

# Caso aislado

## Schwannoma de células granulares benigno mamario que simula un carcinoma invasor

V. Furió-Bacete, M.L. González-Morales<sup>1</sup>, M. Guijarro-Rojas, J.A. Pérez-Moro<sup>2</sup>,  
E. Barrón-Azurmendí<sup>2</sup> y A. Aguilar-Oliván<sup>2</sup>

*Servicios de Anatomía Patológica II (Prof. J. Fariña) y <sup>2</sup>Obstetricia y Ginecología (Prof. M. Escudero), Hospital Clínico San Carlos;  
<sup>1</sup>Unidad de Anatomía Patológica, Hospital Central de la Cruz Roja, Madrid.*

### SUMMARY

*Granular cell tumor of the breast is important because of its ability to simulate clinically, mammographically and grossly the appearance of invasive carcinoma. The histogenesis of this lesion is still under discussion, although most writers on the subject favor a Schwann's cell origin, based on immunohistochemical and ultrastructural findings. We present a case of granular cell tumor of the breast in a 17-year-old woman whose clinical, mammographic and sonographic data were highly suggestive of malignancy. On operating, the lesion was found to be benign, and a lumpectomy was performed. Immunohistochemical and ultrastructural findings reinforces the Schwannian nature of this tumor. Rev Esp Patol 1997; 30(4): 331-337.*

**Key words:** Granular cell tumor - Breast - Ultrastructural findings

### RESUMEN

*El tumor de células granulares de la mama es importante por su capacidad para simular clínica, mamográfica y macroscópicamente un carcinoma invasor. La histogénesis de este tumor todavía está en discusión, aunque la mayoría de los autores apoyan su origen a partir de la célula de Schwann. Presentamos un caso de tumor de células granulares de la mama en una mujer de 17 años, en quien los hallazgos mamográficos y sonográficos fueron muy sugerentes de malignidad. La lesión se consideró benigna en la biopsia peroperatoria, procediéndose a realizar una tumorectomía. Los hallazgos inmunohistoquímicos y ultraestructurales apoyan la naturaleza schwanniana de esta lesión. Rev Esp Patol 1997; 30(4): 331-337.*

**Palabras clave:** Tumor de células granulares - Mama - Hallazgos ultraestructurales

### INTRODUCCIÓN

El tumor de células granulares, descrito por Abrikossoff en 1926 (1), es poco frecuente y su localización clásica es la lengua, si bien se ha descrito en otras zonas. En la mama

se dan entre el 6% y el 8% de todos los tumores de células granulares (2), aunque el número exacto de casos recogidos en la literatura es difícil de evaluar ya que frecuentemente se incluyen como tumores mamarios lesiones de la piel y del tejido celular subcutáneo de la mama (3).

La importancia de la localización mamaria del tumor de células granulares radica en que tanto clínica como mamográfica, ecográfica e histológicamente puede simular un carcinoma, por lo que debe considerarse siempre en el diagnóstico diferencial de las lesiones tumorales.

Presentamos un caso de tumor de células granulares de la mama con caracteres mamográficos de malignidad, diagnosticado en la biopsia peroperatoria como una lesión benigna, y cuyo estudio ultraestructural mostró hallazgos compatibles con un origen schwanniano.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Una paciente de 17 años de edad sin antecedentes patológicos de interés fue remitida al servicio de ginecología de nuestro hospital por presentar un nódulo palpable e indoloro en el cuadrante inferointerno de la mama derecha. La lesión era estrellada y sin calcificaciones en la mamografía (Fig. 1A) y sonográficamente hipoecoica



**Figura 1.** A: en la mamografía el tumor era de contorno estrellado, sin microcalcificaciones. B: en la sonografía se trataba de una lesión hipoecoica más alta que ancha.

(Fig. 1B). Con el diagnóstico clínico de sospecha de carcinoma invasor, la paciente fue intervenida, realizándose una biopsia intraoperatoria de la lesión que determinó su carácter benigno, por lo que se procedió a realizar una tumorectomía simple.

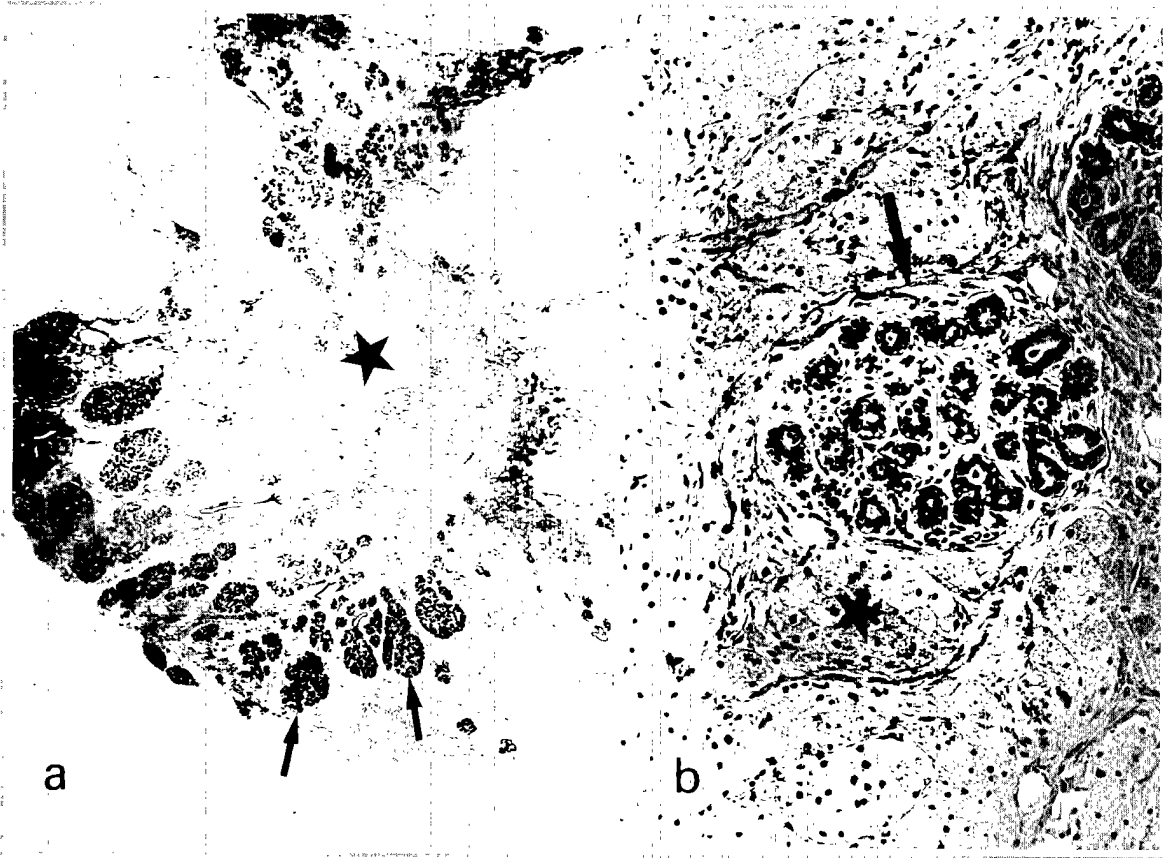
## MATERIAL Y MÉTODOS

Para realizar el estudio histológico, el tejido tumoral fue fijado en formol al 10% y procesado de forma habitual en bloques de parafina. Se realizaron secciones de 4  $\mu$  de espesor que fueron teñidas con hematoxilina-eosina y PAS, procediéndose a realizar estudio inmunohistoquímico en material parafinado, con método ABC (avidina-biotina-peroxidasa complex) para los siguientes anticuerpos: S-100, enolasa neuronal específica (ENS), pancitoqueratinas (CK), desmina y receptores de estrógeno y progesterona. Así mismo, se tomaron muestras de tejido en fresco para el estudio ultraestructural.

## HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS

Macroscópicamente, se trataba de un nódulo de consistencia firme y contorno irregular, de 1,4 cm de dimensión máxima, con superficie de corte blancoamarillenta con estrías nacaradas. En el estudio microscópico a bajos aumentos (Fig. 2A) se observaba una lesión de contorno estrellado, parcialmente esclerosada, con lobulillos mamarios indemnes en la periferia. Estaba constituida por una proliferación de células redondeadas o fusiformes de extremos romos, dispuestas en nidos y cordones separados por finos tractos fibrosos y ocasionalmente dispuestas de forma aislada. Los citoplasmas eran amplios y de límites imprecisos, y mostraban numerosas granulaciones (Fig. 2B) eosinófilas, PAS positivas. Los núcleos eran centrales, redondeados e isocarióticos, de cromatina finamente granular y sin actividad mitótica. No se observaban focos de necrosis ni inflamación. El estudio inmunohistoquímico demostró positividad para S-100 en todas las células, y débil positividad para la ENS en un elevado porcentaje de las mismas. Los valores de CK, desmina y receptores de estrógeno y progesterona resultaron negativos.

El estudio ultraestructural mostraba citoplasmas repletos de lisosomas heterogéneos, con lisosomas pri-



**Figura 2.** a: en una visión panorámica, la tumoración (estrella) aparece rodeada por lobulillos mamarios normales (flechas). b: las células neoplásicas (estrella), de citoplasma finamente granular, rodean al lobulillo mamario normal (flecha) sin desestructurarlo (original, hematoxilina-eosina: a,  $\times 5$ ; b,  $\times 100$ ).

marios electrodensos homogéneos, cuerpos multivesiculares y telolisomas que ocasionalmente contenían cuerpos mielinoideos (Figs. 3-5). Además se observaban estructuras citoplasmáticas geométricas de contenido microfibrilar, similares a cuerpos de Gaucher, correspondientes a los cuerpos angulados característicos del tumor de células granulares (Fig. 3-5). Éstos aparecían aisladamente en las células granulares y ocupando masivamente el citoplasma de células fibroblastoides dispersas entre los nidos de células granulares (Fig. 5). Algunas de estas células repletas de cuerpos angulados mostraban cambios degenerativos irreversibles (Fig. 5B), observándose acumulaciones de dichas estructuras libres en el intersticio. Alrededor de los nidos de células neoplásicas se observaba material de membrana basal (Fig. 3), si bien no pudo demostrarse una lámina limitante bien constituida. No se identificaron desmosomas. Finalmente, en el seno de algunos de los cuerpos angulares aparecían apilamientos de fragmentos de unidad de

membrana, que recuerdan a las capas de mielina de los nervios periféricos (Fig. 4C).

## DISCUSIÓN

El tumor de células granulares de la mama puede simular clínica, radiológica e histológicamente un carcinoma de mama (4), por lo que debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de las lesiones tumorales de la glándula mamaria.

Afecta con mayor frecuencia a pacientes jóvenes, con una edad media de presentación, en las dos series más amplias publicadas, de 31 (2) y 36,1 años (5) (menor que la del cáncer de mama), y se sitúa con preferencia en el cuadrante superointerno de la mama (5), lo que también constituye una diferencia clínica con el carcinoma de mama, de localización más frecuente en el cuadrante superoexterno.

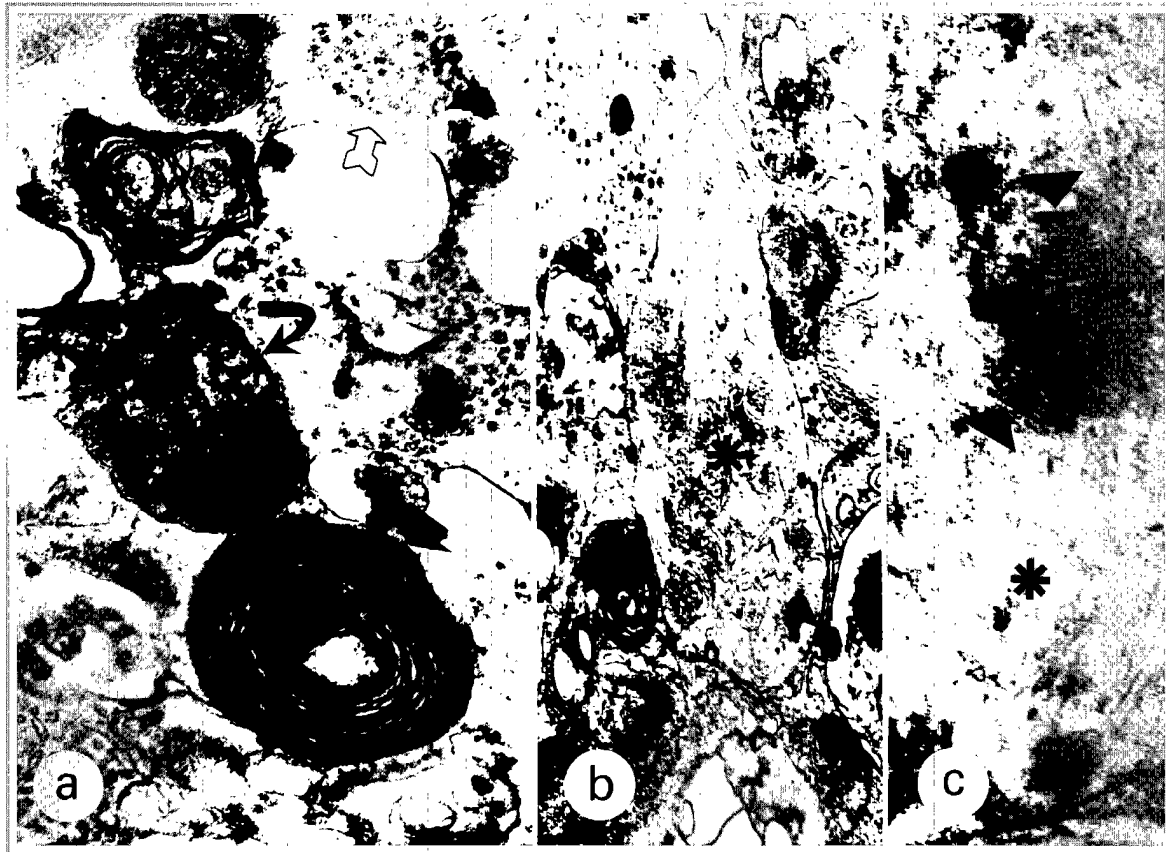


**Figura 3.** Microscopía electrónica. a: las células muestran el citoplasma repleto de lisosomas y fagosomas (flecha). b: entre los nidos de células granulares se observan células fibroblastoides (F) que contienen cuerpos angulados. Fecha: material de lámina basal (original, aumentos en el negativo: a,  $\times 3600$ ; b,  $\times 4000$ ).

Clínicamente puede presentar todos los signos de malignidad, incluyendo consistencia firme, fijación a tejidos adyacentes y ulceración de la piel (5, 6). Mamográfica y ecográficamente la imagen es variable y se correlaciona con las características histológicas de la lesión, fundamentalmente con el grado de infiltración y la reacción desmoplásica. Las lesiones con escasa infiltración y reacción fibrosa leve se presentan como lesiones sólidas bien definidas, mientras que los tumores con infiltración más extensa y mayor reacción desmoplásica aparecen como lesiones sólidas de bordes mal definidos y contorno estrellado, altamente sospechosos de malignidad (7), tal como ocurrió en nuestro caso. Ecográficamente, se manifiestan como lesiones sólidas, hipocóicas y de bordes mal definidos, todo ello sugerente de malignidad. La ausencia de microcalcificaciones –hasta ahora no descritas en este tumor– es con frecuencia la única evidencia que puede hacer sospechar al radiólogo el carácter benigno de la lesión (7).

Si bien su imagen histológica es muy característica, el diagnóstico no requiere de técnicas especiales diferentes del PAS. En el caso de la mama, el diagnóstico en la biopsia peroperatoria es particularmente conflictivo, ya que por el aspecto epitelióide de las células y el carácter infiltrativo de la lesión puede parecer un carcinoma, lo que ha dado lugar a no pocos falsos positivos (8). En el caso que presentamos, la isocariosis y la ausencia de mitosis fueron los rasgos fundamentales que impidieron sospechar malignidad, pese al carácter infiltrante de la lesión.

Recientemente se ha defendido el valor de la PAAF (punción aspiración con aguja fina) como medio de diagnóstico preoperatorio fiable para estas lesiones, punto de vista no compartido por algunos autores (7, 9). Con una técnica correcta, la obtención de abundantes células disociadas con amplio citoplasma granular de límite mal definido permitiría, en ausencia de atipia, realizar un diagnóstico concluyente. En caso de duda, además, puede realizarse un estudio inmunohistoquímico.



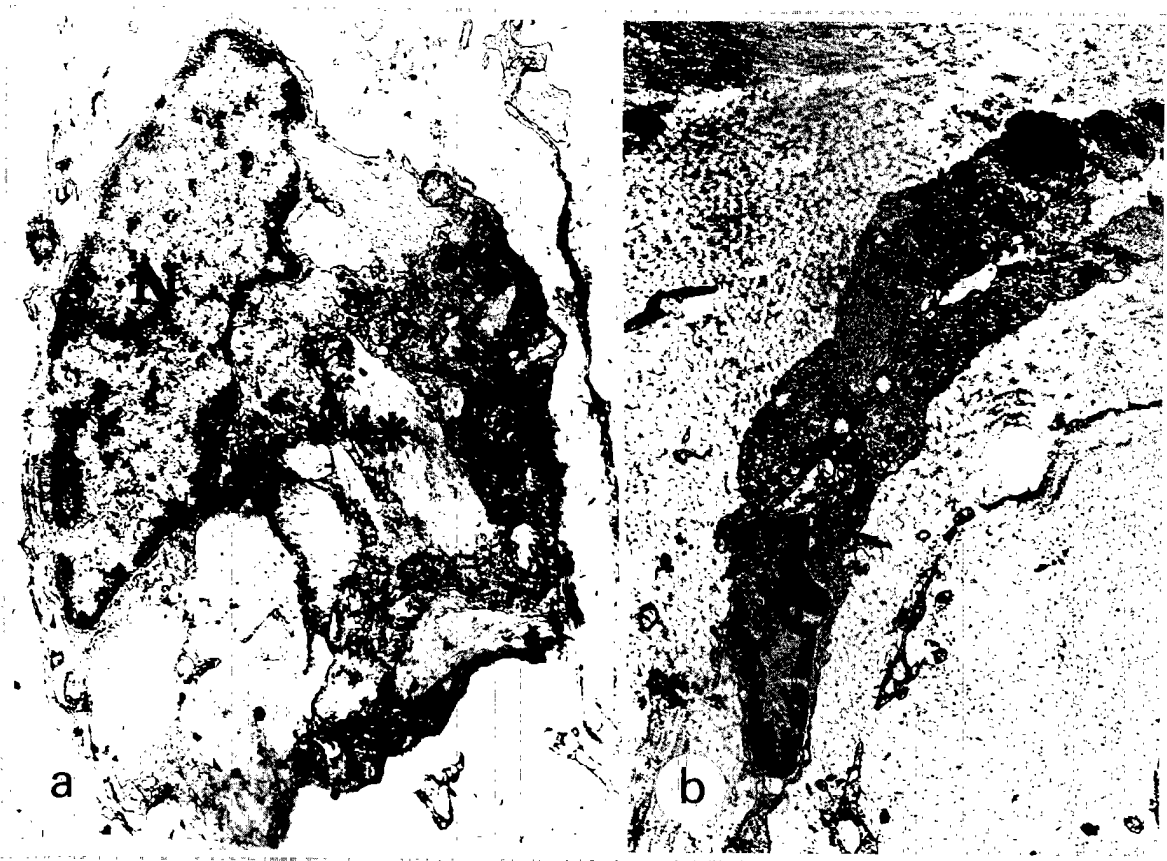
**Figura 4.** a: las células granulares pueden contener cuerpos mielinoideos (flecha gruesa) y fagosomas (flecha curva) en relación con cuerpos multivesiculares (flecha transparente). b: ocasionalmente, las células granulares contienen lisosomas de contorno anguloso (asterisco). c: en el seno de los cuerpos angulados pueden observarse apilamientos de membrana que recuerdan a la mielina (cabezas de flecha) y microfilamentos (asterisco) (original, aumentos en el negativo: a,  $\times 18.000$ ; b,  $\times 15.000$ ; c:  $\times 20.000$ ).

La histogénesis del tumor de células granulares es muy controvertida (10), si bien la mayoría de autores consideran, en función de los hallazgos inmunohistoquímicos y ultraestructurales, que se trata de tumores derivados de la célula de Schwann (11-14). La positividad para la proteína S-100, y de forma ocasional para la glucoproteína asociada a la mielina y la proteína básica mielínica (12, 15-17), y la positividad para la ENS y CD57 son marcadores inmunohistoquímicos que apoyan el origen schwanniano del tumor. En el caso de la mama, la localización más frecuente en el cuadrante superointerno se atribuye también al origen schwanniano del tumor, que seguiría el trayecto del nervio supraclavicular, que inerva la mama desde el cuadrante superointerno hacia fuera (3).

La principal característica ultraestructural del tumor de células granulares es su alta concentración lisosómica, también compatible con su origen neural ya que la célula de Schwann puede contener grandes cantidades

de lisosomas en determinadas condiciones patológicas metabólicas, tóxicas o degenerativas (18). Para algunos autores, la acumulación de lisosomas se debe a la presencia intracelular de mielina (19). En nuestro caso, como hemos descrito con anterioridad, hemos observado acúmulos apilados de fragmentos de membrana que recuerdan a la mielina.

Sin embargo, recientemente se han observado algunas de las características ultraestructurales del tumor de células granulares en otros tipos celulares neoplásicos y no neoplásicos (20, 21), lo que induce a pensar que dicho tumor no es una entidad específica. Podría tratarse de la expresión de un cambio degenerativo, posible tanto en la célula de Schwann como en otros muchos tipos celulares, normales o pertenecientes a neoplasias benignas o malignas (22, 23). No obstante, la mayor parte de los tumores de células granulares parecen ser de origen schwanniano. Para evitar equívocos, sería conve-



**Figura 5.** a: entre los nidos de células granulares se identifican células fibrohistiocitoides repletas de cuerpos angulados (asterisco) con núcleo periférico (N). b: estas células pueden mostrar evidentes cambios regresivos con aparente liberación de los cuerpos angulados (asterisco) al intersticio (original, aumentos en el negativo: a,  $\times 4800$ ; b,  $\times 2300$ ).

niente reservar la denominación de tumor de células granulares para cuando predomine este tipo celular, en tanto no se haya determinado el origen del caso en concreto. Cuando se conozca la histogénesis se hará referencia expresa a la misma, señalándose además la particularidad del cambio granular.

Finalmente conviene recordar la existencia, muy infrecuente, de tumores de células granulares malignos, indistinguibles clínicamente de los benignos (salvo por su mayor tamaño) y caracterizados histológicamente por pleomorfismo celular y actividad mitótica, y biológicamente por la capacidad de provocar metástasis a distancia. En la mama se han descrito 5 casos de tumor de células granulares maligno (24).

#### AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su agradecimiento a Dña. Ramona Bustos Arcos y a Dña. Trinidad Sanz Marcos, técnicas tituladas del

Laboratorio de Anatomía Patológica, Sección de Microscopía Electrónica.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Abrikossoff A. *Über Myome, ausgehend von der quergestreiften willkürlichen Muskulatur*. Virch Arch (Pathol Anat) 1926; 260: 215-233.
2. De May RM, Kay S. *Granular cell tumor of the breast*. Path Annu 1984; 19: 121-148.
3. Lellé RJ, Park H, Brow CA. *Benign granular cell tumor mimicking carcinoma of the breast. Report of a case*. Eur J Gynaec Oncol 1992; 5: 390-393.
4. Rosai J. *Soft tissues*. En: Ackerman's Surgical Pathology. 8ª ed. Mosby, St. Louis 1995; 2096-2098.
5. Mulcáre R. *Granular cell myoblastoma of the breast*. Ann Surg 1968; 168: 262-268.
6. Bassett LW, Cove HC. *Myoblastoma of the breast*. AJR 1979; 132: 122-123.
7. Vos LD, Tjon A, Tham RTO, Vroegindeweij D, Vrints LWMA. *Granular cell tumor of the breast: Mammographic and histologic correlation*. Eur J Radiol 1994; 19: 56-59.

8. Boulat J, Mathoulin MP, Vacheret H, Andrac L, Habib MC, Pellissier JF, Piana L, Charpin C. *Tumeurs á cellules granuleuses du sein*. An Pathol 1994; 14: 93-100.
9. Hahn HJ, Iglesias J, Flenker H, Kreuzer G. *Granular cell tumor in differential diagnosis of tumors of the breast. The role of fine needle aspiration cytology*. Path Res Pract 1992; 188: 1091-1094.
10. Enzinger FM, Weiss SW. *Benign tumors of the peripheral nerves*. En: *Soft tissue tumors*. 3ª ed. Mosby, St. Louis 1995; 864-875.
11. Sobel HJ, Marquet E, Schwartz R. *Is schwannoma related to granular cell myoblastoma?* Arch Pathol 1973; 95: 396-401.
12. Penneys NS, Adachi K, Ziegels-Weissmaqnn J, Nadji M. *Granular cell tumors of the skin contain myelin basic protein*. Arch Pathol Lab Med 1983; 107: 302-303.
13. Mukai M. *Immunohistochemical localization of S-100 protein and peripheral nerve myelin proteins in granular cell myoblastoma*. Am J Pathol 1983; 112: 139-146.
14. Kaiserling E, Ruck P, Xiao JC. *Congenital epulis and granular cell tumor. A histologic and immunohistochemical study*. Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod 1995; 80: 687-697.
15. Steffanson K, Wollman RL. *S-100 protein in granular cell tumors (granular cell myoblastoma)*. Cancer 1982; 49: 1834-1838.
16. Smolle J, Konrad K, Kerl H. *Granular cell tumors containing myelin-associated glycoprotein*. Virchows Arch (Pathol Anat) 1985; 406: 1-5.
17. Nakajima T, Kameya T, Watanabe S, Hirota T, Shimosato Y, Isobe T. *S-100 protein in normal and neoplastic tissues*. En: De Lellis RA (Ed.). *Advances in Immunohistochemistry*. Masson, New York 1984; 8: 141-158.
18. Ingram DL, Mossler JA, Snowwhite J, Leight GS, McCarty KS. *Granular cell tumors of the breast. Steroid receptor analysis and localization of carcinoembryonic antigen, myoglobin and S-100 protein*. Arch Pathol Lab Med 1984; 108: 897-901.
19. Ulrich J, Heinz PU, Fisher T, Obrist E, Gullota F. *Granular cells tumor: Evidence for heterogeneous tumor cell differentiation*. Virchows Arch B Cell Pathol 1987; 53: 52-57.
20. Moros M, Arraiza A, Martínez D, Gómez V, Soria J, Melero A, Repolles S. *Tumor de células granulares de la mama. Estudio óptico, inmunohistoquímico y ultraestructural de un caso*. Patología 1991; 24: 325-328.
21. Christ ML, Ozello L. *Myogenous origin of a granular cell tumor of the urinary bladder*. Am J Clin Pathol 1971; 56: 736-749.
22. Finkel G, Lane B. *Granular cell variant of neurofibromatosis. Ultrastructure of benign and malignant tumors*. Hum Pathol 1982; 13: 959-963.
23. McWilliam LJ, Harris M. *Granular cell angiosarcoma of the skin. Histology, electron microscopy and immunohistochemistry of a newly recognized tumor*. Histopathology 1985; 9: 1205-1216.
24. Chetty R, Kalan M. *Malignant granular cell tumor of the breast*. J Surg Oncol 1992; 49: 135-137.