

Guz ziarnistokomórkowy skóry (guz Abrikosowa) – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Granular cell tumour of the skin (Abrikossoff's tumour)
– case report and review of the literature

Michał Sobjanek¹, Magdalena Trzeciak¹, Monika Klimkowska², Adam Włodarkiewicz¹, Jadwiga Roszkiewicz¹

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jadwiga Roszkiewicz

²Katedra i Zakład Patomorfologii Akademii Medycznej w Gdańsku, kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Kazimierz Jaśkiewicz

Post Dermatol Alergol 2007; XXIV, 3: 140–143

Streszczenie

Guz ziarnistokomórkowy, nazywany również guzem Abrikosowa, jest rzadkim nowotworem wywodzącym się z osłonek nerwów. Guz występuje najczęściej w 4. i 5. dekadzie życia, nieco częściej u kobiet. Najczęstszą lokalizacją nowotworu są tkanki miękkie, skóra oraz śluzówki górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego. W większości przypadków guz występuje pojedynczo. Mnogie ogniska obserwowane są w 10–25% przypadków. Złośliwy przebieg kliniczny notuje się u 3–7% chorych. Leczeniem z wyboru jest radykalne wycięcie zmiany. Autorzy prezentują przypadek 15-letniego chłopca z guzem ziarnistokomórkowym ramienia.

Słowa kluczowe: guz ziarnistokomórkowy, guz Abrikosowa, leczenie chirurgiczne.

Abstract

Granular cell tumour, also known as Abrikossoff's tumour, is an uncommon tumour of nerve sheath origin. The average age of presentation is the fourth or fifth decade of life. The most common locations include soft tissues, skin and mucosa of the upper respiratory and digestive tract. Tumours are usually solitary. Multiple foci were observed in about 10–25% of cases and malignant course in about 3–7%. The treatment of choice is radical resection with clear surgical margin. The authors present a case of a 15-year-old boy with granular cell tumour of the skin of the arm.

Key words: granular cell tumour, Abrikossoff's tumour, surgical treatment.

Guz ziarnistokomórkowy (*granular cell tumour* – GCT), nazywany również guzem Abrikosowa (*Abrikossoff's tumour*), jest rzadkim nowotworem wywodzącym się z tkanki nerwowej. Do najczęstszych lokalizacji GCT należą błona śluzowa jamy ustnej i górnych dróg oddechowych, tkanki miękkie oraz skóra. Przebieg kliniczny jest trudny do przewidzenia, najczęściej łagodny, może jednak charakteryzować się miejscowymi nawrotami oraz przerzutami odległymi [1, 2]. Polskojęzyczne publikacje poświęcone temu rzadko spotykanemu w praktyce dermatologicznej nowotworowi są nieliczne.

Opis przypadku

15-letni, ogólnie zdrowy chłopiec został przyjęty na Oddział Dermatologii i Dermatologii, Wenerologii

i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku, celem leczenia operacyjnego guza ziarnistokomórkowego skóry lewego ramienia. Ognisko nowotworowe obserwowane było przez chorego i jego rodziców przez ok. 15 mies. Obraz mikroskopowy materiału pobranego z guza w warunkach ambulatoryjnych zinterpretowano jako guz ziarnistokomórkowy. W badaniu przedmiotowym w dniu przyjęcia stwierdzono bladoróżowy, spoisty guz o wymiarach 1,5 na 2 cm, wypuklający powierzchnię skóry z ubytkiem po pobraniu do badania histopatologicznego wycinku, związany ściśle z podłożem, zlokalizowany na lewym ramieniu (ryc. 1). Innych odchyłań w badaniu fizykalnym i badaniach dodatkowych nie stwierdzono. Chorego operowano w znieczuleniu miejscowym. Guz wycięto z marginesem 2–3 cm tkanek makroskopowo niezmiennych i mikroskopową kontrolą radykalności resekcji. Powstały ubytek zamknię-

Adres do korespondencji: lek. med. Michał Sobjanek, Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku, ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk, e-mail: sobjanek@wp.pl

to liniźnie. Przebieg pooperacyjny był niepowikłany. Chorego w stanie ogólnym dobrym wypisano do domu w 2. dobie po zabiegu. W obrazie mikroskopowym wyciętego guza stwierdzono utkanie guza ziarnistokomórkowego (ryc. 2–3.). Barwienie na biało S-100 było dodatnie (ryc. 4.), barwienie na cytokeratyny i EMA (*epithelial membrane antigen*) ujemne. W linii cięcia operacyjnego nie stwierdzono komórek nowotworowych.

Aktualnie, 8 mies. po zabiegu, nie obserwuje się cech wznowy miejscowej. Ze względu na tendencje do przerozstu blizny zalecono aplikacje żelu silikonowego. Chory znajduje się pod kontrolą dermatologiczną.

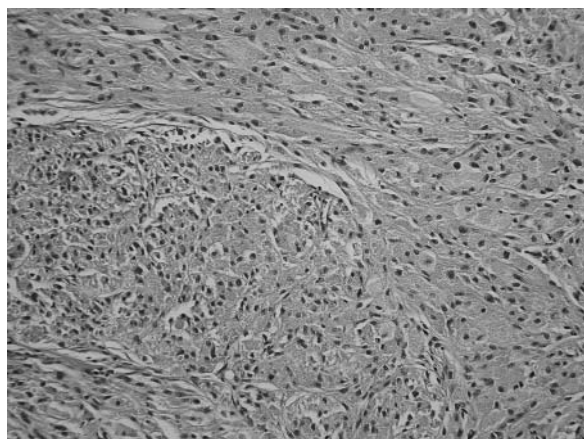
Omówienie

Pierwsze opisy guza ziarnistokomórkowego pochodzące z XIX w. zawdzięczamy Mullerowi (1839 r.) i Weberowi (1854 r.) [3, 4]. W 1926 r. Abrikosow pierwszy wyodrębnił GCT jako nową jednostkę nozologiczną. Autor przypisywał guzowi pochodzenie mięśniowe, co odzwierciedla nadana przez niego nazwa – *myoblastic myoma* [5]. Innymi spotykanymi w literaturze terminami są *granular cell myoblastoma*, *granular cell neurofibroma* oraz *granular cell Schwannoma* [6]. Histogeneza nowotworu przez lata była przedmiotem dyskusji. Poza komórkami mięśni poprzecznie prążkowanych, za komórki prekursorowe GCT uważano także fibroblasty, histiocyty oraz niezróżnicowane komórki mezenchymalne. Obecnie większość autorów uważa, że nowotwór wywodzi się z komórek Schwanna [1, 7], na podstawie badań immunohistochemicznych wykazano bowiem w komórkach nowotworu ekspresję białka S-100, wimentyny, Leu-7 (CD57) oraz glikoprotein [7]. Analizując ultrastrukturę komórek przy użyciu mikroskopu elektronowego, stwierdzono obecność ciągłej otoczki otaczającej komórki przypominającej onerwie oraz struktury tożsame z mieliną [8]. Etiopatogeneza GCT jest nadal nieznaną.

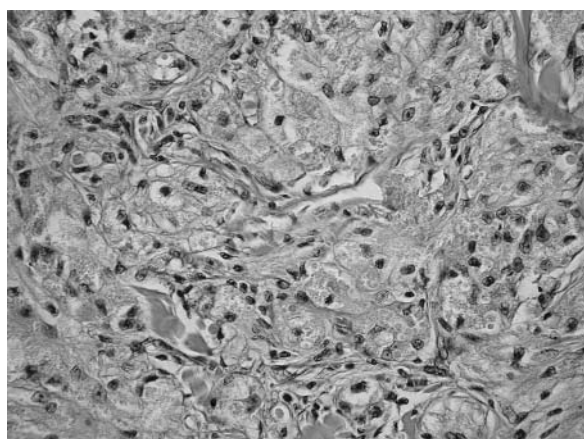
W obrazie mikroskopowym guza ziarnistokomórkowego obecne są nieotorebkowane nieregularne płyty i gniazda dużych wielobocznych komórek zawierających bladą, ziarnistą kwasochłoną cytoplazmę z małymi hiperchromatycznymi jądrami oraz dużymi ziarnistościami lizosomalnymi. GCT zlokalizowane w skórze rozciągają się w obrębie górnych warstw tkanki podskórnej. W większości guzów obserwuje się rozplam drobnych, zmielinizowanych rozgałęzieli nerwowych. Nowotwór może naciekać sąsiadujące tkanki – mięśniową, tłuszczową i podskórną, a także nerwy [1, 2, 9–11]. Vance i wsp. w 38% przypadków obserwowali nacieki wewnętrznerwowe [12]. Nabłonek leżący nad guzem w 50–87,5% przypadków wykazuje wyraźny rozrost rzekomonabłoniakowaty, co w przypadku zbyt powierzchownie pobranego wycinka bywa powodem błędnego rozpoznania raka płaskonabłonkowego [1, 2, 6]. Obraz mikroskopowy w barwieniu hematoksyliną-eozyną jest bardzo charakterystyczny i zwykle wystarcza do postawienia rozpoznania. Barwienia immunohistochemiczne są cennym uzupełnieniem



Ryc. 1. Obraz kliniczny guza ziarnistokomórkowego skóry. Spoisty, bladoróżowy guz o wymiarach 1,5 na 2 cm uwypuklający powierzchnię skóry, związany ściśle z podłożem, zlokalizowany na lewym ramieniu



Ryc. 2. Guz ziarnistokomórkowy skóry; gniazda komórek nowotworowych porozielniane pasmami tkanki łącznej (H-E)



Ryc. 3. Komórki guza o obfitej, ziarnistej cytoplazmie z pęcherzykowatymi jądrami i wyraźnymi jąderkami (H-E)



Ryc. 4. S-100 dodatnie komórki guza

diagnostyki, szczególnie w przypadku niewielkiej ilości materiału (wycinki). Prawie wszystkie komórki GCT charakteryzują się ekspresją białka S-100, wimentyny oraz antygeny CD 68 (KP-1). Wykazano ponadto ekspresję NSE (*neuron specific enolase*), PGP 9.5 (*protein gene product*), NKI/C-3, czynnika wzrostu nerwów (*nerve growth factor*), Leu-7 (CD57), produktu genu *trk*, fosfotyrozyny i inhibiny alfa. Nie stwierdzono ekspresji EMA (*epithelial membrane antigen*), cytokeratyny i HMB-45 [2, 7, 9, 11, 13].

Opisywany nowotwór występuje najczęściej w 4. i 5. dekadzie życia. Stosunkowo rzadko opisywany jest u dzieci. W materiale Strong i wsp. [14] 12,6% chorych stanowiły osoby poniżej 19. roku życia. GCT nieco częściej dotyczy kobiet (62,5%) i przedstawicieli rasy czarnej (69–82%) [1, 12]. Opisano nieliczne przypadki rodzinnego występowania nowotworu [15]. Klinicznie GCT manifestuje się jako wolno rosnący, spoisty guz barwy skóry, nieprzekraczający z reguły średnicy 1–2 cm [1, 2, 7, 10]. W omawianym przypadku wielkość guza wynosiła 1,5 x 2 cm. Typową lokalizacją GCT są skóra i tkanka podskórna (najczęściej głowy i szyi) oraz język [1, 2, 7]. W materiale Le i wsp. [7], wśród 29 chorych z rozpoznaniem GCT jedynie w jednym przypadku (3,4%) nowotwór stwierdzono na ramieniu. 5–10% guzów umiejscowionych jest w przewodzie pokarmowym, głównie w jamie ustnej i przetyku [16, 17]. Stosunkowo często obserwuje się guzy w górnych drogach oddechowych (krtań, tchawica, oskrzela). Rzadziej opisywane lokalizacje to żołądek, pęcherz moczowy, gruczoł sutkowy, tarczyca, oko, narządy płciowe oraz nerwy czaszkowe i obwodowe [7, 10, 17]. Guzy zlokalizowane na powłokach charakteryzują się na ogół bezobjawowym przebiegiem. Dolegliwości bólowe oraz świąd obserwowane były w przypadku zajęcia ręki i palców [18].

Według danych literaturowych od 4 do nawet 30% wszystkich przypadków GCT występuje jako ogniska mnogie (*multiple granular cell tumours*) [1, 19]. Stosunkowo często mnogim guzom ziarnistym występującym u dzie-

ci towarzyszą inne anomalie – fakomatozy (szczególnie nerwiakowłókniakowatość typu I), choroby serca (wady i kardiomiopatie), wady układu kostno-stawowego oraz dysmorfia twarzy [20]. Muscardin i wsp. [20] w 2004 r. zaproponowali określenie zespół Bakosa (*Bakos' syndrome*), zarezerwowane dla przypadków współistnienia mnogich guzów ziarnistokomórkowych ze zwężeniem zastawki pnia płucnego, rozlaną hipotonią mięśniową, nieprawidłowym zapisem EEG, nadmierną ruchomością w stawach oraz charakterystyczną morfologią twarzy [20, 21].

Kolejnym dyskusyjnym aspektem jest potencjalna złośliwość GCT. W literaturze spotyka się rozbieżne dane. Ocenia się, że złośliwe warianty stanowią 1–7% wszystkich guzów [1, 4, 6]. Charakteryzują się one wysokim odsetkiem wznów miejscowych (32–95%), ulegają przerzutom najczęściej do lokalnych węzłów chłonnych, mózgu, płuc oraz kości [2, 8, 11]. Średni czas przeżycia chorych wynosi ok. 3 lat [11]. Jak dotąd nie ustalono precyzyjnych kryteriów rozpoznania złośliwego guza ziarnistokomórkowego. Klinicznymi złymi rokowniczo czynnikami jest starszy wiek, szybki wzrost guza oraz jego wielkość przekraczająca 5 cm. Do histologicznych wykładników złośliwości zaliczono wysoki indeks mitotyczny, naciek okołonaczyniowy, obecność martwicy, komórek apoptotycznych oraz pleomorfizm jąder. Fanburg-Smith i wsp. [11] przeanalizowali 73 przypadki GCT, próbując zdefiniować histologiczne kryteria złośliwości nowotworu. Oceniano histopatologicznie obecność martwicy, pęcherzykowatych jąder z dużymi jąderkami, indeks mitotyczny (powyżej 2 figur podziału w 10 dużych polach widzenia przy 200-krotnym powiększeniu), wskaźnik jądro-cytoplazmatyczny, pleomorfizm oraz wrzecionowatość komórek. Przypadki, mające co najmniej 3 wymienione cechy klasyfikowano jako złośliwe GCT (63%), a 2 cechy jako atypowe GCT (29%). Brak ww. cech lub obecność jedynie pleomorfizmu warunkowało stwierdzenie łagodnego GCT (8%). Przerzuty obserwowano u 50% chorych z rozpoznaniem histopatologicznie złośliwym guzem ziarnistokomórkowym, a 39% z nich zmarło z tego powodu. Wznowy miejscowe stwierdzono w 32% przypadków guzów złośliwych. Autorzy wykazali, że wszystkie analizowane cechy histologiczne, poza pleomorfizmem i wskaźnikiem jądro-cytoplazmatycznym, mogą być wykładnikami złośliwości guzów ziarnistokomórkowych. Dowiedzono ponadto, że wysokie wartości wskaźnika proliferacyjnego Ki67 oraz ekspresji białka p53 mogą korelować ze złośliwym przebiegiem klinicznym.

Na poziomie klinicznym diagnostyka różnicowa guzów ziarnistokomórkowych skóry i tkanki podskórnej obejmuje raka skóry (w szczególności guzkową postać raka podstawnkomórkowego), włókniaka oraz włókniakomięsaka skóry, naczynekotłuszczaka, tłuszczaka, mięśniaka gładkokomórkowego, blizny przerostowe i bliznowce.

Chirurgia jest metodą terapeutyczną z wyboru. W związku z trudnym do przewidzenia przebiegiem klinicznym, zdaniem większości autorów, leczenie powinno

być agresywne [1, 10, 22]. W przypadku nieradykalnej resekcji wznowy miejscowe obserwowano u 15–20 % chorych [10, 22]. Dąży się do wycięcia guza z marginesem tkanek zdrowych we wszystkich kierunkach. Preferowane są metody z mikroskopową kontrolą radykalności zabiegu oraz chirurgia mikrograficzna Mohsa [4].

W opisanym przypadku, mimo braku histopatologicznych wykładników złośliwości, ze względu na lokalizację, stosunkowo duże rozmiary guza oraz sprzyjające warunki anatomiczne przeprowadzono resecję z dość szerokim marginesem tkanek makroskopowo niezmiennych oraz śródoperacyjną histopatologiczną kontrolą radykalności zabiegu. Analizujący obraz mikroskopowy wyciętego guza patomorfolog określił jednak zastosowany margines jako wąski.

Podsumowując, guz ziarnistokomórkowy jest nadal mało poznaną jednostką chorobową zarówno pod względem histopatologicznym, patofizjologicznym, jak i klinicznym. Kryteria histologicznej i klinicznej złośliwości nowotworu nie zostały jeszcze wystarczająco zdefiniowane, a dane literaturowe wskazują, że złośliwe GCT nie są jedynie kazuistyką, dlatego adekwatne leczenie chirurgiczne oraz długoterminowa kontrola chorych po zabiegu pozostają kluczowe dla powodzenia terapii.

Piśmiennictwo

1. Apisarnthanarax P. Granular cell tumor: an analysis of 16 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5: 171-82.
2. Ordonez NG. Granular cell tumor: a review and update. *Adv Anat Pathol* 1999; 6: 186-206.
3. Weber CO. Anatomische Untersuchung einer hypertrophischen Zunge nebst Bemerkungen über die Neubildung quergestreifter Muskelfasern. *Virchow Arch A Pathol Anat* 1854; 7: 115-25.
4. Smith SB, Farley MF, Albertini JG, Elston DM. Mohs micrographic surgery for granular cell tumor using S-100 immunostain. *Dermatol Surg* 2002; 28: 1076-8.
5. Abrikossoff A. Über Myome ausgehend von der quergestreifter willkürlichen Musculature. *Virchows Arch A Pathol Anat* 1926; 260: 215-33.
6. Eguía A, Uribarri A, Gay Escoda C, et al. Granular cell tumor: report of 8 intraoral cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: E425-8.
7. Le BH, Boyer PJ, Lewis JE, Kapadia SB. Granular cell tumor: immunohistochemical assessment of inhibin- β , protein gene product 9.5, S100 protein and Ki-67 proliferative index with clinical correlation. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 771-5.
8. Jardines L, Cheung L, LiVolsi V, et al. Malignant granular cell tumors: report of a case and review of the literature. *Surgery* 1994; 116: 49-54.
9. Baden E, Divaris M, Quillard J. A light microscopic and immunohistochemical study of multiple granular cell tumor and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48: 1093-9.
10. Lack EE, Worsham GF, Callihan MD. Granular cell tumor: a clinicopathologic study of 110 patients. *J Surg Oncol* 1980; 13: 301-16.
11. Fanburg-Smith JC, Meis-Kindblom JM, Fante R, Kindblom L-G. Malignant granular cell tumor of soft tissue: diagnostic criteria and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 779-94.
12. Vance SF, Hudson RP. Granular cell myoblastoma. Clinicopathologic study of forty-two patients. *Am J Clin Pathol* 1969; 52: 208-11.
13. Hoshi N, Tsu-ura Y, Watanabe K, Suzuki T, et al. Expression of immunoreactivities to 75 kDa nerve growth factor receptor, trk gene product and phosphotyrosine in granular cell tumors. *Pathol Int* 1995; 45: 748-56.
14. Strong EW, McDivitt RW, Brasfield RD. Granular cell myoblastoma. *Cancer* 1970; 25: 415-22.
15. de la Monte SM, Radkowsky M, Hood AF. Congenital granular-cell neoplasms. An unusual case report with ultrastructure findings and a review of the literature. *Am J Dermatopathol* 1986; 8: 57-63.
16. Irisawa A, Hernandez LV, Bhutani MS. Endoscopic features of granular cell tumor of the colon. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 1241-3.
17. Janouskova G, Campr V, Konkol'ova R, et al. Multiple granular cell tumour. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 347-9.
18. Price MF, Paletta CE, Woodberry KM. Granular cell tumor in a child's finger. *Ann Plast Surg* 2000; 44: 447-50.
19. Khansur T, Balducci L, Tavassoli M. Granular cell tumor: clinical spectrum of the benign and malignant entity. *Cancer* 1987; 60: 220-2.
20. Muscardin LM, Paradisi M, Provini A, et al. Multiple cutaneous granular cell tumors, joint hypermobility and mild facial dysmorphism in a child. *Int J Dermatol* 2006; 45: 847-50.
21. Bakos L. Multiple cutaneous granular cell tumors with systemic defects: a distinct entity? *Int J Dermatol* 1993; 32: 432-5.
22. Alessi DM, Zimmerman MC. Granular cell tumors of the head and neck. *Laryngoscope* 1988; 98: 810-14.