



# Tumor de Células Granulares de la Unión Esófago-gástrica: A Propósito de un caso, con Revisión de la Literatura

J.R. Tovar <sup>1</sup>.

A. Hernández <sup>2</sup>.

S. Díaz S <sup>3</sup>.

R. Arocha <sup>4</sup>.

M. Tovar <sup>5</sup>.

L. Tarabey <sup>6</sup>.

<sup>1</sup>Médico Anatomopatólogo. Profesor Asociado. Servicio de Anatomía Patológica “Dr. Hans Doehnert”. Hospital Central Universitario Antonio María Pineda. Decanato de Ciencias de la Salud. UCLA. Barquisimeto, Venezuela. jtovar42@yahoo.es

<sup>2</sup>Médico Anatomopatólogo. Servicio de Anatomía Patológica. Sociedad Anticancerosa del Estado Lara. Barquisimeto, Venezuela.

<sup>3</sup>Médico Gastroenterólogo. Servicio de Gastroenterología. Sociedad Anticancerosa del Estado Lara. Barquisimeto, Venezuela.

<sup>4</sup>Médico Gastroenterólogo. Servicio de Gastroenterología. Sociedad Anticancerosa del Estado Lara. Barquisimeto, Venezuela.

<sup>5</sup>Estudiante de Medicina. Decanato de Ciencias de la Salud. Universidad Centro-Occidental Lisandro Alvarado (UCLA). Barquisimeto, Venezuela.

<sup>6</sup>Estudiante de Medicina. Decanato de Ciencias de la Salud. Universidad Centro-Occidental Lisandro Alvarado (UCLA). Barquisimeto, Venezuela.

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

## RESUMEN

El tumor de células granulares (TCG) es una neoplasia generalmente de comportamiento benigno y asintomático, raramente encontrada en el tracto gastrointestinal, siendo el esófago una de las zonas más frecuentes de los TCG digestivos. Se caracteriza por ser un tumor mal delimitado, histológicamente está formado por células eosinófilas con granulaciones PAS positivas resistentes a la digestión y núcleos monomorficos con aspecto vesicular a hipercromáticos. Se hace énfasis en su origen neurogénico y en la alta afinidad por la proteína S-100 en los estudios inmunohistoquímicos. El diagnóstico suele ser incidental al realizarse un examen endoscópico, sin embargo este debe ser confirmado con el estudio histológico. Se describe el caso de una paciente de sexo femenino de 47 años de edad que presenta un TCG solitario en la unión esofagogastrica, a quien se le realiza extracción de la lesión con asa de diatermia sin presentar complicaciones.

**PALABRAS CLAVE:** Tumor de células granulares, esófago, tumor de Abrikosoff

## GRANULAR CELL TUMORS OF THE GASTRO-ESOPHAGEAL JUNCTION: A PROPOS OF A CASE AND REVIEW OF THE LITERATURE

## SUMMARY

The granular cell tumor (GCT) is a neoplasm usually benign and of asymptomatic behavior, rarely found in the gastrointestinal tract, the esophagus being the most frequent area in the digestive tract. It is characterized by a poorly defined tumor which is histologically composed of eosinophilic cells with PAS positive granulations resistant to digestion and monomorphic nuclei with vesicular to hyperchromatic appearance. Emphasis on neurogenic origin and high affinity for S-100 protein immunohistochemical studies is made. The diagnosis is usually incidental to an endoscopic exam, however this must be confirmed histologically. The case of a female patient of 47 years who has a GCT alone in the esophagogastric junction, whom he performs extraction loop diathermy injury without complications described.

**KEY WORDS:** Granular cell tumors, esophagus, Abrikosoff tumor

## TUMOR DE CÉLULAS GRANULARES DE LA UNIÓN ESÓFAGO-GÁSTRICA: A PROPÓSITO DE UN CASO, CON REVISIÓN DE LA LITERATURA

## INTRODUCCIÓN

El tumor de células granulares (TCG) es una neoplasia poco común de comportamiento biológico usualmente benigno, descrita inicialmente como mioblastoma de células granulares por Abrikosoff en 1.926 en 5 pacientes con tumoraciones de la lengua <sup>(1)</sup> y posteriormente informada en esofágico en 1.931 <sup>(2)</sup>.

El TCG afecta fundamentalmente la piel y los tejidos blandos, siendo su localización principal

la región de la cabeza y el cuello (30 a 50% de los casos), y dentro de ésta, la zona oro-facial (3,4). También se ha descrito en mama, glándula tiroides, tracto respiratorio, vías biliares, vejiga urinaria, aparato reproductor femenino y sistema nervioso, entre otros (5,6,7). La afectación gastrointestinal es una de las menos frecuentes (2,7 a 8,1% de los casos) y puede verse comprometiendo cualquier tramo del tracto digestivo<sup>(8)</sup>. La afectación esofágica representa el 2% de los TCG digestivos (5), localizándose más frecuentemente en su tercio distal (9).

La histogénesis del TCG todavía no ha sido aclarada, aunque se postula su origen neurogénico a partir de células de Schwann según evidencia inmunohistoquímica y ultraestructural (10).

Desde el punto de vista clínico, el TCG se presenta generalmente como un nódulo solitario asintomático (aunque puede ser doloroso), menor de 2 centímetros de diámetro, que afecta al tejido subcutáneo ó submucoso (5). Su diagnóstico definitivo es histológico, puesto que no suele sospecharse clínicamente y representa por tanto un hallazgo incidental en un estudio endoscópico<sup>(6)</sup>. Histológicamente, se caracteriza por ser un tumor mal delimitado, compuesto por cordones de células redondeadas o poligonales de núcleo central pequeño y citoplasma eosinófilo abundante y repleto de granulaciones gruesas positivas con la reacción del ácido periódico de Schiff (PAS) y resistentes a la digestión diastásica, las cuales representan fagolisosomas (6-7).

En la mayoría de los casos, el TCG es una neoplasia benigna, aunque puede presentar agresividad local. Cerca del 2% son tumores malignos, dando lugar a metástasis a distancia (4). También pueden asociarse a otras neoplasias primarias como adenocarcinomas o carcinomas epidermoides (8).

El TCG no muestra predilección por sexo ni edad, aunque algunos autores han descrito su mayor prevalencia en mujeres y mayor frecuencia en edades comprendidas entre 20 a 50 años (9).

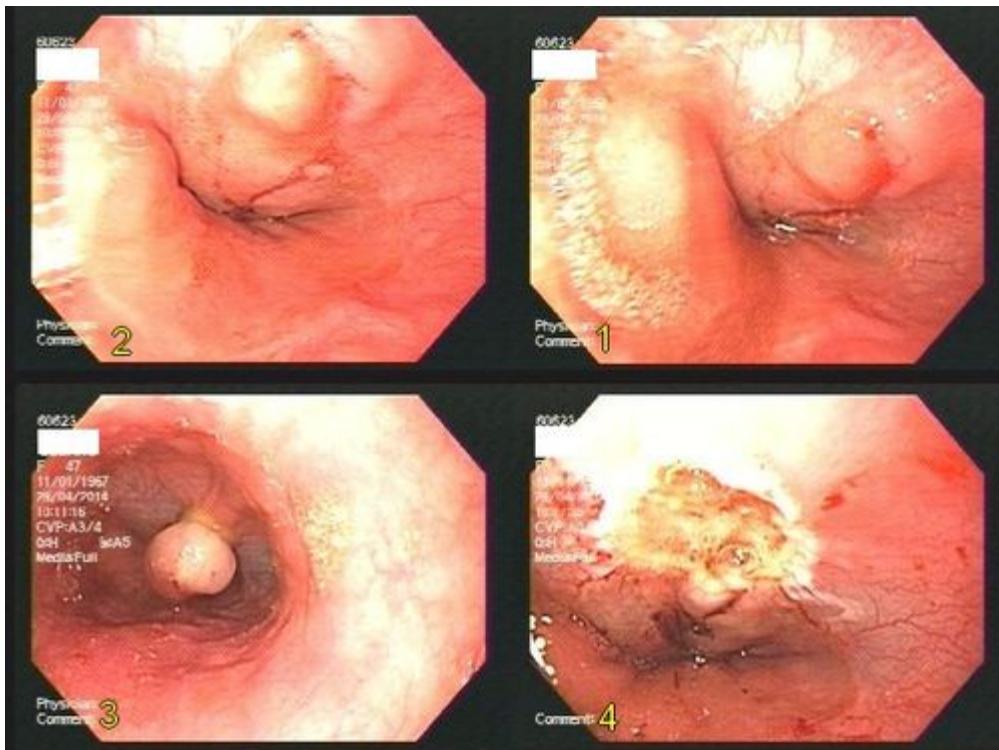
El tratamiento del TCG es quirúrgico y consiste en la extirpación completa del tumor. Por lo general se trata de un tumor único, pero en 4% de los casos puede dar lugar a nódulos múltiples. Las recidivas luego de la cirugía son muy poco frecuentes (4).

Se presenta a continuación el caso de una paciente con un TCG solitario en la unión esófago-gástrica y se discuten los aspectos más relevantes de esta neoplasia poco frecuente.

## RESUMEN DEL CASO

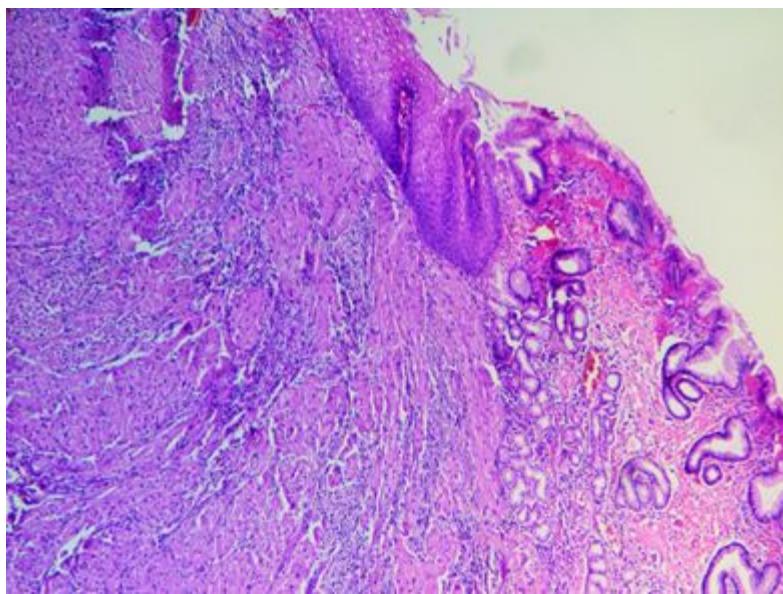
Se trató de una paciente del sexo femenino, de 47 años de edad, quien acudió a la consulta de Gastroenterología por síntomas dispépticos de intensidad leve a moderada. La endoscopia digestiva superior reveló una lesión elevada menor a 2 cm a nivel de la unión esófago-gástrica, no asociada a Barrett (figura 1), cuya resección endoscópica se realizó sin complicaciones con asa diatérmica, previa formación de pseudopedículo con inyección de solución fisiológica y

colocación de banda elástica.

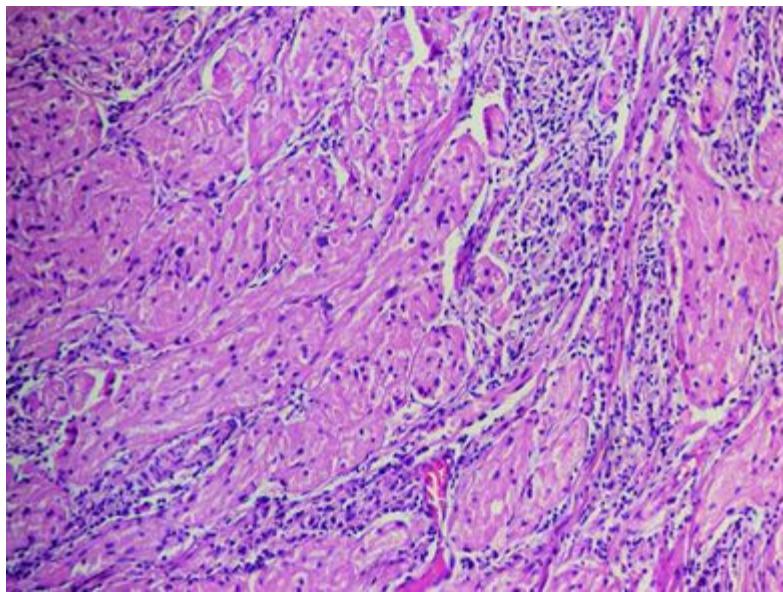


**Figura 1.** Imagen endoscópica que demuestra una lesión elevada a nivel de la unión esofagogástrica, menor de 2 cm, no asociada a Barrett. La numeración indica la secuencia de resección endoscópica.

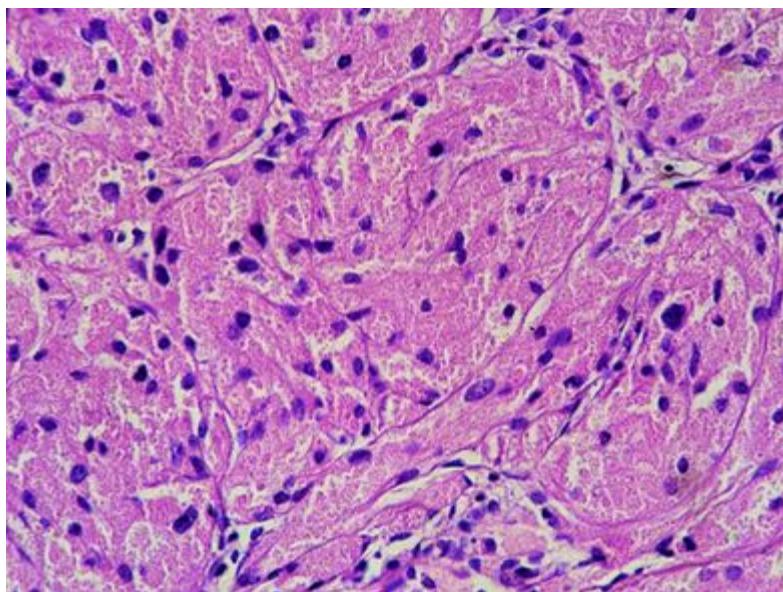
El tumor resecado en su totalidad fue fijado en formol e incluido en parafina para estudio histológico convencional. Múltiples secciones histológicas fueron teñidas con hematoxilina y eosina (H&E) y PAS sin y con digestión diastásica. El tumor consistió en un nódulo mucoso/submucoso de 5 mm de diámetro máximo, constituido por lóbulos de células poligonales grandes de aspecto histiocitoide, provistas de citoplasma eosinofílico abundante de carácter granular y bordes inaparentes, con núcleos redondos monomórficos, vesiculosos ó hiperchromáticos (figuras 2, 3 y 4).



**Figura 2.** Tumor mucoso/submucoso bien circunscrito en la unión esófago-gástrica (H&E, x100).

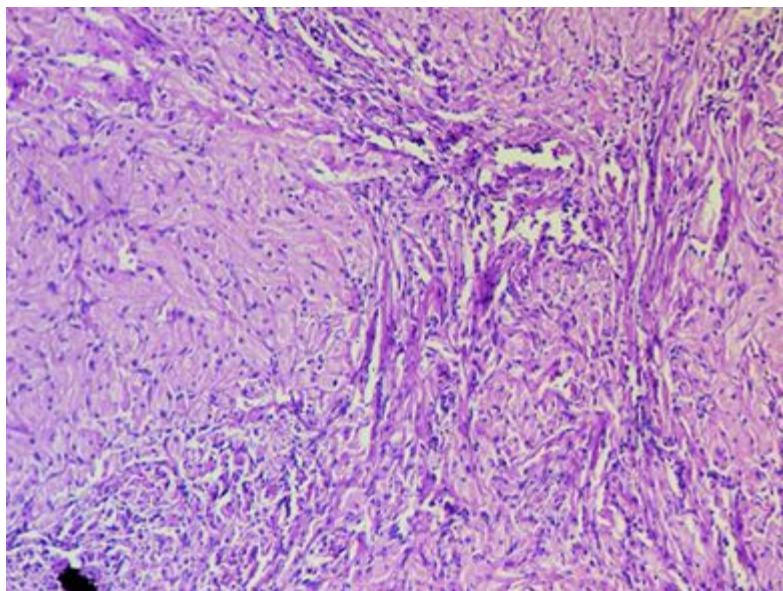


**Figura 3.** Lóbulos de células poligonales de aspecto histiocitoide, con citoplasma eosinofílico abundante de carácter granular (H&E, x100).

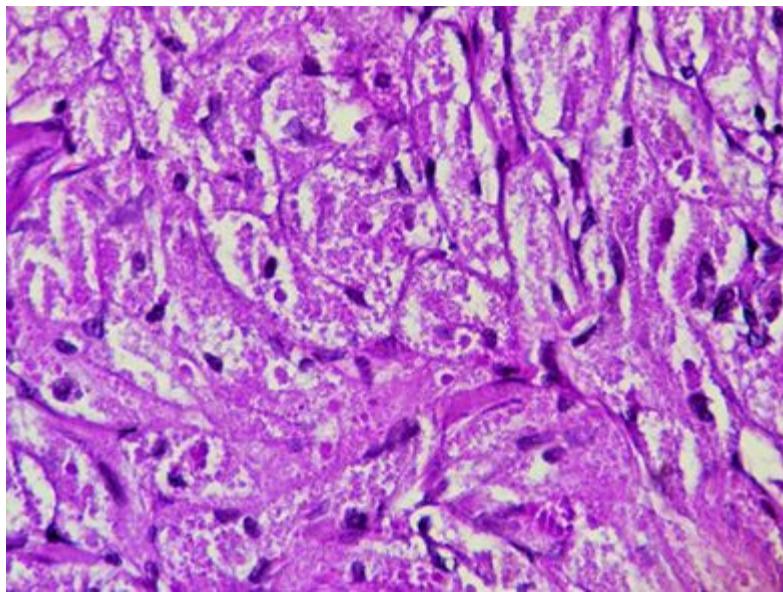


**Figura 4.** Detalle de las células neoplásicas, donde se aprecia el citoplasma eosinofílico granular abundante y los núcleos redondos pequeños e hipercromáticos (H&E,  $\times 400$ ).

No se evidenciaron atipias celulares, actividad mitótica ni necrosis. Se observó un estroma colagenoso interpuesto entre los lóbulos de células neoplásicas (figura 5). Los gránulos citoplasmáticos de las células tumorales resultaron PAS positivos y fueron resistentes a la digestión diastásica (figura 6).

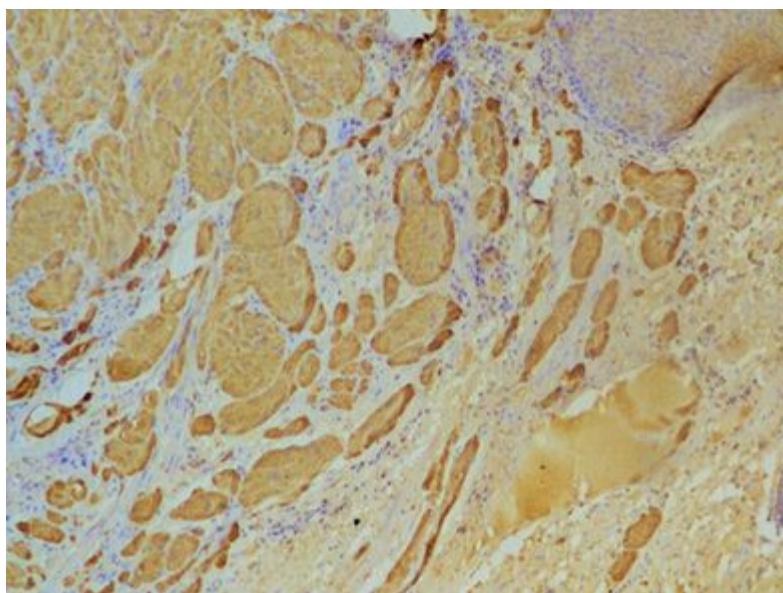


**Figura 5.** Lóbulos de células tumorales, separados por septos de estroma colagenoso (H&E,  $\times 100$ ).

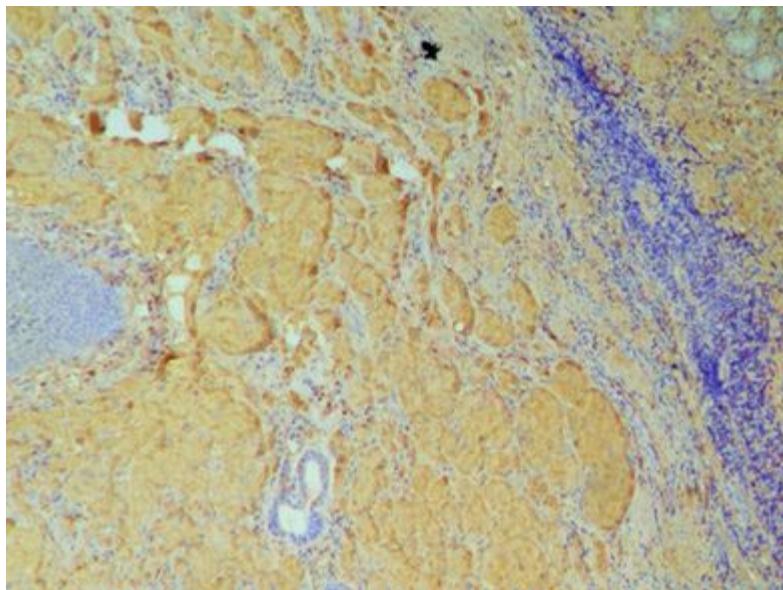


**Figura 6.** Gránulos citoplasmáticos positivos al PAS y resistentes a la digestión diastásica (PAS con digestión diastásica, x400).

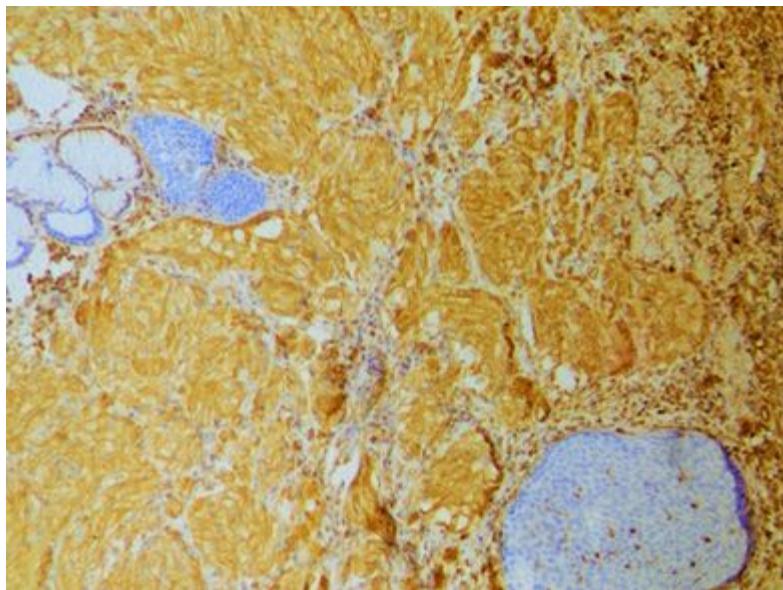
El estudio inmunohistoquímico fue realizado mediante la técnica de la estreptavidina biotina peroxidasa y el cromógeno diaminobecidina, empleando métodos de recuperación antigénica por calor y controles positivos y negativos adecuados. El tumor resultó inmunopositivo para la proteína S100, vimentina, PGP 9,5 y enolasa neuronal específica e inmunonegativo para la citoqueratina AE1/AE3 (figuras 7, 8, 9 y 10).



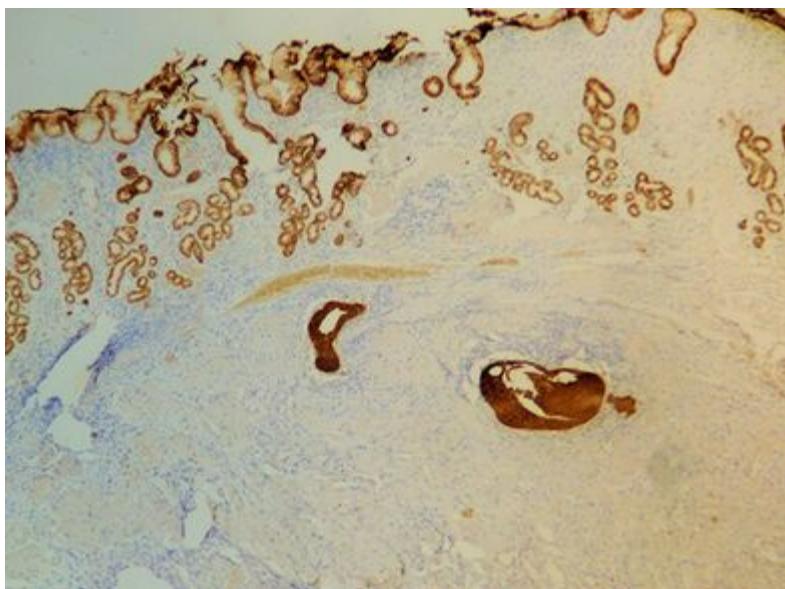
**Figura 7.** Inmunopositividad de las células tumorales para la proteína S100 (estreptavidina-biotina-peroxidasa/DAB, x100).



**Figura 8.** Inmunopositividad de las células tumorales para la enolasa neuronal específica (estreptavidina-biotina-peroxidasa/DAB, x100).



**Figura 9.** Inmunopositividad de las células tumorales para la vimentina (estreptavidina-biotina-peroxidasa/DAB, x100).



**Figura 10.** Inmunonegatividad de las células tumorales para la citoqueratina AE1/AE3 (estreptavidina-biotina-peroxidasa/DAB, x100).

## DISCUSIÓN

Originalmente descritos por Weber in 1854<sup>(11)</sup>, los TCG son relativamente infrecuentes y casi siempre benignos. Inicialmente, fueron denominados mioblastomas de células granulares por Abrikossoff<sup>(1)</sup>, quien describió una lesión en la lengua con supuesto origen a partir del músculo estriado.

Los TCG suelen aparecer con mayor frecuencia en cavidad oral, lengua y tejido subcutáneo. En el tracto gastrointestinal, su localización más frecuente es esófago, seguido por duodeno, ano y estómago<sup>(5,9,12)</sup>, donde son detectados de forma incidental durante estudios endoscópicos como lesiones submucosas redondeadas y pardas, que rara vez superan los 2 cm de diámetro y se revisten de mucosa de aspecto normal. Pueden encontrarse a cualquier edad, pero son más frecuentes entre la cuarta a quinta décadas de la vida y predominan en mujeres<sup>(13)</sup>.

Los TCG esofágicos usualmente son solitarios, muestran una incidencia equivalente a 0,0019 - 0,03% entre todos los tumores<sup>14</sup> y se localizan en esófago distal en el 50 - 65% de los casos, esófago medio en el 20% y esófago proximal en el 15 - 40%. En 10% de los casos son lesiones múltiples, con compromiso simultáneo frecuente de otros órganos gastrointestinales o piel<sup>(15)</sup>.

Los gránulos citoplasmáticos de las células tumorales se corresponden con autofagosomas que se forman para la digestión de la membrana celular ó representan derivados del aparato de Golgi<sup>(12,20)</sup>. Vered y col.<sup>(16)</sup> han planteado dudas acerca de la naturaleza neoplásica de los

TCG, al suponer que se corresponden más bien con un proceso metabólico reactivo. Por otra parte, los estudios inmunohistoquímicos han revelado una elevada afinidad de las células neoplásicas por la proteína S100, enolasa neuronal específica, laminina y varias mieloproteínas, de allí que se considere el origen a partir de la célula de Schwann (10,15). También se ha demostrado la inmunopositividad para CD56, CD68, PGP9.5, alfa-inhibina, NKIC3 y MITF (17).

Dada su ubicación submucosa y bajo riesgo de ulceración y hemorragia, las biopsias endoscópicas superficiales en TCG pueden resultar sólo en mucosa normal y, por tanto, ser insuficientes para el diagnóstico histológico. Cuando suficientes, el diagnóstico diferencial puede resultar complejo y se debe realizar con una serie de entidades de naturaleza neural/neuroendocrina que puedan afectar al tracto gastrointestinal, como lo son schwannomas, neurofibromas y perineuromas, así como otras lesiones reactivas, neoplásicas ó infecciosas caracterizadas por proliferación histiocítica ó histiocitoide, donde se incluyen quistes submucosos, acantosis glucogénica, pólipos inflamatorios, papilomas escamosos, leiomiomas, lipomas y hamartomas (15,18).

Histológicamente, los TCG se describen como lesiones bien circunscritas, localizadas dentro de la submucosa y constituidos por nidos de células histiocitoides. El citoplasma es abundante, eosinófilo, granular y PAS positivo resistente a la digestión diastásica. Los núcleos son pequeños, uniformes y redondos. Figuras mitóticas, pleomorfismo nuclear y necrosis son infrecuentes. El estroma muestra haces de colágenos entremezclados con las células tumorales y puede contener un infiltrado inflamatorio a predominio de linfocitos. También se han reportado hialinización extensa del estroma y presencia de calcificaciones distroficas focales, así como cambios reactivos de la mucosa adyacente (15,18).

Los TCG generalmente son benignos, aunque se han descrito variantes anómalas y malignización hasta en 1,5 a 2,7% de los casos (12-19). Fanburg-Smith y col. (20) han propuesto ciertos criterios para clasificar y predecir el potencial maligno de los TCG. Los atributos que se asocian con malignidad incluyen: recurrencia local, crecimiento rápido, tamaño mayor de 4 cm, necrosis, celularidad tumoral fusiforme, atipias citológicas, actividad mitótica alta, núcleos vesiculosos con nucléolos prominentes y elevada relación núcleo/citoplasma (20), así como índices de inmunomarcaje mayores de 50% para la proteína p53 y 10% para el antígeno Ki-67 (15,20). Los TCG que cumplen con al menos tres de estos criterios se clasificarían como neoplasias malignas.

La ecoendoscopia representa la mejor prueba diagnóstica para el TCG, que suele presentarse como una lesión sólida hipoecólica homogénea, que prolifera desde la submucosa y puede afectar otras capas de la pared (12). El diagnóstico diferencial se debe realizar principalmente con el lipoma y el leiomioma, cuyas características endosonográficas son completamente distintas (21).

La mucosectomía endoscópica es un procedimiento eficaz y seguro, que permite realizar un análisis histológico de la totalidad de la lesión, con un costo inferior y menor morbilidad en comparación con la alternativa quirúrgica<sup>(23)</sup>. La mayoría de las resecciones endoscópicas

de los TCG resultan curativas, aunque se han publicado casos de recurrencias locales (18).

En la actualidad, no existe un acuerdo uniforme acerca de cómo debe ser el seguimiento de los pacientes afectados por TCG. Aún cuando la mayoría de estos tumores son benignos, se recomienda realizar un seguimiento estrecho de los pacientes con controles endoscópicos periódicos. Algunos autores recomiendan efectuar una endoscopia anual para el seguimiento de las lesiones asintomáticas menores de 1 cm. Si la lesión es grande y sintomática, se prefiere el tratamiento endoscópico (láser, coagulación con argón plasma, biopsias múltiples, mucosectomía) al quirúrgico (22).

## REFERENCIAS

1. Abrikossoff AI. Über myome, ausgehend von der quegestreiften willkürlichen muskulatur. Virchows Arch Pathol Anat 1926; 260: 215-33.
2. Abrikossoff AI. Weitere untersuchungen über myoblasten myome. Virchows Arch Pathol Anat 1931; 280: 723-40.
3. Rivas Lacarte MP, Perello Schrdel E, Gonzalez J, Novel V. Abrikossoff's tumor. Ann Otorrinolaringol Ibero Am 1996; 23: 425-30.
4. Bayerdorffer E, Ottenjann R. Granular cell tumor in upper GI-tract endoscopy. Five cases of esophageal location. Endoscopy 1986; 18: 97-100.
5. Lack EE, Worsham GF, Callihan MD, Crawford BE, KlappenbachS, Rowden G, et al. Granular cell tumor: a clinicopathologicstudy of 110 patients. J Surg Oncol 1980; 13: 301-16.
6. Johnston MJ, Helwig EB. Granular cell tumors of the gastrointestinal tract and perianal region: a study of 74 cases. Dig Dis Sci 1981; 26: 807-16.
7. Aoyama K, Kamio T, Hirano A, Seshimo A, Kameoka S. Granular cell tumors: a report of six cases. World J Surg Oncol 2012; 10: 204.
8. Maekawa H, Maekawa T, Yabuki K, Sato K, Tamazaki Y, Kudo K, et al. Multiple esophagogastric granular cell tumor. J Gastroenterol 2003; 38: 776-80.
9. Orlowska J, Pachlewski J, Gugulski A, Butruk E. A conservative approach to granular cell tumor of the esophagus: four case reports and literature review. Am J Gastroenterol 1993; 88: 311-4.
10. Armin A, Connelly EM, Rowden G. An immunoperoxidase investigation of S-100 protein in granular cell myoblastomas: evidence for Schwann cell derivation. Am J Clin Pathol 1983; 79: 37-44.
11. Weber CO. Anatomische Untersuchungen einer hypertrophischen zunge nebs bemerkungen u" ber die neubildung quergestreifte muskelfasern. Virchows Arch Pathol Anat 1854; 7: 115-25.

12. Garrido E, Marín E, González C, Juzgado D, Boixeda D, Vázquez-Sequeiros E. Mucosectomía endoscópica de un tumor de Abrikosoff esofágico. Gastroenterol Hepatol 2008; 31: 572-5.
13. Voskuil JH, van Dijk MM, Wagenaar SS, van Vliet AC, Timmer R, van Hees PA. Occurrence of esophageal granular cell tumors in The Netherlands between 1988 and 1994. Dig Dis Sci 2001; 46: 1610-4.
14. Billeret Lebranchu V. Granular cell tumor. Epidemiology of 263 cases. Arch Anat Cytol Pathol 1999; 47: 26-30.
15. Machado I, Martínez C, Martínez F, Maia F. Tumores de células granulares múltiples en el tracto gastrointestinal. Rev Esp Patol 2014; 47: 55-60.
16. Vered M, Carpenter WM, Buchner A. Granular cell tumor of theorral cavity: updated immunohistochemical profile. J Oral PatholMed 2009; 38: 150-9.
17. Kandil E, Abdel Khalek M, Abdullah O, Haque S, Bohlke A, Jaffe B. Granular cell tumor arising in the right colon. Trop Gastroenterol 2011; 32: 242-3.
18. Singhi AD, Montgomery EA. Colorectal granular cell tumor: A clinicopathologic study of 26 cases. Am J Surg Pathol 2010; 34: 1186-92.
19. Nasser H, Danforth R, Sunbuli M, Dimitrijevic O. Malignant granular cell tumor: case report with a novel karyotype and review of the literature. Ann Diag Pathol 2010; 14: 273-8.
20. Fanburg-Smith JC, Meis-Kindblom JM, Fante R, et al. Malignant granular cell tumor of soft tissue: diagnostic criteria and clinicopathologic correlation. Am J Surg Pathol 1998; 22: 779-94.
21. Battaglia G, Rampado S, Bocas P, Guido E, Portale G, Ancona E. Single-band mucosectomy for granular cell tumor of the esophagus: fase and easy technique. Surg Endosc 2006; 20: 1296-8.
22. De Ceglie A, Gatteschi B, Blanchi S, Scotto F, Pellecchia A, Conio M. Esophageal granular cell tumor treated by endoscopic mucosal resection. A case report and review of the literature. Dig Dis Sci 2005; 50: 1875-9.
23. Díaz A, Soto S, Ponferrada A, Campos R, García M, Benitoc D y col. Tumor esofágico de células granulares: descripción de un tumor benigno poco frecuente. Gastroenterol Hepatol 2011; 34: 454-9.

## NUEVO ARTICULO