

Tumor de células granulosas : Revisión de los parámetros que determinan su posible malignidad

Silvia Budiño Carbonero (1), P. Navarro Vergara (3), J.A. Rodríguez Ruiz (1), A. Modelo Sánchez (1), L. Torres Garzón (1), J. I. Rendón Infante (1), E. Fortis Sánchez (2)

(1) FEA Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial H. U. Puerta de Mar (Cádiz)

(2) Jefe de Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial H. U. Puerta de Mar (Cádiz)

(3) FEA Servicio de Radiología del H.U. de Puerto Real (Cádiz). España

Correspondencia:

Silvia Budiño Carbonero

C/ Miguel Martínez de Pinillos nº 7 – 4ªA

11008 Cádiz

Teléfono y fax: 856 075140

E-mail: pabloman_99@hotmail.com

Recibido: 28-3-2002 Aceptado: 30-3-2003

Budiño-Carbonero S, Navarro-Vergara P, Rodríguez-Ruiz JA, Modelo-Sánchez A, Torres-Garzón L, Rendón-Infante JI, Fortis-Sánchez E. Tumor de células granulosas : Revisión de los parámetros que determinan su posible malignidad. Med Oral 2003;8:294-8.

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1137 - 2834

RESUMEN

El tumor de células granulosas (TCG) es un tumor de comportamiento habitualmente benigno, que infrecuentemente nos sorprende con una agresividad local y en un 2 por ciento con diseminación a distancia. El diagnóstico de certeza de malignidad sólo nos lo da la presencia de metástasis. Revisamos los parámetros que hacen que un TCG se considere de probable comportamiento maligno en ausencia de metástasis, basando nuestra exposición en un caso clínico.

Palabras clave: Tumor de células granulosas, Abrikossoff, lengua, malignidad, resonancia magnética.

INTRODUCCION

El TCG fue descrito por primera vez por Abrikossoff en 1926 (1), desde entonces es causa de discusión científica por su peculiar conducta, su variada localización y la etiología del tumor aún no aclarada. A ella hacía referencia el primer nombre que le dio Abrikossoff de mioblastoma de células granulares (2) y el de rabdomioma granulocelular por Cardenal y Oller en 1947 (3), que le adjudicaban un origen muscular ya descartado. El propósito de este trabajo es discutir el abanico de posibles comportamientos del TCG que engloba una clara benignidad, una agresividad local o una evidente malignidad con afectación a distancia. Para ello revisamos los parámetros histológicos y clínicos que nos permiten sospechar el grado de agresividad del tumor y encaminar nuestra actuación terapéutica. Presentamos un caso clínico que creemos refleja la inquietud con la que se puede encontrar el cirujano a la hora de etiquetar el comportamiento biológico del TCG y elegir el tratamiento más adecuado.

CASO CLINICO

Una mujer de 37 años acude a nuestro servicio por presentar desde hace dos meses sensación de cuerpo extraño en faringe, detectándose ella misma días antes una masa excrecente en lengua.

Tras la exploración se objetiva dicha tumoración en base de lengua, de tamaño impreciso a la palpación, de consistencia dura y sin dolor ni sangrado asociado. También se detecta un pequeño nódulo de 3 mm de diámetro en tercio anterior de lengua de similares características. La palpación cervical es anodina.

La RMN muestra una masa de unos 2,5 cm de diámetro situada en la porción derecha de la base lingual en contacto con la amígdala palatina y superando ligeramente el septum medio lingual. Es isointensa en T1 y ligeramente hiperintensa en T2 en comparación con la musculatura lingual intrínseca. En el territorio cervical no se observan adenopatías. (Figura 1)

El estudio histopatológico de la biopsia demuestra una proliferación en nidos de grandes células poligonales de citoplasma acidófilo granular con núcleos sin atipismo ni actividad mitótica anómala. El epitelio por encima presenta una hiperplasia reactiva. Con estos datos se llegó al diagnóstico de tumor de células granulosas.

La paciente se interviene realizándose en primer lugar tumorectomía del pequeño nódulo en tercio anterior de lengua que confirma el diagnóstico.

Seguidamente, mediante abordaje combinado cervical y oral, a través de mandibulotomía, se reseca el tumor con márgenes de seguridad (Figura 2). Se reconstruye el defecto de la pared faríngea con colgajo locorregional.

El estudio histopatológico de la pieza quirúrgica describe una lesión de tres centímetros de diámetro que alcanza el epitelio lingual sin infiltrarlo e invade profundamente la musculatura (Figura 3). Los elementos tumorales son de características similares a los hallados en la biopsia con excepción de cierta irregularidad en el contorno celular sin discariosis manifiesta. El número de mitosis es inferior a dos por c.g.a. Las células forman playas compactas que desplazan y destruyen fibras musculares con tendencia a la fasciculación sin llegar a un aspecto verdaderamente fusiforme. Se realizaron técnicas inmunohistoquímicas que fueron positivas para S-100 (Figura 4) y negativas para Desmina y Queratina. Se diagnosticó de TCG muy infiltrante sin criterios citológicos evidentes de malignidad.

Tras la cirugía se le realizó un estudio por imagen que descartó presencia de adenopatías. Actualmente, la paciente está libre de enfermedad habiendo transcurrido 6 años desde el diagnóstico de TCG.



Fig. 1. Imagen axial de RM. Se observa una masa en base de hemilengua derecha extendiéndose a región de amígdala palatina.
MR axial image. A mass on the right semi-lingual base can be seen, extending to the region of the palatine amygdala.

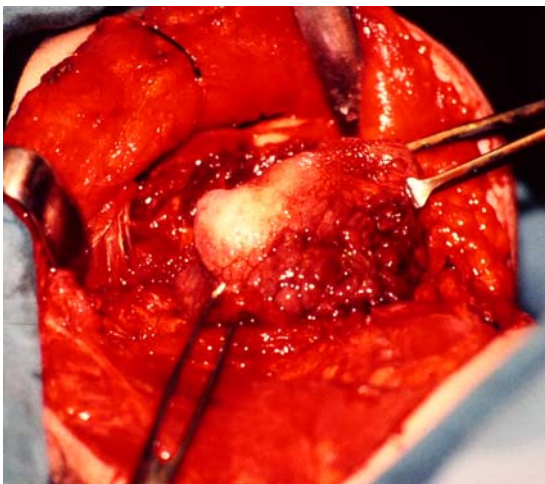


Fig. 2. Resección del tumor por abordaje cervical a través de mandibulotomía.
Resection of the tumor by mandibulotomy by cervical approach

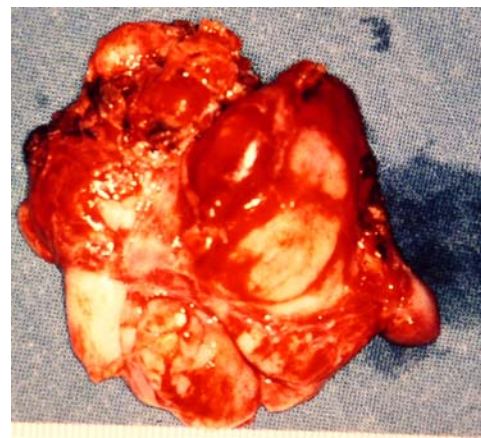


Fig. 3. Pieza quirúrgica del tumor de células granulosas.
Surgical part of the granular cell tumor

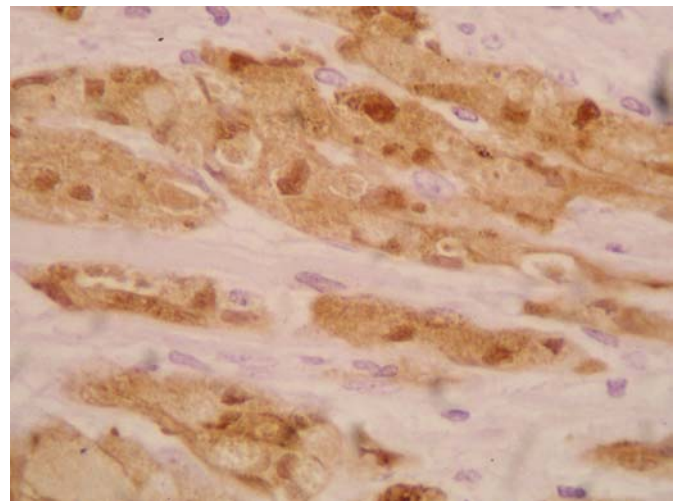


Fig. 4. Técnica inmunohistoquímica con positividad para S-100.
Immunohistological technique positive for S-100.

DISCUSION

El TCG es un tumor poco frecuente, habiéndose descrito desde 1.926 cerca de 1.000 casos (1,2).

Las mujeres se afectan más que los hombres en una proporción de 2 a 1 (4), y el rango de edad abarca desde los 15 a 60 años con una media de 32 años (5).

Cualquier parte del cuerpo puede ser asiento del tumor pero en más de un 50 por ciento se localiza en región de cabeza y cuello con predilección por la lengua (2).

La forma de presentación más habitual es la de un tumor de pequeño tamaño poco circunscrito, indoloro y de lento crecimiento. La mayoría son tumores solitarios cifrándose en un 10 por ciento los TCG multifocales sincrónica o asincrónicamente (5).

La etiología del tumor no está aclarada, baranjándose varias teorías: teoría neuronal, histiocítica, de las células de Schwan o la de tratarse de cambios reactivos-degenerativos (6).

La teoría más aceptada es la que considera que el TCG deriva

de células de Schwan (7). Esta hipótesis se basa en la positividad a S-100, E.N.E., glicoproteína y leu-7 y los estudios con microscopía electrónica, que demuestran una capa basal continua alrededor de las células tumorales que recuerdan al perineuro (4) y la presencia de estructuras compatibles con mielina dentro de lisosomas presumiblemente autofágicos (8).

Otros autores como Rosai proponen que el TCG no es una entidad específica tumoral sino una expresión de cambios degenerativos que pueden ocurrir en diversos tipos celulares incluidas las células de Schwan (9).

Park y col. presentan un caso de TCG múltiple junto a épulis congénito gingival en feto donde observan que se trata de lesiones con igual histología pero con distinta inmunohistoquímica sugiriéndoles un origen multicelular del TCG (10,11).

En cuanto a las características macroscópicas de la tumoración destaca una coloración amarillenta pobremente circunscrita (11). Microscópicamente se traduce en la presencia de células redondas poligonales de bordes marcados, que se agrupan en nidos o sábanas, con citoplasma granular eosinófilo Pas positivo y núcleo central picnótico sin pleomorfismo celular ni actividad mitótica asociada (4).

Si el TCG se localiza en vecindad de epitelio escamoso puede apreciarse en la superficie del tumor una hiperplasia pseudoepiteliomatosa que no debe confundirse con carcinoma escamoso, por lo que cuando se trate de una toma de biopsia de lesión sospechosa de TCG es mandatoria una biopsia profunda para incluir las células granulosas que residen en dermis profunda. En el caso clínico presentado esta hiperplasia reactiva está presente (5,9).

Aunque la forma más habitual de presentación del TCG es la de un pequeño nódulo de características benignas, a veces el TCG nos sorprende con un comportamiento agresivo local, pudiendo actuar como un verdadero tumor maligno con capacidad metastásica en un 2 por ciento de los casos (11). Es en 1.945 cuando Ravich describe el primer TCG maligno habiéndose publicado desde entonces unos 30 casos (1).

Histológicamente el TCG maligno y benigno no presentan diferencias llamativas, excepto la existencia de necrosis, una actividad mitótica mayor de 5 por c.g.a., la presencia de un núcleo vesicular, un pleomorfismo más marcado y la tendencia a formas fusiformes. Lesiones con estas características se pueden etiquetar de tumores con probable potencial maligno, pero el diagnóstico de certeza se consigue solo cuando aparecen lesiones a distancia con igual histología al tumor primario (1).

La diseminación del tumor es hematológica y/o linfática afectando con más frecuencia al pulmón y ganglios linfáticos (5). Lo habitual es que las metástasis no se presenten hasta 3 a 37 meses después del diagnóstico (1). Si esperamos a la aparición de dichas metástasis el pronóstico del paciente lógicamente empeora, por lo que debemos apoyarnos en otros parámetros que junto al histológico nos sugieran el potencial maligno de la lesión y nos permita tomar las medidas terapéuticas más adecuadas.

Así se considera indicativo de agresividad un tamaño tumoral mayor de 4 centímetros, capacidad de infiltración de estructuras vecinas, localización en planos profundos, velocidad de cre-

cimiento elevada y una rápida recurrencia. La presencia de estos datos junto con los histopatológicos etiquetan a la lesión de tumor de incierto potencial maligno, siendo beneficioso para el paciente un estudio por imagen, TAC y/o RMN que permita detectar metástasis ocultas (1,11).

En el caso clínico que presentamos no existen claros parámetros histológicos de malignidad aunque el patólogo describe ciertas irregularidades del contorno, tendencia a la fasciculación, localización en profundidad y capacidad infiltrativa, que junto a un tamaño de 3 centímetros de diámetro y 2 mitosis por campo hizo que nos decidiéramos por una exéresis amplia y estudio por imagen tras la cirugía.

En cuanto al tratamiento se considera de elección la resección quirúrgica del tumor (7,11).

Excluyendo malignidad y en excisiones completas, la recurrencia es infrecuente, aunque existen series donde se alcanza hasta un 8 por ciento (11). En el caso de TCG maligno existe un alto índice de recurrencia (70 por ciento), valorándose en un 65 por ciento la proporción de pacientes que mueren por la enfermedad al cabo de 2 años y medio (1).

En caso de resecciones incompletas (Ej.: TCG múltiple) está recomendado el seguimiento (8).

La utilidad de la radioterapia está aún en duda; hay autores que opinan que su uso no prolonga la vida, mientras que otros consideran beneficioso el uso de la radioterapia adyuvante en tumores con criterios de alto riesgo de recurrencia, especialmente en resecciones incompletas (4).

CONCLUSIONES

El diagnóstico clínico del TCG es difícil requiriendo de un estudio histológico (9). Para ello se realizará una biopsia incisional profunda, por la posible existencia de hiperplasia pseudoepiteliomatosa que puede inducir a un diagnóstico incorrecto de carcinoma epidermoide.

El curso clínico del TCG habitualmente es de benignidad calculándose en un 2 por ciento la proporción de TCG maligno. El diagnóstico de malignidad se establece cuando se confirma enfermedad metastásica con características histológicas iguales a la lesión primaria.

Se considera que un TCG presenta un incierto potencial maligno si se detectan los siguientes datos: tamaño mayor de 4 centímetros, velocidad de crecimiento alta, capacidad infiltrativa y de recidiva local y datos histológicos de malignidad. En estos casos el paciente se beneficiará de un estudio por imagen (RMN/TAC) que descarte metástasis ocultas.

El tratamiento de elección es la cirugía, siendo controvertido el uso de radioterapia adyuvante.

Granular cell tumors: Review of the parameters determining possible malignancy

BUDIÑO-CARBONERO S, NAVARRO-VERGARA P, RODRÍGUEZ-RUIZ JA, MODELO-SÁNCHEZ A, TORRES-GARZÓN L, RENDÓN-INFANTE JI, FORTIS-SÁNCHEZ E. GRANULAR CELL TUMORS: REVIEW OF THE PARAMETERS DETERMINING POSSIBLE MALIGNANCY. MED ORAL 2003;8:294-8.

SUMMARY

The granular cell tumor (GCT) is normally benign in behavior, but occasionally surprises us with local aggressiveness, and in 2% of cases with distant dissemination. Diagnosis of proven malignancy can only be confirmed by the presence of metastasis. We revised the parameters which give rise to a GCT being considered to have malignant behavior in the absence of metastasis, basing our account on a clinical case.

Key words: *Granular cell tumors, Abrikossoff, tongue, malignancy, magnetic resonance.*

INTRODUCTION

The GCT was first described by Abrikossoff in 1926 (1). Since then it has been the cause of scientific discussion due to its peculiar behavior, its varied location and its, as yet, still unclarified etiology. The first name which Abrikossoff gave it was granular cell myoblastoma (2) then later, in 1947, it was termed granulocellular rhabdomyoma by Cardenal and Oller (3), which gave it a muscular origin, since then rejected.

The purpose of this study is to discuss the range of possible behavior of GCT which is clearly benign; locally aggressive; or manifestly malignant with distant involvement. For this purpose we revised histological and clinical parameters which enable us to suspect the degree of tumor aggressiveness, and to direct therapy. We present a clinical case which we believe reflects the concern of the surgeon when labeling the biological behavior of GCT and choosing the most suitable treatment.

CASE REPORT

A 37-year old woman presented to our unit with the sensation of a foreign body in the pharynx for the previous two months, she herself having detected an excrescence on the tongue a few days earlier.

After physical examination, the tumor mass was identified at the base of the tongue, found to be of imprecise size on palpation, nontender, and causing no pain or associated bleeding. A small nodule of 3mm in diameter and of similar characteristics was also detected on the anterior third of the tongue. Cervical palpation was painless.

Magnetic resonance imaging (MRI) revealed a mass of approximately 2.5cm in diameter, located on the right-hand section of the tongue base, in contact with the palatine amygdala

and extending slightly beyond the midlingual septum. It was isointense on T1 and slightly hyperintense on T2, in comparison with intrinsic lingual musculature. No adenopathies were observed in the cervical area (Figure 1).

Histopathological study of the biopsy revealed a proliferation in nests of large polygonal cells of granular eosinophil cytoplasm, with no atypical nuclei or anomalous mitotic activity. The overlying epithelium presented reactive hyperplasia. With this data the diagnosis of granular cell tumor was reached.

The patient was taken to the operating-room, firstly, for tumorectomy of the small nodule on the anterior third of the tongue, which confirmed the diagnosis. A mandibulotomy was then undertaken, resecting the tumor with safety margins (Figure 2), by combined cervical and oral approach. The defect in the pharyngeal wall was reconstructed with a locoregional flap. The histopathological study of the surgical part described a lesion of three centimeters in diameter which extended to the lingual epithelium without infiltrating it, and with deep invasion of musculature (Figure 3). The tumor elements were of similar characteristics to those found in the biopsy, with the exception of a certain regularity in the cell contour, without manifest discariosis. The number of mitoses was lower than two per h.p.f. The cells formed compact mobile beaches which had destroyed muscular fibers, with a tendency to fasciculation, without actually having a truly spindle-like appearance. Immunohistological techniques used were positive for S-100 (Figure 4) and negative for desmin and keratin. Diagnosis was deeply infiltrating GCT with no evident cytological criteria of malignancy.

After surgery, an imaging study undertaken ruled out the presence of adenopathies. Currently, the patient is free of disease, six years after diagnosis of GCT.

DISCUSSION

El GCT is an uncommon tumor, with around 1,000 cases having been described since 1926 (1,2).

Women are more affected than men, by a ratio of 2:1 (4), the age range being 15 to 60 years, with a mean of 32 years (5). Any part of the body may be a tumor site, however, in more than 50 per cent of cases the tumor is located in the head and neck region and most often on the tongue (2).

The most common form of presentation is that of a small size tumor, with non sharp margins, odorless and of slow growth. The majority are solitary tumors, with synchronic or asynchronic multifocal GCT accounting for 10% (5).

The etiology of this has not yet been clarified, there being several theories: the neuronal; the histiocytic; the Schwann cell; or that of reactive-degenerative changes (6).

The most widely accepted theory considers that the GCT arises from the Schwann cells (7). This hypothesis is based on its positivity to S-100, E.N.E., glycoprotein and leu-7, and electron microscopy studies, which show a continuous basal layer around the tumor cells, reminiscent of the perineurium (4), and the presence of structures compatible with myelin, inside presumably autophagic lysosomes (8).

Other authors, such as Rosai, propose that the GCT is not specifically a tumor body, but rather an expression of

degenerative changes which can occur in many different types of cells including Schwann cells (9).

Park et al. present a case of multiple GCT adjacent to gingival congenital epulis in the fetus, where they observed that these lesions had the same histology but different immunohistochemistry, suggesting that the GCT has a multicell origin (10,11).

As regards macroscopic characteristics of the tumor body, it is yellowish in color and poorly marginated (11). Microscopically, this translates into the presence of round, polygonal, well marginated cells which are grouped into nests or sheets, with eosinophil Pas positive granular cytoplasm and pyknotic central nucleus, with no cell pleuromorphism or associated mitotic activity (4).

If the GCT is located in the vicinity of the scaly epithelium, pseudoepitheliomatous hyperplasia may be observed on the tumor surface. This should not be confused with scaly carcinoma, so that when a biopsy specimen is suspected to be GCT, a deep biopsy to include granular cells which reside in the deep dermis is essential. In the clinical case presented, this reactive hyperplasia was present (5,9).

Although the most usual form of GCT presentation is that of a small nodule of benign characteristics, sometimes GCT surprises us with aggressive local behavior, able to act as a true malignant tumor with metastatic capacity in 2 per cent of cases (11). It was in 1945 when Ravich described the first malignant GCT. Since then some 30 cases have been published (1).

Histologically, malignant and benign GCT do not present noticeable differences, except for the existence of necrosis, mitotic activity greater than 5 per h.p.f., the presence of a vesicular nucleus, more marked polymorphism, and the tendency to spindle-like forms. Lesions with these characteristics can be labeled as tumors with probable malignant potential, however, definitive diagnosis is reached only when distant lesions appear with the same histology as the primary tumor (1).

Dissemination of the tumor is hematological and/or lymphatic, most often affecting the lung and lymphatic ganglia (5). Metastases do not normally present until 3 to 37 months after diagnosis (1). If we wait for the appearance of these metastases, the patient's prognosis will logically worsen, for which reason it is advisable to rely on other parameters which, along with histology, will suggest to us the malignant potential of the lesion and enable us to take the most suitable therapy measures.

Thus, a tumor size of over 4 centimeters is indicative of aggressiveness, as is the ability to infiltrate neighboring structures, location on deep plane, high speed of growth, and rapid recurrence. The presence of this data, along with histopathological findings, label the tumor lesion as having uncertain malignant potential, and imaging studies, CT scan and/or MRI, which is beneficial for the patient, may detect occult metastases (1,11).

In the clinical case we present, there are no clear histological parameters of malignancy, although the pathologist described certain contour irregularities, tendency to fasciculation, deep location, and infiltrative capacity, diameter of 3 cm, and 2 mitoses per field, all of which led us to decide upon wide

excision and imaging study after surgery.

As regards treatment, surgical resection of the tumor was chosen (7,11).

Excluding malignancy and complete excisions, recurrence is infrequent, although there are series with up to 8 per cent recurrence (11). In the case of malignant GCT, the recurrence rate is high (70 per cent), with 65% of patients dying from the disease at 2 and a half years. (1)

In the case of incomplete resections (e.g. multiple GCT) follow-up is recommended (8).

The use of radiotherapy is still in question; there are authors who consider that its use does not prolong life, while others consider the use of adjuvant radiotherapy in tumors with high risk of recurrence to be beneficial, especially in incomplete resections (4).

CONCLUSIONS

Clinical diagnosis of GCT is difficult, requiring histological study (9). A deep incisional biopsy should be undertaken, due to the possible existence of pseudoepitheliomatous hyperplasia which could lead to a misdiagnosis of epidermoid carcinoma.

The clinical course of GCT is usually benign, with only 2 per cent malignancy.

Diagnosis of malignancy is established when metastatic disease is confirmed, with histological characteristics equal to those of the primary lesion.

A TGC is considered to present uncertain malignant potential if the following data are detected: size over 4 centimeters, high speed of growth, infiltrative capacity, local recidivation, and histological data of malignancy.

In these cases the patient will benefit from an imaging study (MRI/CT scan) in order to be able to rule out occult metastases. The treatment of choice is surgery, the use of adjuvant radiotherapy being controversial.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

- Jardines L, Cheung L. Malignant Granular Cell Tumors: Report of a case and review of the literature. *Surgery* 1994;116:49-54.
- Martínez CJ, Foqué L. Tumor de células granulares Laríngeo. *Rev Clin Esp* 1991;189:181-2.
- Coiffman F. Cirugía plástica, reconstructiva y estética. Masson-Salvat 1994. p. 1885.
- Carvalho GA, Lindeke A, Tatagiba M, Ostertag H, Samil M. Cranial granular cell tumor of the trigeminal nerve. *Case Report. J Neurosurg* 1994;81:795-8.
- Gleason Jordan IO, Mirra JM, Mahendra T, Pathmarajah C. Case report 676. Malignant granular cell tumor (schwannoma, myoblastoma), disseminated. *Skeletal Radiol* 1991;20:529-32..
- Moseley I. Granular cell tumour of the orbit: Radiological findings. *Neuroradiology* 1991;33:399-402.
- Burton DM, Heffner DK, Patow MC. Granular cell tumours of the trachea. *Laryngoscope* 1992;102:807-13.
- Joshi A, Chandrasoma P, Kiyabu M. Multiple Granular Cell Tumours of the gastrointestinal tract with subsequent development of esophageal squamous carcinoma. *Digestive Diseases and Sciences* 1992;37:1612-8.
- Alidina R, Werschler P, Nigra T, Feldman B, Olding M, Williams CM. A solitary tumour on the earlobe: Granular cell tumor. *Arch-Dermatol* 1994;130:913-4.
- Park SH, Kim TJ, Chi JG. Congenital granular cell tumour with systemic involvement. Immunohistochemical and ultrastructural study. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:934-8.
- Aaron AD, Nelson MC, Azumi N, Riley CR, Boquimill GP. Case Report 820. Granular cell tumor of striated muscle. *Skeletal Radiol* 1994;23:63-6.