

Angioleiomioma oral: relato de um caso e revisão dos achados atuais

Oral angioleiomyoma: case report and a review of current findings

Luiz Arthur Barbosa da Silva¹, Ana Miryam Costa de Medeiros¹, Patrícia Teixeira de Oliveira¹,
Éricka Janine Dantas da Silveira¹, Márcia Cristina da Costa Miguel¹

Resumo

O angioleiomioma é uma neoplasia benigna que, a partir da nova classificação da OMS (2013) para os tumores de tecidos moles, deixou de ser considerado um tumor de origem muscular lisa, passando a ser considerado um tumor de origem perivascular. Raramente os angioleiomiomas ocorrem na cavidade oral. A lesão é tratada cirurgicamente, com prognóstico considerado favorável. Este trabalho revisa os casos de angioleiomioma oral relatados na literatura nos últimos 5 anos e descreve esse tumor em um homem de 44 anos que apresentou um nódulo assintomático localizado em lábio superior, com evolução de 6 meses. As hipóteses diagnósticas foram de adenoma pleomórfico e adenoma canalicular. A lesão foi submetida à biópsia e análise histopatológica e imuno-histoquímica (S100, CD34, α -SMA, H-caldesmon e desmina) confirmaram o diagnóstico de angioleiomioma. Destacamos a imuno-histoquímica como um importante método auxiliar no diagnóstico diferencial do angioleiomioma com outras lesões e, principalmente, com o miopericitoma.

Palavras-chave: angioleiomioma; diagnóstico; imuno-histoquímica.

Abstract

Angioleiomyoma is a benign neoplasm that was considered a tumor of smooth-muscle origin until the most recent (2013) WHO classification of soft tissue tumors, in which it was reclassified as a tumor of perivascular origin. Angioleiomyomas rarely occur in the oral cavity. These lesions are treated surgically with good prognosis. This article presents a review of reports of oral angioleiomyoma in the literature from the last 5 years and describes the case of a 44-year-old man who presented with an asymptomatic nodule in the upper lip that had developed over a 6-month period. Diagnostic hypotheses of pleomorphic adenoma or canalicular adenoma were raised. Biopsy of the lesion, histopathological and immunohistochemical analysis (S100, CD34, H-caldesmon, and desmin) confirmed a diagnosis of angioleiomyoma. It is noteworthy that immunohistochemistry is an important auxiliary method for differential diagnosis of angioleiomyoma from other tumors, particularly myopericytoma.

Keywords: angioleiomyoma; diagnoses; immunohistochemistry.

¹Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN, Programa de Pós-graduação em Patologia Oral, Natal, RN, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Janeiro 24, 2017. Aceito em: Março 07, 2017.

O estudo foi realizado no Programa de Pós-graduação em Patologia Oral da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil.

INTRODUÇÃO

O angioleiomioma é uma neoplasia benigna que, a partir da mais recente classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) (2013) para os tumores de tecido mole, deixou de ser considerado um tumor de origem muscular lisa, passando a ser considerado um tumor de origem perivascular¹. A etiologia dessa lesão permanece incerta, mas hipóteses sobre a participação de pequenos traumas, estase venosa, disfunções hormonais e alterações genéticas tem sido postuladas^{2,3}.

A cavidade oral raramente é acometida por angioleiomiomas, sendo o lábio o sítio mais frequente, seguido pelo palato, mucosa jugal e língua⁴⁻⁶. Geralmente, os pacientes diagnosticados são adultos de meia-idade, com predileção por indivíduos do sexo masculino^{4,7,8}.

Clinicamente, o angioleiomioma oral é caracterizado como um nódulo submucoso, de consistência firme, com crescimento lento e, na maioria dos casos, apresentando tamanho de até 2 cm de diâmetro^{8,9}.

Microscopicamente, apresenta-se como uma lesão bem circunscrita, apresentando espaços vasculares de tamanhos e formas distintos, além de células musculares lisas com morfologia variada e dispostas em feixes desorganizados intercalados por fibras colágenas¹⁰. O angioleiomioma faz diagnóstico diferencial com o miofibroma, o neurofibroma, o neurilemoma, o leiomiossarcoma e, principalmente, com o miopericitoma. Os achados morfológicos, somados aos imuno-histoquímicos, são úteis para diferenciá-los^{5,11,12}. O tratamento mais indicado consiste na excisão cirúrgica conservadora^{6,13}.

O objetivo deste estudo foi descrever os achados clínicos, morfológicos e imuno-histoquímicos de um caso de angioleiomioma oral e comparar tais achados com os relatos de casos publicados nos últimos 5 anos na literatura científica especializada utilizando a base de dados PubMed.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 44 anos de idade, melanoderma, procurou um serviço de diagnóstico oral apresentando um aumento de volume assintomático, de superfície lobulada, normocrômico, com consistência fibrosa, localizado no lado direito do lábio superior, com evolução de aproximadamente 6 meses (Figura 1). Suas histórias médica e familiar não foram relevantes. Após exame clínico, foram levantadas as hipóteses diagnósticas de adenoma canalicular e adenoma pleomórfico. Sob anestesia local, a lesão foi submetida à biópsia excisional sem intercorrências. O espécime

removido foi fixado em formol a 10% e enviado ao Laboratório de Anatomia Patológica. Os cortes histológicos revelaram uma neoplasia benigna de origem mesenquimal, localizada em região subepitelial, caracterizada pela proliferação de células com morfologia variada (ovóides, fusiformes e onduladas), dispostas em feixes desorganizados que circundavam múltiplos vasos sanguíneos de calibres distintos (Figura 2A). As hipóteses clínicas de neoplasias benignas de glândula salivar (adenoma pleomórfico e adenoma canalicular) foram descartadas. Para confirmação diagnóstica, foi necessária a realização de reações imuno-histoquímicas (Tabela 1). As células tumorais não evidenciaram nenhuma marcação para S100 (Figura 2B) e a positividade de CD34 mostrou-se restrita à parede de vasos sanguíneos (Figura 2C). As células tumorais mostraram marcação intensa para α -SMA (Figura 2D), além de imunopositividade para H-caldesmon (Figura 2E) e desmina (Figura 2F). A partir de tais achados foi estabelecido o diagnóstico de angioleiomioma oral. O paciente encontra-se há 15 meses em acompanhamento clínico sem sinais de recidiva da lesão.



Figura 1. Aspecto clínico: lesão nodular em lábio superior.

Tabela 1. Painel imuno-histoquímico.

Anticorpo	Fabricante	Diluição e incubação	Padrão
S100	Dako	1:2000 60 minutos	Negativo para células tumorais
CD34	Dako	1:200 60 minutos	Restrito à parede de vasos
α -SMA	Dako	1:300 Overnight	Forte e difuso
H-caldesmon	Dako	1:400 60 minutos	Forte e difuso
Desmina	Dako	1:400 60 minutos	Forte e difuso

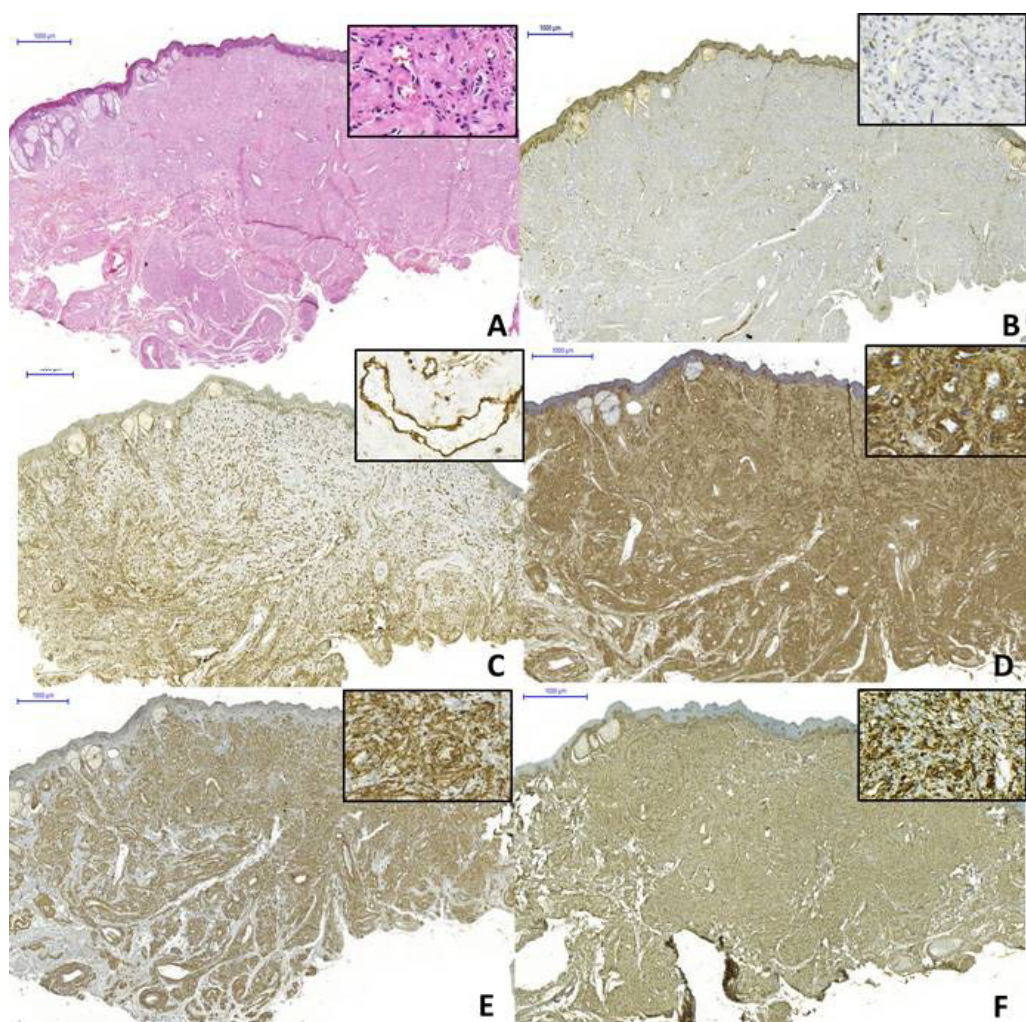


Figura 2. Aspectos morfológicos e imuno-histoquímicos do angioleiomioma. (A) proliferação de células com morfologias variadas (ovoídes, fusiformes e onduladas) dispostas em feixes desorganizados e circundando múltiplos vasos sanguíneos (Hematoxilina & eosina, 100 µm); (B) Ausência de imunomarcagem das células tumorais para proteína S100; (C) Positividade para CD34 restrita à parede vascular; (D-F) Imunomarcações fortes e difusas, respectivamente, para as proteínas α -SMA, H-caldesmon e desmina (100 µm).

DISCUSSÃO

De acordo com a OMS, os angioleiomiomas são tumores benignos dérmicos ou subcutâneos compostos de células musculares lisas bem diferenciadas que se organizam ao redor de diversas estruturas vasculares¹⁴. Sua etiologia ainda permanece incerta. Apesar de os estudos genéticos relacionados à origem das lesões perivasculars ainda serem limitados, mutações dos genes BRAF, NF1, NOTCH2 e NOTCH3 estão sendo investigadas¹. Além disso, a expressão do receptor de estrogênio e do receptor de progesterona tem sido avaliada em angioleiomiomas, diante da possibilidade da participação de alterações hormonais como fator etiológico².

Os angioleiomiomas podem ocorrer em qualquer área do corpo, porém a maioria dos casos acomete as extremidades, principalmente membros inferiores, seguidas por cabeça e tronco⁸. Também são relatadas altas incidências no útero, trato gastrointestinal e pele^{4,6}. Os angioleiomiomas são raros na cavidade oral, diante da escassez de músculo liso nessa região⁹. Esses tumores parecem surgir a partir da camada média de pequenos vasos, de anastomoses arteriovenosas ou de células musculares lisas das papilas circunvaladas da língua^{5,12}. Apesar de o lábio ser relatado como o sítio da cavidade oral mais comumente acometido por angioleiomiomas⁴⁻⁶, de acordo com os relatos da literatura especializada nos últimos 5 anos e apresentados na Tabela 2, a gengiva

foi o sítio anatômico mais afetado, representado 29,4% dos casos.

O angioleiomioma oral parece ser mais comum em pacientes do sexo masculino^{4,8}, com uma relação homem:mulher de 3:1³. Normalmente, o pico de incidência do tumor está entre a 4ª e a 6ª décadas de vida^{8,10}; por outro lado, já existem relatos de casos em pacientes pediátricos⁷. No levantamento apresentado na Tabela 2, observa-se que 76,4% dos tumores ocorreram em homens, com a faixa etária dos pacientes variando de 9 a 85 anos e média de idade de 47,3 anos. No presente caso, o paciente era do sexo masculino e tinha 44 anos de idade.

Os achados clínicos do caso por nós relatado corroboram os previamente descritos na literatura. Os angioleiomiomas apresentam-se como nódulos submucosos de crescimento lento e assintomático, bem delimitados, móveis, ocasionalmente com coloração azulada, de superfície íntegra, medindo, geralmente, 2 cm de diâmetro^{7,9}.

O perfil imuno-histoquímico aqui apresentado confirma a origem muscular das células neoplásicas desse tumor, uma vez que foram notadas imunomarcações fortes e difusas para proteínas miogênicas, como α -SMA, H-caldesmon e desmina. O principal diagnóstico diferencial do angioleiomioma deve ser feito com o miopericitoma, uma vez que essas lesões apresentam achados histopatológicos sobrepostos⁹. Em um estudo avaliando 122 casos de angioleiomiomas e 12 casos de miopericitoma, na tentativa de determinar o perfil

imuno-histoquímico característico desses dois tumores, Matsuyama, Hisaoka e Hashimoto¹¹ observaram que α -SMA, HHF-35 e H-caldesmon apresentaram o mesmo padrão de imunomarcação em ambas as lesões, enquanto a desmina mostrou-se negativa em 75% dos casos de miopericitoma e em apenas 17,1% dos casos de angioleiomioma. Portanto, a desmina parece ser um marcador útil na diferenciação entre essas duas lesões. Nessa mesma perspectiva, do ponto de vista imuno-histoquímico, a desmina também pode ser útil para diferenciar angioleiomiomas de miofibromas, uma vez que em miofibromas as células neoplásicas são negativas para esse marcador⁹.

O padrão de imunomarcação da proteína S100 também é útil para distinguir o diagnóstico do angioleiomioma de neoplasias como o neurofibroma e o neurilemoma, visto que, além do padrão morfológico dessas lesões, a falta de reação dessa proteína para as células tumorais no angioleiomioma é totalmente divergente com o que é encontrado em lesões de origem neural¹⁵.

A diferenciação histopatológica entre o angioleiomioma e o leiomiossarcoma de baixo grau pode ser difícil. Dentre outros parâmetros, os leiomiossarcomas podem ser identificados por apresentarem uma contagem de 5 a 10 mitoses por campo, núcleos celulares com terminação romba e focos de necrose. Assim, um cuidadoso acompanhamento dos pacientes a longo prazo deve ser realizado diante da dúvida do diagnóstico entre essas duas entidades^{3,15}.

Tabela 2. Casos de angioleiomiomas orais relatados nos últimos 5 anos na literatura (2011-2016).

Autores	N	Gênero	Idade (Anos)	Localização anatômica	Sintomatologia
Presente estudo (2016)	1	Masculino	44	Lábio inferior	Assintomático
Arpağ et al. ⁵	2	Masculino	25	Gengiva	Assintomático
		Feminino	55	Gengiva	
Bajpai et al. ¹³	1	Masculino	39	Gengiva	Assintomático
Ishikawa et al. ⁶	1	Masculino	51	Língua	Assintomático
Inaba et al. ²	1	Feminino	45	Mucosa jugal	Assintomático
Osano et al. ³	1	Masculino	45	Mucosa jugal	Assintomático
Ranjan e Singh ⁹	1	Feminino	45	Gengiva	Assintomático
Tsuji et al. ⁴	1	Masculino	79	Palato duro	Assintomático
Eley et al. ⁸	1	Masculino	39	Palato duro	Assintomático
Menditti et al. ¹⁵	1	Masculino	14	Gengiva	Assintomático
		Masculino	53	Lábio superior	
Gueiros et al. ¹⁰	3	Masculino	54	Lábio inferior	Assintomático
		Masculino	66	Lábio superior	
Mahima et al. ¹²	1	Masculino	57	Região retromolar	Assintomático
Reddy et al. ⁷	1	Masculino	9	Mandíbula	Assintomático
Vidaković et al. ¹⁶	1	Feminino	85	Parótida	Assintomático

N: número de casos.

O tratamento de escolha para o angioleiomioma oral é a excisão cirúrgica conservadora. Raras recidivas foram descritas, provavelmente em decorrência da excisão cirúrgica incompleta da lesão. Não existem relatos de transformação maligna e o prognóstico dos pacientes é considerado excelente^{6,16}. O presente paciente encontra-se há 15 meses sem evidências de recidiva da lesão.

Salienta-se a importância do conhecimento da reclassificação do angioleiomioma como tumor de origem perivascular, segundo a OMS¹⁴, sendo necessários mais estudos genéticos para melhor esclarecer sua real etiologia. Destaca-se a imuno-histoquímica como um importante método auxiliar no correto diagnóstico do angioleiomioma, principalmente no que diz respeito ao diagnóstico diferencial com outras lesões, de maneira especial com o mioepitoma.

REFERÊNCIAS

- Fletcher CD. The evolving classification of soft tissue tumours - an update based on the new 2013 WHO classification. *Histopathology*. 2014;64(1):2-11. PMID:24164390. <http://dx.doi.org/10.1111/his.12267>.
- Inaba T, Adachi M, Yagisita H. A case of angioleiomyoma in the buccal space. *Odontology*. 2015;103(1):109-11. PMID:23907201. <http://dx.doi.org/10.1007/s10266-013-0128-z>.
- Osano H, Ioka Y, Okamoto R, et al. Angioleiomyoma of the cheek: a case report. *J Oral Sci*. 2015;57(1):63-6. PMID:25807911. <http://dx.doi.org/10.2334/josnusd.57.63>.
- Tsuji T, Satoh K, Nakano H, Kogo M. Clinical characteristics of angioleiomyoma of the hard palate: report of a case and an analysis of the reported cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(5):920-6. PMID:24480770. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2013.11.008>.
- Arpağ OF, Damlar I, Kılıç S, Altan A, Taş ZA, Özgür T. Angioleiomyoma of the gingiva: a report of two cases. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2016;42(2):115-9. PMID:27162753. <http://dx.doi.org/10.5125/jkaoms.2016.42.2.115>.
- Ishikawa S, Fuyama S, Kobayashi T, Taira Y, Sugano A, Iino M. Angioleiomyoma of the tongue: a case report and review of the literature. *Odontology*. 2016;104(1):119-22. PMID:25238675. <http://dx.doi.org/10.1007/s10266-014-0175-0>.
- Reddy B, Rani BS, Anuradha C, Chandrasekhar P, Shamala R, Lingamaneni K. Leiomyoma of the mandible in a child. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2011;15(1):101-4. PMID:21731289. <http://dx.doi.org/10.4103/0973-029X.80015>.
- Eley KA, Alroyayamina S, Golding SJ, Tiam RN, Watt-Smith SR. Angioleiomyoma of the hard palate: report of a case and review of the literature and magnetic resonance imaging findings of this rare entity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;114(2):e45-9. PMID:22769421. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2012.01.014>.
- Ranjan S, Singh KT. Gingival angioleiomyoma-infrequent lesion of oral cavity at a rare site. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2014;18(1):107-10. PMID:24959048. <http://dx.doi.org/10.4103/0973-029X.131928>.
- Gueiros LA, Romañach MJ, Pires-Soubhia AM, Pires FR, Paes-de-Almeida O, Vargas PA. Angioleiomyoma affecting the lips: report of 3 cases and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(4):e482-7. PMID:20526260. <http://dx.doi.org/10.4317/medoral.16.e482>.
- Matsuyama A, Hisaoka M, Hashimoto H. Angioleiomyoma: a clinicopathologic and immunohistochemical reappraisal with special reference to the correlation with myopericytoma. *Hum Pathol*. 2007;38(4):645-51. PMID:17270242. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2006.10.012>.
- Patil K, Mahima VG, Srikanth HS. Recurrent oral angioleiomyoma. *Contemp Clin Dent*. 2011;2(2):102-5. PMID:21957385. <http://dx.doi.org/10.4103/0976-237X.83071>.
- Bajpai M, Pardhe N, Kumar M. Angioleiomyoma of gingiva masquerading as pyogenic granuloma. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2016;26(7):631-2. PMID:27504561.
- Hisaoka M, Quade B. Angioleiomyoma. In: Fletcher CD, Bridge JA, Hagendoorn PCW, Martens F, editors. *WHO classification of tumor of soft tissue and bone*. Lyon: IARC; 2013. p. 120-1.
- Menditti D, Laino L, Nastri L, Caruso U, Fiore P, Baldi A. Oral angioleiomyoma: a rare pathological entity. *In Vivo*. 2012;25(1):161-3. PMID:22210733.
- Vidaković B, Knezević AK, Manojlović S, Knezević G. Angiomyoma of the cheek. *Coll Antropol*. 2011;35(1):207-9. PMID:21661373.

Correspondência

Márcia Cristina da Costa Miguel
Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN, Pós-graduação em Patologia Oral
Avenida Salgado Filho, 1787 - Lagoa Nova
CEP 59056-000 - Natal (RN), Brasil
Tel.: (84) 3215-4138
E-mail: mccmiguel@hotmail.com

Informações sobre os autores

LABS - Doutorando em Patologia Oral pelo Programa de Pós-graduação em Patologia Oral da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).
AMCM - Doutora em Patologia Oral pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN); professora titular da UFRN.
PTO - Doutora em Odontologia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; professora adjunta da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).
EJDS e MCCM - Doutoradas em Patologia Oral pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN); professoras adjuntas da UFRN.

Contribuições dos autores

Concepção e desenho do estudo: LABS
Análise e interpretação dos dados: EJDS
Coleta de dados: AMCM
Redação do artigo: LABS, PTO
Revisão crítica do texto: EJDS
Aprovação final do artigo*: LABS, AMCM, PTO, EJDS, MCCM
Análise estatística: N/A.
Responsabilidade geral pelo estudo: MCCM

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao J Vasc Bras.

Oral angioleiomyoma: case report and a review of current findings

Angioleiomioma oral: relato de um caso e revisão dos achados atuais

Luiz Arthur Barbosa da Silva¹, Ana Miryam Costa de Medeiros¹, Patrícia Teixeira de Oliveira¹,
Éricka Janine Dantas da Silveira¹, Márcia Cristina da Costa Miguel¹

Abstract

Angioleiomyoma is a benign neoplasm that was considered a tumor of smooth-muscle origin until the most recent (2013) WHO classification of soft tissue tumors, in which it was reclassified as a tumor of perivascular origin. Angioleiomyomas rarely occur in the oral cavity. These lesions are treated surgically with good prognosis. This article presents a review of reports of oral angioleiomyoma in the literature from the last 5 years and describes the case of a 44-year-old man who presented with an asymptomatic nodule in the upper lip that had developed over a 6-month period. Diagnostic hypotheses of pleomorphic adenoma or canalicular adenoma were raised. Biopsy of the lesion, histopathological and immunohistochemical analysis (S100, CD34, H-caldesmon, and desmin) confirmed a diagnosis of angioleiomyoma. It is noteworthy that immunohistochemistry is an important auxiliary method for differential diagnosis of angioleiomyoma from other tumors, particularly myopericytoma.

Keywords: angioleiomyoma; diagnoses; immunohistochemistry.

Resumo

O angioleiomioma é uma neoplasia benigna que, a partir da nova classificação da OMS (2013) para os tumores de tecidos moles, deixou de ser considerado um tumor de origem muscular lisa, passando a ser considerado um tumor de origem perivascular. Raramente os angioleiomiomas ocorrem na cavidade oral. A lesão é tratada cirurgicamente, com prognóstico considerado favorável. Este trabalho revisa os casos de angioleiomioma oral relatados na literatura nos últimos 5 anos e descreve esse tumor em um homem de 44 anos que apresentou um nódulo assintomático localizado em lábio superior, com evolução de 6 meses. As hipóteses diagnósticas foram de adenoma pleomórfico e adenoma canalicular. A lesão foi submetida a biópsia e análise histopatológica e imuno-histoquímica (S100, CD34, α -SMA, H-caldesmon e desmina) confirmaram o diagnóstico de angioleiomioma. Destacamos a imuno-histoquímica como um importante método auxiliar no diagnóstico diferencial do angioleiomioma com outras lesões e, principalmente, com o miopericitoma.

Palavras-chave: angioleiomioma; diagnóstico; imuno-histoquímica.

¹Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN, Programa de Pós-graduação em Patologia Oral, Natal, RN, Brazil.

Financial support: None.

Conflicts of interest: No conflicts of interest declared concerning the publication of this article.

Submitted: January 24, 2017. Accepted: March 07, 2017.

The study was carried out at Programa de Pós-graduação em Patologia Oral, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brazil.

■ INTRODUCTION

Angioleiomyoma is a benign neoplasm that had been considered a tumor of smooth-muscle origin until the most recent (2013) World Health Organization (WHO) classification of soft tissue tumors, when it was reclassified as a tumor of perivascular origin.¹ Its etiology remains uncertain, but hypotheses involving minor traumas, venous stasis, hormone dysfunctions, and genetic alterations have been raised.^{2,3}

Angioleiomyomas of the oral cavity are rare, the lips are most frequent site, followed by the palate, mucosa of the cheek, and tongue.⁴⁻⁶ Generally, patients diagnosed with angioleiomyoma are middle-aged adults and it has a preference for males.^{4,7,8}

Clinically, oral angioleiomyoma is characterized as a submucosal nodule, with a firm consistency, slow growth and, in the majority of cases, a size of 2 cm in diameter or less.^{8,9}

Microscopically, it is a well-delimited lesion, with vascular spaces of different sizes and shapes and smooth muscle cells with varying morphology, arranged in disorganized bundles interspersed with collagen fibers.¹⁰ Differential diagnosis for angioleiomyoma should focus on ruling out myofibroma, neurofibroma, neurilemmoma, leiomyosarcoma and, primarily, myopericytoma. Morphological findings are useful for differentiation when considered together with immunohistochemical results.^{5,11,12} The most indicated treatment is conservative surgical excision.^{6,13}

The aim of this study was to describe the clinical, morphological, and immunohistochemical findings of a case of oral angioleiomyoma and compare them with findings described in case reports published during the last 5 years in the specialized scientific literature, identified using the PubMed database.

■ CASE DESCRIPTION

A male, 44-year-old, melanoderm patient sought care at an oral diagnosis service, presenting an asymptomatic increase in volume, with a lobulated surface, normochromic mucosal, fibrous consistency, located on the right side of the upper lip, and with duration of approximately 6 months (Figure 1). His medical and family histories were not relevant to the case. After clinical examination, the diagnostic hypotheses were canalicular adenoma and pleomorphic adenoma. Under local anesthesia, an excisional biopsy of the lesion was conducted with no complications. The specimen removed was fixed in 10% formol and sent to a pathology laboratory. Examination of histological sections revealed a benign neoplasm of mesenchymal origin, located in a subepithelial

region and characterized by proliferation of cells with a variety of morphologies (ovoid, fusiform, and undulated), arranged in disorganized bundles that surrounded multiple blood vessels of several calibers (Figure 2A). The clinical hypotheses of benign salivary gland neoplasms (adenoma pleomorphic or canalicular adenoma) were rejected. Immunohistochemical analyses were conducted to confirm the diagnosis (Table 1). The tumor cells were negative for S100 (Figure 2B), and positive staining for CD34 was restricted to the walls of blood vessels (Figure 2C). The tumor cells had intense staining for α -SMA (Figure 2D), and were immunopositive for H-caldesmon (Figure 2E) and desmin (Figure 2F). A diagnosis of oral angioleiomyoma was confirmed based on these findings. Fifteen months later the patient is still being followed-up clinically and there have been no signs of relapse.

■ DISCUSSION

According to the WHO, angioleiomyomas are benign dermal or subcutaneous tumors made up of well-differentiated smooth muscle cells that organize

Table 1. Immunohistochemical panel.

Antibody	Manufacturer	Dilution and incubation	Findings
S100	Dako	1:2000 60 minutes	Negative for tumor cells
CD34	Dako	1:200 60 minutes	Restricted to vessel walls
α -SMA	Dako	1:300 Overnight	Strong and diffuse
H-caldesmon	Dako	1:400 60 minutes	Strong and diffuse
Desmin	Dako	1:400 60 minutes	Strong and diffuse



Figure 1. Clinical appearance: nodular lesion on upper lip.

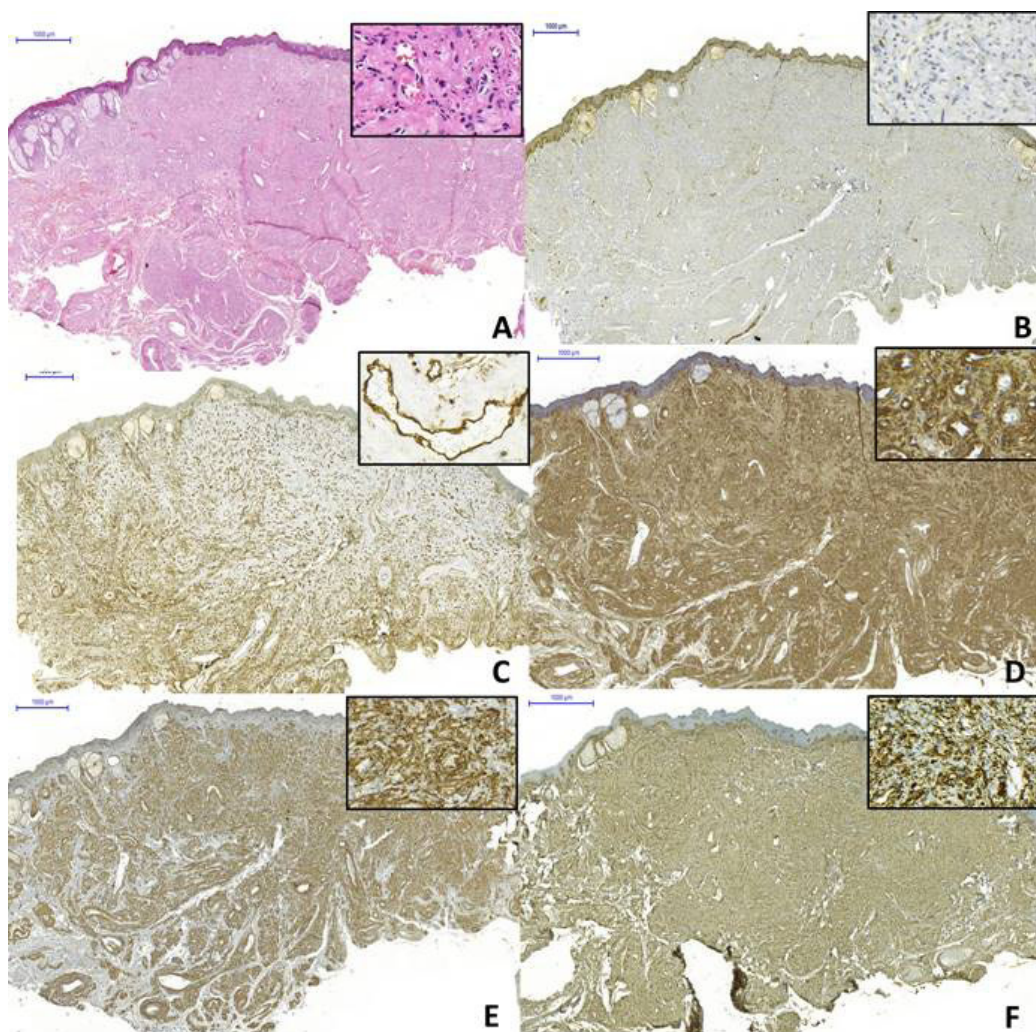


Figure 2. Morphological and immunohistochemical features of angioleiomyoma. (A) proliferation of cells with varied morphology (ovoid, fusiform, and ondulated) arranged in disorganized bundles and surrounding multiple blood vessels (Hematoxylin & eosin, 100 µm); (B) Absence of immunostaining of tumor cells for S100 protein; (C) Positive staining for CD34 restricted to vascular walls; (D-F) Strong and diffuse immunostaining for proteins α -SMA, H-caldesmon, and desmin, respectively (100 µm).

around a variety of vascular structures.¹⁴ Their etiology remains to be confirmed. Although genetic studies related to the origin of perivascular lesions are still limited, mutations to the BRAF, NF1, NOTCH2 and NOTCH3 genes are under investigation.¹ Additionally, estrogen receptor and progesterone receptor expression have been investigated with relation to angioleiomyomas, on the basis that there is a possibility that hormonal changes participate as an etiologic factor.²

Angioleiomyomas can arise on any part of the body, but in the majority of cases they occur in extremities, primarily the lower limbs, followed by the head and trunk.⁸ High incidences are also reported in the uterus, gastrointestinal tract, and skin.^{4,6} Angioleiomyomas are

rare in the oral cavity, since smooth muscle is scarce in this region.⁹ These tumors appear to arise from the tunica media of small vessels, from arteriovenous anastomoses, or the smooth muscle cells of the circumvallate papillae of the tongue.^{5,12} Although the lips are described as the most common site of angioleiomyomas within the oral cavity,⁴⁻⁶ according to reports in the specialized literature published over the last 5 years (summarized in Table 2), the gingiva was the most common anatomical site in 29.4% of cases.

Oral angioleiomyoma is more common in male patients,^{4,8} with a male:female ratio of 3:1.³ Normally, the peak incidence of this tumor is between the 4th and 6th decades of life;^{8,10} but there are cases in pediatric

Table 2. Reports of oral angioleiomyoma cases reported in the literature over the last 5 years (2011-2016).

Authors	N	Sex	Age (Years)	Anatomic site	Symptomology
Present study (2016)	1	Male	44	Lower lip	Asymptomatic
Arpağ et al. ⁵	2	Male	25	Gingiva	Asymptomatic
		Female	55	Gingiva	
Bajpai et al. ¹³	1	Male	39	Gingiva	Asymptomatic
Ishikawa et al. ⁶	1	Male	51	Tongue	Asymptomatic
Inaba et al. ²	1	Female	45	Mucosa of cheek	Asymptomatic
Osano et al. ³	1	Male	45	Mucosa of cheek	Asymptomatic
Ranjan and Singh ⁹	1	Female	45	Gingiva	Asymptomatic
Tsuji et al. ⁴	1	Male	79	Hard palate	Asymptomatic
Eley et al. ⁸	1	Male	39	Hard palate	Asymptomatic
Menditti et al. ¹⁵	1	Male	14	Gingiva	Asymptomatic
Gueiros et al. ¹⁰	3	Male	53	Upper lip	Asymptomatic
		Male	54	Lower lip	Asymptomatic
		Male	66	Upper lip	Asymptomatic
Mahima et al. ¹²	1	Male	57	Retromolar area	Asymptomatic
Reddy et al. ⁷	1	Male	9	Mandible	Asymptomatic
Vidaković et al. ¹⁶	1	Female	85	Parotid	Asymptomatic

N: number of cases.

patients.⁷ In the review summarized in Table 2, it was observed that 76.4% of the tumors were in males, and patients' ages ranged from 9 to 85 years, with a mean age of 47.3 years. The patient in the present study was a 44-year-old male.

The clinical findings in our case corroborate those described in previous literature. Angioleiomyomas present as asymptomatic submucosal nodules with slow growth, that are well-defined, mobile, occasionally with a bluish color and intact surface, and generally measure 2 cm in diameter.^{7,9}

The immunohistochemical profile described here confirms the muscular origin of the neoplastic cells in this tumor, since strong and diffuse immunostaining was observed for myogenic proteins, such as α -SMA, H-caldesmon, and desmin. The most important differential diagnosis for angioleiomyoma is myopericytoma, because these two types of lesion have overlapping histopathological findings.⁹ In one study evaluating 122 cases of angioleiomyoma and 12 cases of myopericytoma, Matsuyama, Hisaoka and Hashimoto¹¹ attempted to determine the characteristic immunohistochemical profiles of these two tumors, observing that α -SMA, HHF-35, and H-caldesmon exhibited the same immunostaining profile, whereas desmin was negative in 75% of myopericytoma cases and just 17.1% of angioleiomyoma cases. Therefore, desmin appears to be a useful marker for differentiation between these two lesions. From an immunohistochemical point of view, desmin may also be useful for differentiating angioleiomyomas

from myofibromas, since the neoplastic cells in myofibromas are negative for this marker.⁹

The profile of immunostaining for the S100 protein is also useful for differentiating a diagnosis of angioleiomyoma from neoplasms such as neurofibroma and neurilemmoma, since in addition to the morphological profile of these lesions, the fact that the tumor cells of angioleiomyomas fail to react to this protein is entirely divergent from what is observed with lesions of neural origin.¹⁵

Histopathological differentiation between angioleiomyoma and low grade leiomyosarcoma may be difficult. Among other parameters, leiomyosarcomas can be identified by mitosis counts ranging from 5 to 10 per field, cell nuclei with blunt ends, and foci of necrosis. Therefore, careful long-term follow-up is necessary in view of the diagnostic uncertainty between these two entities.^{3,15}

The treatment of choice for oral angioleiomyoma is conservative surgical excision. Rare recurrence has been described, probably the result of incomplete surgical excision. There are no reports of malignant transformation and patients' prognosis is considered excellent.^{6,16} The patient described here has been in follow-up for 15 months with no evidence of relapse.

Awareness of the WHO¹⁴ reclassification of angioleiomyoma as a tumor of perivascular origin is important and more genetic studies are needed to elucidate their true etiology. Immunohistochemical studies are an important method to aid in arriving at the correct diagnosis of angioleiomyoma, particularly

with respect to differential diagnosis from other lesions, especially myopericytoma.

REFERENCES

1. Fletcher CD. The evolving classification of soft tissue tumours - an update based on the new 2013 WHO classification. *Histopathology*. 2014;64(1):2-11. PMID:24164390. <http://dx.doi.org/10.1111/his.12267>.
2. Inaba T, Adachi M, Yagisita H. A case of angioleiomyoma in the buccal space. *Odontology*. 2015;103(1):109-11. PMID:23907201. <http://dx.doi.org/10.1007/s10266-013-0128-z>.
3. Osano H, Ioka Y, Okamoto R, et al. Angioleiomyoma of the cheek: a case report. *J Oral Sci*. 2015;57(1):63-6. PMID:25807911. <http://dx.doi.org/10.2334/josnusd.57.63>.
4. Tsuji T, Satoh K, Nakano H, Kogo M. Clinical characteristics of angioleiomyoma of the hard palate: report of a case and an analysis of the reported cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(5):920-6. PMID:24480770. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2013.11.008>.
5. Arpaç OF, Damlar I, Kiliç S, Altan A, Taş ZA, Özgür T. Angioleiomyoma of the gingiva: a report of two cases. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2016;42(2):115-9. PMID:27162753. <http://dx.doi.org/10.5125/jkaoms.2016.42.2.115>.
6. Ishikawa S, Fuyama S, Kobayashi T, Taira Y, Sugano A, Iino M. Angioleiomyoma of the tongue: a case report and review of the literature. *Odontology*. 2016;104(1):119-22. PMID:25238675. <http://dx.doi.org/10.1007/s10266-014-0175-0>.
7. Reddy B, Rani BS, Anuradha C, Chandrasekhar P, Shamala R, Lingamaneni K. Leiomyoma of the mandible in a child. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2011;15(1):101-4. PMID:21731289. <http://dx.doi.org/10.4103/0973-029X.80015>.
8. Eley KA, Alroyayamina S, Golding SJ, Tiam RN, Watt-Smith SR. Angioleiomyoma of the hard palate: report of a case and review of the literature and magnetic resonance imaging findings of this rare entity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;114(2):e45-9. PMID:22769421. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2012.01.014>.
9. Ranjan S, Singh KT. Gingival angioleiomyoma-infrequent lesion of oral cavity at a rare site. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2014;18(1):107-10. PMID:24959048. <http://dx.doi.org/10.4103/0973-029X.131928>.
10. Gueiros LA, Románach MJ, Pires-Soubhia AM, Pires FR, Paes-de-Almeida O, Vargas PA. Angioleiomyoma affecting the lips: report of 3 cases and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(4):e482-7. PMID:20526260. <http://dx.doi.org/10.4317/medoral.16.e482>.
11. Matsuyama A, Hisaoka M, Hashimoto H. Angioleiomyoma: a clinicopathologic and immunohistochemical reappraisal with special reference to the correlation with myopericytoma. *Hum Pathol*. 2007;38(4):645-51. PMID:17270242. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2006.10.012>.
12. Patil K, Mahima VG, Srikanth HS. Recurrent oral angioleiomyoma. *Contemp Clin Dent*. 2011;2(2):102-5. PMID:21957385. <http://dx.doi.org/10.4103/0976-237X.83071>.
13. Bajpai M, Pardhe N, Kumar M. Angioleiomyoma of gingiva masquerading as pyogenic granuloma. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2016;26(7):631-2. PMID:27504561.
14. Hisaoka M, Quade B. Angioleiomyoma. In: Fletcher CD, Bridge JA, Hagendoorn PCW, Martens F, editors. *WHO classification of tumor of soft tissue and bone*. Lyon: IARC; 2013. p. 120-1.
15. Menditti D, Laino L, Nastri L, Caruso U, Fiore P, Baldi A. Oral angioleiomyoma: a rare pathological entity. *In Vivo*. 2012;25(1):161-3. PMID:22210733.
16. Vidaković B, Knezević AK, Manojlović S, Knezević G. Angiomyoma of the cheek. *Coll Antropol*. 2011;35(1):207-9. PMID:21661373.

Correspondence

Márcia Cristina da Costa Miguel
Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN, Pós-graduação em Patologia Oral
Avenida Salgado Filho, 1787 - Lagoa Nova
CEP 59056-000 - Natal (RN), Brazil
Tel.: +55 (84) 3215-4138
E-mail: mccmiguel@hotmail.com

Author information

LABS - PhD student in Oral Pathology, Programa de Pós-graduação em Patologia Oral, Universidade Federal do Rio Grande do Norte.
AMCM - PhD in Oral Pathology from Universidade Federal do Rio Grande do Norte; full professor, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).
PTO - PhD in Dentistry from Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; adjunct professor, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).
EJDS and MCCM - PhDs in Oral Pathology from Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN); adjunct professors, UFRN.

Author contributions

Conception and design: LABS
Analysis and interpretation: EJDS
Data collection: AMCM
Writing the article: LABS, PTO
Critical revision of the article: EJDS
Final approval of the article*: LABS, AMCM, PTO, EJDS, MCCM
Statistical analysis: N/A.
Overall responsibility: MCCM

*All authors have read and approved of the final version of the article submitted to J Vasc Bras.