

Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial

www.elsevier.pt/spemd



Caso clínico

Tumores de células granulares na língua: relato de 2 casos

Allan Ulisses Carvalho de Melo^{a,*}, Cyntia Ferreira Ribeiro^b, Genecy Calado de Melo^a,
Paulo Ricardo Saquete Martins-Filho^c, Luciana Maria Pedreira Ramalho^d e
Ricardo Luiz Cavalcanti Albuquerque Júnior^a

^a Universidade Tiradentes (UNIT/SE), Aracaju, Sergipe, Brasil

^b Universidade de Taubaté (UNITAU/SP), São Paulo, Brasil

^c Universidade Federal de Sergipe (UFS), Sergipe, Brasil

^d Universidade Federal da Bahia (UFBA), Bahia, Brasil

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 16 de janeiro de 2012

Aceite a 19 de maio de 2012

On-line a 26 de julho de 2012

Palavras-chave:

Tumor de células granulares

Mioblastoma de células granulares

Cavidade oral

Diagnóstico

Keywords:

Granular cell tumor

Granular cell myoblastoma

Oral cavity

Diagnosis

R E S U M O

O tumor de células granulares é uma neoplasia benigna incomum com forte predileção pela cavidade oral, com um maior número de casos afetando a região da língua. Apresenta-se geralmente como um nódulo solitário, assintomático, de base séssil, com crescimento lento (meses ou anos) e coloração variável. Apesar da sua etiologia incerta, há estudos que apontam para uma origem neural para a lesão. O presente artigo tem como objetivo apresentar 2 casos clínicos cuja queixa principal era um nódulo submucoso no dorso da língua, com evolução lenta e superfície epitelial hígida. Em ambos os casos, o diagnóstico definitivo foi realizado após a análise histológica e imuno-histoquímica e o tratamento realizado através de excisão cirúrgica conservadora. Também são discutidos os aspetos clínicos, histológicos e imuno-histoquímicos do tumor de células granulares.

Publicado por Elsevier España, S.L. em nome da Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária.

Granular cell tumors of the tongue: Report of two cases

A B S T R A C T

The granular cell tumor is an uncommon benign neoplasm with a strong predilection for the oral cavity, with a greater number of cases affecting the tongue. It typically presents as a solitary nodule, asymptomatic, sessile base, with slow growth (months or years) and variable color. Despite its uncertain etiology, studies suggest a neural origin for the lesion. The aim of this article is to present two clinical cases whose main complaint was a submucosal nodules in the dorsum of the tongue, with slow evolution and healthy surface. In both cases, definitive diagnosis was made after histological and immunohistochemical analysis

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: aucmelo@yahoo.com.br (A.U. Carvalho de Melo).

1646-2890/\$ – see front matter. Publicado por Elsevier España, S.L. em nome da Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpem.2012.05.006>

and the treatment was made with conservative surgical excision. It is also discussed clinical, histological and immunohistochemical features of granular cell tumor.

Published by Elsevier España, S.L. on behalf of Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária.

Introdução

Com forte predileção pela cavidade bucal, o tumor de células granulares (TCG) é uma neoplasia benigna de tecidos moles descoberta por Abrikossoff em 1926. Devido a uma histomorfologia semelhante às células do tecido muscular esquelético, foi denominada inicialmente de mioblastoma de células granulares¹. Contudo, estudos recentes demonstraram um direcionamento para uma origem de tecidos neurais²⁻⁴.

A língua é a região mais acometida, embora outras partes do corpo, como pele, mama e trato gastrointestinal, também possam ser afetadas⁵. Há uma maior predileção por adultos jovens e negros⁵, sendo raro em crianças⁶.

Clinicamente, o TCG caracteriza-se como um nódulo sés-sil assintomático, solitário, de crescimento lento (meses ou anos) e coloração variável⁷. Alguns autores têm relatado lesões multicêntricas⁸, inclusive com alterações sistêmicas⁹. Devido ao caráter benigno e ao comportamento biológico favorável, o tratamento preconizado é a excisão cirúrgica conservadora⁷. Entretanto, existem relatos de uma variante maligna desse tumor, que apresenta uma elevada taxa de metástase e baixa sobrevida¹⁰.

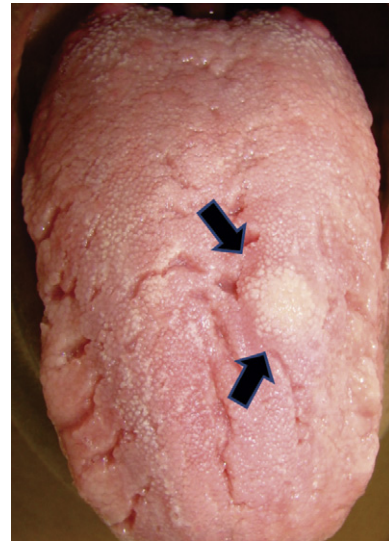


Figura 1 – Aspecto clínico da lesão. As setas indicam a localização da lesão.

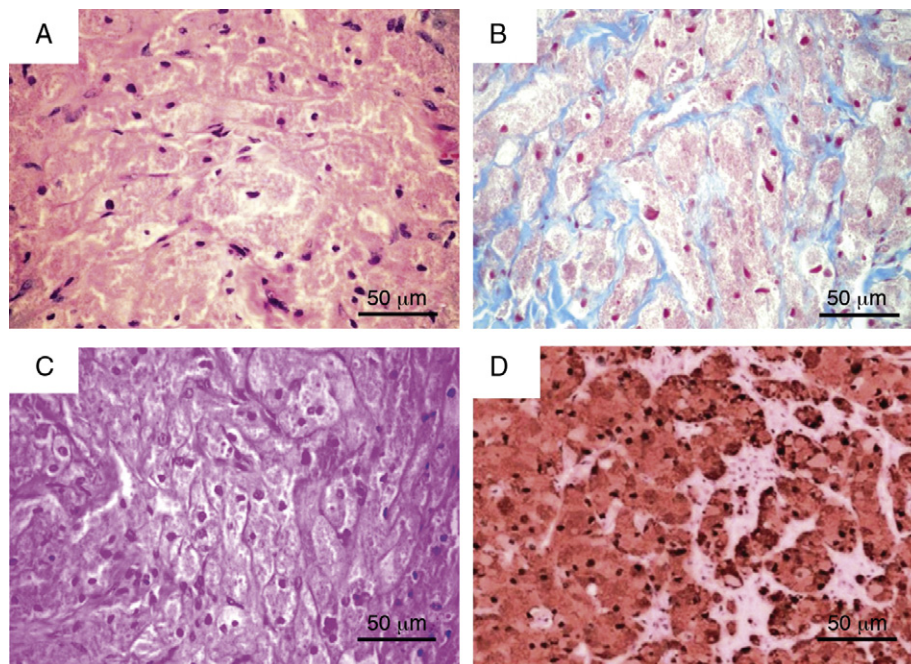


Figura 2 – (A) Secção histológica corada em HE, mostrando uma proliferação de células poligonais volumosas, com citoplasma amplo grosseiramente granuloso e núcleo pequeno, ocasionalmente excêntrico. (B) Secção histológica corada em TM, destacando o parênquima neoplásico composto por células granulosas poligonais (em vermelho) e o estroma de tecido conjuntivo fibroso (a azul). (C) Secção histológica corada em PAS, demonstrando grânulos citoplasmáticos PAS-positivos. (D) Secção histológica submetida à marcação imuno-histoquímica (LSAB) para proteína S-100, mostrando positividade no parênquima tumoral.

Desta forma, o objetivo deste trabalho é descrever 2 casos de TCG e as suas singularidades no âmbito clínico, histopatológico e imuno-histoquímico, contribuindo para o melhor conhecimento da doença e, nomeadamente, da sua etiologia, na perspetiva atual.

Casos clínicos

Caso 1

Paciente do sexo feminino, 23 anos, leucoderma, compareceu ao Setor de Odontologia do Hospital de Urgência do Estado de Sergipe, Brasil, queixando-se de um «caroço na língua» (sic), com evolução aproximada de 6 meses. A paciente afirmava não ser tabagista, contudo ser etilista social. Ao exame intrabucal, observou-se uma lesão nodular submucosa no dorso central esquerdo da língua, medindo aproximadamente 1 cm de diâmetro, bem circunscrita, assintomática, de coloração amarelo-empalidecida, com superfície epidérmica hígida (fig. 1).

Sob anestesia local, procedeu-se à biópsia excisional e ao envio da peça para análise histológica. Os possíveis diagnósticos levantados foram de fibroma e neurofibroma.

Em coloração de Hematoxilina-Eosina (HE), o exame histopatológico demonstrou a presença de um epitélio escamoso estratificado acantótico, que não exibia atipias. No tecido conjuntivo fibrovascular, evidenciou-se preponderante proliferação de células poligonais, de citoplasma amplo eosinofílico de aspeto granular, com núcleo picnótico e ovoide, apresentando íntima relação com fibras musculares e terminações nervosas. Outras colorações, como o Tricrômico de Masson (TM) e Periodic Acid-Schiff (PAS), também foram utilizadas para uma melhor visualização dessa população celular. As células tumorais, através de reação imuno-histoquímica, mostraram-se positivas para a proteína S-100, confirmando o diagnóstico de TCG (fig. 2).

Caso 2

Paciente do sexo masculino, 25 anos, leucoderma, procurou o Setor de Odontologia do Hospital de Urgência do Estado de Sergipe, Brasil, com queixa principal de um «caroço na língua» (sic), com aproximadamente 3 anos de evolução. Quando submetido ao exame intrabucal, apresentou lesão nodular submucosa em região do dorso central direito da língua, com aproximadamente 1,5 cm de diâmetro, circunscrita, ligeiramente empalidecida, assintomática, de consistência firme e sem ulcerações (fig. 3).

A conduta adotada foi a excisão cirúrgica local conservadora e o envio do material coletado para análise histológica, sendo colocado o diagnóstico clínico provisório de neurofibroma.

O exame histopatológico revelou a presença de um epitélio escamoso estratificado acantótico. Em região subepitelial, verificou-se a proliferação de células poligonais contendo citoplasma amplo, granuloso e eosinofílico, com núcleo basofílico, picnótico e vesicular. Além disso, as células tumorais apresentaram uma distribuição irregular, entremecendo as fibras

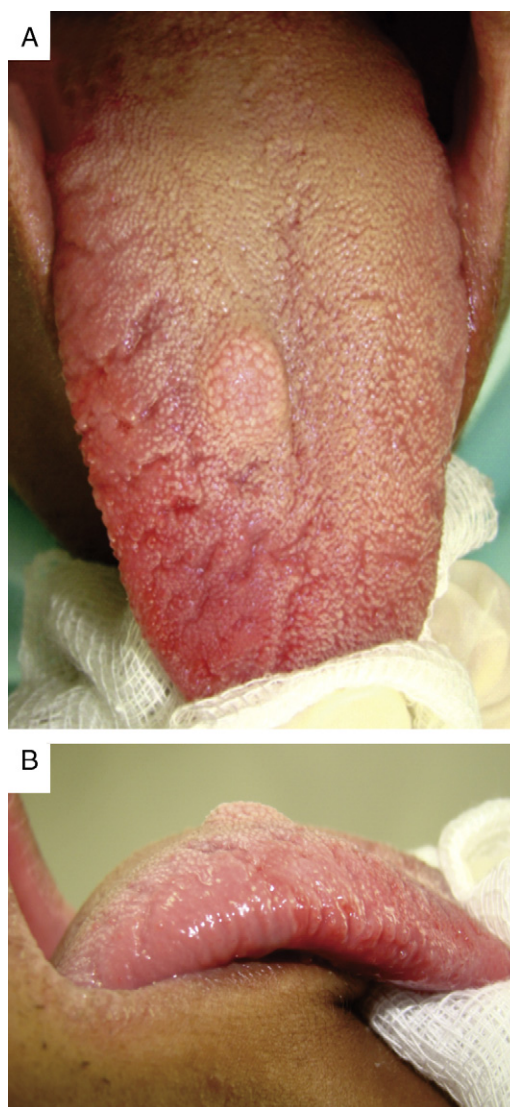


Figura 3 – (A) Aspeto clínico da lesão em visão superior. (B) A lesão apresentava-se como uma elevação ligeiramente empalidecida no dorso direito da língua.

superficiais da língua. As colorações de TM e PAS auxiliaram no diagnóstico final de TCG. As células granulares mostraram-se também fortemente positivas na presença da proteína S100, confirmando esse diagnóstico (fig. 4).

Discussão

O TCG é uma lesão benigna incomum com predileção pela cavidade bucal, afetando a língua em mais de 75% dos casos^{7,11}. Como o nome sugere, a sua histogênese é incerta, embora as suas características apontem para uma origem nas células de Schwann¹². Estudos apontam para predileção por indivíduos entre a quarta e sexta décadas de vida, do sexo feminino^{7,11}, e de etnia negra⁵. Embora existam hipóteses sobre uma relação entre as hormonas sexuais femininas e o desenvolvimento do tumor¹², um estudo recente não demonstrou qualquer influência hormonal, uma vez que as reações

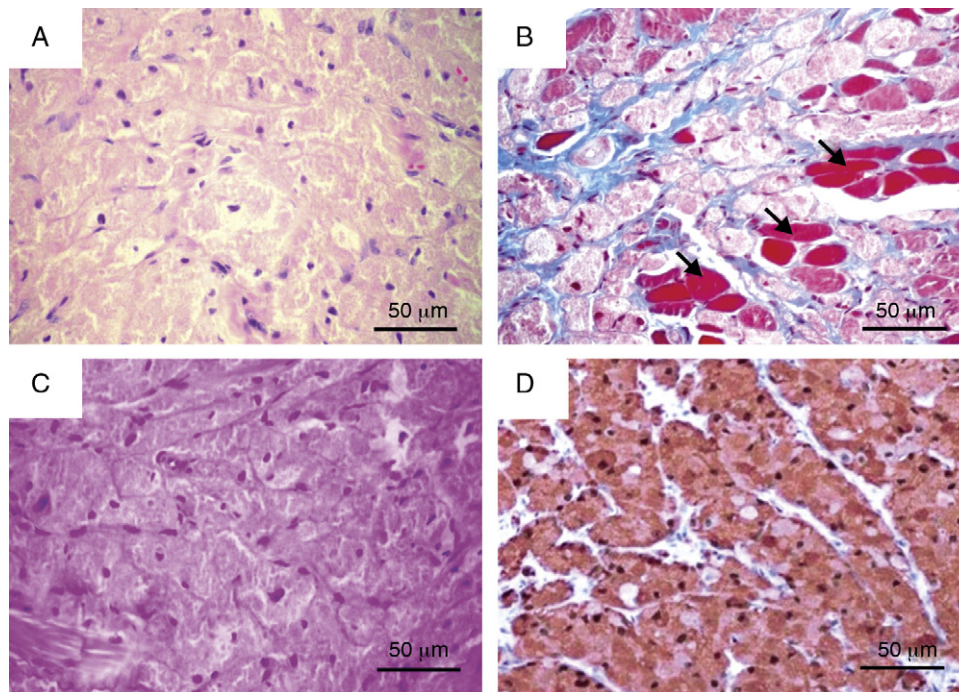


Figura 4 – (A) Secção histológica corada em HE, caracterizada pela proliferação de células com o citoplasma granular no tecido conjuntivo subjacente. (B) Através da coloração de Masson, percebe-se a presença de células poligonais granulosas (a vermelho, indicadas pelas setas), de algumas fibras musculares (a vermelho) e de fibras colágenas (a azul). (C) Positividade citoplasmática das células neoplásicas para o PAS. (D) Secção histológica submetida à marcação imuno-histoquímica (LSAB) para proteína S-100, mostrando positividade no parênquima tumoral.

imuno-histoquímicas à progesterona e ao estrogênio foram negativas³. Ainda assim, outros estudos também apontam para uma forte predileção pelo sexo masculino^{5,13}, deixando a hipótese da influência hormonal no campo das especulações.

O TCG apresenta-se usualmente como um crescimento nodular sem sintomatologia dolorosa, não inflamatório, de evolução lenta, base sésil, apresentando uma superfície epitelial geralmente hígida e de coloração semelhante à mucosa circunjacente ou levemente empalidecido^{2-4,7,11,14,15}. Tais características são semelhantes às observadas em diversas lesões, inclusive aquelas com predileção pela língua, como os outros tipos de tumores de nervos periféricos (*schwannoma*, neuroma traumático e neurofibroma)¹⁶ e as neoplasias benignas de origem muscular (miofibroma, rabiomioma e leiomioma)¹⁷, exigindo que o TCG seja incluído no diagnóstico diferencial de lesões presentes nesta localização. Nos nossos relatos, os casos analisados apresentaram características similares a outros já descritos, inclusive a forma solitária de se configurar. Entretanto, a presença de lesões multifocais não pode ser menosprezada, uma vez que estas se podem apresentar em aproximadamente 5% dos casos^{5,13}.

Em relação aos aspetos histológicos, o revestimento dérmico do TCG é constituído por uma camada de epitélio de revestimento pavimentoso estratificado demonstrando áreas de acantose, sem a presença de atipias celulares^{2-4,7,11,14,15}. A hiperplasia pseudoepiteliomatosa, ausente nos casos aqui descritos, parece estar presente em pelo menos 10% dos tumores⁵. Essa característica, muitas vezes, mimetiza uma invasão proliferativa das células epiteliais do carcinoma

espinocelular, podendo conduzir a um diagnóstico patológico equivocado e, em consequência, a uma conduta terapêutica desnecessária e não resolutive. O patologista, portanto, deve estar atento a esse tipo de variação, principalmente no caso de biópsias incisórias¹⁸.

O TCG é formado por uma proliferação de células poligonais, de citoplasma amplo, contendo material eosinofílico-granuloso, com núcleo pequeno e excêntrico, de forma vesicular e fortemente basofílico^{2-4,7,11,14,15,19}. A baixa atividade mitótica e a ausência de pleomorfismo são marcas preponderantes nessas células^{7,19}. A proliferação tumoral apresenta, assim como nos casos em estudo, um padrão pseudoinvasivo, ou seja, as células infiltram-se no tecido conjuntivo local e entremeiam as fibras musculares sem, contudo, se expandir^{4,20}. A invasão perineural também é um achado histológico comum dessa lesão. Lençóis, ninhos e cordões são outras formas comuns dessa proliferação^{7,8}. A presença de grânulos citoplasmáticos, característica destes tumores, pode ser realçada através da coloração de PAS, assim como foi observado nos presentes relatos. Além disso, o método histoquímico do TM é eficaz quando se objetiva avaliar a disposição do tecido conjuntivo fibroso entre as células neoplásicas e se deseja descartar a presença de um tumor de células musculares, como o leiomioma.

Embora extremamente rara, a possibilidade de malignização do TCG não pode ser menosprezada. Para isso, alguns critérios histológicos devem ser observados, como a presença de necrose, de células alongadas e delgadas, de núcleos vesiculares com grandes nucléolos, o aumento do

número de mitoses, o aumento da razão núcleo-citoplasma e o pleomorfismo. Na presença de 3 ou mais destas características, o neoplasma deve ser classificado como maligno²¹. Em nenhum dos casos aqui apresentados, entretanto, foram observadas estas alterações.

As reações imuno-histoquímicas são decisivas no diagnóstico definitivo do TCG. A marcação positiva das células tumorais com a proteína S-100 é fundamental para a definição da origem neural da lesão. S-100 é uma proteína nuclear, de baixo peso molecular, que regula diversos processos intracelulares, como o crescimento celular, motilidade, regulação do ciclo celular, transcrição e diferenciação²². Além disso, estudos ainda mostram uma forte positividade das células tumorais para outras proteínas, tais como a vimentina, a enolase neurônio-específica, a CD-68 (proteína de membrana altamente glicosada) e a PGP9.5 (proteína do gene humano)^{2-4,7,20}. De entre essas, a vimentina é usualmente incluída em um painel imuno-histoquímico primário juntamente com outras proteínas, como a própria S-100. A reação intensa para vimentina sem coexpressão de outras proteínas é fortemente sugestiva de tumores mesenquimais, como os sarcomas e linfomas²³.

Atualmente, alguns autores têm indicado a realização da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) como forma de diagnóstico do TCG, uma vez que este apresenta características citopatológicas distintas o suficiente para o identificar com esta técnica^{19,24,25}. Entretanto, para Fitzhugh et al.¹⁹, este método diagnóstico não é amplamente difundido e usado para lesões localizadas na língua, devido à alta sensibilidade da região e à falta de experiência dos profissionais em aspirar lesões na região oral. De qualquer forma, mesmo nos casos diagnosticados através da PAAF, a imuno-histoquímica com S-100 foi realizada para a confirmação da natureza da lesão.

Devido ao comportamento benigno do TCG, a conduta preconizada é a excisão cirúrgica conservadora. A recidiva do tumor é muito rara quando o mesmo se configura de forma solitária. Quando multifocal, um acompanhamento longitudinal é mandatório, pois, nesses casos, as recidivas são bem mais frequentes²⁶. Os casos aqui relatados não apresentaram histórico de recidiva; porém, o acompanhamento prolongado não pôde ser realizado, devido ao não retorno dos pacientes ao serviço de odontologia do referido hospital.

Conclusão

Apesar de incomum, o TCG é uma lesão que deve ser incluída no diagnóstico diferencial de lesões nodulares localizadas especialmente na língua. A imuno-histoquímica é decisiva no estabelecimento do diagnóstico definitivo desta entidade clínica.

Responsabilidades éticas

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos de seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes e que todos os pacientes incluídos no estudo receberam informações suficientes e deram o seu consentimento informado por escrito para participar nesse estudo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

BIBLIOGRAFIA

1. Abrikossoff A. Über Myome ausgehend von der quergestreifter willkürlichen Musculature. *Virchows Arch A Pathol Anat.* 1926;260:215-33.
2. Haikal F, Maceira J, Dias E, Ramos-E-Silva M. Histogenesis of Abrikossoff tumour of the oral cavity. *Int J Dent Hyg.* 2010;8:53-62.
3. Rejas RAG, Campos MS, Cortes ARG, Pinto DS, de Sousa SCOM. The neural histogenetic origin of the oral granular cell tumor: an immunohistochemical evidence. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16:e6-10.
4. Vered M, Carpenter WM, Buchner A. Granular cell tumor of the oral cavity: updated immunohistochemical profile. *J Oral Pathol Med.* 2009;38:150-9.
5. Lack EE, Worsham GF, Callihan MD, Crawford BE, Klappenbach S, Rowden G, et al. Granular cell tumor. A clinicopathologic study of 110 patients. *J Surg Oncol.* 1980;13:301-16.
6. Nagaraj PB, Ongole R, Bhujanga-Rao BR. Granular cell tumor of the tongue in a 6-year-old girl. A case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11:E162-4.
7. Eguia A, Uribarri A, Gay-Escoda C, Crovetto MA, R.Martínez-Conde R, Aguirre JM. Granular cell tumor: report of 8 intraoral cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11:E425-8.
8. Sargenti-Neto S, Brazão-Silva MT, Do Nascimento Souza KC, De Faria PR, Durighetto-Júnior AF, Loyola AM, et al. Multicentric granular cell tumor: report of a patient with oral and cutaneous lesions. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2009;47:62-4.
9. Tomson N, Abdullah A, Tan CY. Multiple granular cell tumors in a child with growth retardation Report of a case and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2006;45:1358-61.
10. 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.
11. Worsaae N, Schwartz O, Pindborg JJ. Follow-up study of 14 oral granular cell tumors. *Int J Oral Surg.* 1979;8:133-9.
12. Ordóñez NG, Mackay B. Granular cell tumor: a review of the pathology and histogenesis. *Ultrastruct Pathol.* 1999;23:207-22.
13. Billeret Lebranchu V. Granular cell tumor Epidemiology of 263 cases. *Arch Anat Cytol Pathol.* 1999;47:26-30.
14. López-Jornet P. Granular cell tumor of the tongue. *N Y State Dent J.* 2008;74:71-2.
15. Andrade ES, Filho JR, Rocha NS, Neto IC, Camargo IB. Isolated intra-oral granular cell tumor: report of two cases and review of the literature. *Acta Odontol Latinoam.* 2010;23:99-104.
16. Martins-Filho PRS, Santos TS, Andrade ESS, Da Silva LCF, Piva MR. Tumores de nervios periféricos de la cavidad bucal - estudio epidemiológico. *Acta Odontol Venez.* 2011;49:1-8.
17. Brasileiro BF, Martins-Filho PRS, Piva MR, da Silva LCF, Nonaka CFW, Miguel MCC. Myofibroma of the oral cavity: a rare spindle cell neoplasm. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;15:e596-600.
18. De Melo AUC, Ribeiro CF, Santos TS, Oliveira-Neto A, Araújo FEN, Albuquerque-Júnior RLC. A utilização de técnicas

- incorretas de biopsia pode aumentar a complexidade do diagnóstico diferencial de lesões orais. *Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac.* 2011;52:212-6.
19. Fitzhugh VA, Maniar KP, Gurudutt VV, Rivera M, Chen H, Wu M. Fine-needle aspiration biopsy of granular cell tumor of the tongue: a technique for the aspiration of oral lesions. *Diagn Cytopathol.* 2009;37:839-42.
 20. Chrysomali E, Nikitakis NG, Tosios K, Sauk JJ, Papanicolaou SI. Immunohistochemical evaluation of cell proliferation antigen Ki-67 and apoptosis-related proteins Bcl-2 and caspase-3 in oral granular cell tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;96:566-72.
 21. Fanburg-Smith J, Meis-Kindblom J, Fante R, Kindblom LG. Malignant granular cell tumor of soft tissue: diagnostic criteria and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:779-94.
 22. Jordan RC, Regezi JA. Oral spindle cell neoplasms: a review of 307 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;95:717-24.
 23. Osborn M. Intermediate filaments as histologic markers: an overview. *J Invest Dermatol.* 1983;81:104s-9s.
 24. Mallik MK, Das DK, Francis IM, Al-Abdulghani R, Pathan SK, Sheikh ZA, et al. Fine needle aspiration cytology diagnosis of a cutaneous granular cell tumor in a 7-year-old child. A case report. *Acta Cytol.* 2001;45:263-6.
 25. Liu K, Madden JF, Olatidoye BA, Dodd LG. Features of benign granular cell tumor on fine needle aspiration. *Acta Cytol.* 1999;43:552-7.
 26. Bomfim LE, Alves Fde A, De Almeida OP, Kowalski LP, Perez DE. Multiple granular cell tumors of the tongue and parotid gland. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107:e10-3.