

## TUMOR DE CELULAS GRANULARES. A PROPOSITO DE UN CASO Y REVISION DE LITERATURA

*Dra. Margarita Oliver\**  
*Dra. Rita Pichardo\*\**  
*Dr. José Angulo\*\*\**  
*Dra. Marina Chopite\*\*\*\**

Oliver M, Pichardo R, Angulo J, Chopite M. **Tumor de células granulares. A propósito de un caso y revisión de literatura.** Derm Venez 1996; 34: 139-143

### RESUMEN

El tumor de células granulares es una neoplasia benigna de diferenciación distintiva a la microscopía de luz caracterizada por la presencia de células con citoplasma eosinofílico abundante y granular. Se presenta a un paciente masculino de 44 años con nódulo de tres años de evolución, que fue aumentando progresivamente de tamaño, asintomático, localizado sobre la pared torácica. A la exploración se evidencia un nódulo duro, oval, de 1,5 cm de diámetro, móvil, no adherido, no doloroso. El estudio histológico muestra lesión tumoral no encapsulada formada por células de gran tamaño dispuestas en cestas de abundante citoplasma ocupado por gránulos eosinofílicos y núcleos pequeños de localización central. El estudio inmunohistoquímico señala positividad para la S100 y enolasa. Se analiza y discute la controversia que ha despertado su histogénesis, en donde los diferentes y más actualizados estudios indican un origen a partir de las células nerviosas periféricas derivadas de la cresta neural, más que un origen de la célula de Schwann. Igualmente se analizan las características, clínicas, histológicas, inmunocitoquímicas y los diagnósticos diferenciales con los xantomas, la variante granular del carcinoma de células renales metastásico, el hibernoma, neoplasias sebáceas entre otras, así como se establecen las diferencias con el tumor gingival congénito de células granulares. Indicando como tratamiento de elección la escisión quirúrgica local conservadora.

### ABSTRACT

Granular cell tumors are benign neoplasms of distinctive differentiation when observed by light microscopy, which are characterized by the presence of cells with abundant granular eosinophilic cytoplasm. A 44-year-old male patient presented with a nodule of three years of evolution, which progressively increased in size, asymptomatic, localized on the chest wall. Exploration revealed a hard oval nodule, 1.5 cm. in diameter, mobile, nonadherent and painless. Histological study revealed a non-encapsulated tumorous lesion formed by large cells, organized in groupings of abundant cytoplasm containing eosinophilic granules and small, centrally located nuclei. Immunohistochemical study demonstrated the presence of S100 and enolase. The controversy concerning the histogenesis of these tumors is analyzed and discussed. The most recent studies suggest the origin from peripheral nerve cells derived from the neural crest, rather than Schwann cells. We also analyze the clinical, histological and immunohistochemical characteristics and differential diagnosis from xanthomas, the granular variant of metastatic renal cell carcinoma, hibernoma, and sebaceous neoplasms, among others. Differences from the congenital gingival granular cell tumor are established. The indicated treatment of choice is local conservative surgical excision.

### INTRODUCCION

El tumor de células granulares (TCG) es una neoplasia benigna de diferenciación neuroectodérmica

caracterizada por la proliferación de células grandes de apariencia benigna con un característico citoplasma granular.<sup>(1)</sup>

El TCG atrae gran interés debido a que no existe una contrapartida de célula normal conocida y su naturaleza neoplásica ha sido puesta en duda.

A través de la historia ha despertado gran controversia la histogénesis,

u origen celular, del TCG. El origen muscular, un concepto temprano propuesto por Abrikossoff en 1926 (partía de mioblastos en repuesta a trauma o inflamación) le dio su primer nombre como mioblastoma de células granulares. Otras teorías estudiando su histogénesis incluyen la teoría de la célula de almacenamiento (histiocitos que almacenan metabolitos, Azzopardi 1956), la teoría fibroblásti-

\* Adjunto del Servicio de Dermatopatología. Instituto de Biomedicina.

\*\* Residente del Postgrado de Dermatopatología UCV. Instituto de Biomedicina.

\*\*\* Residente del Postgrado de Dermatología. Instituto de Biomedicina.

\*\*\*\* Adjunto del Servicio de Dermatología. Instituto de Biomedicina.

ca (a partir de fibroblastos perineurales, Pearse 1950) y la teoría neurogénica (Bangle 1952), esta mantiene que la célula de origen es la célula de Schwann y es muy aceptada hoy en día; sin embargo, otros autores como Eversole y Sabes postulan que un solo tipo celular no es el responsable de la lesión y que tal vez varias células con potencial tipo histiocítico sean las células de origen. En vista de la controversia la Organización Mundial de la Salud ha propuesto el nombre de tumor de células granulares.<sup>(2,3,4,5)</sup>

El TCG generalmente se observa como un nódulo pequeño, pobremente circunscrito que puede ser solitario o múltiple y siempre presenta un curso clínico benigno.

Su incidencia varía según los diferentes autores estudiados. Vance y Hundson encuentra un caso por cada 346 muestras,<sup>(6)</sup> sin embargo es reportado como muy raro por otros, nuestro caso corresponde a la única lesión reportada en cinco años, entre 19.847 biopsias, lo que corresponde al 0,005%, por lo que el objetivo del presente artículo es el de describir el caso y revisar la literatura.

#### **CASO CLINICO**

Masculino, 44 años de edad, refiere desde 1992 aparición de lesión papular en pared torácica que fue aumentando progresivamente del tamaño, asintomática.

#### **Antecedentes personales no contributorios.**

Al examen físico, nódulo ovalado, de consistencia dura, color piel, de 1,5 cm de diámetro, liso, móvil, no adherido a planos profundos, localizado en región lateral izquierda del tórax, no doloroso a la exploración.

El diagnóstico al ingreso fue de nódulo cutáneo probable dermatofibroma.

Los exámenes complementarios estaban dentro de límites normales.

Se realizó extirpación quirúrgica de la lesión sin complicaciones.

En el estudio histológico se observa lesión tumoral no encapsulada formada por células de gran tamaño dispuesta en cestas y fascículos de abundante citoplasma claro con gránulos eosinofílicos, PAS positivos, diastasa resistentes y núcleos pequeños redondeados de localización central, separadas por finos haces de colágeno con fibroblastos. Hacia la periferia de la lesión se observa infiltrado inflamatorio en parches a predominio linfocitario.

El estudio inmunohistoquímico señala positividad para la proteína SI 00 y enolasa y negativo para CE Ay queratina.

#### **DISCUSION**

Los tumores de células granulares son un grupo de neoplasias llamadas así por su apariencia distintiva a la microscopía de luz, caracterizadas por la presencia de células con citoplasma eosinofílico, abundante y granular.<sup>(7)</sup>

El TCG fue previamente conocido como mioblastoma de células granulares, es un tumor benigno poco común de histogénesis muy discutida, el cual puede tener muchas localizaciones. Tiene predilección por ubicarse en la cavidad oral, especialmente en la lengua, y en piel y tejido subcutáneo.

Predomina en raza negra y en mujeres (aproximadamente dos veces más común en mujeres que en hombres). Los casos familiares son raros. La edad promedio de presentación, como el caso de nuestro paciente está entre los 40 y 50 años, pero puede aparecer en niños.<sup>(1)</sup>

El TCG raramente es diagnosticado antes del examen microscópico de

a muestra escindida y en muchos casos en un hallazgo incidental durante un examen físico rutinario por alguna otra causa. Muchas lesiones se manifiestan como un nódulo no doloroso solitario localizado en la dermis o el tejido celular subcutáneo y menos frecuentemente en la submucosa, músculo liso o estriado. Puede aparecer virtualmente en cualquier parte, en la experiencia de Enzinger y Weiss<sup>(6)</sup> son más comunes en la lengua, seguidos por caras anterior y posterior del tórax (como en el caso de nuestro paciente) y miembros superiores. Menor número de casos se localizan sobre cuello, mamas y miembros inferiores. También se encuentran en los órganos internos, particularmente laringe, bronquios, estómago y ductos biliares, vulva y región anogenital, usualmente los nódulos son menores de 3 cm.

Los tumores son múltiples en cerca del 10% al 15% de los casos, en ocasiones asociados a tumores de células granulares con localizaciones viscerales, subcutis y submucosa. Las lesiones múltiples pueden aparecer en forma sincrónica o en el período de años. No se ha observado aumento en la incidencia familiar.

Desde el punto de vista histológico las lesiones tempranas aparecen como pequeñas colecciones de células tipo epitelioides prominentes conteniendo un núcleo redondeado central, uniforme y un característico citoplasma granular rosado dispuestas alrededor de pequeñas terminaciones nerviosas dérmicas. Esta distribución perineural es distintiva de lesiones tempranas e indica una derivación de célula de Schwann. Con el tiempo el tumor es no encapsulado y compuesto de células grandes, dispuestas en fascículos, poliédricas con núcleo pequeño, central, hiper cromático y abundantes gránulos citoplasmáticos

eosinofílicos. Los tumores dérmicos frecuentemente se extienden al subcutis. Las células infiltran entre los haces de colágeno y los desplazan. Rodean los apéndices, pero pueden extenderse en el músculo pilo erector. Los bordes citoplasmáticos no son siempre distintivos. Los gránulos citoplasmáticos son PAS positivos diastasa resistente. Los núcleos contienen dos nucleolos. La elastosis es común.

El epitelio frecuentemente muestra hiperplasia pseudocarcinomatosa, la cual ha sido reportado puede provocar error el diagnóstico, si la biopsia es muy superficial confundiendo con un carcinoma espinocelular bien diferenciado.<sup>(6,8,9)</sup> En el caso reportado por Vance y Hudson la lesión fue interpretada como carcinoma laríngeo y tratado con laringectomía.<sup>(6)</sup>

Los estudios inmunohistoquímicos han dado resultados conflictivos. El tumor de células granulares usualmente muestra positividad difusa para la proteína 5100, enolasa neuron específica y vimentina, los cuales son expresión de su naturaleza neuroectodérmica,<sup>(4,8,10-14)</sup> así como positividad para KP1 y PG-M1 expresión de su actividad fagocítica.<sup>(12,14)</sup> Otros marcadores presentes reportados son la proteína básica de mielina, cathepsina B (revela autodigestión de mielina) y 1 -antiquimotripsina. El tumor de células granulares es negativo para la mioglobina y para la proteína ácida fibrilar glial. Algunos reportes han sugerido la presencia de antígeno carcinoembrionario (CEA) pero parece ser un falso positivo, debido a la presencia de antígenos relacionados en las células tumorales. Las células son también esterasa y fosfatasa ácida positivas.

Así, vemos que los recientes estudios inmunohistoquímicos han sido interpretados como indicativos de un origen a partir de "las células nervio

sas periféricas derivadas de la cresta neural" mas que un origen de la célula de Schwann como previamente se pensó.<sup>(15,16,17)</sup>

Aunque la gran mayoría de TCG son benignos, existen variantes malignas extremadamente raras, del 1 al 3% de todos los tumores de células granulares adquiridos. Muy pocos han sido reportados en piel, pueden metastaziar a los ganglios linfáticos regionales. No hay criterios bien definidos para malignidad. Tamaños tumorales mayores de 5 cm, invasión vascular y rápido crecimiento son indicadores importantes de comportamiento maligno. Las mitosis pueden, pero no necesariamente estar presentes, pero están invariablemente ausentes en las variantes benignas.<sup>(7,8,12)</sup> Las variantes indiferenciales pueden ser confundidas con sarcomas de partes bandas.

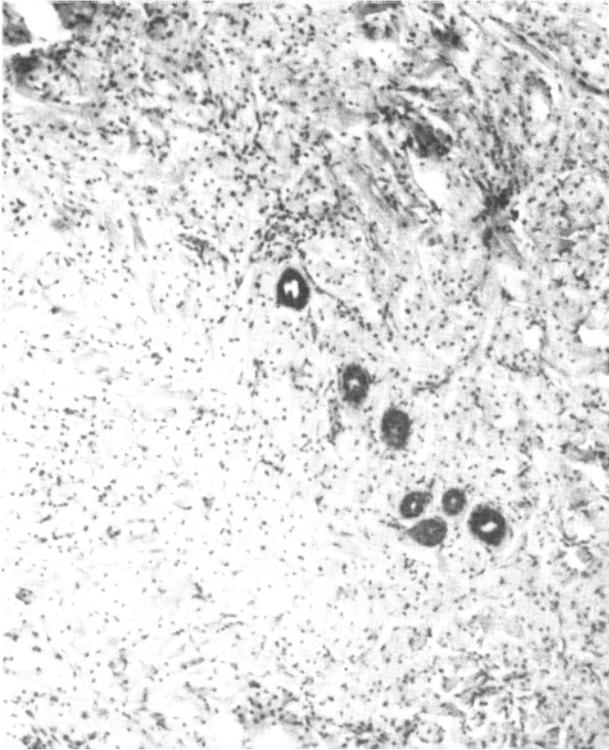
En el diagnóstico diferencial, en etapas tempranas pueden ser confundidos con **xantomas**, sin embargo, el TCG presenta gránulos citoplasmáticos distintivos que son PAS positivo, mientras que los xantomas contienen vacuolas, las cuales limitan el núcleo celular provocando formación de ondas en el contorno de la membrana nuclear. Las células xantomatosas no se disponen selectivamente en grupos alrededor de las pequeñas terminaciones nerviosas. La **variante granular del carcinoma de células renales metastásico** puede en ocasiones semejar el TCG de la piel, ya que el carcinoma de células renales en raras ocasiones muestra una apariencia citológica benigna, la atipia nuclear, las mitosis, la tendencia abortiva a formar ductos y las áreas de células claras generalmente imparten una heterogeneidad celular no característica del TCG. Además el carcinoma de células renales metastásico es generalmente muy vascularizado. Otros diagnósti-

cos diferenciales incluyen el hibernoma, neoplasias sebáceas, hidradenoma de células claras, siringoma de células claras, fibroacantoma atípico y melonoma maligno de células balónicas.<sup>(18)</sup> Finalmente es importante señalar que los cambios granulares en las células no son enteramente específicos del TCG ya que pueden ser vistos como cambios presumiblemente degenerativos en otros tumores, ej. En el carcinoma de células basales.<sup>(1,7,8,15)</sup>

En los estudios ultraestructurales, las células tumorales están rodeadas por la lámina basal. El citoplasma contiene numerosos gránulos de diferentes tamaños y formas, la mayoría son fagolisosomas, los otros constituyen agregados de membrana laminada similar a los cuerpos de mielina. Han sido reportados microtúbulos y microfilamentos. Las células individuales pueden estar limitadas por la membrana basal) y elaborar extensiones citoplasmáticas como axones (evidencia de diferenciación neural). Los cuerpos angulados pueden ser encontrados en tumores adquiridos, y en ocasiones ellos también se encuentran en fibroblastos satélites.<sup>(4,7,8,17)</sup>

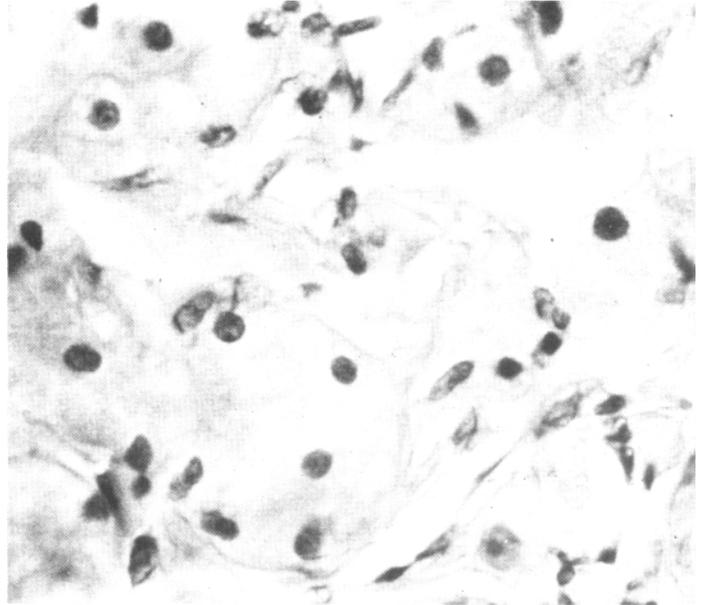
El tumor gingival congénito de células granulares, también conocido como épulis congénito, mioblastoma de células granulares congénito y fibroblastoma de células granulares ha sido aplicado a una variante de tumor de células granulares que es indistinguible en su estructura y tinción pero ocurre exclusivamente en niños al nacimiento o inmediatamente después. Aparecen ligeras diferencias en los estudios ultraestructurales e inmunohistoquímicos, como falta de cuerpos angulares en la ultraestructura de las células que forman el tumor y los estudios inmunohistoquímicos demuestran ausencia de proteína 5-100. Estas observaciones sugieren que el

**FIGURA 1**



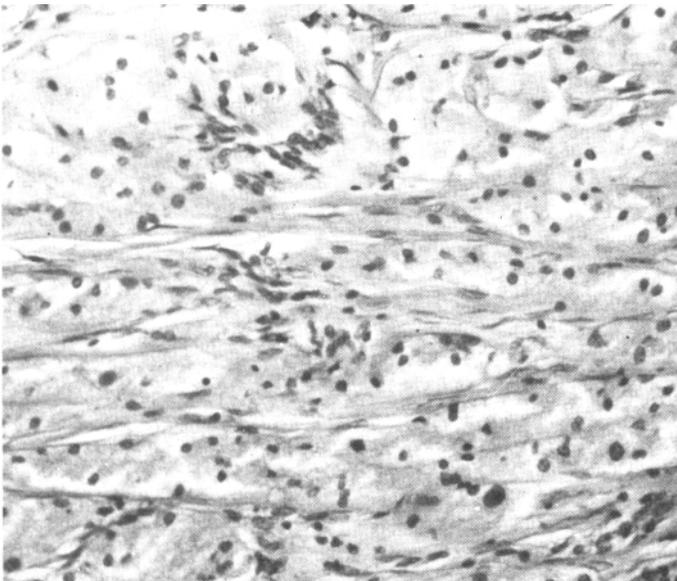
**Tumor de células granulares. La lesión no encapsulada, ocupa toda la dermis y alcanza el tejido celular subcutáneo, rodeando las estructuras anexiales (H&E 97,5X).**

**FIGURA 2**



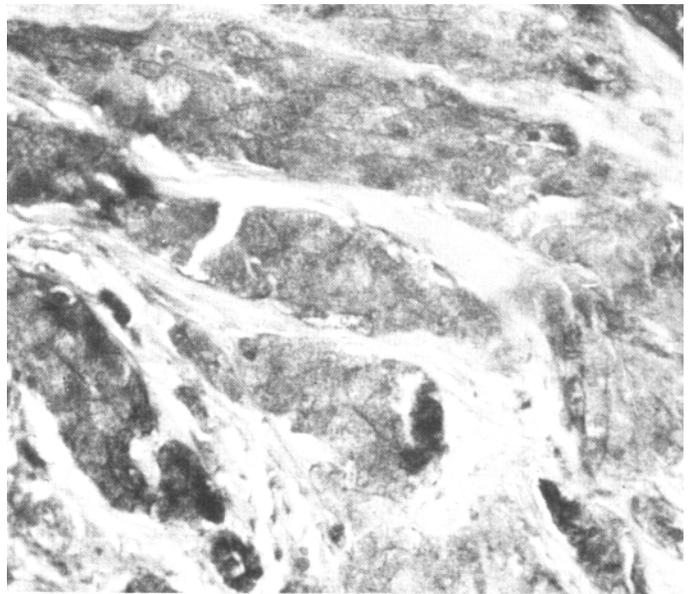
**Tumor de células granulares. Area tumoral formada por células poligonales con citoplasma granular y núcleos picnóticos. (H&E 600X).**

**FIGURA 3**



**Tumor de células granulares. Nidos de células granulares separadas por heces de colágeno maduro.**

**FIGURA 4**



**Tumor de células granulares mostrando positividad a la inmunotinción para enolasa.**

tumor gingival congénito tiene histogénesis diferente al tumor de células granulares y la exacta naturaleza de su condición no está aún clara, se considera que, más que derivar de células nerviosas podría originarse en los pericitos o en una célula relacionada con potencial de diferenciación a músculo liso. El tumor gingival de células granulares congénito aparece en la encía (por lo general anterior) en recién nacidos como una masa no inflamada que puede ser pediculada o de base amplia. Afecta la encía maxilar con mayor frecuencia que la mandibular y más en mujeres que en hombres. No presenta recurrencia y puede remitir de manera espontánea (Tabla I).<sup>(8,19)</sup>

En general el TCG es exitosamente tratado por escisión local conservadora y las recurrencias son extremadamente bajas. En caso de recurrencias se ha usado radioterapia como adjuvante especialmente en aquellos casos en donde la escisión quirúrgica extensa puede producir morbilidad inaceptable.<sup>(20,21)</sup>

#### BIBLIOGRAFIA:

1. Murphy G., Elder D. Non melanocytic tumors of the skin. AFIP. Wahshington 1991; 246-8.
2. Fisher ER, Wechsler H: granular cell myoblastoma a misnomer: EM and histochemical evidence concernig its Schwann cell derivation and nature (granular cell schwannoma). (Cancer 15:936;1962.
3. Peterson L., Granular cell tumor. Oral Surg 1974; 37: 728-35

4. Buley Y., Gatter K., Kelly P., Heryet A., Millard P. Granular cell tumours revisited. An immunohistological and ultrastructural study. Histopathology 1988; 12: 263-74.
5. Planas-Giron G. Histogénesis del tumor de células granulares. Arch Hosp. Vargas 1984; XXVI: 9-24.
6. Vance S, Hudson R. Granular cell myoblastoma. Am J. Clin. Pathol. 1969; 52: 208-211.
7. Requena L., Sangueza O. Benign neoplasms with neural differentiation: a review. 1995; 17 (10): 75-96.
8. Ezinger F. M., Weiss S. W. Soft tissue tumors. 3ed. Mosby St. Louis. 31: 864-75; 1995.
9. Wolber RA., Talerman A., Wildinson EJ., Clement PB. Vulvar granular cell tumors with pseudocarcinomatous hyperplasia: a compárative analysis with well-differentiated squamous carcinoma. Int J. Gynecol Pathol 1991; 10: 59-66.
10. Stefansson K, Wollmann RL. S-100 Protein in Granular cell tumors. Cancer 1982; 49: 1.834-8.
11. Regezi J., Zarbo RJ., Courtney RM., Crissman ID. Immunoreactivity of granular cell lesions of skin, mucosa and jaw. Cancer 1989; 64: 1.455-60.
12. Cavaliere A, Sidoni A, Ferry Y., Falini B. Granular cell tumor an immunohistochemical study. Tumor; 1994; 80: 224-8.
13. Mazur MT, Shultz JJ., Myers JL. Granular cell tumor. Immunohistochemical analysis of 21 benign tumors and one malignant tumor. Arch pathol Lab. Med. 1990; 114: 692-6.
14. Kurtin PJ., Bonin DM. Immunohistochemical demonstration of the lysosome associated glycoprotein CD68 (KP-1) in granular cell tumors and schwannomas. Hum Pathol 1994; 25:1.172-8.
15. Weedon D., The skin. Churchill Livingstone London 1 ed. 1992; 37: 930-2.
16. Buley ID., Gatter KC., Kelly PMA., et al. Granular cell tumor revisited. An immunohistological and ultrastructural study. Histopathology 1988; 12: 263-74.
17. Penneys NS., Adachi K., Ziegels-Weissman, Nadjj M. Granular cell tumors of the skin contain myelin basic protein. Arch Pathyol Lab. Med. 1983; 107-302-3.
18. Kao GF., Helwig EB., Graham JH. Balloon cell malignant melanoma of the skin. A clinicopathologic study of 34 cases with histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural observations. Cancer; 1992; 69: 2.942-52.
19. Regezi JA., Sciubba FJ. Patología bucal. Interamericana-McGraw Hill. Mexico. 1 ed. 1991; 7: 217-21.
20. Rook A., Wilkinson DS., Ebling FJG., Chamption RH., Burton. Textbook of Dermatology. Blackwell Scientific publications. Oxford. 4de. 1986: 2.475.
21. Rosenthal SA., Livolsi VA., Turrisi AT. Adjuvant radiotherapy for recurrent granular cell tumor. Cancer 1990; 65: 897-900.

**TABLA 1**

**COMPARACION ENTRE EL TUMOR DE CELULAS GRANULARES Y EL TUMOR GINGIVAL CONGENITO DE CELULAS GRANULARES**

Características	Tumor de células granulares	Tumor gingival congénito de cél. granulares
Edad	cualquiera	Lactantes
Sexo	Mujeres > hombres	Mujeres > hombres
Localización	Mucosas, piel y otras	Sólo encías
<b>Microscopía de luz</b>		
- Células granulares	si	si
- hiperplasia pseudocarcinomatosa	si	No
<b>Ultraestructura</b>		
- Vacuolas autofágicas	si	si
- Cuerpos angulares	si	No
- Características de músculo liso	No	si
<b>Inmunohistoquímica</b>		
- S100	Positiva	Negativa
- Antígeno carcinoembrionario	Positiva	Positiva
- HLA-DR	Positiva	Positiva
- Antiquimiotripsina	Negativa	Negativa
- Actina muscular	Negativa	Negativa