in the fibroma component of the vaginal angiofibroma



**7. ábra.** α-SMA-pozitivitás (barna színreakció, nyilak) a daganat angioma komponensének muralis simaizomelemeiben. Csillagokkal jelölve az α-SMA-negatív fibroma komponens. IHC., 200×, Bar = 50 μm

**Figure 7.** α-SMA-positivity (brown colour reaction, arrows) in the wall of the angioma component of the benign mixed vaginal tumour from a dog. Asterisks indicate the α-SMA-negative fibroma component of the vaginal angiofibroma





**8. ábra.** *Claudin-5-membrán-pozitivitás (barna linearis színreakció) a jóindulatú vegyes tumor angioma komponensének endothel-sejtjeiben.*  
IHC., 400×, Bar = 20 µm

**Figure 8.** *Claudin-5-membran-positive endothelial cell (linear brown colour reaction) in the angioma component of the canine vaginal benign mixed tumour*

#### Táblázatok:

Antitest	Külső pozitív kontroll	Immunreakció
<b>Vimentin</b> (monoclonalis egér, 1:200, DAKO)	Kutya vaginalis fibroma	Cytoplasmaticus
<b>α-Smooth muscle actin (α-SMA)</b> (monoclonalis egér, 1:8000, Sigma)	Szarvasmarha uterus (3)	Cytoplasmaticus
<b>S-100 protein</b> (polyclonalis nyúl, 1:50, DAKO)	Kutya perifériás ideghüvelytumor	Cytoplasmaticus
<b>c-Kit/CD117</b> (polyclonalis nyúl, 1:100, DAKO)	Kutya grade I-es mastocytoma	Membrán-cytoplasmaticus
<b>Claudin-5</b> (monoclonalis egér, 1:100, Zymed Inc.)	Kutya haemangioma	Membrán
<b>Pancytokeratin AE1-AE3</b> (monoclonalis egér, 1:100, DAKO)	Kutya ependymoma (6)	Cytoplasmaticus
<b>Ki-67</b> (monoclonalis egér, 1:100, DAKO)	Kutya vegyes tumor (19)	Nuclearis (sejtmag)

**Táblázat 1.** *A vizsgálatban használt ellenanyagok, a felhasznált külső pozitív kontrollok összesítése és az immunhisztokémiai reakciók sejten belüli helye*

**Table 1.** *List of the antibodies, external positive controls and cellular types of the immunoreactivities*