

## Το εξειδικευμένο υποεπιθηλιακό στρώμα του κατώτερου γεννητικού συστήματος του δήλεος και ογκόμορφες επεξεργασίες τούτου

A. Κόνδη-Παφίτη<sup>1</sup>, A. Κοντογιάννη<sup>1</sup>, M. Φράγκου<sup>1</sup>, K. Συκιώτης<sup>2</sup>,  
M. Σαλαμαλέκης<sup>2</sup>

---

### *Pathological and immunohistochemical study of superficial stromal cells of the lower female genital tract*

A. Kondi-Pafitis, K. Kontogianni, M. Fragou, K. Sikiotis, M. Salamalekis  
Department of Pathology and 2<sup>d</sup> Dpt. Of Obstetrics & Gynaecology, Areteion Hospital,  
Athens University, Greece

**Aim:** The aim of this study is to investigate the immunopathological characteristics of specialized stromal cells of the lower female genital tract.

**Material and Methods:** Eleven cases of fibroepithelial polyps of vagina, 20 cases of fibroepithelial polyps of cervix, 20 specimens of cervixes with CIN or Carcinoma and 25 cases of normal cervixes are investigated. All cases were investigated by a streptavidin-biotin immunohistochemical method for the presence of desmin, vimentin, SMA, myoblobin, EMA, S-100, Keratins, collagen IV, hormone receptors and alpha1-antitrypsin (AAT).

**Results:** Stromal cells reacted with vimentin and collagen IV antiserum in all cases of fibroepithelial polyps. Desmin reactivity was detected in individually scattered spindle stromal cells.

**Conclusions:** Our immunohistochemical study suggests that the stromal cells of the lower female genital tract are characteristic special hormone-sensitive cells with a myoid component of differentiation. The cell attachments to each other and to bundles of collagen suggest a potential for a physiologic role in tissue contractility.

**Key-words:** stromal cells, polyps, vagina, cervix, immunohistochemistry.

**Σκοπός** της εργασίας αυτής είναι η μελέτη της μορφολογίας, των ιστοχημικών και των ανοσοϊστοχημικών ιδιοτήτων του εξειδικευμένου υποεπιθηλιακού στρώμα-

τος του τραχήλου και διαφόρων ογκόμορφων επεξεργασιών τούτου και του κόλπου.

**Υλικό-Μέθοδος:** Μελετήθηκαν πολλαπλές τομές τραχήλου από 25 υστερεκτομές χωρίς τραχηλική νεοπλασία, 20 περιπτώσεις κωνοειδούς εκτομής τραχήλου με δυσπλασία-καρκίνωμα τραχήλου, 20 περιπτώσεις ενδοτραχηλικών και 11 περιπτώσεις κολπικών πολυπόδων. Χρησιμοποιήθηκε Masson τριχρωματική και van Gieson-Elastica. Η ανοσοϊστοχημική μελέτη έγινε με μέθοδο Στρεπταβιδίνης-Βιοτίνης-Αλκαλικής φωσφατάσης σε μονιμοποιημένους ιστούς και μονοκλωνικά αντισώματα αντι-δεσμίνης, βιμεντίνης, ακτίνης λείων μυϊκών ινών, μυοσφαιρίνης, S-100, κερατίνες (AE<sub>1</sub>-AE<sub>3</sub>), EMA, κολλαγόνου IV, ορμονικών υποδοχέων οιστρογόνων-προγεστερόνης και πολυκλωνικό αντίσωμα A<sub>1</sub>-αντιδρυσίνης (AAT).

**Αποτελέσματα:** Η ανοσοϊστοχημική μελέτη του στρώματος απέδειξε την παρουσία ινοβλαστικών, ελαστικών και δικτυωτών ινών: βιμεντίνης, κολλαγόνου IV, υποδοχέων οιστρογόνων-προγεστερόνης και δεσμίνης. Οι κολπικοί πολύποδες (11/11) και οι τραχηλικοί πολύποδες (11/20) παρουσίασαν υπόστρωμα με παρόμοιες ιδιότητες.

**Συμπεράσματα:** Στον τράχηλο της μήτρας και σε τραχηλικούς και κολπικούς πολύποδες παρατηρείται εξειδικευμένο στρώμα υπό το επιθήλιο, πλούσιο σε ινοβλάστες, ελαστικές και δικτυωτές ίνες και διάσπαρτα μυοκύτταρα, στο οποίο αποδίδεται η ελαστικότητα του κατώτερου γεννητικού συστήματος κατά την εγκυμοσύνη και τοκετό ως και η ανάπτυξη των ινοεπιθηλιακών πολυπόδων.

**Λέξεις ευρητηρίου:** στρωματικά κύτταρα, πολύποδες, μήτρα, ανοσοϊστοχημεία

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το υπόστρωμα του τραχήλου της μήτρας περιγράφεται συνήθως σαν ινομυώδες στρώμα πλούσιο σε ελαστικές ίνες και με πολυάριθμους αγγειακούς χώρους.

Η μελέτη των Elliott και Elliott<sup>1</sup> υποσήμανε την παρουσία ζώνης χαλαρού συνδετικού ιστού πλάτους από 0,5-5 mm κειμένης υπό το καλυπτικό επιθήλιο του ενδο- και εξωτραχήλου και πιθανότατα και του κόλπου. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο ιστός αυτός δίνει γένεση σε πολύποδες του τραχήλου και του κόλπου<sup>2</sup>, του τύπου των ινοεπιθηλιακών πολυπόδων και των κολπικών ψευδοσαρκομάτων.

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι να μελετηθούν λεπτομερώς η μορφολογία, οι ιστοχημικές και ανοσοϊστοχημικές ιδιότητες του εξειδικευμένου αυτού στρώματος σε δείγματα τραχήλου καθώς και σε τραχηλικούς και κολπικούς πολύποδες.

## ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Υλικό της μελέτης αποτέλεσαν πολλαπλές τομές τραχήλου από 25 υστερεκτομές που έγιναν για ινολειομυώματα του σώματος της μήτρας, 20 δείγματα από κωνοειδείς εκτομές τρα-

χήλου με ενδο-επιθηλιακή νεοπλασία, 20 περιπτώσεις ενδοτραχηλικών πολυπόδων και 11 περιπτώσεις κολπικών πολυπόδων. Σε 3 δείγματα κωνοειδούς εκτομής ανευρέθηκε διηθητικό μαλπιγιακό καρκίνωμα.

Όλα τα δείγματα των ιστών μονιμοποιήθηκαν σε διάλυμα ουδέτερης φορμόλης και υπέστησαν επεξεργασίες ρουτίνας. Σε τομές παραφίνης έγιναν ιστοχημικές χρώσεις Masson τριχρωματικής και van Gieson-Elastica.

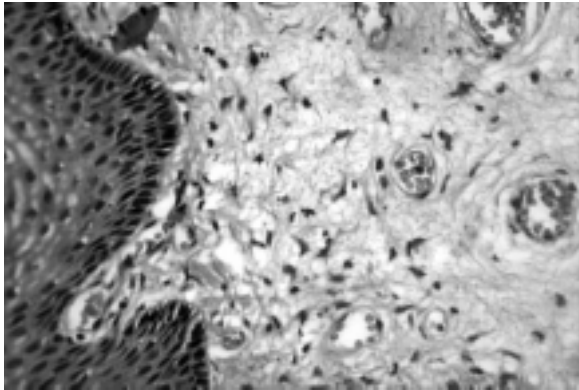
Για την ανοσοϊστοχημική μελέτη χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Στρεπταβιδίνης-Βιοτίνης-Αλκαλικής Φωσφατάσης και μονοκλωνικά αντισώματα αντι-δεσμίνης (Novocastra), βιμεντίνης (Dako), ακτίνης λείων μυϊκών ινών (SIGMA), myoglobin (Novocastra), S-100 (πολυκλωνικό, Biogenex), keratins (AE<sub>1</sub>-AE<sub>3</sub>) (μονοκλωνικό, Immunon), EMA (μονοκλωνικό, Novocastra), κολλαγόνου IV (Biogenex), ορμονικών υποδοχέων οιστρογόνων-προγεστερόνης (μονοκλωνικό, Novocastra) και πολυκλωνικό αντίσωμα A<sub>1</sub>-αντιδρυσίνη (AAT) (Dako).

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

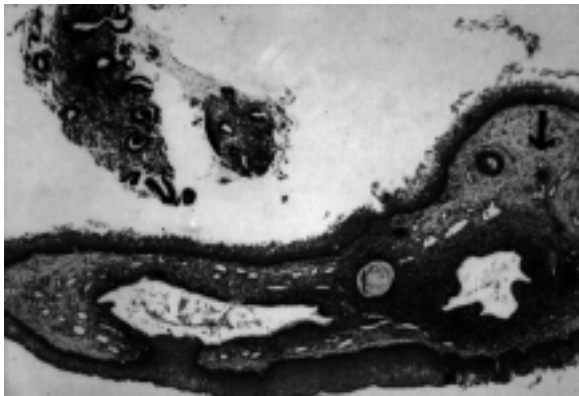
Η ηλικία των ασθενών κυμαίνεται από 35-70 έτη. Σε 21/25 περιπτώσεις υστερεκτομών

χωρίς ουσιώδεις τραχηλικές αλλοιώσεις παρατηρήθηκε ζώνη υπό το καλυπτικό επιθήλιο του τραχήλου, η οποία είχε όψη χαλαρού, οιδηματώδους ιστού με κύτταρα ατρακτοειδή (Εικόνα 1, 2). Το πλάτος της ζώνης αυτής κυμαίνεται από 0,2-1 cm, ήταν δε μεγαλύτερο κατά τον εξω-τράχηλο. Σε 4/25 περιπτώσεις ο ενδο-τράχηλος παρουσίασε έντονη φλεγμονή του στρώματος. Στις περιπτώσεις αυτές δεν αναγνωρίστηκε ο ανωτέρω περιγραφόμενος χαλαρός ιστός.

Η τριχρωματική Masson έδειξε υποεπιθηλιακή ανάπτυξη ινώδους ιστού και κολλαγόνων ινών που φέρονται παράλληλα προς το επιφανειακό επιθήλιο. Παρατηρήθηκαν επίσης άφρονες δικτυωτές ίνες που διαπλέκονται με φορά κατά το πλείστον παράλληλη προς το



**Εικόνα 1.** Ιστολογική τομή κολπικού πολύποδα με χαρακτηριστικό υποεπιθηλιακό χαλαρό στρώμα (Χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης X 250).



**Εικόνα 2.** Ενδοτραχηλικός πολύποδας. Αναγνωρίζεται το υποεπιθηλιακό χαλαρό υπόστρωμα (v). (Χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης X 100).

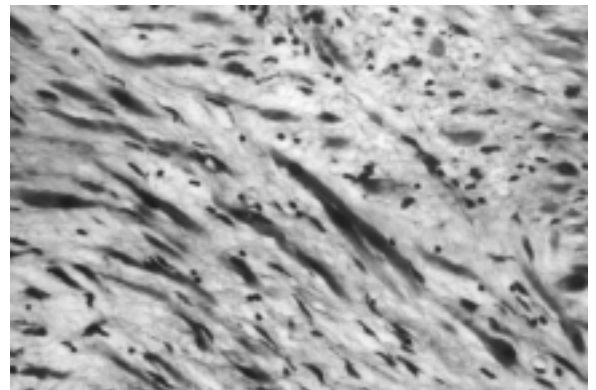
επιφανειακό επιθήλιο. Επίσης στις τομές του τραχήλου διακρίθηκε σαφώς το εν τω βάθει ευρισκόμενο ινομυώδες τοίχωμα που περιγράφεται κλασσικά (25/25 περιπτώσεις).

**Ανοσοϊστοχημεία:** Η ανοσοϊστοχημική μελέτη υπέδειξε την παρουσία ινιδίων δετικών στην βιμεντίνη (Εικόνα 3) και κολλαγόνο τύπου IV, ενώ παρατηρήθηκαν διάσπαρτα ατρακτοειδή κύτταρα δετικά στη δεσμίνη, αντίδραση η οποία ήταν εντοπισμένη και εκτεταμένη στο ινομυώδες τοίχωμα του τραχήλου. Παρατηρήθηκε αρνητική χρωστική αντίδραση σε ακτίνη, μυοσφαιρίνη, κερατίνες, EMA, S-100 και AAT.

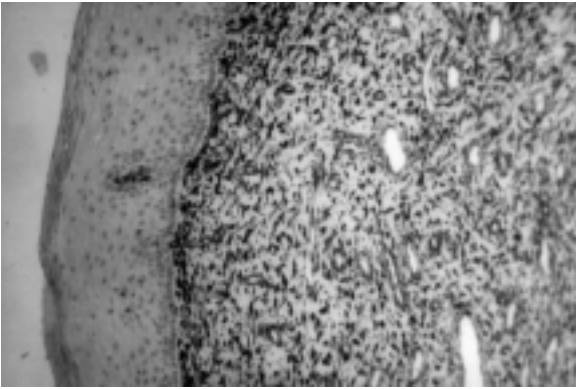
Διάχυτη αντίδραση του στρώματος σε κολλαγόνο τύπου IV παρατηρήθηκε σε όλες τις περιπτώσεις.

Η περιγραφείσα δομή παρατηρήθηκε σε δείγματα τραχήλου προερχόμενα από όλες τις ηλικίες και σε 16/20 περιπτώσεις κωνοειδούς εκτομής. Σε 3/20 περιπτώσεις κωνοειδούς εκτομής που παρουσίασαν διηθητικό καρκίνωμα, η δομή του τραχήλου είχε καταλυθεί και είχε αντικατασταθεί από πυκνό ινώδη ιστό, δετικό στη βιμεντίνη.

Όλοι οι κολπικοί πολύποδες παρουσίασαν στρώμα με παρόμοιες ιδιότητες και σε 5/11 περιπτώσεις παρατηρήθηκαν άτυπα πολυπύρρηνα κύτταρα, διάσπαρτα στο στρώμα, που προσδίδουν εικόνα ψευδοσαρκώματος (Εικόνα 4). Ενδεκα τραχηλικοί πολύποδες έδειξαν την παρουσία χαλαρού υποεπιθηλιακού στρώματος. Οι υπόλοιποι είχαν υφή βλεννογονικών πολυπόδων με ευμεγέδεις κύστες Naboth και συμπίεση του περιβάλλοντος στρώματος.



**Εικόνα 3.** Κολπικός πολύπους με στρωματικά άτυπα κύτταρα (Χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης X 250).



**Εικόνα 4.** Θετική ανοσοϊστοχημική αντίδραση σε βιμεντίνη των κυττάρων του υποεπιθηλιακού στρώματος (Χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης X 100).

Η ανοσοϊστοχημική μελέτη για ορμονικούς υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης απέβη αρνητική σε όλες τις περιπτώσεις.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Είναι πλέον παραδεκτό ότι στον τράχηλο-κόλπο του δήλεος υπάρχουν δύο είδη υποστρώματος: *α) το ινομυώδες στρώμα* που αποτελεί κυρίως το τοίχωμα του τραχήλου-κόλπου και *β) το επιφανειακό*, υπό το επιθήλιο, στρώμα που παρουσιάζει πλάτος κυμαινόμενο αναλόγως της εντοπίσεως<sup>1</sup>. Στη μελέτη μας το χαλαρό στρώμα παρουσίασε μεγαλύτερο πάχος κατά τον εξωτράχηλο.

Το εξειδικευμένο αυτό στρώμα αποτελείται κυρίως από ινοβλάστες, ελαστικές ίνες, κολλαγόνο τύπου IV και άφθονα δικτυωτά ινίδια, συστατικά που επιτρέπουν την ελαστικότητα των ιστών της περιοχής. Τα ευρήματά μας συμφωνούν με τα βιβλιογραφικά δεδομένα<sup>3</sup>. Αξιοσημείωτο είναι ότι το στρώμα αυτό διατηρεί τις ιδιότητές του και σε γυναίκες μεγάλων ηλικιών<sup>2,3</sup>.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η διαφοροποίηση των ιστών του τραχηλικού τοιχώματος στις δύο αυτές ζώνες οφείλεται στην παρουσία ορμονικών υποδοχέων<sup>4</sup>, η διερεύνηση των οποίων απέβη αρνητική στη δική μας μελέτη.

Ο Sternberg<sup>5</sup> περιγράφει τους μυλλέριους πόρους να παρουσιάζουν διαφοροποίηση σε δύο στοιβάδες ήδη κατά την εμβρυϊκή ζωή: μία έσω στιβάδα υπό το επιθήλιο το οποίο στηρίζει, και μία εξωτερική ζώνη, η οποία έχει υφή μυϊκού ιστού. Επίσης υποστηρίζει ότι η πα-

ρουσία της χαλαρής έσω στιβάδας επιδρά στην ανάπτυξη και διαφοροποίηση του καλυπτικού επιθηλίου.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα άτυπα πολυπύρρηνα κύτταρα, που έχουν περιγραφεί στην υποεπιθηλιακή στιβάδα του τραχήλου και σε ινοεπιθηλιακούς πολύποδες, πιθανόν να έχουν προέλευση από τα κύτταρα Schwann<sup>6</sup>. Τα κύτταρα αυτά είναι καλοήγη χωρίς μιτωτική δραστηριότητα και η πυρηνική ατυπία τους πιθανόν οφείλεται σε αυξημένη πυρηνική δραστηριότητα λόγω φλεγμονής. Μελέτες με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (ΗΜ) έδειξαν τελικά ότι τα στρωματικά αυτά κύτταρα έχουν υφή ινοβλαστών<sup>7</sup>. Στη μελέτη μας παρόμοια κύτταρα παρατηρήθηκαν μόνο σε ορισμένους κολπικούς πολύποδες.

Σημειώτέον ότι παρόμοια άτυπα στρωματικά κύτταρα έχουν περιγραφεί και σε ρινικούς πολύποδες<sup>8</sup>, πιθανολογείται δε ότι αποτελούν ινοβλαστικά στοιχεία, αντιδραστικά σε φλεγμονή.

Η δ.δ. των κολπικών πολυπόδων με άτυπα πολυπύρρηνα στρωματικά κύτταρα πρέπει να γίνει από το βοτρυοειδές σάρκωμα των παιδών, στο οποίο τα κυτταρικά στοιχεία παρουσιάζουν στιβαδωτή χαρακτηριστική κατανομή (cambium layer) και κακοήγη μορφολογία με ανάπτυξη ραβδομυοβλαστών. Στους κολπικούς πολύποδες τα πολυπύρρηνα στρωματικά κύτταρα είναι διάσπαρτα χωρίς μιτώσεις και χωρίς ιδιαίτερη υποεπιθηλιακή κατανομή<sup>9</sup>, στοιχεία σημαντικά για τη δ.δ. με τα σαρκώματα του κόλπου.

Μελέτη σε ινοβλαστικούς πολύποδες του κόλπου και του τραχήλου της μήτρας έχει αποδείξει ότι τα στρωματικά τους κύτταρα περικλείουν ορμονικούς υποδοχείς και είναι ειδικά ορμονο-ευαίσθητα στρωματικά στοιχεία με δυνατότητα διαφοροποίησης προς λείο μυϊκό ιστό<sup>10</sup>.

Άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι τα στρωματικά κύτταρα περιέχουν ενδοκυττάρια έγκλειστα πλούσια σε ακτίνη, τα οποία θεωρούνται ότι αποτελούν έκφραση της διαταραχής του μεταβολισμού των ινιδίων και μετατροπής τους σε υπερπλαστικά μυοϊνοβλαστικά κύτταρα<sup>11</sup>.

Στη δική μας μελέτη οι παρατηρήσεις μας συμφωνούν εν γένει με τα όσα αναφέρονται στη τρέχουσα διεθνή βιβλιογραφία, δεν παρέχουν όμως στοιχεία που να υποστηρίζουν την άποψη ότι τα άτυπα στρωματικά κύτταρα του επιφανειακού στρώματος του τραχήλου και των τραχηλικών και κολπικών πολυπόδων αποτε-

λούν ορμονο-εξαρτώμενα κύτταρα.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στο κατώτερο γεννητικό σύστημα του δή-  
λεος παρατηρείται εξειδικευμένο στρώμα υπό  
το επιθήλιο, πλούσιο σε ινοβλάστες, ελαστικές  
και δικτυωτές ίνες, με χαρακτηριστική διάταξη,  
από το οποίο πιθανότατα προέρχονται καλοή-  
γη νεοπλάσματα τούτου, ήτοι οι πολύποδες του  
κόλπου και του τραχήλου. Οι κολπικοί πολύ-  
ποδες ενίοτε παρουσιάζουν κυτταρική ατυπία  
και δημιουργείται πρόβλημα διαφορικής διά-  
γνωσης από τα κολπικά σαρκώματα.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Elliott GB, Elliott JD. Superficial stromal reactions of Lower Genital Tract. *Ach Pathol* 95:100-5, 1973.
2. Ostor AG, Fortune DW, Riley CB. Fibroepithelial polyps with atypical stromal cells of vulva and vagina. A report of 13 cases. *Int J Gynecol Pathol* 7:351-360, 1988.
3. Mucitelli DR, Charles EZ, Kraus FT. Vulvovaginal polyps. Histologic appearance. Ultrastructure, Immunohistochemical characteristics and clinicopathological correlations. *Int J Gynecol Pathol* 9:20-24, 1990.
4. Clement PB. Multinucleated stromal giant cells of the uterine cervix. *Arch Pathol Lab Med* 109:200-202, 1985.
5. Sternberg S. *Diagnostic Surgical Pathology*. Third Edition, pp. 2111-2203, 1999.
6. Metze K, Andrade LA. Atypical stromal giant cells of cervix uterinevidence of Schwann cell origin. *Pathol Res Pract* 187(8):1031-5, 1991.
7. Abdul-Karim FW, Cohen RE. Atypical stromal cells of lower female genital tract. *Histopathology* 17(3):249-53, 1990.
8. Compagno J, Hyans VJ, Lepore ML. Nasal polyposis with stromal atypia. Review of follow-up study of 14 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 100: 224-226, 1976.
9. Nucci MR, Young RH, Fletcher CD. Cellular pseudosarcomatous fibroepithelial stromal polyps of the lower female genital tract: an underrecognized lesion often misdiagnosed as sarcoma. *Am J Surg Pathol* 24(2):231-40, 2000.
10. Hartmann CA, Sperling M, Stein H. So-called fibroepithelial polyps of the vagina exhibiting an unusual but uniform antigen profile characterized by expression of desmin and steroid hormone receptors but no muscle specific actin or macrophage markers. *Am J Clin Pathol* 93(5):604-608, 1990.
11. Yusoff KL, Spagnolo DV, Digwood KI. Atypical cervical polyps with intracytoplasmic inclusions. *Pathology* 30(2):215-7, 1998.

### Corresponding author:

Ass. Prof. Kondis-Pafitis A.  
Head of the Dpt of Pathology  
Areteion Hospital,  
76, Vas. Sofias Ave.,  
115 28 Athens  
Greece  
Tel.: 210 7286150 / 210 6457205  
Fax: 210 7286150 / 210 6457206

### Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Δρ. Α. Κόνδη-Παφίτη,  
Επίκουρος Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Αθηνών  
Παθολογοανατομικό Εργαστήριο "Αρεταίειο" Νοσοκομείο,  
Βασ. Σοφίας 76,  
Τ.Κ. 11528 Αθήνα  
Τηλ.: 210 7286150 / 210 6457205  
Fax: 210 7286150 / 210 6457206