

---

# Primitivní nonneurální nádor kůže z granulárních buněk (kazuistika)

---

Betlach J.<sup>1</sup>, Kohout A.<sup>2</sup>, Špaček J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddělení patologie, Nemocnice Havlíčkův Brod

<sup>2</sup>Fingerlandův ústav patologie FN a LF UK, Hradec Králové

---

## Souhrn

U 82letého muže byl v domnělém granulomu kůže kšticce rozpoznán vzácný primitivní nonneurální nádor z granulárních buněk. Přes cytologicky zneklidňující obraz se tento histogeneticky nejasný nádor s neobvyklým imunoprofilem (pozitivita NK1-C3, CD 68 a NSE, negativita S-100 proteinu) chová příznivě.

**Klíčová slova:** nonneurální nádor z granulárních buněk – kůže – měkké tkáně

## Summary

### Primitive Nonneural Granular Cell Tumor of Skin (Case Report)

Primitive nonneural granular cell tumor was recognized in an 82-year-old man, mimicking a granuloma in the scalp. Despite its disturbing cytomorphology, this histogenetically enigmatic tumor with unusual immunoprofile (NK1-C3, CD 68 and NSE positivity; S-100 protein negativity) behaves indolently.

**Key words:** nonneural granular cell tumor – skin – soft tissues

*Čes.-slov. Patol., 42, 2006, No. 4, p. 191–193*

Buňky s granulární cytoplazmou (granulární buňky, GB), reflektující nahromadění lyzozomů, lze nalézt v řadě nádorů rozmanité histogeneze. Konvenční (klasický) nádor z GB (Abrikosovův nádor, „myoblastický myom“) je neurálního původu. Kongenitální epulis novorozenců vychází zřejmě z nediferencované mezenchymální buňky, respektive myofibroblastu (4). Z dalších nádorů kůže a sliznic s GB lze uvést novotvary myogenní, melanocytární, bazaliom, fibrózní papulu, dermatofibrom, atypický fibroxantom, protuberující dermatofibrosarkom, angiosarkom a některé kožní adnexální nádory (2). V roce 1991 bylo publikováno pozorování čtyř neobvyklých kožních neoplazií, nazvaných primitivní polypoidní nádory z GB (3). V roce 2005 byla prezentována sestava 13 obdobných nádorů pod názvem primitivní nonneurální nádory kůže z GB (2). Sami jsme tento nádor zachytili v rutinní biopsii. Vzhledem k jeho vzácnosti a možným diagnostickým potížím předkládáme kazuistické zpracování.

---

## Materiál a metodika

---

Dvaosmdesátiletému pacientovi s jinak nevýznamnou anamnézou byla excidována několik

týdnů trvající nehojící se plošná erodovaná afekce průměru 8mm na kůži temene hlavy.

Materiál byl fixován ve formalínu a zpracován standardní parafinovou technikou. Tkáňové řezy tloušťky 4 µm byly barveny hematoxylin-eosinem a metodou PAS. Imunohistochemické vyšetření bylo provedeno monoklonálními protilátkami proti vimentinu (klon V9, 1:50, DakoCytomation), CD68 (klon KP1, 1:400, DakoCytomation), NK1-C3 (klon NK1/C3, 1:100, BioGenex), neuron specifické enoláze (klon BBS/NC/VI-H14, 1:200, DakoCytomation), cytokeratinům (klon AE1/AE3, 1:150, DakoCytomation), epiteliálnímu membránovému antigenu (klon E29, 1:800, DakoCytomation), melanu-A (klon A103, 1:200, DakoCytomation), hladkosvalovému aktinu (klon 1A4, 1:200, DakoCytomation), faktoru VIII (klon F8/86, 1:2000, DakoCytomation), CD31 (klon JC70A, 1:10, DakoCytomation) a CD34 (klon QBEnd10, 1:50, DakoCytomation) a polyklonálními protilátkami proti alfa-1-antitrypsinu (1:5600, DakoCytomation), faktoru XIIIa (1:300, Calbiochem), S-100 proteinu (1:4000, BioGenex) a HMB-45 (1:400, DakoCytomation).

Vzorek pro elektronmikroskopické vyšetření byl odebrán z bioptického bloku fixovaného formalínem. Po prefixování kyselinou osmičelou byl zalit do epoxypryskyřice. Ultratenké řezy kontrasto-

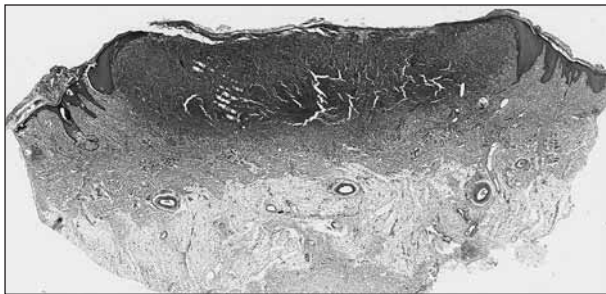
vané uranylacetátem a citrátem olova byly prohlíženy v elektronovém mikroskopu Philips EM 208.

## Výsledky

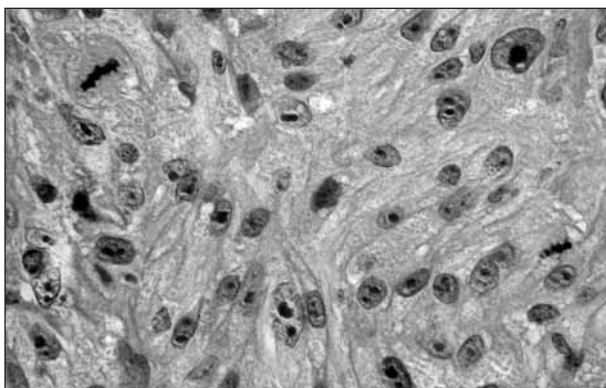
Histologicky byla v centru excize v dermis zastižena plošně uzlovitá, solidně uspořádaná nádorová proliferace, která byla poměrně dobře ohraničená, pouze zcela ojediněle a jen na krátkou vzdálenost byl patrný invazivní růst mezi vlákna kolagenu. Do podkoží tumor neprorůstal. Dlaždicobuněčný epitel epidermis byl nad nádorem exulcerovaný, na obou okrajích léze byla patrná jeho lómcovitá hyperplazie (obr. 1). Afekce byla tvořena vrstevnatými, oválnými až polygonálními buňkami s eozinofilní jemně zrnitou cytoplazmou. Jejich jádra byla lehce anizomorfní, oválná až protažená, vezikulárního vzhledu a často obsahovala jedno nebo několik nápadných jadérek (obr. 2). Výrazné atypické elementy s bizarními jádry nebyly zastiženy. Mitotická aktivita byla relativně vysoká (7 mitóz na 10 zorných polí velkého zvětšení), ojediněle byly přítomny i atypické mitózy. Ložiska nekrózy nebyla patrná.

V cytoplasmě nádorových buněk byla zastižena drobná PAS pozitivní granula.

Imunohistochemicky nádorové buňky difúzně exprimovaly vimentin, CD68 (KP-1), NK1-C3



Obr. 1. Relativně ohraničený primitivní nonneurální nádor z granulárních buněk s povrchovou exulcerací a lómcovitou hyperplazií epidermis na okrajích léze. HE, histotopogram



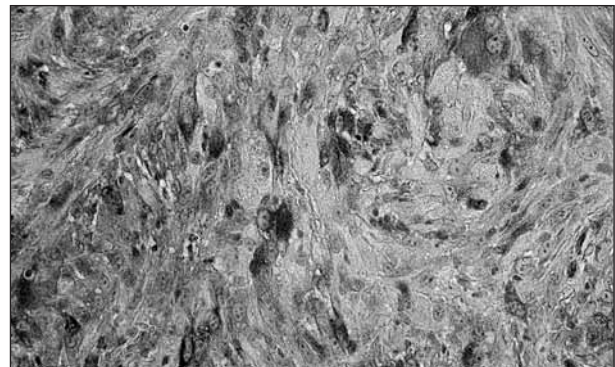
Obr. 2. Jaderná anizomorfie a mitotická aktivita. HE, 400krát

(obr. 3), alfa-1-antitrypsin, neuron specifickou enolázu a ložiskově i faktor XIIIa. Koktejl cytokeratinů (AE1/AE3), epiteliální membránový antigen, S-100 protein, HMB-45, melan-A, hladkosvalový aktin, faktor VIII, CD31 a CD34 byly negativní.

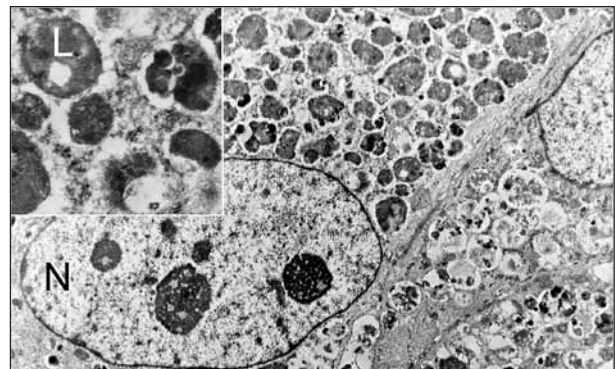
Elektronmikroskopické vyšetření nádorového ložiska ukázalo obraz charakteristický pro tumor z granulárních buněk: ovoidní buňky s výraznými aktivovanými jádry a početnými elektrodenzními granuly, která při větším zvětšení vykazovala znaky sekundárních lyzozomů (obr. 4).

## Diskuse

Nádor z GB byl uveden do písemnictví v roce 1926 Abrikosovem pod názvem myoblastický myom a byl odvozován z myoblastů. Kongenitální epulis byla popsána již dříve. Řada badatelů usilovala o jednotnou koncepci všech nádorů z GB. V současnosti je většina těchto novotvarů odvozována z neuroektodermu (Schwannovy buňky), což dokládá imunohistochemie (pozitivní S-100 protein, myelinové proteiny PO a P2, glykoproteiny sdružené s myelinem) (7). Eozinofilní granula



Obr. 3. Pozitivita imunohistochemické reakce s protilátkou NK1-C3, 200krát



Obr. 4. Elektronogram granulární buňky s ovoidním jádrem (N), které obsahuje velká aktivovaná jádra. V cytoplasmě se nachází velké množství denzních tělísek, která mají charakter sekundárních lyzozomů (L). Primární zvětšení 2 500krát

v cytoplazmě GB jsou PAS pozitivní. Imunohistochemicky je příznačný průkaz S-100 proteinu, dále NSE, CD 57, CD 68, NKI-C3, případně alfa-1-antichymotrypsinu, calretininu, inhibinu, PGP 9.5, lamininu CEA a myelinových proteinů (5–7). Granulárně buněčná morfologie ovšem není specifická pro určitý buněčný fenotyp, ale je spíše projevem degenerativních nebo metabolických změn, představovaných na ultrastrukturální úrovni intracytoplazmatickým nahromaděním pleomorfních lyzozomů (1).

Námi prezentovaný tumor je zvláštní variantou nádoru kůže z GB, publikovanou pod názvy primitivní polypoidní nádor kůže z GB (3) nebo primitivní nonneurální nádor z GB (2). Klinicky se obvykle jeví jako exofytický útvar do průměru 30 mm, někdy polypovitý, postihující obě pohlaví v širokém věkovém rozmezí a v rozmanitých lokalizacích, trvající několik měsíců až roků (2, 4). Histologicky jde o ohraničený solitární uzel, někdy lemovaný límcovitě vybihající epidermis, tvořený větvenými, ovoidními nebo polygonálními buňkami s bohatou eozinofilní zrnitou cytoplazmou. Velká vezikulární jádra, některá hyperchromní a pleomorfní, obsahují malá výrazná jádérka. Někdy jsou přítomné mnohojaderné buňky. Mitózy jsou četné (až 6/mm<sup>2</sup>), občas i atypické. Nekrózy ani angioinvaze nejsou přítomné (2,4). Intracytoplazmatická granula jsou PAS pozitivní a ultrastrukturálně odpovídají lyzozomům, stejným jako u konvenčního nádoru z GB. Imunohistochemicky je příznačná pozitivita nespecifických lyzozomálních markerů NKI-C3 a CD 68, dále vimentinu, NSE a variabilně faktoru XIII a alfa-1-antitrypsinu. Negativní je (na rozdíl od neurogenního konvenčního nádoru z GB) především S-100 protein, dále hladkosvalový aktin, desmin, cytokeratin, epiteliální membránový antigen, společný leukocytární antigen a karcinoembryonální antigen (2,4). Imunofenotypický profil nádoru je tedy nespecifický a histogeneze nejasná. Přes zneklidňující morfologii se nádor chová vcelku příznivě – pouze jednou recidivoval (3) a v jednom případě metastazoval do vzdálené lymfatické uzliny (2).

Protože GB mohou být přítomné v řadě dalších kožních nádorů, je nutné diagnózu nonneurálního nádoru z GB stanovit per exclusionem a využít k tomu veškeré dostupné metodiky (1,2,6). Konvenční nádor z GB má charakteristickou morfologii a je S-100 protein pozitivní, což platí i pro jeho maligní variantu. Leiomyom a leiomyosarkom s GB mají fascikulárně uspořádané větvenité buňky s doutníkovitými jádry a vykazují pozitivitu hladkosvalového aktinu, myozinu, desminu a caldesmonu. Fibrózní histiocytom s GB zachovává obvyklou morfologii i architekturu. Atypický fibroxantom s GB se vyskytuje především u mužů na hlavě a krku. Fibrózní papula je lokalizovaná na tváři a histiocyty

vzhledu GB jsou pouze disperzně rozptýlené. Protuberující dermatofibrosarkom je typicky CD34 pozitivní. Angiosarkom s GB má pozitivní endotelové markery – faktor VIII, CD31, CD34 aj. Melanocytární nádory (benigní i maligní) mívají junkční složku nebo hnízdovitě uspořádané buňky s pozitivitou melanocytárních markerů (HMB-45, MART-1, S-100 protein aj.). Bazaliom s GB má příznačně palisádovitě uspořádaná jádra na periferii čepů a je cytokeratin pozitivní. Také některé kožní nádory s apokrinální nebo ekkrinní diferenciací mohou obsahovat GB a jsou cytokeratin pozitivní. Polypoidní nonneurální nádor z GB byl popsán také v dutině ústní (cit. dle 2), kde se kromě již zmíněné kongenitální epulis může vyskytnout ameloblastom s GB, charakterizovaný pozitivitou keratinu a CD68, negativitou S-100 proteinu (5). Pokud jde o odlišení metastáz nádorů z GB do kůže, opět je přínosem imunohistochemie (pozitivita cytokeratinu, vimentinu, epiteliálního membránového antigenu u konvenčního karcinomu ledviny, melanocytárních markerů u melanomu, cytokeratinu u karcinomu prsu) (2).

V našem příspěvku upozorňujeme na neobvyklou variantu kožního nádoru z GB s histogeneticky nespecifickým imunoprofilem. Význam pozitivita NSE při negativitě S-100 proteinu není jasný. Předpokládaný mezenchymální původ (z dermálního fibroblastu) nelze prozatím průkazně doložit. Rozpoznání tohoto nádoru, který se přes zneklidňující cytomorfolonii chová příznivě, zabrání případně nepřiměřeně agresivní terapii.

#### Poděkování

Autoři děkují doc. MUDr. O. Hesovi, Ph.D. a prim. MUDr. R. Nenutilovi, CSc. za doplnění imunohistochemického vyšetření.

#### Literatura

1. **Amore, E.S.G., Ninfo, V.:** Tumor of the soft tissues composed of large eosinophilic cells. *Semin. Diagn. Pathol.*, 16, 1999, s. 178-189. – 2. **Lazar, A.J.F., Fletcher, C.D.M.:** Primitive nonneural granular cell tumors of skin. *Am. J. Surg. Pathol.*, 29, 2005, s. 927-934. – 3. **Le Boit, P.F., Barr, R.J., Burall, S. et al.:** Primitive polypoid granular-cell tumor and other cutaneous granular-cell neoplasms of apparent nonneural origin. *Am. J. Surg. Pathol.*, 15, 1991, s. 48-58. – 4. **McKee, P.H., Calonje, E., Granter, S.R.:** Pathology of the Skin, Third edition, Philadelphia, Elsevier Mosby, 2005, s. 395-396, 1779-1782. – 5. **Rosai, J.:** Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Ninth edition, Philadelphia, Elsevier Mosby, 2004, s. 292-293, 2317-2318. – 6. **Suster, S.:** Tumors of the skin composed of large cells with abundant eosinophilic cytoplasm. *Semin. Diagn. Pathol.*, 16, 1999, s. 162-177. – 7. **Weiss, S.W., Goldblum, J.R.:** Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors, Fourth edition, St. Louis, Mosby, 2001, s. 1178-1187.

MUDr. Jan Betlach  
Nemocnice Havlíčkův Brod  
oddělení patologie  
e-mail: jan.betlach@onhb.cz