

# Tumor odontogênico de células granulares

## Granular Cell Odontogenic Tumor

### RESUMO

**Introdução:** os tumores odontogênicos de células granulares são neoplasias raras que normalmente se manifestam clinicamente de maneira benigna. O tumor ocorre em uma ampla faixa etária com uma predileção pela região de caninos a molares mandibulares.

**Objetivo:** apresentar uma revisão da literatura do tumor odontogênico de células granulares.

**Conclusões:** o tumor não apresenta comportamento biológico agressivo, porém pode ocorrer recorrência. O tratamento é conservador, sendo a curetagem e a enucleação os procedimentos de eleição.

**Palavras-chave:** Tumores Odontogênicos; Tomografia; Diagnóstico.

### ABSTRACT

**Introduction:** the granular cell odontogenic tumors are an uncommon neoplasm with benign clinical behavior. The lesion occurs over a wide age range with a typically predilection for the mandibular canine and molar regions.

**Aim:** present a granular cell odontogenic tumor literature review.

**Conclusions:** the tumor don't present an aggressive biological behavior although recurrences can occur. The lesion is treated by conservative surgery with curettage and enucleation as election procedures.

**Keywords:** Odontogenic Tumors; Tomography; Diagnosis.

Ana Carolina Carvalho\*  
Luis Carlos Gonçalves Figueira\*\*  
Mayko Naruhito Tanabe\*\*  
Marcelo Zillo Martini\*\*\*  
Elio Hitoshi Shinohara\*\*\*\*

\* Cirurgiã-Dentista, Residente do Programa de Residência Multiprofissional em Saúde da Família da Faculdade Santa Marcelina, São Paulo-SP.

\*\* Cirurgião-Dentista, Residente do Serviço de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial do Hospital Geral "Dr José Pangella" de Vila Penteado, São Paulo-SP.

\*\*\* Doutorando do Programa de Diagnóstico Bucal da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, Professor assistente da Disciplina de Cirurgia Bucomaxilofacial da Universidade São Francisco-USF, Bragança Paulista-SP.

\*\*\*\* Professor orientador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Bucomaxilofacial da Faculdade de Odontologia de Araçatuba-UNESP.

Endereço para correspondência:

Mayko Naruhito Tanabe  
Endereço: Rua Juan Arfe, 31 – Apto 155,  
Bloco 1 – Freguesia do Ó  
CEP: 02804-080  
São Paulo-SP  
Email: maykotanabe@hotmail.com

Enviado: 14/6/2009

Aceito: 24/9/2009

## INTRODUÇÃO

O tumor odontogênico de células granulares (GCOT) foi inicialmente descrito por Couch *et al.*<sup>6</sup>, em 1962, como um fibroma ameloblástico de células granulares. As duas lesões localizadas na mandíbula foram descritas histologicamente como ninhos e/ou ilhas de epitélio odontogênico circundadas por células grandes, ovais e redondas, com citoplasma eosinofílico granular. Embora Couch *et al.*<sup>6</sup> tenham descrito o GCOT, Wertheman<sup>17</sup> publicou o primeiro caso deste tumor em 1950, o denominando de adamantoma espongiocítico.

O problema encontrado para a seleção de designação adequada para essa lesão é justificado pelo desconhecimento da histiogênese das células granulares<sup>1-2,8,11-12</sup>. As células granulares podem ocorrer em uma variedade de tumores odontogênicos ou não. Estes incluem ameloblastoma, fibroma ameloblástico, fibroma odontogênico, tumor de células granulares (mioblastoma), entre outros. O tumor de células granulares é o mais comum dentre eles. As neoplasias que apresentam células granulares são localizadas primariamente na região maxilofacial. A língua é o local mais afetado. Outras áreas também podem ser envolvidas como a pele e os sistemas nervoso, respiratório e gastrointestinal<sup>11</sup>.

O GCOT é uma neoplasia extremamente rara e é considerada uma lesão benigna<sup>1-4,8,11,14</sup>. Uma revisão de literatura revelou 31 casos publicados até o momento<sup>12</sup>. Apenas um caso maligno foi relatado<sup>4</sup>. As características histológicas do GCOT são bem documentadas e discutidas na literatura, entretanto seus aspectos clínicos e radiográficos ainda são controversos<sup>1</sup>.

Este trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão da literatura do tumor odontogênico de células granulares.

## REVISÃO DE LITERATURA

### *Panorama geral da nomenclatura*

- 1950 – Werthemann<sup>17</sup> – primeiro GCOT documentado – naquela ocasião foi denominado de “adamantioma espongiocítico”;
- 1962 – Couch *et al.*<sup>6</sup> – sugeriram o nome *fibroma ameloblástico de células granulares* para descrever duas lesões de mandíbula que se assemelhavam ao fibroma ameloblástico, porém, ao contrário do que é característico no fibroma ameloblástico, nessas lesões as células do estroma eram granulares e capazes de produzir cimento;
- 1963 – Waldron *et al.*<sup>16</sup> – descreveram outro caso na literatura e sugeriram que as células granulares eram originárias do tecido conjuntivo;

- 1970 – Dalforo & Donna<sup>7</sup> – designaram a lesão como *fibroma ameloblástico com estroma de células granulares* e sugeriram que as células granulares eram de origem epitelial;
- 1978 – White *et al.*<sup>18</sup> – reportaram mais quatro casos e os designaram *tumor central de células granulares* dos maxilares;
- Mais recentemente, os tumores compostos predominantemente por células granulares e/ou características odontogênicas passaram a ser considerados uma entidade distinta e denominados *tumor odontogênico de células granulares* (GCOT)<sup>1</sup>.

O termo não-comprometedor tumor odontogênico de células granulares provavelmente é mais apropriado, em vista da natureza controversa da lesão<sup>2</sup>. Ainda, clinicamente, o fibroma ameloblástico e o GCOT se comportam de maneira semelhante. Entretanto, há diferenças histológicas e cronológicas entre os dois. A idade média da descoberta do fibroma ameloblástico é 14 anos, enquanto o do GCOT é de 47,3 anos. Microscopicamente, o retículo estrelado está presente em abundância no fibroma ameloblástico e ausente no GCOT<sup>11</sup>.

Já a denominação fibroma odontogênico de células granulares é mais correta morfológicamente devido aos tecidos moles circundantes ao GCOT lembrarem o tecido conjuntivo fibrovascular do fibroma odontogênico. Gesek *et al.*<sup>11</sup> acreditam que a denominação GCOT é mais adequada para essa neoplasia. Todos os casos registrados são localizados em regiões comuns a neoplasias odontogênicas. Tanto componentes epiteliais como mesenquimais estão abundantemente presentes nessas regiões. As evidências clínicas, histológicas e imunohistoquímicas fortemente sugerem que essas lesões têm origem odontogênica. Utilizando o termo GCOT os autores acreditam que a lesão não será confundida com o tumor de células granulares (mioblastoma)<sup>11</sup>.

### *Características clínicas e radiográficas*

Como já mencionado anteriormente, as características histológicas do GCOT são bem documentadas e discutidas na literatura, entretanto seus aspectos clínicos e radiográficos ainda são controversos<sup>1</sup>.

Na maioria dos casos (73%) o diagnóstico foi feito após os 50 anos de idade, sendo que 53,3% ocorreram na 6<sup>a</sup> a 8<sup>a</sup> décadas de vida<sup>2</sup>. A média de idade de aparecimento do CGCOT é de 45,4 anos, variando de 16 a 77 anos<sup>2</sup>. De Sousa *et al.*<sup>8</sup> documentaram dois casos atípicos de GCOT descobertos em indivíduos jovens (19 e 25 anos). Mulheres são 73,3% mais afetadas que homens<sup>2</sup>. Dos casos documentados, aproximadamente 80% envolvia mandíbula e apenas 20% dos casos na maxila<sup>1-2,12</sup>. Havia igual distribuição entre as regiões entre canino/pré-molar e pré-molar/molar<sup>12</sup>. Dos casos em que a raça é conhecida, o GCOT parece ter uma leve predileção

por brancos<sup>2</sup>. Quanto ao tamanho, dos 31 casos, apenas 12 documentaram esse aspecto, sendo nesses casos de 0,5 a 8,0 cm (média 2,8 cm)<sup>2</sup>.

Algumas lesões são totalmente assintomáticas, outras apresentam expansão localizada indolor ou não na área afetada. A expansão da área afetada pode afetar 54,6% dos casos e às vezes é acompanhada de dor<sup>1</sup>. Apesar de poder causar expansão e inchaço das corticais, o GCOT parece não atuar de maneira agressiva<sup>8,11</sup>.

Dentre outros aspectos clínicos descritos se encontram o deslocamento de dentes (em 2 casos descritos), inchaço facial, ulceração intra-oral, envolvimento do seio maxilar e perfuração de cortical (1 caso descrito de cada)<sup>2</sup>.

Radiograficamente, a lesão apresenta-se como uma área radiotransparente bem delimitada, unilocular ou multilocular, que pode mostrar pequenas calcificações<sup>1-4,8,11-12,14</sup>.

Segundo revisão de literatura realizada por Ardekian *et al.*<sup>1</sup>, 60% dos GCOT se apresentavam como lesões uniloculares, 50% com a borda clara e esclerótica e 90% dos casos eram imagens radiolúcidas.

Na maioria dos casos, a aparência radiográfica do tumor é muito semelhante à de um granuloma periapical ou de um cisto residual. Portanto, este deve ser considerado no diagnóstico diferencial de lesões radiolúcidas pequenas na mandíbula.

#### ***Características histopatológicas e ultraestruturais***

Todos os casos documentados eram muito similares. O epitélio odontogênico aparentemente inativo é arranjado em ninhos, cordões e ilhas dispersas entre densas regiões de células granulares eosinofílicas grandes<sup>1-2,11</sup> que se assemelham às células granulares observadas no tumor de células granulares dos tecidos moles, ou às células granulares observadas na variante de células granulares do ameloblastoma<sup>11</sup>. As células granulares eram predominantemente redondas, pálidas e bem definidas, com citoplasma granular e eosinofílico e núcleo oval a redondo e excêntrico<sup>2</sup>. Esses dois componentes tissulares estão presentes numa matriz de tecido conjuntivo fibrovascular contendo focos de hialinização. Muitos investigadores relataram calcificações distróficas de origem desconhecida. Também são encontrados corpos concêntricos e de aparência lamelar, semelhantes a cimento (cimento acelular) em contato íntimo com as células granulares. A porção central das ilhas e cordões epiteliais não mostra tendência à formação de retículo estrelado. A periferia desses tumores era geralmente bem delimitada e frequentemente mostrava evidências da existência de uma fina pseudo-cápsula de tecido conjuntivo fibroso<sup>2</sup>.

Com a utilização de microscopia eletrônica de transmissão, a ultraestrutura das células granulares pôde ser observada. Apesar da fixação do tecido preservar pouco a ultraestrutura das células, foi possível detectar-se inúmeras estruturas eletron-densas no citoplasma das células granulares, identificadas como lisossomos<sup>2</sup>.

### ***Etiopatogenia***

A patogenia do GCOT é desconhecida e estudos em diversos laboratórios têm sido realizados no intuito de detalhar perturbações no ciclo celular, expressão de proto-oncogenes e mutações de supressores de tumores. Entretanto, esses estudos são complicados devido à raridade da doença e, frequentemente, o conhecimento vem dos relatos de casos<sup>3</sup>.

### ***Tratamento e Prognóstico***

O tumor odontogênico de células granulares parece ser totalmente benigno e responde bem à curetagem. A maioria das lesões é tratada apenas com a curetagem e frequentemente enucleação<sup>1-4,8,11-12,14</sup>.

As radiografias pós-operatórias de 6 meses e 1 ano de acompanhamento mostraram boa regeneração óssea e ausência de recorrências<sup>11</sup>.

No momento, dentre os 18 casos acompanhados na literatura, foi relatado apenas um caso maligno<sup>3</sup> e uma única recorrência 13 anos após a curetagem<sup>2</sup>.

### ***A lesão recorrente***

A lesão que apresentou recorrência foi relatada pelo Instituto de Patologia das Forças Armadas (AFIP). A tabela abaixo sintetiza o caso clínico.

Tabela 1. GCOT documentado pelo AFIP – caso de recorrência.

IDADE	19 anos
GÊNERO	Feminino
COR	Leucoderma
LOCALIZAÇÃO DA LESÃO	Distal do 14 à mesial do 16
SINAIS E SINTOMAS	Expansão, assintomática
ASPECTOS RADIOGRÁFICOS	Unicística, radiolúcida, envolvendo as raízes do 15
TRATAMENTO	Curetagem sem extração do dente
ACOMPANHAMENTO	Recorrência após 156 meses

A lesão recorrente aumentou de tamanho com expansão da cortical vestibular e extensão para distal, envolvendo as raízes do 2º molar, para o assoalho do seio maxilar e crista alveolar<sup>2</sup>.

### ***Etiopatogenia do GCOT maligno***

Carinci *et al.*<sup>3</sup> estudaram o padrão de expressão de genes de 6 tumores odontogênicos (3 malignos, incluindo o GCOT, e 3 benignos) e compararam esse padrão encontrado em malignos com o encontrado em benignos, com a intenção de identificar as características moleculares associadas ao desenvolvimento de tumores odontogênicos assim como identificar diferenças na expressão gênica de tumores malignos e benignos. Foram

encontrados genes que se encontravam em maior atividade nos 6 tumores estudados, assim como genes em baixa atividade em relação a um tecido saudável. Os genes que se apresentavam em maior atividade nos tumores malignos foram os relacionados à expressão de proteínas responsáveis pela organização do citoesqueleto (essencial na divisão celular) e pelo controle do crescimento celular e apoptose (responsáveis pela morte celular). Por outro lado, a atividade de genes supressores de tumores se encontrava reduzida. A identificação dos genes que se encontram em maior expressão nos tumores odontogênicos, malignos ou não, são candidatos em potencial a alvos de terapia específica contra a doença.

### *Estudos sobre a origem das células granulares*

A natureza das células granulares é controversa. Estudos ultraestruturais revelaram as características de células mesenquimais e corpos condizentes com estruturas lisossomais que foram identificados no citoplasma da célula lesional. Nos estudos imunohistoquímicos, as células granulares não reagem com os anticorpos anti-proteína S-100, em contraste com a reatividade positiva no tumor de células granulares. A positividade para a proteína S-100 sugere origem neural<sup>11</sup>.

O estudo por microscopia de luz e microscopia eletrônica de células granulares de diferentes lesões (pele, mucosa oral e mandíbula) não revelou diferenças entre as células mesmo com origens diferentes (epiteliais ou mesenquimais)<sup>8</sup>. Por sua vez, estudos imunohistoquímicos podem ser usados para esclarecer a histiogênese do GCOT. Brannon *et al.*<sup>2</sup> e De Sousa *et al.*<sup>8</sup> realizaram uma série de marcações imunohistoquímicas de casos de GCOT para tentar mapear a origem das células granulares presentes nesse tumor. Nas s abaixo estão representados os resultados obtidos por Brannon *et al.*<sup>2</sup> (Tab. 2) e De Sousa *et al.*<sup>8</sup> (Tab. 3).

Tabela 2. Resultados obtidos por Brannon *et al.*<sup>2</sup> – Imunohistoquímica de células granulares de três GCOT.

Marcação	Onde Está Presente	Resultado	Conclusão
HHF35	Actina Muscular Específica	( - )	Exclui Origem Mioblástica
S-100	Células De Schwann	( - )	Exclui Origem Neural
Vimentina	Fibroblastos	( + )	Possibilidade de Origem Fibroblástica
A-1-Antiquimiotripsina	Histiócitos*	( + )	Possibilidade de Derivação Histiocítica
A-1-Antitripsina	Histiócitos	( + )	Possibilidade de Derivação Histiocítica
CD68	Histiócitos	( + )	Possibilidade de Derivação Histiocítica

\*precursores dos macrófagos; móveis.

Tabela 3. Resultados obtidos por De Sousa *et al.*<sup>8</sup> – Imunohistoquímica de células granulares de dois GCOT.

Marcação	Onde está presente	Resultado	Conclusão
Queratina	Células epiteliais	( - )	Exclui origem epitelial
HHF35	Actina muscular específica	( - )	Exclui origem mioblástica
S-100	Células de Schwann	( - )	Exclui origem neural
Fator XIII-A	Dendrócitos	( - )	Exclui possibilidade de ser uma célula semelhante a um dendrócito
Vimentina	Fibroblastos	( + )	Possibilidade de origem fibroblástica
CD68	Histiócitos	( + )	Possibilidade de origem histiocítica

De acordo com os resultados representados acima, a origem epitelial das células granulares pode ser excluída, em contraste com as células granulares do ameloblastoma de células granulares, assim como as origens mioblástica e neural e a possibilidade delas serem células semelhantes a dendrócitos. Por outro lado, a origem fibroblástica não pode ser descartada apesar dessas células não possuírem a ultraestrutura de uma célula fibroblástica. Há ainda a possibilidade de derivação histiocítica devido à reatividade positiva a CD68. Outros autores também mostraram que essas células expressam HLA-DR, alfa1-antitripsina e antiqumotripsina, características de histiocitos<sup>2,13</sup>. Entretanto, a positividade para CD68 não conclui que a origem seja histiocítica, pois outras células não derivadas de macrófagos também a produzem<sup>9,10</sup>. O fibroma ameloblástico possui positividade para CD68 da mesma forma que o GCOT<sup>8</sup>.

#### *Teoria da origem do GCOT – fibroma ameloblástico*

Alguns autores defendem a teoria de que o GCOT seria um fibroma ameloblástico com degeneração das células mesodérmicas<sup>16</sup>. Os aspectos clínicos, segundo pesquisadores, apóiam essa teoria, pois a maioria das lesões está localizada na mandíbula posterior e aparecem em pacientes mais velhos que a faixa etária dos acometidos por fibroma ameloblástico, cuja média de idade é de 14,6 anos<sup>15</sup>. Os resultados obtidos por De Sousa *et al.*<sup>8</sup> descritos acima, corroboram com esta teoria de que o GCOT representaria um fibroma ameloblástico com alterações celulares no componente mesodérmico, provavelmente um envelhecimento ou resposta degenerativa da lesão<sup>8</sup>.

## DISCUSSÃO

O primeiro relato de um GCOT foi creditado a Werthemann<sup>17</sup>, em 1950, que o chamou de “adamantioma espongiocítico”. Desde então, durante anos, as nomenclaturas e julgamentos sobre a natureza das células granula-

res variaram dependendo, em parte, nas técnicas de diagnóstico disponíveis aos pesquisadores. Em 1995, Yih *et al.*<sup>19</sup> realizaram uma análise detalhada das várias teorias quanto à origem das células granulares e da nomenclatura sugerida na literatura. As conclusões dos investigadores quanto à origem das células granulares e denominação do tumor foram baseadas em colorações histoquímicas, imunohistoquímicas, microscopia eletrônica ou combinação desses métodos. Basicamente, 4 apelações foram aplicadas à nomenclatura e classificação do tumor: fibroma ameloblástico de células granulares, fibroma odontogênico de células granulares, tumor odontogênico de células granulares e tumor de células granulares da mandíbula<sup>2</sup>.

Alguns autores acreditam que o GCOT seja uma variante do *fibroma ameloblástico*. Couch *et al.*<sup>6</sup> defendem a teoria de que o neoplasma teria sido um fibroma ameloblástico com diferenciação do estroma em células granulares capazes de produzir cimento. Outros consideram que as células granulares sejam uma alteração degenerativa ou pelo envelhecimento do componente mesodérmico de um fibroma ameloblástico<sup>8,16</sup>. Alguns autores também classificam o GCOT como um fibroma ameloblástico, porém com ressalvas. Adicionalmente, a média de idade dos pacientes nos 30 casos de GCOT foi 45,4 anos em contraste com a média de 14,6 anos para os 55 pacientes com fibroma ameloblástico, contribuindo para essa teoria<sup>2</sup>.

Outros autores acreditam que o tumor representa um *fibroma odontogênico de células granulares* e estas são originárias do mesênquima odontogênico ou de fibroblastos odontogênicos mesenquimais. A idade dos pacientes e a presença de epitélio sem retículo estrelado dão suporte ao tumor ser uma variante de um fibroma odontogênico central. Ainda, a calcificações semelhantes a cimento não são encontradas em fibromas ameloblásticos ou em tumores de células granulares. As calcificações tanto associadas ao componente granular ou também associadas ao componente epitelial foram relatadas em 13 casos. Fornecendo ainda mais evidências aos pesquisadores que defendem essa teoria, os GCOTs mostraram positividade à vimentina quando realizada a imunohistoquímica, não excluindo a possibilidade de origem fibroblástica das células granulares.

Muitos autores são a favor da utilização do termo *tumor odontogênico de células granulares* até que a histiogênese das células granulares esteja definitivamente esclarecida. Quase todos concordam que as evidências clínicas, histológicas e imunohistoquímicas sustentam uma origem odontogênica<sup>11</sup>.

Entretanto, White *et al.*<sup>18</sup> e Chen<sup>5</sup> preferem a designação *tumor de células granulares da mandíbula* porque seus resultados não corroboram com a origem odontogênica. Estudos com o uso de microscopia eletrônica realizados por White *et al.*<sup>18</sup> são compatíveis com a teoria de que as células granulares são de origem mesenquimal. Foram encontradas diversas partículas semelhantes a lisossomos similares àquelas previamente descritas



no tumor de células granulares (mioblastoma). Por sua vez, Chen *et al.*<sup>5</sup> mostrou que as células granulares expressam um antígeno específico de células de Langerhans, entretanto não conseguiu demonstrar grânulos de Birbeck, o marcador ultraestrutural das células de Langerhans. Porém, a negatividade para a proteína S-100 e outros marcadores, minimiza a possibilidade dessa origem.

Os estudos imunohistoquímicos de diferentes autores mostraram que as células granulares são negativas para citoqueratina enquanto o epitélio odontogênico é positivo<sup>8</sup>. As células granulares são positivas para vimentina, enquanto o epitélio não<sup>2-3,8,14</sup>. A reatividade para a proteína S-100 é negativa nas células granulares<sup>2,8,11-12</sup>. Adicionalmente ao estudo de Chen *et al.*<sup>5</sup> supramencionado, diversos estudos citam a possível origem histiocítica das células granulares. As células granulares se mostraram positivas para  $\alpha$ -1-antitripsina<sup>2,13,19</sup> e  $\alpha$ -1-antiquimiotripsina<sup>2,19</sup>, CD68<sup>2,8,12,14</sup> e lisozima<sup>19</sup>, todas proteínas características de histiócitos. Entretanto, a reatividade positiva para  $\alpha$ -1-antitripsina,  $\alpha$ -1-antiquimiotripsina e CD68 também é observada em ameloblastomas de células granulares e outros tumores não derivados de macrófagos<sup>2</sup>. A negatividade para HHF35 e fator XIII-A excluem a possibilidade de origens miofibroblásticas ou de células semelhantes a células dentríticas, respectivamente<sup>2,8</sup>.

Apesar do tumor aparentar ter origem odontogênica, sua histiogênese continua incerta. Os achados imunohistoquímicos e ultraestruturais relatados na literatura levam a crer que a origem das células granulares é mesenquimal, com um potencial para diferenciação histiocítica ou fibroblástica.

O tumor não apresenta comportamento biológico agressivo, porém pode ocorrer recorrência<sup>2</sup> ou este pode se apresentar maligno<sup>3,14</sup>. Porém, o tratamento para esse tumor é conservador, constando à curetagem e a enucleação os procedimentos de eleição.

## CONCLUSÃO

- o tumor odontogênico de células granulares não apresenta comportamento biológico agressivo, porém pode ocorrer recorrência, e o tratamento para este tumor é conservador, sendo a curetagem e a enucleação os procedimentos de eleição.

## REFERÊNCIAS

1. ARDEKIAN, L.; MANOR, R.; GASPAR, R.; LAUFER, D. Central granular cell odontogenic tumor: case report and review of literature. *J Oral Maxillofac Surg*, v. 56, n. 11, p. 1343-1345, 1998.
2. BRANNON, R. B.; GOODE, R. K.; EVERSOLE, L. R.; CARR, R. F. The central granular cell odontogenic tumor: report of 5 new cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, v. 94, n. 5, p. 614-621, 2002.

3. CARINCI, F.; FRANCIOSO, F.; PIATTELLI, A.; RUBINI, C.; FIORONI, M.; EVANGELISTI, R.; ARCELLI, D.; TOSI, L.; PEZZETTI, F.; CARINCI, P.; VOLINIA, S. Genetic expression profiling of six odontogenic tumors. **J Dent Res**, v. 82, n. 7, p. 551-557, 2003.
4. CARINCI, F.; FRANCIOSO, F.; RUBINI, C.; FIORONI, M.; TOSI, L.; PEZZETTI, F.; VENTUROLI, L.; VOLINIA, S.; PIATTELLI, A. Genetic portrait of malignant granular cell odontogenic tumour. **Oral Oncol**, v. 39, n. 1, p. 69-77, 2003.
5. CHEN, S. Y. Central granular cell tumor of the jaw. An electron microscopic and immunohistochemical study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 72, n. 1, p. 75-81, 1991.
6. COUCH, R. D.; MORRIS, E. E.; VELLIOS, F. Granular cell ameloblastic fibroma. Report of 2 cases in adults, with observations of its similarity to congenital epulis. **Am J Clin Pathol**, v. 37, p. 398-404, 1962.
7. DALFORNO, S.; DONNA, A. Soft odontoma (ameloblastic fibroma) with granular cell stroma. **II Cancro**, v. 23, n. 1, p. 61-66, 1970.
8. DE SOUSA, S. O.; DE ARAUJO, N. S.; MELHADO, R. M.; DE ARAUJO, V. C. Central odontogenic granular cell tumor: immunohistochemical study of two cases. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 56, n. 6, p. 787-791, 1998.
9. DOUSSIS, I. A.; GATTER, K. C.; MASON, D. Y. CD68 reactivity of non-macrophage derived tumours in cytological specimens. **J Clin Pathol**, v. 46, n. 4, p. 334-336, 1993.
10. FACCHETTI, F.; BERTALOT, G.; GRIGOLATO, P. G. KP1 (CD 68) staining of malignant melanomas. **Histopathology**, v. 19, n. 2, p. 141-145, 1991.
11. GESEK, D. J.; ADRIAN, J. C.; REID, E. N. Central granular cell odontogenic tumor: a case report including light microscopy, immunohistochemistry, and literature review. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 53, n. 8, p. 945-949, 1995.
12. MEERS, S.; ALTINI, M.; COLEMAN, H.; DAYA, N. Central granular cell odontogenic tumor: immunohistochemistry and ultrastructure. **Am J Otolaryngol**, v. 25, n. 1, p. 73-78, 2004.
13. MIRCHANDANI, R.; SCIUBBA, J. J.; MIR, R. Granular cell lesions of the jaws and oral cavity: a clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 47, n. 12, p. 1248-1255, 1989.
14. PIATTELLI, A.; RUBINI, C.; GOTERI, G.; FIORONI, M.; MAIORANO, E. Central granular cell odontogenic tumour: report of the first malignant case and review of the literature. **Oral Oncol**, v. 39, n. 1, p. 78-82, 2003.
15. SLOOTWEG, P. J. An analysis of the interrelationship of the mixed odontogenic tumors--ameloblastic fibroma, ameloblastic fibro-odontoma, and the odontomas. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 51, n. 3, p. 266-276, 1981.
16. WALDRON, C. A.; THOMPSON, C. W.; CONNER, W. A. Granular cell ameloblastic fibroma. Report of two cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 16, p. 1202-1212, 1963.
17. WERTHEMANN, A. Spongiocytic adamantinoma. **Oncologia**, v. 3, n. 4, p. 193-207, 1950.
18. WHITE, D. K.; CHEN, S. Y.; HARTMAN, K. S.; MILLER, A. S.; GOMEZ, L. F. Central granular-cell tumor of the jaws (the so-call granular-cell ameloblastic fibroma. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 45, n. 3, p. 396-405, 1978.
19. YIH, W. Y.; THOMPSON, C.; MESHUL, C. K.; BARTLEY, M. H. Central odontogenic granular cell tumor of the jaw: report of case and immunohistochemical and electron microscopic study. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 53, n. 4, p. 453-459, 1995.