

# TUMOR MALIGNO DE CÉLULAS GRANULARES.

## EVALUACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA DE UN CASO.

KARLA B PEÑA<sup>1</sup>, CECILIA BERMÚDEZ<sup>2</sup>, LUÍS DÍAZ<sup>3</sup>, DAVID PARADA D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA, HOSPITAL VARGAS DE CARACAS, <sup>2</sup>SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA, INSTITUTO ONCOLÓGICO LUIS RAZETTI, CARACAS. VENEZUELA, <sup>3</sup>SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA, HOSPITAL MIGUEL ORDÁ, GUANARE, PORTUGUESA, VENEZUELA

### RESUMEN

**OBJETIVO:** Describir el caso de un tumor maligno de células granulares haciendo especial énfasis en los hallazgos clínico-patológicos e inmunohistoquímicos. **MÉTODO/RESULTADOS:** Paciente femenina de 62 años de edad con tumor en muslo derecho. Se practicó extirpación quirúrgica y se observó tumor de 3,8 cm x 2,5 cm. El análisis histopatológico evidenció un tumor de células granulares con características malignas. El estudio inmunohistoquímico mostró tinción positiva para la proteína S-100 y la vimentina. **CONCLUSIONES:** Los tumores malignos de células granulares son neoplasias extremadamente raras, estimándose entre 1 % - 2 % de todos los tumores de células granulares. La adecuada correlación clínico-patológica es necesaria para alcanzar un diagnóstico final.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer, tumor de células granulares, neoplasia de tejidos blandos, diagnóstico, inmunohistoquímica.

### SUMMARY

**OBJECTIVE:** We report a clinical case of malignant granular cell tumor, with special emphasis on clinical-pathological and immunohistochemical findings. **METHODS/RESULTS:** A 62-year-old female patient, who presented with a tumor in the right thigh. Local excision was performed and a 3.8 cm x 2.5 cm tumor was observed. Histopathological analysis revealed a granular cell tumor with malignancy features. The immunohistochemical study showed positive staining for S-100 protein and vimentin. **CONCLUSION:** Malignant granular cell tumors are extremely rare neoplasms, accounting for 1 % - 2 % of all granular cell tumors. An adequate clinical-pathologic correlation is necessary to reach a final diagnosis.

**KEY WORDS:** Cancer, granular cell tumor, soft tissue neoplasms, diagnoses, immunohistochemistry.

### INTRODUCCIÓN

Los tumores de células granulares (TCG) fueron descritos por primera vez por Abrikosoff en 1926, quien los denominó mioblastomas de células granulares, asumiendo para ese momento, la naturaleza miogénica de la neoplasia<sup>(1)</sup>. Actualmente, estos tumores son reconocidos como neoplasias de tejidos blandos cuyo probable origen es la célula de Schwann<sup>(2,3)</sup>. Son neoplasias raras y representan entre un

Recibido: 01/09/2005 Revisado: 10/09/2005

Aceptado para Publicación: 05/10/2005

Correspondencia: Dr. David Parada D, MSc, PhD.  
Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Vargas de  
Caracas. San Francisquito a Monte Carmelo, Esquina  
El Recodo, San José

Apdo. 1010, Caracas. Venezuela.

Fax: 58-(212)-9496446 - E-mail: parada@cantv.net

0,5 % a 1,3 % de todos los tumores de tejidos blandos<sup>(4)</sup>. Aunque la gran mayoría de los tumores de células granulares son benignos, existen casos diagnosticados como malignos que representan menos de un 2 % de todos los tumores de células granulares<sup>(5)</sup>.

En 1945 Ravich y col.<sup>(6)</sup>, informan el primer caso de tumor maligno de células granulares (TMCG) y desde entonces menos de noventa casos se han descrito en la literatura inglesa. Debido a lo infrecuente de estas neoplasias, el establecimiento de criterios morfológicos que pudieran ser utilizados para predecir su malignidad ha sido un reto. Jardines y col.<sup>(7)</sup>, realizaron una revisión, en la cual, establecieron que, ciertos hallazgos como la necrosis, la celularidad, la actividad mitótica, la morfología fusiforme y los núcleos vesiculosos con nucléolos prominentes, pudieran ser utilizados como criterios histológicos de malignidad. Posteriormente Fanburg-Smith y col.<sup>(8)</sup>, consideraron seis hallazgos histopatológicos para predecir el potencial maligno de estas neoplasias. Los autores llegaron a la conclusión de que si un TCG mostraba tres de los seis criterios, esa neoplasia debería ser considerada como maligna.

El objetivo del presente trabajo es presentar las características clínico-patológicas de un tumor maligno de células granulares, diagnosticado en nuestro servicio, tomando como criterios diagnósticos los establecidos por Fanburg-Smith y col.<sup>(8)</sup>.

## CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente femenina de 62 años de edad con aumento de volumen en la región anterior del muslo derecho de cuatro meses de evolución. No se obtuvo información clínica adicional relevante. Se procedió, posterior a su evaluación, a la extirpación quirúrgica. Cuatro meses después de la intervención quirúrgica se presentó recurrencia local.

## RESULTADOS

### Hallazgos macroscópicos

El estudio macroscópico mostró lesión tumoral no encapsulada, elástica, de 3,8 cm x 2,5 cm, en sus dimensiones mayores. La superficie externa era irregular con escaso tejido adiposo. A las secciones de corte, el aspecto era heterogéneo, pardo claro, con focos de necrosis, amarillentos. El borde profundo de resección impresionaba comprometido por la neoplasia (Figura 1).



Figura 1. Aspecto macroscópico donde se evidencia lesión tumoral de aspecto pardo claro, con foco de necrosis.

### Hallazgos microscópicos

Microscópicamente el tumor estuvo constituido por células poligonales y fusiformes con variabilidad en forma y tamaño, dispuestas en fascículos y aisladas cestas. La mayoría de las células neoplásicas presentaban citoplasma granular abundante. Los núcleos eran vesiculosos, atípicos, con inclusiones nucleares y nucléolos prominentes (Figuras 2a, 2b). La relación núcleo/citoplasma (N/C) era elevada y se evidenciaron mitosis atípicas (Figura 2c). Focalmente se observó invasión perineural y al

tejido adiposo adyacente. Inmunohistoquímicamente, se demostró positividad difusa para la vimentina y para la proteína S-100 (Figura

2d). Las células neoplásicas no mostraron inmunoreactividad para la desmina, la AML, mioglobina D1, CD34, CD31, ENE y el HMB-45 (Cuadro 1).

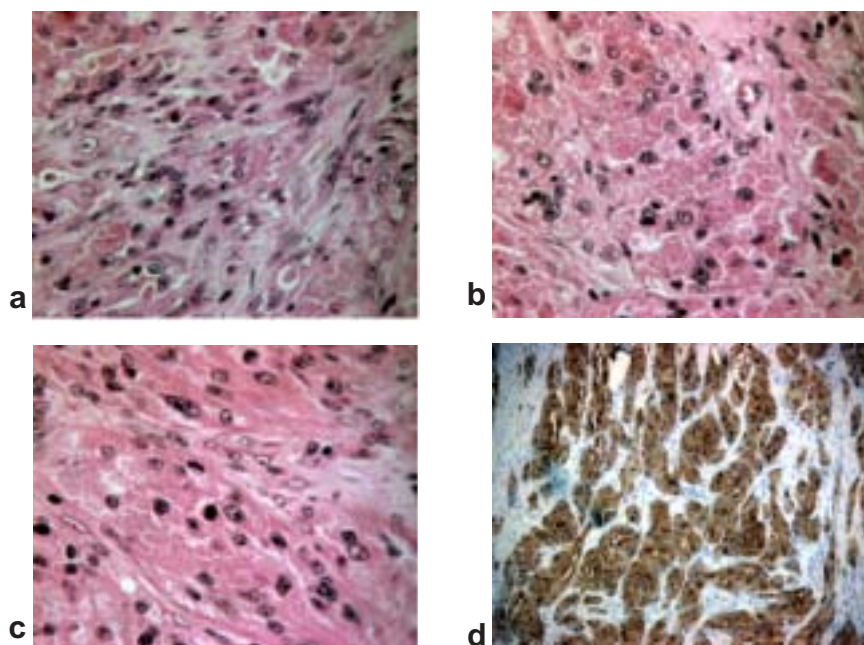


Figura 2. Tumor maligno de células granulares. a. Aspecto histológico variable con áreas fusiformes y núcleos vesiculosos con nucléolos prominentes (Aumento directo 20x, H-E). b. Citoplasma característico granular eosinófilo (Aumento directo 20x, H-E). c. Presencia de mitosis atípicas (Aumento directo 40x, H-E). d. Expresión citoplasmática y nuclear para la proteína S-100 (Aumento directo 10x, DAB).

**Cuadro 1.** Fuente, dilución y resultados de anticuerpos utilizados en el estudio inmunohistoquímico.

Antígeno	Clon	Fuente	Dilución	Pre-tratamiento	Resultados
Vimentina	V9	Dako,Glostrup, Dinamarca	1:100	Vaporera	Positivo
S-100	Policlonal	Dako,Glostrup, Dinamarca	1:200	Vaporera	Positivo
AML	1A4	Dako,Glostrup, Dinamarca	1:100	No	Negativo
Desmina	DE-R-11	Dako,Glostrup, Dinamarca	Prediluido	Vaporera	Negativo
Anti-Mio D1	5.8 A	Dako,Glostrup, Dinamarca	1:50	Vaporera	Negativo
CD34	QBEnd10	Dako,Glostrup, Dinamarca	1:50	Vaporera	Negativo
CD31	JC704	Dako,Glostrup, Dinamarca	Prediluido	Vaporera	Negativo
ENE	BBS/NC/VI-H14	Dako,Glostrup, Dinamarca	1:150	Vaporera	Negativo
HMB-45	HMB-45	Dako,Glostrup, Dinamarca	1:75	Vaporera	Negativo

AML: Actina músculo liso; ENE: Enolasa neuronal específica; Vaporera: Recuperación antigénica, vaporera Black & Decker con solución recuperadora de antígenos de Alto pH (Dako, 30 min).

## DISCUSIÓN

La existencia de los TMCG ha sido cuestionada debido a que son neoplasias extremadamente raras, con características histopatológicas distintivas<sup>(5)</sup>. La patogénesis de estos tumores también ha sido fuente de debate. Abrikossoff (1926), creyó que estas neoplasias se originaban a partir de la degeneración del músculo esquelético<sup>(1)</sup>. Sin embargo, en 1931, el mismo autor plantea que la histogénesis de estas lesiones pudiera ser a partir mioblastos embrionarios<sup>(9)</sup>. Posteriormente en 1962, Fisher y col.<sup>(10)</sup>, basándose en estudios ultraestructurales e inmunohistoquímicos, donde se demostraba la expresión de proteína S-100 en estas neoplasias, sugirieron que el origen celular pudiera ser a partir de las células de Schwann. En la actualidad, la evidencia acumulada de diferentes estudios sustenta el origen a partir de las células de Schwann de los TCG<sup>(2,3,11)</sup>. En nuestro caso, la fuerte expresión citoplasmática y nuclear para la proteína S-100 apoya el probable origen del TMCG a partir de la célula de Schwann.

Uno de los principales problemas para el diagnóstico de los TMCG es la identificación de criterios tanto clínicos como patológicos, que pudieran predecir su conducta maligna. En la actualidad, los criterios histológicos que pudieran ser utilizados para el diagnóstico de malignidad son: necrosis, presencia de áreas fusiformes, núcleo vesiculoso con nucléolo prominente, incremento en la actividad mitótica (más de 200 mitosis/10 campos de mayor aumento), elevada relación núcleo/citoplasma (N/C) y pleomorfismo<sup>(8)</sup>. Un TCG que presente tres o más de los criterios anteriores debería ser considerado como maligno. En nuestro caso la presencia de cuatro criterios (áreas fusiformes, núcleos vesiculosos con nucléolos prominentes, elevada relación N/C y pleomorfismo) permitieron catalogar al tumor como maligno. Adicionalmente, se evidenció la presencia de

mitosis atípicas también; sin embargo, la actividad mitótica fue inferior a la descrita por otros autores<sup>(8)</sup>.

Cuando se comparan los TCG benignos y malignos se consiguen interesantes diferencias en cuanto a sus características clínico-patológicas. Los TMCG son más frecuentes en mujeres, con una media de edad de 48 años, mientras que las neoplasias benignas se presentan en pacientes masculinos con media de edad entre los 32 a 38 años<sup>(12)</sup>. La mayoría de los TCG benignos se localizan a lo largo de las superficies mucosas, en particular la lengua, aunque también pueden ubicarse en el tejido subcutáneo y en la piel<sup>(8)</sup>. Por su parte, las neoplasias malignas son más frecuentes en las extremidades inferiores, seguido por las ubicadas en cabeza y cuello, pared torácica, extremidades superiores, periné y abdomen<sup>(8,12)</sup>. Los TMCG se ubican predominantemente en regiones profundas, como por ejemplo la localización intramuscular<sup>(12)</sup>. La presentación clínica de nuestro caso exhibió características clínicas comparables con aquellas evidenciadas en los casos informados como malignos.

Dentro de los diagnósticos diferenciales, desde el punto de vista patológico, se encuentran varios tumores que pueden mostrar hallazgos granulares en su citoplasma: los carcinomas, las lesiones ameloblásticas, los leiomiomas, los leiomiomas, el dermatofibroma, el dermatofibrosarcoma protuberans, el fibrohistiocitoma maligno, los tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos y el melanoma<sup>(8)</sup>. La identificación de áreas histológicas características, aunada a una adecuada correlación clínico-patológica, puede orientar al diagnóstico. Adicionalmente, la utilización racional de la inmunohistoquímica, dentro de la cual, se pudieran incluir anticuerpos epiteliales, vasculares, de músculo liso y melanocíticos, contribuiría al diagnóstico definitivo.

En conclusión, podemos mencionar que los tumores malignos de células granulares son

neoplasias extremadamente raras que se presentan en pacientes femeninos de edad avanzada, con predominio en las extremidades inferiores. El tratamiento de elección en estos casos debería ser la extirpación quirúrgica con

márgenes adecuados. Para nuestro conocimiento, este es el primer caso informado de tumor maligno de células granulares en la literatura venezolana.

## REFERENCIAS

1. Abrikossoff A. Uber myome ausgehend von der gurgestreiften willkuerlichen muskulatur. *Virchows Arch Pathol Anat.* 1926;260:215-233.
2. Stewart CM, Watson RE, Eversole LR, Fischlschweiger W, Leider AS. Oral granular cell tumors: A clinicopathologic and immunocytochemical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988;65(4):427-435.
3. Abenoza P, Sibley RK. Granular cell myoma and schwannoma: Fine structural and immunohistochemical study. *Ultrastruct Pathol.* 1987;11(1):19-28.
4. Vance SF 3<sup>rd</sup>, Hudson RP Jr. Granular cell myoblastoma. Clinicopathologic study of forty-two patients. *Am J Clin Pathol.* 1969;52(2):208-211.
5. Enzinger FM, Weiss W. Granular cell tumors. En: Enzinger FM, Weiss W, editores. *Soft tissue tumors.* St Louis, MO: Mosby; 2001.p.1178-1187.
6. Ravich A, Stout AP, Ravich RA. Malignant granular cell myoblastoma involving the urinary bladder. *Ann Surg.* 1945;121:361-370.
7. Jardines L, Cheung L, LiVolsi V, Hendrickson S, Brooks JJ. Malignant granular cell tumors: Report of a case and review of the literature. *Surgery.* 1994;116(1):49-54.
8. Fanburg-Smith JC, Meis-Kindblom JM, Fante R, Kindblom LG. Malignant granular cell tumor of soft tissue: Diagnostic criteria and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(7):779-794.
9. Abrikossoff AI. Weitere untersuchungen uÈber myoblastenmyome. *Virchows Arch Pathol Anat.* 1931;280:723-740.
10. Fisher ER, Wechsler H. Granular cell myoblastoma—a misnomer. Electron microscopic and histochemical evidence concerning its Schwann cell derivation and nature (granular cell schwannoma). *Cancer.* 1962;15:936-954.
11. Ordonez NG, Mackay B. Granular cell tumor: A review of the pathology and histogenesis. *Ultrastruct Pathol.* 1999;23(4):207-222.
12. Tsuchida T, Okada K, Itoi E, Sato T, Sato K. Intramuscular malignant granular cell tumor. *Skeletal Radiol.* 1997;26(2):116-121.