

# Tumor de células granulares. Estudio clínico, patológico e inmunohistoquímico de siete casos.

J.J. FERNÁNDEZ DE MERA, R. SORIA-CORÓN, J. GORDILLO-CHAVES, A. CAMPOS DE ORELLANA-GÓMEZ Y J. SÁENZ DE SANTAMARÍA-MORALES.

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Regional Universitario Infanta Cristina. Badajoz.

## SUMMARY

*Granular cell tumor. A immunohistochemical, pathological and clinical study of 7 cases.*

*We describe 7 cases of granular cell tumors, showing their most important features and analysing their immunohistochemical, pathological and clinical behaviour. All cases were studied with routine methods as well as with an orientated immunohistochemical study. A positive expression for S-100 protein, specific neural enolasa, vimentin, lysocyme and focal CD-57 was shown and negative expression for desmin, myoglobin, actin and cytokeratin in the 7 cases, so a neural origin of this tumor can be considered. The immunohistochemical support allows us to differentiate between several entities with similar pictures and focus on the true histogenesis of the granular cell tumor.*

*Key words:* Oesophagus. Larinx. Tongue. Granular cell tumor. Histogenesis.

## INTRODUCCION

El tumor de células granulares, también conocido como mioblastoma o tumor de Abrikossoff (1), es una entidad neoplásica benigna que asienta en partes blandas y en la vecindad de epitelios escamosos de la cavidad bucal, piel o mucosas. Este tumor induce una hiperplasia pseudoepiteliomatosa en el epitelio suprayacente (2), por lo que puede confundirse fácilmente con un carcinoma.

Su origen aún no está definitivamente aclarado y se barajan etiologías degenerativas, metabólicas o tumorales, apuntando los estudios de mayor fiabilidad hacia una histogénesis neural periférica. Se ha descartado un origen epitelial o muscular, al haber demostrado la presencia de mielina intracelular en proceso de formación y/o autodigestión (3).

Se presentan siete casos de tumor de células granulares, se estudian sus características

clínicopatológicas y se evalúan los resultados de los estudios inmunohistoquímicos, utilizando un panel de anticuerpos orientados hacia el origen schwanniano del tumor. Finalmente, se realiza el diagnóstico diferencial con otros tumores de similares características morfológicas.

## MATERIAL Y METODO

Se presentan siete casos de tumor de células granulares, comprendidos en un periodo de estudio de dos años, que cumplían los criterios diagnósticos de la O.M.S. (4).

Las muestras obtenidas fueron fijadas en formol tamponado al 10%, e incluidas en parafina. Para el estudio morfológico se obtuvieron secciones de 5 micras, que se tiñeron con los métodos habituales (HE, tricrómico de Masson, ácido peryódico de Schiff con y sin tratamiento con diastasa, y plata de Gomori). Para el análisis inmunohistoquímico se emplearon secciones de 5 micras obtenidas del mismo bloque tisular de parafina, que tras la desparafinización e hidratación fueron sometidos secuencialmente a los distintos inmunosueros: enolasa neural específica (NSE), proteí-

Correspondencia: José Juan Fernández de Mera. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Regional Universitario Infanta Cristina. Carretera de Portugal s/n. 06080 Badajoz.

**Tabla I.** Resumen de los anticuerpos usados.

Antígeno	Procedencia	Clonalidad	Dilución	Método
NSE	Biogenex	Policlonal	Prediluido	SBP
S-100	Biogenex	Monoclonal	Prediluido	SBP
CD-57	Inmunotech	Monoclonal	Prediluido	SBP
VM	Biogenex	Monoclonal	Prediluido	SBP
DM	Biogenex	Monoclonal	Prediluido	SBP
MG	Biogenex	Monoclonal	Prediluido	SBP
AC	Dako	Monoclonal	1: 25	PAP
CK	Biogenex	Monoclonal	Prediluido	SBP
LZ	Dako	Policlonal	Prediluido	PAP

PAP: peroxidasa-antiperoxidasa; SBP: streptoavidina-biotina - peroxidasa; NSE: enolasa neural específica; S-100: proteína S-100; VM: vimentina; DM: desmina; AC: actina; CK: pancitoqueratinas; LZ: lisozimas; MG: mioglobina.

na S-100 (S-100), CD-57, vimentina (VM), desmina (DM), mioglobina (MG) y pancitoqueratinas (CK) según la metodología de streptoavidina-biotina-peroxidasa (SBP), y actina (AC) y lisozima (LZ), según la metodología de peroxidasa-antiperoxidasa (PAP).

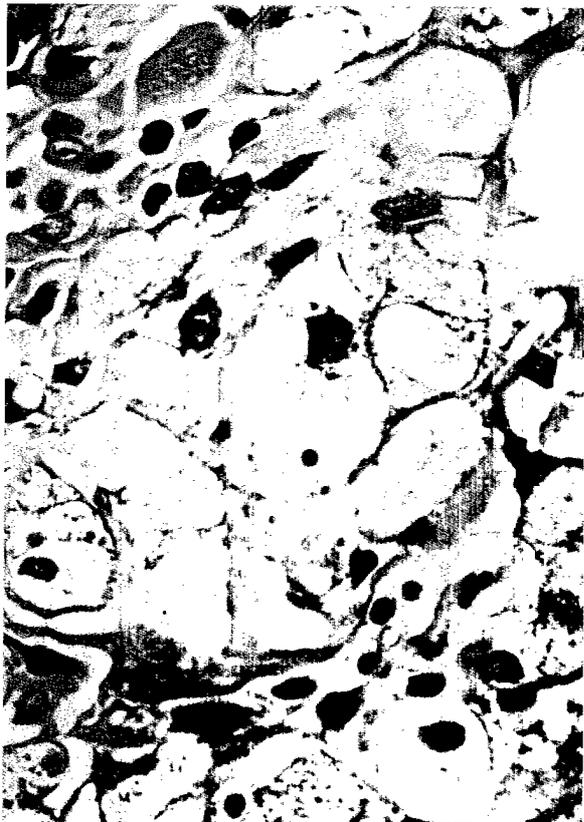


Figura 1.- Tumor de células granulares. Células neoplásicas (HE: X 400).

**Tabla II.** Resultados inmunohistoquímicos

	Lengua (3)	Laringe(2)	Esófago (1)	Subcutáneo (1)
S-100	+++	+++	+++	+++
NSE	+++	+++	+++	+++
VM	+	+	+	+
LZ	+	+	+	+
CD-57	focal	focal	focal	focal
DM	-	-	-	-
MG	-	-	-	-
AC	-	-	-	-
CK	-	-	-	-

NSE: enolasa neural específica; S-100: proteína S-100; VM: vimentina; DM: desmina; AC: actina; CK: pancitoqueratinas; LZ: lisozimas; MG: mioglobina.

Tras el revelado de 3,3-diaminobencidina durante 5 minutos en oscuridad, se procedió a contrastar los núcleos con hematoxilina de Mayer, deshidratar, aclarar con xileno y montar las preparaciones con resina sintética (tabla I).

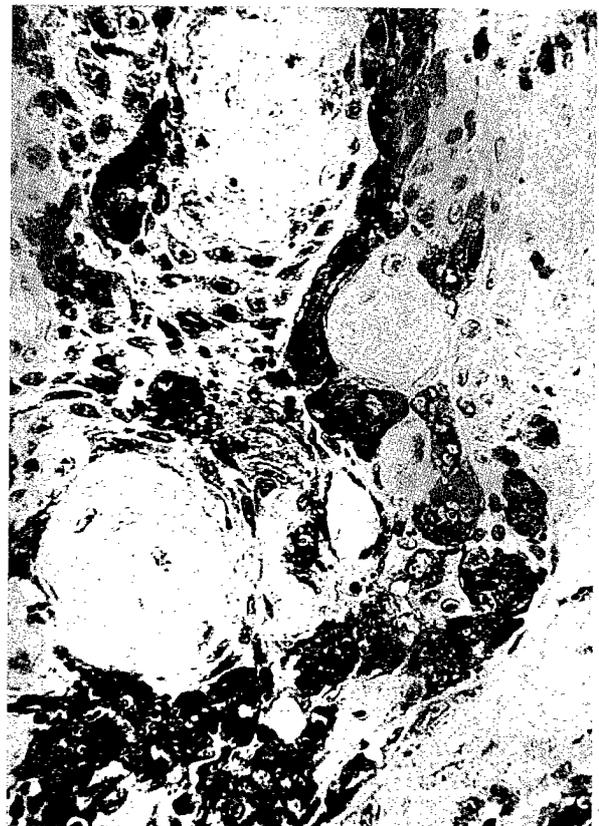


Figura 2.- Tumor de células granulares. Intensa positividad para la proteína S-100 (SBP: X 100).

## RESULTADOS

### Características clínicas y tratamiento.

La edad media de los pacientes fue de 31 años (con un máximo de 55 años y un mínimo de 9 años), predominando el sexo femenino, (4:3). De los siete casos, tres fueron de localización lingual, dos laríngeos, uno esofágica y uno subcutáneo. Los de localización lingual debutaron como una tumoración indolora de lento crecimiento con engrosamiento del epitelio supradyacente, llegando a ulcerarse uno de ellos. El esofágico se encontraba en tercio distal y debutó como crisis de disfagia aguda tras la toma de alimentos sólidos, mostrando en la endoscopia una estenosis anular que dificultaba el paso del endoscopio. El de localización laríngea debutó como disfonía, siendo diagnosticado clínicamente de laringitis crónica hiperqueratósica. El nódulo subcutáneo supuso una lesión de varios meses de evolución, realizándose la biopsia para su diagnóstico definitivo.

El tratamiento realizado en todos los casos consistió en resección quirúrgica conservadora, con márgenes suficientes para evitar recidivas, que en el momento actual no se han constatado.

### Hallazgos anatomopatológicos.

El examen microscópico reveló, con las técnicas convencionales, la existencia de prominentes células globulosas y poligonales, de abundante citoplasma granular de límites celulares bien definidos, de núcleo redondeado y con una baja relación núcleo-citoplasma (fig. 1). Así mismo, en todos los casos, se constató una marcada reacción pseudoepiteliomatosa del epitelio superficial (fig. 2), que en ocasiones dificultaba el diagnóstico por las alteraciones displásicas del mismo, asociado a la presencia de células neoplásicas que se insinuaban entre los pliegues interpapilares de aspecto arborescente. Todas las células tumorales expresaron positividad frente al PAS en forma de fina granulación citoplasmática, mostrando resistencia a la diastasa.

El estudio inmunohistoquímico reveló positividad frente a los anticuerpos contra la S-100 (fig. 2), NSE (fig. 3), VM y LZ, siendo en estos dos últimos casos de menor intensidad. El CD-57 resultó focalmente positivo en los citoplasmas de las células granulares. Tanto la DM, MG, AC como la CK fueron negativas en las células tumorales. La intensidad (de + a +++) y el patrón de tinción fue evaluado en cada caso (tabla II). Estos datos coinciden con otros encontrados en la literatura (5-7).

## DISCUSION

Abrikossoff identificó por primera vez este tumor en 1926 (1) considerando que derivaba de los mioblastos, basándose en las características morfológicas

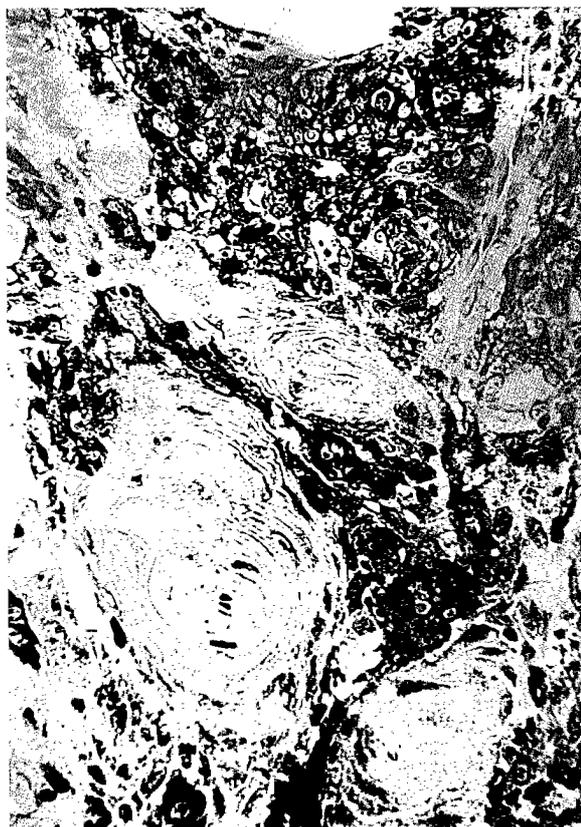


Figura 3.- Tumor de células granulares. Positividad para la enolasa neural específica (SBP; X 100).

de las células. Por esta razón se adoptó el término de mioma mioblástico (1). Desde entonces se han utilizado muchas denominaciones, tales como neuroma de células granulares, neurofibroma de células granulares, schwannoma de células granulares, siendo el término más apropiado el de tumor de células granulares.

Es difícil estimar adecuadamente la frecuencia global de este tipo de tumor. En la serie de Vance y Hudson (8) de 180.000 biopsias quirúrgicas, se encontraron 52 tumores de este tipo en 42 pacientes, lo que supone un 0,29 por 1000 de las biopsias realizadas. Su frecuencia es mayor en mujeres de mediana edad (9). La localización característica es la lengua (10), encontrándose también en piel, vulva, mama, laringe, bronquios, esófago, estómago, apéndice, recto, ano, vías biliares, vejiga, útero y tejidos blandos (2).

Los tumores de células granulares tienen una consistencia dura, márgenes mal delimitados y de pequeño tamaño, oscilando entre 0,4 y 3,5 cm. Microscópicamente, las células tumorales son grandes, redondeadas o poligonales con citoplasma granular. La mayoría de los gránulos son pequeños y regulares; las reacciones histoquímicas y ultraestructurales de estas inclusiones coinciden con las expresadas por los lisosomas (16).

Histogenéticamente, el tumor de células granulares sigue siendo una incógnita. Abrikossoff (1), en su descripción inicial, consideró que derivaba del tejido muscular estriado esquelético, opinión que fue apoyada posteriormente por Willis (11). Los estudios posteriores, con la aplicación de técnicas histoquímicas y ultraestructurales, han permitido defender la génesis a partir de histiocitos (12), células musculares lisas (13,14), fibroblastos (15) o células mesenquimales indiferenciadas (16). De todas las teorías propuestas, la mejor argumentada es la atribuida al desarrollo del tumor por una proliferación neoplásica de células de Schwann. En este sentido, la génesis schwanniana se ve apoyada por la positividad de la S-100 (5,7), la alta frecuencia de reactividad positiva para la NSE (6,7), la glicoproteína asociada a la mielina (17) y la proteína básica de la mielina (7).

Así mismo, el anticuerpo monoclonal CD-57, específico para los linfocitos *killer* (21), ha expresado ocasionalmente positividad focal para el tumor de células granulares (18,22). La reactividad frente al anticuerpo CD-57 se localiza fundamentalmente sobre la mielina y en la vaina mielínica de los nervios periféricos (23). La irregular positividad focal de este anticuerpo se explicaría por la falta de reactividad tanto de la mielina en formación como en autodigestión, que condiciona la aparición de gránulos lisosomales en estas células (24). Además, la ausencia de reactividad a la CK, EMA, DM y MG (19,20) descartan un origen epitelial o muscular de estas lesiones.

Existen otras lesiones en las que se han documentado cambios morfológicos, histoquímicos y ultraestructurales indistinguibles de los constatados en el tumor de células granulares, por lo que se sugiere que este tumor puede ser el resultado de un cambio degenerativo que ocurre no sólo en las células de Schwann sino también en una amplia gama de tipos celulares. Sin embargo, el empleo de técnicas inmunohistoquímicas sirve de base para diferenciar diversas variantes de tumores que expresan granulación de los citoplasmas. Tal es el caso del llamado *épulis* congénito que resulta negativo frente a la S-100 y NSE (5), así como el ameloblastoma de células granulosas que es positivo frente a la CK (25), o el leiomioma de diferenciación granocelular que muestra positividad frente a la DM (26). También se debe considerar en el diagnóstico diferencial al xantoma, que en lugar de gránulos tiene vacuolas que en proximidad al núcleo celular origina un aspecto en festón del borde de la membrana nuclear, y a la variante granular del carcinoma metastásico de células renales, cuya actividad y vascularización son mayores, presentando igualmente positividad para CK (27).

En conclusión, el soporte inmunohistoquímico permite diferenciar diversas entidades con características morfológicas similares y acercarnos a la verdadera histogénesis del tumor de células granulares.

## RESUMEN

Se describen 7 casos de tumores de células granulares, exponiendo las características más relevantes de estas neoplasias y analizando los aspectos histogenéticos, clínicos y morfológicos. En el estudio anatomopatológico se utilizaron las técnicas histológicas habituales, así como un estudio inmunohistoquímico orientado. Se comprobó la positividad en todos los casos para la proteína S-100, enolasa neural específica, vimentina, lisozima y focalidad para el CD-57 y expresión negativa para desmina, mioglobina, actina y citoqueratina, lo que sugiere un origen neural del tumor. El soporte inmunohistoquímico permite diferenciar diversas entidades con características morfológicas similares y acercarnos a la verdadera histogénesis del tumor de células granulares.

*Palabras clave:* Esófago. Laringe. Lengua. Tumor de células granulares. Histogénesis.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Abrikossoff AI. Uber myome, ausgehend von der quergestreifen willkurlichen muskulatur Virchows. Arch Path 1926; 260: 215-233.
- 2.- Morrison JG, Gray GF Jr, Dao AH, Adkins RB Jr. Granular cell tumors. 54th Annual Assembly of the Southeastern Surgical Congress. New Orleans, Louisiana, March 1986, 16-19.
- 3.- Mittal KR, True LD. Origen of granules in granular cell tumor. Intracellular myelin formation with autodigestion. Arch Pathol Lab Med 1988; 122: 302-303.
- 4.- Watanabe H, Jass JR, Sobin LH. World Health Organization. International Histological Classification of Tumours. En: Histological Typing of Oesophageal and Gastric Tumours. Second Edition. Springer-Verlog pag. 15.
- 5.- Mirchandani R, Sciubba JJ, Mir R. Granular cell lesions of the jaws and oral cavity. J Oral Maxillofac Surg 1989; 47: 1248-1255.
- 6.- Urich J, Heitz Ph U, Fisher T, Obrist E, Gullota F. Granular cell tumors: evidence for heterogeneous tumor cell differentiation. Virchows Arch B 1987; 53: 52-57.
- 7.- Mazur MT, Shultz JJ, Myers JL. Granular cell tumor. Arch Pathol Lab Med 1990; vol 114.
- 8.- Vance SF, Hudson RP. Granular cell myoblastoma clinicopathologic study of forty-two patients. Am J Clin Pathol 1969; 52: 208-211.
- 9.- Alkek DS, Johnson WC, Graham JH. Granular cell myoblastoma. Arch Dermatol 1968; 98: 543-547.
- 10.- Apisarnthanarax P. Granular cell tumor. An analysis of 16 cases and review of the literature. J Am Acad Dermatol 1981; 5: 171-182.
- 11.- Willis R. Pathology of tumors. London, Butterworths 1967; 761-763.
- 12.- Azzopardi JG. Histogenesis of granular cell myoblastoma. J Pathol Bacteriol 1956; 71: 85-94.

- 13.- Christ ML, Ozello L. Myogeneous origin of a granular cell tumor of the urinary bladder. *Am J Clin Pathol* 1971; 56: 736-749.
- 14.- Nistal M, Paniagua R, Picazo ML, Cermeño de Giles F, Ramos Guerreira JL. Granular changes in vascular leiomyosarcoma. *Virchows Arch A Path Anat and Hist* 1980; 386: 239-248.
- 15.- Pearse AGE. The histogenesis of granular cell myoblastoma (granular-cell perineural fibroblastoma?). *J Pathol Bacteriol* 1950; 62: 351-362.
- 16.- Sober HJ, Marquet E, Avrin E, Scharz K. Granular cell myoblastoma an electron microscopic and cytochemical study illustrating the genesis of granules and aging of myoblastoma cell. *Am J Pathol* 1971; 65: 59.
- 17.- Smolle J, Konrad K, Kerl H. Granular cell tumors containing myelin-associated glycoprotein. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1985; 406: 1-5.
- 18.- Pérez-Bacete JM, Llombart-Bosch A. Estudio inmunohistoquímico de tres antígenos de diferenciación neural (enolasa neural específica, proteína S-100, antígeno HNK-1) en secciones tisulares humanas normales y tumorales. *Histología Médica* 1986; 2: 3-16.
- 19.- Roholl PJM, De Jong ASH, Ramaekers FCS. Application of markers in the diagnosis of soft-tissues tumours. *Histopathology* 1985; 9: 1019-1035.
- 20.- Du Boulay CEH. Immunohistochemistry of soft-tissues tumours. A review. *J Pathol* 1985; 146: 77-94.
- 21.- Abo T, Balch CH. Characterization of HNK-1 (Leu-7) human lymphocytes. II. Distinguishing phenotypic and functional properties of natural killer from activated NK-like cell. *J Immunol* 1982; 129: 1758-1761.
- 22.- Ruiz-Sauri A, Pérez-Bacete M, Almenar-Medina S, Llombart-Bosch A. Soporte inmunohistoquímico para el origen schwanniano del llamado tumor de células granulosas. Estudio de seis casos. *Patología* 1989; 22: 191-195.
- 23.- Schuller-Petrovic S, Gebhart W, Lassmann H, Rumpold H, Kraft D. A shared antigenic determinant between natural killer cells and nervous tissue. *Nature* 1983; 306: 179-181.
- 24.- Alvarez-Fernández E. Mioblastoma de células granulosas de localización traqueo-bronquial. *Patología* 1988; 21: 92-100.
- 25.- Slootweg P. Oral granular cell lesion. An immunohistochemical study with emphasis on the intermediate-sized filament proteins. *Virchow's Arch A* 1983; 402: 35-45.
- 26.- Alvarez-Fernández E, Carretero-Albiña L, Díez-Nau MD. Bronchial granular cell tumor. Presentation of three cases with tissue culture and ultrastructural study. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 1055-1059.
- 27.- Murphy GF, Elder DE. Granular cell tumor. En: Murphy GF and elder DE. *Atlas of Tumor Pathology. Non-melanocytic tumors of the skin. SFIP. Third series. Fascicle I* 1991; 245-248.

