

11234 B
Ry



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

TUMOR DE CELULAS GRANULARES MALIGNO DE
LA ORBITA ASOCIADO CON
NEUROFIBROMATOSIS; TUMOR DE CELULAS
GRANULARES DEL PARPADO; REPORTE DE
DOS CASOS

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD
OFTALMOLOGIA

P R E S E N T A :

DR. ALVARO VICENTE CONTRERAS OROZCO

A S E S O R E S :

DR. BONFILIO DOMINGUEZ CUEVAS

DR. ANDRES GALVAN DE LA LUZ



IMSS

MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TUMOR DE CELULAS GRANULARES MALIGNO DE LA ORBITA ASOCIADO
CON NEUROFIBROMATOSIS, TUMOR DE CELULAS GRANULARES DEL
PARPADO:
REPORTE DE DOS CASOS.**

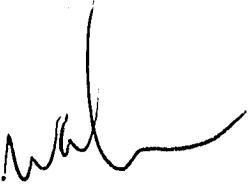
JEFATURA DE OFTALMOLOGIA.

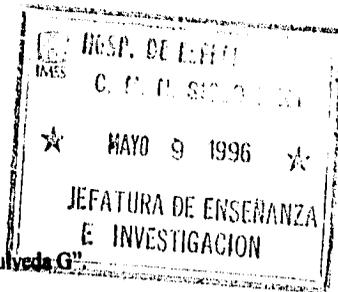
HOSPITAL ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G".,

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

DR. ALVARO VICENTE CONTRERAS OROZCO

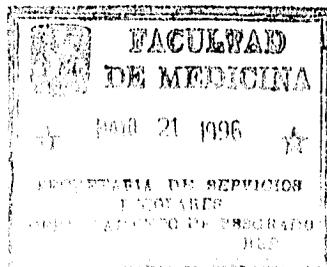
Vo. Bo.


DR. NIELS WACHER RODARTE
Jefe de Enseñanza e Investigación
Hospital de Especialidades "DR. Bernardo Sepulveda G".
Centro Médico Nacional Siglo XXI



Vo. Bo.


DR. ANTONIO CASTELLANOS O.
Subjefe de Enseñanza e Investigación
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepulveda G".
Centro Médico Nacional Siglo XXI.

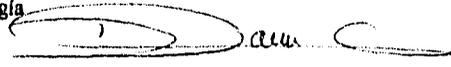


ASESORES DE LA TESIS:

Vo. Bo.

DR. BONFILIO DOMINGUEZ CUEVAS

Jefe del Servicio de Oftalmo-Oncología
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI.



Vo. Bo.

DR. ANDRES GALVAN DE LA LUZ

Médico de Base del Servicio de Oftalmo-Oncología.
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI.



Vo.Bo.

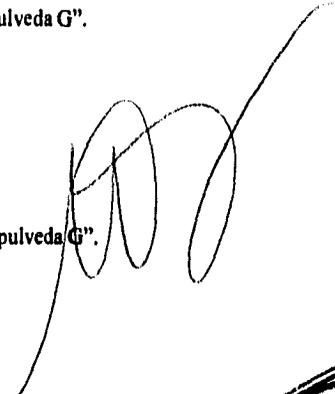
DR. MOISES MERCADO ATRI

Titular de la Jefatura de Oftalmología.
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepulveda G".
Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Vo. Bo.

DR. MARIO D. MERCADO MARTINEZ

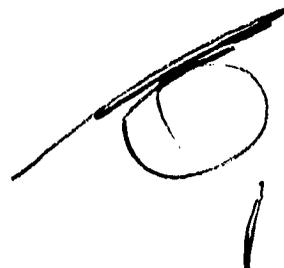
Jefe de Servicio Segmento Anterior
Jefatura de Oftalmología.
Hospital de Especialidades " Dr. Demardo Sepulveda G".
Centro Médico Nacional Siglo XXI



Vo. Bo.

DR. ENRIQUE GARZA RUIZ

Jefe de Servicio de Segmento Posterior
Jefatura de Oftalmología
Hospital de Especialidades " Dr. Bernardo Sepulveda G."
Centro Médico Nacional Siglo XXI.



Dr. Alvaro Contreras Orozco, Dr. Andres Galvan de la Luz,- "Tumor de Células Granulares Maligno de Orbita asociado con Neurofibromatosis; Tumor de Células Granulares de Párpado, Reporte de dos casos". Estudio realizado en el Servicio de Oftalmo-Oncología del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

El Tumor de Células Granulares de la orbita y los anexos oculares es una neoplasia controvertida ya que por su poca frecuencia , tanto su histogenesis como su forma de presentación clínica e histopatológicas no tenían un patron caracteristico, lo cual dificultó su diagnostico años atras, actualmente con los estudios de inmunohistoquímica y los reportes de microscopia electronica, apoyado con los estudios de Tomografia computarizada y Resonancia Magnetica se hace un diagnostico más certero.

Nuestro proposito es dar a conocer dos casos de Tumor de Células Granualres localizados en orbita y anexos oculares, el caso No 1, es el segundo caso de tipo maligno que se reporta en la literatura mundial y el primero asociado con neurofibromatosis, localizado en orbita.

El segundo caso reportado se localiza en párpado y es benigno.

Metodo: reporte de dos casos documentados en el servicio.

Resultados: se corrobora el diagnostico con estudios clínicos, de gabinete e histopatológicos.

Conclusiones: la localización del Tumor de Células Granulares maligno en orbita es muy raro y mucho más su asociación con neurofibromatosis, esta asociación apoya la teoria de un origen neurogénico del Tumor de Células Granulares.

INDICE

INTRODUCCION

ANTECEDENTES

ESTUDIO REALIZADO

DESCRIPCION DE LOS CASOS

CASO 1

CASO 2

DISCUSION

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

TABLAS

FOTOGRAFIAS

INTRODUCCION

El tumor de células granulares es una interesante y controvertida neoplasia, ya que apesar de ser conocida en la orbita y los anexos oculares desde hace 60 años se han reportado hasta la fecha 36 casos en la literatura mundial, por lo tanto es una entidad muy poco conocida, ademas que no tiene un cuadro clínico característico y aunque su patron histopatológico en la actualidad ha sido bien establecido, en muchas ocasiones se ha diagnosticado erroneamente como otra entidad patológica, lo cual nos habla de la dificultad de su diagnostico en etapas tempranas tanto para el Oftalmólogo como para el Patólogo. En la gran mayoría de los casos el tumor es benigno, sin poner en riesgo la vida pero si la función y conservación del organo, por lo que es muy importante un diagnostico temprano. Cuando es de estirpe maligna es muy agresivo e invade tejido vecino rápidamente con metástasis regionales o a distancia y sólo se reporta un caso de tumor de células granulares maligno en parpado (1)

Ademas, los reportes de casos en la literatura mundial han ayudado a la identificación de este tumor como una entidad diferente los cuales nos ayudan a conocer mejor su conducta y sus características clínicas de presentación complementado con los estudios de Tomografía y Resonancia magnética, pero los estudios que nos han apoyado en establecer su naturaleza, origen y diagnostico son los de inmunohistoquímica y de microscopia electrónica. De los 36 casos descritos hasta la fecha en la literatura mundial, diecinueve (51%) han sido reportados en los últimos 15 años, lo que nos indica que cada vez se diagnostica con mayor frecuencia.

En Mexico se tiene conocimiento sólo de un caso de T.C.G benigno de la orbita publicado en el 1976 por el Dr. Gonzalez-Almaraz (2), pero a nivel mundial el único caso Tumor de Células Granulares maligno del parpado fué reportado en el 1948 por el Dr. Dunnington et al. Y sólo se conoce un caso de T.C.G asociado a neurofibromatosis aunque no localizado en la orbita y anexos (3).

En el CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI en el Servicio de Oftalmología se tiene una serie de 800 tumores del parpado, se tienen documentados un caso en el párpado y uno en la órbita de T.C.G.

En este trabajo se informa del primer tumor de células granulares maligno de orbita asociado a neurofibromatosis y de un T.C.G benigno del parpado, dandose a conocer sus características clínicas e histopatológicas, su evolución, tratamiento y se hace revisión de la literatura.

TUMOR DE CELULAS GRANULARES

DEFINICION

El tumor de las células granulares es una neoplasia de los tejidos blandos poco común, probablemente sea el más raro de todos los sarcomas de tejido blando. Aunque su histogenesis fué por varias décadas motivo de controversia, actualmente es aceptado su origen en las células de Schwann de los nervios periféricos (4). A pesar de haber sido reportado en casi todos organos del cuerpo, rara vez se localiza en la órbita y los anexos oculares, documentandose hasta la fecha 36 casos. (3), (5), (6), (7).

SINONIMIA

Desde 1926 cuando Abrikosoff describió por primera vez al T.C.G como una entidad patológica, se han usado diversos nombres para describir el tumor (tabla 1) lo que ilustra la confusión y la controversia que existió con respecto a su naturaleza e histogénesis. El mas popular de todos ha sido el de MIOBLASTOMA, ya que inicialmente la teoria miogénica era la más aceptada (8), posteriormente se le asignaron diferentes nombres según la teoria de origen propuesta. Por lo que la World Health Organization ha establecido el término tumor de Células Granulares (T.C.G.) (9).

HISTORIA

Weber reportó el primer caso de un tumor de las células granulares en el 1854, a partir de esta fecha las lesiones fueron descritas frecuentemente como xantoma. Subsecuentemente, Abrikosoff la estableció como entidad clínica en el 1926, localizó la lesión en la lengua y la describió como un tumor compuesto por células granulares las cuales consideró que se derivaban de músculo estriado y desde la fecha más e 1200 casos han sido reportados en la literatura (10) identificando idénticas lesiones en cualquier otra parte del cuerpo. Von Bahr (1938) reportó el primer caso de un mioblastoma de células granulares situado en la región de el saco lagrimal. Leroux y Delarue (1939) propusieron un origen histiocítico. Ravich et al en el 1945 describen el primer caso de un tumor de células granulares maligno (11), Dunnington (1948) reporta el 1er caso de tumor de células granulares maligno de párpado. Murphy, Dockerty y Broders en el 1949 y Murray en 1951, apoyaron la teoría de origen muscular, sin embargo la teoría de un origen muscular fue descartada debido a la ausencia de glucógeno en las células tumorales, además la presencia del tumor en órganos que no contienen músculo estriado. Pearse en el 1950 propuso un origen a partir de los fibroblastos, sin embargo Guillon en el 1948 propuso que las células granulares son de origen histiocítico y consideró la lesión debido a una respuesta de un proceso inflamatorio. Azzopardi, Martin, Dina y Feroidl en el 1956 y 1951 respectivamente, rechazaron esto, aunque aceptaron el origen histiocítico de las células granulares. Fisher y Wechsler emprendieron una investigación orientada a demostrar el desarrollo de dichas células del tejido neural y particularmente de las células de Schwann. Pero este nuevo concepto no fue totalmente aceptado y la histogénesis del tumor continuó incierta. Almaraz et al, (1975) consideraron este tumor como un trastorno metabólico de los histiocitos.

Aparició (1969) y Sobel (1973) apoyan la teoría de que el tumor emerge de las células mesenquimatosas primitivas, los proponentes de estas teorías piensan que el mioblastoma de células granulares y el schwannoma están relacionados, probablemente derivado de las mismas células primitivas Stefanson (1982), Weiss (1983), Ingran (1985) utilizaron métodos de inmunohistoquímica que indican que la proteína S-100 se localiza en el citoplasma y núcleo de las células tumorales, sugiriendo un origen aparte de las células de Schwann (1), (12), (13), (14). Con lo que se concluye que el origen de este tumor es neurogénico.

TEORIAS DE LAS CELULAS DE ORIGEN

Se han propuesto numerosos orígenes para el tumor de células granulares: de células musculoesqueléticas, fibroblastos, histiocitos, células mesenquimatosas indiferenciadas, células neuronales y células de Schwann. Otros autores proponen una célula indiferenciada como un origen común para las células granulares y las de Schwann, otros han considerado un origen de células múltiples (3), (5), (8).

La teoría de las "células de Schwann", está apoyada por estudios de análisis histoquímicos y enzimáticos, ganando popularidad con los estudios de microscopía electrónica de los aspectos ultraestructurales del tumor. La relación de los axones y las células tumorales, la presencia de figuras de mielina intracitoplasmáticas, los llamados cuerpos angulares y la presencia de membrana basal apoyan esta teoría (5)

Otro argumento convincente de un origen aparte de las células de Schwann han resultado los métodos de inmunohistoquímica que indican la presencia de la proteína S-100 en el citoplasma de los núcleos de las células tumorales. La proteína S-100 en un inicio se llamó proteína neural, ya que se aisló del tejido cerebral por Moore en el 1965 (5), (15).

Estas características bioquímicas han sido descritas en previos reportes. Primero se consideró la proteína S-100 específica para el tejido neural, pero la proteína ha sido identificada en una gran variedad de células (tabla 2). Más reciente Iwanaga y colaboradores demostraron la presencia de la proteína S-100 en los ojos de fetos humanos. Numerosos tumores han sido investigados por la presencia de la proteína S-100 en un intento para esclarecer su histogénesis (5), (15).

Recientemente, dos diferentes sub-unidades (alfa - beta) de las proteínas S-100 fueron identificadas. Usando anticuerpos específicos contra las sub-unidades alfa y betas, Takahashi et al demostraron otras características comunes entre los tumores de las células granulares y las células de Schwann ya que ambos contienen sub-unidades alfa y beta de las proteínas S-100 (5), (15).

Aunque los hallazgos en la ultraestructura e inmunohistoquímica de los pasados diez años proporcionan más apoyo sustancial a la hipótesis de que el T.C.G. se origina de las células de Schwann, dos características restan

por aclarar: Primero: ¿cual es el papel de la proteína S-100 y de las sub-unidades ?. Segundo: la presencia de la proteína S-100 puede reflejar una función celular definida y /o una disfunción , más que un origen embriológico, dado que no todas las células positivas a S-100 son de origen neurogénico o neuroectodérmico (3),(4),(5),(15),(16).

EPIDEMIOLOGIA

En la literatura oftalmológica, la edad de los pacientes se encuentra entre los 3 años y 74 años, siendo el promedio de 39.8 años. La distribución es casi igual en ambos sexos (15 hombres, 15 mujeres). Es interesante que entre los 36 casos reportados en órbita y anexos, veintidos (22/31) fueron del lado izquierdo (tabla 3), nueve (9/31) el en lado derecho , de los cinco casos restantes no contamos con la información.

En los pacientes de T.C.G. la frecuencia de T.C.G Cútaneo Múltiple es del 3% al 9%, presentandose sólo un caso asociado a neurofibromatosis (3). La malignidad del T.C.G. de la orbita y los anexos oculares se presenta en menos del 1% (un caso de 36 reportados), previo a este estudio no había reporte de T.C.G maligno de la orbita asociado con neurofibromatosis.

LOCALIZACION

El tumor de células granulares raramente es encontrado en el ojo y sus anexos. De los 36 casos oftalmológicos han sido quince los reportados en la órbita ,de estos cuatro han sido de localización retrobulbar y adyacentes al nervio optico (1),(7); Diez en el párpado, de estos cinco han sido del párpado superior y siete del inferior; Cuatro en los músculos extraoculares de los cuales tres afectaron el recto inferior y una el recto medial; El músculo orbicular ha sido afectado en dos ocasiones, presentandose clinicamente como lesión a nivel de la cejas; La carúncula en una ocasión al igual que en el canto lateral , la conjuntiva palpebral, en el cuerpo ciliar y la úvea anterior; El saco lagrimal en dos ocasiones (5). Sólo se ha reportado un caso de tumor de células granulares maligno de orbita y anexos oculares, el cual se localizó en el párpado superior (1).

CUADRO CLINICO:

El tumor de células granulares de la orbita y de los anexos oculares no tiene un cuadro clínico de presentación característico. Las manifestaciones clínicas dependeran de la localización del tumor, en los once casos en los cuales se afectó la orbita los síntomas fueron por orden de frecuencia: la proptosis en cinco casos, disminución de la agudeza visual de forma lenta y progresiva en cuatro casos (no menor de 20/40 en sus etapas iniciales), diplopia en tres , edema del anillo orbitario y párpado inferior en dos. Sin embargo , los signos y síntomas de presentación en las etapas iniciales fueron , cefalea en dos casos, epifora en dos casos, ojo rojo en dos casos, disminución de la hendidura palpebral en cuatro, hiperemia conjuntival en dos casos, desplazamiento del globo ocular de acuerdo a la localización del tumor, siendo la localización inferior fué la más frecuentemente, cuatro retrobulbares, por lo que los desplazamientos observados del globo ocular fueron superior, lateral y antero-posterior (1), (5),(9),(11),(12),(13),(17). La presión intraocular se vió afectada en un caso (9), en los otros casos se mantuvo normal. Los reflejos pupilares y de acomodación no se alteraron en ningún caso, el fondo de ojo solamente presentó alteración en el reporte del Dr. Dolman (1987) en el cual reporta un T.C.G. infiltrante de orbita, apreciando en fondo de ojo estrias coroidales inferolateral a la macula, en el ojo afectado.

El tiempo de evolución de los signos y sintonias al momento del diagnóstico es variable, y van desde periodos cortos de dos semanas a dos años , son los más frecuentes a los tres meses (tres casos) y dos años (tres casos) (5).

Es interesante señalar que de los cuatro casos reportado de T.C.G. de orbita con localización retrobulbar adyacentes al nervio optico, sólo dos dieron sintomatología de neuropatía optica (1).

Cuando el tumor se localizó en el párpado superior el signo más frecuente fué ptosis palpebral por efecto de masa tumoral, se presentaron en tres casos (5), sólo en un caso se presentó dolor leve ocasional y lagrimeo y eritema palpebral (6).

En el párpado inferior los signos y síntomas más frecuente fué masa en párpado inferior en cuatro casos, edema palpebral en dos casos (5). Cuando se afectaron los músculos extraoculares la diplopia fué el síntoma principal. En el caso de afección del músculo orbicular la lesión más frecuente fué inflamación a nivel de las cejas (5)

DIAGNOSTICO:

A pesar de que T.C.G de la órbita y los anexos oculares es muy raro, los reportes de casos a nivel mundial nos han apoyado para tener un mejor conocimiento de la manera de presentación y la conducta del tumor, sin embargo, por lo poco frecuente y por no tener un cuadro clínico característico, dificulta el diagnóstico clínico, por lo que en estos casos la biopsia es el estudio más importante, sin prescindir de una serie de estudios de gabinete que nos ayudan a identificar su extensión o su infiltración a los tejidos subyacentes.

Rayos X:

En cinco casos de T.C.G.O de órbita (1),(2),(8),(9),(11), a los cuales se les realizó Rayos X, mostraron que no había lesiones a nivel de las estructuras óseas de la órbita, agujero óptico, senos frontales, etmoidales, maxilares y en torax. Lo cual nos indica que el tumor sólo infiltra tejido blando respetando el óseo, en ninguno de los reportes de T.C.G. de órbita y anexos se ha encontrado infiltración a tejido óseo. Radiológicamente la lesión tumoral se aprecia con una densidad de tejido blando a nivel de la órbita.

Ultrasonografía:

El Ultrasonido nos ayuda a tener una mejor localización del tumor y como sucedió en el caso reportado por el Dr. Dolman et al, el Ultrasonido indicó un adelgazamiento de la esclera por infiltración del tumor (14). no se han reportado calcificaciones a nivel tumoral en ninguno de los casos. Ultrasonográficamente la lesión se aprecia como una "masa sólida" (9).

Tomografía Axial Computarizada:

Desde la década pasada la Tomografía axial computarizada significó una nueva modalidad diagnóstica de alta resolución en diversos padecimientos oftalmológicos; entre estos el diagnóstico diferencial de los tumores orbitarios. Los hallazgos tomográficos del T.C.G de la órbita y anexos han sido documentados en los últimos años, generalmente se aprecia como una masa uniformemente homogénea (1), bien circunscrita masa de tejido blando, que puede o no infiltrar tejido adyacente como grasa, músculos extraoculares y nervio óptico, pero respetando el tejido óseo. Su localización orbitaria puede ser intraconal o extraconal, además con la T.A.C. se puede medir con gran exactitud las dimensiones del tumor y en los casos de sospecha de un tumor de células granulares maligno hacer un mapeo para descartar metástasis a ganglios regionales o a distancia (11) apoyando el manejo. En todos los reportes de T.C.G. de órbita y anexos a los que se les ha realizado T.A.C. se aprecia un reforzamiento del material de contraste.

Resonancia Magnética

Se ha vuelto el método preoperatorio de elección y la evaluación de las masas tumorales de tejidos blandos por su capacidad de mostrar tejido blando contrastado e imágenes en múltiples planos.

Los criterios de resonancia Magnética que son usados para distinguir los tumores de tejidos blandos benignos y malignos incluyen la talla, localización, signos de intensidad, signos de homogeneidad, definición del margen, signos de cambios en los tejidos adyacentes y el involucramiento de las estructuras musculoesqueléticas y neurovasculares. Ningún criterio por sí solo puede indicar malignidad, y la R.M. generalmente no puede identificar un tipo de tumor específico. En el caso del tumor de células granulares, la talla del tumor y la heterogeneidad sugiere malignidad. En el caso reportado no había sospecha clínica de linfadenopatía y los datos de metástasis a linfáticos fueron diagnosticados por R.M. inicialmente y posteriormente por T.A.C. de tórax (11).

El uso de estudios de imagenología como la T.A.C. y la R.M. pueden ayudar en forma muy importante a la decisión quirúrgica cuando los pacientes con tumores de células granulares de potencial maligno incierto son evaluados.

Biopsia

Las características que presenta el T.C.G. al momento de realizar la biopsia han sido las siguientes: El tumor es descrito como una masa bien circunscrita o en la mayoría de las veces encapsulada, de consistencia firme (1),(2),(9),(8),(11),(12),(13),(17), generalmente adherido a los músculos extraoculares o infiltrando a tejido blando adyacente. El tamaño varía desde tumores grandes como el reportado por Chaves et al (1972) de 54x30 mm, y el de Morgan et al. (1979) de 35x25x20mm, y tumores pequeños de 9x25mm reportado por Bregman (1991).

El color de el tumor fué en general amarillo-pálido, amarillo-gris (8) , o rosa como la describió Karcioğlu et al. (9).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE EL TUMOR DE CELULAS GRANULARES

El tumor de células granulares puede ser indistinguible clínicamente de cualquier otro tumor benigno de orbita, ya que se puede presentar a cualquier edad, su tiempo de evolución es variable (semanas o años), sus dimensiones al igual que su localización intraorbitaria son también variable y los signos y síntomas que produce no orientan hacia un patrón característico de presentación para su identificación. Por lo antes mencionado el diagnóstico diferencial del T.C.G. de orbita se hace de acuerdo a la edad de presentación y la localización en la orbita y el tiempo de evolución, así que en la infancia la presencia de proptosis nos orienta a descartar un proceso maligno hasta no demostrar lo contrario y el Rbdomiosarcoma representa en nuestro medio el tumor orbitario maligno primario más frecuente de la infancia (28%), como también a nivel mundial, aunque el Rbdomiosarcoma puede extenderse a dentro de) como muscular e infiltrar pared ósea en un (14%). Otros tumores a considerar en la infancia serían la infiltración leucémica y el pseudotumor orbitario, pero con el apoyo de los estudios de laboratorio y gabinete orientan a un diagnóstico preciso.

En el adulto el diagnóstico diferencial se debe hacer con enfermedad de Graves, Pseudotumor orbitario, y de acuerdo a la localización con el tumor de glándulas lagrimales (localización supero-externo), un desplazamiento del globo ocular hacia abajo y lateralmente por mucocoele, un desplazamiento axial del globo ocular con proptosis puede ser causado por glioma, meningioma, con los cuales hay que hacer diagnóstico diferencial. Cuando se localiza en el párpado se hace con el carcinoma de las glándulas sebáceas.

El T.C.G. además de presentar las dificultades clínicas para su diagnóstico anteriormente referidas, también presenta un diagnóstico histopatológico difícil, primero por ser un tumor poco frecuente, segundo, por que muchos tumores pueden simular al tumor maligno de células granulares y pueden ser excluidos basados sobre criterios histológicos específicos. Los dos más comúnmente confundidos con esta rara entidad (T.C.G. maligno) son el sarcoma alveolar de partes blandas y el rbdomiosarcoma. Menos frecuentemente, un tumor maligno de células granulares puede ser distinguido de un ameloblastoma, dermatofibrosarcoma, leiomioma, leiomiomasarcoma, angiosarcoma, histiocitoma fibroso maligno y melanoma. Una cuidadosa evaluación de las características histológicas e inmunohistoquímicas pueden ayudar en la distinción del tumor maligno de células granulares de las otras patologías. Otra característica histopatológica importante que presenta este tumor es la exuberante hiperplasia pseudocarcinomatosa del epitelio de la superficie subyacente cuando están localizados estrechamente en piel o en mucosas. En ocasiones esto puede producir un diagnóstico muy difícil para diferenciarlo del carcinoma de células escamosas. invasor. (10).

CARACTERISTICAS HISTOPATOLOGICAS

MICROSCOPIO DE LUZ: Los tumores de las células granulares están compuestos de células que toman forma redondeadas, polihédricas u ovoides, caracterizadas por un citoplasma granular eosinófilo abundante y positivo a la reacción periódica de ácido-Schiff (PAS positivo), el citoplasma granular probablemente refleje el alto contenido de lisosomas electrodensos que son vistos en estudios ultraestructurales del tumor. Y un núcleo pequeño basófilo el cual ocasionalmente contiene nucleólos eosinófilo prominente. La positividad

a la reacción de tinción periódica ácido Schiff no es alterada por la diástasis digestiva, esto indica la falta de una capa de contenido de glucógeno. Y el citoplasma de las células tumorales se tiñen positivo para las proteínas S-100. Las células tumorales están dispuestas o arregladas en grupo o en racimos entre las hileras de tejido de colágeno, el tejido de colágeno contiene muchos fibroblastos, fibras de colágeno y capilares, no apreciándose actividad mitótica y en células de musculoesqueléticas o de piel anexa normal (5).

El tumor de células granulares maligno es estrechamente parecido a su contraparte benigna, solamente la presencia de metástasis puede últimamente demostrar un tumor maligno, sin embargo, algunas características microscópicas apoyan el diagnóstico de malignidad. Estas incluyen la presencia de necrosis, núcleo vesicular con nucleólo (en contraste al tipo picnótico de la variante benigna) con amplias laminas celulares (side cellular sheets), con tendencia a una estructura celular en huso (cell spindle), y alguna actividad mitótica. Los tumores con estas características pueden ser etiquetados como "un tumor de potencial maligno incierto" por lo cual una evaluación y un seguimiento estrecho se debe efectuar por posibles metástasis ocultas. Muchos tumores malignos de células granulares han sido S-100 positivo (5),(10).

MICROSCOPIA ELECTRONICA: Las células tumorales están alineadas por una membrana basal y su citoplasma esta distendido por la acumulación de numerosas inclusiones citoplásmicas complejas. Muchas de estas inclusiones tienen una apariencia heterogénea y consisten de núcleos electrodensos y electrolúcidos, material lamelar y granular. Figuras de mielina son ocasionalmente vistas. Algunas células contienen filamentos densos en la membrana limitante llamados cuerpos "angulares"(5)

INMUNOHISTOQUIMICA: Los resultados de la inmunohistoquímica indican claramente que una proteína que hasta recientemente se le habla atribuido ser específica de tejido cerebral esta presente en cantidades importantes en las células tumorales del mioblastoma de células granulares. Varias revisiones han documentado la información concerniente a la distribución y características de la proteína S-100. La proteína S-100 fue una de las primeras proteínas neurogénicas específicas extraída del tejido cerebral. Esta es una proteína altamente móvil, ácida con características que la colocan dentro del grupo de proteínas unidas al calcio, tales como calmodulin y miosina. Aunque esta proteína ha sido identificada en el S.N.C. dentro de las células gliales, los reportes de la presencia en neuronas muertas no esta aceptado de forma uniforme. La proteína S-100 también se encuentra en las células de Schwann en el sistema nervioso periférico o en células satélites en el ganglio espinal, en la médula espinal, la pituitaria y la glándula pineal.

Esta proteína no está limitada al citoplasma, ya que diversos autores la han encontrado comunmente en el núcleo, aunque actualmente su función no ha sido demostrada.

Recientes estudios han demostrado que la proteína S-100 no es una proteína específica para las células de Schwann se ha reportado en melanocitos, condrocitos, pudiendo ser atribuido a su origen neuroectodérmico de dichas células. Sin embargo, está presente en células del retinaculum en los nódulos linfáticos, en las células de Langerhans de la epidermis, y en condrocitos y en zonas del cuerpo que no están asociados con origen de la cresta neural originado así interesantes áreas de investigación.

Los resultados obtenidos demuestran claramente que el patrón de tinción está asociado con células de Schwann en muestras de tejido normal. Mientras que las células de los tumores de las células granular son derivadas directamente de las células de Schwann o emergen de algunos precursores residuales del mesénquima o células neuroectodérmicas.

La ausencia de la S-100 ya sea en el músculo estriado, músculo liso, fibroblastos e histiocitos en desordenes de la piel, habla fuertemente en contra de la posibilidad de que alguno de es estos tipos de células como los orígenes de tumores en células granulares. La positividad del tumor a la S-100 y a la reacción de mielina puede indicar un contenido de la membrana de las células de Schwann modificada.

Los criterios de malignidad no están claramente establecidos. Las células granulares se vuelven menos uniformes en la talla y la configuración, y mostrando un incremento en la actividad mitótica. Dos o más figuras mitóticas 10 por campo de alto poder podría elevar la sospecha de transformación maligna del tumor. (Enzinger y Wess 1988) (5), (15), (18),(22).

TRATAMIENTO Y PRONOSTICO

En todos excepto en dos pacientes de los casos reportados en órbita, el tumor fue "escindido o removido". En sólo en tres de los pacientes que se sometieron a remoción quirúrgica del tumor tuvieron un seguimiento observacional por más de un mes. En estos tres el tumor fue completamente escindido, y el seguimiento fue por 18 meses, 3 años y 6 años respectivamente. Ninguno de estos pacientes presentó recurrencia del tumor, no se tiene conocimiento de lo que pasó con los pacientes a los cuales se les realizó una incisión incompleta. Con base en esta pequeña muestra y la benignidad histológica de la lesión, es razonable recomendar una escisión bien circunscrita de la lesión nodular. Una escisión muy amplia podría ser realizada en otras lesiones que parecen estar infiltradas, evitando que dichas disecciones produzcan lesiones estructurales irreparables a los tejidos adyacentes. Debido a la ausencia de cápsula en algunos casos la extensión microscópica de los tumores es muy difícil para apreciar durante la cirugía, como resultado, una escisión puede ser incompleta y cursar con recidiva. La remoción de márgenes amplios es necesario frecuentemente para evitar recurrencias. Si la escisión incompleta es necesaria por una lesión cerca del nervio óptico en paciente con buena visión, una cirugía futura puede ser diferida hasta que un rápido crecimiento del tumor requiera la reaparición de la opción quirúrgica. El reporte de recurrencia local es del 7% para el T.C.G. benigno, cuando se trata de su contraparte maligna la recurrencia local es de (70%) siendo muy agresivos con una mortalidad del 65% a los dos años y medio después de haber hecho el diagnóstico. (1),(6),(9),(10). Karcioğlu et al (1983) reportan que la radioterapia es inefectiva ya que estas neoplasias son radioresistentes.(9).(18). El pronóstico para la vida y la función visual es bueno una vez que el tumor ha sido excluido quirúrgicamente en una forma total (24).

ESTUDIO REALIZADO

Plantamiento del Problema:

El Tumor de Células Granulares o Mioblastoma de la órbita y los anexos oculares, es una patología poco conocida en Oftalmología por su poca frecuencia, ya que el tumor rara vez se encuentra en el ojo y sus anexos, aunque se han reportado más de 1200 casos de T.C.G. sólo 31 han sido localizados en ojo y anexos. La gran mayoría de los T.C.G. son benignos, la malignidad se presenta en 1% a 3% de todos los casos en general, más comunmente involucran al músculo o las extremidades superiores y tienden a ser más agresivos con crecimiento rápido e invasión a los tejidos vecinos. Hasta la fecha sólo se han descrito en la literatura mundial 30 casos de T.C.G. malignos y solamente un caso maligno en órbita ha sido reportado. En la actualidad sólo se ha reportado un caso de Tumor de Células Granulares Cutáneo Múltiple y neurofibromatosis, pero no ha habido reporte de T.C.G. de la órbita y anexos oculares y neurofibromatosis. Por lo tanto es importante dar a conocer los dos casos documentados en el Servicio de Oftalmología, Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. En el caso 1 se trata de un Tumor de Células Granulares maligno de la órbita en un paciente con neurofibromatosis, y el caso 2, se trata de un paciente con Tumor de Células Granulares benigno del párpado superior.

OBJETIVO:

Se revisaron los expedientes y pacientes con diagnóstico de Tumor de Células Granulares entre los años 1990 y 1994.

DISEÑO:

Se realiza un estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo y observacional.

PROCEDIMIENTOS:

Los sujetos de la investigación son los expedientes del archivo general del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con diagnósticos de Tumor de Células Granulares de la órbita y/o anexos oculares.

RECURSOS:

Los únicos recursos utilizados son los expedientes de los pacientes con el diagnóstico de Tumor de Células Granulares de la órbita y/o los anexos oculares.

ETICA:

Los nombres de los pacientes quedan en el anonimato. No es una investigación directa en humanos, por lo que se harán consideraciones al respecto.

INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS:

Una vez obtenida la información se ordena, de acuerdo a los criterios de la investigación.

DESCRIPCION DE CASOS:

CASO I.

Masculino de 36 años de edad quien padece de neurofibromatosis desde los 25 años de edad, intervenido quirúrgicamente (amputación de miembro pélvico derecho) por accidente automovilístico (1990).

Es visto por primera vez en el Servicio de Oftalmología del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, el 14 de febrero del 1991, refiriendo tener de nueve a diez meses de evolución aproximadamente, con tumoración localizada en órbita izquierda de inicio lento y progresivo, pero que en los últimos 6 meses el crecimiento ha sido rápido, con aumento del volumen de la órbita izquierda, acompañándose de lagrimeo y ligera disminución de la agudeza visual.

A la exploración oftalmológica: La agudeza visual del ojo derecho fué de 20/100 (.) 20/25 dif. y en el ojo izquierdo: 20/60 (.) 20/30. En la cavidad orbitaria con la presencia de una masa extra ocular de consistencia dura, que abarca toda la cavidad retro orbitaria y se aprecia mas a nivel del tercio interno de la cavidad orbitaria superior y en la pared inferior media, no desplazable, poco dolorosa a la palpación. proptosis de ojo izquierdo, edema palpebral superior e inferior ++, hendidura palpebral de 7 mm, exoftalmometría de OD: 17 mm, OI : 29 mm, la motilidad ocular presenta limitación a las ducciones ++, reflejos pupilares normales, quemosis en la conjuntiva bulbar ++, presión intraocular de ojo derecho de 18 mmhg, ojo izquierdo, de 22 mmhg. En el fondo de ojo de ambos ojos: papila de características normales, área macular de morfología conservada, patrón vascular sin alteraciones.

En la región del cuello en el lado izquierdo se localiza una masa de 4x4 cm de diámetro. Haciéndose hasta ese momento el diagnóstico clínico de "tumor de órbita izquierda de etiología a determinar.

En el transcurso de dos meses el tumor aumentó su volumen de forma importante, produciendo dolor ocular y periorbitario con irradiación a hemicara izquierda, presentando hipertensión intraocular de 29 mmHg en OI, la hendidura palpebral de 2 mm, presentándose endotropía de 15 dioptrías prismáticas, la proptosis aumentó en 28 mm en OI, la agudeza visual del ojo izquierdo con ligera disminución (20/40 dif.). El ojo derecho se conservó sin alteraciones.

El estudio de Tomografía reveló " gran tumor de órbita izquierda que ocupa fosa subtemporal, el surco nasogeniano y la órbita de ese lado con protrusión del globo ocular, hacia adelante y afuera, con extensión al etmoides, sólida compacta que capta en forma importante el material de contraste intravenoso, llama la atención que apesar de la magnitud del tumor no existe destrucción ósea".

En los cortes faciales el tumor se extiende al septum nasal y al comete izquierdo.

Por las características clínicas y tomográficas fué imposible realizar una cirugía conservadora y se decidió por el vaciamiento quirúrgico de la orbita izquierda para prevenir recidiva.

El estudio histopatológico reveló la presencia de de " tumoración de bordes definidos a 'planos anatómicos de la orbita, color blanco amarillento- perduzco, de superficie regular, no encapsulada, localizada tanto intra como extra conal, abarcando hasta planos de anexos por debajo de ligamentos cantales y orbitales que viaja y toma el vertice de la orbita, sin penetrar a la fosa media craneal, infiltración de músculos extraoculares, grasa periorcular así como plano de nervio optico desde su entrada orbitaria , durante la cirugía se produce hemorragia por lesión de la vena supraorbitaria, la cual fué yugulada por hemostasia local , no invade al globo ocular ".

El diagnóstico patológico fué: Tumor de Celulas Granulares de 3.5 cm de diametro x 4 cm , histologicamente benigno, sin afección del nervio optivo (incierto).

Un mes después de la cirugía hubo crecimiento rápido del tumor practicamente a todo el lado izquierdo de la cara, infiltrando todo el espesor de la piel, con cambios de coloración (hiperémica) y multiples nodulos, ademas de infiltración a toda la piel del cuello del lado izquierdo en donde hay una tumoración de 8x6 cm., mal definido fijo , petreo , que sólo respeta la región frontal., también se encontró infiltración en la mitad del piso de la boca en mucosa de carrillo izquierdo en todo su espesor, por lo que se hace el diagnostico diferencial de probable sarcoma.

La radiografía de torax reveló metastasis mixtas de predominio lítico en costillas y columna de torax.

El reporte histopatológico de piel de región cervical izquierda fué: Se indentifican las células neoplásicas aisladas o en pequeños grupos, se caracterizan por su aspecto monotonico, citoplasma abundante, eosinófilo y granular, el nucleo es redondo, con cromatina fina y nucleolo muy aparente; Hay mitosis atípicas, se aprecia pleomorfismo nuclear, foco de necrosis, infiltra dermis y grasa (FOTO 1), por que se hace el diagnostico de Tumor de Celulas Granulares "Maligno", por lo cual se envia a tratamiento de quimioterapia por diseminación a piel de cara y cuello , via linfática y metastasis a costillas ,columna y ser radiosensible.

Ai 2do ciclo de tratamiento disminuyó la actividad tumoral en un 30 a 40% aproximadamente, durante el tratamiento de quimioterapia sufre ulceración de nódulo de neurofibromatosis (diagnosticado por biopsia) a nivel de coxis. apartir del 4to ciclo de quimioterapia entró clínicamente con desaparición de de la actividad tumoral en orbita, sin embargo al 5to mes de tratamiento (5to ciclo) presenta pérdida de la conciencia, de forma subita, posteriormente presenta crisis epilépticas, las cuales aumentan de frecuencia, por lo cual se realiza un gammagrama cerebral el cual no es concluyente para lesiones ocupativas cerebrales, la centelleografía cerebral reporta datos que sugieren hipertensión intracraneal posteriormente a los pocos días el paciente fallece.

CASO 2.:

Masculino de 56 años de edad, con antecedente de de paro cardiorrespiratorio durante el transoperatorio (hernia inguinal) en el 1970, desde entonces recibe tratamiento. Bronquitis crónica asmátiforme, Hipertensión arterial sistémica, tabaquismo y alcoholismo en forma crónica, actualmente suspendido hace 10 años. obesidad exógena.

A su ingreso al Servicio de Oftalmo-oncología del Centro Médico Nacional en septiembre del 1992, refiere dos años de evolución con tumor en parpado superior izquierdo, que ha aumentado su volumen en forma lenta y progresiva, agregandose ligero dolor y lagrimeo en los últimos meses. A la exploración oftalmológica se encuentra: Agudeza visual de ambos ojos: 20/20., parpado izquierdo superior con tumor en tercio medio de 15 mm , que se extiende a tercio lateral de parpado lo cual condiciona pseudoptosis, de consistencia blanda, móvil, no fija a planos profundos, ligeramente dolorosa, hiperémica +, bordes mal definidos, aparentemente irregulares, sin poderse identificar a la palpación el límite posterior, no se detectan adenomegalias, resto de la exploración normal.

Tres meses después, se agrega dolor en porción supraciliar izquierda, punzante, que se irradia a región occipital, resto de exploración normal. se le hace diagnostico clínico de probable de tumor de glándulas lagrimales. Se suspende cirugía por presentar hiperuricemia y un gammagrama renal reporta insuficiencia renal parenquimatosa y obstructiva, el servicio de Medicina Interna diagnostica Síndrome urémico, hipertensión arterial (hiperreactor tensional) obesidad exógena, obstrucción nasal vs síndrome de Micklewitz.

La Tomografía inicial de orbitas reporta " lesión en parpado superior izquierdo que aumenta de volumen y densidad a los tejidos blandos del parpado superior ,de 2x1 cm, sin destrucción ósea , que se refuerza con el material de contraste (FOTO 3) (FOTO 4)".

Se le realiza una biopsia incisional (enero del 1993) de la tumoración haciéndose el diagnostico post quirurgico de tumoración de orbita izquierda de glandula lagrimal, el reporte histopatológico fué de Tumor de Células Granulares .

En los primeros días del post operatorio (biopsia incisional) evoluciona con blefarodema de parpado superior izquierdo, aumento de la presión intraocular, por lo cual recibe tratamiento tópico y sistémico antiglaucomatoso, su agudeza visual se mantiene en ambos ojos con 20/20. Su edo general se complica con nefropatía, hidrocele,, cor pulmonale, rinitis crónica .

Tres meses después de la biopsia incisional se le programa y se le realiza escisión de tumor de parpado superior (Abril del 1993). El reporte de patologia en su descripción macroscópica fué: se reciben dos fragmentos irregulares de tejido que miden 2x1.5 cm, y 1.5 x 1cm, de consistencia blanda, color café-amarillento, nodulares se incluyen integros en una capsula. El diagnostico histopatológico fué: Neoplasia mas o menos circunscrita constituido por células que se disponen en grandes mosaicos y grandes placas, el citoplasma es abundante, eosinófilo finamente granular, su nucleo es central pequeño, con cromatina fina y ocasionalmente nucleolo, no hay mitosis, infiltra la dermis rodea y rechaza los anexos (FOTO 2), por lo que se hace el diagnostico de tumor de Células Granulares benigno del parpado superior. El primer mes del post operatorio evoluciona con edema palpebral importante, pseudoptosis de parpado izquierdo, exoftalmometría de 16 mm en OD y 18 mm en OI, la agudeza visual sin alteración, la motilidad ocular presentó limitación a la lateroversión + , diplopia vertical .

Después de 5 meses del post-operatorio presenta discreta disminución de la inflamación del parpado superior de ojo izquierdo, la exoftalmometría no presentó cambio, el segmento anterior sin rubeosis, la agudeza visual de ambos ojos normal. Actualmente (tres años después) presenta buena agudeza visual de ojo izquierdo, presión intraocular normal, la motilidad ocular restringida a la supraducción, no hay diplopia, el paciente no recibió quimioterapia , sólo vigilancia y su evolución ha sido satisfactoria.

DISCUSION:

En el caso 1 se trató de un tumor de células granulares de orbita maligno. siendo el primer caso reportado hasta la fecha en la orbita en la literatura mundial, ademas de ser el 1er caso en la cual un tumor de células granulares de la orbita se presenta asociado con neurofibromatosis en el mismo paciente, se tiene solamente un reporte de tumor de células granulares múltiple cutáneo y neurofibromatosis pero no localizado en la orbita o los anexos.(10).

En nuestro caso reportado, dicho tumor apesar de ser maligno presentó algunas características clínicas similares a las encontradas en su contraparte benigna como son : la edad, ya que el 71% (23 de 32 pacientes) de los tumores de células granulares de parpado , orbita y anexos se presentan entre la 3era y 6ta decada de la vida; la localización , por que el 35% (13 de 32 pacientes) con Tumor de células granulares de parpado y orbita y anexos se localizan en la orbita y el lado mas frecuentemente afectado es el izquierdo (8de 32 pacientes).

También es importante señalar que el tumor de células granulares además de tener una histogénesis controvertida, no tiene un patron de presentación clínica que diferencie el tumor maligno del benigno en sus etapas iniciales, lo cual dificulta el diagnostico temprano, como ocurrió en este caso que inicialmente no se hizo un correcto diagnostico diferencial y aunque se conoce que el tumor de células granulares maligno ya sea de orbita o en cualquier otra localización del cuerpo su evolución y crecimiento es rápido y progresivo, con tendencia a dar infiltracion a tejidos adyacentes y metastasis a otros organos distantes en forma rápida, como se presentó en este caso que el paciente acude a la consulta despues de 9-10 meses de evolución , con un tumor de orbita que ya producía síntomas de masa ocupativa, como son aumento de la presión intraocular (22 mmHg), exoftalmos (29mm), Ptosis (II.P : de 7 mm) y a los dos meses posteriores al diagnostico se incrementan los síntomas por el aumento del volumen del tumor intraorbitario.

Sin embargo, llama la atención que el estudio histopatológico inicial también haya sido erróneo en nuestro caso, cuando se utilizó el microscopio de luz, coincidiendo con el diagnostico histopatológico erróneo hecho por Sjogren quien reportó como benigno una neoplasia que actualmente es considerada como rabdomiosarcoma de orbita; Gamboa describió el caso de un paciente con un mioblastoma maligno pero

después de varios años el paciente fué reportado sano y libre de tumor, igualmente Smethano y Scott consideraron un mioblastoma maligno de la orbita descrito por Stonell y letters ser un paraganglioma o sarcoma de células alveolares del tejido blando y aunque estos errores diagnósticos fueron hechos también bajo microscopio de luz. Sin embargo, existen casos como el del Dr. Gonzalez -Almaraz (1975) en Mexico, reportó el caso de un niño de 8 años un tumor de células granulares de orbita, el cual es incluido actualmente en todas las revisiones de tumores de células granulares de orbita y el cual fué hecho bajo microscopio de luz y electrónico; actualmente este caso es considerado por algunos autores como una sarcoma alveolar de partes blanda y dudán que se trate de un T.C.G. Por lo que no se puede considerar a la microscopia de luz como el principal factor para estos errores histopatológicos referidos en la literatura, sino que son una serie de factores, que van desde la capacidad y la experiencia del médico para sospechar del comportamiento clínico del tumor, y de la experiencia del patólogo y de material y equipo con el cual se cuente en dicho servicio ya que los estudios de inmunohistoquímica apoyan el diagnóstico, complementando con los actuales estudios de gabinete como son los rayos X y Tomografía computarizada y aunque no se tiene todavía un patrón patoneumónico característico, se sabe que estos tumores captan en forma importante el material de contraste, son infiltrante a los tejidos adyacentes y no producen osteólisis, además que un mapeo ayuda a descartar metástasis a ganglios regionales, pulmones, hígado y al sistema nervioso central ya que son los lugares que más frecuentemente se afectan.

Aunque existen estudios (10) en las cuales se han investigado características clínicas como son el tamaño del tumor (mayor de 4 cm), las cuales deben hacer sospechar al médico especialista de que dicho tumor pueden "aumentar su potencial de agresividad", por lo que estos tumores merecen otros estudios como los antes mencionados para descartar una neoplasia maligna, como ocurrió en nuestro caso.

En este caso, llama la atención que apesar de ser un tumor muy agresivo, con alto poder de infiltración a tejidos vecinos y además de ser retrobulbar, localizado intra y extraconal no se presentaron datos clínicos de Neuropatía óptica, como se ha reportado en la literatura mundial, en la cual cuatro casos de tumor de células granulares retrobulbar solamente se presentaron datos clínicos de neuropatía óptica en dos casos (1).

La agresividad presentada por el tumor de células granulares maligno puede ser comparable con la del Melanoma o el carcinoma de Células de Merkel, la capacidad de este tumor para invadir tejido adyacente ha sido demostrado en estudios previos (Dolman 1987) y corroborada en nuestro caso, en el cual además de infiltrar tejidos periorbitario también se extendió a fosas nasales, mucosa oral y piel adyacente.

El tumor de células granulares maligno tiende a dar metástasis más frecuentemente a ganglios regionales, pulmones, bazo, hígado, S.N.C., corazón, pericardio; en nuestro caso como en el reportado por Jardines et al (1993) en el cual tampoco hubo sospecha clínica linfadenopatía, un rastreo con Resonancia magnética y después con T.A.C. detectó metástasis a ganglios regionales, en nuestro caso la presencia de nodulos de neurofibromatosis ayudaron para hacer el diagnóstico más difícil, ya que como en el tumor de células granulares múltiple cutáneo, la neurofibromatosis puede hacer sospechar de metástasis regionales o por el contrario pensar que se trata de nodulos de neurofibromatosis y no de metástasis.

Por el cuadro clínico presentado en las últimas etapas, los reportes anatomopatológicos dudosos de infiltración al S.N.C. y los estudios de gabinete que indican hipertensión intracraneal apoyan la sospecha de metástasis al sistema nervioso central.

Por otra parte los análisis de supervivencia muestran que el Tumor de Células Granulares Maligno tiene un alto porcentaje de recurrencia (70%) y son más rápidamente agresivos con un 65% de mortalidad en un promedio de dos años y medio desde el tiempo del diagnóstico inicial. Nuestro caso muestra que los porcentajes de supervivencia y agresividad no son irreales.

Por lo tanto es importante conocer los criterios clínicos e histopatológicos que diferentes autores proponen como "tumores de potencial maligno incierto" para efectuar un estrecho seguimiento o evolución de las posibles metástasis. La Resonancia magnética es el método de elección de ayuda en una evaluación preoperatoria y detectar metástasis regionales o a distancia con lo cual se tendría un mejor pronóstico.

DISCUSION DEL CASO 2.

Nuestro segundo caso se trató de un Tumor de Células Granulares del párpado benigno, en este caso el patrón clínico de presentación corresponde a las señaladas por los diferentes autores en la literatura mundial, como son el tiempo de evolución al momento del diagnóstico (más frecuente entre los 12 y los 24 meses); La localización (párpado del lado izquierdo) junto con la orbita izquierda son los sitios que con mayor frecuencia se afectan, aunque el párpado inferior es el más frecuentemente afectado, lo que no sucedió en nuestro caso,

ya que el párpado superior fué el lesionado; La edad , ya que el mayor porcentaje de pacientes con Tumor de Células granulares de párpado ,orbita y anexos, se encuentra entre la 3era y 6ta decada de la vida. En lo que se refiere a sus características clínicas las presentadas no corresponden a la descritas en la literatura, ya que la masa tumoral tenia consistencia blanda, móvil , no fija aplanos profundos, mal definida, bordes irregulares.

El comportamiento clínico del T.C.G benigno tiene un inicio lento y progresivo pero a medida que aumenta su volumen produce síntomas de masa ocupativa, como son la ligera proptosis y el aumento de la presión intraocular como se presentó en nuestro caso, ademas del ligero desplazamiento hacia abajo del globo ocular. Otras de las características anteriormente señaladas en reportes previos que tambien fueron encontradas en nuestro caso fueron la descripción de la T.A.C. (se refuerza con el material de contraste y no lesiona al tejido óseo (ver FOTO 3 Y 4), también la descripción macroscópica hecha por patologia, como son el color amarillo -café y el encapsulamiento de la lesión , aunque esta ultima característica no siempre está presente en todos los tumores benignos de células granulares y dicha características no es indicativo de conducta benigna o agresiva del tumor, como se ha descrito en previos reportes. El tamaño del tumor si va deacuerdo con lo señalado por diferentes autores, en la cual tumores menores de 4 cm tienen un comportamiento benigno.

Apesar de que el patron de comportamiento de este tumor es bien conocido, su poca frecuencia a nivel de de párpado , orbita y anexos, su cuadro clínico no patoneumónico dificultan su diagnóstico, por lo tanto es frecuente que se hagan diagnosticos diferenciales con tumores relativamente más frecuente como son los linfomas, pseudotumor orbitario o tumores de glandula lagrimal como sucedió en este caso.

Este segundo caso destaca el comportamiento benigno del tumor de Células Granulares el cual al ser extirpado ceden los signos y síntomas, sin presentar recurrencia despues de tres años de vigilancia, lo cual contrasta con su contraparte maligna que apesar de haberse extirpado de forma radical y recibir tratamiento con quimioterapia la cual redujo su actividad tumoral en orbita pero no en los lugares infiltrados, su capacidad de infiltración y metastasico en forma rápida condujeron a la muerte del paciente en poco tiempo después de haberse diagnosticado. Es necesario entonces el empleo de todos los recursos disponibles , para poder emitir diagnosticos precisos que permitan también tratamienos oportunos y acertados que mejoren el pronóstico. por otra parte puede decirse que es posible que más de una vez, este tumor haya sido diagnosticado erroneamente y por esa razón suficiente , su frecuencia real no sea que nosotros conocemos.

CONCLUSIONES:

- 1.-El Tumor de Células Granulares o Mioblastoma maligno de la orbita es un tumor poco frecuente (1/36), aunque por su dificultad para diagnosticarse clínica e histopatologicamente no se conoce su frecuencia real.
- 2.-Se confirma la conducta agresiva del tumor de Células Granulares maligno, su crecimiento rápido y su capacidad de dar infiltración y metastasis al tejido adyacente y distante respectivamente, características que ya habian sido previamente descritas en los treinta casos de T.C.G. malignos localizados en otros sitios diferentes a la orbita, hasta ahora reportados.
- 3.- Las características enunciadas por algunos autores, que hacen de un tumor una "lesion potencialmente maligna", como son su tamaño (mayor de 4cm) ,su patron histopatológico y de inmunohistoquímica anteriormente señalados , deben de ser tomados en cuenta mientras se encuentran otras características que proporcionen mas ayuda diagnostica en la medida en la que se detecten mas casos.
- 4.- El T.C.G maligno, es un tumor sensible a la quimioterapia, ya que su actividad tumoral disminuyó totalmente en orbita después de 5 ciclos, pero en etapas avanzadas el pronostico no mejora, además de que disminuye la calidad de vida del paciente.
- 5.- El tratamiento de elección en caso de T.C.G maligno es la extirpación de forma radical del tumor ,combinada con quimioterapia, ya que es radiosensible.
- 6.-La asociación de T.C.g maligno y Neurofibromatosis nos persuade de recomendar seguimiento a largo plazo, debido a que los pacientes con Von Recklinhausen tienen neoplasias derivadas de las vainas de Shwan que van desde Glioma optico con extensión intracraneal hasta glioblastomas y meningiomas.
- 7.-La asociación del T.C.G con Neurofibromatosis, la cual es considerada tener su origen en la cresta neural, apoya la teoria de la histopatogenesis de del T.C.G.
- 8.-El pronostico en general es malo , pero también está en relación al volumen del tumor y la existencia de metastasis.
- 9.-El Tumor de Celulas Granulares benigno del parpado es un tumor poco frecuente (10/36) pero de mejor pronostico tanto para la conservación de la visión como del organo, cuando es escindido quirurgicamente en forma adecuada y a tiempo y el porcentaje de recidiva en bajo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Dolman P. et al. Infiltrating orbital granular cell tumors: a case report and literature review, *British Journal of Ophthalmology*, 1987, 71, 47-53.
- 2.- Frederick C., Blodi ., Unusual Myogenic Tumor around the eye ., *Arch of Ophthalmology* 1956, May, 698-701.
- 3.- Martin RW., Neldner KH.; Boy AS., Multiple Cutaneous Granular Cell Tumors and neurofibromatosis in Childhood. A case report and Review of the Literature., *Arch Dermatol.*, 1990 Aug; 126 (8): 1051-6.
- 4.- Melaragno M., Prayson R., Anaplastic Astrocytoma With granular Cell Differentiation: case and review of the literature; *Human Pathology*, Vol:7, July 1993, 805-808.
- 5.- Jaeger M, et al. Granular Cell Tumors of the Orbit and ocular Anexae. *Surv Ophthalmol* 31;417-423,1987.
- 6.- Bregman-DK; Hodges -T; La Piana ., granular Cell Tumors of the eyelid., *Ann Ophthalmol* 1991, Mar:23(3);106-7
- 7.- Mc Nab-AA., et al, Granular Cell Tumor of the Orbit, *Aust N. Z. J. Ophthalmol* 1991, feb/19(1):21-7.
- 8.- Heldenson et al., Miscellaneous Tumors of presumed neuroepithelial Origin, Chapter 12, pag:261-268.,1987.
- 9.- Karcioglu Z., Hemphill G., Granular Cell Tumor of the Orbit: Case report and Review of the literature. *Ophthalmic Surgery*, february, Vol:14, No 2, 125-129.
- 10.- Jardines Lori, Cheung I., Li Volsi V.; Malignant granular Cell tumors: Report of a case and review of the literature., *Surgery*, 1994, 116:49-54.
- 11.- Chavez E. Oliveira M., Retrobulbar granular cell myoblastoma., *Brit J Ophthal.* (1972) 56, 854-56.
- 12.- Drummond j.w., Hall D., Granular Cell Tumor (Myoblastoma) of the Orbit , *Arch. Ophthalmol* 97: 1492-1494, 1979.
- 13.- González - Almaraz G., Sadi de buen., *American Journal of Ophthalmology*; april 1975, Vol:79, no. 4., 606-612.
- 14.- Bangle R., et al., A Morphological en Histochemical Study of the Granular- Cell Myoblastoma, *Cancer*, September 1952; Vol:5, No.5, 9535-965.
- 15.- Armin A., et al., An Immunoperoxidase Investigation of S-100 Protein in granular Cell myoblastomas: Evidence for Schwann Cell derivation; *Am J. Clin pathol*, 1983; 79: 37-44.
- 16.- Stefansson K., et al., S-100 Protein in Granular Cell Tumors; *Cancer*, 49: 1834-38, 1982.
- 17.- Morgan G., Granular Cell Myoblastoma of the Orbit; *Arch Ophthalmol* 94; 2135-2142, 1976..
- 18.- Kubaz GJ. Malignant Granular cell myoblastoma: report of a case. *Aust NZL Surg* 1971;40:291-5
- 19.- Pheripheral nerve tumors of the orbit (primary orbital tumors),1987, pag: 159.
- 20.- Garancis J.C.; et al., Granular Cell Myoblastoma , *Cancer* ;March, 1970, vol:79, No.4 606-612.
- 21.- Fisher E. et al., Granular Cell Myoblastoma -Misnomer, *Cancer*, September-October 1962, Col:15, 936-943.
- 22.- Strong E.W., et al Granular Cell Myoblastoma; *Cancer*, february, 1970, Vol: 2, 415-421.

TABLA 1

REVISION DE LOS DIFERENTES NOMBRES USADOS PARA DESCRIBIR AL TUMOR DE LAS CELULAS GRANULARES:

AUTOR/AÑOS	NOMBRE
Sick/1905	Schaumzellentumor der Haut.
Abrikossoff/1926	Myoblastenmyome.
Klemperer/1934	Myoblastoma.
Feyter/1935	Gekörnige neurogene Gewäcbe.
Leroux/1939	Tumeurs à cellules granuleuses.
Horn/1943	Granular cell myoblastoma.
Crane/1945	Myoblastic myoma.
Wegelin/1946	Myoblastentumoren.
Freyter/1949	Granuläre neurogene Gewäcbe.
Fust, Custer/1949	Granular cell neurofibroma.
Pearse/1950	Lipoid granular cell fibroblastoma.
Ratzenhofer/1951	Granuläre falsche Neurome.
Feyter/1952	Granuläre Neurome
Azzopardi/1956	Lipoid Thesaurismosis.
Fisher, Wechler/1962	Granular cell Schwannoma.
Strassburger, Haensch/1971	Abrikossoff tumor.
Propst, Weiser/1971	Granuläre neurome Feyrters.
Gonzalez Almaraz/1975	Gmular cell histiocytoma.
Word Health Organization/1982	Granular cell tumor.

TABLA 2**Células en donde se ha demostrado la proteína S-100**

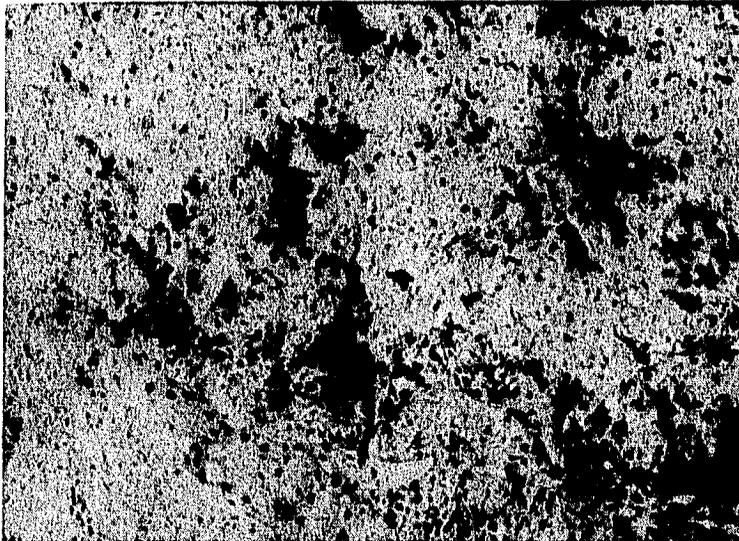
TIPOS DE CELULAS	AUTOR
A.- Tejidos no nervioso:	
Melanocitos de la piel	Cocchia et al.
Células de Langerhans de la piel	Kahn et al Nakajima et al
Células del retinaculum de los linfocitos	Takahashi et al.
Histiocitos	Nakajima et al.
Células mioepitelial, epitelial de las gland. sudoripadas y mamarias	Nakajima et al.
Condrocitos mesodérmicos fetal y maduros	Stefansson, Wollmann y Weiss et al.
B.- Tejido nervioso:	
Células Gliales	Cicero et al.
Células de Schwann	Nakajima et al.
Corpúsculo de Meissner / Pacinian	Kahn et al.
En la medula espinal, cerebro medio, corteza cerebral.	Zuckerman et al.

TABLA 3

RESUMEN DE LOS REPORTES DE LOS TUMORES DE LAS CELULAS GRANULARES Y ANEXOS ORBITARIO.

Autor	Edad/Años	Sexo	Lado	Localización	Duración
Von Bahr	49	F	Izq.	Sac. Lagrimal	3 semanas
Dunnintong	40	M	Izq.	Parpado	1 mes
Dunnintong	36	F	Der.	Parpado	19 meses
Blodi	36	M	Der.	Musculo Orbicular	1 año
Cunha	24	F	Der.	Uvea Anterior Cuerpo Ciliar	3 meses
Timm et al	31	F	Izq.	Orbita	2 años.
Timm et al	14	M	Izq.	Parpado	1 año.
Dhermy	30	F	Der.	Musculo Orbicular	2 años.
Morgan	55	F	Der.	Musculo Recto Inferior	8 meses
Obayashi	3	F	Izq.	Orbita	2 semanas
Chaves	15	M	Izq.	Orbita	2 meses.
Fredman	45	M	Izq.	Parpado	6 meses
Gonzalez Almaraz	8	M	Izq.	Orbita	5 meses
Morgan	52	M	Izq.	Orbita	2 años.
Rubenzik Tenzel	53	F	Izq.	Parpado	1 año.
Mühler,Dahmen	52	M	Izq.	Orbita	?
Drummond	63	F	Izq.	Orbita	3 meses.
Dhermy	52	M	Der.	Musculo Recto Inferior	2 años
Ferry	48	F	Der.	Conjuntiva Palpabral	8 meses.
Goldstein	51	F	Der.	Orbita	1 mes.
Karcioglu	65	F	Der.	Orbita	2 años.
Moriarty	37	M	Izq.	Musculo Recto Medio	1 año.
Singlenton	42	F	Izq.	Musculo Recto Inferior	2 años
Shimoyana	42	?	Izq.	Orbita	?
Ishibashi	41	M	Izq.	Parpado	1 año.
Jaeger.					
Caso 1	19	F	Izq.	Parpado	9 meses
Caso 2	9	M	Izq.	Parpado	18 meses.
Caso 3.	74	M	Izq.	Parpado	5 años.
Caso 4	64	F	Izq.	Canto Lateral	2 años.
Caso 5	29	M	?	Carncula	?
Caso 6	71	F	Izq.	Orbita	1 mes
Bregman, Hodges	22	M	Izq.	Parpado	3 meses
McNab-AA (4 casos)	?	?	?	Orbita	?

FOTO 1



SECRETARIA DE SAUDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO A SAÚDE
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
SECRETARIA DE SAÚDE PÚBLICA

FOTO 2

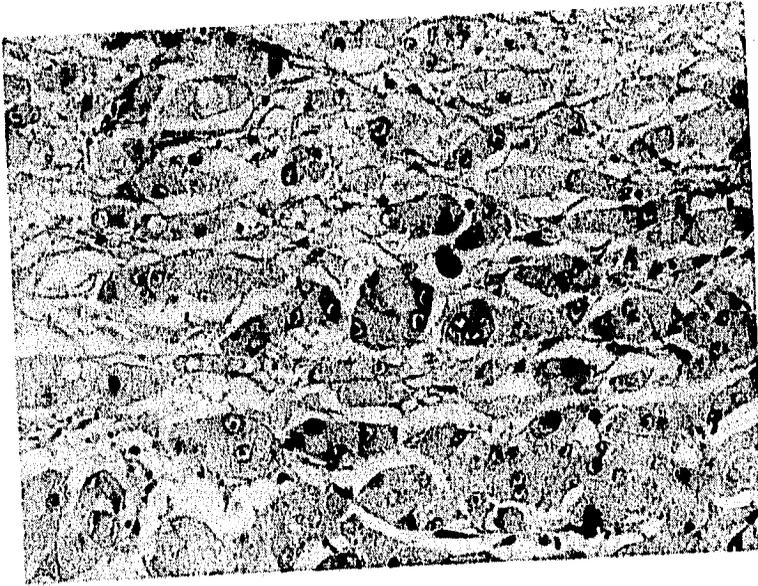


FOTO3



FOTO 4.

