



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BACHARELADO EM ODONTOLOGIA**

HELBERT HENRIQUE ROCHA ARAGÃO

**TUMOR DE CÉLULAS GRANULARES ORAL: UM ESTUDO
CLINICOPATOLÓGICO MULTI-INSTITUCIONAL**

**CAMPINA GRANDE - PB
2023**

HELBERT HENRIQUE ROCHA ARAGÃO

**TUMOR DE CÉLULAS GRANULARES ORAL: UM ESTUDO
CLINICOPATOLÓGICO MULTI-INSTITUCIONAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Odontologia da
Universidade Estadual da Paraíba – Campus I,
como requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Odontologia.

Área de concentração: Diagnóstico Oral

Orientador: Prof. Dr. John Lennon Silva Cunha

**CAMPINA GRANDE - PB
2023**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

A659t Aragão, Helbert Henrique Rocha.
Tumor de células granulares oral [manuscrito] : um estudo clinicopatológico multi-institucional / Helbert Henrique Rocha Aragão. - 2023.
45 p. : il. colorido.

Digitado.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2023.
"Orientação : Prof. Dr. John Lennon Silva Cunha , Departamento de Odontologia - CCBS. "

1. Neoplasias. 2. Imunoistoquímica. 3. Histopatologia. I.
Título

21. ed. CDD 617.6

HELBERT HENRIQUE ROCHA ARAGÃO


TUMOR DE CÉLULAS GRANULARES ORAL: UM ESTUDO CLINICOPATOLÓGICO
MULTI-INSTITUCIONAL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Odontologia da
Universidade Estadual da Paraíba – Campus I,
como requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Odontologia.

Área de concentração: Diagnóstico Oral

Aprovada em: 20/11/2023.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. John Lennon Silva Cunha (Orientador)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dr. Cassiano Francisco Weege Nonaka
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Profa. Dra. Pollianna Muniz Alves
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

AGRADECIMENTOS

À Deus por ter me sustentado nos momentos de incertezas e me encorajado para concluir mais essa etapa da minha vida.

Aos meus pais Henrique e Célia os meus maiores incentivadores e alicerce nos momentos de dificuldade. Espero honrá-los e retribuí-los por todo ensinamento, cuidado e privilégios que me concederam até aqui.

Ao meu orientador Prof. Dr. John Lennon Silva Cunha pelo incentivo e direcionamento imprescindíveis durante a realização deste trabalho. Minha admiração ao ser humano e profissional que és. Sua dedicação e fascínio pela patologia e pesquisa me inspiram.

Ao Prof. Dr. Cassiano Francisco Weege Nonaka e a Profa. Dra. Polliana Muniz Alves, por aceitarem o convite para compor a minha banca examinadora, e por se fazerem presentes na finalização deste ciclo acadêmico.

Aos meus irmãos Herbert e Cynthia por sempre torcerem e vibrarem comigo a cada vitória. Agradeço todo carinho e apoio.

À minha dupla Kylvia pelos puxões de orelha, risadas, conversas e apoio indispensável nas dificuldades diárias que enfrentamos.

Aos meus queridos amigos, representados aqui por Antônio, Sarah, Gabrielli, Talytha e Ana Beatriz. Sou grato pela amizade que construímos e da importância que cada um possui durante toda minha trajetória, que foi muito além da odontologia. Guardarei com muito carinho cada palavra e momentos que vivenciamos.

Aos funcionários e professores do Departamento de Odontologia da UEPB Campus I, pelos ensinamentos que ultrapassam o âmbito profissional, e acadêmico que ensinam a odontologia humanizada aos alunos.

“Porque nós ficamos mais autênticos quanto mais nós nos parecemos com o que sonhamos que somos.” (Pedro Almodóvar)

RESUMO

O Tumor de Células Granulares (TCG) é uma neoplasia benigna rara na cavidade oral. Sua ocorrência pouco frequente e semelhança com outras lesões orais mais comuns frequentemente levam ao seu esquecimento durante o diagnóstico inicial. Por isso, compreender a prevalência, características clínicas e patológicas desses tumores é crucial para um diagnóstico preciso e um manejo adequado dessas lesões. Nesta pesquisa, foram analisados os principais dados clinicopatológicos de TCGs intraorais diagnosticados em cinco centros de diagnóstico oral no Brasil e um na Argentina. Todos os casos diagnosticados como TCGs foram recuperados e os dados clínicos e histopatológicos foram coletados e avaliados. Apenas casos positivos para proteína S-100 foram incluídos, totalizando 61 casos. Desses, 45 ocorreram em mulheres (73,7%) e 16 em homens (26,2%), resultando em uma proporção de 2,8 mulheres para cada homem, com uma idade média de $35,3 \pm 16,9$ anos. Os pacientes eram em sua maioria caucasianos ($n = 20$; 51,2%). A maioria dos casos ocorreu em língua ($n = 49$; 81,6%) como pápulas ou nódulos assintomáticos ($n = 50$; 89,2%), de consistência firme ($n = 41$; 77,3%), superfície lisa ($n = 34$; 75,6%), apresentando coloração semelhante à mucosa ($n = 25$; 45,4%) ou amarelada ($n = 11$; 20,0%) e tamanhos variando de 0,2 a 3,0 cm (média de $1,40 \pm 0,75$ cm). A maioria dos pacientes (52 indivíduos, representando 85,2% do total) foram tratados por excisão cirúrgica conservadora (biópsia excisional). Em relação às margens cirúrgicas, foi constatado que estavam livres do tumor na grande maioria dos casos ($n = 55$; 93,2%). Morfologicamente, a maioria dos TCGs foi caracterizada por uma proliferação mal delimitada ($n = 37$; 62,7%) de células redondas a poligonais, em contato direto com o epitélio oral ($n = 47$; 79,7%), exibindo citoplasma granular eosinofílico característico. Corpúsculos pústulo-ovoides de Milian foram identificados em todas as lesões ($n = 61$; 100%). O aprisionamento de músculo estriado esquelético ($n = 44$; 72,1%) e fibras nervosas ($n = 42$; 68,9%) foram achados recorrentes. As membranas das células foram predominantemente indistintas conferindo aspecto sincicial à lesão ($n = 54$; 88,5%). A hiperplasia pseudoepiteliomatosa do epitélio oral foi observada em 23 casos (39,0%). Em apenas 27,7% dos casos ($n = 13$) houve concordância entre o diagnóstico clínico e histopatológico. As características clínicas e histopatológicas dos TCGs foram consistentes com as descritas em estudos anteriores. Em geral, essas lesões apresentam predileção pela região lateral da língua de mulheres adultas. É fundamental considerar os TCGs no diagnóstico diferencial de pápulas e nódulos amarelos/normocrômicos na cavidade oral. A avaliação histopatológica é fundamental para o diagnóstico definitivo e o prognóstico é excelente. Entre os 16 casos

(26,2%) para os quais tivemos informações de acompanhamento, não foram registradas recidivas.

Palavras-chave: neoplasias; imunoistoquímica; histopatologia.

ABSTRACT

Granular Cell Tumor (GCT) is a rare benign neoplasm in the oral cavity. Its infrequent occurrence and similarity to other more common oral lesions often lead to its oversight during the initial diagnosis. Therefore, understanding the prevalence, clinical characteristics, and pathological features of these tumors is crucial for accurate diagnosis and proper management of these lesions. In this study, the main clinicopathological data of intraoral GCTs diagnosed in five oral diagnostic centers in Brazil and one in Argentina were analyzed. All cases diagnosed as GCTs were retrieved, and clinical and histopathological data were collected and evaluated. Only cases positive for S-100 protein were included, totaling 61 cases. Among these, 45 occurred in females (73.7%) and 16 in males (26.2%), resulting in a ratio of 2.8 women to every man, with a mean age of 35.3 ± 16.9 years. The patients were mostly Caucasian ($n = 20$; 51.2%). Most cases occurred on the tongue ($n = 49$; 81.6%) as asymptomatic papules or nodules ($n = 50$; 89.2%), with firm consistency ($n = 41$; 77.3%), smooth surface ($n = 34$; 75.6%), exhibiting a color similar to the mucosa ($n = 25$; 45.4%) or yellowish ($n = 11$; 20.0%), and sizes ranging from 0.2 to 3.0 cm (mean of 1.40 ± 0.75 cm). The majority of patients (52 individuals, representing 85.2% of the total) were treated by conservative surgical excision (excisional biopsy). Regarding surgical margins, it was found that they were free of the tumor in the vast majority of cases ($n = 55$; 93.2%). Morphologically, most GCTs were characterized by poorly delimited proliferation ($n = 37$; 62.7%) of round to polygonal cells, in direct contact with the oral epithelium ($n = 47$; 79.7%), exhibiting characteristic eosinophilic granular cytoplasm. Pustulo-ovoid bodies of Milian were identified in all lesions ($n = 61$; 100%). Entrapment of skeletal striated muscle ($n = 44$; 72.1%) and nerve fibers ($n = 42$; 68.9%) were recurring findings. The cell membranes were predominantly indistinct, giving a syncytial appearance to the lesion ($n = 54$; 88.5%). Pseudoepitheliomatous hyperplasia of the oral epithelium was observed in 23 cases (39.0%). Only 27.7% of cases ($n = 13$) showed agreement between clinical and histopathological diagnosis. The clinical and histopathological characteristics of GCTs were consistent with those described in previous studies. Overall, these lesions have a predilection for the lateral region of the tongue in adult women. It is crucial to consider GCTs in the differential diagnosis of yellow/normochromic papules and nodules in the oral cavity. Histopathological evaluation is essential for definitive diagnosis, and the prognosis is excellent. Among the 16 cases (26.2%) for which we had follow-up information, no recurrences were reported.

Keywords: neoplasms; immunohistochemistry; histopathology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Aspectos clínicos dos tumores de células granulares.....	18
Figura 2 – Aspectos macroscópicos dos tumores de células granulares.	19
Figuras 3,4,5 e 6 – Aspectos histopatológicos do tumor de células granulares.....	20,21, 22 e 23
Figura 7 – Aspectos imuno-histoquímicos dos tumores de células granulares.....	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais dados clínicos e demográficos dos 61 casos de tumores de células granulares avaliados na presente série.....	25
Tabela 2 - Aspectos histopatológicos dos 61 casos de tumores de células granulares avaliados na presente série.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEC	Carcinoma espinocelular
HPE	Hiperplasia pseudoepiteliomatosa
NSE	Enolase neuronal específica
OMS	Organização mundial da saúde
SMA	Actina de músculo liso
TCG	Tumor de células granulares

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	METODOLOGIA	15
2.1	Centros participantes	15
2.2	Estudo clinicopatológico	15
2.3	Imuno-histoquímica	16
2.4	Análise	16
2.5	Considerações éticas	16
3	RESULTADOS	17
3.1	Características clínicas	17
3.2	Características histopatológicas	18
3.3	Aspectos imuno-histoquímicos	18
4	DISCUSSÃO	30
5	CONCLUSÃO	38
	REFERÊNCIAS	39
	ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	44

1 INTRODUÇÃO

O tumor de células granulares (TCG) é uma neoplasia benigna rara, descrito inicialmente por Weber e Virchow (1854) e posteriormente denominado por Abrikossoff (1926) de “mioblastoma de células granulares” por sua semelhança histológica com o músculo estriado esquelético. Ao longo dos anos foram propostas várias teorias sobre a histogênese do TCG. Atualmente, em decorrência da microscopia eletrônica demonstrar a presença de estruturas axonais e de estudos imunohistoquímicos evidenciarem positividade para marcadores neurais como a proteína S100, SOX10 e enolase neuronal específica (NSE), acredita-se que seu desenvolvimento esteja fortemente ligado às células de Schwann (Rogala *et al.*, 2022; Granada, 2022).

O TCG pode afetar variados órgãos e regiões do corpo, sendo mais frequentemente encontrado na região de cabeça e pescoço, que corresponde a cerca de 50% de todos os locais acometidos pelo tumor. Destes, 70% das lesões localizam-se intraoralmente com predominância em região dorsal de língua, mas também foram relatados casos em mucosa jugal, palato duro, lábio, gengiva, úvula e glândula parótida (Barca *et al.*, 2020 ; Roncada *et al.*, 2015; Rogala *et al.*, 2022). O TCG pode acometer uma ampla faixa etária e ambos os sexos, mas classicamente é encontrado em mulheres entre a quarta e sexta década de vida (Barca *et al.*, 2020; Dive *et al.*, 2013 ; Neelon; Lannan; Childs, 2023).

Clinicamente, apresentam-se como lesões nodulares, sésseis, de coloração rósea ou amarelada e assintomáticas. As lesões costumam ser bem delimitadas, geralmente com 2 cm ou menos, envolvendo tecidos submucosos (Bagchi *et al.*, 2021; An *et al.*, 2015; Lee; Hong, 2023). Em geral se apresentam como nódulos solitários, no entanto, há relatos na literatura de lesões múltiplas, especialmente relacionadas a condições sindrômicas como síndrome de Noonan, síndrome LEOPARD e síndrome da neurofibromatose tipo I (Serpa *et al.*, 2016; Neelon; Lannan; Childs, 2023). Esses aspectos clínicos também podem ser encontrados em outros tumores mesenquimais benignos, a exemplo dos fibromas, lipomas, adenomas pleomórficos de glândulas salivares menores, neurofibromas, neuromas traumáticos ou schwannomas (Goel; Goel, 2017; Ferraz *et al.*, 2020). Devido à semelhança clínica com diversas outras lesões que acometem a cavidade oral e sua raridade, os TCGs costumam ser esquecidos no diagnóstico diferencial de lesões nodulares normocrômicas e amareladas da cavidade oral.

Histopatologicamente, o TCG exhibe proliferação relativamente circunscrita de células redondas e/ou ovais com citoplasma granular abundante. Além dessas características, em até

50% dos casos de TCGs o epitélio sobrejacente apresenta hiperplasia pseudoepiteliomatosa (HPE) (Chang *et al.*, 2021). Fator esse que, quando associado a uma biópsia insatisfatória, pode levar a um diagnóstico errôneo de carcinoma espinocelular (CEC) (Chang *et al.*, 2021; Ortiz-Hidalgo; Frías-Soria, 2018; Schafer; Glass, 2019). A excisão cirúrgica conservadora é o tratamento de escolha para o TCG, e o prognóstico é excelente.

Apesar de diversos casos isolados e séries de casos terem sido publicados na literatura (Serpa *et al.*, 2016; Touboti *et al.*, 2017; Viani *et al.*, 2020; Mobarki *et al.*, 2020; Chang *et al.*, 2021; Marcoval *et al.*, 2021) estudos multicêntricos com amostras representativas são escassos (Mendoza *et al.*, 2020). Portanto, o objetivo desse estudo é fornecer uma análise detalhada das características clinicopatológicas de 61 casos de TCGs intraorais, representando a maior série relatada até o momento. Além disso, oferecemos uma discussão crítica enfatizando a etiopatogenia, as características clínicas, histopatológicas e imunoistoquímicas dessas lesões orais incomuns.

2 METODOLOGIA

2.1 Centros participantes

Trata-se de um estudo clinicopatológico retrospectivo multi-institucional realizado em colaboração com seis diferentes serviços de diagnóstico oral: Universidade de Fortaleza (Unifor), Fortaleza, CE; Universidade Tiradentes (UNIT), Aracaju, SE; Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ; Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, PB; Universidade Nacional de Córdoba (UNC), Córdoba, Argentina; e Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO.

2.2 Estudo clinicopatológico

Todos os casos previamente diagnosticados como TCGs foram recuperados dos arquivos dos centros participantes e informações referentes a sexo, idade do paciente, etnia, localização anatômica, cor, superfície, consistência, sintomatologia, tamanho, tratamento realizado, diagnóstico clínico, recorrência e período de acompanhamento (quando disponível) foram obtidos dos laudos histopatológicos e prontuários clínicos. Apenas casos apresentando positividade imuno-histoquímica para proteína S-100 foram incluídos no presente estudo.

Secções histológicas de 5 µm coradas com hematoxilina e eosina foram obtidas de cada caso, e as características morfológicas das lesões foram reavaliadas por dois examinadores (HHRA e JLSC). Apenas tumores que atenderam aos critérios diagnósticos usados pela 5ª Edição da Classificação de Tumores de Cabeça e Pescoço da OMS (Jo V. M.; Demicco E. G., 2022) foram incluídos no presente estudo.

Os seguintes parâmetros morfológicos foram avaliados: Arquitetura do revestimento do epitélio oral (presença de hiperplasia pseudoepiteliomatosa (HPE), HPE florida, atrofia, hiperqueratose, acantose e ulceração); Relação da lesão com o revestimento do epitélio oral (contato direto com ele ou separado dele por uma faixa de tecido conjuntivo); Padrão arquitetural das lesões (nódulo circunscrito, nódulo mal circunscrito, infiltrativo ou encapsulado); No padrão infiltrativo, as células granulares parecem infiltrar ou "invadir" entre as fibras musculares a uma distância considerável, podendo ser observados nódulos satélites distantes da periferia da lesão principal; Morfologia celular (células redondas, poligonais e/ou fusiformes); Granularidade citoplasmática (grossa ou fina); Membrana citoplasmática das células granulares (proeminente ou indistinta); Margem cirúrgica (livre de tumor, envolvido por tumor ou não avaliado devido a lesão ser diagnosticada por meio de biópsia incisional); Infiltrado inflamatório (presença de linfócitos, histiócitos, eosinófilos, plasmócitos e/ou

neutrófilos no componente tumoral); Agregado linfocitário focal. Outros achados como corpúsculos pústulo-ovóides de Milian, hemorragia, invasão vascular, invasão perineural, áreas de hialinização, calcificações, pleomorfismo nuclear, presença de núcleos vesiculares com nucléolos proeminentes, multinucleação, atividade mitótica, alta razão núcleo-citoplasma e necrose também foram avaliados (Vered M.; Carpenter W.M.; Buchner A., 2009).

2.3 Imuno-histoquímica

Lâminas de reações imuno-histoquímicas arquivadas foram recuperadas e revisadas (quando disponíveis). Nos casos em que as colorações imuno-histoquímicas para a proteína S-100 não estavam disponíveis no arquivo ou não eram interpretáveis, reações imuno-histoquímicas adicionais foram realizadas com secções de tecido de 3 µm em lâminas silanizadas, utilizando protocolos padrão para o anticorpo S-100 (policlonal, diluição 1:10.000, Dako).

2.4 Análise

Análises descritivas e quantitativas dos dados foram realizadas utilizando o Statistical Package for the Social Sciences for Windows 20.0 (SPSS, Inc). As variáveis contínuas foram expressas como valores de média, mediana e desvio padrão. As variáveis categóricas foram expressas como número absoluto de casos e valores percentuais. O teste qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram utilizados para avaliar a associação entre características clínicas e histopatológicas, adotando valor $P < 0,05$ e intervalo de confiança de 95%.

2.5 Considerações éticas

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual da Paraíba, conforme parecer nº 6.434.355 e CAAE: 74834123.5.0000.5187 (ANEXO A).

3 RESULTADOS

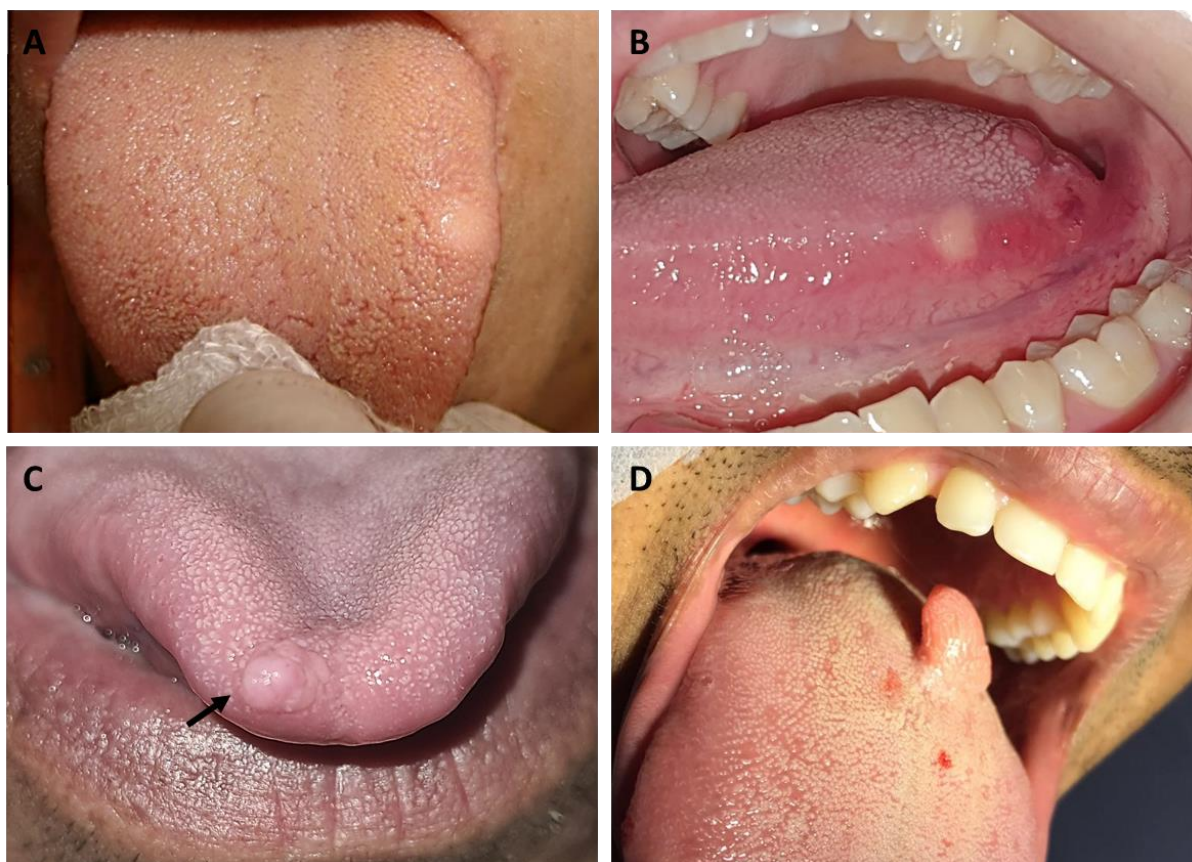
3.1 Características clínicas

Os dados demográficos e clínicos foram resumidos na **Tabela 1**. Do total de 61 casos avaliados, 45 (73,8%) ocorreram em mulheres e 16 (26,2%) em homens, resultando em uma proporção mulher-homem de 2,8:1. A média de idade dos pacientes foi de $35,3 \pm 16,9$ anos, com idades variando de 7 a 77 anos. Pacientes na terceira ($n = 14$; 23,3%) e quarta ($n = 11$; 18,3%) décadas de vida foram os mais acometidos, com a maioria sendo de origem caucasiana ($n = 20$; 51,2%). A ocorrência em crianças foi incomum, com apenas dois casos (3,3%) registrados em pacientes com menos de 10 anos. A localização mais comum das lesões foi na língua ($n = 49$; 81,6%), com destaque para superfície lateral ($n = 25$; 41,7%), seguida pelos lábios ($n = 8$; 13,2%). Locais anatômicos menos frequentes incluíram o assoalho bucal ($n = 1$; 1,6%), mucosa jugal ($n = 1$; 1,6%) e região retromolar ($n = 1$; 1,6%). Um caso incomum envolveu uma apresentação simultânea com CEC na língua.

Clinicamente, a maioria dos TCGs apareceram como pápulas ou nódulos sésseis bem definidos, de superfície lisa ($n = 34$; 75,6%), com tamanhos variando de 0,2 a 3,0 cm (média de $1,40 \pm 0,75$ cm) e consistência firme ($n = 41$; 77,3%). A cor predominante foi normocrômica ($n = 25$; 45,4%) ou amarelada ($n = 11$; 20,0%) (**Figura 1**). A maioria dos casos foi assintomática ($n = 50$; 89,2%); no entanto, alguns pacientes ($n = 6$; 10,7%) relataram sensação de queimação e dor leve. O período de evolução variou de 2 semanas a 5 anos (média de $10,1 \pm 16,3$ meses). Não houve associação significativa entre características clínicas e demográficas ($P > 0,05$).

Em relação ao diagnóstico clínico, apenas 27,7% dos casos foram inicialmente diagnosticados como TCGs ($n = 13$). Outros diagnósticos presuntivos incluíram hiperplasia fibrosa, lipoma, papiloma escamoso, mucocele, sialolitíase, schwannoma, neoplasias de glândulas salivares, agregados linfóides, cistos dermóides e epidermóides, bem como CEC.

Com relação ao tratamento, a maioria dos pacientes ($n = 52$; 85,2%) foram submetidos à excisão cirúrgica conservadora (biópsia excisional). Dois casos ($n = 2$; 3,2%) foram diagnosticados por meio de biópsia incisiva e informações adicionais não estavam disponíveis. Em nove casos ($n = 9$; 14,7%) a modalidade de tratamento não foi especificada. Informações de acompanhamento estavam disponíveis para apenas 16 pacientes (26,2%), com um tempo acompanhamento clínico variando de 4 a 36 meses (média de 13,3 meses). Não houveram recorrências neste período.

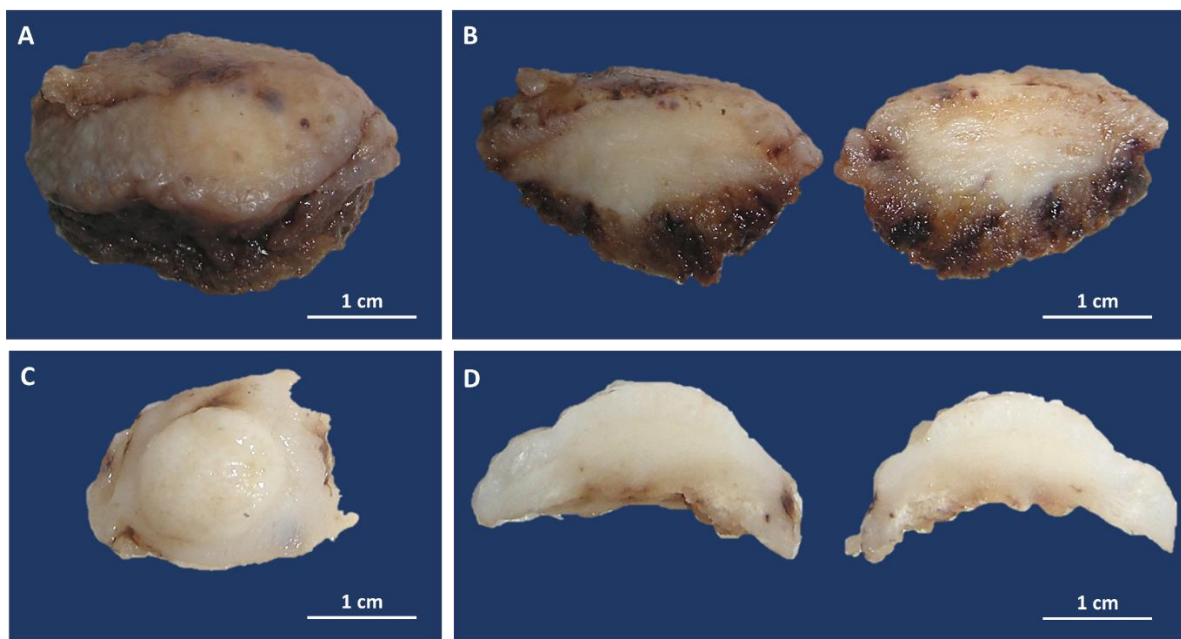


Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Figura 1 – Aspectos clínicos dos tumores de células granulares. Discreto nódulo amarelado em região de dorso (A) e borda de língua (B), respectivamente. (C) Pápula de cor semelhante à mucosa em região de ápice de língua. (D) Caso incomum de tumor de células granulares em região central do dorso de língua. Note um nódulo exofítico e pedunculado no terço médio do dorso da língua de cor semelhante a mucosa.

3.2 Características histopatológicas

No exame macroscópico, a maioria dos casos foi descrita como uma lesão sólida de tamanho pequeno e com contornos pouco definidos, exibindo variações de cor que iam de tonalidades acinzentadas a ligeiramente amareladas. Algumas áreas hemorrágicas de coloração marrom-acastanhada foram observadas na periferia de alguns dos espécimes. As características macroscópicas estão apresentadas na **figura 2**.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

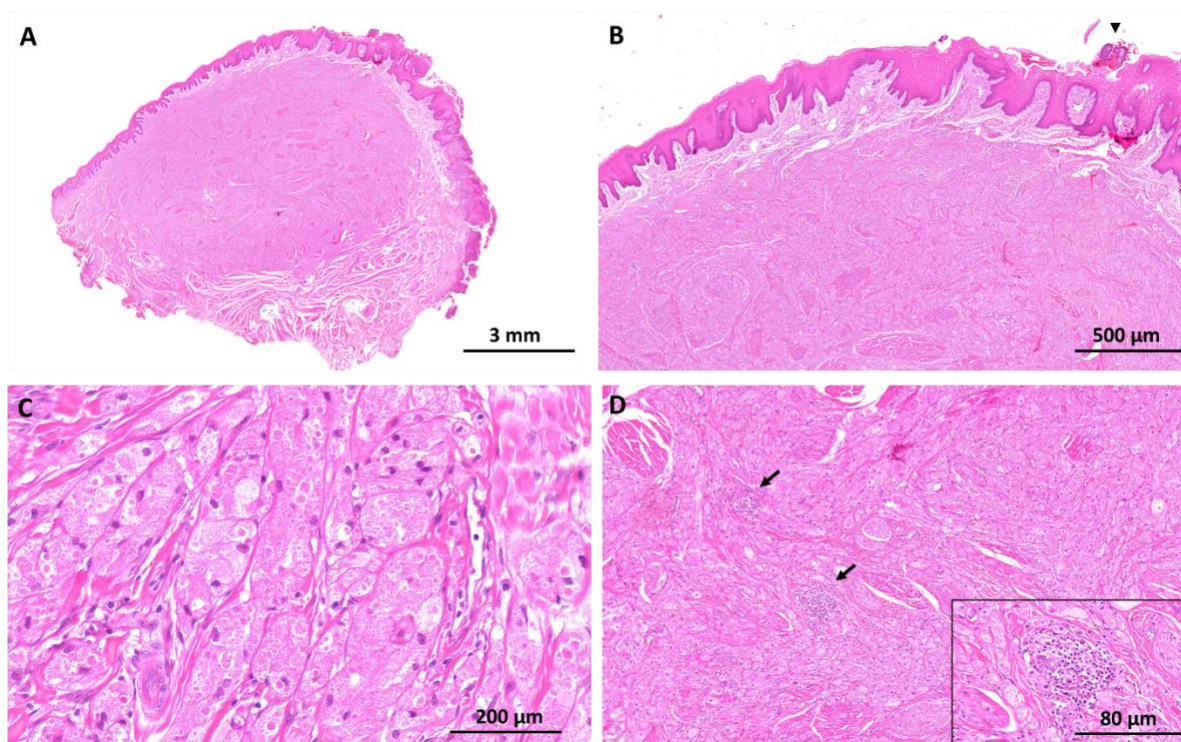
Figura 2 - Aspectos macroscópicos dos tumores de células granulares. (A) Tumor de células granulares de língua, apresentando-se como uma massa tecidual com superfície exibindo coloração variando de discretamente amarelada a marrom. (B) Superfície de corte revelando uma lesão submucosa com limites bem definidos, exibindo coloração variando de cinza a discretamente amarelada. (C-D) Espécime cirúrgico de tumor de células granulares de ápice de língua, exibindo (C) superfície rugosa e (D) superfície de corte lisa. Note que a lesão é mal definida em relação aos tecidos circunjacentes.

Morfologicamente, a maioria dos casos se apresentaram como lesões submucosas não encapsuladas e mal circunscritas ($n = 37$; 62,7%) compostas por uma proliferação de células grandes, com formato variando entre redondo e poligonal ($n = 61$; 100%), exibindo citoplasma granular eosinofílico e membranas celulares pouco visíveis conferindo um aspecto sincicial à lesão ($n = 54$; 88,5%). As células apresentavam no seu citoplasma grânulos eosinofílicos característicos, juntamente com numerosos corpúsculos pústulo-ovoides de Milian ($n = 61$; 100%). As lesões frequentemente infiltravam e causavam aprisionamento de tecidos adjacentes, principalmente músculo estriado ($n = 44$; 72,1%) e fibras nervosas ($n = 42$; 68,9%). Observou-se um caso incomum de aprisionamento de tecido glandular salivar em meio ao componente tumoral ($n = 1$; 1,6%).

Em 23 casos (39,0%), foi observada HPE no epitélio da mucosa (**Figura 4**). Destes, 19 casos foram identificados em mulheres e 4 em homens, com predomínio notável pela língua ($n = 18$; 78,3%). Foi observada uma associação significativa entre o sexo feminino e a presença de HPE, assim como entre a existência desse achado e sua localização na língua ($P < 0,05$, Qui-quadrado).

Ocasionais linfócitos, mastócitos e eosinófilos dispersos foram observados na maioria dos casos (n = 50; 82,0%). Entretanto, aglomerados focais distintos de linfócitos foram identificados em apenas 12 casos (19,7%). Além disso, outros achados como extravasamento hemorrágico (n = 8; 13,1%) e áreas sutis de hialinização estromal (n = 9; 14,8%), foram observados em algumas lesões. Não foram identificadas invasões vasculares ou perineurais.

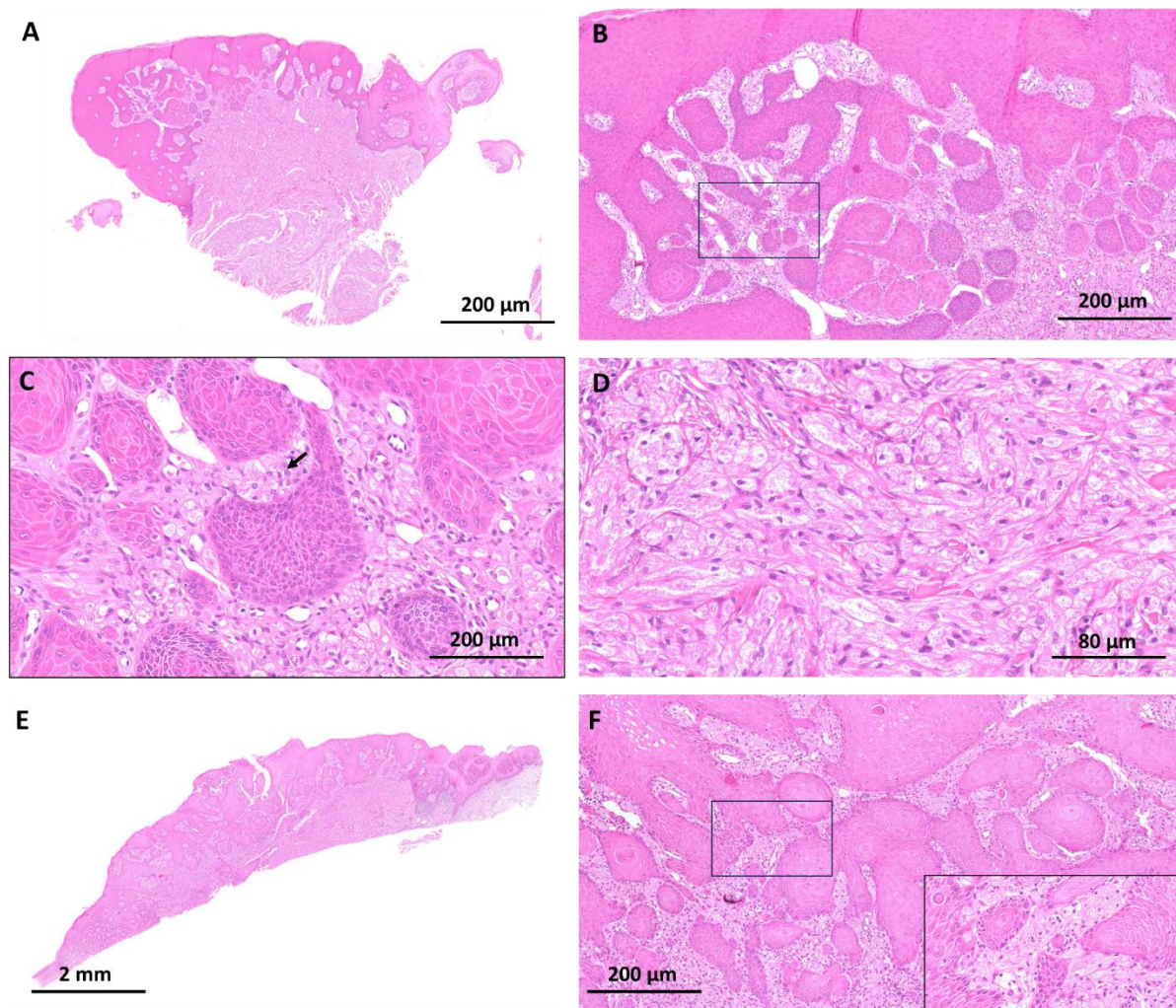
Em quatro lesões, áreas indicativas de necrose do tipo coagulativa apresentando células com aumento da eosinofilia, discreto pleomorfismo e picnose nuclear foram observados. No entanto, esses achados foram interpretados como possíveis áreas de infarto, provavelmente devido à fixação inadequada, uma vez que foram predominantemente observados nas regiões mais centrais das lesões. Portanto, não foram considerados como indicativos de agressividade. Os aspectos histopatológicos estão resumidos na **Tabela 2** e ilustrados nas **figuras 3, 4, 5 e 6**.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

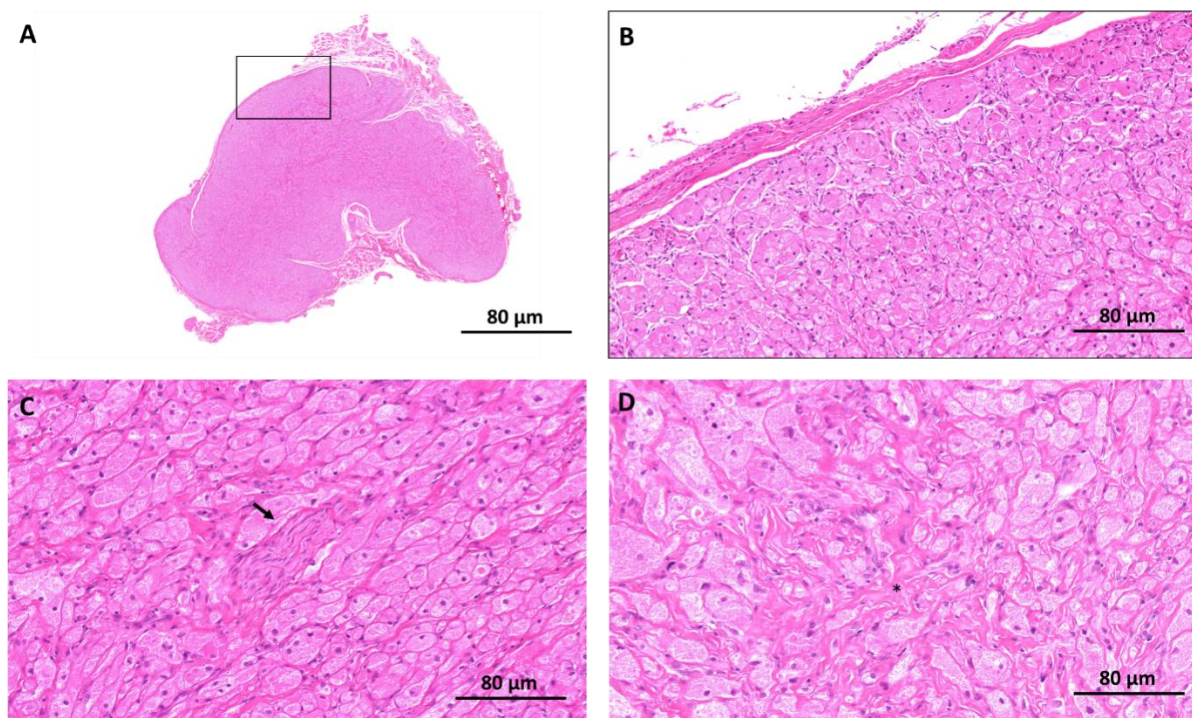
Figura 3 - Aspectos histopatológicos do tumor de células granulares. (A) Fotomicrografia panorâmica demonstrando uma proliferação tumoral bem delimitada em região submucosa. (B) Fotomicrografia revelando um epitélio escamoso estratificado levemente hiperplásico sobrejacente à lesão apresentando colônias bacterianas (ponta de seta). (C) Detalhe das células tumorais exibindo morfologia poligonal, citoplasma granular eosinofílico e núcleos vesiculares intercalados entre septos de tecido conjuntivo fibroso e ocasionais fibras musculares. Note que as membranas celulares são pouco visíveis, conferindo o aspecto sincicial da lesão. (D)

Em determinadas regiões observam-se áreas de agregados linfocitários em meio a lesão (setas) e a proximidade estreita do tumor com as fibras musculares esqueléticas adjacente (Hematoxilina e eosina).



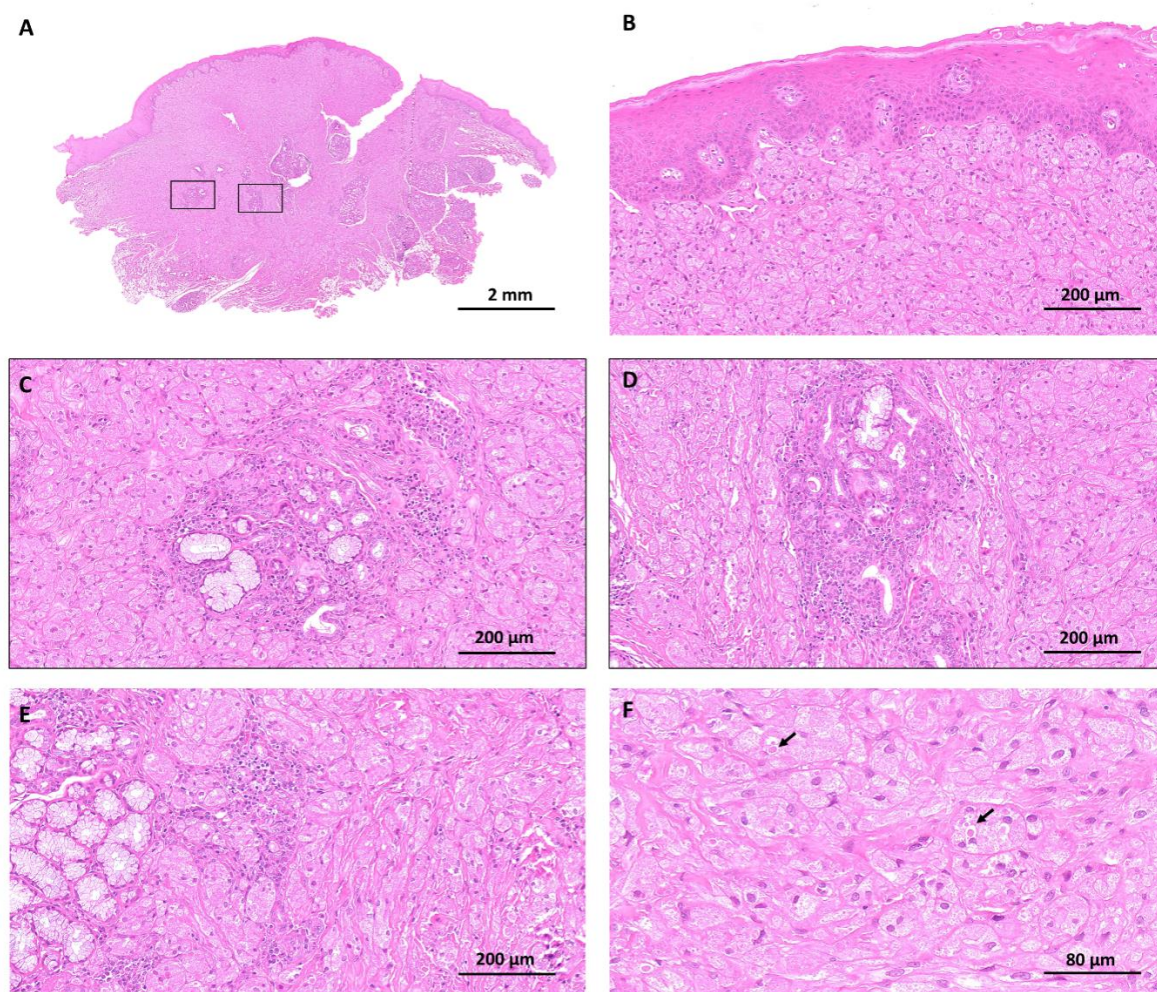
Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Figura 4- Aspectos histopatológicos do tumor de células granulares. (A) Fotomicrografia panorâmica mostrando lesão mal circunscrita e extensa HPE do tipo florida. (B e C) Visão em média e alta potência de ilhas de epitélio pavimentoso estratificado. Note numerosas células granulares em meio a proliferação escamosa (seta preta). (D) Detalhe das células granulares poligonais por entre feixes de tecido conjuntivo. (E) Fotomicrografia de biópsia incisional superficial revelando um tumor de células granulares com marcante HPE. (F) Note as numerosas ilhas de epitélio pavimentoso estratificado exibindo camadas concêntricas de queratinócitos, áreas focais de queratinização abortiva individual (disqueratose) e numerosas células granulares em meio a proliferação epitelial (Hematoxilina e eosina).



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Figura 5 – Aspectos histopatológicos do tumor de células granulares. (A) Fotomicrografia de um caso incomum completamente encapsulado por uma faixa de tecido. (B) Detalhe da fina cápsula de tecido conjuntivo envolvendo a lesão. (C e D) Detalhe das células tumorais exibindo granulação citoplasmática clássica, corpúsculos pústulo-ovoides de Milian e aprisionamento de feixe nervoso (seta). Observe que em algumas áreas o estroma apresenta um aspecto hialinizado (asterisco), em meio a proliferação de células tumorais, que exibem morfologiapoligonal e núcleos ovoides (Hematoxila e eosina).



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

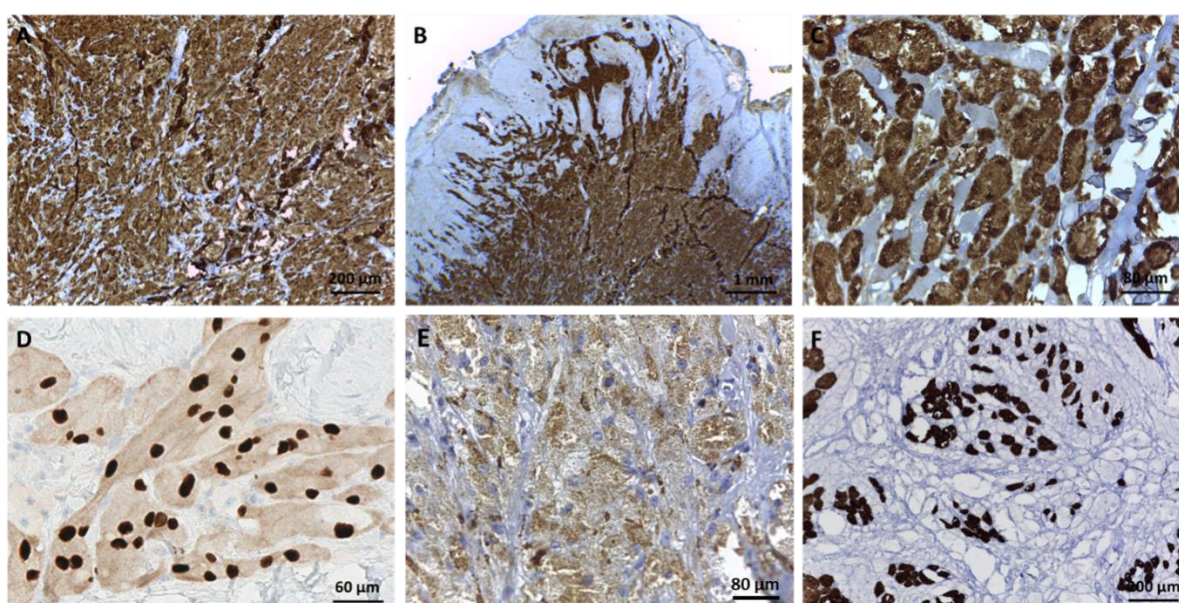
Figura 6 - Aspectos histopatológicos do tumor de células granulares. Caso incomum exibindo aprisionamento de glândulas salivares acessórias. (A) Fotomicrografia panorâmica mostrando lesão pouco circunscrita e infiltrativa causando aprisionamento de glândulas salivares menores. (B) Epitélio de revestimento mostrando acantose e íntima relação com a proliferação tumoral subjacente. (C, D e E) Detalhe do componente glandular aprisionado em íntimo contato com as células tumorais. Note discreto infiltrado inflamatório linfocitário na periferia dos ácinos e ductos das glândulas salivares. (F) Detalhe das células exibindo numerosos grânulos citoplasmáticos. Note a presença de glóbulos eosinofílicos circundados por um halo claro compatíveis com corpúsculos pustulo-ovóides de Milian (Hematoxilina e eosina).

3.3 Aspectos imuno-histoquímicos

Os marcadores imunohistoquímicos mais comumente empregados foram a proteína S-100, disponível em 24 casos (39,4%), seguido pelo CD68, disponível em 11 casos (18,0%), e a vimentina, realizada em 9 casos (14,7%). A reação imunohistoquímica para desmina estava disponível em apenas 6 casos (9,8%). Todos eles foram negativos para células granulares, em

contraste com a forte marcação citoplasmática observada nos feixes de fibras musculares esqueléticas frequentemente encontradas entre as células tumorais. SOX10 foi realizado em apenas 4 casos (6,5%), todos exibindo forte positividade nuclear nas células granulares.

Reações imuno-histoquímicas adicionais para a proteína S-100 foram realizadas em todos os tumores onde as reações imuno-histoquímicas não estavam disponíveis (n = 37), e todos eles mostraram forte positividade citoplasmática e nuclear para este marcador (60,6%). Os resultados das análises imuno-histoquímicas estão detalhados na **Figura 7**.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

Figura 7 - Aspectos imuno-histoquímicos dos tumores de células granulares. (A) Células granulares apresentando marcação forte e difusa para a vimentina. (B-C) Marcação intensa e difusa para proteína S-100 nas células granulares. (D) Forte marcação nuclear das células granulares para proteína SOX10. (E) Presença de grânulos intracitoplasmáticos exibindo positividade para o CD68 nas células granulares. (F) Feixes de fibras musculares esqueléticas demonstrando positividade para desmina. Note a ausência de imunorreatividade das células granulares no meio das fibras musculares (Imunohistoquímica).

Tabela 1 - Principais dados clínicos e demográficos dos 61 casos de tumores de células granulares avaliados na presente série.

Aspectos clínicos	Instituição												Total (n = 61)	
	UNIFOR (n = 22)		UFRJ (n = 26)		UEPB (n = 3)		UNIT (n = 2)		UNC (n = 3)		UFG (n=5)		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Sexo														
Feminino	16	72,7	18	69,2	3	100	1	50	3	100	4	80	45	73,8
Masculino	6	27,3	8	30,8	0	0	1	50	0	0	1	20	16	26,2
Razão F:M	2,6:1	-	2,25:1	-	03:00	-	01:01	-	03:00	-	04:01	-	2,8:1	-
Idade (anos)														
0 a 9	1	4,8	0	0	0	0	0	0	0	0	1	20	2	3,4
10 a 19	6	28,6	2	7,7	0	0	0	0	1	33,3	0	0	9	15
20 a 29	0	0	9	34,6	0	0	2	100	2	66,7	1	20	14	23,4
30 a 39	5	23,8	6	23,1	0	0	0	0	0	0	0	0	11	18,3
40 a 49	6	28,6	1	3,8	0	0	0	0	0	0	1	20	8	13,3
50 a 59	1	4,8	6	23,1	1	33,3	0	0	0	0	0	0	8	13,3
60 a 69	2	9,5	1	3,8	0	0	0	0	0	0	2	40	5	8,3
70 a 79	0	0	1	3,8	2	66,7	0	0	0	0	0	0	3	5
80 a 89	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NI	1	-	0	-	0	-	0	0	0	0	0	0	1	-
Média	33,10±17,41	-	37,27±15,92	-	57,66±12,42	-	24,0±1,41	-	19,33±8,32	-	38,8±24,61	-	35,33±16,98	-
Variação	7 - 64	-	16 - 77	-	50 - 72	-	23 - 25	-	10 - 26	-	7 a-- 62	-	7 - 77	-
Etnia														
Caucasiano	4	26,7	9	56,25	2	66,7	2	100	3	100	0	0	20	51,3
Pardo	8	53,3	1	6,25	1	33,3	0	0	0	-	0	0	10	25,7
Afrodescendente	3	20	6	37,5	0	0	0	0	0	-	0	0	9	23
NI	7	-	10	-	0	-	0	-	0	-	5	100	22	-
Localização														
Língua	14	63,6	23	88,5	3	100	2	100	2	66,7	5	100	49	81,6

Superfície lateral	7	33,3	11	42,3	2	66,7	0	0	2	66,7	3	60	25	41,7
Superfície ventral	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dorso	5	23,8	12	46,2	0	0	2	100	0	0	1	20	20	33,3
Ponta	2	9,5	0	0	1	33,3	0	0	0	0	0	0	3	5
Língua SOE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	20	1	1,6
Lábios	6	28,5	1	3,8	0	0	0	0	1	33,3	0	0	7	13,2
Lábio superior	4	19	1	3,8	0	0	0	0	0	0	0	0	5	8,3
Lábio inferior	2	9,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3,3
Mucosa labial	0	0	0	0	0	0	0	0	1	33,3	0	0	1	1,6
Assoalho bucal	-	-	1	3,8	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1,6
Mucosa jugal	0	0	1	3,8	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,6
Região retromolar	1	4,8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,6
NE	1	4,8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	-
Cor														
Normocrômica	4	25	19	73,1	1	33,3	0	0	0	0	1	20	25	45,4
Amarelado	1	6,3	4	15,4	2	66,7	2	100	0	0	2	40	11	20
Rosa	5	31,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	9
Branca	5	31,3	2	7,7	0	0	0	0	0	0	2	40	9	16,3
Branca/Amarelado	0	0	0	0	0	0	0	0	3	100	0	0	3	5,4
Vermelha	1	6,3	1	3,8	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3,6
NI	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	-
Superfície														
Lisa	5	55,6	21	80,8	3	100	2	100	3	100	0	0	34	75,6
Rugosa	1	11,1	3	11,5	0	0	0	0	0	0	0	0	4	8,9
Ulcerada	1	11,1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	100	3	6,7
Papilar	0	0	2	7,7	0	0	0	0	0	0	0	0	2	4,4
Verrucosa	1	11,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2,2
Irregular	1	11,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2,2
NI	13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	16	-

Consistência														
Firme	8	40	26	100	3	100	1	100	3	100	0	0	41	77,3
Dura	10	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	18,8
Macia	1	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,8
Flutuante	1	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,8
NI	2	-	0	-	0	-	1	-	0	-	5	100	8	-
Sintomatologia														
Assintomático	15	88,2	25	96,2	3	100	2	100	2	66,7	3	60	50	89,2
Sintomático	2	11,8	1	3,8	0	0	0	0	1	33,3	2	40	6	10,7
NI	5	-	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	5	8,9
Tamanho (cm)														
Até 1.0 cm	15	78,9	13	65	1	33,3	0	0	0	0	2	100	31	64,5
> 1.0 cm	4	21,1	7	35	2	66,7	1	100	3	100	0	0	17	35,4
Média	1,05±0,49	-	1,15±0,69	-	1,66±0,57	-	1,5	-	2,67±0,58	-	0,4±0,14	-	1,40±0,75	-
Variação	0,5 - 2,0	-	0,2 - 3,0	-	1,0- 2,0	-	-	-	2,0 - 3,0	-	0,3 - 0,5	-	0,2 - 3,0	-
NI	3	-	6	-	0	-	1	-	0	-	3	-	13	-
Tratamento														
Excisão cirúrgica (biópsia excisional)	15	100	26	100	3	100	2	100	3	100	3	100	52	85,2
NI	7	-	0	0	0	-	0	-	0	0	2	-	9	-
Concordância entre o diagnóstico clínico e histopatológico														
Não	14	77,8	10	55,6	3	100	2	100	2	66,7	3	100	34	72,3
Sim	4	22,2	8	44,4	0	0	0	0	1	33,3	0	0	13	27,7
NI	4	-	8	-	0	-	0	-	0	-	2	-	14	-

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

NI, não informado; SOE, sem outra especificação; NE, localização intraoral não especificada.

Tabela 2 - Aspectos histopatológicos dos 61 casos de tumores de células granulares avaliados na presente série.

Aspectos Histopatológicos	Instituição												Total (n = 61)	
	UNIFOR (n = 22)		UFRJ (n = 26)		UEPB (n = 3)		UNIT (n = 2)		UNC (n = 3)		UFG (n = 5)			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Arquitetura do epitélio oral														
Hiperplasia pseudoepiteliomatosa	9	45,0	10	38,5	2	66,7	0	0	0	0	2	40	23	39,0
Hiperqueratose	7	35,0	19	73,1	1	33,3	2	100	3	100	1	20	33	55,9
Áreas de acantose	19	95,0	21	80,8	3	100,0	2	100	3	100	3	60	51	86,4
Atrofia	1	5,0	11	42,3	1	33,3	2	100	3	100	1	20	19	32,2
Ulceração	0	0,0	2	7,7	0	0,0	1	50	0	0	0	0	3	5,1
NPA ¹	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
Relação da lesão com o epitélio oral														
Contato direto	13	65	21	80,8	3	100	2	100	3	100	5	100	47	79,7
Separado completamente por uma faixa de tecido conjuntivo	7	35	5	19,2	0	0	0	0	0	0	0	0	12	20,3
NPA ¹	2	-	0	0,0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	-
Bordas da lesão														
Bem circunscrito	2	10,0	4	15,4	1	33,3	0	0	0	0	0	0	7	11,9
Mal circunscrito	10	50,0	15	57,7	2	66,7	2	100	3	100	5	100	37	62,7
Infiltrativo ^a	7	35,0	6	23,1	0	0	0	0	3	100	2	40	18	30,5
Bem circunscrito por uma fina cápsula fibrosa	1	5,0	1	3,8	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3,4
NPA ²	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
Morfologia celular														
Células redondas a poligonais	22	100,0	26	100,0	3	100	2	100	3	100	5	100	61	100,0
Células fusiformes	6	27,3	5	19,2	0	0	0	0	0	0	0	0	11	18,0
Granularidade citoplasmática predominante														
Grossa	21	95,5	24	92,3	3	100	2	100	3	100	4	80	57	93,4
Fina	1	4,5	2	7,7	0	0	0	0	0	0	1	20	4	6,6

Membrana citoplasmática														
Indistinta conferindo aspecto sincicial	19	86,4	24	92,3	3	100	2	100	3	100	3	60	54	88,5
Proeminente	3	13,6	2	7,7	0	0	0	0	0	0	2	40	7	11,5
Corpúsculos pústulo-ovóides de Milian														
	22	100	26	100	3	100	2	100	3	100	5	100	61	100,0
Infiltrado inflamatório (Linfócitos, eosinófilos, plasmócitos e/ou neutrófilos)														
	20	90,9	18	69,2	3	100	2	100	3	100	4	80	50	82,0
Agregado linfocitário focal														
	8	36,4	3	11,5	1	33,3	0	0	0	0	0	0	12	19,7
Aprisionamento de estruturas adjacentes														
Músculo estriado esquelético	14	63,6	18	69,2	2	66,7	2	100	3	100	5	100	44	72,1
Fibras nervosas	16	72,7	13	50,0	3	100	2	100	3	100	5	100	42	68,9
Adipócitos	1	4,5	2	7,7	0	0	0	0	0	0	0	0	3	4,9
Glândulas salivares acessórias	1	4,5	0	0,0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,6
Margem cirúrgica														
Livre do tumor	18	81,8	25	96,2	2	66,7	2	100	3	100	5	100	55	93,2
Envolvida por tumor	2	9,1	1	3,8	1	33,3	0	0	0	0	0	0	4	6,8
NPA ²	2	9,1	0	0,0	0	0,0	0	0	0	0	0	0	2	-
Outros achados														
Hemorragia	2	9,1	4	15,4	0	0	0	0	1	33,3	1	20	8	13,1
Áreas de hialinização estromal	5	22,7	3	11,5	1	33,3	0	0	0	0	0	0	9	14,8
Pleomorfismo nuclear	3	13,6	1	3,8	0	0	0	0	0	0	0	0	4	6,6
Necrose	3	13,6	1	3,8	0	0	0	0	0	0	0	0	4	6,6
Invasão vascular/perineural	0	0,0	0	0,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0
Calcificações	0	0,0	0	0,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023

NPA, não foi possível avaliar;

¹Não foi possível avaliar morfológicamente devido à ausência de epitélio revestindo a lesão.

²As bordas não foram possíveis de serem avaliadas porque o diagnóstico foi feito através de biópsia incisional de múltiplos fragmentos, onde não foi possível avaliar com precisão esse achado.

³No padrão infiltrativo as células granulares pareciam infiltrar ou "invadir" entre as fibras musculares a uma distância considerável, podendo ser observados nódulos satélites distantes da periferia da lesão principal.

4 DISCUSSÃO

Os TCGs, também conhecidos como tumores de Abrikossoff, são neoplasias benignas raras que podem aparecer em vários sítios anatômicos como pele, mama, tireoide, bexiga, trato respiratório e mediastino (Solomon; Velez, 2016; Machado *et al.*, 2016; Tobouti *et al.*, 2017; Alotaiby *et al.*, 2019; Neelon; Lannan; Childs, 2023; Chang *et al.*, 2021). No entanto, são mais comumente encontrados na cabeça e pescoço, com destaque para a língua, correspondendo a cerca de 23 a 28% dos casos de TCGs intraorais (Lee; Hong, 2023). Uma vez que a maioria dos casos documentados na literatura consiste em casos isolados (Viani *et al.*, 2020; Goel; Goel, 2017; Chang *et al.*, 2021) ou pequenas séries (Ortiz-Hidalgo; Frías-Soria, 2018; Eguia *et al.*, 2005; Rejas *et al.*, 2010) e estudos multicêntricos são escassos (Mendoza *et al.*, 2020), este estudo tem como objetivo relatar as características clinicopatológicas de uma grande série de TCGs intraorais. Até onde sabemos, este estudo relata a maior amostra de TCGs orais até o momento.

Em concordância com estudos anteriores, a série atual revelou que os TCGs orais podem ocorrer em indivíduos de ampla faixa etária, com uma média de idade de 35,33 anos, e afetar ambos os sexos, sendo mais prevalentes entre as mulheres (73,8%) e com uma relação mulher/homem de 2,8:1 (Rogala *et al.*, 2022; Mendoza *et al.*, 2020). Entretanto, em relação à faixa etária dos pacientes, a análise atual demonstrou pequenas variações em comparação com a distribuição clássica tipicamente encontrada na literatura que mostra que essas lesões são mais comuns entre a quarta e sexta décadas de vida (Bagchi *et al.*, 2021; Ferreira *et al.*, 2017). No presente estudo, houve um maior número de casos identificados na terceira e quartas décadas de vida. Alguns estudos relatam não existir diferenças geográficas e raciais na incidência de TCGs (Ferraz *et al.*, 2020), enquanto outros indicam maior propensão a atingir pacientes afro-americanos, sobretudo quando as lesões são múltiplas (Granada, 2022). Na presente série de casos, observamos que a maioria das lesões foi identificada em pacientes de ascendência caucasiana (51,2%). No entanto, é pertinente questionar se essa aparente predominância em pessoas de origem caucasiana reflete uma real predisposição étnica ou se pode ser atribuída à subnotificação desses dados na literatura existente.

Em relação à apresentação clínica, semelhante a presente série, os TCGs orais são descritos na literatura tipicamente como nódulos sésseis solitários, indolores, de consistência firme à dura, coberta por mucosa sobrejacente intacta, de coloração variável, crescimento lento e medindo menos de três centímetros de diâmetro (Solomon; Velez, 2016; Machado *et*

al., 2016; Tobouti *et al.*, 2017; Alotaiby *et al.*, 2019; Neelon; Lannan; Childs, 2023; Chang *et al.*, 2021; Vered *et al.*, 2009; Van de loo *et al.*, 2015). No entanto, quanto à localização do tumor, observamos uma leve predileção pela margem lateral de língua (25 casos; 41,7%) em detrimento de sua típica apresentação em dorso (20 casos; 33,3%). Adicionalmente, também foram identificados nesta série TCGs em localizações intraorais menos comuns a exemplo da região retromolar, mucosa jugal, assoalho da boca e lábios, semelhante ao reportado em outros estudos (Garg *et al.*, 2021; Tobouti *et al.*, 2017; Berlucchi, 2018; Katiyaret *al.*, 2020). TCGs pedunculados localizados no dorso da língua, como observado na presente série, são extremamente incomuns. Em raras ocasiões, esses tumores podem ser múltiplos e podem estar associados a condições síndrômicas, como síndrome de Noonan, Neurofibromatose tipo 1 e síndrome de LEOPARD (Serpa *et al.*, 2016; Neelon; Lannan; Childs J.,2023),contudo, na presente série, nenhum dos pacientes apresentavam características indicativas de alguma condição síndrômica.

Devido à sua baixa prevalência e aspecto clínico inespecífico, os TCGs são frequentemente confundidos na prática clínica. O diagnóstico diferencial inclui neoplasias mesenquimais como lipoma, schwannoma, neurofibroma, tumores de glândulas salivares e neoplasias malignas, especialmente o CEC (Goel; Goel, 2017; Ferreira *et al.*, 2017). Recentemente, Mendoza *et al.* (2020) relataram 56 casos orais, dos quais apenas 28,6% incluíam o TCG como diagnóstico clínico provisório. Da mesma maneira, em nossa série, em menos da metade dos casos (n = 13; 27,7%) o TCG foi mencionado como uma hipótese diagnóstica, indicando uma baixa familiaridade dos clínicos com essas lesões. Portanto, é importante expandir o espectro do diagnóstico diferencial dos nódulos presentes na cavidade oral, considerando os TCGs como uma possível alternativa diagnóstica, especialmente em lesões localizadas na língua.

A etiopatogênese dos tumores derivados das células de Schwann na cavidade oral permanece incerta (Mendoza *et al.*, 2020). Por um lado, como observados nesse estudo, a preferência anatômica de TCGs em língua (n= 49; 51,2%), bem como em lábios (n= 8; 13,2%), regiões de maior susceptibilidade a traumas e ricas em fibras musculares e nervosas, sugere a possibilidade de ser uma lesão "reativa-reparativa" decorrente de irritação ou trauma agudo ou crônico, assemelhando-se ao neuroma traumático. Não sendo, portanto, considerada uma neoplasia verdadeira (Machado *et al.*, 2016; Nie *et al.*, 2014; Veredet *al.*, 2009).

Essa teoria é apoiada pelo papel fundamental das células de Schwann no desenvolvimento e no processo de reparo do sistema nervoso periférico após lesões traumáticas (Mendoza *et al.*, 2020). Quando ocorre um trauma, as fibras nervosas podem passar pelo que é chamado de degeneração Walleriana (Jessen *et al.*, 2015). Esse processo acontece quando uma fibra nervosa é lesionada mecanicamente e separada do corpo celular neuronal, resultando em degeneração distal. É possível que os fragmentos do axônio e as células de Schwann remanescentes desempenhem um papel no desenvolvimento dos TCGs (Mendoza *et al.*, 2020; Musha *et al.*, 2018), pois durante o processo reparativo, essas células passam por mudanças regulatórias em diferentes genes (tanto inibição quanto da superexpressão) conferindo novas habilidades às células de Schwann, como a perda de mielinização, a formação de estruturas conhecidas como "bandas de Bungner" e a liberação de moléculas pró-inflamatórias, como TNF- α e citocinas (Glenn; Talbot, 2013). Essas modificações teriam o potencial de induzir um crescimento neoplásico-proliferativo nessas células de "aspecto granular" específico. Entretanto, é importante ressaltar que neste estudo informações sobre histórico de trauma não estavam disponíveis nas fichas clínicas e limitam uma a avaliação de possível associação entre o trauma e a formação dos TCGs fornecendo uma compreensão mais abrangente dos fatores desencadeantes ou contribuintes para o surgimento desses tumores.

Recentemente, foi relatada uma nova evidência que sugere que os TCGs apresentam um fenótipo celular semelhante ao das células de Schwann (Rogala *et al.*, 2022). Rogala *et al.* (2022) detectaram a presença de imunorreatividade para a proteína 43 associada ao crescimento (GAP43) nos TCGs. Essa proteína, relativamente recente, parece ser específica para tecidos neurais e gliais, não sendo expressa em células de Schwann maduras, mas sim em células de Schwann relacionadas à reparação e em precursores dessas células (Rogala *et al.*, 2022). A presença da GAP43 ou neuromodulina reforça a natureza reativa e reparadora da lesão, visto que sua expressão é induzida após lesões nervosas e desempenha um papel no processo de reorganização da arquitetura celular, no crescimento axonal e, conseqüentemente, na formação de novas sinapses neurais (Rogala *et al.*, 2022). Contudo, novos estudos serão necessários para determinar melhor o papel do GAP43 na tumorigênese dos TCGs, bem como o padrão de imunorreatividade em diversas outras neoplasias, em especial daquelas originadas de células derivadas da crista neural (Rogala *et al.*, 2022).

Por outro lado, a favor da natureza neoplásica dos TCGs, recentemente Pareja *et al.* (2018) conduziram estudos de sequenciamento completo do exoma e análises direcionadas

de sequenciamento para detectar mutações somáticas inativadoras, clonais e mutuamente exclusivas nos reguladores de pH endossomais ATP6AP1 ou ATP6AP2 em amostras de TCGs (Pareja *et al.*, 2018). Os autores observaram que as mutações induzidas *in vitro* nesses reguladores de pH, presentes nas células de Schwann, foram capazes de desencadear processos oncogênicos, promovendo o aumento da fosforilação de PDGFR- β , SRC e STAT-5, ao mesmo tempo em que afetavam o complexo V-ATPase (H⁺ ATPase). Essa interferência resultou na diminuição da atividade lisossômica, acidificação vesicular, comprometimento da endocitose e acúmulo de grânulos intracitoplasmáticos. Esses achados explicam a característica histopatológica distintiva dos TCGs, que são os grânulos eosinofílicos no citoplasma. Além disso, os autores indicam que essas mutações são consideradas patognomônicas para os TCGs, uma vez que elas são encontradas em menos de 0,3% de outros tipos comuns de câncer (Granada, 2022; Neelon; Lannan; Childs, 2023).

Morfologicamente, o TCG oral é caracterizado por uma proliferação não encapsulada de células que variam de arredondadas a fusiformes, com bordas citoplasmáticas pouco definidas, conferindo à lesão um aspecto sincicial. Estas células podem estar organizadas em ninhos, cordões ou blocos sólidos separadas por finas faixas colágenas (Ortiz-Hidalgo; Frías-Soria, 2018). A aparência granular das células se deve ao acúmulo de lisossomos secundários, esses grânulos são PAS-positivos e resistentes à diástase (Bagchi *et al.*, 2021). Frequentemente é possível identificar grânulos maiores, redondos, eosinofílicos, circundados por um halo claro, conhecidos como corpúsculos pústulo-ovoides de Milian, que são resultado de um acúmulo maciço de grânulos lisossômicos (Elhence *et al.*, 2022; Epstein *et al.*, 2007; Neelon D.; Lannan F.; Childs J., 2023). Na presente série, todos os casos apresentaram corpúsculos pústulo-ovoides de Milian (100%), semelhante a estudos anteriores (Epstein *et al.*, 2007; Mendoza *et al.*, 2020). Os núcleos das células geralmente são uniformes, centrais, exibem cromatina que pode variar de vesicular a agregada, acompanhados por pequenos nucléolos proeminentes, características semelhantes às observadas nesta série. Além disso, é possível visualizar células com núcleos menores, hipercromáticos e picnóticos (Granada, 2022; Neelon; Lannan; Childs, 2023).

Além dos TCGs, outros tumores na cavidade oral podem apresentar células granulares como característica proeminente. Tumores tipicamente benignos, como o leiomioma de células granulares e a epúlida congênita, estão inclusos no diagnóstico diferencial (Rawal; Dodson, 2016; Roncada *et al.*, 2015). O leiomioma de células granulares se diferencia dos

TCGs orais por se originar do músculo liso, sendo positivo para a actina do músculo liso (SMA) e negativo para S-100. Por outro lado, a epúlide congênita, apesar de ser histologicamente semelhante ao TCG, geralmente afeta o rebordo alveolar de recém-nascidos e são S-100 negativos (Roncada *et al.*, 2015; Avalos *et al.*, 2022).

Uma característica notável na maioria dos nossos casos foi a marcada infiltração de células granulares nas fibras musculares. Esse aprisionamento de feixes musculares esqueléticos é uma característica comum dos TCGs envolvendo a mucosa oral, o que levou Abrikossoff a sugerir a possibilidade de uma possível origem muscular para essas lesões (Marcoval *et al.*, 2021). Além disso, embora sejam alterações inespecíficas, o epitélio sobrejacente dessas lesões geralmente apresenta acantose e HPE (Bagchi *et al.*, 2021 ; Barca *et al.*, 2020). O fator etiológico que leva a associação da formação de HPE em TCGs ainda é desconhecida, mas sugere-se que advém da interação entre a as células basais epiteliais em proliferação com as células granulares e células epiteliais vizinhas (Ferreira *et al.*, 2017). Embora a prevalência de HPE varie entre os estudos, em nossa série, observamos essa característica em 23 casos (39%). Além disso, houve uma associação significativa entre o sexo feminino e a presença de HPE ($P < 0,05$).

A HPE também pode ser observada em outras lesões bucais inflamatórias, traumáticas e infecciosas, como glossite romboide, sialometaplasia necrosante e candidíase hiperplásica crônica (Nayak *et al.*, 2015). No entanto, o diagnóstico diferencial mais importante do TCG intraoral com HPE é o CEC bem diferenciado, principalmente quando esta característica é proeminente (Machado *et al.*, 2016; Solomon; Velez, 2016; Ferreira *et al.*, 2017; Tobouti *et al.*, 2018; Tamiolakis *et al.*, 2019; Rogala *et al.*, 2022). Portanto, um exame histopatológico cuidadoso é crucial para evitar diagnósticos errôneos e abordagens terapêuticas inadequadas, especialmente em pacientes com fatores de risco comuns, como consumo excessivo de álcool e tabaco.

Alguns casos raros de TCGs sincrônicos e CECs foram relatados (Bedir *et al.*, 2015; Caroppo *et al.*, 2018; Son *et al.*, 2012). Em nossa série, houve um caso sincrônico de TCG e CEC. Contudo, como ambas as lesões têm predileção pela língua, provavelmente representam eventos coincidentes e não uma manifestação comum de risco genético ou ambiental. Quando é difícil determinar se o componente epitelial é maligno, especialmente nos casos em que a HPE é proeminente ou em amostras de biópsia muito superficiais, marcadores imunohistoquímicos de rotina como o Ki-67 podem ser úteis (Bedir *et al.*, 2015). Tipicamente,

TCGs exibem baixa imunorreatividade para Ki-67 tanto em células do revestimento epitelial quanto granulares. Além disso, a marcação para o Ki-67 no epitélio de revestimento é restrita às células da camada basal (Chrysomali *et al.*, 2003; Le *et al.*, 2004; Ferreira *et al.*, 2017).

Por outro lado, os TCGs malignos são raros, representando aproximadamente 1 a 2% de todos os casos de TCG. Até o momento, temos conhecimento de apenas um caso relacionado ao sistema estomatognático, acometendo o lábio (Katiyar *et al.*, 2020). A classificação dessas lesões como malignas, com base em critérios histopatológicos, ainda é controversa, não existindo uma classificação padrão amplamente aceita. A classificação mais utilizada mundialmente foi proposta por Fanburg-Smith *et al.* (1998) e sugere que tumores que exibem características como necrose, células fusiformes, pleomorfismo (celular e/ou nuclear), aumento da relação núcleo-citoplasma, núcleos vesiculares com nucléolos proeminentes e aumento da atividade mitótica (>2 em 10 campos de grande aumento) indicam um possível comportamento maligno. Lesões que apresentam três ou mais desses critérios devem ser consideradas histologicamente malignas, segundo esse critério (Fanburg-Smith *et al.*, 1998).

Nasser *et al.* (2011) posteriormente, na tentativa de simplificar essa classificação, propuseram que quando presentes necrose e/ou aumento da taxa mitótica o TCG tem um “potencial maligno incerto”. Mais recentemente, Machado *et al.* (2016) sugeriram que a metástase deve ser o único critério definitivo de malignidade nos TCGs e que as lesões com características histológicas atípicas devem ser denominadas como “TCG de malignidade incerta” e não “malignas”. Na nossa série, não houveram achados morfológicos significativos que indicassem uma possível malignidade segundo essas classificações. Contudo, quatro lesões evidenciaram áreas sugestivas de necrose do tipo coagulativa, apresentando células com aumento da eosinofilia, discreto pleomorfismo e picnose nuclear. Entretanto, esses achados foram interpretados como possíveis áreas de infarto, provavelmente devido à fixação inadequada, uma vez que foram predominantemente observados nas regiões mais centrais das lesões.

A histogênese do TCG continua sendo intensamente debatida. Diversos estudos, realizados desde sua descoberta, têm apontado teorias distintas sobre sua histogênese, incluindo origens miogênicas, neurogênicas, histiocíticas e fibroblásticas (Murray, 1951; Fisher; Wechsler, 1962; Rogala *et al.*, 2022; Haikal *et al.*, 2010). Inicialmente, acreditava-se que os TCGs se originavam do músculo esquelético, sendo denominados inicialmente de

"mioblastomas de células granulares". No entanto, a observação de negatividade para desmina em alguns dos nossos casos enfraquece ou exclui a possibilidade de os TCGs se originarem de células musculares ou miofibroblastos (Gupta *et al.*, 2013; Haikal *et al.*, 2010). Essa observação tem sido consistente em várias séries de casos de TCGs orais (Regezi *et al.*, 1989) e em outras localizações, como tireóide (He *et al.*, 2020), cólon (Ramai *et al.*, 2018) e pele (Daulatabad *et al.*, 2016), descartando assim a possibilidade de origem muscular.

A compreensão atual sugere que o TCG pode ser um tumor da linhagem das células de Schwann ou apresentar um fenótipo diferenciado de células de Schwann (Mendoza *et al.*, 2020). Esta última hipótese se baseia no perfil imuno-histoquímico semelhante para proteínas como SOX10, S-100 e NSE, normalmente expressas em tecido neural, provenientes da crista neural ou de tumores neurais (Mendoza *et al.*, 2020). No entanto, existem relatos na literatura de casos de TCGs orais negativos para S-100, levantando dúvidas sobre a origem neural desses tumores (Solomon L. W.; Velez I., 2017; Mejía *et al.*, 2019). Embora alguns contestem a classificação dessas lesões como não neurais baseadas exclusivamente na ausência de imunorreatividade para S-100 (Solomon; Velez, 2017), o debate sobre a origem das células granulares nos TCGs persiste. Em nosso estudo, observamos forte e difusa imunocoloração de S-100 em todos os casos, consistente com descobertas reportadas em outras pesquisas (Musha *et al.*, 2018; Rekhi; Jambhekar, 2010). A coexpressão de vimentina, um marcador de tecido mesenquimal, juntamente com marcadores neurais como S-100 e SOX10, sugere uma possível relação histogenética com células de Schwann (Eguia *et al.*, 2005; Haikal *et al.*, 2010; Ferreira *et al.*, 2017).

Adicionalmente, foram encontradas evidências de um fenótipo de células apresentadoras de antígeno em TCGs, demonstradas através da investigação de proteínas como HLA-DR e CD68, que são tipicamente expressas nesse tipo celular (Rogala *et al.*, 2022). A proteína CD68 é comumente presente em macrófagos, fibroblastos e células de Schwann, sendo tradicionalmente utilizada como marcador imunohistoquímico para identificar TCGs (Le *et al.*, 2004; Rekhi; Jambhekar, 2010; Musha *et al.*, 2018; Mobarki *et al.*, 2020). Entretanto, em TCGs, sua presença está associada ao acúmulo intracitoplasmático de fagolisossomos, não necessariamente indicando uma origem histiocítica (Le *et al.*, 2004). A imunorreatividade negativa para CD163, um marcador histiocítico mais específico, em sua maioria dos casos, corrobora essa teoria (Granada, 2022).

O tratamento de escolha para o TCG, considerando sua natureza infiltrativa e a ausência de encapsulamento da maioria dos casos, é a excisão cirúrgica completa com margens livres do tumor (Goel; Goel, 2017; Neelon; Lannan; Childs, 2023). O prognóstico para TCG é excelente, e a remoção completa do tumor costuma ser curativa. Em nossa série, entre os 16 casos (26,2%) para os quais tivemos informações de acompanhamento, não foram registradas recidivas. No entanto, é importante destacar que o acompanhamento a longo prazo é essencial, pois a recorrência pode ocorrer após vários anos da ressecção inicial do tumor, com taxas de recorrência que variam de 2 a 8% (Salaouatchi *et al.*, 2022). Para os TCGs malignos, apesar de raros, o prognóstico é bastante desfavorável, com taxas de recorrência variando de 32% a 41% e taxas de metástase entre 50% e 62% (Salaouatchi *et al.*, 2022). O tratamento nessas situações, especialmente em casos de metástase, ainda é incerto e controverso no que se refere a utilização de radioterapia ou quimioterapia. Apesar de rara, transformação maligna de TCGs tem sido reportada (Choi *et al.*, 2015; Salaouatchi *et al.*, 2022).

Existem algumas limitações em nosso estudo que devem ser consideradas. A natureza retrospectiva bem como a falta de informações detalhadas sobre os pacientes, como histórico médico-odontológico completo, fatores de risco associados (como traumas, por exemplo) e acompanhamento de longo prazo após o tratamento, merecem destaque. Diante das incertezas ainda presentes sobre a origem e o comportamento dos TCGs, recomendamos a realização de estudos adicionais. Análises moleculares e genéticas podem oferecer uma visão mais abrangente dos mecanismos subjacentes ao seu desenvolvimento e potencial neoplásico.

5 CONCLUSÃO

Os TCGs orais são neoplasias benignas incomuns com provável origem neural e características histopatológicas distintas. Embora o exame microscópico cuidadoso geralmente seja suficiente para confirmar o diagnóstico, marcadores imuno-histoquímicos podem ser necessários em casos desafiadores. Apesar de sua apresentação clínica característica, a suspeita de TCGs foi observada em apenas 26,5% dos casos, destacando o desconhecimento dos clínicos com essas lesões. Portanto, ampliar o espectro de diagnósticos diferenciais e incluir os TCGs na avaliação de lesões nodulares na língua, principalmente na região lateral, é fundamental.

REFERÊNCIAS

- ABRIKOSSOFF, A.N Ueber myome ausgehend von der quergestreifeten willkürlichen muskulatur. **Virchows Archiv (Pathol Anat)**, v. 260, p. 215–233.1926.
- AN, S. *et al.* Granular cell tumor of the gastrointestinal tract: histologic and immunohistochemical analysis of 98 cases. **Human Pathology**, v. 46, n. 6, p. 813-819, 2015.
- ALOTAIBY, F. M. *et al.* Demographic, clinical and histopathological features of oral neural neoplasms: a retrospective study. **Head and Neck Pathology**, v. 13, p. 208-214, 2019.
- AVALOS, H. S. *et al.* Congenital granular cell epulis: 24 new cases with more differences than similarities to granular cell tumor. **Ultrastructural Pathology**, v. 46, n. 4, p. 388-400, 2022.
- BARCA, I. *et al.* Abrikossoff's tumor of the tongue: Report of three cases and review of the literature. **Journal of Oral and Maxillofacial Pathology**, v. 24, n.1, p. 101-105, 2020.
- BAGCHI, S. *et al.* Atypical presentation of granular cell tumor involving tongue: A rare case report. **International Journal of Applied and Basic Medical Research**, v. 11, n. 2, p. 111, 2021.
- BERLUCCHI, M. Oral granular cell tumor mimicking a giant sialolith in a child. **The Journal of Pediatrics**, v. 196, p. 322, 2018.
- BEDIR, R. *et al.* Coexistence of granular cell tumor with squamous cell carcinoma on the tongue: a case report. **Iranian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 27, n. 78, p. 69, 2015.
- CHRYSOMALI, E. *et al.* Benign neural tumors of the oral cavity: a comparative immunohistochemical study. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 84, n. 4, p. 381-390, 1997.
- CAROPPO, D. *et al.* Coexistent squamous cell carcinoma and granular cell tumor of head and neck region: report of two very rare cases and review of the literature. **International Journal of Surgical Pathology**, v. 26, n. 1, p. 47-51, 2018.
- CHANG, J. Y.F. *et al.* Granular cell tumor: case report. **Journal of Dental Sciences**, v. 16, n. 3, p. 1018, 2021.
- CHOI, S. M. *et al.* A case of malignant granular cell tumor in the sigmoid colon. **Clinical Endoscopy**, v. 47, n. 2, p. 197-200, 2014.
- DIVE, A. *et al.* Granular cell tumor of the tongue: Report of a case. **Journal of oral and maxillofacial pathology**, v. 17, n. 1, p. 148, 2013.
- DAULATABAD, D. *et al.* Granular cell tumor in a child: An uncommon cutaneous presentation. **Indian Dermatology Online Journal**, v. 7, n. 5, p. 390, 2016..
- EGUIA, A. *et al.* Granular cell tumor: report of 8 intraoral cases. **Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal**, v. 11, n. 5, p. 425-428, 2006.

ELHENCE, P. A. *et al.* An unusual nodular tumour of the penile shaft with clinicopathologic and immunohistochemical correlation. **Turkish Journal of Pathology**, v. 38, n. 1, p. 70, 2022..

EPSTEIN, D. S. *et al.* Pustulo-ovoid bodies of milium in granular cell tumors. **Journal of cutaneous pathology**, v. 34, n. 5, p. 405-409, 2007.

FERRAZ, P. N. D. *et al.* Granular cell tumour (Abrikossoff's tumour) of the tongue. **BMJ Case Reports**, v. 13, n. 7, 2020.

FERREIRA, J. C. B. *et al.* Granular cell tumor mimicking a squamous cell carcinoma of the tongue: a case report. **BMC research notes**, v. 10, p. 1-6, 2017.

FANBURG-SMITH, J. C. *et al.* Malignant granular cell tumor of soft tissue: diagnostic criteria and clinicopathologic correlation. **The American journal of surgical pathology**, v. 22, n. 7, p. 779-794, 1998.

GRANADA, C. N. P. Update on Peripheral Nervous System Tumors: Lesions with Epithelioid and Melanotic Features. **Human Pathology Reports**, v. 28, p.1-9, 2022.

GOEL, S.; GOEL, M. Granular Cell Tumour of the Tongue: Report of a Case. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 11, n. 6, p.1-2, 2017.

GARG, R. *et al.* Aggressive oral granular cell tumor with periorbital involvement: An unusual case. **Journal of Indian Society of Periodontology**, v. 25, n. 6, p. 544, 2021.

GUPTA, R. K. *et al.* Colonic inflammatory myofibroblastic tumours: an institutional review. **Colorectal Disease**, v. 15, n. 5, p. 239-243, 2013.

GLENN T. D.; THOMAS D.; TALBOT, W. S. Signals regulating myelination in peripheral nerves and the Schwann cell response to injury. **Current opinion in neurobiology**, v. 23, n. 6, p. 1041-1048, 2013.

HAIKAL, F. *et al.* Histogenesis of Abrikossoff tumour of the oral cavity. **International journal of dental hygiene**, v. 8, n. 1, p. 53-62, 2010.

HE, J.F. *et al.* Solitary S-100-positive congenital granular cell tumor of the tongue: a case report and literature review. **Annals of plastic surgery**, v. 72, n. 6, p. 725-728, 2014.

JESSEN, K. R.; MIRSKY, R.; LLOYD, A. C. Schwann cells: development and role in nerve repair. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 7, n. 7, p. 1-15, 2015.

JO, V. Y.; DEMICCO, E. G. Elizabeth G. Update from the 5th edition of the World Health Organization classification of head and neck tumors: Soft tissue tumors. **Head and Neck Pathology**, v. 16, n. 1, p. 87-100, 2022.

KATIYAR, V. *et al.* Recurrent Unresectable Malignant Granular Cell Tumor With Response to Pazopanib. **Cureus**, v. 12, n. 5, 2020.

LEE, C. M. ; HONG, Y. T. Granular cell tumor of the neck treated using a local flap: A case report. **Medicine**, v. 102, n. 8, p. 1-3, 2023.

- LE, B. H. *et al.* Granular cell tumor: immunohistochemical assessment of inhibin-alpha, protein gene product 9.5, S100 protein, CD68, and Ki-67 proliferative index with clinical correlation. **Archives of pathology & laboratory medicine**, v. 128, n. 7, p. 771-775, 2004.
- MENDOZA, I. L. I. de *et al.* Oral granular cell tumour: A multicentric study of 56 cases and a systematic review. **Oral Diseases**, v. 26, n. 3, p. 573-589, 2020.
- MACHADO, I. *et al.* Solitary, multiple, benign, atypical, or malignant: the "Granular Cell Tumor" puzzle. **Virchows Archiv**, v. 468, p. 527-538, 2016.
- MARCOVAL, J. *et al.* Granular cell tumor: a clinical study of 81 patients. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 112, n. 5, p. 441-446, 2021.
- MOBARKI, M. *et al.* Granular cell tumor a study of 42 cases and systemic review of the literature. **Pathology-Research and Practice**, v. 216, n. 4, p. 1-6, 2020.
- MUSHA, A. ; OGAWA, M. ; YOKOO, S. Granular cell tumors of the tongue: fibroma or schwannoma. **Head & Face Medicine**, v. 14, p. 1-7, 2018.
- MEJÍA, H. *et al.* S100 negative granular cell tumor of the oral cavity: dermoscopy and surgical approach. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 94, p. 79-81, 2019.
- NEELON, D ; LANNAN, F. ; CHILDS, J. Granular Cell Tumor. **In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023**
- NIE, L. *et al.* Granular cell tumor of the esophagus: a clinicopathological study of 31 cases. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v. 7, n. 7, p. 4000, 2014.
- NASSER, H. *et al.* Malignant granular cell tumor: a look into the diagnostic criteria. **Pathology-Research and Practice**, v. 207, n. 3, p. 164-168, 2011.
- NAYAK V. N. *et al.* Uma K, Girish HC, Murgod S, Shyamala K, Naik RB. Pseudoepitheliomatous Hyperplasia in Oral Lesions: A Review. **Journal of International Oral Health**, v. 7, n. 9, p. 148, 2015
- ORTIZ-HIDALGO, C. ; FRÍAS-SORIA, C. L. Análisis histopatológico e inmunohistoquímico del tumor de células granulares. Estudios de 12 casos con una breve nota histórica [The histopathology and immunohistochemistry of granular cell tumour. A study of 12 cases with a brief historical note]. **Revista Española de Patología**, v. 52, n. 1, p. 11-19, 2019.
- PAREJA, F. *et al.* Loss-of-function mutations in ATP6AP1 and ATP6AP2 in granular cell tumors. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, p. 1-13, 2018.
- ROGALA, B. *et al.* Investigation of the Molecular Profile of Granular Cell Tumours and Schwannomas of the Oral Cavity. **Dentistry Journal**, v. 10, n. 3, p. 38, 2022.
- REKHI, B.; JAMBHEKAR, N. A. Morphologic spectrum, immunohistochemical analysis, and clinical features of a series of granular cell tumors of soft tissues: a study from a tertiary referral cancer center. **Annals of diagnostic pathology**, v. 14, n. 3, p. 162-167, 2010.

RAWAL Y. B.; DODSON T. B. S-100 Negative Granular Cell Tumor (So-called Primitive Polypoid Non-neural Granular Cell Tumor) of the Oral Cavity. **Head and Neck Pathology**, v. 11, p. 404-412, 2017.

REGEZI, J. A. *et al.* Immunoreactivity of granular cell lesions of skin, mucosa, and jaw. **Cancer**, v. 64, n. 7, p. 1455-1460, 1989.

REJAS, R. A. G., *et al.* The neural histogenetic origin of the oral granular cell tumor: an immunohistochemical evidence. **Medicine Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, v. 16, p.6-10, 2011

RONCADA, J. E. *et al.* Granular cell tumor in soft palate: a very rare location. **Clinical and Laboratorial Research in Dentistry**, v. 21, n.1, p.56, 2015.

RAMAI, D. *et al.* Colonic Granular Cell Tumor: An Endoscopic and Histopathologic Review with Case Illustration. **Cureus**, v. 10, n. 1, 2018.

SALAOUATCHI, M . T. *et al.* A Rare Case of a Metastatic Malignant Abrikossoff Tumor. **Case Reports in Oncology**, v. 14, n. 3, p. 1868-1875, 2022.

SERPA, M. S. *et al.* Granular cell tumor in two oral anatomic sites. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 273, p. 3439-3441, 2016.

SCHAFFER, D. R. ; GLASS, S. H. A Guide to Yellow Oral Mucosal Entities: Etiology and Pathology. **Head and Neck Pathology**, v. 13, p. 33-46, 2019.

SOLOMON, L. W. ; VELEZ, I. S-100 Negative Granular Cell Tumor of the Oral Cavity. **Head and Neck Pathology**, v. 10, n. 3, p. 367-373, 2016.

SON, H. Y. *et al.* Lingual squamous cell carcinoma surrounded by granular cell tumor. **Chonnam medical journal**, v. 48, n. 1, p. 65-68, 2012.

TAMIOLAKIS, P. *et al.* Oral neural tumors: Clinicopathologic analysis of 157 cases and review of the literature. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v. 11, n. 8, p. 721-731, 2019.

TOBOUTI, PL. *et al.* Extra-tongue oral granular cell tumor: Histological and immunohistochemical aspect. **Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal**, v. 22, n. 1, p. 31-35, 2017.

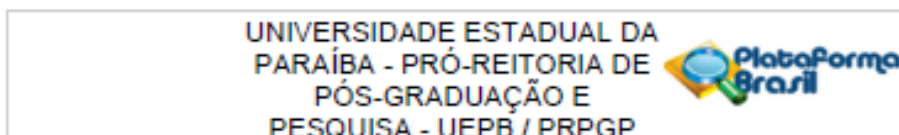
VIANI, M. V. *et al.* A Single Case Report of Granular Cell Tumor of the Tongue Successfully Treated through 445 nm Diode Laser. **Healthcare**, v. 8. n. 3, p. 267, MDPI, 2020.

VERED, M. ; CARPENTER, W. M. ; BUCHNER A. Granular cell tumor of the oral cavity: updated immunohistochemical profile. **Journal of oral pathology & medicine**, v. 38, n. 1, p. 150-159, 2009.

VAN DE LOO, S. *et al.* Granular cell tumor of the oral cavity; a case series including a case of metachronous occurrence in the tongue and the lung. **Medicina oral, patología oral y cirugía bucal**, v. 20, n. 1, p. 30-33, 2015.

WEBER, C. O. ; VIRCHOW, R. Anatomische untersuchung einer hypertrophischen zunge nebst bemerkungen über die neubildung quergestreifter muskelfasern. **Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin**, v. 7, n. 1, p. 115-125, 1854.

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE CLÍNICO-PATOLÓGICA DE TUMORES DE CÉLULAS GRANULARES

Pesquisador: JOHN LENNON SILVA CUNHA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 74834123.5.0000.5187

Instituição Proponente: Universidade Estadual da Paraíba - UEPB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.434.355

Apresentação do Projeto:

A presente pesquisa realizará um estudo descritivo e dos TUMORES DE CÉLULAS GRANULARES ORAIS (TCGs) da região oral e maxilofacial dos casos do Serviço de Patologia Oral do Departamento de Odontologia da UEPB, diagnosticados no período de janeiro de 2012 a julho de 2023. A amostra será do tipo não-probabilística, por conveniência, constituída por todos os casos de TCGs, diagnosticados e arquivados no Serviço de Patologia Oral do Departamento de Odontologia da UEPB.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO GERAL:

O presente trabalho se propõe a analisar retrospectivamente os casos de TCGs diagnosticados no Serviço de Patologia Oral do Departamento de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), coletando as informações clínico-patológicas presentes nas fichas clínicas e aspectos microscópicos desses casos no período de janeiro de 2012 a julho de 2023.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Selecionar e analisar fichas clínicas, laudos histopatológicos e lâminas histológicas, arquivados no Serviço de Patologia Oral da UEPB, dos casos de TCGs da região oral e maxilofacial;

Coletar dados demográficos (sexo, idade, raça), clínicos (localização anatômica, sintomatologia, tamanho, diagnóstico clínico inicial, características clínicas associadas, tempo de evolução, recidiva), radiográficos dos TCGs arquivados no Serviço de Patologia Oral da UEPB;

Endereço: Av. dos Barões, 351- Campus Universitário			
Bairro: Bodocongó		CEP: 58.109-753	
UF: PB	Município: CAMPINA GRANDE		
Telefone: (83)3315-3373	Fax: (83)3315-3373	E-mail: cep@vetor.uepb.edu.br	

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA
PARAÍBA - PRÓ-REITORIA DE
PÓS-GRADUAÇÃO E
PESQUISA - UEPB / PRPGP



Continuação do Parecer: 6.434.355

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2228519.pdf	10/10/2023 08:15:21		Aceito
Outros	TERMO_DE_AUTORIZACAO_INSTITUCIONAL_PARA_USO_E_COLETA_DE_DADOS_EM_ARQUIVOS.pdf	10/10/2023 08:14:44	JOHN LENNON SILVA CUNHA	Aceito
Outros	TERMO_DE_COMPROMISSO_PARA_UTILIZACAO_DE_DADOS_DE_ARQUIVO.pdf	10/10/2023 08:12:49	JOHN LENNON SILVA CUNHA	Aceito
Declaração de concordância	DECLARACAO_DE_CONCORDANCIA_COM_PROJETO_DE_PESQUISA.pdf	10/10/2023 08:11:48	JOHN LENNON SILVA CUNHA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_DE_COMPROMISSO_DO_PESQUISADOR_RESPONSAVEL_EM_CUMPRIR_OS_TERMOS_DA_RESOLUCAO_466.pdf	10/10/2023 08:11:22	JOHN LENNON SILVA CUNHA	Aceito
Declaração de Instituição e Intraassinatura	TERMO_DE_AUTORIZACAO_INSTITUCIONAL.pdf	10/10/2023 08:11:00	JOHN LENNON SILVA CUNHA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	JUSTIFICATIVA_PARA_DISPENSA_DO_TCLE.pdf	10/10/2023 08:10:46	JOHN LENNON SILVA CUNHA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoFinal_TCGs.pdf	10/10/2023 08:10:23	JOHN LENNON SILVA CUNHA	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	10/10/2023 08:10:13	JOHN LENNON SILVA CUNHA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. das Bananeiras, 351- Campus Universitário
Bairro: Bodocongó CEP: 58.109-753
UF: PB Município: CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)3315-3373 Fax: (83)3315-3373 E-mail: cep@vetor.uepb.edu.br