

TUMOR CUTÁNEO DE CÉLULAS GRANULARES. DESCRIPCIÓN DE TRES CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

CUTANEOUS GRANULAR CELL TUMOR. REPORT OF THREE CASES
AND REVIEW OF THE LITERATURE

GUZ Z KOMÓREK ZIARNISTYCH. RAPORT TRZECH PRZYPADKÓW I
PRZEGLĄD PIŚMIENICTWA

Beatriz Di Martino Ortiz¹, Ana Soskin Reidman²

¹*Cátedra de Dermatología. Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción. Paraguay*

²*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Nacional, Itauguá, Paraguay*

Corresponding author: Dr. Beatriz Di Martino Ortiz beatrizdimartino@gmail.com

Our Dermatol Online. 2012; 3(1): 46-51

Date of submission: 31.10.2011 / acceptance: 05.12.2011

Conflicts of interest: None

Resumen

El tumor de células granulares (TCG) 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 presentan tres casos clínicos donde el estudio histológico muestra una lesión tumoral no encapsulada formada por células de gran tamaño de abundante citoplasma ocupado por gránulos eosinofílicos y núcleos de localización central en todos los casos. Se realiza estudio inmunohistoquímico en uno de los casos que señala positividad para S100. Se indica como tratamiento la escisión quirúrgica local conservadora.

Abstract

Granular cell tumors (GCT) are benign neoplasms of distinctive differentiation when observed by light microscopy, which are characterized by the presence of cells with abundant granular eosinophilic cytoplasm. We present three clinical cases where 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 was performed in one case and demonstrated the presence of S100. The indicated treatment was local conservative surgical excision.

Streszczenie

Guzy z komórek ziarnistych (GKZ) są łagodnymi nowotworami wykazującymi charakterystyczne zróżnicowanie gdy obserwowane są w mikroskopie świetlnym, charakteryzują się obecnością komórek z obfitą, ziarnistą, eozynofilową cytoplazmą. Prezentujemy trzy przypadki kliniczne, u których badanie histologiczne wykazało nieotorbione, nowotworowe zmiany z dużych komórek, zorganizowane w grupy obfitej cytoplazmy, zawierające granulki eozynofilowe i małe, położone w centrum jądra. Badanie immunohistochemiczne przeprowadzono w jednym przypadku i wykazało ono obecność S100. Zalecanym leczeniem było zachowawcze chirurgiczne usunięcie zmiany.

Palabras clave: tumor de células granulares; tumor de Abrikosoff; cuerpos pústulo-ovoides de Milian; tumor cutáneo neural

Key words: granular cell tumour; Abrikosoff tumour; pustulo-ovoid bodies of Milian; cutaneous neural tumor

Słowa kluczowe: guz z komórek ziarnistych; guz Abrikosoffa; ciała Miliana; guz skórno-nerwowy

Introducción

El TCG es una neoplasia benigna rara. Atrae gran interés debido a que no existe una contrapartida de célula normal conocida [1]. Fue descrito en 1926 por Abrikosoff, quien nombró a este tumor “mioblastoma de células granulares”, debido a que pensó que derivaba

de células musculares (mioblastos en respuesta a trauma o inflamación). Si bien se han sugerido hipótesis diversas sobre su origen (histiocitos que almacenan metabolitos, fibroblastos perineurales, etc.) en el año 1962 Fisher y Wechsler, con la microscopía electrónica, demostraron que este tumor surge de la diferenciación de la célula de

Schwann y es esta hipótesis la aceptada en la actualidad. Su incidencia es variable y si bien para algunos autores es una neoplasia común es rara vez reportado por otros.

Casos Clínicos

Caso 1:

Escolar, masculino, 11 años, con lesión nodular sobre-elevada en la espalda de 6 meses de evolución levemente pruriginosa, no dolorosa, que crece progresivamente. Proviene de medio urbano del Paraguay (zona no endémica para Leishmanias). Sin antecedentes personales o familiares de interés.

Examen físico: lesión nodular sobre-elevada en región escapular derecha, bordes bien definidos, límites netos, levemente eritematosa, con depresión central cubierta por costra queratinosa, de 1.5 cm. de eje mayor (Fig. 1A), móvil, no dolorosa y no adherida a planos profundos. Resto del examen físico normal.

Auxiliares del diagnóstico: IDR de Montenegro e IFI para Leishmanias negativas. HMG con leve anemia. Resto de los parámetros hematológicos normales.

Se realiza extirpación quirúrgica de la lesión en cuña de 3 X 2.5 x 1.5 cm., centrada por una lesión nodular sobre-elevada de 1.5 cm. de diámetro mayor, con buenos márgenes de seguridad, sin complicaciones.

Se remite la pieza de resección quirúrgica a anatomía patológica.

Anatomía Patológica: Formación nodular que asienta en dermis, bien delimitada no encapsulada, de coloración amarilla, sólida, homogénea (Fig. 1B). Histológicamente se trata de una proliferación celular que ocupa la dermis en su totalidad hasta el límite con la hipodermis, bien delimitada no encapsulada, constituida por células de amplios citoplasmas eosinófilos ocupados por gránulos PAS positivos (Fig. 2A), entre los que se observan otros de mayor tamaño (1-10/10HPF) rodeados de halo claro (cuerpos pústulo ovoides de Milian-POBM). Núcleos centralmente dispuestos de pequeña a mediana talla, no atípicos, entre hiper cromáticos a vesiculosos. No se observa pleomorfismo nuclear, ni siquiera focal. No se observan figuras de mitosis. La tumoración no infiltra planos profundos. No se observan áreas de necrosis ni afectación anexial. La epidermis muestra hiperplasia epitelial pseudoepiteliomatosa (Fig. 2B).

Estudios inmunohistoquímicos: S100+ (citoplasmática y nuclear), CD68+, HMB45- (Fig. 3).

Diagnóstico final: tumor cutáneo de células granulares.

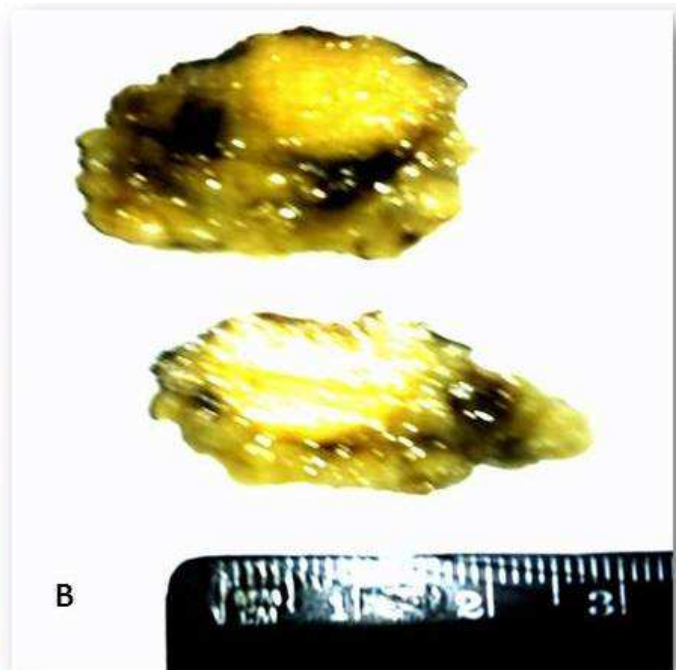
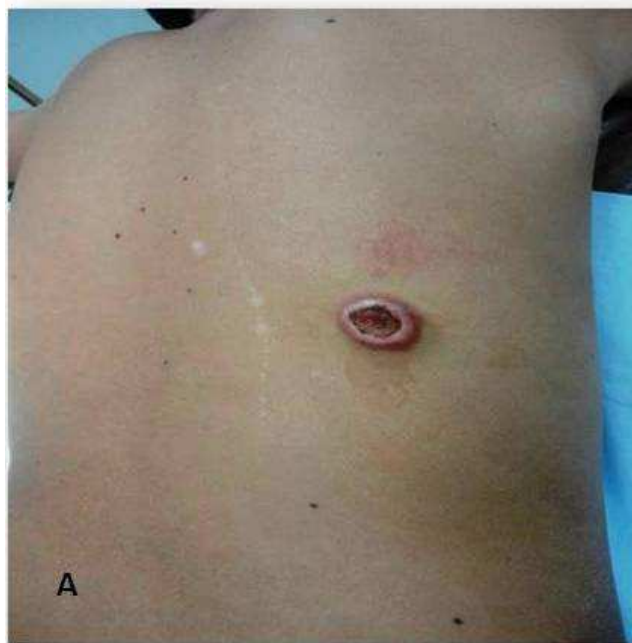
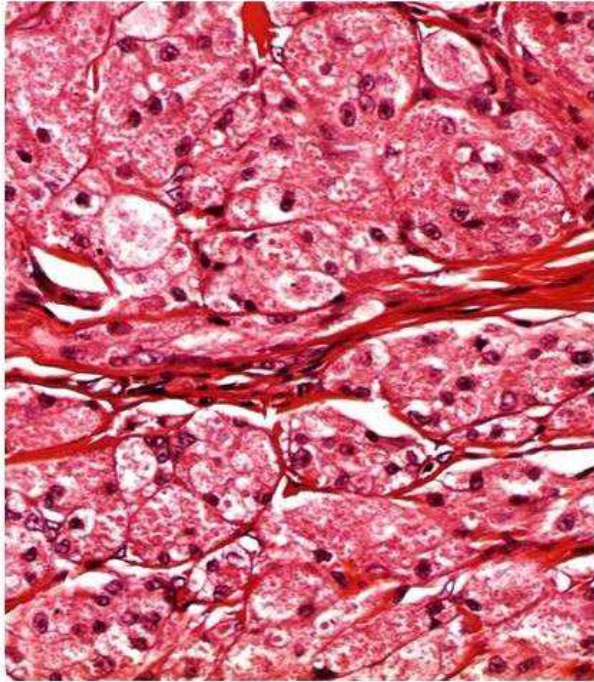
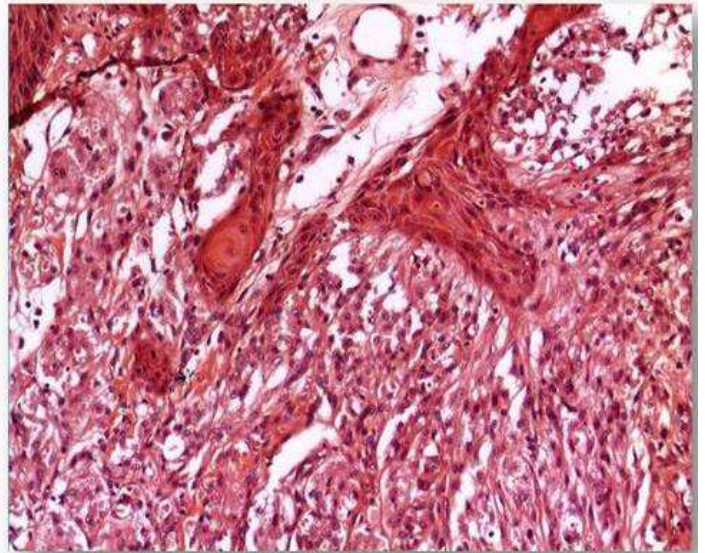


Figura 1. Caso 1. A. Clínica. Lesión nodular sobre-elevada en región escapular derecha, bordes bien definidos, límites netos, levemente eritematosa, con depresión central cubierta por costra queratinosa, de 1.5 cm. de eje mayor. **B. Macroscopía.** Formación nodular que asienta en dermis, bien delimitada no encapsulada, de coloración amarilla, sólida, homogénea, sin áreas de necrosis, hemorragia o degeneración quística

Figure 1. Case 1. A. Clinic. Nodular lesion in the right scapular region, well-defined borders, net limits, slightly erythematous with central depression covered by keratinous crusts, 1.5 cm. major axis. **B. Macroscopy.** shows a well-circumscribed non-encapsulated lesion, sits in dermis, yellow-colored, solid, homogeneous without areas of necrosis, hemorrhage or cystic degeneration



A



B

Figura 2. Caso 1. Histopatología. A. Proliferación celular que ocupa la dermis en su totalidad hasta el límite con la hipodermis, bien delimitada no encapsulada, constituida por células de amplios citoplasmas eosinófilos ocupados por pequeños gránulos, entre los que se observan otros de mayor tamaño (al menos 2/CGA) rodeados de halo claro (cuerpos pústulo ovoides de Milian). B. Hiperplasia epitelial pseudoepiteliomatosa de la epidermis

Figure 2. Case 1. Histopathology. A. Proliferation in full dermis, well-circumscribed non-encapsulated composed of large eosinophilic cytoplasm filled cells, small granules and larger ones (at least 2/CGA) surrounded by a clear halo (POBM). B. Pseudoepitheliomatous epithelial hyperplasia of the epidermis

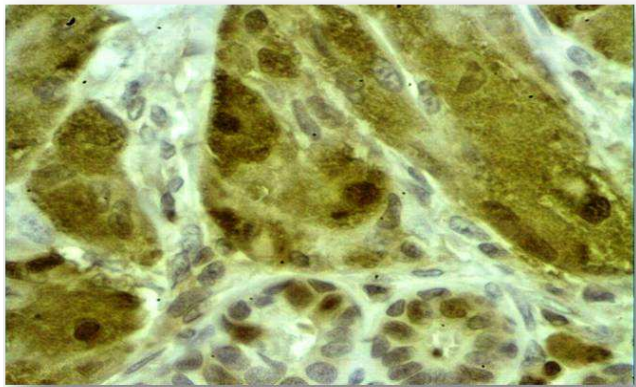


Figura 3. Caso 1. Inmunohistoquímica. Positividad para S100 en células tumorales

Figure 3. Case 1. Immunohistochemical stain. Positivity for S100 in tumor cells

Caso 2:

Mujer, 32 años de edad, con lesión nodular sobre-elevada en cuero cabelludo, asintomática, se desconoce el tiempo de evolución. Proviene de medio rural del Paraguay.

Anatomía Patológica: Se remite resección cutánea en forma de cuña que mide 2.6 x 1.8 x 1 cm. de ejes mayores centrada por una formación nodular sobre-elevada de 1.5 cm. de diámetro. Histopatológicamente se trata de una lesión que asienta en dermis, bien delimitada no encapsulada, constituida por células de amplios citoplasmas eosinófilos (Fig. 4A) ocupados por gránulos PAS positivos (Fig. 4B), con <10/10HPF POBM. Núcleos centralmente dispuestos de pequeña a mediana talla, no atípicos, entre hiper cromáticos a vesiculosos. No se observa pleomorfismo nuclear, ni siquiera focal. No se observan figuras de mitosis. La tumoración no infiltra planos profundos. No se observan áreas de necrosis ni afectación anexial. La epidermis muestra hiperplasia epitelial pseudoepiteliomatosa.

Diagnóstico final: tumor cutáneo de células granulares.

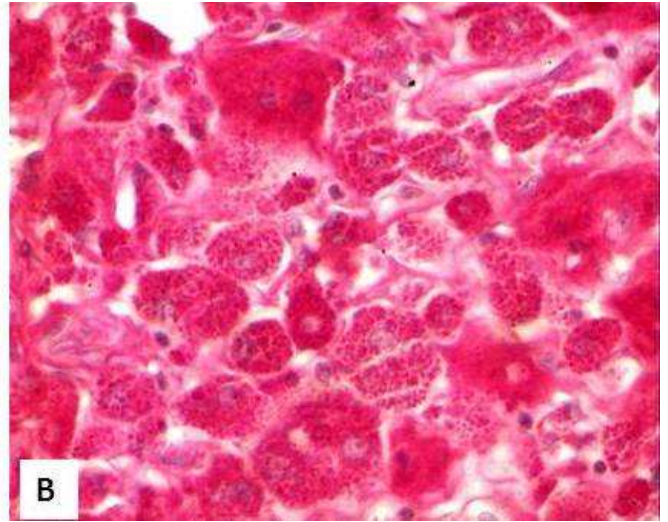
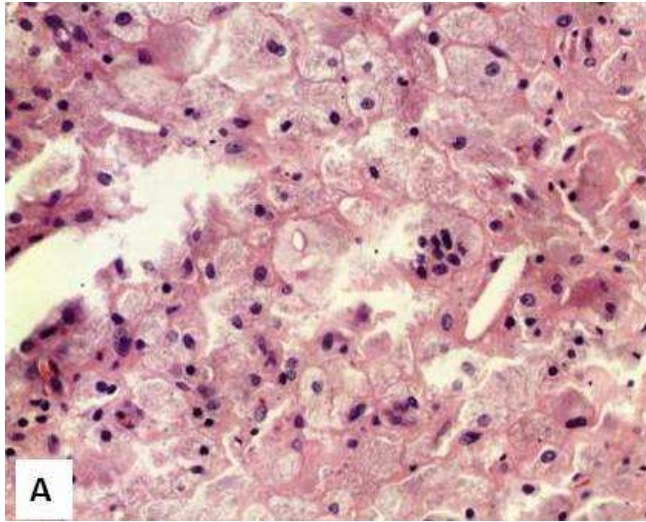


Figura 4. Caso 2. Histopatología. A. Proliferación de células granulares en dermis reticular. B. Coloración de PAS + en gránulos intracitoplasmáticos

Figure 4. Case 2. Histopathology. A. Proliferation of granule cells in reticular dermis. B. PAS staining of intracytoplasmic granules

Caso 3:

Mujer, 46 años de edad, proveniente del área rural del Paraguay con lesión nodular en región vulvar, labio mayor, que se desconoce el tiempo de evolución.

Anatomía Patológica: Se recibe una resección cutánea con forma de cuña que mide 2.8 x 1.5 x 0.7 cm, de ejes mayores, con una lesión central de 1.3 cm de diámetro, de color blanquecino amarillento. Microscópicamente se observa una lesión dérmica, bien delimitada, pero no encapsulada, constituida por grupos de células dispuestos entre haces gruesos de fibras de colágeno (Fig. 5). Las células muestran citoplasma amplio, eosinófilo con gránulos PAS positivos, con <10/10HPF POBM. Los núcleos son centrales, pequeños, vesiculosos, sin atipias. No se observan figuras mitóticas. La epidermis no muestra hiperplasia epitelial pseudoepiteliomatosa (Fig. 6).

Diagnóstico final: tumor cutáneo de células granulares

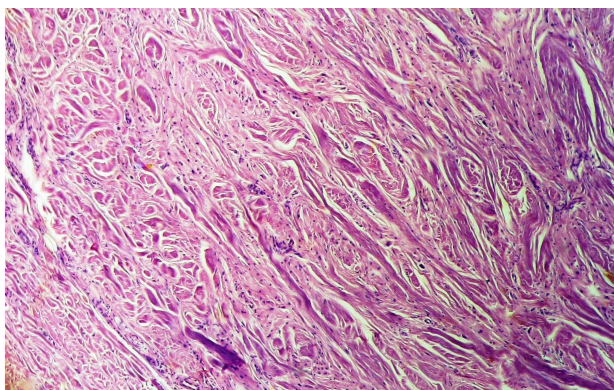


Figura 5. Caso 3. Histopatología. Proliferación de células granulares entre los haces gruesos de colágeno

Figure 5. Case 3. Histopathology. Granule cell proliferation between thick collagen bundles

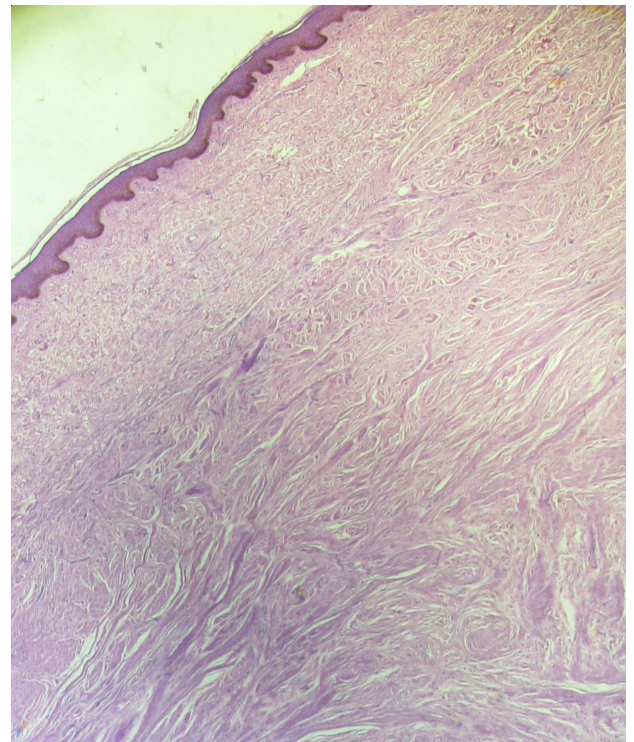


Figura 6. Caso 3. Histopatología. Ausencia de hiperplasia epitelial pseudoepiteliomatosa

Figure 6. Case 3. Histopathology. Absence of epithelial hyperplasia pseudoepitheliomatous

El resumen general de hallazgos clínico-patológicos se muestra en la tabla I.

Caso	Edad (años)	Sexo	Localización	Delimitación	Nivel de afectación	POBM (10/HPF)	PEH	Citología	Mitosis	S100
1	11	V	Espalda	Si	Dermis reticular	1-10	Si	No atipia	No	+
2	32	M	Cuero cabelludo	Si	Dermis reticular	<10	Si	No atipia	No	ND
3	46	M	Vulva	Si	Dermis reticular	<10	No	No atipia	No	ND

Tabla I. Características clínico-patológicas de los pacientes examinados

Table I. Clinical and pathological characteristics of the patients examined

Abreviaturas: V: varón; M: mujer; POBM: cuerpos pústulo ovoides de Milian; HPF: campo microscópico de gran aumento; PEH: hiperplasia epitelial pseudoepiteliomatosa; ND: no determinado.

Conclusiones

El tumor de células granulares (TCG) es una neoplasia benigna rara, comúnmente de la cavidad oral de adultos.

Se han descrito casos en niños y formas congénitas. Los casos familiares son raros.

La edad promedio de presentación, está entre los 20 y 40 años. Los reportes en niños son extremadamente raros (0.017-0.029%) [2,3]. Es más común en mujeres [1-4].

Su naturaleza neoplásica y su origen han sido puestos en duda. Hoy existe certeza de que se trata de una lesión tumoral que se origina en la célula de Schwann. El perfil inmunohistoquímico confirma esta observación ya que son células fuertemente positivas para S100 [5]. Aunque los TCG neurales expresan S100 existe un grupo de TCG no neurales descritos por Philip LeBoit y cols [5,7], que son S100 negativos y presentan morfología polipoide. Los mismos se designan como *tumores polipoides primitivos o tumores de células granulares no neurales*, que se caracterizan por los siguientes rasgos: estructura polipoide, tienen afectación de dermis superficial, collarite epidérmico, buena delimitación, mínima o ninguna hiperplasia epitelial pseudoepiteliomatosa, atipia citológica y actividad mitótica incrementada y son S100 negativos. Sin embargo estos tumores son benignos y tienen un buen pronóstico.

Tienen predilección por ubicarse en la cavidad oral, especialmente en lengua, y en piel y tejido subcutáneo. Se describen en las paredes anterior y posterior del tórax, miembros superiores, mama y miembros inferiores [4,8,9].

Clínicamente son nódulos solitarios. Se describen forman múltiples (hasta en 25% de casos). Las presentaciones múltiples en la infancia se han descrito en asociación con síndromes polimalformativos, síndrome de Noonan, neurofibromatosis, etc [2]. Las lesiones son móviles, no dolorosas, aunque a veces se presenta un leve prurito [4]. Los nódulos están localizados en dermis o tejido celular subcutáneo, y menos frecuentemente en mucosa, músculo liso o estriado. Las localizaciones viscerales más frecuentes son el aparato respiratorio (laringe, bronquios), tracto digestivo (estómago, ductos biliares), vulva y región anogenital.

Desde el punto de vista anatomopatológico son masas cutáneas o subcutáneas nodulares no encapsuladas, con engrosamiento verrugoso de la superficie epidérmica y de corte amarillento y que microscópicamente presentan nidos, cordones o fascículos, de células con citoplasma

finamente granular PAS+, núcleos redondos, pequeños, hiper cromáticos a vesiculosos. Recientemente se han descrito los *cuerpos pústulo ovoides de Milian* (POBM) [10] que son gránulos intracitoplasmáticos eosinófilos más grandes (de 4-5µm), redondeados, rodeados de un halo claro pero su significado y frecuencia en este tumor están poco claros. Se cree que su número se incrementa con la edad de la lesión. Existen pocos estudios histológicos que documenten su frecuencia en los TCG [10].

En este estudio medimos la frecuencia de POBM dentro del tumor basándonos en las observaciones de Epstein y cols [10], contándolos en 10 campos microscópicos de gran aumento (10HPF) y dividiéndolos en las siguientes categorías: <10, entre 10-30, entre 30-50 y >50. Los mismos están presentes en el 100% de los TCG y su frecuencia es en alto porcentaje de casos es >10/10HPF. Representan la heterogeneidad de los lisosomas dando la apariencia de gránulos grandes que se desprenden del citoplasma y son fácilmente reconocibles como componentes del TCG.

La epidermis que tapiza estos tumores muestra hiperplasia epitelial pseudoepiteliomatosa (PEH) de manera muy frecuente y puede ser tan extensa que simula una verruga o un CEC bien diferenciado, sobre todo cuando la resección ha sido superficial e insuficiente [4]. Se describe afectación de la unión dermo-epidérmica lo que puede simular una neoplasia melanocítica. La inmunomarcación juega aquí un rol muy importante, ya que tanto el melanoma como el TCG serán S100+, pero el TCG es negativo para HMB45 [11]. En cuanto al inmunofenotipo los TCG neurales expresan marcadores neurales (proteína S100, ENS, laminina, calretinina, inhibina, CD57, etc.) e histiocíticos (CD68, α-1-AT). Las células tumorales son positivas para vimentina y negativas para GFAP, marcadores epiteliales así como para RE y RP. La positividad para CD68 es atribuida a la acumulación citoplasmática de lisosomas y no refleja naturaleza histiocítica de la proliferación. El Ki-67 es positivo en el 10% de estos tumores y su positividad es un factor pronóstico predictivo individual de curso desfavorable [5].

La recurrencia local es común por resección incompleta. Las variantes malignas son raras (1-2%), agresivas y suelen tener numerosas recidivas locales antes de la propagación a distancia. Su pronóstico es pobre, con metástasis en 2 años (promedio entre 3-37 meses) y 60% de mortalidad en 3 años. Las metástasis afectan a

ganglios, hígado, pulmón y hueso. No se han descrito variantes malignas en niños.

Por la posibilidad de recurrencia y la superposición morfológica entre formas benignas y malignas, se recomienda la extirpación completa.

Los tumores con un tamaño tumoral >4 cm., infiltración en estructuras vecinas, localización en planos profundos, velocidad de crecimiento elevada, rápida recurrencia, necrosis, mitosis >5/10 CGA, núcleo vesicular con nucléolo prominente, pleomorfismo marcado, y tendencia a formas fusiformes, deben ser denominados *tumores con probable potencial maligno*, ya que el diagnóstico de certeza de malignidad solo se realiza cuando aparecen lesiones a distancia con igual histología al tumor primario (metástasis). Las lesiones con estas características atípicas necesitan estudio por imagen (TAC y/o RMN) para detectar metástasis ocultas [8]. La invasión vascular no se ha descrito como un hallazgo histopatológico en formas potencialmente malignas o malignas, de hecho, su hallazgo puede ser demostrado como un fenómeno común en formas benignas [13].

El diagnóstico diferencial debe realizarse con xantomas, la variante granular del carcinoma de células renales metastásico, hibernoma, neoplasias sebáceas, hidradenoma de células claras, siringoma de células

claras, fibroxantoma atípico y melanoma maligno de células balónicas.

Los cambios granulares en las células no son enteramente específicos del TCG ya que pueden ser vistos como cambios degenerativos en otros tumores (CBC, fibroxantoma atípico, dermatofibroma, nevus melanocítico, rabdomioma, etc.) pero estos hallazgos afectarán solo a parte del tumor. Los cambios reactivos asociados a heridas quirúrgicas también pueden simular un TCG. El *épulis* de células granulares congénito, tumor del reborde alveolar que recuerda histomorfológicamente a un tumor de células granulares del adulto, se caracteriza por su negatividad frente a S100 [14].

En conclusión, presentamos tres casos de TCG, de diferentes características clínico-epidemiológicas y similares rasgos histomorfológicos. Si bien siempre se ha considerado un tumor de histogénesis controversial e incierta, los estudios IHQ y de ME muestran que la célula de Schwann es la que da origen a los tumores en piel. Es un tumor de difícil diagnóstico clínico y casi nunca se piensa en él, salvo que se sitúe en la lengua.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oliver M, Pichardo R, Angulo J, Chopite M: Tumor de células granulares: a propósito de un caso y revisión de la literatura. *Dermatología venezolana* 1996; 34: 139-143.
2. Marice El Achkar, Susana Giraldi, Leide Marinoni, Kerstin Abagge, José Fillus Neto, Betina Werner: Tumor de células granulares: caso en la niñez. *Dermatol Pediatr Lat* 2005; 3: 230-233.
3. Apisarnthanarax P: Granular cell tumor. An analysis of 16 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1981; 5: 171-182.
4. Torrijos-Aguilar A, Alegre-de Miquel V, Pitarch-Bort G, Mercader-García P, Fortea-Baixauli JM: Cutaneous Granular Cell Tumor: A Clinical and Pathologic Analysis of 34 Cases. *Actas Dermosifiliogr*. 2009; 100: 126-132.
5. Suciú C, Cimpean AM, Raica M: Neural granular cell tumor. A case report. *Romanian Journal of Morphology and Embryology* 2008; 49: 111-114.
6. LeBoit PE, Barr RJ, Burrall S, Metcalf JS, Yen TS, Wick MR: Primitive polypoid granular cell tumour and other cutaneous granular cell neoplasms of apparent nonneural origin. *Am J Surg Pathol*, 1991; 15: 48-58.
7. Chaundry IH, Calonje E: Dermal non-neural granular cell tumour (so-called primitive polypoid granular cell tumour): a distinctive entity further delineated in a clinicopathological study of 11 cases. *Histopathology* 2005; 47: 179-185.
8. Budiño Carbonero S, Navarro Vergara P, Rodríguez Ruiz JA, Modelo Sánchez A, Torres Garzón L, Rendón Infante JI, et al: Tumor de células granulosas: Revisión de los parámetros que determinan su posible malignidad. *Med Oral* 2003; 8: 294-298.
9. Eguía A, Uribarri A, Escoda CG, Crovetto MA, Martínez-Conde R, Aguirre JM: Tumor de células granulares: Presentación de 8 casos con localización intraoral. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: 425-458.
10. Epstein DS, Pashaei S, Hunt E Jr, Fitzpatrick JE, Golitz LE: Pustulo-ovoid bodies of Milian in granular cell tumors. *J Cutan Pathol*. 2007; 34: 405-409.
11. Ray S, Jukic DM: Cutaneous granular cell tumor with epidermal involvement. A potential mimic of melanocytic neoplasia. *J Cutan Pathol*. 2007; 34: 188-194.
12. Lahmam Bennani Z, Boussofara L, Saidi W, Bayou F, Ghariani N, Belajouza C, et al: Childhood cutaneous Abrikossoff tumor. *Arch Pediatr* 2011; 18: 778-782.
13. Cserni G, Bori R, Sejbén I: Vascular invasion demonstrated by elastic stain—a common phenomenon in benign granular cell tumors. *Virchows Arch* 2009; 454: 211-215.
14. Vered M, Dobriyan A, Buchner A: Congenital granular cell epulis presents an immunohistochemical profile that distinguishes it from the granular cell tumor of the adult. *Virchows Arch* 2009; 454: 303-310.