

Primeira submissão em 31/10/03
Última submissão em 28/01/04
Aceito para publicação em 02/02/04
Publicado em 20/10/04

Leiomiossarcoma de boca: estudo histoquímico e imuno-histoquímico de dois casos clínicos

Leiomyosarcoma of the mouth: two case report. Histochemical and immunohistochemical techniques

Ana Paula Veras Sobral¹; George João Ferreira do Nascimento²; Ana Maria Pires Soubhia³; Décio dos Santos Pinto Jr.⁴; Ney Soares de Araújo⁵

unitermos	resumo
Leiomiossarcoma	Os leiomiossarcomas são neoplasias malignas provenientes da musculatura lisa que freqüentemente requerem a utilização de técnicas especiais de coloração para o estabelecimento do diagnóstico. Embora incomuns em boca, neste trabalho são relatados dois casos de leiomiossarcoma. Após biópsia incisional das lesões e análise dos cortes em H.E, os espécimes foram submetidos à técnica histoquímica do Tricromio de Masson. Ambos os casos apresentaram reatividade para tecido muscular. Entretanto, um deles apresentou um componente fibroso bastante proeminente, gerando dúvidas acerca do diagnóstico. Por essa razão, foi utilizado um painel imuno-histoquímico composto pelos seguintes marcadores antigênicos: vimentina, AML, S100, CD34, CD68, fator XIIIa e AE1/AE3. Os dois casos mostraram-se positivos para vimentina e AML, confirmando o diagnóstico de leiomiossarcoma.
Sarcomas de boca	
Histoquímica	
Imuno-histoquímica	

abstract	key words
<i>Leiomyosarcomas are malign neoplasms arising in the smooth muscle. The occurrence in the oral region, since its scarcity in this particular anatomical site, requests the utilization of special techniques for the diagnostic establishment. Here the authors relate two cases of this uncommon pathology. After the incisional biopsy and histological analysis the specimens were submitted to the histochemical technique of Masson's Tricrome to confirm the muscular origin of the tumors. Both cases confirmed the origin, but in one the staining pattern was not so clear, generating some doubts about the diagnosis. For this reason, the immunohistochemical analysis was performed utilizing antibodies anti vimentin, SMA, S100, CD34, CD68, XIIIa and AE1/AE3. Both cases showed positivity to vimentin and SMA, confirming the smooth muscle origin and the diagnosis.</i>	<i>Leiomyosarcoma Oral sarcomas Histochemistry Immunohistochemistry</i>

1. Professora da disciplina de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia da Universidade de Pernambuco (FOP/UPE); doutora em Patologia Bucal pela Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP).

2. Acadêmico da FOP/UPE.

3. Professora-doutora da disciplina de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista (UNESP) – Araçatuba.

4. Professor livre-docente da disciplina de Patologia Bucal da FOUSP.

5. Professor-titular da disciplina de Patologia Bucal da FOUSP.

Trabalho realizado nos Centros de Patologia Cirúrgica das disciplinas de Patologia Bucal da UNESP e da FOUSP.

Introdução

Os sarcomas em boca têm baixa incidência, cerca de 5% de todas as variantes histológicas encontradas em outras regiões anatômicas do corpo⁽¹⁴⁾, e o leiomiossarcoma representa apenas 7% de todos os sarcomas em boca^(6, 12). É uma neoplasia maligna do músculo liso, que pode se originar a partir da túnica média dos vasos sanguíneos, das papilas circunvaladas da língua ou das células mesenquimais pluripotenciais^(4, 5, 8, 9, 12). Usualmente são divididos pela localização anatômica em três grupos: 1) leiomiossarcomas de tecidos profundos, grupo mais freqüente, envolvendo predominantemente útero, trato gastrointestinal e retroperitônio; 2) leiomiossarcomas de origem vascular, a partir da túnica média; 3) aqueles que acometem os tecidos cutâneos e subcutâneos mais superficiais e de extremidades⁽⁴⁾.

As características histológicas do leiomiossarcoma são variadas, porém usualmente mostram arranjos de células fusiformes com citoplasma eosinofílico e coto rombudo, além de núcleos em forma de charuto. Algumas vezes a neoplasia pode ser composta por células epitelióides redondas com citoplasma claro ou eosinófilo, variante epitelióide⁽¹⁰⁾. Quando se apresenta com um padrão bem diferenciado ou de baixo grau de malignidade, fica difícil a sua distinção do leiomioma⁽¹³⁾. Por esta dificuldade, alguns critérios clínicos e histológicos têm sido propostos como indicadores de diferenciação entre leiomiossarcoma e leiomioma: 1) crescimento rápido da lesão é considerado, clinicamente, um útil indicador de malignidade; 2) neoplasia no sistema gastrointestinal acima de 30 milímetros também deve ser considerada como possível entidade maligna; 3) presença de células neoplásicas nos linfonodos ou de metástases à distância é conclusiva de malignidade⁽¹³⁾; 4) alta incidência de mitoses, que, do ponto de vista histológico, é o achado mais importante na definição da malignidade. Como parâmetro, de cinco a dez mitoses em campo de maior aumento devem ser observadas^(10, 13). Além destes, outros achados são importantes: pleomorfismo celular, necrose, hiperchromatismo e atipia nuclear.

Apesar do protocolo acima descrito, muitas vezes a caracterização histológica dos leiomiossarcomas é bastante difícil, em função da sua semelhança morfológica com outras neoplasias de células fusiformes. Assim, é necessária a utilização de técnicas especiais para o seu diagnóstico^(12, 13). As técnicas histoquímicas e imuno-histoquímicas têm se prestado com grande eficiência para a diferenciação celular e a classificação dessas patologias^(3, 11, 14).

Relato dos casos clínicos

Caso clínico 1

Paciente do sexo masculino, raça branca, 13 anos de idade, apresentando lesão ulcerada na região de segundo molar inferior direito, com sintomatologia dolorosa. Realizada biópsia incisional da lesão, o material foi encaminhado aos Serviços de Patologia Cirúrgica da Disciplina de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, e da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP). Nos cortes histológicos corados em H.E. foram observados feixes de células fusiformes que se entrelaçavam em várias direções; em algumas áreas foram visualizados arranjos historiformes e inúmeros vasos sanguíneos em forma de fenda (**Figura 1**); as células exibiram moderados poli e pleomorfismo nuclear, por vezes ovalados e vacuolados com cromatina dispersa ou mesmo em forma de charuto (**Figura 2**); foram observadas mais de cinco figuras de mitoses atípicas nos campos de maior aumento. Discreto infiltrado inflamatório mononuclear completava o quadro.

Caso clínico 2

Paciente do sexo feminino, raça branca, 68 anos de idade, apresentou lesão causando aumento volumétrico assintomático na região mentoniana e de assoalho bucal. Foi executada biópsia incisional, sendo o material encaminhado para os Serviços de Patologia Cirúrgica da Disciplina de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia da UNESP e da FOUSP. Nos cortes histológicos corados em H.E. foram vistas células com aspecto variando do ovalado ao fusiforme, distribuídas em arranjos predominantemente vorticulares. Por vezes foram visualizados agrupamentos

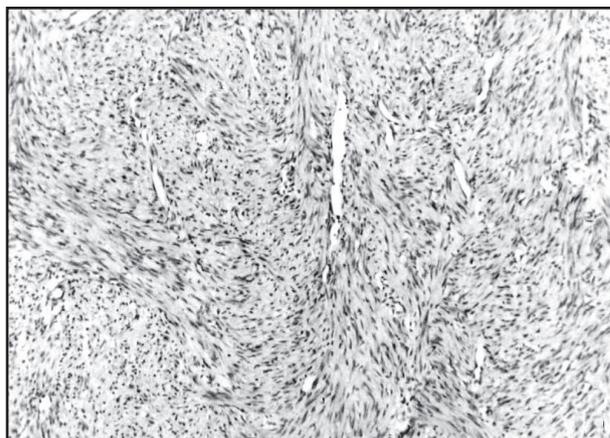


Figura 1 – Caso 1/H.E. Feixes de células fusiformes entrelaçados aleatoriamente em um estroma predominantemente celular e vascularizado (40x)

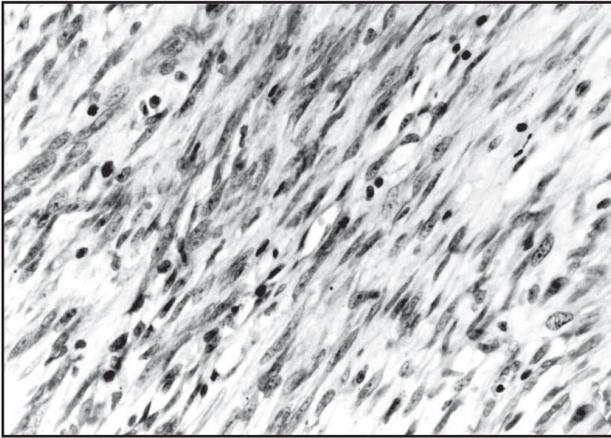


Figura 2 – Caso 1/H.E. Pleomorfismo nuclear moderado com cromatina dispersa em forma de charuto e intenso hiper cromatismo (200x)

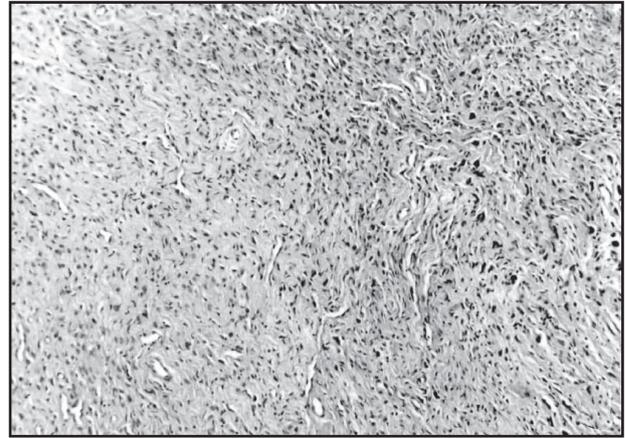


Figura 3 – Caso 2/H.E. Parênquima neoplásico com padrão predominantemente vorticular (40x)

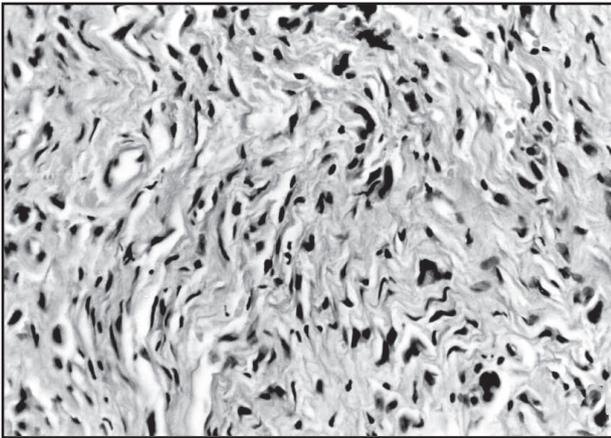


Figura 4 – Caso 2/H.E. Hiper cromatismo nuclear acentuado; mitoses atípicas e bizarras também são observadas (100x)

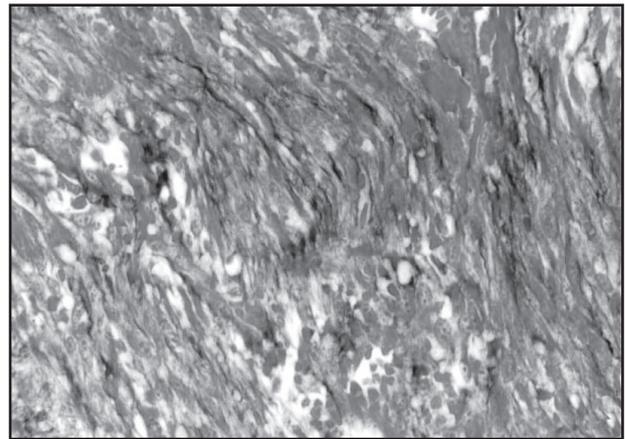


Figura 5 – Caso 1/tricrômio de Masson. Citoplasma das células neoplásicas corando-se em vermelho (200x)

de células em fascículos (**Figura 3**); eram evidentes células com hiper cromatismo nuclear, bem como células gigantes multinucleadas dispersas por todo o parênquima tumoral (**Figura 4**); o número de mitoses atípicas e bizarras também estava acima de cinco.

Os casos foram submetidos à técnica histoquímica e imuno-histoquímica, com a finalidade de confirmação diagnóstica.

Para os dois casos foi selecionada como técnica histoquímica a coloração do Tricromio de Masson, em função da suspeita da origem muscular das lesões. Observou-se reatividade para os dois casos, porém o caso 1 apresentou uma maior predominância de células musculares no estroma tumoral (**Figura 5**) que o caso 2 (**Figura 6**).

Dentro da técnica imuno-histoquímica, foi selecionado o método da estroptavidina-biotina, sendo realizado um painel cujos anticorpos selecionados foram anti: vimentina, actina músculo liso (AML), proteína S100, CD34, CD68,

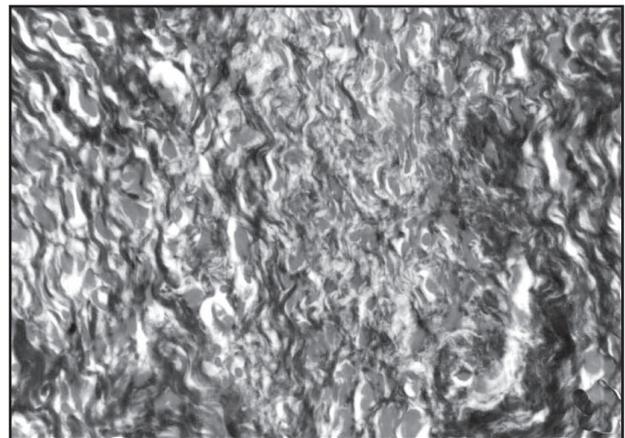


Figura 6 – Caso 2/tricrômio de Masson. Citoplasma das células neoplásicas corando-se em vermelho vivo. Entretanto, notar nesse caso a menor intensidade da coloração (200x)

fator XIIIa e AE1/AE3. A titulação dos anticorpos foi seguida de acordo com as instruções dos fabricantes. Em ambos os casos houve marcação positiva em todas as células tumorais para vimentina (**Figuras 7 e 8**) e AML (**Figuras 9 e 10**); os outros anticorpos se apresentaram negativos (**Tabela**).

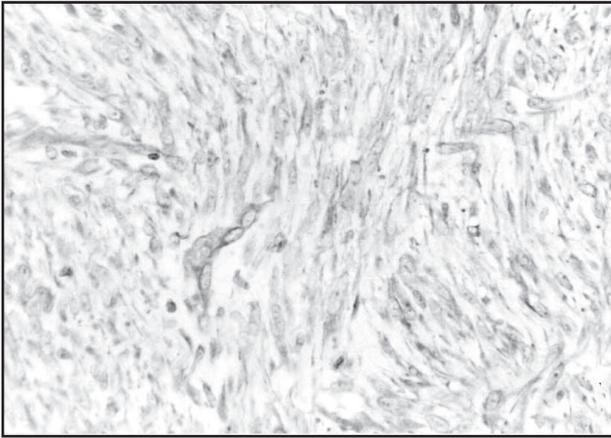


Figura 7 – Caso 1/vimentina. Todas as células neoplásicas exibindo marcação fortemente positiva para o anticorpo (100x)

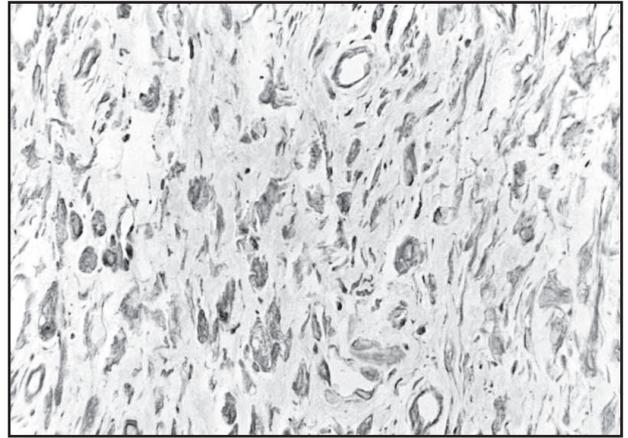


Figura 8 – Caso 2/vimentina. Todas as células neoplásicas exibindo marcação fortemente positiva para o anticorpo (100x)



Figura 9 – Caso 1/AML. Todas as células neoplásicas exibindo marcação fortemente positiva para o anticorpo (100x)

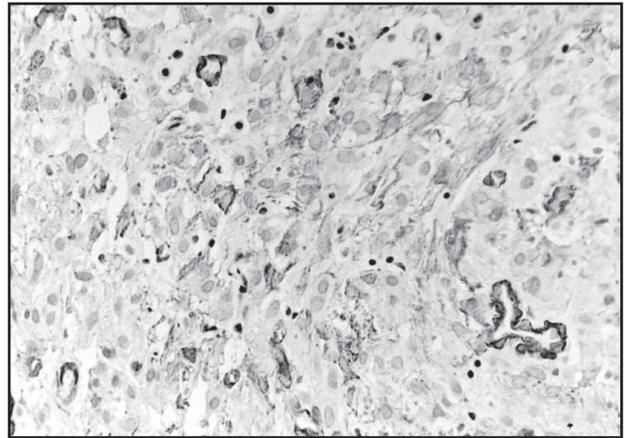


Figura 10 – Caso 2/AML. Todas as células neoplásicas exibindo marcação fortemente positiva para o anticorpo (100x)

Tabela

Painel imuno-histoquímico para pesquisa de sarcomas

Anticorpo	Caso 1	Caso 2
Vimentina	+++	+++
AML	+++	+++
S100	+*	-
CD34	-	+*
CD68	-	-
Fator XIIIa	-	-
AE1/AE3	-	-

+++ : intensamente positiva; + : fracamente positiva; *em áreas focais, consideradas reacionais; - : não se observou marcação.

Com base nos resultados das técnicas histoquímica e imuno-histoquímica, concluímos que os casos estudados tratavam-se de leiomiossarcoma.

Discussão

Como já salientado, o leiomiossarcoma de boca é uma entidade maligna que se origina de células musculares lisas. Assim como sua variante benigna, o leiomioma, sua origem é incerta, parecendo advir de células musculares lisas dos vasos, papilas circunvaladas da língua e/ou células musculares embrionárias indiferenciadas⁽¹³⁾. Sua ocorrência é rara, provavelmente em função do fato de poucas estruturas bucais apresentarem músculo liso, e, ao que parece, enquadra-se naquele grupo de leiomiossarcomas que acometem os tecidos mais superficiais do corpo ou mesmo os advindos da musculatura das túnica vasculares^(4, 5).

Em geral, o leiomiossarcoma apresenta um pico de incidência em indivíduos perto da sexta década de vida⁽¹⁵⁾, embora, quando localizado na boca, pareça não ter predileção por faixa etária, como pode ser observado nos dois casos relatados neste trabalho: um paciente na

segunda década de vida (caso 1) e o outro na sétima (caso 2), o que amplia a faixa etária de incidência. Vale salientar, entretanto, que o prognóstico para qualquer idade parece ser o mesmo⁽⁴⁾.

Quando estudado como entidade patológica, independente da localização anatômica, o leiomiossarcoma exibe uma predileção pelo sexo feminino. Apesar de ainda não comprovado, isso pode ser correlacionado a fatores hormonais, já que, quando grávidas, as mulheres têm aumento no crescimento e na proliferação da musculatura lisa uterina em decorrência da maior estimulação estrogênica que ocorre na fase gestacional^(4,5). Entretanto, quando particularizamos o estudo para a boca, encontramos uma maior ocorrência no sexo masculino^(6, 9, 10, 15). Clinicamente, o leiomiossarcoma de boca não apresenta padrão específico se exibindo como massa tumoral que pode, ou não, estar associada à sintomatologia dolorosa e à ulceração⁽¹⁰⁾. Nos dois casos clínicos relatados, o padrão clínico das lesões difere completamente, o que corrobora com a afirmação anterior.

Apesar das características histológicas peculiares do leiomiossarcoma, a confirmação por técnicas especiais de coloração (histoquímica e imuno-histoquímica) é necessária, uma vez que nem sempre uma neoplasia considerada grande e de crescimento relativamente rápido se trate de um leiomiossarcoma, podendo ser outra neoplasia de células fusiformes.

A escolha da técnica histoquímica do Tricromio de Masson é suportada pela afinidade desta coloração às células musculares. Entretanto, em função das inúmeras variantes de neoplasias musculares malignas ou benignas, seu resultado não é específico para o leiomiossarcoma, apenas confirmando sua origem muscular. É utilizada com o intuito de diferenciar as neoplasias musculares daquelas que também apresentam células fusiformes em sua constituição. Apesar de os dois casos terem sido positivos para o Tricromio de Masson, observamos que o caso 2 apresentava um componente fibroso mais proeminente que o caso 1, predominantemente composto por células musculares.

Isso nos trouxe algumas dúvidas quanto ao diagnóstico. A variação do padrão de coloração dos casos clínicos de nosso estudo também pode ser devida à variabilidade entre o grau de diferenciação das células malignas.

Quanto ao painel imuno-histoquímico escolhido e aos seus resultados (Tabela), a positividade para vimentina já era esperada, por ser uma proteína encontrada em praticamente todas as células mesenquimais, embora, atualmente, seja reconhecida a positividade de células epiteliais neoplásicas à vimentina⁽¹²⁾.

Os anticorpos para AML são marcadores de grande sensibilidade para o leiomiossarcoma, expressando-se com uma marcação difusa, muito embora também possam reagir em outros sarcomas de maior ou menor grau de diferenciação ou atipia celular, como o fibrossarcoma e o fibroistiocitoma maligno, diferenciando-se neste último pela expressão da AML em áreas focais. Essa marcação focal pode ser atribuída à diferenciação miofibroblástica que ocorre neste último tumor, daí a reatividade para tecido muscular⁽¹⁾.

Dentro do painel utilizado em nossa amostra, a marcação positiva para a vimentina e para a AML já era esperada, uma vez que neste painel são os anticorpos específicos para caracterização de neoplasias mesenquimais de origem muscular. Os outros anticorpos, S100, CD34, CD68, Fator XIII e as citoqueratinas AE1/AE3, serviram para o diagnóstico diferencial com outras neoplasias de células fusiformes.

Outros antígenos poderiam ser utilizados na investigação imuno-histoquímica do leiomiossarcoma, tais como: citoqueratinas, CD57 (Leu-7) e antígeno epitelial de membrana (EMA)^(1, 12). Porém, sem muita contribuição para a sua determinação, servindo apenas como diagnóstico diferencial para outras neoplasias.

Assim, resumindo-se os resultados de nosso painel imuno-histoquímico, a expressão da vimentina apenas confirma a natureza mesenquimal dos casos analisados e da AML, contrabalançada pelos resultados negativos dos outros marcadores, comprovando o diagnóstico para o leiomiossarcoma.

Referências

1. ALVES, V. A. F. et al. *Manual de imunoistoquímica*. São Paulo: SBP, 1999. 270 p.
2. DAS D. K. et al. Oral leiomyosarcoma in childhood: report of a case with fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol*, v. 43, n. 6, p. 1150-4, nov./dec. 1999.
3. DRY, S. M.; FLETCHER, C. D.; JORGENSEN, J. L. Leiomyosarcoma of the oral cavity: an unusual topographic subset easily mistaken for nonmesenchymal tumours. *Histopathology*, v. 36, n. 3, p. 210-20, mar. 2000.
4. ENZIGER, F. M.; WEISS, S. W. Leiomyosarcoma. In: *Soft tissue tumours*. Mosby, 1995. p. 491-510.
5. GOLDSCHMIDT, P. R. et al. Leiomyosarcoma presenting as a mandibular gingival swelling: a case report. *Periodontol*, v. 70, n. 1, p. 84-9, 1999.

6. KARLIS, V. et al. Leiomyosarcoma of the mandible: report of case and literature review. *J Oral Maxillofac Surg*, v. 54, n. 9, p. 1127-30, 1996.
7. MÉNDEZ, R. et al. Patrones clínicos de comportamiento en sarcomas pediátricos de partes blandas. *Cir Pediatr*, v. 14, n. 1, p. 14-20, jan. 2001.
8. MENTZEL, T.; CALANJE, E.; FLETCHER, C. D. M. Leiomyosarcoma with prominent osteoclast-like giant cells: analysis of eight cases mimicking the so-called giant cell variant of malignant fibrous histiocitoma. *Am J Surg Pathol*, v. 18, n. 3, p. 258-65, 1995.
9. MESQUITA, R. A. et al. Leiomyosarcoma of the buccal mucosa: a case report. *J Oral Maxillofac Surg*, v. 56, n. 4, p. 504-7, 1998.
10. NEVILLE, B. W. et al. *Oral and maxillofacial pathology*. 2. ed. Philadelphia: Saunders Company, 2002.
11. NIKITAKIS, N. G. et al. Oral leiomyosarcoma: review of the literature and report of two cases with assessment of the prognostic and diagnostic significance of immunohistochemical and molecular markers. *Oral Oncol*, v. 38, n. 2, p. 201-8, feb. 2002.
12. ORDÓÑEZ, N. G. Application of immunocytochemistry in the diagnosis of soft tissue sarcomas: a review and update. *Ad Anat Pathol*, v. 5, n. 2, p. 67-85, 1998.
13. REIS, S. R. A. et al. Leiomyoma of the tongue: case report. *RPG*, v. 9, n. 2, p. 186-90, abr./jun. 2002.
14. WANEBO, H. J. et al. Head and neck sarcoma: report of the head and neck sarcoma registry. *Head and Neck*, p. 1-7, 1992.
15. WERTHEIMER-HATCH, L. et al. Tumours of the oral cavity and pharynx. *World J Surg*, v. 24, n. 4, p. 395-400, apr. 2000.

Endereço para correspondência

Ana Paula Sobral
Disciplina de Patologia Bucal
Faculdade de Odontologia da UPE
Rua Monte Alverne 107/05 – Hipódromo
CEP 52041-610 – Recife-PE
e-mail: anapaula@fop.upe.br