

Guz ziarnistokomórkowy (guz Abrikossoffa) języka – cechy kliniczne, analiza histologiczna i immunohistochemiczna dwóch przypadków

Granular cell tumour (Abrikossoff's tumour) of the tongue – clinical features, histological and immunohistochemical analysis of two cases

Piotr Chomik¹, Adam Michcik¹, Michał Sobjanek², Igor Michajłowski², Antoni Żawrocki³, Adam Włodarkiewicz^{1,2}

¹Katedra i Klinika Chirurgii Szcękowo-Twarzowej i Stomatologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Adam Włodarkiewicz

²Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jadwiga Roszkiewicz

³Katedra i Zakład Patomorfologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, kierownik Katedry i Zakładu: prof. dr hab. n. med. Wojciech Biernat

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 6: 495–499

Streszczenie

Guz ziarnistokomórkowy (*granular cell tumor* – GCT), zwany również guzem Abrikossoffa, jest w większości przypadków łagodną zmianą rozrostową, występującą w tkankach miękkich. W jamie ustnej zlokalizowany jest zazwyczaj w trzonie języka, na powierzchni grzbietowej lub bocznej, rzadziej brzusznej, jak również w obrębie podniebienia. Celem pracy jest analiza histologiczna oraz immunohistochemiczna GCT, jak również omówienie dwóch przypadków dotyczących chorych z Kliniki Chirurgii Szcękowo-Twarzowej i Stomatologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Słowa kluczowe: guz ziarnistokomórkowy, guz Abrikossoffa, histologia, immunohistochemia, leczenie.

Abstract

Granular cell tumour (GCT), also known as Abrikossoff's tumour, is in most cases a benign neoplasm occurring in soft tissues. In the oral cavity it is usually located in the body of the tongue on its dorsal or lateral, rarely ventral surface, as well as on the hard and soft palate. The aims of this paper are both histological and immunohistochemical analysis of GCT, as well as reports of two cases from the Department of Maxillofacial Surgery of the Medical University of Gdansk.

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

Wstęp

Guz ziarnistokomórkowy (*granular cell tumor* – GCT) jest zwykle nowotworem łagodnym, dotyczącym głównie tkanek miękkich. Po raz pierwszy został opisany w 1926 r. przez Abrikossoffa, który zasugerował mięśniowe pochodzenie guza. Od tej pory używana jest pierwotna nazwa – *Abrikossoff's myoblastoma*. W latach 70. XX wieku w wyniku badań immunohistochemicznych mięśniowa

histogeneza guza została podważona na rzecz pochodzenia nerwowego [1]. Obecnie zakłada się, iż nowotwór ten wywodzi się z komórek ostonek mielinowych Schwanna [2], co uzasadnia jego inne nazewnictwo: ostoniak ziarnistokomórkowy, nerwiakowłókniak ziarnistokomórkowy, neurogeny guz ziarnistokomórkowy.

Guz ziarnistokomórkowy występuje w tkankach miękkich w obrębie całego organizmu, ze szczególną predylekcją do górnych dróg oddechowych, przewodu pokar-

Adres do korespondencji: dr n. med. Igor Michajłowski, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk, tel.: +513 350 082, e-mail: igor.mich@gumed.edu.pl

mowego oraz skóry, gruczołu piersiowego i płuc [3]. W dwóch pierwszych lokalizacjach opisuje się najczęstsze występowanie guza w trzonie języka na powierzchni bocznej oraz grzbietowej, na podniebieniu, a także w przełyku oraz strunach głosowych [4]. Zmiana najczęściej ma postać pojedynczego guza, jednak w 4–30% przypadków opisuje się ogniska mnogie (*multiple granular cell tumor*) [3, 5]. Jak już wspomniano, GCT ma charakter łagodny, jakkolwiek udokumentowano przypadki form złośliwych i nawracających (3–7%) [3, 5–8]. Cadotte podaje, że mogą występować również przerzuty złośliwych form GCT do kości [7]. Guz ziarnistokomórkowy występuje najczęściej między 4. a 7. dekadą życia, średnio w wieku 37,1 roku [4]. Stwierdza się jego częstsze występowanie u kobiet niż u mężczyzn, w stosunku 2 : 1 [9, 10]. Predysponowana jest rasa czarna (2,1 : 1) [9]. Możliwe jest również rodzinne występowanie tego nowotworu [11]. W Klinice Chirurgii Szcękowo-Twarzowej i Stomatologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w 2008 r. odnotowano dwa potwierdzone histologicznie przypadki GCT.

Opisy przypadków

Przypadek 1.

Chory 16-letni zgłosił się do Kliniki Chirurgii Szcękowo-Twarzowej i Stomatologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w dniu 22 stycznia 2008 r. z powodu guza umiejscowionego na grzbietowej powierzchni języka. Chory obserwował zmianę od ok. 2 lat. W wywiadzie



Ryc. 1. Guz niebolesny, twardy, bez cech nacieku, o średnicy 1,5 cm, umiejscowiony na grzbiecie języka po stronie prawej

ogólnym pacjent podał, że w wieku 7 lat przebył operację usunięcia wodniaka jądra. W chwili przyjęcia był ogólnie zdrowy. W badaniu przedmiotowym stwierdzono guz o konsystencji twardej, umiejscowiony na grzbiecie języka po stronie prawej, niebolesny, nieprzesuwalny względem podłoża, bez cech nacieku podłoża, o średnicy ok. 1,5 cm. Błona śluzowa na powierzchni guza była zaczerwieniona, bez owrzodzenia (ryc. 1). Innych zmian patologicznych w jamie ustnej nie stwierdzono. Higiena jamy ustnej dobra. W badaniu palpacyjnym węzły chłonne podżuchwowe i podbródkowe były niewyczuwalne. W znieczuleniu miejscowym 2-procentową lignokainą usunięto guz języka z 0,5 cm marginesem tkanek makroskopowo niezmiennych. Ranę zaopatrzone szwami. Wynik badania histopatologicznego: „Granular cell tumor (myoblastoma Abrikossoffi). Excisio completa”. Przebieg pooperacyjny był niepowikłany. Pacjent pozostaje pod kontrolą poradni przyklinicznej, w chwili obecnej bez cech wznowy.

Przypadek 2.

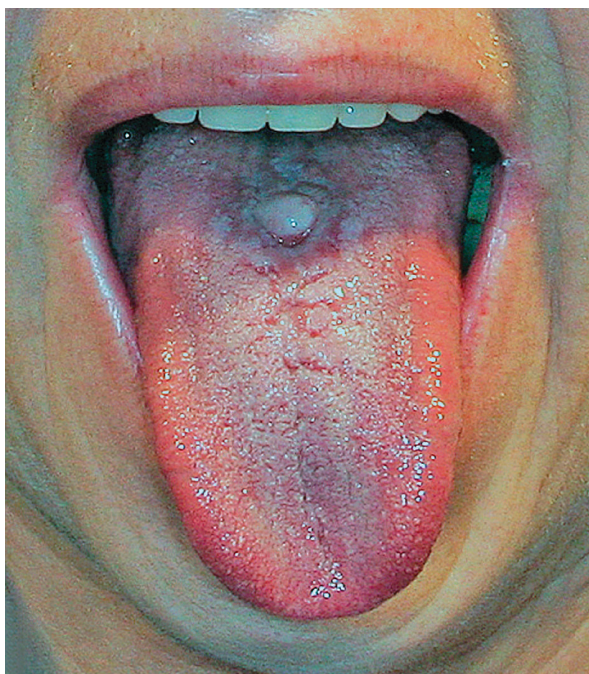
Kobieta 61-letnia zgłosiła się do Kliniki Chirurgii Szcękowo-Twarzowej i Stomatologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w dniu 21 stycznia 2008 r. z powodu zmiany guzowatej zlokalizowanej na grzbietowej powierzchni języka. W wywiadzie podawała, że guz pojawił się ok. 4 lata wcześniej. Pacjentka wiązała fakt pojawienia się zmiany z zakończoną miesiąc wcześniej antybiotykoterapią z powodu infekcji górnych dróg oddechowych. Tendencja guza do powiększania się oraz bolesność przy przełykaniu zmusiły ostatecznie kobietę do podjęcia leczenia. W wywiadzie ogólnym pacjentka podawała nosicielstwo wirusa HCV oraz zabieg usunięcia narządów rodnych z powodu raka szyjki macicy w 1985 r.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono wyraźnie odgraniczony od otoczenia guz o średnicy ok. 1,5 cm, zlokalizowany na grzbietowej powierzchni języka, z rąbkami zbliżowaciałego nabłonka wokół. Guz pokryty był niezmienną błoną śluzową, spoisty, twardy, nieznacznie bolesny przy palpacji, nieprzesuwalny, bez cech nacieku w podścielisku (ryc. 2.). Pacjentka użytkowała ruchome uzupełnienia protetyczne górne i dolne. Zewnątrznie twarz była symetryczna, węzły chłonne podżuchwowe i szyjne niewyczuwalne. W znieczuleniu miejscowym 2-procentową lignokainą usunięto guz w granicach tkanek makroskopowo zdrowych. Ranę zaopatrzone szwami. W wyniku oceny mikroskopowej (barwienie hematoksyliną i eozyną) uzyskano następujące rozpoznanie: „Granular cell tumor. Zmianę usunięto w granicach tkanek zdrowych”. Badanie immunohistochemiczne dało następujący wynik: S – 100 (+), NSE (+), kalretynina – ogniskowo (+), SMA (–). Przebieg pooperacyjny był niepowikłany. Pacjentka pozostaje pod kontrolą poradni przyklinicznej, w chwili obecnej bez cech wznowy.

Omówienie

Budowa histologiczna

Guz ziarnistokomórkowy charakteryzuje się dosyć zróżnicowanym obrazem histologicznym. W piśmiennictwie podaje się, że komórki mogą mieć kształt okrągły, owalny, wieloboczny lub wrzecionowaty [2]. Jądra komórkowe mogą być ciemne, hiperchromatyczne lub też jasne, a ich położenie w obrębie komórki znacznie zróżnicowane [1, 2]. W niektórych opracowaniach można się również spotkać ze stwierdzeniem, że granice komórek są niewyraźne i dają wrażenie *syncytium* [2]. Pomiedzy komórkami obecne są pasma włókien kolagenowych [12], a zmiana może być zarówno dobrze odgraniczona od otoczenia, jak i charakteryzować się wzrostem naciekającym tkanki otaczające (tkankę łączną, mięśnie, pęczki nerwów) [13] (ryc. 3). Cecha ta jest szczególnie charakterystyczna dla formy złośliwej GCT, podobnie jak wysoki indeks mitotyczny i obecność licznych figur podziału, a także wspomniany wieloboczny i syncytialny kształt komórek [14]. W 10% przypadków GCT w błonie śluzowej pokrywającej guz obserwuje się hiperplazję rzekomonabłonkową, która może być przyczyną błędnego rozpoznania raka płaskonabłonkowego [15, 16]. Cechą wspólną wszystkich guzów ziarnistokomórkowych w barwieniu hematoksylina i eozyną jest intensywnie kwasochłonna cytoplazma, zawierająca ziarnistości, które we wspólnej opinii większości autorów są pochodzenia lizosomalnego [17, 18] (ryc. 4.). W świetle wnikliwych badań histologicznych

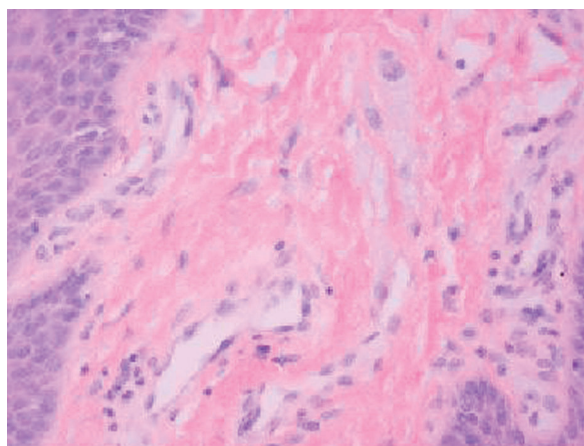


Ryc. 2. Guz nieznacznie bolesny przy palpacji, nieprzesuwalny, bez cech naciekania podścieliska, o średnicy 1,5 cm, zlokalizowany na grzbietowej powierzchni języka

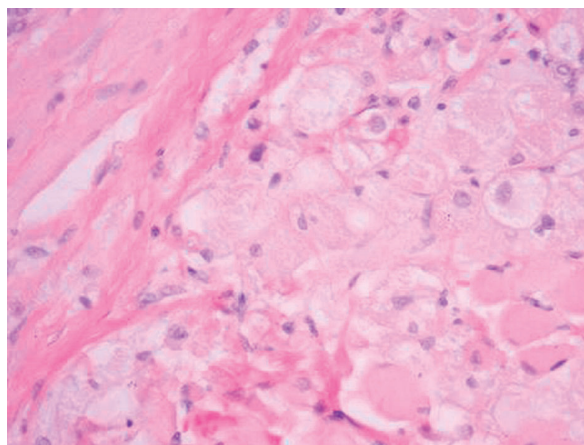
i immunohistochemicznych Vered i wsp. [2] wysunęli hipotezę, że guz ziarnistokomórkowy może być uważany nie za nowotwór, lecz za odczyn wyrażający lokalne zaburzenie metaboliczne w komórkach różnego pochodzenia. Charakterystyczny jest również fakt, że nawet przy nieradykalnej resekcji wznowy miejscowe zdarzają się rzadko, co podkreśla łagodny charakter zmiany w przeważającej większości przypadków. Niemniej jednak Beemster i wsp. [19] oraz Alessi i Zimmermann [20] opisują w swoich pracach przypadki wznowy miejscowej guza ziarnistokomórkowego po nieradykalnym wycięciu, a także ciekawy przypadek przerzutowego GCT [19, 21].

Profil immunohistochemiczny

Histogeneza GCT od lat jest przedmiotem dyskusji i licznych badań naukowych. Kiedy Abrikossoff po raz pierwszy podał opis guza ziarnistokomórkowego w 1926 r., obowiązywała teoria, że wywodzi się on z komórek mięśniowych. Od tamtej pory proponowano wiele mniej lub



Ryc. 3. Różnokształtne komórki GCT z intensywnie kwasochłonną cytoplazmą oraz pęczki włókien kolagenowych pomiędzy komórkami



Ryc. 4. Intensywnie kwasochłonna cytoplazma komórek GCT, zawierająca ziarnistości pochodzenia lizosomalnego

bardziej udokumentowanych dowodów na inne pochodzenie guza: histiocytarne, mezenchymalne, nerwowe [22]. Obecnie większość badaczy jest przekonana, iż guz ziarnistokomórkowy wywodzi się z komórek Schwanna (*schwannoma*), ma zatem pochodzenie neuronalne [2, 5, 22]. W określaniu dokładnej histogenezy poszczególnych przypadków pomocne są badania immunohistochemiczne. Chrysomali i wsp. [23] zbadali w ten sposób łagodne guzy pochodzenia neuronalnego występujące najczęściej w jamie ustnej. Stwierdzili oni, że GCT wykazywały ekspresję białka S-100, którego obecność jest charakterystyczna dla komórek Schwanna. Wynik ten jest zgodny z publikacjami innych autorów [2, 5, 20, 22]. Z drugiej strony jednak opisywano przypadki, w których nie wykazano ekspresji białka S-100 [1, 24]. Z uwagi na brak obecności białka S-100, będącego markerem komórek Schwanna, zaproponowano dla powyższego guza wspólną nazwę *nonneural granular cell tumor* (NNGCT) [24]. Udowodniono również na podstawie badań immunohistochemicznych, że GCT wykazuje z różną intensywnością ekspresję białka CD57 (Leu-7). Jest to marker limfocytów oraz komórek NK, wykazujący krzyżową reakcję z glikoproteinami mieliny [23]. Dodatkowo należy stwierdzić dodatnią reakcję komórek GCT na antygen CD68 (marker komórek bogatych w lizosomy) oraz kolagen typu IV (zasadniczy składnik błon podstawnych) [23]. Obecność komórek reagujących z czynnikiem XIIIa stwierdzono pomiędzy komórkami ziarnistymi [23]. Oprócz powyższych markerów w guzie ziarnistokomórkowym powszechnie stwierdzana jest obecność wimentyny (marker komórek mezenchymalnych) [2, 5], kalretyniny (marker komórek mezotelialnych) [2], PGP 9,5 (*protein gene product 9.5* – marker komórek metabolicznie aktywnych) [2, 5], białka p75/NGFR (*nerve growth factor receptor*) [2], inhibiny- α (hormonu biorącego udział w osi sprzężenia zwrotnego przysadkowo-gonadalnego) [25], a także reakcja z NKI/C3 [2]. Ostatni związek jest przeciwciałem mającym szczególne powinowactwo do komórek linii melanocytarnych. Vered i wsp. [2] w serii 42 zbadanych GCT jamy ustnej stwierdzili silnie dodatnią reakcję z NKI/C3 we wszystkich przypadkach. Widać zatem wyraźnie, że w świetle badań immunohistochemicznych postulowana przez niektórych autorów teoria o heterogenicznym pochodzeniu GCT znajduje swoje uzasadnienie [9, 17, 20, 25].

Przypadki kliniczne

Guz ziarnistokomórkowy może się pojawić u ludzi w każdym wieku, obojga płci, z różnym wywiadem dotyczącym ogólnego stanu zdrowia. Charakterystyczna jest lokalizacja – w jamie ustnej najczęściej grzbietowa powierzchnia języka. W obu przypadkach nie zanotowano klinicznych cech guzów złośliwych: naciekającego typu wzrostu, wznów miejscowych czy przerzutów regionalnych lub odległych. Profil immunohistochemiczny guza

u omawianej pacjentki nie odbiegał zasadniczo od GCT opisywanych w aktualnych doniesieniach. Stwierdzono ogniskowo dodatnią reakcję na kalretyninę, podobnie jak Vered [2] w serii opisywanych przez siebie guzów. Pozytywna reakcja na NSE (*neuron specific enolase*) była zgodna z wynikami innych badaczy [22, 26, 27], jakkolwiek nie uzyskano dodatniego odczynu immunohistochemicznego na SMA (*smooth muscle actin*), który jest charakterystyczny dla zmian wywodzących się z mięśniówki gładkiej [28]. W obu opisanych przypadkach guzy zostały wycięte całościowo. W ciągu niemal 2 lat od zabiegu podczas wizyt kontrolnych nie zaobserwowano u żadnego z pacjentów wznowy miejscowej, regionalnej ani przerzutów odległych. W piśmiennictwie światowym są doniesienia o przypadkach wznów miejscowych GCT po nieradykalnym wycięciu, jak również przerzutów regionalnych i odległych [3, 8, 19–21].

W podsumowaniu należy stwierdzić, że jakkolwiek w przeważającej większości przypadków GCT jest zmianą rozrostową o charakterze łagodnym, to istnieje pewne prawdopodobieństwo wystąpienia GCT o miejscowej złośliwości i potencjale metastatycznym. Stąd niezbędne jest całkowite usunięcie guza oraz długotrwała kontrola pacjentów w celu możliwie szybkiego uchwycenia ewentualnej wznowy procesu. Istnieje również potrzeba dalszych szczegółowych badań immunohistochemicznych w celu dokładniejszej oceny pochodzenia tkankowego tych guzów.

Piśmiennictwo

1. Basile JR, Woo SB. Polypoid S-100-negative granular cell tumor of the oral cavity: a case report and review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 96: 70-6.
2. Vered M, Carpenter WM, Buchner A. Granular cell tumor of the oral cavity: updated immunohistochemical profile. *J Oral Pathol Med* 2009; 38: 150-9.
3. Sargenti-Neto S, Brazão-Silva MT, do Nascimento Souza KC, et al. Multicentric granular cell tumor: report of a patient with oral and cutaneous lesions. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009; 47: 62-4.
4. Le BH, Boyer PJ, Lewis JE, Kapadia SB. Granular cell tumor: immunohistochemical assessment of inhibin-alpha, protein gene product 9.5, S100 protein, CD68, and Ki-67 proliferative index with clinical correlation. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 771-5.
5. Sobjanek M, Trzeciak M, Klimkowska M, et al. Granular cell tumor of the skin (Abrikossoff's tumor) – case report and review of the literature. *Post Dermatol Alergol* 2007; 24: 140-3.
6. Callejo SA, Kronish JW, Decker SJ, et al. Malignant granular cell tumor metastatic to the orbit. *Ophthalmology* 2000; 107: 550-4.
7. Cadotte M. Malignant granular-cell myoblastoma. *Cancer* 1974; 33: 1417-22.
8. Khansur T, Balducci L, Tavassoli M. Granular cell tumor. Clinical spectrum of the benign and malignant entity. *Cancer* 1987; 60: 220-2.
9. Apisarnthanarax P. Granular cell tumor. An analysis of 16 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5: 171-82.

10. Strong EW, McDivitt RW, Brasfield RD. Granular cell myoblastoma. *Cancer* 1970; 25: 415-22.
11. de la Monte SM, Radowsky M, Hood AF. Congenital granular-cell neoplasms. An unusual case report with ultrastructural findings and a review of the literature. *Am J Dermatopathol* 1986; 8: 57-63.
12. Giuliani M, Lajolo C, Pagnoni M, et al. Granular cell tumor of the tongue (Abrikossoff's tumor). A case report and review of the literature. *Minerva Stomatol* 2004; 53: 465-9.
13. Angiero F, Crippa R, Stefani M. Granular cells tumour in the oral cavity: report of eleven cases treated with laser surgery. *Minerva Stomatol* 2006; 55: 423-30.
14. Becelli R, Perugini M, Gasparini G, et al. Abrikossoff's tumor. *J Craniofac Surg* 2001; 12: 78-81.
15. Said-al-Naief N, Brandwein M, Lawson W, et al. Synchronous lingual granular cell tumor and squamous carcinoma. A case report and review of the literature. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 543-7.
16. Jones JK, Kuo TT, Griffiths CM, Itharat S. Multiple granular cell tumor. *Laryngoscope* 1980; 90: 1646-51.
17. Ordóñez NG. Granular cell tumor: a review and update. *Adv Anat Pathol* 1999; 6: 186-203.
18. Miller AS, Leifer C, Chen SY, Harwick RD. Oral granular-cell tumors. Report of twenty-five cases with electron microscopy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 44: 227-37.
19. Beemster G, van der Kwast WA, Schoen J, van der Waal I. Granular cell tumor of the tongue. *Int J Oral Surg* 1979; 8: 128-32.
20. Alessi DM, Zimmerman MC. Granular cell tumors of the head and neck. *Laryngoscope* 1988; 98: 810-14.
21. Tyagi SP, Khan MH, Tyagi N. Malignant granular cell tumour. *Indian J Cancer* 1978; 15: 77-80.
22. Junquera LM, de Vicente JC, Vega JA, et al. Granular-cell tumours: an immunohistochemical study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1997; 35: 180-4.
23. Chrysomali E, Papanicolaou SI, Dekker NP, Regezi JA. Benign neural tumors of the oral cavity: a comparative immunohistochemical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 84: 381-90.
24. Lerman M, Freedman PD. Nonneural granular cell tumor of the oral cavity: a case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: 382-4.
25. 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: 425-8.
26. Janousková G, Campr V, Konkol'ová R, et al. Multiple granular cell tumour. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 347-9.
27. Pleasants JE, Hinds EC. Granular cell myoblastoma; report of case in newborn. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1955; 8: 698-701.
28. Bhattacharyya I, Summerlin DJ, Cohen DM, et al. Granular cell leiomyoma of the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 353-9.