

# **HISTOGÊNESE DO TUMOR DE ABRIKOSSOFF EM LESÕES DA CAVIDADE ORAL**

**FLÁVIA HAIKAL TANUS HERMOLIN**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Dermatologia), Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Dermatologia).

Orientadores: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marcia Ramos-e-Silva  
Prof. Dr. Juan Piñeiro Maceira

Rio de Janeiro  
Fevereiro/2005

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

# HISTOGÊNESE DO TUMOR DE ABRIKOSSOFF EM LESÕES DA CAVIDADE ORAL

Flávia Haikal Tanus Hermolin

Orientadores: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marcia Ramos-e-Silva  
Prof. Dr. Juan Piñeiro Maceira

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Dermatologia), Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Dermatologia).

Aprovada por:

---

Presidente, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>.

---

Prof. Dr.

---

Prof. Dr.

Rio de Janeiro  
Fevereiro/2005

Hermolin, Flávia Haikal Tanus,

Histogênese do tumor de Abrikossoff em lesões da cavidade oral/ Flávia Haikal Tanus Hermolin. – Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2005.

XX, 43 f.: il.

Orientadores: Marcia Ramos-e-Silva e Juan Piñeiro Maceira

Dissertação (Mestrado) – UFRJ / Faculdade de Medicina / Dermatologia, 2005.

Referências Bibliográficas: f. 33-43

1.Tumor de células granulares. 2. Imuno-histoquímica. 3.células de Schwann. 4.sistema neuroendócrino. – Tese. I. Hermolin, Flávia Haikal Tanus. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina. III. Título.

**Ao meu marido Ivan, companheiro em todas as horas, pelo amor, paciência, compreensão e cumplicidade, fundamentais nessa jornada. Obrigada por me fazer acreditar que sou capaz. Te amo muito!!**

**Aos meus pais, Joseli e Evlin, pelo incentivo, apoio e amor incondicionais. Por tudo em todos os momentos. Amo vocês!!**

**Aos meus queridos sogros Henrique e Ana, pelo carinho, apoio e amizade de sempre. Vocês “não existem”.**

## AGRADECIMENTOS

---

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marcia Ramos-e-Silva, pela orientação, amizade e sugestão do tema. Foi uma grande honra poder contar com a sua experiência e sabedoria na realização deste trabalho. Muito obrigada!

Ao Prof. Dr. Juan Piñeiro Maceira por sua inestimável orientação na realização deste estudo. Obrigada pela paciência, sugestões, amizade e apoio. A orientação de vocês tornou a realização deste trabalho mais leve e prazerosa! Valeu mesmo!!!

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Eliane Pedra Dias, do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Antônio Pedro, pelos sete casos gentilmente cedidos para a realização deste trabalho.

À Dr<sup>a</sup>. Maria Auxiliadora Jeunon Sousa, do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Pedro Ernesto por um caso cedido para este trabalho.

Ao Prof. Absalom Lima Filgueira, Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Dermatologia.

À secretária do Serviço de Dermatologia do HUCFF-UFRJ, Sra. Gilsara Jaccoud da Costa, pela paciência e amizade. Muito obrigada!!

A querida secretária do Serviço de Dermatologia do HUCFF-UFRJ, Sra. Deise Pereira da Cunha (Deisinha), pelo apoio, carinho, amizade, que vem de longa data. Obrigada por tudo!!!

À técnica em imuno-histoquímica Sra. Elizabeth Jovette D'Ávila, do Serviço de Anatomia Patológica do HUCFF-UFRJ pelo auxílio na execução da fase de laboratório.

Aos funcionários do Serviço de Anatomia patológica do HUCFF-UFRJ, pela boa vontade e atenção dispensada.

À querida amiga Dr<sup>a</sup>. Luciana Ferreira de Araújo, pelo apoio, companheirismo e ajuda em todos os momentos, fundamentais na realização desse trabalho. Obrigada Lú.

À amiga Dr<sup>a</sup>. Maria Fernanda Pinto Marques, por fornecer artigos na realização deste estudo.

Ao enfermeiro Enildo Moisés do posto de saúde de Imbariê (Duque de Caxias) pelo auxílio e ajuda nas horas de “correria” para atender os pacientes.

À querida amiga Dr<sup>a</sup>. Andréa Noronha Pessoa de Queiroz (Déia) pela força, amizade, dicas e apoio nos momentos de “stress” e na conclusão do trabalho.

A querida prima Berenice Haddad (Berê) pela força na finalização da tese.

Ao CNPQ, pela concessão da bolsa de estudo.

## RESUMO

---

### HISTOGÊNESE DO TUMOR DE ABRIKOSOFF EM LESÕES DA CAVIDADE ORAL

**Fundamentos:** O tumor de Abrikossoff ou tumor de células granulosas é uma neoplasia, na maioria das vezes benigna, de relativa raridade. Pode ocorrer em qualquer parte do corpo humano mas em 70% dos casos localiza-se na cavidade oral. A origem desse tumor tem sido discutida por décadas e ainda não está estabelecida de maneira definitiva. A técnica imuno-histoquímica sugere origem nas células de Schwann, enquanto estudos mais recentes com novos marcadores indicam uma origem relacionada às células neuroendócrinas.

**Objetivo:** Contribuir na elucidação da histogênese do tumor de Abrikossoff de cavidade oral com casuística nacional, através de marcação imunohistoquímica.

**Materiais e métodos:** utilizamos amostras de tecido de mucosa oral, língua e lábios emblocados em parafina, de onze pacientes com laudo histopatológico de tumor benigno de células granulosas. Quatro anticorpos distintos (S-100, vimentina, PGP9.5 e ENE) foram empregados segundo técnica de imunoperoxidase.

**Resultados:** Observou-se nítida positividade para proteína S-100 e para vimentina, marcadores que indicam origem nas células de Schwann. Encontrou-se positividade em menor intensidade, em alguns casos, para ENE e PGP9.5, que sugerem origem neuroendócrina.

**Conclusões:** Os resultados obtidos favorecem a origem nas células de Schwann, mas deixam dúvidas quanto à origem neuroendócrina. Novos métodos e marcadores imuno-histoquímicos mais específicos são necessários para a elucidação da origem do tumor de Abrikossoff.

Palavras-chave: tumor de célula granular; imuno-histoquímica; célula de Schwann; sistema neuroendócrino.

Rio de Janeiro

Fevereiro/2005

## ABSTRACT

---

### HISTOGENESIS OF ABRIKOSSOFF TUMOR IN LESIONS OF THE ORAL CAVITY

**Background:** The Abrikossoff tumor or granular cell tumor is a neoplasia, in most cases benign, of relative rarity. It may occur in any part of the human body but in 70% of the cases appears in the oral cavity. Its origin has been discussed for decades and is not yet definitively clarified. Immunohistochemical technical suggest its origin in the Schwann cells, while more recent studies with new markers indicate an origin related to neuroendocrine cells.

**Objective:** Contribute to the clarification of Abrikossoff tumor histogenesis and oral cavity tumor with a focus on Brazilian case histories, through immunohistochemical marking.

**Materials and methods:** Samples of tissues from the oral mucosa, tongue and lips placed in paraffin blocks, from eleven patients with a histopathological opinion of benign granular cell tumor were used. Four different anti-serums (S-100, vimentin, PGP9.5 and ENE) were used pursuant the immunoperoxidase technique.

**Results:** A clear positivity for S-100 protein and vimentin was observed, with markers indicating origin from the Schwann cells. Less intense positivity was found, in some cases, for ENE and PGP9.5, which suggest a neuroendocrine origin.

**Conclusions:** The results obtained suggest an origin from Schwann cells, but also arise the possibility of neuroendocrine origin. New methods and more specific immunohistochemical markers are needed to elucidate the origin of the Abrikossoff tumor.

Key-words: granular cell tumour; immunohistochemical; Schwann cells; neuroendocrine system

Rio de Janeiro  
Fevereiro/2005

## SUMÁRIO

---

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>15</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>16</b>
<b>5</b>	<b>.RESULTADOS.....</b>	<b>19</b>
<b>6</b>	<b>DOCUMENTAÇÃO FOTOGRÁFICA.....</b>	<b>21</b>
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>27</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>31</b>
<b>9</b>	<b>PERSPECTIVAS.....</b>	<b>32</b>
<b>10</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>33</b>

---

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

---

<b>CEC</b>	carcinoma espinocelular
<b>ENE</b>	enolase neurônio específica
<b>CD</b>	clusters of differentiation
<b>Fig</b>	figura
<b>HE</b>	hematoxilina-eosina
<b>HLA</b>	human lymphocyte antigens
<b>S-100</b>	proteína S-100
<b>TCG</b>	tumor de células granulosas

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

---

- Quadro 1** diferenças imuno-histoquímicas entre células de Schwann e célula neuroendócrina.....11
- Tabela 1** achados imuno-histoquímicos em 11 casos de tumor de células granulosas de cavidade oral.....20

## LISTA DE FOTOGRAFIAS

---

<b>Foto 1: caso 3</b> – Tumor de Abrikossoff em dorso da língua.....	<b>21</b>
<b>Foto 2: caso 9</b> – Tumor de Abrikossoff em borda direita da língua.....	<b>22</b>
<b>Foto 3: caso 11</b> – Tumor de Abrikossoff em lábio inferior.....	<b>22</b>
<b>Foto 4: caso 2</b> – HE – Hiperplasia pseudo-epiteliomatosa, células granulosas distribuídas por toda a derme. 40X.....	<b>23</b>
<b>Foto 5: caso 3</b> – HE – Exuberante hiperplasia pseudo-epiteliomatosa, células tumorais compactadas, limitadas por tecido muscular. 40X.....	<b>24</b>
<b>Foto 6: caso 3</b> – HE – Maior detalhe , células granulosas envoltas por tecido muscular.40X.....	<b>24</b>
<b>Foto 7: caso 7</b> – <b>PGP9.5</b> - Leve positividade nas células granulosas. 400X.....	<b>25</b>
<b>Foto 8: caso 4</b> – <b>S-100</b> – Marcada positividade nas células granulosas.400X.....	<b>25</b>

<b>Foto 9: caso 1 – ENE – positividade moderada nas</b> células granulosas.400X.....	<b>26</b>
<b>Foto 10: caso 4 – Vimentina – marcada positividade nas</b> células granulosas.400X.....	<b>26</b>

## GLOSSÁRIO

---

Actina - um dos componentes protéicos nos quais a actinmiosina pode ser clivada.

Ameloblastoma - neoplasia epitelial odontogênica benigna que simula histologicamente o órgão embrionário do esmalte, mas não se diferencia a ponto de formar tecidos duros dentários.

Amina - substância anteriormente derivada da amônia pela substituição de um ou mais átomos de hidrogênio pelo hidrocarbono ou outros radicais.

Anticorpo - proteína imune ou protetora; originalmente, substância estimulante no homem ou outro animal por um antígeno. Agora se supõem que os anticorpos também possam existir naturalmente sem estarem presentes como consequência de estímulo fornecido pela introdução de um antígeno. Uma das classes de imunoglobulinas presentes no soro sanguíneo ou nos líquidos corporais de um animal como resultado de estímulo antigênico ou de ocorrência “natural”.

Anticorpo monoclonal - anticorpo homogêneo produzido pela tecnologia de hibridomas. Geram-se, assim, clones de células produtoras de imunoglobulinas de uma única classe e dirigidas a um único epitopo.

Anticorpo policlonal - anticorpo produzido por mais de um clone de células plasmáticas (linfócitos B) sintetizadoras de anticorpos, à partir da imunização de um animal.

Anti-soro - imunossoro, soro que contém anticorpo demonstrável ou anticorpos específicos para um ou mais antígenos.

Avidina - uma proteína da clara do ovo que se liga à biotina, tornando-se indisponível para absorção. Tem sido usada em ensaios bioquímicos.

Bálsamo - exsudato oleoso, perfumado, resinoso ou espesso de várias árvores e vegetais.

Benzidina - usado para detectar sulfatos na análise de água ou para a identificação do sangue.

CD34 - antígeno celular progenitor hematopoiético.

Catecolaminas - pirocatecóis com uma cadeia lateral alquilamina; os exemplos de interesse bioquímico são a adrenalina, noradrenalina e a dopa.

Células *Natural Killer* - células exterminadoras naturais; células esplênicas de um camundongo normal (i.e., não imunizado) ou linfócitos provenientes de tecidos humanos que lisam as células alvo.

Citogenética - ramo da genética relacionado com a estrutura e a função da célula.

Citoqueratinas - são as proteínas estruturais mais importantes das células epiteliais, e exibem a maior heterogeneidade dentre as proteínas do filamento intermediário.

Colágeno tipo IV – proteína principal das fibras brancas (compreendendo mais da metade das proteínas dos mamíferos) de tecido conjuntivo, cartilagem e osso.

Esse tipo é uma forma menos nitidamente fidas csTw -19.725 -1.725 Td(Ess0j-0.0001 Tc 0 T

Cromogranina A - proteína solúvel de grânulos cromafins. É uma proteína acídica.

Degeneração - deterioração; modificação patológica regressiva em células ou tecidos; em algumas fases, o processo degenerativo é reversível, mas habitualmente surge necrose.

Descarboxilação - reação que envolve a remoção de uma molécula de dióxido de carbono de um ácido carboxílico.

Desmina - alfa-aminoácidos, em geral lisina e norleucina, condensados mais através de suas cadeias laterais do que de seus grupos alfa-amino e carboxila; co-polimeriza com vimentina para formar constituintes de tecido conjuntivo, paredes celulares, filamentos etc.

Diamino - composto orgânico que contém dois grupos amina por molécula.

Epinefrina/adrenalina - uma catecolamina que é o principal neuro-hormônio da medula supra-renal da maioria das espécies. É o estimulante mais poderoso (simpaticomimético) de receptores alfa e beta-adrenérgicos.

Fagolisossoma - corpo formado pela união de um fagossoma ou partícula ingerida com um lisossoma tendo enzimas hidrolíticas.

Fator XIIIa - forma ativa do fator XIII (após ser catalisado pela trombina) da coagulação do sangue, também conhecido como estabilizador da fibrina. Une-se cruzadamente a subunidades do coágulo de fibrina para formar a fibrina insolúvel.

Filamentos intermediários - uma classe de filamentos citoplasmáticos de 8-10nm em diâmetro que age preferencialmente como componentes estruturais do citoesqueleto e também efetua vários movimentos nos processos celulares. As proteínas que formam os diferentes filamentos são diversas e tecido-específicas.

Gânglio nervoso - originalmente qualquer grupo de corpos de células nervosas no sistema nervoso central periférico; atualmente, uma agregação de corpos de células nervosas localizadas no sistema nervoso periférico.

Glicoproteína - um dos compostos de um grupo de proteína carboidrato (proteínas conjugadas), entre as quais os mais importantes são as mucinas mucóides e amilóides.

Hematoxilina - um composto cristalino amarelo-escuro ou laranja, contendo a substância corante *Haematoxilon campechianum* (pau-campeche), do qual é obtida por extração com éter. É utilizada como corante em histologia, especialmente para núcleos celulares e cromossomas, estrias musculares cruzadas e células enterocromafins.

Hiperplasia - aumento do número de células em um tecido ou órgão, excluindo a formação tumoral, pela qual a massa do órgão pode estar aumentada.

•Hiperplasia pseudoepiteliomatosa/pseudocarcinomatosa - aumento benigno nas células epidérmicas; microscopicamente assemelha-se ao carcinoma de células escamosas.

Histogênese - a origem de um tecido, a formação e o desenvolvimento nos tecidos do organismo.

Imunocitoquímica - o estudo de constituintes celulares por métodos imunológicos, como o uso de anticorpos fluorescentes.

Imuno-histoquímica - demonstração de antígenos específicos em tecidos pelo uso de marcadores que são corantes fluorescentes ou enzimas, especialmente a peroxidase.

Lisossoma - vesícula ligada à membrana citoplasmática. Mede de cinco a oito nanômetros e contém uma ampla variedade de enzimas hidrolíticas glicoprotéicas

ativas em pH ácido; serve para digerir material exógeno, como as bactérias, bem como enfraquecer organelas das células.

Lisozima - muramidase, enzima que hidrolisa as ligações entre o ácido N-acetilmurâmico e a N-acetilglicosamina, sendo assim destrutiva para as paredes celulares de certas bactérias.

Mesênquima - aglomerado de células mesenquimatosas. Tecido embrionário primordial consistindo de células mesenquimatosas.

Metabólito - qualquer produto (alimentar, intermediário, residual) do metabolismo, especialmente do catabolismo.

Metazoário - um subreino do reino Animalia, que inclui todos os organismos animais multicelulares em que as células são diferenciadas e formam tecidos; distingue-se do reino Protozoa ou organismos animais unicelulares.

Mielóide - pertinente a, derivado de, ou que manifesta certos aspectos da medula óssea. Pertinente a certas características de formas mielocíticas, mas não significa necessariamente, origem na medula óssea.

Mioblastoma - tumor de células musculares imaturas.

Necrose - morte patológica de uma ou mais células ou de uma porção de tecido ou órgãos, resultante de alterações irreversíveis.

Neoplasia - processo patológico que leva à formação de tecido anormal que cresce por proliferação celular mais rapidamente que o normal. Apresenta uma falta parcial ou completa de organização estrutural. Em geral forma uma massa distinta do tecido que pode ser benigno (tumor benigno) ou maligno (câncer).

Neuroectoderma - região central do ectoderma embrionário inicial que, durante o desenvolvimento, forma o cérebro e a medula espinhal e também evolui para as células nervosas e neurolema ou células de Schwann no sistema nervoso periférico.

Neuroendócrina - pertinente a relações anatômicas e funcionais entre o sistema nervoso e o endócrino. Descritivo de células que liberam um hormônio para o sangue periférico em resposta a um estímulo neural. Essas células podem compreender uma glândula endócrina periférica; outras são neurônios no cérebro.

Neurofilamentos - uma classe de filamentos intermediários encontrados em neurônios.

Neurogênico/neurogenético - que se origina, começa ou é causado pelo sistema nervoso ou impulsos nervosos.

Neuroglia/Glia - elementos celulares não-neurais do sistema nervoso central e periférico; supunha-se antigamente que fossem apenas células de apoio, mas sabemos hoje que têm funções metabólicas importantes. Ficam interpostas entre os neurônios e vasos sanguíneos que suprem o sistema nervoso.

Norepinefrina/noradrenalina - hormônio catecolamínico. É considerada como sendo um mediador adrenérgico pós-ganglionar. Está presente na medula suprarrenal.

Nucléolo - diminutivo de núcleo. Pequena massa arredondada dentro do núcleo da célula.

Oligodendrócito - uma célula da oligodendróglia. É um dos três tipos de células gliais, que juntamente com as células nervosas compõem o tecido do sistema nervoso central. Envolvem axônios individuais para formar a bainha de mielina das fibras nervosas no sistema nervoso central (correspondem a células de Schwann no sistema nervoso periférico).

Peroxidase - termo usado para designar as enzimas pertencentes à classe da oxidoredutase, que catalisam a oxidação de substratos orgânicos pelo peróxido de hidrogênio, o qual é reduzido a água.

Pleomórfico - ocorrência de mais de uma forma, mais de um tipo morfológico.

Polipeptídeo - peptídeo formado pela união de um número indefinido de aminoácidos por ligações peptídicas.

Serotonina/5-hidroxitriptamina - um vasoconstritor liberado pelas plaquetas sanguíneas que inibe a secreção gástrica e estimula o músculo liso.

Sistema Fagocítico-Mononuclear - sistema de macrófagos; coleção amplamente distribuída de macrófagos livres e fixos derivados de células precursoras da medula óssea, através de monócitos. Tanto no tecido conjuntivo, quanto no linfóide, podem ocorrer sob a forma de macrófagos livres e fixos; nos sinusóides hepáticos, como células de Kupffer; no pulmão, como macrófagos alveolares; e no sistema nervoso central, como micróglia.

Tesaurismose - termo raramente utilizado para um distúrbio metabólico, em que uma substância se acumula ou é armazenada em determinadas células, geralmente em grandes quantidades.

Ultraestrutural - estruturas ou partículas observadas com o ultramicroscópio ou microscópio eletrônico.

Xilol - um líquido volátil obtido do alcatrão. Usado como solvente e, na histologia, como agente clareador.

**Fonte de consulta:** STEDMAN Dicionário Médico 25<sup>a</sup> edição-Guanabara Koogan  
Rio de Janeiro-1996



# 1 INTRODUÇÃO

---

O tumor de Abrikossoff, tumor de células granulosas (TCG) ou mioblastoma, é uma neoplasia incomum, na maioria das vezes benigna, que acomete com maior frequência, tecidos moles, pele e mucosa oral.<sup>1,2</sup> Sua histogênese é incerta e poucos tumores apresentam tantas controvérsias sobre suas células de origem.<sup>3</sup> Muitos tipos celulares têm sido implicados em sua histogênese, incluindo células musculares, mesenquimatosas, de Schwann, neuroendócrinas e histiócitos.<sup>4,5,6</sup> Foi descrito em 1926 por Aleksei Ivanovich Abrikosov, um patologista russo que viveu entre 1875 e 1955.<sup>7,8</sup> Este classificou o TCG como tendo origem miogênica.<sup>9</sup>

O primeiro caso brasileiro foi descrito por Sequeira *et al* em 1970 que o consideraram como mioblastoma de células granulosas.<sup>10</sup> Oliveira e Taube relataram dúvidas em relação as células de origem e optaram pela origem mesenquimal, onde as células granulosas seriam elementos fibrohistiocitários em degeneração, acumulando algum metabólito anormal, classificando o tumor como uma tesaurismose.<sup>11</sup>

Williams e Williams sugeriram a origem neuroendócrina do tumor, baseados em resultados imuno-histoquímicos.<sup>1</sup> Reichler *et al* acreditam na origem das células de Schwann, pela morfologia das células tumorais serem semelhantes à forma fagocítica das mesmas.<sup>12</sup>

Um suporte adicional para a origem do tumor de Abrikossoff ser nas células de Schwann é a presença de vimentina, também encontrada nos schwannomas, e imunorreatividade para o marcador de linhagem da crista neural, S-100. A demonstração de vimentina, no entanto, não é específica.<sup>1</sup>

O antígeno-melanoma associado e a enolase neurônio específica (ENE) são marcadores de tumores de origem na crista neural estando presentes nos TCG, mas não nas células de Schwann.<sup>1</sup>

Embora muitos pesquisadores, baseados em estudos imuno-histoquímicos e microscopia eletrônica, advogem a origem deste tumor nas células de Schwann, denominando-os de schwanomas de células granulosas, existem algumas diferenças entre as características ultraestruturais dos schwanomas e TCG, bem como expressão diferente de alguns marcadores imuno-histoquímicos.<sup>13</sup>

Outros pesquisadores acreditam que o tumor de células granulosas não é uma entidade específica, mas uma modificação que pode ocorrer não apenas nas células de Schwann, como também em uma variedade de outras células normais e neoplásicas. Até mais pesquisas serem realizadas, particularmente estudos citogenéticos, a designação de tumor de células granulosas continua apropriada.<sup>13</sup>

Através desse trabalho esperamos contribuir na elucidação da histogênese do TCG em lesões da cavidade oral não existindo investigação prévia com testes imuno-histoquímicos nessa localização com casuística nacional.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

---

Muitos dos tumores que ocorrem na cavidade oral contêm células granulosas em diferentes proporções como um componente característico da patologia, entre eles o fibroma odontogênico de células granulosas e ameloblastoma de células granulosas, além das variantes de dermatofibroma, fibroxantoma, angiosarcoma e carcinoma de células basalóides.<sup>14,15,16,17,18</sup>

Uma das lesões de células granulosas mais comuns de cabeça e pescoço é o tumor de células granulosas (TCG). Desenvolvem-se entre a segunda e sexta década de vida em maior proporção entre mulheres e negros. Podem ocorrer em qualquer parte do corpo. A cabeça e pescoço são atingidas em 45% a 65% destes casos respectivamente. Setenta por cento está localizado dentro da cavidade oral (língua, mucosa oral, palato duro) em especial na língua.<sup>19,20,21,22,23</sup> Há raros casos congênitos.<sup>24</sup>

A maioria das lesões da cavidade oral apresenta-se como pápula ou nódulo menor que três centímetros de diâmetro, assintomáticas. São em geral recobertas por mucosa de aparência normal; mas podem também ser verrucosas.<sup>3</sup> Grande parte destes tumores é solitária, mas em 7% a 25% dos casos ocorrem múltiplas lesões.<sup>25</sup>

Na literatura nacional foram encontradas oito publicações de oito casos de tumor de Abrikossof, sendo a primeira em 1970 por Sequeira *et al.* Apenas um desses casos localizou-se na cavidade oral (língua).<sup>10</sup> A casuística é pequena por ser um tumor raro. Até 1969 estimava-se em quinhentos e cinquenta o número total de casos documentados, não se verificando na literatura nenhum outro dado após esta data.<sup>26</sup>

Os casos nacionais documentados têm localização variada. O primeiro foi de tumores múltiplos de localização brônquica, lingual e parotidiana no mesmo paciente;<sup>10</sup> enquanto os demais apresentavam-se na face interna do cotovelo, com uma lesão nodular inicialmente assintomática que posteriormente ulcerou;<sup>11</sup> no ombro esquerdo, de bordas firmes e centro preenchido por substância

córnea;<sup>27</sup> na região palmar, com presença de nódulos dolorosos, recobertos por pele normal;<sup>26</sup> na região infraescapular esquerda, lesão nodular de coloração acastanhada dolorosa à palpação<sup>28</sup> e no dorso do pé lesão nodular.<sup>29</sup> A confirmação diagnóstica é histopatológica, mas pode ser complementada com ressonância magnética ou tomografia computadorizada contrastada.<sup>8,23</sup> O diagnóstico histopatológico pode apresentar dificuldade devido à hiperplasia pseudoepiteliomatosa que ocorre na maioria dos casos, e que pode confundir com carcinoma de células escamosas.<sup>8,23</sup>

A forma benigna, que é maioria, mostra na derme células granulosas muito características, grandes, poligonais ou fusiformes, separadas por colágeno, não encapsuladas, pequeno núcleo, citoplasma abundante e finas granulações eosinofílicas em seu interior.<sup>6,30</sup> Acredita-se que esses grânulos sejam fagolisossomos, sugerindo que um processo degenerativo esteja associado com essas células granulosas.<sup>31</sup> A forma maligna, entretanto, está associada a alto índice de mitoses, necrose e tecido celular pleomórfico.<sup>8,23</sup>

Em 1998, Fanburg-Smith et al. adotaram critérios para malignidade e prognóstico desse tumor. Seis critérios histológicos foram estabelecidos: necrose, distribuição das células em cordões fusiformes, nucléolo grande com núcleo vesicular, aumento da atividade mitótica, raio do núcleo aumentado em relação ao citoplasma e pleomorfismo nuclear. As neoplasias que apresentam três ou mais desses critérios são classificadas como malignas his11-7(o63gaaumee; as ql(ias qu( )J-0.00

Nos tumores malignos é às vezes necessária excisão ampla local com dissecação de linfonodos regionais. Quimioterapia e radioterapia, entretanto, não têm mostrado melhoria significativa no curso clínico da doença.<sup>33</sup>

Em crianças, um raro e bem reconhecido tumor com significativo componente de células granulosas descrito por Neumann em 1871 é o épulis congênito do recém-nascido. Também conhecido como tumor gengival de células granulosas congênito. Este termo sugere que a lesão seja uma variante clínica do tumor de células granulosas, o que não procede, pois este exhibe características ultraestruturais e imuno-histoquímicas distintas daquele. O termo épulis congênito do recém-nato é o mais aceito e amplamente usado.<sup>35,36</sup> Localiza-se geralmente na mucosa gengival, maxila e mandíbula, na maioria das vezes como lesão única, mas raramente como múltiplos tumores. Na macroscopia é um tumor pedunculado, com superfície lisa. Apresenta histogênese incerta.<sup>37</sup> Como alguns casos de épulis têm remissão espontânea, acredita-se que não seja uma neoplasia verdadeira e que as células granulosas representem um processo degenerativo.<sup>38</sup> No entanto diferentes relatos são encontrados na literatura como em artigo recente de Dash *et al* onde ainda o consideram um TCG.<sup>39</sup>

O primeiro caso de TCG descrito por Abrikossov em 1926 localizava-se na língua.<sup>9,40</sup> Na ocasião ele propôs uma origem miogênica, julgando que esse tumor se originava da degeneração de células do músculo estriado, e assim classificando-o como um mioma.<sup>8,9</sup> Desde então, tem-se suscitado discussões em relação a origem do tumor.<sup>11</sup> Em 1931 devido ao encontro de analogias entre os mioblastos e as células granulosas do tumor, Abrikossoff o denominou como mioblastoma.<sup>41</sup>

A teoria miogênica foi aceita por Murray, Klemperer e Stout em trabalhos com culturas de células do tumor, as quais apresentavam semelhança com as culturas de células musculares estriadas normais ou neoplásicas. Shear, em apoio à teoria miogênica, relata o achado de células granulosas dentro da mesma bainha de sarcolema. Em 1949, Fust e Custer, estudando cinquenta e dois casos de TCG, negam a existência de transição entre fibras musculares e células granulosas (acreditando tratar-se de pseudo-transições devidas ao corte) e levantam a teoria neurogênica do tumor, suportando esta hipótese pelo achado de

células granulosas isoladas ou em pequenos grupos dentro de bainhas nervosas a certa distância do tumor.<sup>11</sup>

Através de estudos imunoenzimáticos, outros autores concordam com a origem neurogênica.<sup>11</sup> Origem histiocítica dos TCG foi proposta por Whitten em 1968, onde encontrou positividade imunohistoquímica para alfa-1-antitripsina em alguns tumores.<sup>42</sup> Em 1984, um estudo ultraestrutural feito por Thompson revelou que os TCG tinham continuidade direta com o músculo estriado. Desde então, outros investigadores têm proposto uma origem neurogênica com base na associação deste tumor com nervos e neurofilamentos. Esta teoria foi sustentada por Holland *et al* que demonstraram a positividade para S-100 em neurônios e células de Schwann, mas não em fibras musculares.<sup>8</sup>

A positividade para proteína S-100 foi evidente em todos os casos de TCG estudados por Gangaraju *et al*, o que indica origem neural, embora o tipo celular envolvido não esteja claro.<sup>43</sup> Manara *et al* demonstraram células do músculo estriado, com aparência normal circundando o tumor de células granulosas, o que reforçou a hipótese de que não estejam envolvidas na histogênese do tumor. A presença das mesmas parecia devida apenas à proximidade casual.<sup>31</sup> Relato de Collins *et al* descreveram um caso de múltiplos TCG, envolvendo a mucosa oral, mucosa vaginal e pele da face. Neste mesmo trabalho há citação de trinta e cinco TCG intra-orais sem realização de testes imuno-histoquímicos.<sup>25</sup>

Os tumores de células granulosas benignos são, na maioria dos relatos, S-100 e/ou enolase neurônio específica positivos. Basile e Woo sugerem que os tumores S-100 negativos sejam reclassificados, já havendo relatos que os mesmos seriam malignos.<sup>44</sup>

As células granulosas são fortemente positivas para proteína S-100<sup>3</sup>, porém existem trabalhos relatando tumores de células granulosas localizados em lábio inferior e pescoço cujas células são negativas para esta proteína, sendo estes resultados diferentes da maioria.<sup>44, 45</sup>

LeBoit *et al* descreveram um tumor de células granulosas S-100 negativo como um tumor polipóide de células granulosas. A causa da ausência de expressão de S-100 em alguns tumores de células granulosas malignos e tumores polipóides de células granulosas não é clara. Pode ser devido ao processo de diferenciação alterado no tumor de células granulosas maligno.

LeBoit *et al* postulam que tumores de células granulosas nem sempre se originam nas células de Schwann, e que esses tumores polipóides de células granulosas têm origem de células mesenquimais primitivas.<sup>46</sup>

Em contrapartida ao relato anterior está o trabalho realizado por Fanburg-Smith *et al*, pois em alguns casos de tumor de células granulosas malignos houve positividade para S-100.<sup>32</sup>

Em uma série de nove casos de tumores de células granulosas intra-orais, houve positividade para PGP9.5, enolase neurônio específica (ENE) e S-100, em contraste com negatividade destes marcadores em doze casos de neurilemomas da cabeça e pescoço. Houve reação similar com ENE, S-100, PGP9.5 e cromogranina A em cinco casos de tumores neuroendócrinos, sugerindo fortemente que os tumores de células granulosas podem ter natureza neuroendócrina. A positividade pela cromogranina A ocorre somente em tumores neuroendócrinos produtores de catecolaminas.<sup>1</sup>

Lee *et al* descreveram um TCG localizado no pescoço, que mostrou reatividade para enolase neurônio específica, CD68 e negatividade para fator XIIIa, citoqueratina, desmina, CD34 e actino de músculo liso, além da proteína S-100, classificando este tumor como atípico devido à negatividade para S-100 freqüentemente positiva nos TCG. Neste trabalho os autores não justificam o emprego dos outros marcadores que foram negativos.<sup>45</sup>

Seis casos de tumor de células granulosas localizados no dorso, dobra inguinal, abdôme, face e pescoço tiveram positividade para PGP 9.5, NK1/C3 e proteína S-100 em estudo realizado por Mahalingan *et al*, favorecendo a origem neuroectodérmica.<sup>47</sup>

Chrysomali *et al*, em nove casos de TCG, mostraram expressão de CD57, S-100 e colágeno tipo IV, o que reforçou a origem nervosa deste tumor devido à reatividade destes marcadores com células neurais.<sup>48</sup>

Billeret-Lebranchu *et al*, em estudo realizado com cinqüenta e seis casos de tumor de células granulosas utilizando vimentina, ENE, proteína S-100 e NK1/C3, demonstraram positividade em todo os casos, porém S-100 e NK1/C3 foram os mais constantes, sugerindo origem neurogênica.<sup>49</sup>

Três casos de TCG de laringe descritos por Lassaleta *et al* apresentaram imunoreatividade com S-100 e CD68, sendo aventada a hipótese de origem nas células de Schwann.<sup>50</sup>

Análise imuno-histoquímica de um TCG localizado na mama (um nódulo doloroso) revelou reatividade para CD68 e S-100. Neste caso o emprego destes marcadores foi para confirmar o diagnóstico de TCG, descartando a hipótese de neoplasias mamárias malignas. O CD68 é relatado em abundância em fagolisossomos (presentes nos TCG) e o S-100 é geralmente negativo nos carcinomas de mama.<sup>40</sup>

Um estudo desenvolvido por Gangaraju *et al* de oito casos de TCG (três na mama e cinco em região vulvar), evidenciou negatividade para vimentina e positividade para proteína S-100 em todos eles, indicando origem neural/neuroectodérmica.<sup>43</sup>

Regezi *et al* realizaram um trabalho com vinte e seis casos de TCG de dezoito locais diferentes (nove em mucosa oral), utilizando citoqueratina, vimentina, actina, alfa-1- antitripsina (ACT), HLA-DR e S-100. Vimentina e S-100 foram positivas em todos os casos, ACT foi positiva apenas em um caso, enquanto citoqueratina, desmina e actina, negativas. HLA-DR foi positiva em oito casos. Este estudo refere uma grande heterogeneidade antigênica nas lesões de TCG.<sup>51</sup>

Em estudo realizado por Miettinen *et al* com vimentina e lisozima, encontrou positividade pela vimentina e negatividade para lisozima (marcador histiocítico) em uma série de quinze casos (sendo cinco na língua) de TCG, estes resultados não confirmam um tipo celular específico para a origem histogenética de TCG, mas sugere que pode derivar de células mesenquimais nervo-relacionadas.<sup>52</sup>

Trabalho feito por Le *et al*, mostrou positividade em vinte e nove casos de TCG (sendo nove em cavidade oral) pela PGP9.5, S-100, CD68 e inibina-alfa. A inibina-alfa ainda não tem esclarecida sua expressão no TCG; PGP9.5 e S-100 reforçam origem neural.<sup>53</sup>

Fine e Li demonstraram positividade para S-100, inibina-alfa e calretinina em uma série de casos de TCG. A calretinina é uma proteína ligadora de cálcio, primariamente uma proteína neuronal, suplementando diferenciação e origem

neural. Sua positividade mostrou-se aumentada nas células tumorais adjacentes à hiperplasia pseudoepiteliomatosa em nove de treze casos que mostravam esta característica, sugerindo uma interação com o epitélio do tumor de células escamosas.<sup>54</sup>

CD34 e fator XIIIa são pouco específicos para tumores neurais cutâneos.<sup>48</sup> O CD68 é uma glicoproteína expressa por precursores mielóides, células do sistema fagocítico mononuclear (macrófagos) e outras células ricas em lisossomas. Sua positividade nos TCG é atribuída a acúmulo intracitoplasmático de fagolisossomos e, não reflete origem histiocítica do tumor.<sup>53</sup> O colágeno tipo IV-proteína da membrana basal é um produto do epitélio, endotélio, células de Schwann, células perineurais. O CD57 é marcador antigênico de linfócitos e células *natural Killer*.<sup>48</sup> O NK1/C3 é marcador neuroectodérmico e lisossomal, reagindo com células em tumores de origem da crista neural, como o melanoma.<sup>44</sup> A inibina-alfa é uma subunidade da glicoproteína inibina, normalmente secretada pelas células granulosas ovarianas e testiculares de Sertoli. A expressão da inibina-alfa está associada a células de linhagem sexual e à diferenciação de células esteroidais em tecidos normais e tumorais.<sup>53</sup> Murakata e Ishak, em estudo recente, relataram a expressão de inibina-alfa em tumores de células granulosas em vesícula biliar e ductos extra hepáticos.<sup>55</sup> Em estudo realizado por Le *et al* e outro por Fine e Li encontrou-se similar expressão da inibina-alfa em TCG de cabeça e pescoço e outros locais, porém concluíram que essa reatividade não refletia linhagem sexual ou esteroideal. A relação entre a inibina-alfa com a patogênese do TCG não é esclarecida.<sup>53</sup> A calretinina é marcador neuronal não específico.<sup>54</sup>

Evidenciou-se, após análise dos trabalhos anteriormente citados, que os anticorpos abaixo são os de maior relevância na avaliação da histogênese do TCG, estando listados no **quadro 1** e utilizados no presente trabalho.

**-PGP9.5 (proteína do gene humano):** anticorpo monoclonal. Uma hidrolase ubiquitina carboxil-terminal. É uma proteína neurônio específica estrutural e imunologicamente distinta da enolase neurônio específica. Está entre as mais abundantes proteínas do cérebro, constituindo de 1 a 5% das proteínas solúveis. É um marcador para tecidos nervosos e neuroendócrinos, sendo

encontrada em neurônios e todos os tipos de células neuroendócrinas de humanos. Sua função é desconhecida, mas a distribuição tecidual é paralela a outros como a enolase neurônio-específica.<sup>56,57</sup> É considerada um novo marcador de tumores de células granulosas.<sup>47,58</sup> A PGP9.5 e a ENE são marcadores neuroendócrinos comprovadamente úteis na detecção de diferenciação neuroendócrina; recentemente a PGP9.5 tem se mostrado mais específica.<sup>1</sup>

Recentemente foi demonstrada expressão da PGP9.5 também em neoplasias mesenquimais, possivelmente devido a uma "*up-regulation*" das neoplasias quando comparadas ao tecido normal correspondente no qual não há reação com a PGP9.5.<sup>59</sup>

**-S-100:** anticorpo policlonal. Foi primeiro isolada do cérebro bovino por Moore em 1965.<sup>60</sup> O termo "proteína S-100" foi originalmente empregado na descrição de uma fração protéica ácida do cérebro bovino, que foi assim designada por sua solubilidade em sulfato de amônia saturado.<sup>61</sup>

Embora considerada de início como específica do sistema nervoso central de mamíferos, demonstrou posteriormente ter, de fato, uma distribuição muito mais ampla, estando presente, em células gliais, células de Schwann, condrócitos, melanócitos, células de Langerhans e em tumores relacionados.<sup>61,62</sup>

Estudo imuno-histoquímico utilizando a proteína S-100, demonstrou sua localização nas células gliais e neuronais. No sistema nervoso periférico foi encontrada nas células de Schwann.<sup>63</sup>

**-Enolase Neurônio Específica (ENE):** anticorpo monoclonal. Enzima glicolítica enolase neurônio específica, descrita pela primeira vez em 1965.<sup>1</sup> Acreditava-se que era exclusivamente de neurônios centrais, no entanto foi encontrada mais tarde em nervos periféricos e algumas células neuroendócrinas.<sup>64</sup>

Utilizada como marcador para definir a histogênese neuroendócrina de tumores.<sup>65,58</sup>

Está presente em células neurais, nas células neuroendócrinas, mas não nas células de Schwann. ENE é identificada no tumor de células granulosas.<sup>1,66</sup>

**-Vimentina:** anticorpo monoclonal. Filamentos intermediários são proteínas presentes em provavelmente todas as células nucleadas como estruturas integrantes. Há cinco proteínas dos filamentos intermediários, bioquímica e imunologicamente distintas, que são expressas em diferentes células. Uma dessas proteínas do filamento intermediário é a vimentina. Assim, pode ser usada como marcador para diferenciação celular e origem de tumores.<sup>52</sup>

Em trabalho realizado em tumores de células granulosas por Ophir *et al*, apenas a vimentina, dentre as cinco proteínas dos filamentos intermediários, foi positiva nas células, o que sugere o emprego desses anticorpos como marcador histogenético para esses tumores.<sup>67</sup>

A vimentina reage com células mesenquimais, parece estar localizada principalmente na glia imatura, e é muito observada nos schwannomas.<sup>1,62,68</sup>

**QUADRO 1: Diferenças imunohistoquímicas entre célula de Schwann e célula neuroendócrina**

<b>ANTICORPO</b>	<b>CÉLULA DE SCHWANN</b>	<b>CÉLULA NEUROENDÓCRINA</b>
<b>PGP 9.5</b>	<b>+/-</b>	<b>+</b>
<b>Proteína S-100</b>	<b>+</b>	<b>+/-</b>
<b>ENE</b>	<b>-</b>	<b>+</b>
<b>Vimentina</b>	<b>+</b>	<b>+/-</b>

Reação imunohistoquímica (+)reage; (-)não reage;(+/-)reage fracamente.

## **Células de Schwann/Tecido nervoso**

Durante a evolução dos metazoários surgiram dois sistemas de integração para coordenar as funções dos vários órgãos especializados: os sistemas nervoso e endócrino.<sup>69</sup>

O tecido nervoso acha-se distribuído pelo organismo, interligando-se e formando uma rede de comunicações, que constitui o sistema nervoso. Anatomicamente, este sistema se divide em: sistema nervoso central (SNC), formado pelo encéfalo e pela medula espinhal; e sistema nervoso periférico, formado pelos nervos e por pequenos agregados de células nervosas denominados gânglios nervosos. Os nervos são constituídos principalmente por prolongamentos dos neurônios (células nervosas) situados no SNC ou nos gânglios nervosos. O tecido nervoso apresenta dois componentes principais: os neurônios, células geralmente com grandes prolongamentos, e vários tipos de células da glia ou neuroglia, que sustentam os neurônios e participam de outras funções importantes.<sup>69</sup>

As células de Schwann ou neurolema, com origem ectodérmica (crista neural), produzem as bainhas de mielina que servem de isolantes elétricos, e se localizam em volta dos axônios do sistema nervoso periférico. Cada célula de Schwann forma mielina em torno de um segmento de um único axônio. O núcleo da célula de Schwann é alongado e paralelo ao grande eixo do axônio. Essas células adquirem juntamente com a bainha de mielina uma forma cilíndrica. No sistema nervoso central não existem células de Schwann, sendo a mielina produzida por oligodendrócitos.<sup>69</sup>

## **Sistema neuroendócrino**

Em relação ao sistema neuroendócrino, estudos feitos no sistema digestivo revelaram a existência de um grande número de células endócrinas isoladas entremeadas às células epiteliais não-endócrinas deste sistema. O citoplasma das células endócrinas contém hormônios polipeptídicos ou aminas biogênicas, tais como epinefrina, norepinefrina ou 5-hidroxitriptamina (serotonina). Às vezes há presença de mais de um desses compostos na mesma célula. Algumas, mas nem todas essas células, podem captar precursores de aminas do meio

extracelular e promover descarboxilação de aminoácidos. A estas características se deve a sigla APUD (*amine precursor uptake and decarboxylation*), pela qual elas são conhecidas. Algumas dessas células são visualizadas com sais de prata, sendo também chamadas de argentafins ou argirófilas.<sup>70</sup>

Estudos mais recentes demonstraram que nem todas essas células concentram aminas, por isso a sigla APUD está sendo substituída por sistema neuroendócrino difuso (DNES-*diffuse neuroendocrine system*). Essas células se originam da crista neural, um componente do sistema nervoso embrionário, e a melhor maneira de identificá-las é através da imunocitoquímica ou de técnicas citoquímicas específicas para aminas. Compreendem aproximadamente 35 tipos e estão distribuídas por todo o organismo em vários sistemas. Algumas destas células são chamadas parácrinas, pois produzem sinais químicos que se difundem pelo fluido extracelular circunvizinho para regular a função de células vizinhas, sem utilizar o sistema vascular.<sup>70</sup>

### **Células Mesenquimais/Tecido conjuntivo**

Os tecidos conjuntivos são responsáveis pelo estabelecimento e manutenção da forma do corpo. Este papel mecânico é dado por um conjunto de moléculas (matriz) que conectam e ligam as células e órgãos, dando, desta maneira suporte ao corpo.<sup>71</sup>

Do ponto de vista estrutural, os componentes do tecido conjuntivo podem ser divididos em três classes: células, fibras e substância fundamental. Diferente de outros tipos de tecidos (epitelial, muscular e nervoso), que são formados principalmente por células, o principal constituinte do tecido conjuntivo é a matriz extracelular.<sup>71</sup>

Os tecidos conjuntivos se originam do mesênquima, um tecido embrionário formado por células alongadas, as células mesenquimais. Estas células têm um núcleo oval, com cromatina fina e nucléolo proeminente, possuem muitos prolongamentos citoplasmáticos e estão imersas em uma matriz extracelular abundante e viscosa com poucas fibras. O mesênquima se origina principalmente a partir do folheto embrionário intermediário, o mesoderma. As células mesenquimais migram de seu sítio de origem e envolvem e penetram os órgãos

em desenvolvimento. As células mesenquimais dão origem também a células do sangue, dos vasos sanguíneos e dos tecidos musculares.<sup>71</sup>

### 3 OBJETIVOS

---

1) Estudar e analisar a histogênese do tumor de Abrikossoff da cavidade oral, utilizando quatro anticorpos comumente empregados na avaliação de neoplasias de linhagem neural e/ou neuroendócrina, em técnica de imunohistoquímica.

2) Analisar as diferenças encontradas nos TCG na coloração pelo método hematoxilina-eosina.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

---

Foram utilizadas amostras de tecido da cavidade oral emblocadas em parafina, de onze pacientes (oito do sexo feminino e três do sexo masculino, com idade entre 14 e 52 anos) com lesão de mucosa jugal, língua ou lábios e diagnóstico histopatológico de tumor de Abrikossoff. Os casos 1, 3, 7, 9 e 10 são pacientes de cor branca; os casos 2 e 11 são de cor preta. Nos demais casos este dado não foi encontrado. Sete casos foram gentilmente cedidos pelo Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Antônio Pedro; um caso teve origem em laboratório particular; e três casos foram oriundos do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.

Critérios de inclusão e exclusão:

-Inclusão:

Tumor de Abrikossoff confirmado histopatologicamente e localizado na cavidade oral .

-Exclusão:

Tumores que não se enquadraram nos critérios acima.

Cortes histológicos de cinco micrômetros de espessura foram obtidos e processados, segundo técnica de imunoperoxidase em incubações com quatro anticorpos: anti-PGP9.5, anti-S-100, anti-ENE e anti-vimentina , nas diluições 1: 20, 1: 100, 1: 100 e 1: 100 respectivamente, sendo todos do laboratório Novocastra.

Analizamos também cortes histológicos corados pelo método da hematoxilina-eosina.

Graduamos os resultados em positividade:

- ◆ localizada focalmente – algumas áreas limitadas  
difusamente – áreas dispersas
- ◆ intensidade leve – pouco corada (castanho clara)  
moderada – coloração um pouco mais evidente  
(castanho/amarronzada)

marcada – coloração mais forte (marrom)

As etapas seguidas na técnica imuno-histoquímica foram as seguintes:

- Desparafinação em três banhos de xilol por cinco minutos cada.
- Hidratação em três banhos de álcool absoluto por cinco minutos cada.
- Lavagem em água corrente três minutos, passar em água destilada.
- Banho em solução de peróxido de hidrogênio a 3% meio a meio em metanol por trinta minutos, para inibição da peroxidase endógena.
- Lavagem em água corrente, passar em água destilada.
- Banho em tampão citrato ph 6.0 em panela a vapor por quarenta minutos, para a recuperação antigênica.
- Repouso até o retorno a temperatura ambiente.
- Lavagem em água corrente, e posteriormente em água destilada.
- Banho em solução de albumina bovina (BSA) a 1% por trinta minutos, para a retirada de coloração de fundo.
- Incubação com anticorpo primário a 4<sup>0</sup>C por vinte e quatro horas.
- Repouso até o retorno a temperatura ambiente.
- Lavagem em tampão TRIS (tris-hidroxi-metil-amino-metano), três vezes por três minutos cada.
- Incubação com anticorpo secundário por trinta minutos.
- Lavagem em tampão TRIS , três vezes por três minutos cada.
- Incubação com plexo strept-avidina por trinta minutos.
- Lavagem em tampão TRIS, três vezes por três minutos cada.
- Passagem em água destilada.
- Revelação com DAB-Diamino Benzidino, controlando a reatividade no microscópio.
- Lavagem em água corrente por cinco minutos; passagem em água destilada.
- Contracoloração com hematoxilina de Mayer por três minutos.
- Lavagem em água corrente por cinco minutos.
- Passar as lâminas em uma bateria de três álcoois absolutos, três xilol e montar com bálsamo.<sup>72</sup>

**Controles:**

Como controle interno positivo foi utilizado para S-100 tecido nervoso normal, para PGP9.5 e ENE células endócrinas de tecido pulmonar normal, e para a vimentina amostra de schwannoma. Como controle negativo, o anticorpo primário não foi incluído na técnica.

## 5 RESULTADOS

---

Foram estudadas onze amostras de onze pacientes diferentes com localização anatômica na cavidade oral, incluindo língua, lábios e mucosa jugal. Os achados histopatológicos, em todos os casos, foram de ninhos e/ou áreas mais difusas de células grandes, poligonais, com pequeno núcleo e abundante citoplasma granuloso, eosinofílico. Evidenciou-se também hiperplasia pseudoepiteliomatosa em quase todos os casos, com exceção do caso 1. Nos casos 3, 4 e 9 esta mostrou-se exuberante e irregular; no caso 2 se mostrou-se branda; nos casos 5, 6, 7, 8, 10, e 11 mostrou-se moderada. Houve grande variação na morfologia do tumor.

Em relação à disposição, as células tumorais nos casos 1, 2, 7, 8, 9, e 10 mostraram-se compactadas, distribuídas por toda a extensão da derme, e com limites imprecisos; nos casos 3, 4, 5 e 6, as células tumorais se mostraram compactadas, formando áreas bem delimitadas com tecido muscular ao redor.

Os achados imuno-histoquímicos estão sumarizados na **tabela 1**. A maioria dos casos mostrou marcada positividade (3+) para proteína S-100 e vimentina difusamente no núcleo e citoplasma das células tumorais; em dois casos a reação foi moderada (2+). Um caso foi negativo (0) para enolase neurônio específica, seis casos mostraram leve positividade (1+) e quatro casos reatividade moderada (2+). Em relação à PGP9.5, dois casos apresentaram reação moderada (2+) nas células granulosas, quatro foram negativos (0), e cinco exibiram leve positividade (1+).

No caso 2 observamos filetes nervosos corados pela S-100. PGP9.5 foi positiva também na parede de vasos sanguíneos e em alguns filetes nervosos. No caso 5 leve positividade vista nos nervos e parede de vasos sanguíneos.

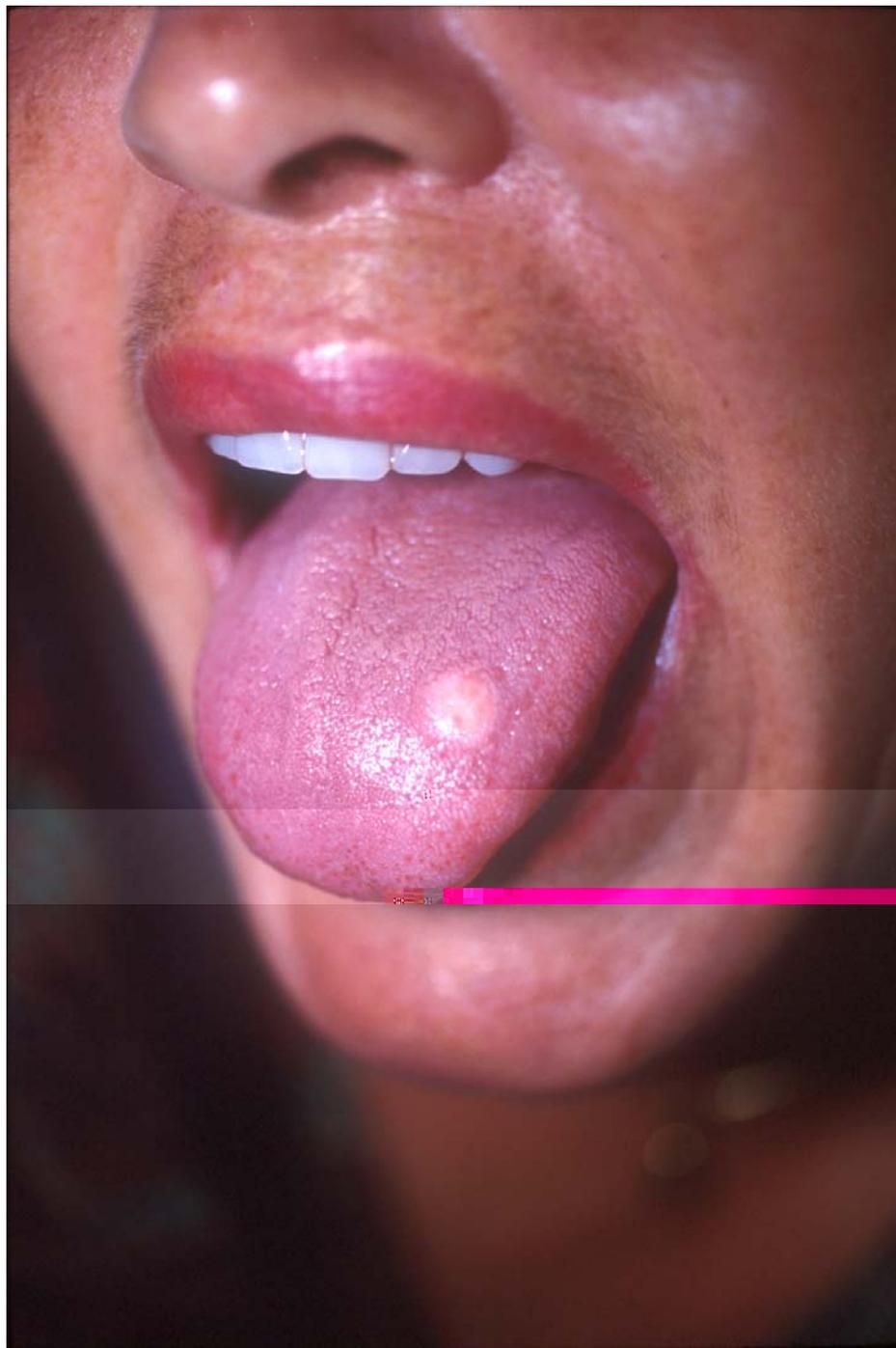
**TABELA-1: Achados imuno-histoquímicos em 11 casos de tumor de células granulosas de cavidade oral**

<b>Caso</b>	<b>Sexo</b>	<b>Localização</b>	<b>S-100</b>	<b>Vimentina</b>	<b>ENE</b>	<b>PGP9.5</b>
1	M	dorso língua	3+/D	3+/D	2+/D	0
2	M	lábio	3+/D	3+/D	0	1+/F
3	M	borda língua	3+/D	3+/D	2+/D	0
4	H	língua	3+/D	3+/D	1+/F	1+/D
5	M	ponta língua	3+/D	3+/D	2+/F	1+/F
6	M	língua	3+/D	2+/D	1+/F	0
7	M	dorso língua	3+/D	3+/D	1+/F	1+/D
8	H	mucosa jugal	3+/D	3+/D	2+/D	1+/D
9	H	ponta língua	2+/D	3+/D	1+/F	2+/F
10	M	língua	3+/D	3+/D	1+/D	2+/F
11	M	lábio	3+/D	3+/D	1+/F	0

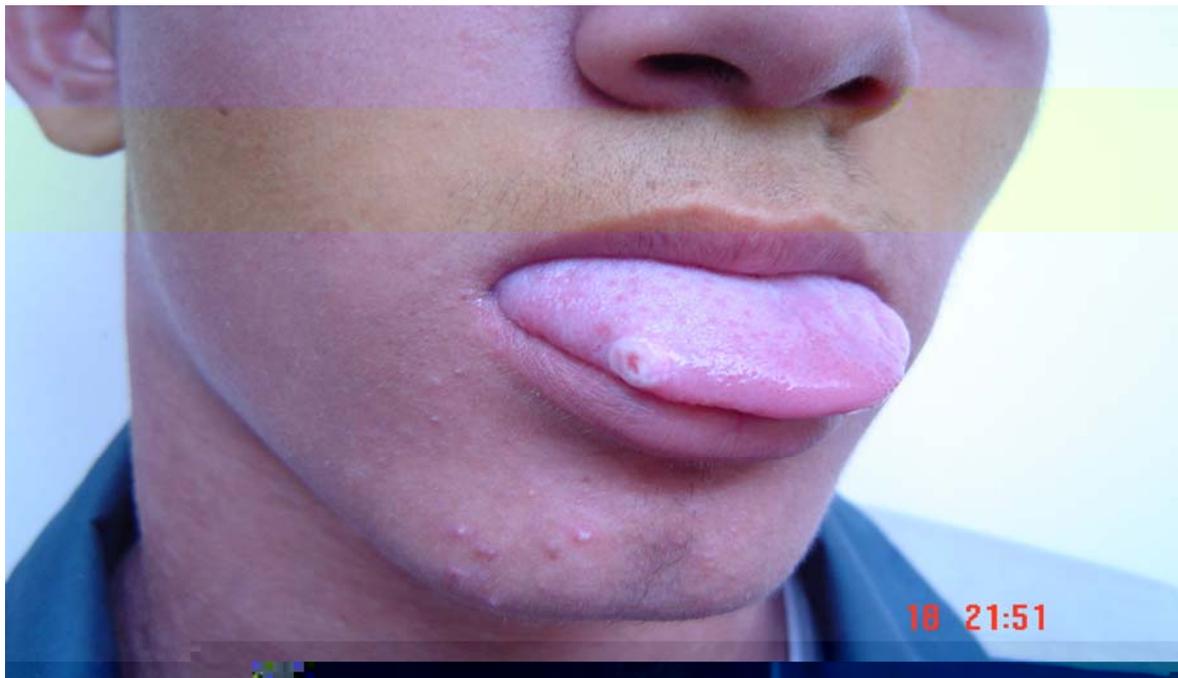
Intensidade da positividade graduada na escala de negativa 0; leve 1+; moderada 2+; marcada 3+. D-difusa;F-focal. H-homem;M-mulher.

## 6 DOCUMENTAÇÃO FOTOGRÁFICA

---



**FOTO 1: CASO 3 – TUMOR DE ABRIKOSSOFF EM DORSO DA LÍNGUA**



**FOTO 2:CASO 9 – TUMOR DE ABRIKOSSOFF EM BORDA DIREITA DA LÍNGUA**



**FOTO 3:CASO 11 – TUMOR DE ABRIKOSSOFF EM LÁBIO INFERIOR**

**FOTO 4:CASO 2 – HE. HIPERPLASIA PSEUDOEPITELIOMATOSA DA EPIDERME. NOTAM-SE CÉLULAS GRANULOSAS DISTRIBUÍDAS POR TODA A DERME. 40X**

**FOTO 5 :CASO 3 - HE. EXUBERANTE HIPERPLASIA  
PSEUDOEPITELIOMATOSA, CÉLULAS TUMORAIS COMPACTADAS,  
LIMITADAS POR TECIDO MUSCULAR. 40X**

**FOTO 6: CASO 3 - DETALHE DA ÍNTIMA RELAÇÃO ENTRE AS  
CÉLULAS GRANULOSAS E O TECIDO MUSCULAR. 100X**

**FOTO 7: CASO 7 – PGP9.5 – LEVE POSITIVIDADE NAS CÉLULAS  
GRANULOSAS. 400X**

**FOTO 8: CASO 4 – S-100 – MARCADA POSITIVIDADE NAS CÉLULAS  
GRANULOSAS. 400X**

**FOTO 9: CASO 1 – ENE – POSITIVIDADE MODERADA NAS CÉLULAS GRANULOSAS. 400X**

**FOTO 10: CASO 4 – VIMENTINA – MARCADA POSITIVIDADE NAS CÉLULAS GRANULOSAS. 400X**

## 7 DISCUSSÃO

---

O tumor de células granulosas é, na maioria das vezes benigno, com predileção pela pele, tecidos moles e mucosa do trato digestivo, particularmente a língua.

Neste estudo houve predomínio dos casos de tumor de células granulosas no sexo feminino, com a idade dos pacientes variando de 14 a 52 anos (média de 40 anos). A maioria dos casos localizava-se na língua, onde há maior ocorrência do TCG. Todos estes dados estão de acordo com a literatura.<sup>23</sup> Na casuística estudada, dados como sexo, idade, e localização das lesões, não influenciaram os resultados.

A análise histopatológica mostrou que o TGG pode se apresentar bem delimitado, acometendo a derme focalmente, ou mal delimitado distribuindo-se de forma mais difusa. Dez casos apresentaram hiperplasia pseudoepiteliomatosa e em um caso esta não foi demonstrada. A hiperplasia pseudoepiteliomatosa altamente irregular ou mais branda é um aspecto característico, mas não invariável dos tumores de células granulosas, podendo ser erradamente tomada por carcinoma de células escamosas em uma biópsia superficial.<sup>73</sup>

Embora o TCG seja uma entidade bem reconhecida, sua natureza biológica e histogênese permanecem controversas. Não se conseguiu encontrar estudos imuno-histoquímicos objetivando esclarecer a histogênese em casuística brasileira.

Existem opiniões divergentes, sugerindo origem em células do tecido muscular ou células mesenquimais, neurais, neuroendócrinas ou células de Schwann. Alguns estudos imuno-histoquímicos sugerem origem nas células de Schwann, enquanto outros mais recentes utilizando novos marcadores, indicam uma origem nas células neuroendócrinas. No presente trabalho questionou-se a origem neuroendócrina e/ou das células de Schwann nos tumores de células granulosas.

A proteína S-100 foi isolada do cérebro bovino em 1965 por Moore.<sup>60</sup> Tem sido demonstrada nos neurônios e células gliais. No sistema nervoso periférico é encontrada nas células de Schwann. De acordo com os dados da literatura é o marcador mais utilizado na definição da histogênese do TCG, corroborando a origem neural, mais especificamente nas células de Schwann, devido a reatividade positiva também em schwannomas.<sup>63</sup>

A reatividade para S-100 também é utilizada para confirmar o diagnóstico de TCG, principalmente quando há pequenas amostras de material biopsiado, e marcada hiperplasia pseudoepiteliomatosa mimetizando CEC, ou na distinção de outras neoplasias com abundante citoplasma granuloso eosinofílico.<sup>53</sup> Este estudo confirma a bem estabelecida imunorreatividade difusa do TCG com a proteína S-100. A expressão de S-100 sustenta a hipótese de que esse tumor tem origem nas células de Schwann.

A vimentina sugere origem mesenquimal, porém ela é expressa também em outras células como histiócitos, condrócitos e células endoteliais, não sendo específica. Devido à intensa positividade vista em casos de schwannomas suplementa a hipótese de origem nas células de Schwann.<sup>1,68</sup> Nossa casuística mostrou padrão difuso de positividade para a vimentina em todos os casos, o que juntamente com a positividade de S-100 fortaleceu a origem nas células de Schwann. A vimentina seria vantajosa como um suporte adicional na confirmação da origem nas células de Schwann, não sendo indicado seu uso para a definição da histogênese do tumor.

A enolase neurônio específica é um marcador mais específico para a definição da histogênese do TCG. É encontrado em nervos e neurônios periféricos e muito utilizado como marcador de células neuroendócrinas, não reagindo com células de Schwann.<sup>1,65</sup>

A PGP9.5 é considerada um novo marcador para tumores neuroendócrinos. É encontrada em neurônios e todos os tipos de células neuroendócrinas em tecidos humanos de adultos normais.<sup>58</sup> Sua positividade reforça a origem do TCG como neuroendócrina.<sup>1</sup> A reatividade para PGP 9.5 vista em tumores mesenquimais é devida à “*up regulation*” que ocorre somente nas células mesenquimais neoplásicas.<sup>59</sup>

Em nosso estudo a moderada ou fraca positividade para ENE e PGP9.5, com padrão mais focal, desfavorece a origem neuroendócrina, porém não a descarta, pois como já dito anteriormente são os marcadores mais usados atualmente para definir esta origem<sup>1</sup>. A ENE não reage com células de Schwann e apresentou padrão difuso moderado em três casos e focal, em um caso. Os resultados obtidos com esses dois marcadores divergiram em relação a maioria dos casos estudados da literatura que relataram positividade dos mesmos em todos os casos de TCG submetidos a técnica imuno-histoquímica.<sup>3,45,47,49</sup>

Outros marcadores não são relevantes na definição da origem do TCG. A cromogranina mostrou reação negativa no estudo de Williams *et al*, pois sua positividade só ocorre em tumores neuroendócrinos produtores de catecolaminas (não sendo o caso do TCG).<sup>1</sup> O CD68 é expresso em células ricas em lisossomas, como as granuladas, sendo utilizado para o diagnóstico do tumor e não na histogênese. O colágeno tipo IV é um produto do epitélio, endotélio, células perineurais não define histogênese. O CD57 é marcador antigênico de linfócitos e células *natural killer*,<sup>48</sup> e o NK1/C3 é marcador neuroectodérmico e lisossomal, pouco específico.<sup>44</sup> O HLA-DR é encontrado em macrófagos, células de Langerhans, linfócitos B, e também em células não linfóides; sua expressão nas células granuladas não avalia a origem das mesmas, mas está mais ligada a sua função imunológica. A negatividade para desmina e actina, relatadas por Regezi *et al*, enfraquece a hipótese de origem em células musculares.<sup>51</sup> A calretinina e a inibina-alfa são ainda pouco conhecidos, tendo se realizado apenas um trabalho utilizando a calretinina, e dois com a inibina-alfa, necessitando de mais estudos com o TCG.<sup>54,59</sup>

Baseado na presença de algumas enzimas lisossomais, comumente também vistas em histiócitos, Azzopardi sugeriu origem histiocítica.<sup>74</sup> Entretanto, a ausência de lisozima e alfa 1-antitripsina no TCG não confirma essa hipótese. Alfa1-antitripsina é um marcador histiocítico.<sup>52</sup>

Embora quase todos os TCG estudados nesse trabalho pareçam ter origem nas células de Schwann, padrões diferentes de imunoreatividade são encontrados na literatura, o que sugere que algumas outras células ou mecanismos podem estar envolvidos. É possível que os tumores de células granuladas surjam de mais

de um tipo celular o que justifica a grande dificuldade de definir sua histogênese em uma única origem.

Muitos autores consideram o TCG uma neoplasia verdadeira, enquanto outros têm sugerido que ele representa uma alteração degenerativa ou um processo metabólico anormal.<sup>63</sup>

Alguns autores acreditam que este tumor apresenta tantas controvérsias porque as células epiteliais, mesenquimais e neurogênicas se originam de um precursor celular comum.<sup>22</sup>

Sabe-se que as células de Schwann e as neuroendócrinas têm origem da crista neural, o que pode justificar a positividade de todos os marcadores, embora em intensidades e padrões diferentes.

Por outro lado estes resultados podem estar associados à baixa sensibilidade da técnica de imunoperoxidase para a determinação da histogênese.

## 8 CONCLUSÕES

---

De acordo com os resultados obtidos, pode-se concluir que:

- O tumor de células granulosas é imunorreativo na imuno-histoquímica com os quatro marcadores.
- A origem do tumor de Abrikossoff em lesões da cavidade oral está nas células de Schwann, ainda que não se possa descartar a origem neuroendócrina.
- Não há um marcador imuno-histoquímico específico para definir a histogênese do TCG.

## 9 PERSPECTIVAS

---

Investigações posteriores devem ser consideradas, numa tentativa de esclarecer melhor os pontos controversos da literatura mundial.

É necessário que se desenvolvam marcadores imuno-histoquímicos mais específicos para definição da histogênese do TCG.

Devido à divergência dos resultados do presente trabalho em relação aos da literatura com os marcadores ENE e PGP9.5 aventamos a possibilidade de haver a influência de fatores ambientais.

Esse estudo nos leva a questionar se este tumor se origina de diferentes tipos celulares.

Novos trabalhos devem ser realizados, já que o conhecimento científico se faz com a constância dos resultados obtidos em diferentes estudos.

## 10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS \*

---

1. Williams HK, Williams DM. Oral granular cell tumours: a histological and immunocytochemical study. *J Oral Pathol Med* 1997; 26:164-9.
2. Ordonez NG, Mackay B. Granular cell tumor: a review of pathology and histogenesis. *Ultrastruct pathol* 1999;23:207-22.
3. Albrecht S. Neoplasias and hyperplasias of neural and muscular origin. In: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ, et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 1 v. 50ed. New York: McGraw-Hill 1999:1210-20.
4. Studzinski Z, Golian W, Filipczac A, Branicka D. Abrikossov's tumor of the vagina – clinical case report. *Ginekol Pol* 2000;71:1536-8.
5. Alberti P, Bianchi P, Pruneri U, et al. Granulosa cell tumor of Abrikossoff. *Riv Eur Sci Med Farmacol* 1993;15:209-12.
6. Calvo Boizas E, Diego Perez CL, Sancipriano Hernandez JA, et al. Granular cell tumor. A lingual case report. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 2001;28:621-9.

---

\*Vancouver 2004 – Biblioteca UFRJ

7. Saunders PWB. In: Dorland's Illustrated Medical Dictionary. Philadelphia 28ed. 1994;5.
8. Boulos R, Marsot-Dupuch K, De Saint-Maur P, Meyer B, Tran Ba Huy P. Granular cell tumor of the palate: a case report. *Am J Neuroradiol* 2002;23:850-4.
9. Abrikossoff A. Uber myome, ausgehend von der quegestreiften willkurlichen muskulatur. *Virchows Arch* 1926;260:215-33.
10. de Sequeira OF, Marcos-Martins O, Hércules HC, dos Santos JL. Mioblastoma múltiplo com localização brônquica, lingual e parotidiana. *O Hospital* 1970;77:1179.
11. Oliveira MP, Taube BP. Tumor de Abrikossoff. *An Bras Dermatol* 1976;51:71-79.
12. Reichler H, Berger PE, Dourov N. Abrikosov's tumor of the tongue associated with a sielometaplasia lesion. *Ver Stomatol Chir Maxillofac* 1983;84:210-7.
13. Ordonez NG. Granular cell tumor: A review and update. *Adv Anat Pathol* 1999;6:186-203.
14. Barr RJ, Grahan JH. Granular cell basal cell carcinoma. A distinct histopathologic entity. *Arch Dermatol* 1979;115:1064-7.

15. Hitchcock MG, Hurt MA, Santa Cruz DJ. Cutaneous granular cell angiosarcoma. *J Cutan Pathol* 1994;21:256-62.
16. Zelger BG, Steiner H, Kutzner H, Rutten A, Zelger B. Granular cell dermatofibroma. *Histopathology* 1997;31:258-62.
17. d'Amore ES, Ninfo V. Tumours of the soft tissues composed of large eosinophilic cells. *Semin Diagn Pathol* 1999;16:178-89.
18. Wakely P Jr. Epithelioid/granular soft tissue lesions: correlation of cytopathology and histopathology. *An Diagn Pathol* 2000;4:316-28.
19. Noonan JD, Horton CE, Old WL, Stokes TL. Granular cell myoblastoma of the head and neck: review of the literature and 10 year experience. *Am J Surg* 1979;138:611-14.
20. Chaudhry AP, Jacobs MS, SunderRaj M, et al. A clinico pathologic study of 50 adult oral granular cell tumors. *J Oral Med* 1984;39:97-103.
21. Stewart CM, Watson RE, Eversole LR, Fischlschweiger W, Leider AS. Oral granular cell tumors: a clinicopathologic and immunocytochemical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;65:427-35.

22. Mirchandani R, Sciubba JJ, Mir R. Granular cell lesions of the jaws and oral cavity: a clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study. *J Oral Maxillofac Surg* 1989;47:1248-55
23. Becelli R, Perugini M, Gasparini G, et al. Abrikossoff's tumor. *J Craniofac Surg* 2001;12:78-81.
24. Belal MS, Ibricevic H, Madda JP, Al-Therban W. Granular congenital cell tumor in the newborn: a case report. *J Clin Pediatr Dent* 2002;26:315-7.
25. Collins BM, Jones AC. Multiple granular cell tumors of the oral cavity: report of case and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 1995;53:707-11.
26. Delfini Filho O, Araújo JRS, Tokairin TY, Nascimento AJ. Tumor de Abrikossoff: relato de um caso. *An Bras Dermatol* 1983;58:175-6.
27. Minelli L, Piraino R, Kauss WB, Kriner J. Tumor de Abrikossoff. *An Bras Dermatol* 1978;53:305-9.
28. Carvalho DCV, Oliveira MI, Secklmann TAAV, Souza MAJ, Nascimento LV. Tumor de Abrikossoff: relato de um caso *An Bras Dermatol* 1993;68:105-6.
29. Brandão M, Almeida MVC, Domenech J, et al. Tumor de células granulares no pé (tumor de Abrikossoff): localização infreqüente de tumor relativamente raro. *An Bras Dermatol* 2001;78:215-22.

30. Giuliani M, Lajolo C, Pagnoni M, Boari A, Zannoni GF. Granular cell tumor of the tongue (Abrikossoff's tumor). A case report and review of the literature. *Minerva Stomatol* 2004;53:465-9.
31. Manara GC, De Panfilis G, Bottazzi-Bacchi A, et al. Fine structure of granular cell tumor of Abrikossoff. *J Cut Pathol* 1981;8:277-82.
32. Fanburg-Smith JC, Meis-Kindblom JM, Fante R, Kindblom LG. Malignant granular cell tumor of soft tissue: diagnostic criteria and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol* 1998;22:779-94. Erratum in: *Am J Surg Pathol* 1999;23:136.
33. Wang J, Zhu XZ, Zhang RY. Malignant granular cell tumor: a clinicopathologic analysis of 10 cases with review of literature. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2004;6:497-502.
34. Budino-Carbonero S, Navarro-Vergara P, Rodriguez-Ruiz JA, et al. Granular cell tumors: review of the parameters determining possible malignancy. *Med Oral* 2003;8:294-8.
35. Fuhr AH, Krogh PH. Congenital epulis of the newborn: centennial review of the literature and a report case. *J Oral Surg* 1972;30:30-5.

36. Damm DD, Cibull ML, Geissler RH, et al. Investigation into the histogenesis of congenital epulis of the newborn. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;76:205-12.
37. Reinshagen K, Wessel LM, Roth H, Waag KL. Congenital epulis: a rare diagnosis in paediatric surgery. *Eur J Pediatr Surg* 2002;12:124-6.
38. Lack EE, Worsham GF, Callihan MD, Crawford BE, Vawter GF. Gingival granular cell tumors of the newborn (congenital "epulis"): a clinical and pathologic study of 21 patients. *Am J Surg Pathol* 1981;5:37-46.
39. Dash JK, Sahoo PK, Das SN. Congenital granular cell lesion "congenital epulis"- report of case. *J Indian Soc. Pedod Rev Dent* 2004;2:63-7.
40. Montagnese MD, Roshong-Denk S, Zaher A, Mohamed I, Staren ED. Granular cell tumor of breast. *Am Surg* 2004;70:52-4.
41. Abrikossoff A. Wietere untersuchungen uber myoblastenmyoma. *Virchow's Arch Path Anat* 1931;280:723.
42. Whitten JB. The fine structure of an intraoral granular cell myoblastoma. *Oral Surg* 1968;26:202-13.
43. Gangaraju C, O'Reilly AP. Immunohistochemical study of granular cell tumour. *Pathology* 1987;19:402-6.

44. 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.
45. Lee MW, Chang SE, Song KY, et al. S-100 negative atypical granular cell tumor: report of a case. *Int J Dermatol* 2002;41: 168-70.
46. LeBoit PE, Barr RJ, Burrell, et al. Primitive polypoid granular cell tumor and other cutaneous granular cell neoplasms of apparent nonneural origin. *Am Surg Pathol* 1991;15:48-58.
47. Mahalingan M, LoPiccolo D, Byers HR. Expression of PGP9.5 in granular cell nerve sheath tumors: an immunohistochemical study of six cases. *J Cutan Pathol* 2001;28:282-6.
48. Chrysomali E, Papanicolaou SI, Dekker NP, Regezi JÁ. Benign neural tumors of the oral cavity. A comparative immunohistochemical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:381-90.
49. Billeret-Lebranchu V, Martin de la Salle E, Vandenhautte B, Lecomte-Houcke M. Granular cell tumor and congenital epulis. Histochemical and immunohistochemical of 58 cases. *Arch Anat Cytol Pathol* 1999;47:31-7.

50. Lassaleta L, Alonso S, Ballestin C, et al. Immunoreactivity in granular cell tumors of the larynx. *Auris Nasus Larynx* 1999;26:305-10.
51. Regezi JÁ, Zarbo RJ, Courtney RM, Crissman JD. Immunoreactivity of granular cell lesions of the skin, mucosa, and jaw. *Cancer* 1989;64:1455-6.
52. Miettinen M, Lehtonen E, Lehtola H, et al. Histogenesis of granular cell tumour – an immunohistochemical and ultrastructural study. *J Pathol* 1984;142:221-9.
53. Le BH, Boyer PJ, Lewis JE, Kapadia SB. Granular cell tumor immunohistochemical assessment of inhibin-alpha, protein gene product 9.5, CD68, and Ki-67 proliferative index with clinical correlation. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:771-5.
54. Fine SW, Li M. Expression of calretinin and the alpha-subunit of inhibin in granular cell tumors. *Am J Clin Pathol* 2003;119:259-64.
55. Murakata MA, Ishak KG. Expression of inhibin-alpha by granular cell of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. *Am Surg Pathol* 2001;25:1200-3.
56. Lowe J, McDermott H, Landon M, et al. Ubiquitin carboxyl terminal hydrolase (PGP9.5) is selectively present in ubiquitinated inclusion body characteristic of human neurodegenerative diseases. *J Pathol* 1990;161:153-60.

57. Wilkinson KD, Lee K, Deshpande S, et al. The neuron-specific protein PGP9.5 is a ubiquitin carboxyl-terminal hidrolase. *Science* 1989;246:670-5.
58. Rode J, Dhillon AP, Doran JF, Jackson P, Thompson RJ. PGP9.5, a new marker for human neuroendocrine tumours. *Histopathology* 1984;9:147-58.
59. Campbell LK, Thomas JR, Lamps LW, Smoller BR, Folpe AL. Protein gene product 9.5 (PGP9.5) is not a specific marker of neural and nerve sheath tumors: an immunohistochemical study of 95 mesenchymal neoplasms. *Mod Pathol* 2003;16:963-9.
60. Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 1965;19:739-44.
61. Isobe T, Ishioka N, Okuyama T. Structural relation of two S-100 proteins in bovine brain; subunit composition of S-100a protein. *Eur J Biochem* 1981; 115: 469-74.
62. Ortega HH, Lorente JÁ, Salvetti NR. Immunohistochemical study of filaments and neuroendocrine marker expression in Leydig cells of laboratory rodents. *Anat Histol Embryol* 2004;33:309-15.
63. Nakazato Y, Ishizeki J, Takahashi K, Yamaguchi H. Immunohistochemical localization of S-100 protein in granular cell myoblastoma. *Cancer* 1982;1624-28.

64. Bishop AE, Polak JM, Facer P, et al. Neuron specific enolase: a common marker for the endocrine cells and innervation of gut and pancreas. *Gastroenterol* 1982;83:902-15.
65. O'Shea P, Cassidy M, Freaney R, McCarthy P, Fennelly J. Serum neuron specific enolase and immunohistochemical markers of neuroendocrine differentiation in lung cancer. *Ir J Med Sci* 1995;164:31-6.
66. Kaiser E, Kuzmits R, Pregant P, Burghuber O, Worofka W. Clinical biochemistry of neuron specific enolase. *Clin Chim Acta* 1989;183:13-31.
67. Ophir D, Lifschitz-Mercer B, Czernobilsky B. Expression of intermediate filaments and stromal proteins in granular cell tumor of tongue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;66:689-96.
68. Dahl D, Rueger DC, Bignami A, Weber K, Osborn M. Vimentin, the 57000 molecular weight protein of fibroblast filaments, is the major cytoskeletal component in immature glia. *Eur J Cell Biol* 1981;2:191-6.
69. Junqueira LC, Carneiro J. Tecido nervoso. In: *Histologia Básica*. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2004;9:154-83.
70. Junqueira LC, Carneiro J. Tecido Epitelial. In: *Histologia Básica*. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2004;4:67-91.

71. Junqueira LC, Carneiro J. Tecido Conjuntivo. In: Histologia Básica. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2004;5:92-124.
72. Disbrey BD, Rack JH. Histological laboratory methods. Edinburgh: E & S Livingstone 1970;245-7.
73. Elder D, Elenitsas R, Johnson Jr B, et al. Tumores e cistos da derme e subcúteis. Histopatologia da pele de Lever. Manual e Atlas. São Paulo: Manole. 2001;6:255-321.
74. Azzopardi JG. Histogenesis of granular cell myoblastoma. J Pathol Bact 1956;71:85-94.



# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)