

Talita Franco

**Estudo clínico-patológico dos tumores bucais de
origem perineural e análise imunoistoquímica dos
antígenos S-100 e CD57 nos diferentes tipos de lesão**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da
Universidade Federal de Uberlândia para obtenção
do Título de Mestre em Odontologia na Área de
concentração em Clínica Odontológica Integrada.

Uberlândia, 2012

Talita Franco

**Estudo clínico-patológico dos tumores bucais de
origem perineural e análise imunoistoquímica dos
antígenos S-100 e CD57 nos diferentes tipos de lesão**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da
Universidade Federal de Uberlândia para obtenção
do Título de Mestre em Odontologia.
Linha de pesquisa em Diagnóstico e Patologia Bucal.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Vitorino Cardoso

Banca Examinadora: Prof. Dr. Sérgio Vitorino Cardoso

Prof^a. Dr^a. Paula Dechichi

Prof^a. Dr^a. Elena Riet Correa-Rivero

Uberlândia, 2012

Dedicatória

Dedico este trabalho a minha família, em especial aos meus pais, dos quais sinto transbordar amor incondicional por mim e meus irmãos e que se refletiu no fundamental apoio que precisei para o cumprimento desta etapa de minha vida.

Agradecimentos

Agradeço a Deus, todos os dias, pela oportunidade de viver e de aprender, sabendo que amparada pelas leis universais, estou segura.

Ao professor Sérgio Vitorino Cardoso, a quem as palavras parecem não ser suficientes para expressar minha gratidão. Observar sua competência e permanente conduta docente foi para mim motivo de grande estímulo. Obrigada, professor, pela fundamental colaboração em minha formação acadêmica e por ter me inspirado, com seu exemplo, a ser também um ser humano melhor.

Ao professor Adriano Mota Loyola por incontáveis ensinamentos generosamente brindados ao longo desta caminhada, respaldados pelo exemplo de um profissional ético, capaz e dedicado.

Aos professores Paulo Rogério de Faria, Paula Dechichi e Rosana Ono pela valiosa contribuição que prestaram a este trabalho.

Aos amigos do Laboratório de Patologia Bucal: Adalci dos Anjos Ferreira, Ângela Maria Pereira, Carla Reis Machado Gomes, Laís Borges Muniz e João Paulo Silva Servato pela amizade, companheirismo e por terem abrandado as dificuldades com um sempre alegre trabalho em equipe. Sentirei muitas saudades!

Às queridas Marília Andrade e Taís Alves Reis pelo apoio irrestrito, afinidades identificadas e pela bela amizade que nasceu como um presente do estimado Laboratório de Patologia Bucal.

Aos Professores e Coordenadores deste Programa de pós-graduação pela pronta disposição em nos capacitar para que pudéssemos também nos tornar professores dignos e conscientes de sua responsabilidade como tal.

Aos companheiros do curso de Mestrado por terem compartilhado comigo o anelo de ser um bom professor e os esforços para alcançar este propósito.

Minha eterna gratidão aos meus pais pelo amor e dedicação incondicionais, pelo constante estímulo, por serem meu grande exemplo e incólume abrigo. Em muitos momentos pensei e senti que era por vocês que eu caminhava.

Agradeço aos meus irmãos por tudo. A doçura confortante que vejo em seus olhos, o companheirismo e amizade mais puros, e por tanto carinho que para mim é essencial.

Obrigada aos queridos familiares e grandes amigos que caminharam ao meu lado experimentando o gosto das minhas vitórias e sentindo comigo a mesma alegria.

À vocês, minha gratidão.

O conhecimento amplia a vida.
Conhecer é viver uma realidade que
a ignorância impede desfrutar.

Do livro ***Exegese Logosófica***, de
Carlos Bernardo González Pecotche

Sumário

Lista de abreviaturas e siglas	1
Resumo	2
Abstract	4
Introdução	5
Revisão da literatura	7
Proposição	28
Material e métodos	29
Resultados	33
Discussão	51
Conclusões	61
Referências	62
Anexo	71

Lista de abreviaturas e siglas

TBNP	-	tumores da bainha do nervo periférico
NT	-	neuroma traumático
NF	-	neurofibroma
SW	-	schwannoma
NEP	-	neuroma encapsulado em paliçada
TCG	-	tumor de células granulares
SNC	-	sistema nervoso central
SNP	-	sistema nervoso periférico
EMA	-	antígeno epitelial de membrana
OMS	-	Organização Mundial da Saúde
µm	-	micrômetro
mM	-	milimolar
EDTA	-	ácido etilenodiaminotetracético
TRIS-HCL	-	TRIS-Hydroxymethyl-aminometano/Ácido clorídrico
pH	-	potencial hidrogeniônico
cm	-	centímetro
mm	-	milímetro
%	-	porcento
°C	-	grau Celsius
NI	-	Não informado
RU	-	Reino Unido
EUA	-	Estados Unidos da América
HE	-	Hematoxilina e Eosina

Resumo

Tumores da bainha do nervo periférico (TBNP) são doenças neoplásicas ou reativas raras na cavidade bucal, cujo diagnóstico pode ser desafiador. O presente estudo teve como objetivo coletar informações epidemiológicas e moleculares que contribuíssem para melhor caracterização biológica dos TBNP, favorecendo o diagnóstico diferencial entre eles. Após reavaliação histológica, foram organizadas as informações demográficas e clínicas dos TBNP avaliados entre 1978 e 2010 pelo Laboratório de Patologia Bucal da Universidade Federal de Uberlândia, seguindo-se por análise imunoistoquímica das moléculas S-100 e CD57. Foram encontrados 29 casos (0,27% da casuística total), correspondentes a 6 neuromas traumáticos (NT), 7 neurofibromas (NF), 7 schwannomas (SW), 5 tumores de células granulares (TCG) e 4 neuromas encapsulados em paliçada (NEP). Não houve predominância relevante de sexo, a maioria dos pacientes eram adultos jovens, a língua foi o local mais acometido, e os tumores eram geralmente assintomáticos. Todos os tumores se mostraram difusamente reativos para S-100. Reatividade para CD57 foi observada difusamente no NT, em raras células parenquimatosas dos SW e dos NEP, e em nenhuma delas nos NF. Além disso, fibras nervosas positivas permeavam os casos de NF, TCG e NEP, mas não os de SW. Em conclusão, o presente estudo corrobora a raridade dos TBNP na mucosa bucal e a similaridade clínica entre eles, além da constante expressão de S-100, demonstrando sua provável origem comum. Finalmente, a expressão ausente ou rara de CD57 mostra que as células de Schwann

tumorais não alcançam diferenciação plena; ainda, o arranjo das fibras nervosas, evidenciado por este marcador, pode ser eventualmente útil para a diferenciação diagnóstica entre os diferentes TBNP.

Abstract

Peripheral nerve sheath tumors (PNST) are neoplastic or reactive diseases of rare occurrence in the oral cavity, whose diagnosis can be challenging. This study aimed to gather epidemiological and molecular information to improve biological characterization of PNST, favoring the differential diagnosis between them. After histological review, clinical and demographic data from TBNP evaluated between 1978 and 2010 by the Oral Pathology Laboratory of Federal University of Uberlândia, were organized, followed by immunohistochemical analysis of molecules S-100 and CD57. We found 29 cases (0.27% of total sample), corresponding to 6 traumatic neuromas (TN), 7 neurofibromas (NF), 7 schwannomas (SW), 5 granular cell tumors (GCT) and 4 palisaded encapsulated neuromas (PEN). There was no significant sex predominance, most patients were young adults, the tongue was the most affected anatomical site, and the tumors were usually asymptomatic. All tumors showed diffusely reactivity for S-100. Diffusely reactivity for CD57 was observed in TN, on rare parenchymal cells of SW and PEN, and none of them in NF. In addition, reactive nerve fibers permeated cases of NF, GCT and PEN, but not in SW cases. In conclusion, this study confirms the rarity of PNST in oral mucosa and clinical similarity between them, also the constant expression of S-100, demonstrating their probable shared origin. Finally, the observed rare or absent expression of CD57 shows that tumor's Schwann cells do not reach complete differentiation, but are found in GCT; moreover, the arrangement of nerve fibers may eventually be useful for diagnostic differentiation between different PNST.

1. Introdução

As neoplasias de origem neural representam aproximadamente 12% e 8% de todas as neoplasias benignas e malignas de tecido mole, respectivamente (Abreu et al., 2011). Neste conjunto estão inseridos os tumores da bainha do nervo periférico (TBNP), um grupo relativamente raro de doenças que são classificadas de acordo com as características específicas de diferenciação de seus componentes celulares e matriz extracelular.

A OMS define as doenças que se enquadram no grupo dos TBNP, a saber: neuroma traumático, neurofibroma, schwannoma, neuroma encapsulado em paliçada, tumor de células granulares, mixoma de bainha neural (neurotequeoma) e, perineurioma, além do tumor maligno da bainha do nervo periférico (Giannini et al., 2000; Unni, 2002; Fanburg-Smith e Thompson, 2005; Argenyi, 2006). Os referidos tumores são incomuns na região oral e maxilofacial, porém a sua presença pode associar-se a síndromes de relevância clínica considerável, como a Neurofibromatose e Neoplasia endócrina múltipla. Apesar desta associação, são escassos os estudos epidemiológicos que explorem a ocorrência desses tumores na região oral e maxilofacial.

O diagnóstico dos TBNP pode ser feito através de cuidadosa análise em microscópio de luz; entretanto, provavelmente por guardarem a mesma origem, em alguns casos as lesões mostram grande semelhança em suas características clínicas e

histológicas, o que dificulta o diagnóstico das mesmas. Nesse sentido, a imunoistoquímica tem sido utilizada como um recurso diagnóstico no qual a diferenciação entre os tipos tumorais é favorecida através da análise do padrão de expressão imunoistoquímica de determinadas proteínas em cada neoplasia.

A proteína S-100 é um marcador imunoistoquímico amplamente utilizado para a identificação de neoplasias de origem neural (Hu et al., 2006). Em tecidos normais, é expressa pelas células gliais, neurônios, células de Schwann, melanócitos e células de Langerhans. A grande maioria dos tumores benignos de bainha de nervos periféricos exibe intensa positividade de marcação imunoistoquímica para a proteína S-100 (Baderca et al., 2008).

A glicoproteína CD57 é um antígeno específico presente na superfície de linfócitos, especialmente das células natural killer. O anticorpo monoclonal desenvolvido para reagir com tal antígeno (anti-Leu7) reage de forma cruzada com a glicoproteína associada à mielina, componente da bainha envoltória de alguns nervos periféricos (Perentes e Rubinstein, 1985).

O objetivo deste estudo foi reunir informações epidemiológicas e traçar o perfil de reatividade imunoistoquímica dos antígenos S-100 e CD57 em TBNP da mucosa bucal, buscando contribuir para uma melhor caracterização de tais lesões e assim favorecer o estabelecimento do diagnóstico, especialmente para os casos em que haja dúvidas.

2. Revisão da Literatura

As doenças que acometem os nervos podem ser divididas em duas categorias: as neuropatias periféricas – que geralmente envolvem a degeneração do axônio e desmielinização, mediante anormalidades genéticas, alterações tóxicas, metabólicas, imunes, infecciosas ou isquêmicas; e os tumores e lesões traumáticas. Para o diagnóstico das condições patológicas que afetam os nervos, especialmente no caso dos tumores e lesões traumáticas, faz-se necessária a identificação dos componentes celulares e de matriz extracelular de um nervo em condições normais e o conhecimento detalhado a respeito da estrutura na qual se organizam tais componentes para formar um nervo (Ortiz-Hidalgo e Weller, 1997; Ariel, 1983).

2.1 O nervo

O nervo, componente principal do sistema nervoso periférico (SNP), consiste em um conjunto de fibras nervosas que se estende entre o sistema nervoso central (SNC) e os receptores, músculos e glândulas do corpo (Fehrenbach e Herring, 2005). Uma fibra nervosa compreende um axônio e suas bainhas envoltórias. O principal envoltório das fibras nervosas é a bainha de mielina, de conteúdo predominantemente lipídico e que funciona como isolante elétrico. No SNP a célula de Schwann é a responsável pela formação da bainha de mielina (Machado, 1998).

As fibras nervosas que compõem os nervos permanecem unidas por um envoltório de tecido conjuntivo, que possui também a função de prevenir o estiramento excessivo dos nervos. É formado em sua maior parte por colágeno, sendo que o restante consiste em fibras elásticas e, em nervos mais calibrosos, gordura. Este tecido é organizado em uma série de bainhas de calibre decrescente. A bainha externa fibrosa, denominada *epineuro*, envolve todo o nervo e o mantém em seu lugar. Interiormente ao *epineuro*, as fibras nervosas estão divididas em fascículos que são separados uns dos outros por septos que se originam do *epineuro*. Cada fascículo é cercado por outra bainha de tecido conjuntivo conhecida como *perineuro* – uma estrutura altamente especializada constituída por camadas de células perineurais e colágeno (Stewart, 2003). Ainda, cada fibra nervosa no interior de um fascículo é envolvida individualmente por uma bainha tecidual denominada *endoneuro* (Requena e Sangüeza, 1995).

Fibras colágenas presentes no *endoneuro* estão dispostas paralelamente às fibras nervosas e têm a função de mantê-las unidas em um fascículo ou feixe. Os fibroblastos são relativamente escassos no interstício entre as fibras nervosas, sendo mais provável que as células de Schwann sejam as responsáveis pela secreção das fibrilas colágenas ali presentes. Além de fibroblastos ocasionais, o mastócito representa o único tipo celular do tecido conjuntivo que é normalmente encontrado no interior do *endoneuro* (Ross et al., 1995). O espaço endoneural é composto por axônios e células nucleadas, das quais 90% são células de Schwann. As células de Schwann estão localizadas em torno dos axônios, em periodicidade regular, formando uma lâmina basal contínua (Campana, 2007). Em secções

transversais de nervos periféricos normais, aproximadamente 5% dos núcleos pertencem aos fibroblastos, e os 5% restantes aos mastócitos e células endoteliais (Rushing e Bouffard, 2004). A lâmina basal endoneural é rica em componentes que promovem crescimento axonal, incluindo colágenos, fibronectinas e lamininas (Muir, 2010). Neste ponto, vale destacar a célula de Schwann, em razão de seu extenso envolvimento com os tumores da bainha do nervo periférico. A célula de Schwann tem origem a partir da crista neural, torna-se associada aos nervos periféricos no momento de seu desenvolvimento e, eventualmente, forma mielina ao redor dos axônios. Seu relacionamento com o axônio é de interdependência, sendo que a manutenção do axônio parece não só ser influenciada pelo corpo celular do neurônio, como também depende de interações que ocorrem entre o axônio e as células de Schwann que o circundam. Da mesma maneira, estudos sugerem que o crescimento e a sobrevivência da célula de Schwann dependem do contato com o axônio (Ortiz-Hidalgo e Weller, 1997; Wenig, 2007). Ainda, a produção de mielina, a proteção mecânica do axônio e a orientação das fibras nervosas durante o processo de regeneração são importantes papéis desempenhados pela célula de Schwann (Ortiz-Hidalgo e Weller, 1997).

O perineuro forma uma bainha tubular composta por camadas concêntricas de células especializadas achatadas – as células perineurais – circundadas por uma membrana basal contínua e separadas por camadas de colágeno e matriz extracelular. O número de camadas não só varia de nervo para nervo, mas também depende do tamanho do fascículo nervoso e da proximidade das meninges. À medida que o número de fascículos aumenta no interior de um nervo, a espessura

do perineuro diminui. O número de camadas de células perineurais também diminui próximo a terminações nervosas e aumenta na bifurcação de nervos para fornecer proteção adicional às fibras nervosas (Piña-Oviedo e Ortiz-Hidalgo, 2008). O perineuro funciona como uma barreira semipermeável composta por células achatadas, justapostas e contráteis que contém um número apreciável de microfilamentos de actina, e que se unem por junções oclusivas que representam uma barreira à passagem de macromoléculas e importante mecanismo de defesa contra agentes agressivos. O número limitado de tipos celulares presentes no endoneuro certamente reflete o papel protetor atribuído ao perineuro (Ross et al., 1995). Estudos imunoistoquímicos e de cultura celular têm mostrado que os componentes celulares do perineuro diferem dos fibroblastos e das células de Schwann. As células perineurais são capazes de fabricar proteínas da membrana basal, laminina e colágeno tipo IV – produtos que não são associados a fibroblastos. Tais células apresentam positividade para marcação imunoistoquímica com antígeno epitelial de membrana (EMA), mas são negativas para marcação com a proteína S-100, molécula caracteristicamente encontrada nas células de Schwann (Requena e Sangüeza, 1995). A função do perineuro é manter constante a pressão intrafascicular e garantir um efeito de barreira seletiva para os axônios e células de Schwann, protegendo o endoneuro contra a entrada de agentes infecciosos, toxinas, antígenos e evitando alterações abruptas na composição iônica do meio circundante (Erlandson, 1991; Piña-Oviedo e Ortiz-Hidalgo, 2008).

Externamente e em continuidade com o tecido conjuntivo perineural está o epineuro – uma camada fibrosa de tecido conjuntivo denso - que constitui cerca de

metade da área de secção transversal do tronco nervoso, revestindo o nervo e preenchendo os espaços entre os feixes de fibras nervosas. Tecido adiposo é frequentemente visto em associação com o epineuro, especialmente nos nervos mais calibrosos. Os vasos sanguíneos percorrem o interior do epineuro, paralelamente aos fascículos nervosos (Rushing e Bouffard, 2004).

2.2 Tumores da bainha do nervo periférico

Os tumores da bainha do nervo periférico (TBNP) são doenças neoplásicas ou reativas, que mais comumente se caracterizam pela proliferação de células fusiformes e por apresentarem caráter benigno. Conceitualmente, têm origem nas bainhas envoltórias dos nervos, e se classificam de acordo com os tipos celulares presentes e pela sua organização, tipo e organização de matriz extracelular, bem como pelo relacionamento do tumor com nervos vizinhos (Mrugala et al., 2005; Skovronsky e Oberholtzer, 2004). Os TBNP são incomuns na região oral e maxilofacial, porém a sua presença pode associar-se a síndromes de relevância clínica considerável, como a Neurofibromatose (Chrysomali et al., 1997).

Das doenças definidas como TBNP, as que mais comumente acometem a cavidade bucal são o neuroma traumático, o neurofibroma, o schwannoma, o neuroma encapsulado em paliçada e o tumor de células granulares (Salla et al., 2009; Jordan e Regezi, 2003; Chrysomali et al., 1997). A seguir, serão descritas as principais características clínicas e histopatológicas das referidas doenças.

2.2.1) Neuroma traumático

O neuroma traumático consiste em uma proliferação não-neoplásica e desordenada de fibras nervosas e tecido conjuntivo que se desenvolve a partir de lesão ao nervo, como resultado de um processo anormal de reparo tecidual. Após injúria neural, seja por esmagamento ou transecção do nervo, o segmento proximal do nervo interrompido inicia uma resposta reparativa mediante o crescimento dos axônios e proliferação de células de Schwann, enquanto o segmento distal sofre degeneração completa dos axônios residuais e bainha de mielina (Wenig, 2007). Quando existe qualquer barreira de tecido conjuntivo cicatricial entre o coto proximal e o distal, ou quando o coto distal está distante, a proliferação do segmento proximal resulta em uma massa tumoral contendo um emaranhado de fibras nervosas e tecido conjuntivo que se estende pelos tecidos moles adjacentes (Foltán et al., 2008).

O neuroma traumático da mucosa bucal apresenta-se caracteristicamente como nódulo firme, de superfície plana, não-ulcerado, de coloração semelhante à mucosa ou branco-acinzentada (Neville et al., 2009). Em aproximadamente 25% dos casos há dor, possivelmente decorrente do estrangulamento do nervo proliferante pelo tecido cicatricial (Weiss e Goldblum, 1995; Lopes et al., 2009). Embora possa ocorrer em qualquer faixa etária, é mais comum em adultos de meia idade, com discreta predileção pelo sexo feminino (Chrysomali et al., 1997; Vora et al., 2005; Salla et al., 2009). Pode surgir em qualquer localização, embora seja mais comum na região do forame mental, língua e lábios (Chrysomali et al., 1997; Neville et al., 2009; Salla et al., 2009; Wenig, 2007). Apesar de incomum, a ocorrência intra-óssea do neuroma

traumático nos maxilares já foi descrita, estando especialmente relacionada às extrações dentárias (Arribas-García et al., 2008). Neste caso, a lesão apresenta-se radiograficamente como uma área radiolúcida, unilocular, bem delimitada, com fina borda esclerótica (Neville et al., 2009; Arribas-García et al., 2008).

Microscopicamente observa-se proliferação, sem orientação bem definida, de feixes de axônios circundados por células de Schwann. Ao entrar na região cicatricial o nervo em regeneração perde a arquitetura fascicular característica do nervo normal: os axônios regeneraram-se de forma desorganizada, acompanhados por prolongamentos de células de Schwann, que se misturaram às fibras colágenas resultantes da reação cicatricial. Como resultado forma-se pequenos fascículos desprovidos de perineuro, sem orientação paralela, embebidos em uma matriz extracelular de tecido conjuntivo que pode variar de densamente colagenizada a mixomatosa. Um discreto infiltrado inflamatório crônico pode estar presente, em especial nos casos sintomáticos (Neville et al., 2009; Regezi et al., 2008; Weiss e Goldblum, 1995). Em regiões nas quais os feixes nervosos são diminutos e imersos em matriz predominantemente mixóide, pode haver grande semelhança com o neurofibroma (Passador-Santos, 2002).

A excisão cirúrgica com inclusão de pequena porção do feixe nervoso envolvido é o tratamento de escolha para os neuromas traumáticos. Se o procedimento for bem realizado de forma a reaproximar os cotos neurais fora da área cicatricial, a recidiva não é esperada (Regezi et al., 2008; Wenig, 2007).

2.2.2) Neurofibroma

Correspondendo a pouco mais de 5% de todas as neoplasias de tecido mole (Weber *et al.*, 2000; Abreu *et al.*, 2011), o neurofibroma é uma neoplasia de origem neural benigna classicamente descrita sob as formas localizada, difusa e plexiforme. Na maior parte dos casos, a lesão é localizada e aparece de maneira isolada, caracterizando o tipo solitário de neurofibroma (Kransdorf, 1995; Forthman e Blazar, 2004; Abreu *et al.*, 2011). O neurofibroma difuso acomete principalmente crianças e adultos jovens, usualmente envolvendo tecidos subcutâneos da região da cabeça e do pescoço. A variante plexiforme do neurofibroma é encontrada quase que exclusivamente em casos de neurofibromatose tipo 1, caracterizando-se pelo envolvimento de um importante tronco nervoso e seus ramos (Forthman e Blazar, 2004; Marocchio *et al.*, 2006; Zwane *et al.*, 2011).

Aproximadamente 25% dos neurofibromas surgem na região da cabeça e do pescoço, sendo a cavidade bucal acometida em 6,5% dos casos (Marocchio *et al.*, 2007). Vários estudos descrevem-no como o tipo mais frequente de neoplasia de nervo periférico envolvendo a cavidade bucal e seus anexos (Kim *et al.*, 2005; Johann *et al.*, 2008; Neville *et al.*, 2009; do Nascimento *et al.*, 2010), onde o neurofibroma na maioria das vezes se apresenta de maneira isolada como um nódulo firme, de crescimento lento e assintomático. Lesões múltiplas, bem como a variante plexiforme do neurofibroma, estão frequentemente associadas à doença de Von Recklinghausen, condição hereditária autossômica dominante relativamente comum, melhor conhecida como Neurofibromatose tipo 1 (Neville *et al.*, 2009;

Regezi et al., 2008; do Nascimento et al., 2010; Marocchio et al., 2007). Mais comumente o neurofibroma ocorre em indivíduos entre a segunda e a terceira década de vida, sem predileção por sexo (Wenig, 2007; Depprich et al., 2009; Nascimento et al., 2010). A pele é a localização mais frequente, porém, quando o tumor está presente na cavidade bucal, os principais sítios acometidos variam conforme os estudos. Shklar e Meyer, em 1963, relatam que o sítio intra-oral mais comum para o neurofibroma é a língua, embora a lesão também possa ser encontrada no assoalho bucal, mucosa bucal e palato. Em contraste, Zachariades e colaboradores, em 1987, afirmaram que o neurofibroma solitário ocorreria em maior frequência no lábio, língua e palato duro, sendo incomum o acometimento da mucosa bucal, rebordo alveolar edêntulo e assoalho bucal. Mais recentemente, Chrysomali et al., em 1997 e Salla et al., em 2009, encontraram maior incidência para a referida lesão no palato, mucosa alveolar, e gengiva.

Histologicamente o neurofibroma é um tumor circunscrito, geralmente não encapsulado, caracterizado por uma complexa proliferação dos vários tipos celulares que compõem as bainhas neurais, incluindo células de Schwann, células perineurais e fibroblastos, imersos em uma matriz extracelular colagenosa ou mixóide. Pode haver presença ocasional de pequenos axônios permeando a massa tumoral (Neville et al., 2009; Marocchio et al., 2007; Deichler et al., 2011). Número aumentado de mastócitos costuma ser observado neste tipo de lesão perineural. As células de Schwann geneticamente alteradas (neoplásicas) secretam potentes estímulos migratórios (quimiotáticos) para mastócitos, que irão contribuir na manutenção de um microambiente propício ao desenvolvimento dos

neurofibromas. Este evento tem sido descrito como fundamental para a gênese e manutenção dos referidos tumores (Yang et al., 2003; Le e Parada, 2007; Staser et al., 2010).

A variante menos comum do neurofibroma é o tipo plexiforme, considerado patognomônico da neurofibromatose tipo 1, embora em casos raros, possa ocorrer na ausência da síndrome (Marocchio et al., 2006). São tumores mal circunscritos que formam cordões tortuosos ao longo de segmentos e ramos de um nervo, com tendência a se desenvolver de forma centrípeta em relação ao curso do nervo. Quando associado à neurofibromatose, o neurofibroma plexiforme é comumente desfigurante, causando anormalidades estéticas, dor, déficits funcionais e manifestações neurológicas, além de possuir taxa significativa de transformação maligna (Zhu et al., 2002; Marocchio et al., 2007).

A apresentação histológica do neurofibroma pode variar dependendo do seu contingente de células, mucina e colágeno. Assim, quando a lesão contém maior quantidade de células de Schwann formando cordões celulares em meio a uma matriz extracelular colageneizada, a mesma torna-se semelhante ao padrão Antoni A dos schwannomas, podendo dificultar o diagnóstico. De maneira análoga, o neurofibroma pode assemelhar-se ao mixoma quando a lesão exhibe densidade celular diminuída com elevado conteúdo mucopolissacarídeo extracelular (Passador-Santos, 2002).

2.2.3) Schwannoma

Schwannoma é uma neoplasia benigna, encapsulada pelo perineuro, que se desenvolve a partir das células de Schwann. De etiologia desconhecida, o tumor costuma surgir em associação a um tronco nervoso, deslocando o nervo para lateral à medida que cresce. Caracteristicamente se apresenta como um nódulo solitário, de crescimento lento, firme à palpação, indolor e de tamanho variável. Tumefação é o sintoma mais comum, seguido por parestesia. Com o tempo, a lesão pode assumir grandes proporções, provavelmente em decorrência de hemorragia intralesional (Cohen e Wang, 2009; Santos et al., 2010; Lollar et al., 2010, Neville et al., 2009; Regezi et al., 2008). Embora na maioria das vezes o schwannoma seja solitário, apresentação múltipla pode ocorrer em duas infrequentes condições distintas: em associação com a Neurofibromatose tipo 2 – doença decorrente de anormalidades no cromossomo 22 em que a presença de schwannomas vestibulares bilaterais é critério de diagnóstico; e na schwannomatose – doença genética rara caracterizada pela ocorrência de múltiplos schwannomas subcutâneos (Kurtkaya-Yapicier et al., 2003).

Não obstante o schwannoma possa afetar qualquer local do corpo, 25% a 45% das lesões extracranianas acometem a região da cabeça e do pescoço (Biswas et al., 2007; Cohen e Wang, 2009; Santos et al., 2010; Liu et al., 2011). Destas, apenas aproximadamente 1-12% são encontradas na cavidade bucal, sendo considerado raro o seu surgimento em tal localização (Enoz et al., 2006; Cohen e Wang, 2009; Catalfamo et al., 2011). Com relação à topografia intra-bucal, a língua é o sítio mais

prevalente (Lollar et al., 2010; Neville et al., 2009; Regezi et al., 2008; Wenig, 2007), sendo também comum lesões no palato, lábios, assoalho e mucosa bucal (Santos et al., 2010; Lollar et al., 2010; Chyrsomali et al., 1997; Salla et al., 2009; Baderca et al., 2008). A maioria dos autores concorda que a distribuição do schwannoma é equilibrada entre os gêneros (Kurtkaya-Yapicier et al., 2003; Bhattacharyya et al., 2004; Langner et al., 2007; Santos et al., 2010; Cohen e Wang, 2009; Nascimento et al., 2011; Wenig, 2007). O tumor pode aparecer em qualquer idade, todavia é mais comum entre as segunda e quinta décadas de vida (Biswas et al., 2007; Nascimento et al., 2011; Wenig, 2007; Neville et al., 2009).

Schwannomas intra-ósseos mandibulares ou maxilares são ainda mais raros do que as lesões em tecido mole. Radiograficamente se apresentam como uma área radiolúcida unilocular bem definida, delimitada por fina borda esclerótica, na maior parte das vezes localizada na mandíbula, fato tradicionalmente atribuído ao longo caminho intra-ósseo percorrido pelo nervo alveolar inferior (Gallego et al., 2009; Vera-Sempere e Vera-Sirera, 2010).

Microscopicamente o tumor caracteriza-se pela presença de dois padrões histológicos em quantidades variáveis, conhecidos como tecidos Antoni A e Antoni B. Regiões Antoni A correspondem a áreas hipercelulares específicas onde as células de Schwann apresentam-se fusiformes, com seus núcleos frequentemente organizados em paliçada ao redor de uma área eosinofílica central acelular – os corpos de Verocay, que são compostos por processos citoplasmáticos e membranas basais reduplicadas. O tecido Antoni B é menos denso e menos organizado,

refletindo um arranjo ao acaso das células de Schwann dentro de um estroma mixomatoso frouxo. Tendo em vista que o tumor se desenvolve no interior dos feixes nervosos, ele é envolvido por cápsula verdadeira de composição epineural, sendo esta uma característica histopatológica marcante do schwannoma (Neville et al., 2009; Langner et al., 2007; Santos et al., 2010).

Em razão de sua natureza benigna o tratamento recomendado para o schwannoma é a excisão cirúrgica completa, com especial atenção à preservação do nervo de origem, quando possível. Na cavidade oral as recidivas são infrequentes (Lollar et al., 2010).

2.2.4) Neuroma encapsulado em paliçada

O neuroma encapsulado em paliçada é um tumor benigno predominantemente cutâneo, com aproximadamente 90% dos casos situados na face, sendo a cavidade bucal o segundo sítio mais acometido (Koutlas e Scheithauer, 2010; Neville et al., 2009). Primeiramente descrito por Reed et al, em 1972, foi a princípio considerado uma lesão reativa decorrente de trauma, à semelhança do neuroma traumático. Todavia, a baixa frequência de evento traumático prévio, aliada à ausência de alterações histológicas sugestivas de trauma enfraqueceu tal noção, de maneira que hoje se acredita que o tumor surja espontaneamente (Argenyi, 2006; Koutlas e Scheithauer, 2010). Por observar que a maior parte das lesões não era completamente encapsulada e, no máximo, apresentava áreas focais de células em

arranjo em paliçada, Fletcher, em 1989, propôs a denominação neuroma circunscrito solitário, também aceita atualmente (Fletcher, 1989).

Clinicamente a lesão aparece como uma pápula ou pequeno nódulo de superfície plana, indolor e geralmente único. Com equilibrada distribuição entre os gêneros, o tumor costuma surgir entre a quinta e sétima década de vida. Na cavidade bucal a lesão é mais comum no palato duro e mucosa labial (Jokinen et al., 2010; Salla et al., 2009; Chrysomali et al., 1997; Argenyi, 2006).

Considerados pela OMS como uma variante do neuroma encapsulado em paliçada, neuromas mucosos múltiplos e não encapsulados fazem parte do quadro que compõe a síndrome da neoplasia endócrina múltipla tipo 2B, uma condição que em 50% dos casos é herdada com traço autossômico dominante e nos demais casos surge a partir de mutação espontânea do protooncogene RET no cromossomo 10. Em geral, numerosos neuromas da mucosa bucal constituem o primeiro sinal da síndrome, estando presentes em quase 100% dos casos, e apresentando-se como nódulos ou pápulas indolores que afetam principalmente lábios e língua, podendo também acometer mucosa jugal, gengiva e palato. Altamente característicos são os neuromas bilaterais da comissura labial. Além dos neuromas mucosos, pacientes síndrômicos podem desenvolver feocromocitomas adrenais e carcinoma medular de tireóide e apresentar anormalidades músculo-esqueléticas (Argenyi, 2006; Wenig, 2007).

Histologicamente a lesão consiste em uma circunscrita proliferação de células de Schwann alinhadas, exibindo infreqüentes arranjos em paliçada sem, contudo,

apresentar corpos de Verocay bem definidos. Está presente um número variável de axônios e o tumor, na maioria dos casos, é apenas parcialmente envolvido por delicada camada de perineuro. O tipo multilobular e plexiforme são variações morfológicas que representam um padrão incomum de crescimento tumoral, embora retenham a estrutura interna e composição usual do neuroma encapsulado em paliçada. Tais variações são motivos pelos quais o diagnóstico diferencial entre o neuroma encapsulado em paliçada, o neurofibroma e o schwannoma pode, em alguns casos, ser bastante desafiador (Koutlas e Scheithauer, 2010; Argenyi, 2006).

Por seu caráter benigno, a excisão cirúrgica simples é um tratamento suficiente para os neuromas encapsulados em paliçada. As lesões associadas à síndrome da neoplasia endócrina múltipla tipo 2B normalmente precedem o aparecimento de tumores endócrinos, o que ressalta a importância de seu diagnóstico preciso (Argenyi, 2006).

2.2.5) Tumor de células granulares

Descrito inicialmente por Abrikossoff em 1927, o tumor de células granulares foi inicialmente considerado uma lesão derivada do tecido muscular esquelético em decorrência de observações ultra-estruturais que demonstravam que o tumor exibia direta continuidade com as fibras musculares subjacentes. Tal teoria foi rapidamente abandonada após a observação, mediante estudos imunoistoquímicos, de que as células neoplásicas não se mostravam reativas para

antígenos sabidamente associados à diferenciação miogênica. Vasta gama de tipos celulares, incluindo histiócitos, fibroblastos, células das bainhas neurais, células neuroendócrinas e mesenquimais indiferenciadas, tem sido proposta como responsável pela formação do referido tumor, entretanto, a despeito dos vários estudos ultra-estruturais e imunoistoquímicos desenvolvidos, sua histogênese permanece enigmática. Atualmente, a maioria dos trabalhos aponta para uma diferenciação neural, em especial derivada da célula de Schwann, baseada na estreita proximidade que é vista entre o tumor e fibras nervosas periféricas, na demonstração ultra-estrutural de figuras de mielina e estruturas semelhantes a axônios no interior da lesão e comprovada reatividade imunoistoquímica para marcadores moleculares como a proteína S-100, a enolase neurônio-específica e proteínas da mielina (Rejas et al., 2011; Vered et al., 2009; Argenyi, 2006).

O tumor de células granulares é uma lesão benigna que em mais de 50% dos casos acomete a região da cabeça e do pescoço, sendo a língua o sítio anatômico mais comumente acometido (Eguia et al., 2006; Vered et al., 2009; Sargenti-Neto et al., 2009; Rejas et al., 2011). Além da marcada predileção pela língua, os tumores de células granulares bucais são marcadamente mais frequentes em mulheres do que em homens, tendo o seu pico de prevalência durante a quarta e quinta décadas de vida (Eguia et al., 2006; Vered et al., 2009). Sua apresentação clínica é tipicamente de um nódulo solitário, assintomático, de crescimento lento, apresentando superfície lisa ou pseudo-ulcerada, em geral não ultrapassando 3 cm em seu maior diâmetro (Rejas et al., 2011; Neville et al., 2009; Regezi et al., 2008).

Histologicamente o tumor é formado pela proliferação de células poligonais ou fusiformes que exibem abundante citoplasma granular eosinofílico e núcleo vesicular pequeno, que costuma apresentar um padrão de crescimento infiltrativo (Argenyi, 2006).

O tratamento melhor indicado para o tumor de células granulares é a excisão cirúrgica local conservadora, sendo raros os episódios de recidiva (Neville et al., 2009; Regezi et al., 2008).

2.3 Marcadores moleculares

2.3.1) Proteína S-100

A família de proteínas S-100 é composta por vinte e uma pequenas proteínas de baixo peso molecular exclusivamente expressas em vertebrados, onde sua expressão é específica para certos tipos celulares e teciduais. A maior parte dos genes que codificam a família S-100 está localizada em uma região do cromossomo humano 1q21 que está propensa a rearranjos cromossômicos, sugerindo uma ligação entre as proteínas S-100 e a formação de tumores e metástases (Leclerc et al., 2009). A denominação S-100 é decorrente de sua solubilidade em uma solução 100% saturada de sulfato de amônia em pH neutro.

Os membros da família S-100 correspondem a proteínas multifuncionais expressas em um diversificado espectro tecidual (Sedaghat e Notopoulos, 2008). Já

foi demonstrada a interação da proteína S-100 com várias outras proteínas e seu envolvimento com um grande número de funções celulares, tais como homeostase do cálcio, crescimento e diferenciação celular, dinâmica de citoesqueleto ou metabolismo energético (Leclerc et al., 2009). No sistema nervoso, em condições normais, a proteína S-100 é expressa pelas células gliais, neurônios, células de Schwann, melanócitos e células de Langerhans, mas não pelas células perineurais e fibroblastos endoneurais, tendo sido considerada como um marcador de células com diferenciação derivada da crista neural (Baderca et al., 2008). Nesse sentido, esta proteína vem sendo utilizada como marcador de eleição para direcionar e confirmar o diagnóstico nos casos em que se suspeita de uma lesão com origem neural (Passador-Santos, 2002).

Nos neuromas traumáticos a proteína S-100 mostra-se reativa nos núcleos e citoplasmas das células de Schwann encontradas no interior das exuberantes proliferações a partir da extremidade proximal do nervo lesionado, entretanto, está ausente nas células perineurais circundantes e no tecido conjuntivo adjacente (Chrysomali et al., 1997).

Para os casos de neurofibroma parece não haver um padrão específico de reatividade para a proteína S-100. Em geral o tumor mostra-se positivo para esta proteína, com células exibindo reatividade nuclear e citoplasmática em um padrão de distribuição difuso, embora haja casos com padrão de distribuição focal (Chrysomali et al., 1997; Ghiluși et al., 2009). As células reativas para S-100 nos neurofibromas exibem características morfológicas compatíveis com as observadas

nas células de Schwann, sendo as mesmas consideradas como células de Schwann neoplásicas (Ghiluși et al., 2009). Ainda que a marcação para S-100 possa ser similar entre os neurofibromas e os schwannomas, a porcentagem de células positivas é menor para o primeiro caso (Chrysomali et al., 1997).

Apesar da existência de relatos de schwannomas não reativos para a proteína S-100, a maioria dos casos mostra-se reativa com grande quantidade de células positivas para tal proteína tanto no núcleo como em seu citoplasma, e em um padrão de distribuição difuso pelo tumor (Johnson et al., 1988; Baderca et al., 2008). Alguns autores não observam diferenças na expressão de S-100 entre os tecidos Antoni A e Antoni B dos schwannomas, relatando uma marcação homogênea (Baderca et al., 2008; Ghiluși et al., 2009). Outros relatam maior intensidade de marcação nas regiões Antoni A dos tumores (Chrysomali et al., 1997).

A reatividade observada para a proteína S-100 nos neuromas encapsulados em paliçada assemelha-se ao que é descrito para os schwannomas, onde a maioria das células neoplásicas mostra-se intensamente reativa para S-100. A cápsula da lesão, quando presente, não exibe reatividade para S-100 (Chrysomali et al., 1997; Koutlas e Scheithauer, 2010; Jokinen et al., 2010).

Para os tumores de células granulares a reatividade para S-100 é observada de maneira intensa e difusa por toda a lesão, mostrando marcação positiva em mais de 50% das células neoplásicas, apenas citoplasmática (Vered et al., 2009; Chrysomali et al., 1997). Entretanto, foi identificado e descrito recentemente um novo subtipo

tumoral que não mostra imunorreatividade para S-100, com um caso na mucosa oral já tendo sido relatado (Vered et al., 2009).

2.3.2) CD57

O antígeno CD57 é um marcador de linfócitos, especialmente das células NK, cuja reatividade cruzada entre anticorpos a ele direcionados e as células do sistema nervoso é um achado já bem documentado na literatura (Perentes e Rubinstein, 1985; Mechttersheimer et al., 1991). Os anticorpos para CD57 reconhecem a glicoproteína associada à mielina – proteína componente da bainha de mielina, tanto que este antígeno vem sendo estudado em doenças auto-imunes desmielinizantes (Matà et al., 2011). Desta forma, a imunoreatividade para CD57, no sistema nervoso em condições normais, é observada nas células de Schwann e bainha de mielina de nervos periféricos, oligodendrócitos e tratos nervosos mielínicos (Johnson et al., 1988).

A expressão de CD57 tem sido avaliada nos tumores perineurais e se mostrado variável entre os diferentes tipos de tumores. No neuroma traumático mais de 50% das células de Schwann apresentam-se reativas para marcação de CD57 (Chrysomali et al., 1997). A grande maioria das células neoplásicas dos neurofibromas e schwannomas mostra-se negativa para CD57, entretanto são encontradas células positivas isoladas em ambos os tumores, sendo que para o caso dos schwannomas são mais facilmente encontradas na região de tecido Antoni A (Chrysomali et al.,

1997; Ghiluși et al., 2009). Apesar da maior parte dos autores relatarem baixa reatividade para CD57 em neurofibromas e schwannomas, também já foi descrita reatividade extensa para o referido antígeno em tais lesões, em padrão citoplasmático de células que foram interpretadas como células de Schwann neoplásicas (Johnson et al., 1988). Para o neuroma encapsulado em paliçada a reatividade para CD57 é descrita como variável, podendo alcançar de 0 a 25% das células em proliferação (Chrysomali et al., 1997). Nos tumores de células granulares é encontrada quantidade variável de células com reatividade citoplasmática para CD57, havendo relatos desde tumores completamente negativos, até lesões com mais de 50% das células neoplásicas marcadas (Smolle et al., 1985; Chrysomali et al., 1997).

3. Proposição

3.1 Organizar toda a casuística do Laboratório de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia referente às lesões bucais de bainha neural, descrevendo seus principais achados clínicos, demográficos e histopatológicos.

3.2 Mediante ensaios imunoistoquímicos para as moléculas S-100 e CD57, descrever o perfil de expressão para os referidos marcadores moleculares, comparando os diferentes tipos de lesão.

3.3 Comparar os resultados observados entre si e com a literatura internacional, buscando parâmetros que contribuam para um melhor conhecimento sobre os tumores em estudo, especialmente na melhora do diagnóstico dos mesmos.

4. Material e Métodos

Este estudo foi previamente avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da Universidade Federal de Uberlândia, conforme parecer 410/2011 (Anexo 1).

4.1 Casuística, amostra e informações de interesse

As amostras de neoplasias da bainha de nervo periférico utilizadas no trabalho foram provenientes de biópsias ou ressecções cirúrgicas realizadas no período entre 1978 e 2010, de pacientes atendidos na Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, caracterizando uma casuística de natureza retrospectiva.

Inicialmente, mediante consulta ao registro de casos do referido serviço, foram identificados todos os casos diagnosticados como neuroma traumático, neurofibroma, schwannoma, neuroma encapsulado em paliçada, tumor de células granulares, mixoma de bainha neural, perineurioma e tumor maligno da bainha do nervo periférico (Giannini et al., 2000; Unni, 2002; Fanburg-Smith e Thompson, 2005; Argenyi, 2006).

Em seguida, foram consultados os formulários de solicitação de exames para recuperação de informações demográficas dos pacientes (sexo e idade), bem como dados clínicos referentes aos tumores (sítio anatômico, tamanho, tempo de evolução, sintomatologia e hipóteses diagnósticas).

As amostras teciduais disponíveis, previamente fixadas em formalina e embebidas em parafina, foram recuperadas. A partir dessas, novos cortes teciduais de 3µm de espessura foram obtidos e corados em hematoxilina e eosina para reavaliação microscópica conforme os mais recentes critérios diagnósticos estabelecidos pela OMS, considerando cápsula, relacionamento com o nervo, matriz extracelular e morfologia das células tumorais (Giannini et al., 2000; Unni, 2002; Fanburg-Smith e Thompson, 2005; Argenyi, 2006).

4.2 Imunoistoquímica

A partir dos blocos de parafina recuperados e que continham material histológico suficiente para análise imunoistoquímica, foram realizados cortes histológicos de 3µm de espessura, os quais foram dispostos em lâminas de vidro previamente tratadas com 3-aminopropiltietoxisilano.

Em seguida, cada caso foi submetido a ensaios imunoistoquímicos para detecção individual dos antígenos S-100 e CD57, utilizando-se para tal os anticorpos monoclonais descritos no Quadro 1, conforme padronização laboratorial prévia.

Quadro 1. Anticorpos primários utilizados no presente estudo.

Especificidade	Clone	Fabricante	Titulação
S-100	AB941	Millipore, Billerica, EUA	1:2000
CD57	NK-1	Biocare Medical, Concord, EUA	1:200

Para tanto, os cortes teciduais foram inicialmente desparafinados em xilol e hidratados em etanol acrescido de quantidades crescentes de água.

Em seguida, para recuperação antigênica utilizou-se solução de ácido etilenodiaminotetracético (EDTA, 1mM) tamponado com hidróxido de sódio (pH 8,0), submetendo-se os cortes teciduais a três ciclos de cinco minutos cada, em forno de microondas à potência máxima. Após resfriamento e lavagem em água destilada, foi feito o bloqueio de atividade da peroxidase endógena com peróxido de hidrogênio a 10V, mediante dois banhos de 15 minutos cada, seguindo-se por lavagem em água destilada.

Na etapa seguinte, os cortes teciduais foram submetidos a três banhos de cinco minutos cada em solução-tampão TRIS-HCl (pH 7,4), e em seguida incubados com o anticorpo primário diluído em TRIS-HCl no título anteriormente especificado, por 18 horas a 4°C. Após lavagem em TRIS-HCl, procedeu-se à amplificação da reação com sistema de estreptavidina-biotina-peroxidase (LSAB+, Dako, Carpinteria, CA, EUA), consistindo em incubação por 30 minutos à temperatura ambiente em solução com anticorpo secundário biotilado, lavagem em solução de TRIS-HCl, e nova incubação por 30 minutos à temperatura ambiente em solução de estreptavidina conjugada a peroxidase.

Finalmente, após adicional lavagem em TRIS-HCl, a reação foi revelada com a imersão dos cortes histológicos em solução aquosa de 3,3'tetrahidrocloreto de diaminobenzidina e peróxido de hidrogênio, por três minutos, com precipitação

resultante do pigmento oxidado, seguindo-se por contracoloração com hematoxilina de Harris.

Cortes histológicos de nervo óptico proveniente de exérese de cordoma de maxila foram utilizados como controle positivo, e a omissão dos anticorpos primários foi empregada como controle negativo para cada ensaio.

4.3 Análise da imunomarcção

Cada lâmina submetida a ensaio imunoistoquímico foi avaliada de forma qualitativa quanto à presença ou não de reatividade, quanto à sua compartimentalização predominante (nuclear, citoplasmática ou núcleo-citoplasmática), quanto ao arranjo assumido pelas células positivas no interior da massa tumoral (difuso ou focal).

5. Resultados

Trinta e cinco exames com diagnóstico original de TBNP foram inicialmente identificados, correspondendo a 0,27% dos 12.880 exames realizados no mesmo período. Duas dessas pacientes apresentavam tumores múltiplos (uma delas com três tumores), de forma que os exames eram provenientes de 32 pacientes, dos quais foram ainda excluídos três casos que apresentavam lesões apenas em pele. Após avaliação microscópica, um caso previamente diagnosticado como schwannoma foi redefinido como neuroma encapsulado em paliçada pela ausência de corpos de Verocay, um neuroma traumático foi redefinido como neurofibroma pela proliferação significativa de células com morfologia fibroblástica sem nenhuma organização neural usual, e um neurofibroma foi redefinido como neuroma encapsulado em paliçada por apresentar crescimento multifocal com lobos muito bem definidos, bem como por mostrar empalçamento discreto de núcleos e áreas acelulares, finalizando-se com 29 casos de TBNP de mucosa bucal, distribuídos conforme apresentam as Tabelas 1 e 2.

O tempo de evolução médio foi de 5,7 anos e todos os casos, com exceção de um único neuroma traumático, apresentaram-se assintomáticos. As hipóteses de diagnóstico clínico foram bastante variadas, sendo “fibroma” a hipótese diagnóstica mais sugerida (31,3% dos casos com essa informação).

Tabela 1. Dados demográficos e clínicos discriminados individualmente por lesão.

Caso	Grupo	Sexo	Idade (anos)	Sítio	Evolução (meses)	Sintoma	Tamanho (cm)	Hipótese diagnóstica
1	NT	F	34	Rebordo alveolar	NI*	NI*	NI*	NI*
2	NT	M	32	Forame mental	NI*	Dor local	NI*	Neuralgia
3	NT	F	NI*	Língua	NI*	NI*	1,0	NI*
4	NT	F	56	NI*	NI*	NI*	NI*	NI*
5	NT	F	14	Lábio inferior	1	Ausente	3,0	Mucocele
6	NT	F	13	Língua	48	Ausente	1,0	Condiloma acuminado/ Verruga vulgar/ Papiloma escamoso/ Hiperplasia epitelial focal
7	NF	F	18	Fundo de saco de vestibulo	NI*	NI*	1,5	
8	NF	F	NI*	NI*	NI*	NI*	NI*	NI*
9	NF	M	32	Rebordo alveolar palatino	60	NI*	0,5	Fibroma
10	NF	NI*	NI*	NI*	NI*	NI*	NI*	NI*

(continua)

Tabela 1. Dados demográficos e clínicos discriminados individualmente por lesão (continuação).

Caso	Grupo	Sexo	Idade (anos)	Sítio	Evolução (meses)	Sintoma	Tamanho (cm)	Hipótese diagnóstica
11a**	NF	F	21	Palato duro	NI*	NI*	2,0	NI*
11b**	NF	F	21	Língua	NI*	NI*	NI*	NI*
11c**	NF	F	21	Palato duro	NI*	NI*	NI*	Neurofibroma
12	NF	F	39	Lábio superior	60	Ausente	5,0	Lipoma
13	NF	F	42	Rebordo alveolar	180	Ausente	2,0	Neurofibroma
14	SW	F	21	Bochecha	48	Ausente	NI*	Fibroma
15	SW	M	27	Língua	120	NI*	NI*	Tumor benigno
16	SW	M	29	Língua	108	NI*	3,0	NI*
17	SW	F	83	Assoalho bucal	NI*	NI*	2,0	Adenoma
18	SW	M	28	Língua	4	Ausente	0,8	NI*
19	SW	M	24	Língua	36	Ausente	3,0	Lipoma

(continua).

Tabela 1. Dados demográficos e clínicos discriminados individualmente por lesão (continuação).

Caso	Grupo	Sexo	Idade (anos)	Sítio	Evolução (meses)	Sintoma	Tamanho (cm)	Hipótese diagnóstica
20	SW	F	33	Lábio inferior	24	Ausente	1,0	Adenoma/ mucoccele
21	NEP	F	21	Lábio inferior	12	Ausente	NI*	Cisto mucoso/ Lipoma
24	NEP	M	47	Lábio superior	36	Ausente	0,5	Hiperplasia fibrosa/ fibroma
23	NEP	M	5	Palato duro	NI*	Ausente	NI*	NI*
24	NEP	M	61	Palato duro/ palato mole	NI*	Ausente	0,9	Fibroma
25a	TCG	F	41	Lábio	NI*	NI*	1,0	NI*
25b	TCG	F	41	Língua	NI*	NI*	2,0	NI*
26	TCG	F	NI*	NI*	NI*	NI*	NI*	NI*
27	TCG	F	41	Palato	24	Ausente	3,0	NI*
28	TCG	F	NI*	Língua	24	Ausente	0,5	NI*
29	TCG	F	59	Língua	12	NI*	NI*	Fibroma

*NI – Não Informado; ** - Paciente portadora de neurofibromatose.

Tabela 2. Sumário dos dados clínicos e demográficos de 29 pacientes, correspondentes a 32 tumores de bainha de nervo periférico da mucosa bucal (Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Uberlândia, 1978 a 2010).

Tumor	Número de casos (%)	Idade média, em anos (variação)	Sexo*	Localização (n)
Neuroma traumático	6 (20,7)	29,8 (13 - 56)	M (1) F (5)	Língua (2) Rebordo alveolar (1) Forame mental (1) Lábio inferior (1) Desconhecida (1)
Neurofibroma**	7 (24,1)	32,8 (18 - 42)	M (2) F (5)	Rebordo alveolar (2) Palato duro (2) Língua (1) Lábio (2) Fundo vestibulo (1) Desconhecida (1)
Schwannoma	7 (24,1)	35,0 (21 - 83)	M (3) F (4)	Língua (4) Assoalho bucal (1) Bochecha (1) Lábio inferior (1)
Tumor de células granulares***	5 (17,2)	47,0 (41 - 59)	F (5)	Língua (3) Lábio (1) Palato duro (1) Desconhecida (1)
Neuroma encapsulado em paliçada	4 (13,8)	33,5 (5 - 61)	M (3) F (1)	Palato duro/palato mole (1) Palato duro (1) Lábio inferior (1) Lábio superior (1)

* - M = Masculino; F = Feminino.

** - Dois casos de neurofibromatose tipo 1 (duas mulheres, 21 e 42 anos de idade no primeiro exame, sendo que uma delas apresentou 3 lesões).

*** - Um caso com 2 lesões (Uma em língua e outra no lábio).

Gráfico 1. Distribuição das lesões segundo sítio anatômico (n = 29)

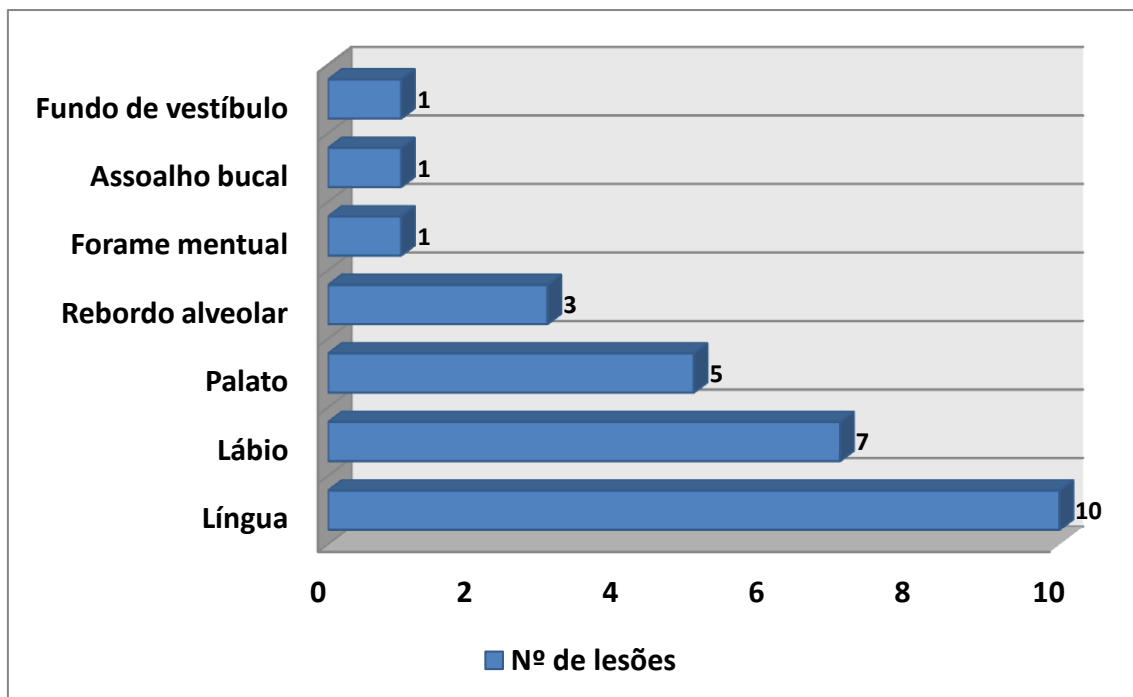


Gráfico 2. Distribuição dos casos segundo sexo (n = 29).

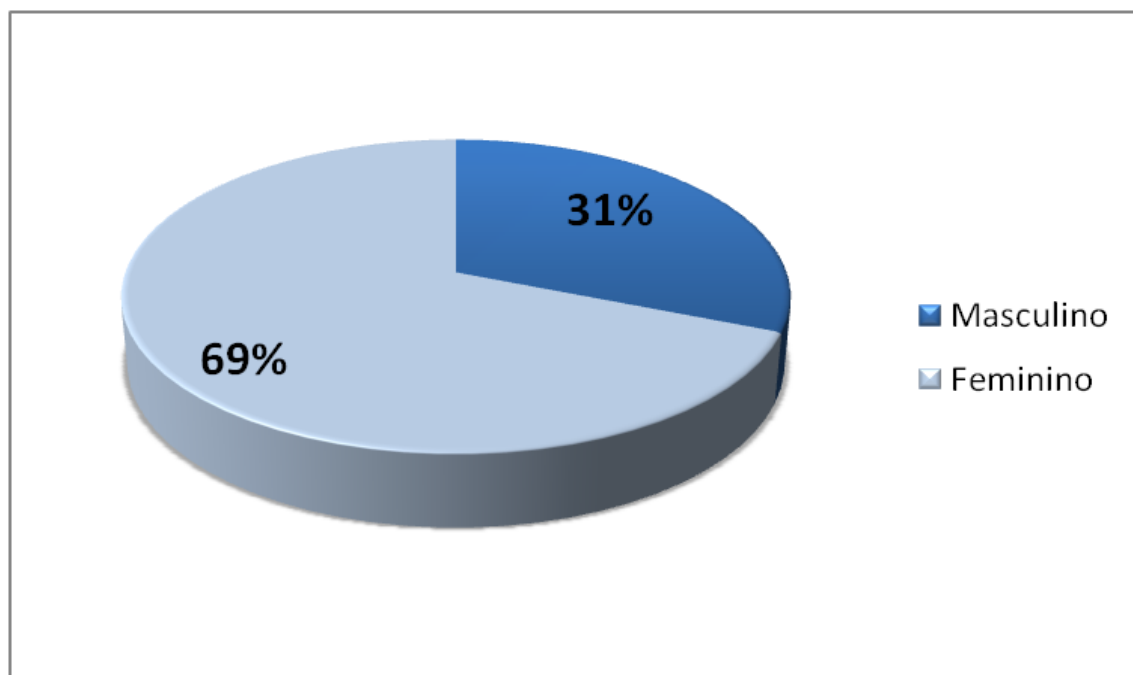
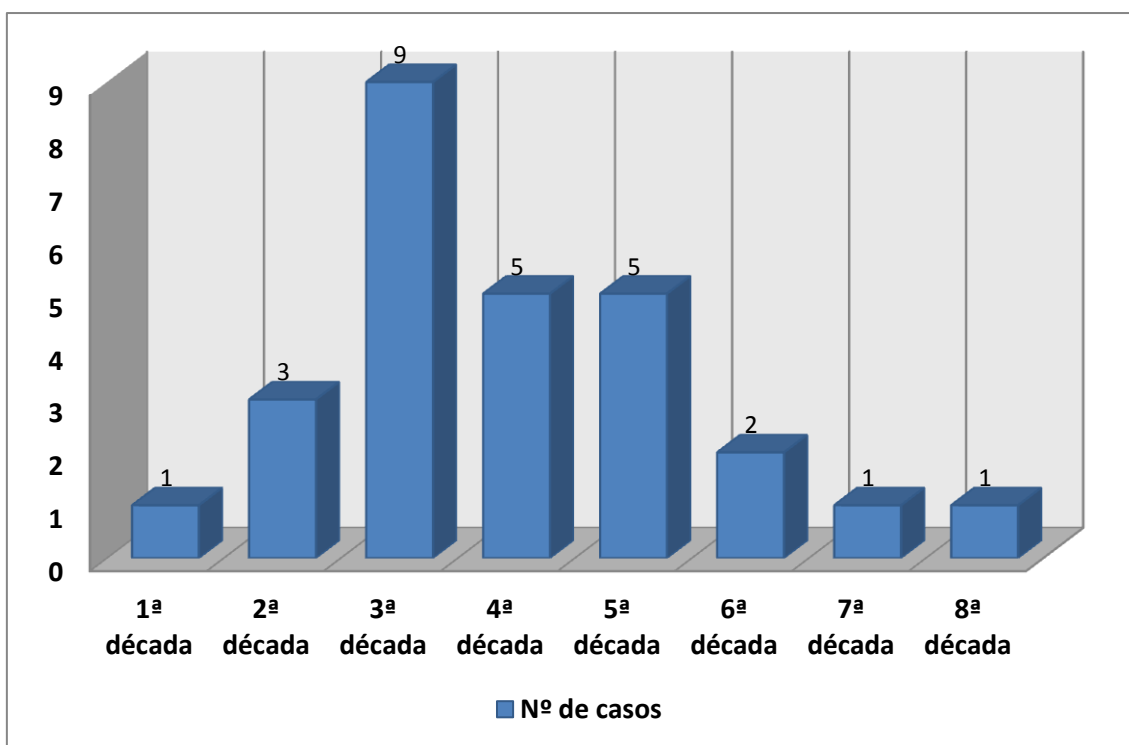


Gráfico 3. Distribuição dos casos segundo faixa etária (n=27)



Histologicamente, os neuromas traumáticos eram compostos por numerosos feixes neurais arranjados de forma anormalmente tortuosa, entremeados por septos de tecido conjuntivo denso, com dois casos apresentando discreto infiltrado inflamatório crônico (Figura 1). Os neurofibromas consistiam em tumores circunscritos, mas geralmente não encapsulados, compostos por plexos de células fusiformes com núcleo ondulado e hipercromático, imersas em um estroma de colágeno frouxo, entremeados por feixes neurais isolados (Figura 2); um único caso apresentou significativo padrão mixóide e celularidade diminuída em relação aos demais. Todos menos um dos schwannomas apresentavam cápsula, com predomínio do padrão Antoni A (Figura 3a) em quatro dos sete casos, havendo predomínio do padrão Antoni B nos demais casos (Figura 3b); fibras nervosas não

foram observadas na intimidade de nenhum desses tumores. Os neuromas encapsulados em paliçada se mostravam como agregados bem delimitados de células oblongas que por vezes se organizavam em feixes separados por áreas acelulares irregulares, as quais foram interpretadas como corpos de Verocay rudimentares; um desses casos mostrava arranjo multilobular; fibras nervosas isoladas eram sempre observadas, dispersas por praticamente toda a lesão (Figura 4). Os tumores de células granulares não apresentavam cápsula e por vezes apresentavam íntimo relacionamento com fibras musculares adjacentes; eram formados por células poligonais de citoplasma amplo e granular, havendo ocasionais feixes neurais na intimidade do tumor (Figura 5).

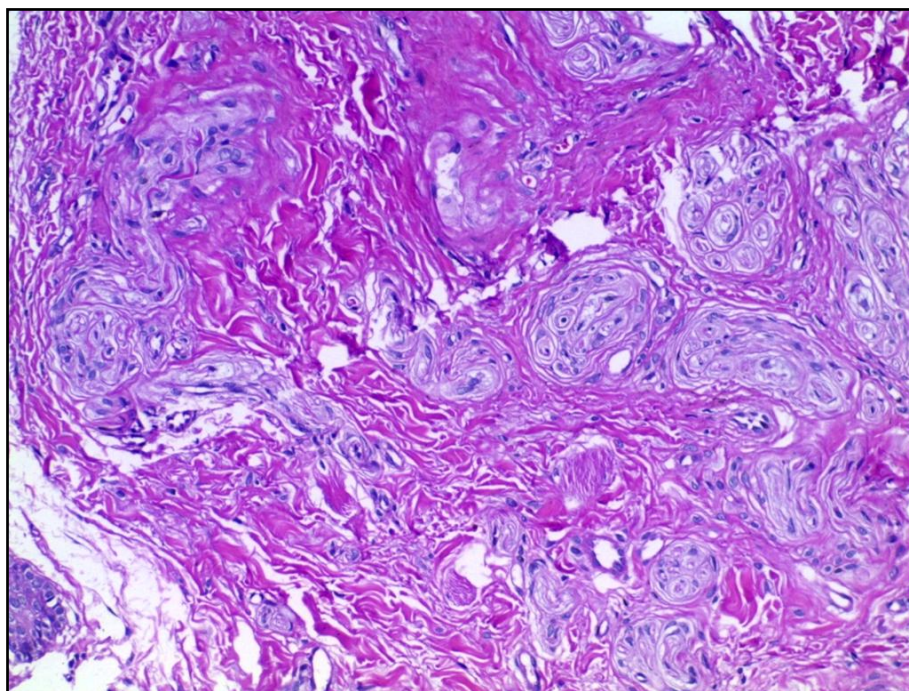


Figura 1 – Neuroma traumático. Corte histológico corado em HE. Lesão composta por feixes nervosos sem orientação paralela, em meio a estroma de tecido conjuntivo denso. Magnificação original de 20x.

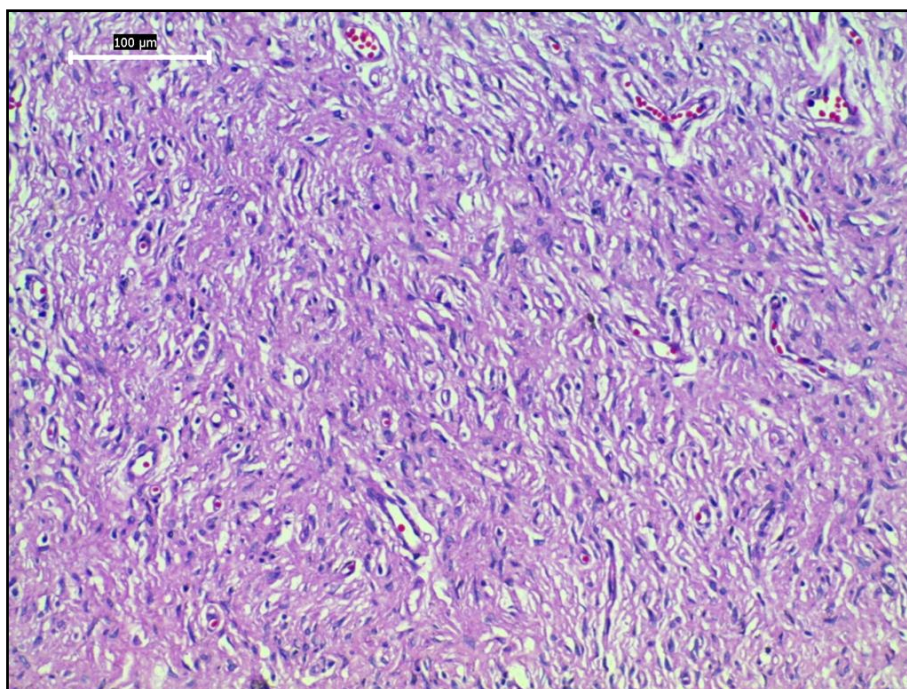


Figura 2 – Neurofibroma. Corte histológico corado em HE. Lesão composta por plexos de células fusiformes imersos em matriz colágena frouxa. Magnificação original de 20x.

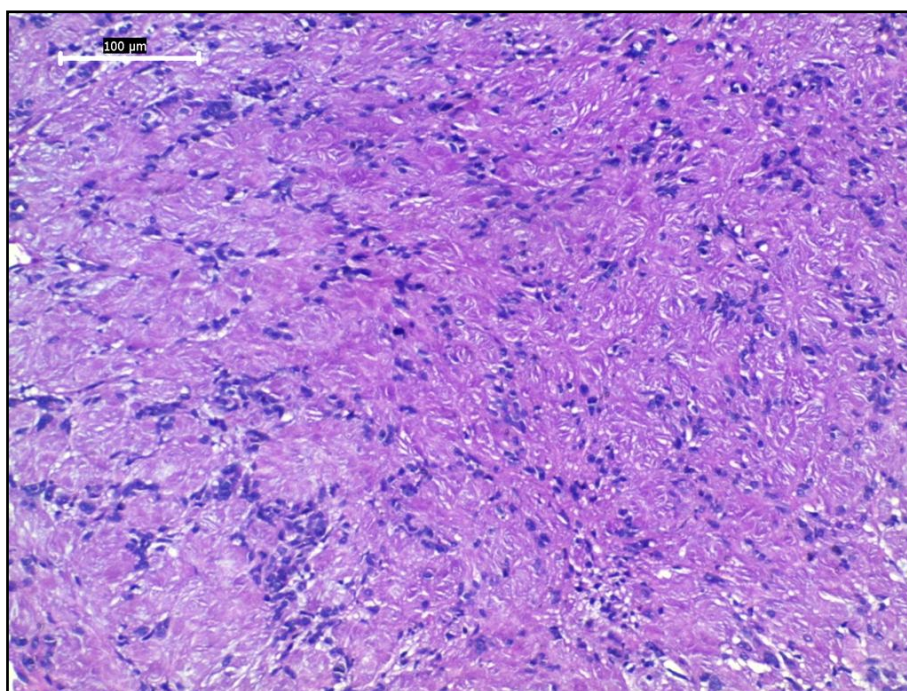


Figura 3a – Schwannoma (padrão Antoni A). Corte histológico corado em HE. Região característica de padrão Antoni A do schwannoma composta por células fusiformes com núcleos em frequente arranjo em paliçada ao redor de área eosinofílica acelular central (corpos de Verocay). Magnificação original 20x.

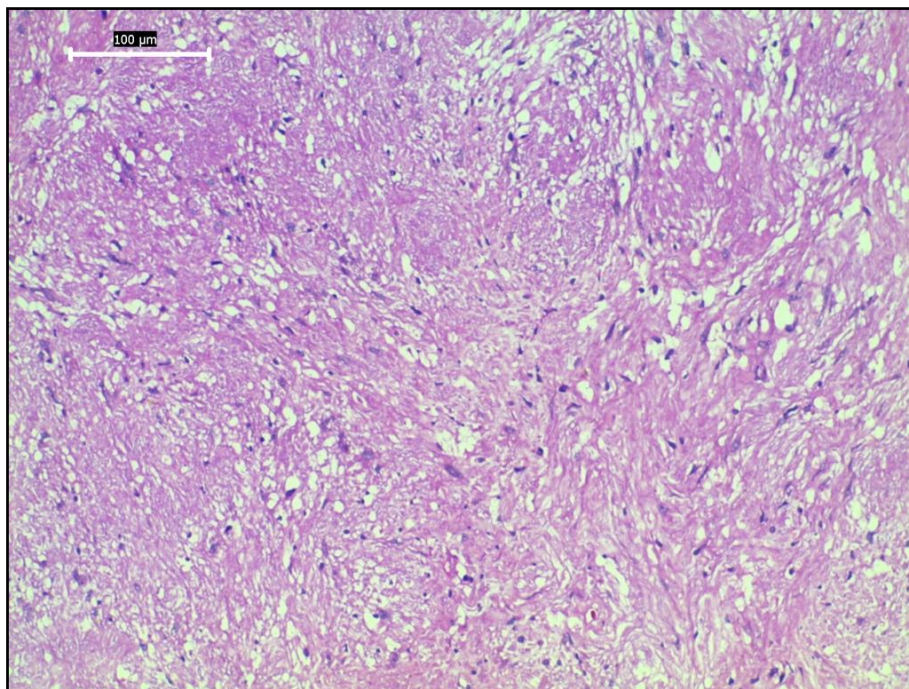


Figura 3b – Schwannoma (padrão Antoni B). Corte histológico corado em HE. Região característica de padrão Antoni B do schwannoma, hipocelular, composta por células fusiformes distribuídas ao acaso em meio a estroma mixomatoso frouxo. Magnificação original de 20x.

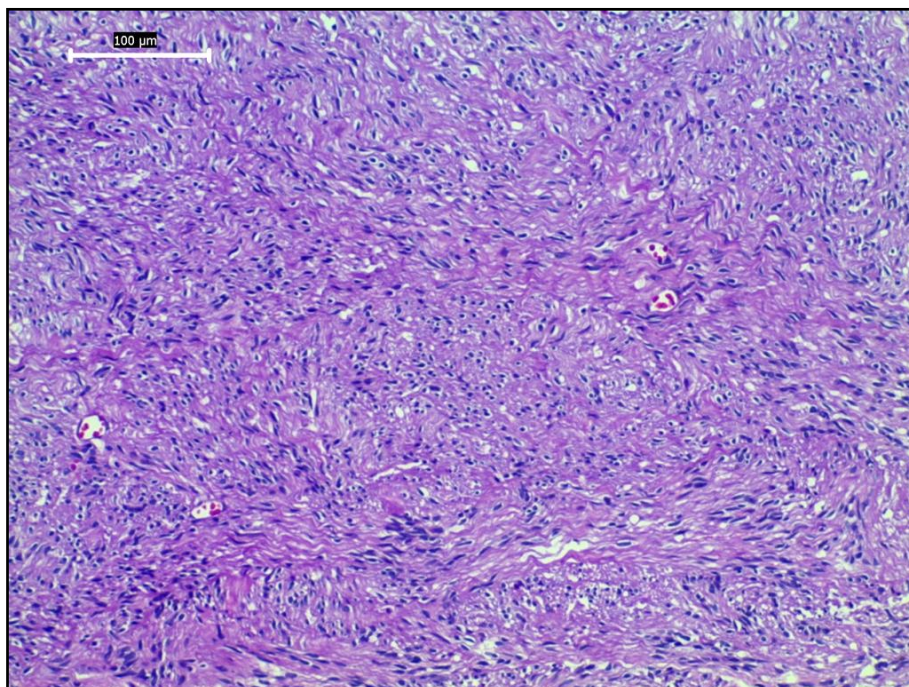


Figura 4 – Neuroma encapsulado em paliçada. Corte histológico corado em HE. Lesão composta por feixes entrecruzados de células oblongas com núcleos ondulados e hipercromáticos. Magnificação original de 20x.

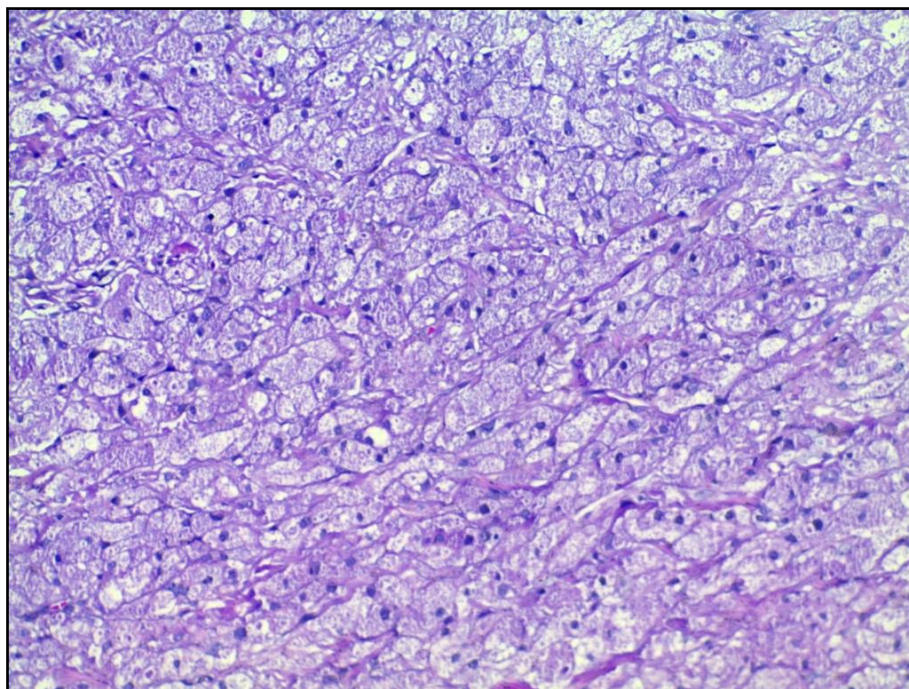


Figura 5 – Tumor de células granulares. Corte histológico corado em HE. Lesão composta por células poligonais de citoplasma granular eosinofílico. Magnificação original de 20x.

A análise imunoistoquímica foi limitada a 24 casos, tendo em vista que não havia material suficiente para esse procedimento nos demais. Os padrões gerais de marcação da proteína S-100 são apresentados nas **Figuras 6 a 10**. Nos neuromas traumáticos, foi identificada em todos os casos, localizada nas fibras nervosas que compõem a lesão, mas não no endoneuro e no perineuro. Nos neurofibromas predominou marcação positiva para S-100 generalizada pela lesão, sendo que na maioria das vezes as células neoplásicas exibiram positividade tanto no núcleo como no citoplasma. Em dois casos a proporção de células neoplásicas positivas não alcançou 50% do tumor. Os schwannomas mostraram células neoplásicas com marcação positiva predominantemente perinuclear sem diferença significativa entre as regiões Antoni A e Antoni B; a cápsula e os centros dos corpos de Verocay foram negativos para S-100. Nos neuromas encapsulados em paliçada observou-se

positividade generalizada para S-100, a qual esteve concentrada no citoplasma das células tumorais, com exceção de um caso que exibiu células positivas em núcleo e citoplasma. Os tumores de células granulares mostraram células positivas em seu citoplasma e de forma generalizada por toda lesão.

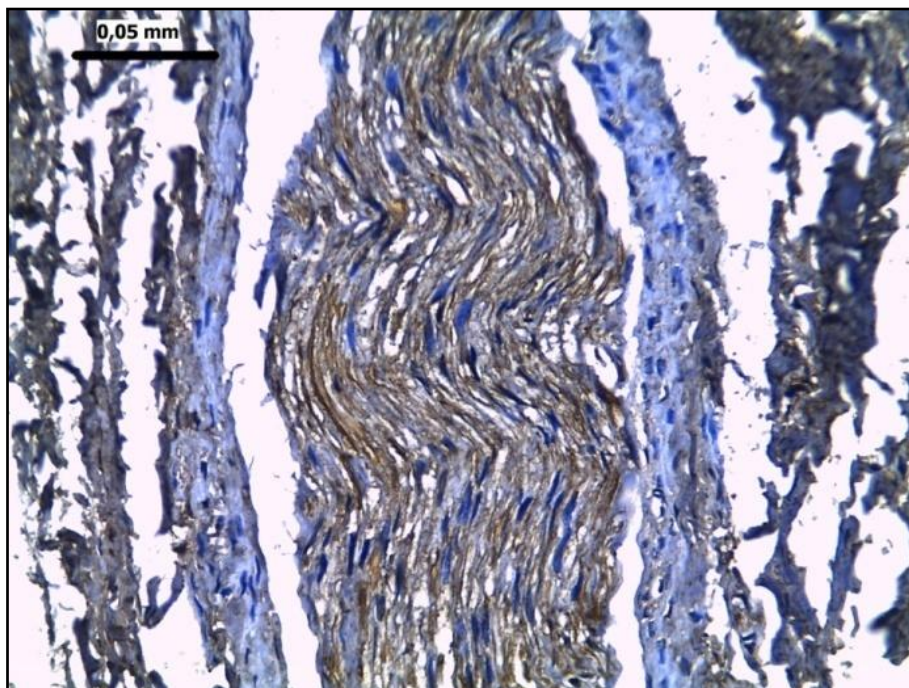


Figura 6 - Marcação imunoistoquímica da proteína S-100 nas fibras neurais de neuroma traumático, com negatividade nas células endoneurais e nos fibroblastos perineurais. Método de estreptavidina-biotina-peroxidase. Magnificação original de 20×.

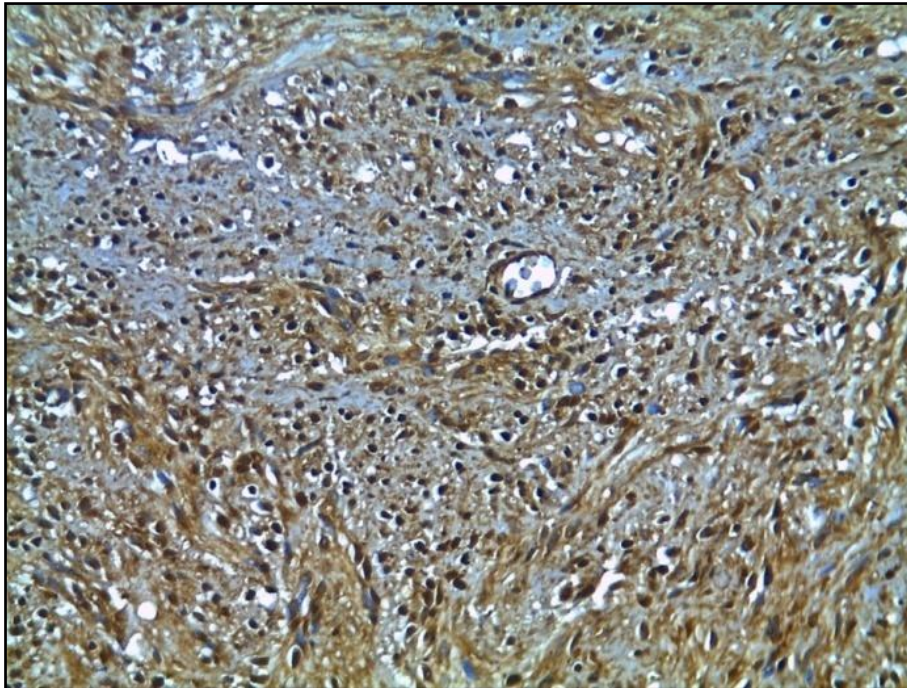


Figura 7 - Marcação imunoistoquímica da proteína S-100 nas fibras neurais de neurofibroma, onde se observa positividade citoplasmática e nuclear generalizada. Método de estreptavidina-biotina-peroxidase. Magnificação original de 20×.

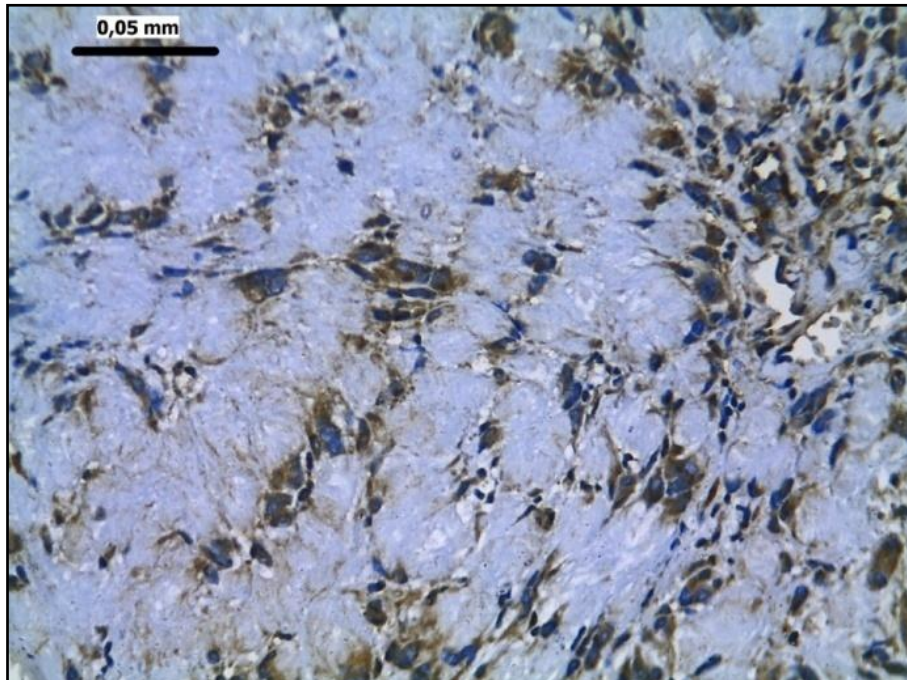


Figura 8 - Marcação imunoistoquímica da proteína S-100 nas fibras neurais de schwannoma, citoplasmática e em padrão perinuclear com matriz extracelular negativa. Método de estreptavidina-biotina-peroxidase. Magnificação original de 20×.

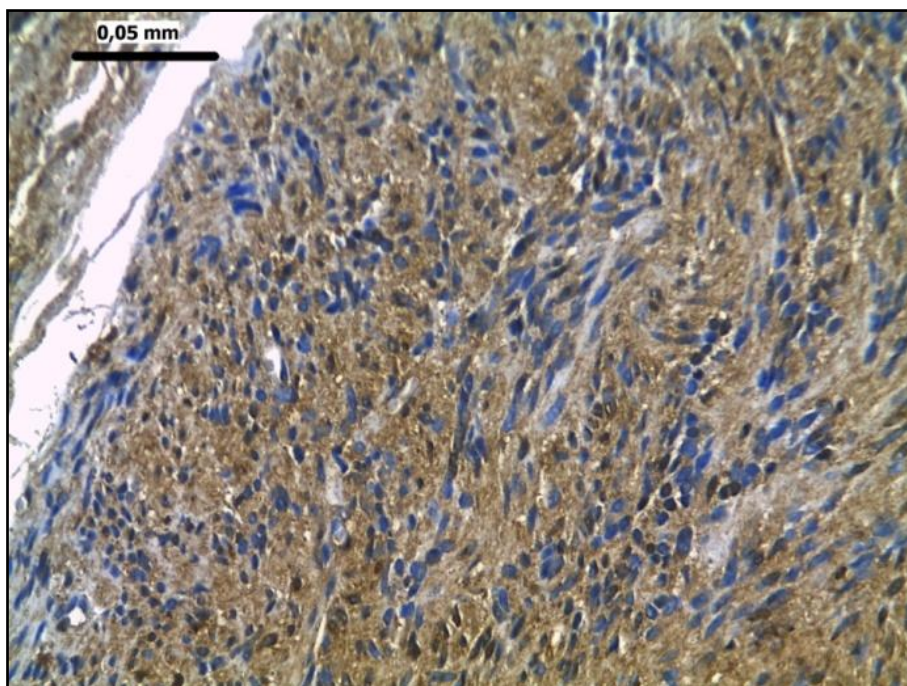


Figura 9 - Marcação imunoistoquímica da proteína S-100 nas fibras neurais de neuroma encapsulado em paliçada, citoplasmática e generalizada. Método de estreptavidina-biotina-peroxidase. Magnificação original de 20x.

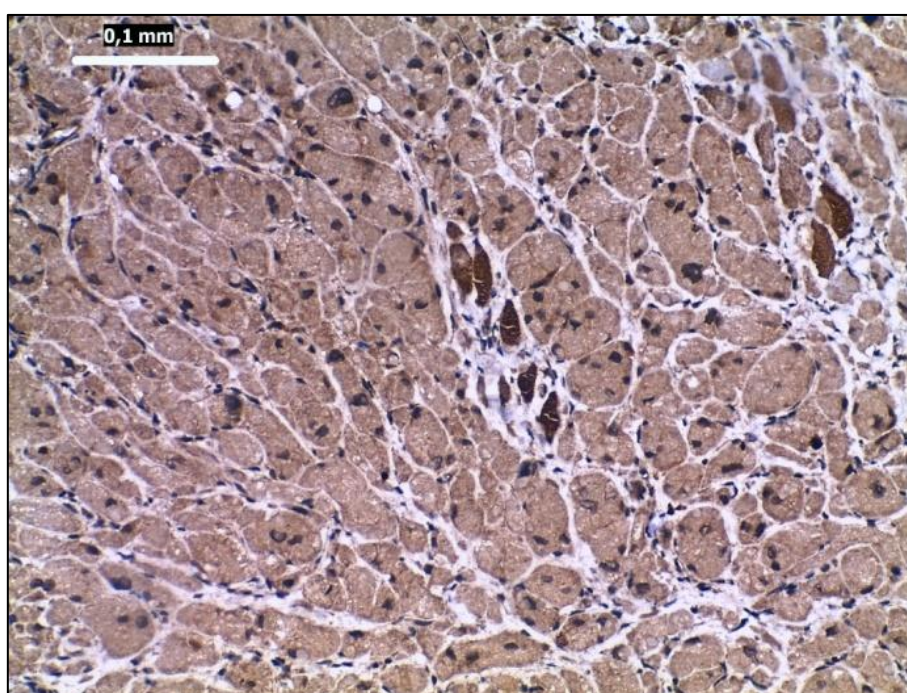


Figura 10 - Marcação imunoistoquímica da proteína S-100 nas fibras neurais de tumor de células granulares, nuclear e citoplasmática, com positividade também em fibras musculares adjacentes. Método de estreptavidina-biotina-peroxidase. Magnificação original de 20x.

Como mostrado nas **Figuras 11 a 15**, o antígeno CD57 se mostrou positivo nas fibras neurais de neuromas traumáticos, com negatividade no perineuro; em um único caso, a grande maioria das células endoneurais mostrou-se negativa para CD57. Nos neurofibromas as células neoplásicas mostraram-se negativas para CD57, com eventuais feixes e raras fibras neurais positivas de permeio. Nos schwannomas foram observadas apenas raríssimas células neoplásicas positivas para CD57, não ultrapassando 5% da massa tumoral; a cápsula da lesão foi negativa. Nos neuromas encapsulados em paliçada as células tumorais mostraram-se negativas para CD57, embora fosse possível identificar numerosas fibras nervosas isoladas positivas permeando toda a lesão. Os tumores de células granulares mostraram raras e isoladas células positivas para CD57, em variadas intensidades de marcação e, de forma semelhante aos neurofibromas, também se evidenciaram feixes neurais positivos permeando a lesão.

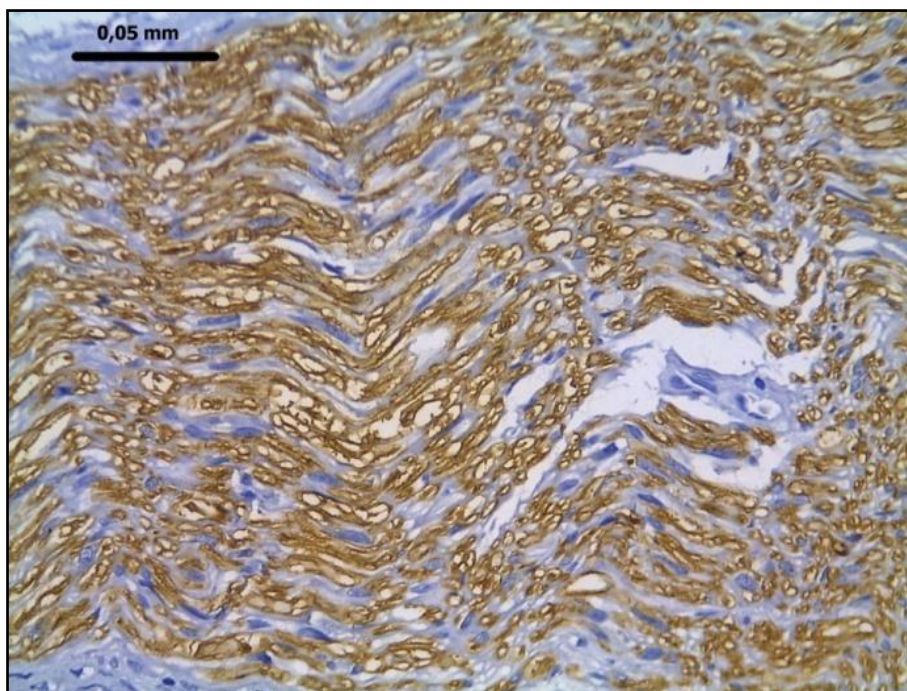


Figura 11 - Marcação imunoistoquímica do antígeno CD57 nas fibras neurais de neuroma traumático, com negatividade nas células endoneurais e nos fibroblastos perineurais. Método de estreptavidina-biotina-peroxidase. Magnificação original de 20×.

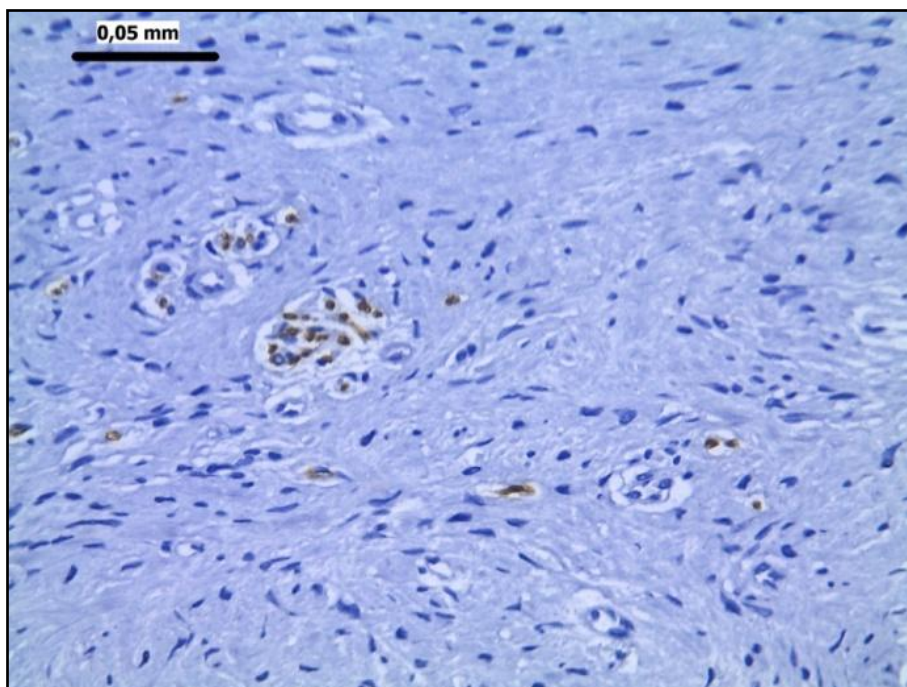


Figura 12 - Marcação imunoistoquímica do antígeno CD57 em neurofibroma, onde se observa negatividade generalizada nas células tumorais, com eventuais feixes e raras fibras neurais positivas. Método de estreptavidina-biotina-peroxidase. Magnificação original de 20×.

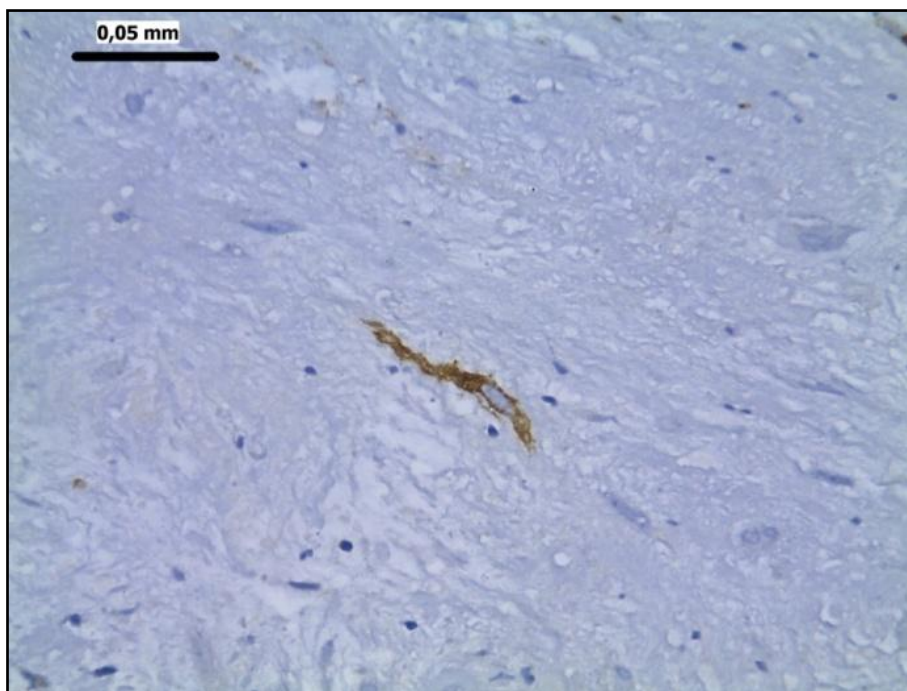


Figura 13 - Marcação imunoistoquímica do antígeno CD57 em schwannoma, em raras células tumorais, com matriz extracelular negativa. Método de estreptavidina-biotina-peroxidase. Magnificação original de 20×.

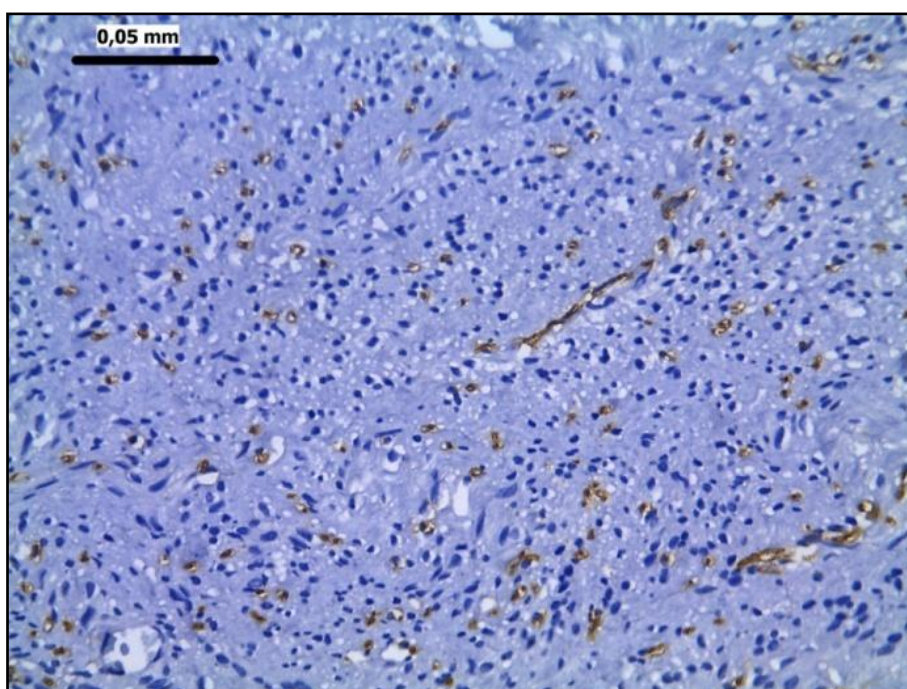


Figura 14 - Marcação imunoistoquímica do antígeno CD57 em numerosas fibras neurais difusamente dispersas em neuroma encapsulado em paliçada. Método de estreptavidina-biotina-peroxidase. Magnificação original de 20×.

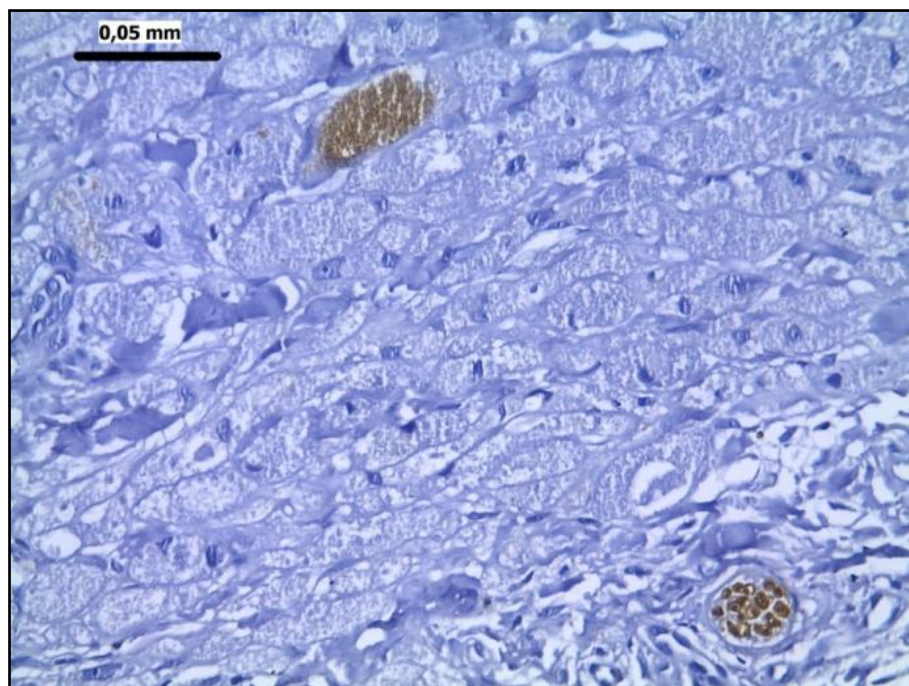


Figura 15 - Marcação imunoistoquímica do antígeno CD57 em raras células tumorais e em eventuais feixes neurais componentes de tumor de células granulares. Método de estreptavidina-biotina-peroxidase. Magnificação original de 20×.

6. Discussão

Tumores derivados da bainha de nervos periféricos são raros na mucosa bucal, representando menos de 1% das amostras avaliadas em serviços de Patologia Oral conforme documentado neste estudo e em levantamentos anteriores (Salla et al., 2009, Jones e Franklin., 2006; Jordan e Regezi, 2003). O presente estudo observou frequência similar entre os diferentes TBNP, os quais mostram algumas discretas peculiaridades demográficas e de expressão clínica. A detecção por imunoistoquímica das moléculas S-100 e CD57 foi útil por corroborar a diferenciação neural das lesões, bem como por evidenciar o relacionamento das diferentes neoplasias com o tecido neural associado; essa última informação pode ser eventualmente esclarecedora na distinção diagnóstica entre os diferentes tipos de TBNP, especialmente entre schwannoma e neuroma encapsulado em paliçada.

Existem notáveis discrepâncias quanto à frequência de cada tipo de TBNP quando se observa a literatura, conforme apresentado no Quadro 2. Alguns estudos mostram prevalência de neuromas traumáticos (Salla et al., 2009; Chrysomali et al., 1997), outros de neurofibromas (Jordan e Regezi, 2003; Shklar e Meyer, 1963), e ainda outros mostram distribuição similar entre neurofibromas e schwannomas (Cherrick e Eversole, 1971). Nesse sentido, a dificuldade na especificação diagnóstica dos TBNP é notória e pode contribuir para a variação na frequência dos diferentes tipos de tumor (Jordan e Regezi, 2003). O presente estudo contribui especialmente

por ressaltar a necessidade de reclassificação de algumas das lesões como neuromas encapsulados em paliçada, de forma similar a estudos anteriores (Koutlas e Scheithauer, 2010; Jordan e Regezi., 2003; Chrysomali et al., 1997). Diversos estudos informam que o NEP é um dos mais comuns dos TBNP, mas sua notável similaridade histológica tanto com o schwannoma quanto com o neurofibroma dificulta sua identificação imediata (Koutlas e Scheithauer, 2010; Jordan e Regezi, 2003).

Quadro 2. Proporção entre os diferentes TBNP em diferentes estudos disponíveis na literatura internacional.

Autores	País	Período	NT	NF	SW	NEP	TCG	TMBNP
Shklar e Meyer, 1963	EUA	NI*	19,5%	39,0%	26,8%	NI*	4,9%	9,8%
Cherrick e Eversole, 1971	EUA	NI*	NI*	51,4%	48,6%	NI*	NI*	NI*
Chrysomali et al., 1997	EUA	NI*	29,9%	20,8%	16,9%	20,8%	11,7%	NI*
Jordan et al., 2003	EUA	1982-2002	4,6%	43,1%	29,2%	21,5%	NI*	1,5%
Jones e Franklin, 2006	RU	1973-2002	36,8%	45,9%	10,5%	NI*	6,8%	NI*
Salla et al., 2009	Brasil	1996-2006	41,7%	33,3%	11,1%	2,8%	NI*	11,1%
Presente estudo	Brasil	1978-2011	21,4%	25,0%	21,4%	14,3%	17,9%	0,0%
Total	-	-	28,2%	42,7%	16,4%	5,0%	6,3%	1,3%

* - Não informado.

EUA = Estados Unidos da América; RU = Reino Unido.

Faz-se importante ressaltar a inexistência de estudos que apresentem dados comparativos entre o tumor de células granulares e os demais TBNP, a despeito da suposta origem neural dessa primeira lesão. Da mesma forma, existem doenças ainda mais raras, como o mixoma de bainha neural (neurotequeoma) e o tumor maligno derivado de bainha neural (Prado et al., 2007; Gupta et al., 2008), não informadas pela maioria dos estudos clínico-patológicos já publicados sobre os TBNP e também ausentes na presente casuística. Foi aqui observado que o tumor de células granulares tem frequência apenas um pouco inferior aos demais TBNP.

De forma geral, não estavam disponíveis 32,1% das informações demográficas e clínicas dos pacientes avaliados no presente estudo, conforme apresentado na Tabela 1. Para cerca de metade dos casos, não foi possível recuperar informações sobre tempo de evolução, sintomatologia, tamanho da lesão ou hipótese de diagnóstico. Embora tais dados não sejam essenciais ao diagnóstico histopatológico dos TBNP, essa situação demonstra a necessidade de maior atenção por parte dos Cirurgiões-Dentistas no preenchimento de formulários, especialmente por se tratar de instituição universitária.

Não obstante, observou-se maior frequência de pacientes do sexo feminino para os casos de neuroma traumático, neurofibroma e tumor de células granulares, sendo que neste último somente mulheres foram acometidas. Os schwannomas tiveram distribuição equilibrada entre os sexos e o neuroma encapsulado em paliçada foi mais frequente em homens. Tais resultados concordam com outros trabalhos, especialmente para os tumores de células granulares e o neuroma encapsulado em

paliçada (Rejas et al., 2011; Vered et al., 2009; Salla et al., 2009; Haikal et al., 2010; Chrysomali et al., 1997). Apenas para o tumor de células granulares, uma possível influência hormonal já foi sugerida, embora esse tumor não apresente receptores de andrógeno, estrógeno e progesterona (Rejas et al., 2011).

Os TBNP de mucosa bucal podem se desenvolver em qualquer faixa etária, sendo mais comuns em adultos jovens e de meia idade. Para o neuroma traumático predomina o surgimento do tumor durante a terceira e quarta décadas de vida. O neurofibroma apresenta picos de incidência entre a terceira e quinta décadas de vida, sendo que, para pacientes portadores da neurofibromatose a lesão costuma aparecer mais cedo. A média de idade para os schwannomas raramente ultrapassa os 40 anos, consistindo em um tumor de maior prevalência entre a segunda e terceira décadas de vida. A maioria dos neuromas encapsulados em paliçada é encontrada entre a terceira e sexta décadas de vida e o tumor de células granulares surge mais frequentemente entre a terceira e quarta década de vida (Chrysomali et al., 1997; Jones e Franklin, 2006; Koutlas e Scheithauer, 2010; Salla et al., 2009).

Os TBNP podem surgir em qualquer região da cavidade bucal, sendo a língua, os lábios e o palato os sítios anatômicos mais comumente acometidos. A razão para este achado não está esclarecida, todavia, é interessante observar que a língua, os lábios, o palato e parte da gengiva são regiões da cavidade bucal dotadas de rica inervação que se distribui mais superficialmente quando comparadas às demais áreas da mucosa bucal.

Em nossa experiência, após reavaliação histopatológica, houve 3 alterações de diagnósticos, sendo duas delas para NEP. Não é infrequente a alteração do diagnóstico entre os diferentes tipos de TBNP após este procedimento, especialmente para os casos de NEP (Jordan e Regezi, 2003; Koultas e Scheithauer, 2010), já que este tumor pode se apresentar com características histológicas semelhantes ao que se observa nos schwannomas e neurofibromas, nestes últimos especialmente em sua variante plexiforme. Os NEP normalmente se apresentam clinicamente como nódulo único, porém, histologicamente podem apresentar um padrão de crescimento multilobular, e, nestes casos pode mostrar-se similar ao neurofibroma plexiforme. Algumas vezes, as células de Schwann proliferantes no NEP se alinham de tal maneira que parecem formar, embora com menor frequência, a paliçada característica do tecido Antoni A dos Schwannomas, tornando essas duas doenças de difícil distinção. Entretanto, delicados axônios costumam ser encontrados no interior da massa tumoral dos NEP e não nos Schwannomas. Tais axônios são identificados com grande dificuldade em coloração por Hematoxilina e Eosina, mas se tornam claramente evidentes quando as lesões são avaliadas com alguns marcadores imunoistoquímicos, a exemplo dos neurofilamentos (Koultas e Scheithauer, 2010) e também do antígeno CD57, conforme ilustrado originalmente pelo presente estudo.

A exemplo do que foi relatado para os NEP, a sobreposição de características histológicas em decorrência de uma histogênese comum pode resultar em dificuldades diagnósticas entre os diferentes tipos de TBNP. Nesse sentido a utilização de marcadores imunoistoquímicos tem sido investigada na tentativa de

melhor caracterizar o perfil imunoistoquímico de cada tumor para diferentes marcadores moleculares.

A família de proteínas S-100 é constituída por mais de 20 proteínas multifuncionais envolvidas na regulação de variadas atividades celulares, usualmente mediante a ligação com o cálcio, embora o zinco e o cobre também possam estar relacionados a alguma atividade biológica das proteínas S-100 (Donato, 2003). A expressão alterada das proteínas S-100 pode associar-se a distúrbios neurológicos, doenças neoplásicas, cardíacas e inflamatórias. Estudos recentes evidenciam que S-100 pode diminuir lesão neuronal e/ou contribuir para o reparo após lesão traumática cerebral, provocando eventos relacionados ao reparo tecidual no exato local lesionado e exercendo ação parácrina nas regiões adjacentes (Donato et al., 2009; Sedaghat e Notopoulos, 2008).

Ainda, a proteína S-100 possui ampla utilização como marcador imunoistoquímico em casos de TBNP uma vez que é frequentemente encontrada no sistema nervoso periférico (Ghiluși et al., 2009). Em condições normais é expressa pelas células gliais, neurônios, células de Schwann, melanócitos e células de Langerhans, mas não pelas células perineurais (Baderca et al., 2008). A análise da marcação para S-100 em nossa casuística foi importante para determinar a contribuição da célula de Schwann na constituição do tumor para os casos de neuroma traumático, neurofibroma, schwannoma e neuroma encapsulado em paliçada, bem como para sugerir uma possível origem perineural no caso dos tumores de células granulares.

Nesse sentido, quando um nervo é transeccionado, os axônios do segmento distal sofrem um processo de degeneração, enquanto os axônios localizados no coto proximal tentam regenerar-se acompanhados de células de Schwann proliferantes. Na presença de uma barreira entre as duas extremidades do nervo lesionado que impeça o restabelecimento da inervação ou, ainda, quando a distância entre os segmentos proximal e distal é longa, a proliferação do coto proximal acaba por produzir um emaranhado de fibras nervosas arranjadas ao acaso, sem a organização estrutural fascicular típica de um nervo – o neuroma traumático. Entretanto, é possível identificar fibras nervosas bem constituídas, e, portanto, a reatividade para a proteína S-100 nesta lesão reflete a que se observa em um nervo normal, ou seja, as células positivas encontram-se circundando os axônios, correspondendo a células de Schwann normais (Foltán et al., 2008; Johnson et al., 2005).

A marcação positiva generalizada para S-100 vista nos schwannomas e neuromas encapsulados em paliçada já era esperada por serem lesões originadas a partir das células de Schwann, embora a positividade predominantemente citoplasmática não reflita o padrão de expressão desta proteína na célula de Schwann normal, a qual mostra reatividade também nuclear (Ghiluși et al., 2009; Nakajima et al., 1982).

Considera-se também que células S-100 positivas sejam as responsáveis pelo desenvolvimento de neurofibromas, e que as mesmas sejam células de Schwann (Reed e Gutmann, 2001). De fato, a maioria desses tumores mostrou positividade generalizada para S-100, ainda que de forma heterogênea, justificada pela sua composição celular variada – células de Schwann, células perineurais, fibroblastos e

células com características ultraestruturais intermediárias entre esses três tipos celulares (Ghiluși et al., 2009; Ide et al., 2004; Zamecnik e Michal, 2001).

A generalizada reatividade observada para S-100 nas células tumorais em todos os tumores de células granulares do presente estudo corrobora sua possível histogênese neural ou neuroectodérmica. Entretanto, a grande variedade de tipos celulares reativos para S-100, inclusive células de origem não-neural (como macrófagos, células do músculo esquelético e células granulares de alguns ameloblastomas), aliada a um perfil imunoistoquímico que não pode ser atribuído a uma linhagem celular específica, tornam a marcação positiva para S-100 nos tumores de células granulares insuficiente para definição de sua histogênese (Vered et al., 2009).

Finalmente, a marcação para S-100, de forma isolada, não agregou informação relevante à análise morfológica prévia que contribuísse para diferenciar os TBNP; todavia, sua ampla expressão nestas lesões indica uma histogênese comum, possivelmente neuroectodérmica (Ghiluși et al., 2009).

É reconhecida a antigenicidade cruzada entre o sistema imunológico e o sistema nervoso, uma vez que já foram relatados anticorpos que reagem com células de ambos os sistemas (Matà et al., 2011). Um exemplo é o anticorpo produzido em resposta ao antígeno CD57 – um marcador de linfócitos, que reconhece também, de maneira cruzada, a glicoproteína associada à mielina (Perentes e Rubinstein, 1985; Mechtersheimer et al., 1991). Em um trabalho que buscou avaliar o reconhecimento de tumores neuroepiteliais pelo anticorpo direcionado ao antígeno CD57, Perentes

e colaboradores observaram reatividade para o antígeno CD57 na maioria das células neoplásicas de tumores de origem neuroectodérmica. Entretanto, a reatividade foi observada especialmente naqueles tumores muito bem diferenciados.

Para os TBNP, não se observou reatividade notória para CD57 nas células parenquimatosas tumorais, com exceção dos NT, uma vez que essa lesão geralmente é composta por fibras nervosas mielinizadas maduras (Chrysomali et al., 1997; Ghilusi et al., 2009). Nas demais lesões, a despeito de sua origem, ocorre provavelmente uma produção deficiente de proteínas constituintes da bainha de mielina por parte das células tumorais, o que sugere que as células de Schwann tumorais não alcançam diferenciação plena (Reed e Gutmann, 2001). Ainda assim, foram observadas raras células reativas para CD57 em todos os tumores de células granulares, fato que de alguma forma contribui para fortalecer a possível origem desse tumor a partir da bainha de nervos periféricos. Finalmente, Ghilusi et al. observaram também raras células reativas para CD57 em neurofibromas e schwannomas.

Em outro aspecto, a avaliação de CD57 evidencia claramente o relacionamento das células de cada tumor com feixes e fibras nervosas. Na literatura existente, não se descreve ou ilustra detalhadamente esse relacionamento (Ghilusi et al., 2009; Chrysomali et al., 1997). Essa informação pode ser eventualmente relevante no estabelecimento do diagnóstico diferencial entre os TBNP, especialmente porque fibras nervosas isoladas entremeando a massa tumoral foram frequentes nos

neuromas encapsulados em paliçada, organizando-se mais comumente em feixes (aglomerados) nos neurofibromas, estando ausentes nos schwannomas (Koutlas e Scheithauer, 2010).

7. Conclusões

Os tumores de bainha neural representam um grupo de neoplasias incomuns na cavidade oral, com frequência proporcional variável ou ainda não adequadamente determinada. Suas características demográficas e clínicas são inconspícuas. Histologicamente, ainda que as lesões sejam geralmente bem diferentes entre si, pode haver dificuldade importante na avaliação diagnóstica, situação em que a análise imunoistoquímica do antígeno CD57 pode ser útil por evidenciar diferenças na relação da proliferação tumoral e as estruturas nervosas remanescentes do tecido normal. A expressão de S-100 é homogeneamente constante entre as lesões, de forma provavelmente correspondente à histogênese dessas lesões, relacionada à crista neural.

8. Referências

Abreu E, Aubert S, Wavreille G, Gheno R, Canella C, Cotten A. Peripheral tumor and tumor-like neurogenic lesions. **Eur J Radiol**. 2011 May 9. [Epub ahead of print]

Argenyi ZB Neural tumors. In: PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A. **World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics Skin Tumours**. Lyon: IARC Press; 2006. p.265-267.

Ariel IM. Tumors of the peripheral nervous system. **CA Cancer J Clin**. 1983; 33(5):282-99.

Arribas-García I, Alcalá-Galiano A, Gutiérrez R, Montalvo-Moreno JJ. Traumatic neuroma of the inferior alveolar nerve: a case report. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**. 2008; 13(3):186-8.

Baderca F, Cojocaru S, Lazăr E, Lăzureanu C, Faur A, Lighezan R, Alexa A, Raica M, Vălean M, Balica N. Schwannoma of the lip: case report and review of the literature. **Rom J MorpholEmbryol**. 2008; 49(3):391-8.

Bhattacharyya AK, Perrin R, Guha A. Peripheral nerve tumors: management strategies and molecular insights. **J Neurooncol**. 2004; 69(1-3):335-49.

Biswas D, Marnane CN, Mal R, Baldwin D. Extracranial head and neck schwannomas - a 10-year review. **Auris Nasus Larynx**. 2007; 34(3):353-9.

Campana WM. Schwann cells: activated peripheral glia and their role in neuropathic pain. **Brain Behav Immun**. 2007; 21(5):522-7.

Catalfamo L, Lombardo G, Nava C, Familiari E, Petrocelli M, Iudicello V, Ieni A, Barresi V, De Ponte FS. Tongue schwannoma: clinicopathological findings. **J Craniofac Surg**. 2011; 22(3):1158-61.

Cherrick HM, Eversole LR. Benign neural sheath neoplasm of the oral cavity. Report of thirty-seven cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.** 1971; 32(6):900-9.

Chrysomali E, Papanicolaou SI, Dekker NP, Regezi JA. Benign neural tumors of the oral cavity: a comparative immunohistochemical study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** 1997; 84(4):381-90.

Cohen M, Wang MB. Schwannoma of the tongue: two case reports and review of the literature. **Eur Arch Otorhinolaryngol.** 2009; 266(11):1823-9.

Deichler J, Martínez R, Niklander S, Seguel H, Marshall M, Esguep A. Solitary intraosseous neurofibroma of the mandible. Apropos of a case. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.** 2011; 16(6):704-7.

Depprich R, Singh DD, Reinecke P, Kübler NR, Handschel J. Solitary submucous neurofibroma of the mandible: review of the literature and report of a rare case. **Head Face Med.** 2009; (13):5-24.

Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. **Microsc Res Tech.** 2003; 60(6):540-51.

Donato R, Sorci G, Riuzzi F, Arcuri C, Bianchi R, Brozzi F, Tubaro C, Giambanco I. S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal. **Biochim Biophys Acta.** 2009; 1793(6):1008-22.

Eguia A, Uribarri A, Gay Escoda C, Crovetto MA, Martínez-Conde R, Aguirre JM. Granular cell tumor: report of 8 intraoral cases. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.** 2006; 11(5):425-8.

Enoz M, Suoglu Y, Ilhan R. Lingual schwannoma. **J Cancer Res Ther.** 2006; 2(2):76-8.

Erlandson RA. The enigmatic perineurial cell and its participation in tumors and in tumorlike entities. **Ultrastruct Pathol.** 1991; 15(4-5):335-51.

Fanburg-Smith JC, Thompson LDR Benign soft tissue tumours. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. **World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours**. Lyon: IARC Press; 2005. p.46-52.

Fehrenbach MJ, Herring SW. **Anatomia ilustrada da cabeça e do pescoço**. Barueri: Manole; 2005.

Fletcher CD. Solitary circumscribed neuroma of the skin (so-called palisaded, encapsulated neuroma). A clinicopathologic and immunohistochemical study. **Am J Surg Pathol**. 1989; 13(7):574-80.

Foltán R, Klíma K, Spacková J, Sedý J. Mechanism of traumatic neuroma development. **Med Hypotheses**. 2008; 71(4):572-6.

Forthman CL, Blazar PE. Nerve tumors of the hand and upper extremity. **Hand Clin**. 2004; 20(3):233-42

Gallego L, Junquera L, Rodríguez-Recio C, Fresno MF. Intraosseous mandibular schwannoma mimicking an odontogenic keratocyst, with a postsurgical pathological fracture. **J Laryngol Otol**. 2009; 123(5):560-2.

Giannini C, Kourea HP, Louis DN, Scheithauer BW, Woodruff JM Tumours of Cranial and Peripheral Nerves. In: Kleihues P, Cavenee WK. **World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics of Tumours of the Nervous System**. Lyon: IARC Press; 2000. p.163-173.

Ghiluși M, Pleșea IE, Comănescu M, Enache SD, Bogdan F. Preliminary study regarding the utility of certain immunohistochemical markers in diagnosing neurofibromas and schwannomas. **Rom J Morphol Embryol**. 2009; 50(2):195-202.

Gupta G, Mammis A, Maniker A. Malignant peripheral nerve sheath tumors. **Neurosurg Clin N Am**. 2008; 19(4):533-43.

Haikal F, Maceira J, Dias E, Ramos-E-Silva M. Histogenesis of Abrikossoff tumour of the oral cavity. **Int J Dent Hyg.** 2010; 8(1):53-62.

Hu SW, Hwang SL, Lin WC, Tsai KB. Cellular neurofibroma with atypia mimics sarcoma: report of a case with immunohistochemical staining pattern analysis and literature review. **Kaohsiung J Med Sci.** 2006; 22(10):508-14.

Ide F, Shimoyama T, Horie N, Kusama K. Comparative ultrastructural and immunohistochemical study of perineurioma and neurofibroma of the oral mucosa. **Oral Oncol.** 2004; 40(9):948-53.

Johann AC, Caldeira PC, Souto GR, Freitas JB, Mesquita RA. Extra-osseous solitary hard palate neurofibroma. **Braz J Otorhinolaryngol.** 2008; 74(2):317.

Johnson EO, Zoubos AB, Soucacos PN. Regeneration and repair of peripheral nerves. **Injury.** 2005; 36 Suppl 4:S24-9.

Johnson MD, Glick AD, Davis BW. Immunohistochemical evaluation of Leu-7, myelin basic-protein, S100-protein, glial-fibrillary acidic-protein, and LN3 immunoreactivity in nerve sheath tumors and sarcomas. **Arch Pathol Lab Med.** 1988; 112(2):155-60.

Jokinen CH, Ragsdale BD, Argenyi ZB. Expanding the clinicopathologic spectrum of palisaded encapsulated neuroma. **J Cutan Pathol.** 2010; 37(1):43-8.

Jones AV, Franklin CD. An analysis of oral and maxillofacial pathology found in adults over a 30-year period. **J Oral Pathol Med.** 2006; 35(7):392-401.

Jordan RC, Regezi JA. Oral spindle cell neoplasms: a review of 307 cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** 2003; 95(6):717-24.

Kim DH, Murovic JA, Tiel RL, Moes G, Kline DG. A series of 397 peripheral neural sheath tumors: 30-year experience at Louisiana State University Health Sciences Center. **J Neurosurg.** 2005; 102(2):246-55.

Koutlas IG, Scheithauer BW. Palisaded encapsulated ("solitary circumscribed") neuroma of the oral cavity: a review of 55 cases. **Head Neck Pathol.** 2010; 4(1):15-26.

Kransdorf MJ. Benign soft-tissue tumors in a large referral population: distribution of specific diagnoses by age, sex, and location. **AJR Am J Roentgenol.** 1995; 164(2):395-402.

Kurtkaya-Yapicier O, Scheithauer B, Woodruff JM. The pathobiologic spectrum of Schwannomas. **Histol Histopathol.** 2003; 18(3):925-34.

Langner E, Del Negro A, Akashi HK, Araújo PP, Tincani AJ, Martins AS. Schwannomas in the head and neck: retrospective analysis of 21 patients and review of the literature. **Sao Paulo Med J.** 2007; 125(4):220-2.

Le LQ, Parada LF. Tumor microenvironment and neurofibromatosis type I: connecting the GAPs. **Oncogene.** 2007; 26(32):4609-16.

Leclerc E, Fritz G, Vetter SW, Heizmann CW. Binding of S100 proteins to RAGE: an update. **Biochim Biophys Acta.** 2009; 1793(6):993-1007.

Liu HL, Yu SY, Li GK, Wei WI. Extracranial head and neck Schwannomas: a study of the nerve of origin. **Eur Arch Otorhinolaryngol.** 2011; 268(9):1343-7.

Lollar KW, Pollak N, Liess BD, Miick R, Zitsch RP 3rd. Schwannoma of the hard palate. **Am J Otolaryngol.** 2010; 31(2):139-40.

Lopes MA, Vargas PA, Almeida OP, Takahama A, León JE. Oral traumatic neuroma with mature ganglion cells: A case report and review of the literature. **J Oral Maxillofac Pathol.** 2009; 13(2):67-9.

Machado ABM. **Neuroanatomia Funcional.** São Paulo: Atheneu. 2ª Ed. 1998.

Marocchio LS, Oliveira DT, Pereira MC, Soares CT, Fleury RN. Sporadic and multiple neurofibromas in the head and neck region: a retrospective study of 33 years. **Clin Oral Investig.** 2007; 11(2):165-9.

Marocchio LS, Pereira MC, Soares CT, Oliveira DT. Oral plexiform neurofibroma not associated with neurofibromatosis type I: case report. **J Oral Sci.** 2006; 48(3):157-60.

Matà S, Ambrosini S, Mello T, Lolli F, Minciacchi D. Anti-myelin associated glycoprotein antibodies recognize HNK-1 epitope on CNS. **J Neuroimmunol.** 2011; 236(1-2):99-105.

Mechtersheimer G, Staudter M, Möller P. Expression of the natural killer cell-associated antigens CD56 and CD57 in human neural and striated muscle cells and in their tumors. **Cancer Res.** 1991; 51(4):1300-7.

Mrugala MM, Batchelor TT, Plotkin SR. Peripheral and cranial nerve sheath tumors. **Curr Opin Neurol.** 2005; 18(5):604-10.

Muir D. The potentiation of peripheral nerve sheaths in regeneration and repair. **Exp Neurol.** 2010; 223(1):102-11.

Nascimento GJ, de Albuquerque Pires Rocha D, Galvão HC, de Lisboa Lopes Costa A, de Souza LB. A 38-year review of oral schwannomas and neurofibromas in a Brazilian population: clinical, histopathological and immunohistochemical study. **Clin Oral Investig.** 2011; 15(3):329-35.

Nakajima T, Watanabe S, Sato Y, Kameya T, Hirota T, Shimosato Y. An immunoperoxidase study of S-100 protein distribution in normal and neoplastic tissues. **Am J Surg Pathol.** 1982; 6(8):715-27.

Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. **Patologia Oral e Maxilofacial.** Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.

Ortiz-Hidalgo C, Weller OR. Peripheral Nervous System. In: Sternberg SS. **Histology for Pathologists.** 2 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 285-311.

Passador-Santos F. **Estudo imuno-histoquímico de neoplasias benignas bucais de origem neural.** [dissertação] São Paulo: Faculdade de Odontologia/USP; 2002.

Perentes E, Rubinstein LJ. Immunohistochemical recognition of human nerve sheath tumors by anti-Leu 7 (HNK-1) monoclonal antibody. **Acta Neuropathol.** 1985; 68(4):319-24.

Piña-Oviedo S, Ortiz-Hidalgo C. The normal and neoplastic perineurium: a review. **Adv Anat Pathol.** 2008; 15(3):147-64.

Prado JD, Andrade RG, Silva-Sousa YT, Andrade MF, Soares FA, Perez DE. Nerve sheath myxoma of the gingiva: report of a rare case and review of the literature. **J Periodontol.** 2007; 78(8):1639-43.

Reed N, Gutmann DH. Tumorigenesis in neurofibromatosis: new insights and potential therapies. **Trends Mol Med.** 2001; 7(4):157-62.

Reed RJ, Fine RM, Meltzer HD. Palisaded, encapsulated neuromas of the skin. **Arch Dermatol.** 1972; 106(6):865-70.

Regezi AJ, Sciubba JJ, Jordan RCK. **Patologia Oral.** Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.

Rejas RA, Campos MS, Cortes AR, Pinto DD, de Sousa SC. The neural histogenetic origin of the oral granular cell tumor: an immunohistochemical evidence. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.** 2011; 16(1):6-10.

Requena L, Sangüeza OP. **Benign** neoplasms with neural differentiation: a review. **Am J Dermatopathol.** 1995; 17(1):75-96.

Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI. **Histology: a text and atlas.** Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1995.

Rushing EJ, Bouffard JP. Basic pathology of the peripheral nerve. **Neuroimaging Clin N Am.** 2004; 14(1):43-53.

Salla JT, Johann AC, Garcia BG, Aguiar MC, Mesquita RA. Retrospective analysis of oral peripheral nerve sheath tumors in Brazilians. **Braz Oral Res.** 2009; 23(1):43-8.

Santos PP, Freitas VS, Pinto LP, Freitas Rde A, de Souza LB. Clinicopathologic analysis of 7 cases of oral schwannoma and review of the literature. **Ann Diagn Pathol.** 2010; 14(4):235-9.

Sargenti-Neto S, Brazão-Silva MT, do Nascimento Souza KC, de Faria PR, Durighetto-Júnior AF, Loyola AM, Cardoso SV. Multicentric granular cell tumor: report of a patient with oral and cutaneous lesions. **Br J Oral Maxillofac Surg.** 2009; 47(1):62-4.

Sedaghat F, Notopoulos A. S100 protein family and its application in clinical practice. **Hippokratia.** 2008; 12(4):198-204.

Shklar G, Meyer I. Neurogenic tumors of the mouth and jaws. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.** 1963; 16:1075-93.

Skovronsky DM, Oberholtzer JC. Pathologic classification of peripheral nerve tumors. **Neurosurg Clin N Am.** 2004; 15(2):157-66.

Smolle J, Konrad K, Kerl H. Granular cell tumors contain myelin-associated glycoprotein. An immunohistochemical study using Leu 7 monoclonal antibody. **Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.** 1985; 406(1):1-5.

Staser K, Yang FC, Clapp DW. Mast cells and the neurofibroma microenvironment. **Blood.** 2010; 116(2):157-64.

Stewart JD. Peripheral nerve fascicles: anatomy and clinical relevance. **Muscle Nerve.** 2003; 28(5):525-41.

Unni KK Myogenic, Lipogenic, Neural, and Epithelial Tumours. In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. **World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics of Soft Tissue and Bone.** Lyon: IARC Press; 2002. p.331-345.

Vera-Sempere F, Vera-Sirera B. Intraosseus plexiform schwannoma of the mandible: immunohistochemical differential diagnosis. **J Craniofac Surg.** 2010; 21(6):1820-4.

Vered M, Carpenter WM, Buchner A. Granular cell tumor of the oral cavity: updated immunohistochemical profile. **J Oral Pathol Med.** 2009; 38(1):150-9.

Vora AR, Loescher AR, Craig GT, Boissonade FM, Robinson PP. A light microscopical study on the structure of traumatic neuromas of the human lingual nerve. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** 2005; 99(4):395-403.

Weber AL, Montandon C, Robson CD. Neurogenic tumors of the neck. **Radiol Clin North Am.** 2000; 38(5):1077-90.

Weiss SW, Goldblum JR. **Enzinger and Weiss's soft tissue tumors.** Philadelphia: Mosby Elsevier; 1995.

Wenig BM. **Atlas of head and neck pathology.** Philadelphia: Elsevier Saunders; 2007.

Yang FC, Ingram DA, Chen S, Hingtgen CM, Ratner N, Monk KR, Clegg T, White H, Mead L, Wenning MJ, Williams DA, Kapur R, Atkinson SJ, Clapp DW. Neurofibromin-deficient Schwann cells secrete a potent migratory stimulus for Nf1+/- mast cells. **J Clin Invest.** 2003; 112(12):1851-61.

Zachariades N, Mezitis M, Vairaktaris E, Triantafyllou D, Skoura-Kafoussia C, Konsolaki-Agouridaki E, Hadjiolou E, Papavassiliou D. Benign neurogenic tumors of the oral cavity. **Int J Oral Maxillofac Surg.** 1987; 16(1):70-6.

Zamecnik M, Michal M. Perineurial cell differentiation in neurofibromas. Report of eight cases including a case with composite perineurioma-neurofibroma features. **Pathol Res Pract.** 2001;197(8):537-44.

Zhu Y, Ghosh P, Charnay P, Burns DK, Parada LF. Neurofibromas in NF1: Schwann cell origin and role of tumor environment. **Science.** 2002; 296(5569):920-2.

Zwane NP, Noffke CE, Raubenheimer EJ. Solitary oral plexiform neurofibroma: review of literature and report of a case. **Oral Oncol.** 2011; 47(6):449-51.

9. Anexo: Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Uberlândia



Universidade Federal de Uberlândia
Pró-Reitoria da Pesquisa e Pós-Graduação
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP
Avenida João Naves de Ávila, nº. 2160 – Bloco A – Sala 224 - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG –
CEP 38400-089 - FONE/FAX (34) 3239-4131; e-mail: cep@propp.ufu.br; www.comissoes.propp.ufu.br

ANÁLISE FINAL Nº. 410/11 DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA PARA O PROTOCOLO REGISTRO CEP/UFU
190/11

Projeto Pesquisa: "Estudo retrospectivo das neoplasias bucais de origem perineural e análise imunoistoquímica dos diferentes tipos de lesão".

Pesquisador Responsável: Sérgio Vitorino Cardoso

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.
O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 196/96, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução 196/96/CNS, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Entrega de Relatório final: *maio de 2012*.

SITUAÇÃO: PROTOCOLO APROVADO

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Uberlândia, 01 de julho de 2011.

Prof. Dra. Sandra Terezinha de Farias Furtado
Coordenadora do CEP/UFU