

PERFIL IMUNO-HISTOQUÍMICO DAS PRINCIPAIS NEOPLASIAS MALIGNAS DE CÉLULAS CLARAS QUE AFETAM A CAVIDADE BUCAL: UMA REVISÃO NARRATIVA E ANÁLISE DIFERENCIAL

EZEQUIEL AZEVEDO SCHEMMFELNNIG¹; ANA CAROLINA UCHOA VASCONCELOS²; ANA PAULA NEUTZLING GOMES³; SANDRA BEATRIZ CHAVES TARQUINIO⁴; ADRIANA ETGES⁵

¹Universidade Federal de Pelotas – ezequielazevedosch@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – carolinauv@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – apngomes@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – sbtarquinio@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – aetges@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Células claras são encontradas em uma ampla variedade de tumores, tanto benignos quanto malignos, podendo se originar de células epiteliais, mesenquimais, melanocíticas ou hematopoiéticas (SKALOVA et al., 2022). Sua presença pode ser resultado da degeneração de organelas citoplasmáticas, do acúmulo de substâncias como glicogênio, mucopolissacarídeos, mucina ou lipídios, ou de artefatos da fixação histológica (SKALOVA et al., 2022).

Na região da cabeça e pescoço, as células claras são frequentemente associadas a tumores de glândulas salivares, mas também podem ser encontradas em neoplasias de origem epitelial escamosa, odontogênica e em carcinomas metastáticos (SKALOVA et al., 2022). Em neoplasias primárias das glândulas salivares, as células claras geralmente constituem apenas uma parte da população celular, mas, em alguns casos, podem predominar, dificultando o diagnóstico devido às semelhanças morfológicas entre diferentes tipos tumorais (SKALOVA et al., 2022; CHAND et al., 2020).

Entre os principais tumores a serem considerados no diagnóstico diferencial estão o carcinoma de células claras hialinizante (CCCH), o carcinoma epitelial-mioepitelial (CEM) e variantes de células claras do carcinoma mucoepidermoide (CME) e do carcinoma mioepitelial (CM). Outros tumores que entram no diagnóstico diferencial incluem o carcinoma odontogênico de células claras (COCC), a variante de células claras do carcinoma espinocelular (CEC) e neoplasias metastáticas, como o carcinoma de células renais (CCR) (SKALOVA et al., 2022; ZHU; SCHUERCH; HUNT, 2015). Cada um desses tumores apresenta características morfológicas e imunofenotípicas que devem ser consideradas para um diagnóstico correto.

A complexidade associada ao diagnóstico de neoplasias malignas com predomínio de células claras impacta diretamente a escolha terapêutica e os desfechos clínicos dos pacientes, pois diagnósticos incorretos ou incompletos podem levar a tratamentos inadequados, comprometendo a eficácia terapêutica. Assim, o objetivo deste estudo é, por meio de uma revisão narrativa da literatura, explorar o papel da imuno-histoquímica na diferenciação dessas neoplasias, destacando os marcadores mais relevantes para o diagnóstico e análise diferencial, contribuindo para um manejo clínico mais preciso e eficaz.

2. METODOLOGIA

Este estudo adotou o formato de revisão narrativa para investigar neoplasias malignas com células claras, com ênfase nas glândulas salivares. A busca foi conduzida nas principais bases de dados científicas, incluindo PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO, utilizando os seguintes descritores: "Salivary Gland Neoplasms", "Clear Cell Tumor", "Carcinoma, Clear Cell", "Clear Cell Carcinoma", "Epithelial-Myoepithelial Carcinoma", "Myoepithelial Carcinoma", "Mucoepidermoid Carcinoma", "Odontogenic Tumors", "Carcinoma, Squamous Cell", "Oral Squamous Cell Carcinoma", "Carcinoma, Renal Cell", "Kidney Neoplasms" e "Immunohistochemistry".

Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram: estudos originais e revisões publicadas em inglês nos últimos 30 anos que abordassem neoplasias malignas com predomínio de células claras em glândulas salivares e/ou neoplasias malignas na cavidade bucal contendo esse tipo celular. Artigos que não traziam informações suficientes sobre a presença de células claras ou que abordavam exclusivamente neoplasias benignas foram excluídos. A seleção foi realizada por meio de uma triagem inicial dos títulos e resumos, seguida da leitura completa dos textos selecionados para garantir a relevância do material incluído.

A revisão considerou as características imuno-histoquímicas descritas, a fim de explorar as diferenças entre as diversas entidades tumorais com essa morfologia. A síntese dos dados foi realizada de forma descritiva, organizando os resultados de acordo com o tipo de neoplasia, relevância clínica para o diagnóstico diferencial, e os anticorpos estudados.

Os padrões imuno-histoquímicos para as diferentes neoplasias estudadas e os anticorpos avaliados, estão expressos na Tabela 1, baseados nos resultados obtidos por ALSHENAWY (2015), ANGIERI et al. (2009), ARAÚJO et al. (2000), BARR et al. (2015), CHAND et al. (2020), KANE; BAGWAN (2010), KIM et al. (2020), NIKITAKIS et al. (2004), O'SULLIVAN-MEJIA et al. (2009), REN et al. (2011), SKALOVA et al. (2022), SOLAR; SCHMIDT; JORDAN (2009), WEINREB (2013), ZHU; SCHUERCH; HUNT (2015).

Tabela 1 - Perfil imuno-histoquímico das neoplasias de células claras: lesões, anticorpos utilizados e padrão de expressão.

Anticorpos	NSPCC		VCCND		NNSCC		NM
	CCCH	CEM	CME	CM	COCC	CEC	CCR
CK7	+	+ a	+	+/-	+	+/-	-
CK8	+	+ a	+	-	+	+	+
CK13	+/-	-	-	-	+	+	+/-
CK5-6/CK14	+/-	+	+	+	+	+	-
CK19	+	+ a	+	+	+	+	+
AE1/AE3	+	+	+	+	+	+	+
SOX10	-	+ b	-	+	-	-	-
S-100	-	+ b	-	+	-	-	+
VIM	-	+ b	-	+	-	-	+
AML	-	+ b	-	+	-	-	-
CALP	-	+ b	-	-	-	-	-
P63	+	+ b	+	+	+	+	-
PAX8	-	-	-	-	-	-	+

Abreviações: a, células epiteliais ductais; b, células mioepiteliais; NSPCC, neoplasias salivares primárias de células claras; VCCND, variantes de células claras de neoplasias bem definidas; NNSCC, neoplasias não salivares de células claras; NM,

neoplasia metastática; CK, citoqueratina; VIM, vimentina; AML, actina de músculo liso; CALP, calponina.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo, foram avaliadas as principais neoplasias com morfologia de células claras que afetam a cavidade bucal, utilizando a análise imuno-histoquímica para o diagnóstico diferencial. Embora alguns tumores benignos também apresentem células claras, o presente estudo considerou apenas a presença dessas células em tumores malignos. Os resultados evidenciam a diversidade de neoplasias de células claras e reforçam a necessidade de um diagnóstico diferencial preciso, baseado em análises morfológicas e imuno-histoquímicas.

Tumores como o CCCH e o CM de células claras compartilham semelhanças morfológicas, mas apresentam perfis imunofenotípicos distintos, fundamentais para a sua diferenciação. O perfil imuno-histoquímico positivo para CK5-6, CK7, CK19, AE1/AE3 e p63, associado à ausência de marcadores como PAX8, ajuda a diferenciar o CCCH de tumores metastáticos, como o CCR. No CEM, a combinação de componentes epiteliais ductais e mioepiteliais destaca sua natureza bifásica (CHAND et al., 2020), sendo a expressão de marcadores mioepiteliais, como S-100, VIM e AML essencial para confirmar o diagnóstico.

Em alguns casos, a imuno-histoquímica por si só não é suficiente para estabelecer o diagnóstico definitivo, pois os perfis imunofenotípicos de diferentes neoplasias podem se sobrepor ou ser muito semelhantes, como observado entre o CCCH, CME de células claras, COCC e CEC de células claras. Nesses contextos, torna-se essencial integrar as características morfológicas e os dados clínicos, como a localização das lesões, para uma conclusão diagnóstica precisa. A distribuição anatômica pode fornecer pistas importantes: neoplasias salivares tendem a ocorrer em sítios de glândulas salivares, o COCC é tipicamente intraósseo, enquanto o CEC de células claras geralmente se manifesta em outras regiões da mucosa (CHAND et al., 2020).

Além disso, em situações em que a amostra de tecido obtida é insuficiente para uma análise conclusiva, recomenda-se a realização de uma nova biópsia para garantir material adequado para avaliação detalhada, maximizando a precisão do diagnóstico e, conseqüentemente, a escolha da melhor abordagem terapêutica.

A detecção de tumores metastáticos, especialmente o CCR, deve ser sempre considerada em casos de neoplasias de células claras. A positividade para CK8, CK19 e VIM, juntamente com a ausência de p63 e CK7, fornece pistas críticas para diferenciar tumores metastáticos das neoplasias primárias. Esses achados reforçam a importância de uma abordagem integrativa, utilizando a combinação de achados morfológicos e perfis imuno-histoquímicos para garantir o diagnóstico correto e o manejo adequado dessas neoplasias.

4. CONCLUSÕES

Este estudo ressalta a importância de combinar análises morfológicas e imuno-histoquímicas para o diagnóstico das neoplasias de células claras que acometem a cavidade bucal. Tumores como o CCCH e CM podem ser distinguidos por perfis imuno-histoquímicos específicos, mas, em alguns casos, a diferenciação apenas pela imuno-histoquímica pode ser desafiadora, destacando a necessidade de uma avaliação clínica e morfológica detalhada. Apesar dos avanços em biologia molecular,

o custo elevado limita a sua aplicação nos serviços de patologia no Brasil, o que faz com que a imuno-histoquímica e a avaliação morfológica continuem sendo ferramentas fundamentais na maioria dos casos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALSHENAWY, H.A. Immunohistochemical Panel for Differentiating Renal Cell Carcinoma with Clear and Papillary Features. **Journal of Microscopy and Ultrastructure**, Riade, v.3, n.2, p.68-74, 2015.
- ANGIER, F.; SOZZI, D.; SERAMONDI, R.; VALENTE, M.G. Epithelial-Myoepithelial Carcinoma of the Minor Salivary Glands: Immunohistochemical and Morphological Features. **Anticancer Research**, Atenas, v.29, n11, p.4703-4710, 2009.
- ARAÚJO, V.C.; MACHADO DE SOUSA, S.O.; CARVALHO, Y.R.; ARAÚJO, N.S. Application of Immunohistochemistry to the Diagnosis of Salivary Gland Tumors. **Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology**, Filadélfia, v.8, n.3, p.195-202, 2000.
- BARR, M.L.; JILAVEANU, L.B.; CAMP, R.L.; ADENIRAN, A.J.; KLUGER, H.M.; SHUCH, B. PAX-8 Expression in Renal Tumours and Distant Sites: A Useful Marker of Primary and Metastatic Renal Cell Carcinoma? **Journal of Clinical Pathology**, Londres, v.68, n.1, p.12-17, 2015.
- CHAND, M.T.; EDENS, J.; JOHN, R.; LIN, T.T.; ANDERSON, I.J. Hyalinizing Clear Cell Carcinoma of the Soft Palate: A Review of Literature Review. **Autopsy and Case Reports**, São Paulo, v.10, n.2, p.4-7, 2020.
- KANE, S.V.; BAGWAN, I.N. Myoepithelial Carcinoma of the Salivary Glands. **Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery**, Chicago, v.136, n.7, p.702-712, 2010.
- KIM, M.; JOO, J.W.; LEE, S.J.; CHO, Y.A.; PARK, C.K.; CHO, N.H. Comprehensive Immunoprofiles of Renal Cell Carcinoma Subtypes. **Cancers**, Basel, v.12, n.3, p.602, 2020.
- NIKITAKIS, N.G.; TOSIOS, K.I.; PAPANIKOLAOU, V.S.; RIVERA, H.; PAPANICOLAOU, S.I.; IOFFE, O.B. Immunohistochemical Expression of Cytokeratins 7 and 20 in Malignant Salivary Gland Tumors. **Modern Pathology**, Nova York, v.17, n.4, p.407-415, 2004.
- O'SULLIVAN-MEJIA, E.D.; MASSEY, H.D.; FAQQUIN, W.C.; POWERS, C.N. Hyalinizing Clear Cell Carcinoma: Report of Eight Cases and a Review of Literature. **Head and Neck Pathology**, Nova York, v.3, n.3, p.179-185, 2009.
- REN, J.; LIU, Z.; LIU, X.; LI, Y.; ZHANG, X.; LI, Z.; YANG, Y.; YANG, Y.; CHEN, Y.; JIANG, S. Primary Myoepithelial Carcinoma of Palate. **World Journal of Surgical Oncology**, Londres, v.9, n.1, p.104-113, 2011.
- SKALOVA, A.; LEIVO, I.; HELLQUIST, H.; SIMPSON, R.H.W.; VANDER POORTEN, V.; WILLEMS, S.M.; MOSAIEBY, E.; SLOUKA, D.; FERLITO, A. Clear Cell Neoplasms of Salivary Glands: A Diagnostic Challenge. **Advances in Anatomic Pathology**, Nova York, v.29, n.4, p.217-226, 2022.
- WEINREB, I. Hyalinizing Clear Cell Carcinoma of Salivary Gland: A Review and Update. **Head and Neck Pathology**, Nova York, v.7, n.S1, p.20-29, 2013.
- SOLAR, A. A.; SCHMIDT, B. L.; JORDAN, R. C. K. Hyalinizing Clear Cell Carcinoma: Case Series and Comprehensive Review of the Literature. **Cancer**, Hoboken, v.115, n.1, p.75-83, 2009.
- ZHU, S.; SCHUERCH, C.; HUNT, J. Review and Updates of Immunohistochemistry in Selected Salivary Gland and Head and Neck Tumors. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, Chicago, v.139, n.1, p.55-66, 2015.