

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA
CURSO DE ODONTOLOGIA

Morgana Callai Cruz

**Infiltração de células dendríticas no tumor odontogênico epitelial calcificante:
caracterização microscópica e relevância clínica.**

Florianópolis

2023

Morgana Callai Cruz

**Infiltração de células dendríticas no tumor odontogênico epitelial calcificante:
caracterização microscópica e relevância clínica.**

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação
em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Santa Catarina como
requisito para a obtenção do título de Cirurgião-
Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Rogério de Oliveira Gondak

Florianópolis

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC

Callai Cruz, Morgana

Infiltração de células dendríticas no tumor odontogênico
epitelial calcificante: caracterização microscópica e
relevância clínica. / Morgana Callai Cruz ; orientador,
Rogério Gondak, 2023.

52 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Odontologia, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Odontologia. 2. Células de Langerhans. 3. Tumores
Odontogênicos. 4. Mandíbula. 5. Patologia. I. Gondak,
Rogério. II. Universidade Federal de Santa Catarina.
Graduação em Odontologia. III. Título.

Morgana Callai Cruz

**Infiltração de células dendríticas no tumor odontogênico epitelial calcificante:
caracterização microscópica e relevância clínica.**

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Cirurgião-Dentista e aprovado em sua forma final pelo Curso de Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 07 de novembro de 2023.

Prof. Gláucia Santos Zimmermann, Dra.
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Prof. Rogério de Oliveira Gondak, Dr.
Orientador
Universidade Federal de Santa Catarina

Dra. Karen Tomazelli.
Membro titular
Universidade Federal de Santa Catarina

Dra. Nicole Lonni, MSc.
Membro titular
Universidade Federal de Santa Catarina

Dedico esse trabalho a todos aqueles que nunca mediram esforços para me ajudar durante minha trajetória. Aqueles que sempre me apoiaram, incentivaram, acreditaram em mim, ou me inspiraram de alguma forma.

AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos vão primeiramente para as duas pessoas mais importantes da minha vida, meus pais. A minha mãe, **Izabel Cristina Callai Cruz**, que é minha referência de mulher, de guerreira, de humildade, de bondade e de amor. Em ti, mãe, eu encontrei forças para seguir em frente nos momentos mais difíceis da minha vida, é por você e pra você que eu busco um futuro melhor. Obrigada por sempre estar ao meu lado, me apoiar, por muitas vezes abdicar das suas próprias coisas para poder me dar o melhor, eu te amo imensamente. Ao meu pai, **Marco Aurélio Alves Cruz**, por me ajudar durante toda essa jornada, por acreditar em mim, por segurar minha mão e não me deixar desistir nunca. Em ti, pai, encontrei um porto seguro, obrigada por sempre cuidar de mim e não medir esforços para me proporcionar o melhor, eu te amo imensamente.

A **Deus**, por sempre guiar meu caminho, estar presente comigo nos momentos mais desafiadores e me abençoar com uma família maravilhosa.

A minha irmã, **Adriana Callai Cruz**, que sempre foi uma referência de dedicação e generosidade pra mim. Obrigada por acreditar em mim desde a época que nem eu mesma acreditava, por sempre me ajudar e por ser minha inspiração, amo você. Estendo esse agradecimento a minha cunhada, **Cristina Schroeder**, por fazer parte de toda minha jornada acadêmica e me presentear com os melhores conselhos e boas risadas, sou muito grata por ter você na minha vida.

Ao meu namorado, **Fábio Lana**, por ser o meu amor e meu melhor amigo, por toda parceria desde sempre, por sempre me incentivar e me enaltecer nos dias que eu pensava em desistir, por fazer de tudo para tornar meus dias melhores e sempre encontrar em detalhes alguma forma de facilitar minha vida e toda essa trajetória até aqui, por abdicar do seu tempo em função do meu, por ser meu refúgio e por ser minha referência de resiliência, de lealdade e de amor. Obrigada sempre por todos ensinamentos de vida, é uma honra compartilhar a vida ao seu lado, eu te amo muito. Estendo esse agradecimento para sua mãe, **Dona Marli**, por todo acolhimento, carinho e orações por mim.

Ao meu amigo de longas datas, **Arion Marcelo Goelzer Ribeiro**, não tenho palavras para descrever toda gratidão que sinto por você e por toda ajuda que você me proporcionou em todos estes anos. Me atrevo a dizer que você foi uma das únicas pessoas que nunca duvidou de mim e eu jamais esquecerei disso. Sou extremamente grata a Deus por ter me abençoado com sua amizade. Você sempre será minha referência de caráter e profissionalismo. Obrigada por tanto!

A minha eterna dupla, **Yasmin Salazar**, que privilégio ter compartilhado cada detalhe desse curso ao teu lado, eu não poderia ter escolhido uma dupla melhor. Você foi responsável por deixar meus dias de clínicas mais leves e eu serei eternamente grata por isso. Obrigada por se fazer presente em todos os procedimentos, por estar ao meu lado durante minhas inseguranças e conquistas, por ser minha força dentro da UFSC. Você será uma excelente profissional e tenho muito orgulho de ter feito parte da sua linda trajetória acadêmica até aqui.

Ao meu orientador, **Rogério Gondak**, por aceitar meu convite e desde então sempre se mostrar disponível em me ajudar, por me ensinar cada detalhe de uma pesquisa e me incentivar a sempre entregar o melhor, com ética e serenidade. Obrigada por me acolher como aluna e me ajudar a conquistar uma das minhas metas acadêmicas que era ser aluna da Iniciação Científica. Sem você isso não seria possível, serei sempre grata. São professores como você que me inspiram como profissional.

Aos meus familiares e amigos que influenciaram nas minhas conquistas dentro e fora da universidade, em especial: **Fabiano Callai Cruz, Alyne Callai Cruz, Alex Callai Cruz, Andressa Niero, Pietra Olga, Andreza Vasques, Thiago Pires, Filipe Vitali, Alexandra Ligia Izidro, Lahys Carvalho e Jeniffer Bresolin.**

Aos profissionais, em especial, **Rô e Luiz**, que sempre se mostraram dispostos em me ajudar e tornaram minha vida acadêmica mais fácil e alegre.

Agradeço a minha banca, **Dra. Nicole Lonni e Dra. Karen Tomazelli**, que aceitaram o convite e por disponibilizar seu tempo para avaliar este trabalho. Muito Obrigada.

RESUMO

O Tumor odontogênico epitelial calcificante (TOEC), também conhecido como tumor de Pindborg é uma neoplasia benigna rara que apresenta apenas 1-2% dos tumores odontogênicos. Clinicamente se apresenta como uma massa indolor e de crescimento lento localizada comumente na região posterior da mandíbula e radiograficamente exibe uma lesão radiolúcida unilocular ou multilocular com a presença de focos de calcificações radiopacos, geralmente associada a um dente impactado. Embora se trate de uma entidade rara, foram documentadas variantes de TOEC não calcificantes rica em células de Langerhans, as quais apresentam características clínico-patológicas distintas do TOEC convencional. Assim, a proposta deste estudo foi investigar a relação das células dendríticas (CDs) com as manifestações clínico-patológicas dos pacientes com diagnosticados no Laboratório de Patologia Bucal da Universidade Federal de Santa Catarina. As CDs foram identificadas após reações imuno-histoquímicas com os marcadores CD1a, CD207, CD83 e HLADR e quantificadas com o auxílio do software Image J. Foram rastreados um total de 7 casos diagnosticado com TOEC, sendo 2 casos de variante de células claras do TOEC e 5 casos de TOEC clássico. A lesão acometeu principalmente mulheres, com idade média de 28,14 anos. Todos os casos foram localizados na mandíbula com predominância na região posterior. Houve imunomarcagem para CDs em todos os casos de TOEC, com predomínio de células CD1a+ e CD207+ no compartimento epitelial e de células HLA-DR+ e CD83+ no compartimento estromal. A presença de subpopulações de CDs em TOECs não influenciam nos parâmetros clínicos ou radiográficos da lesão.

Palavras-chave: Células de Langerhans. Tumores Odontogênicos. Mandíbula. Patologia. Odontologia

ABSTRACT

Calcifying epithelial odontogenic tumor (TOEC), also known as Pindborg tumor, is a rare benign neoplasm that accounts for only 1-2% of odontogenic tumors. Clinically, it presents as a painless, slow-growing mass commonly located in the posterior region of the mandible and radiographically displays a unilocular or multilocular radiolucent lesion with the presence of radiopaque calcification foci, generally associated with an impacted tooth. Although it is a rare entity, variants of non-calcifying TOEC rich in Langerhans cells have been documented, which present clinicopathological characteristics distinct from conventional TOEC. Thus, the purpose of this study was to investigate the relationship between dendritic cells and the clinicopathological manifestations of patients diagnosed at the Oral Pathology Laboratory of the Federal University of Santa Catarina. DCs were identified after immunohistochemistry reactions with the markers CD1a, CD207, CD83 and HLADR and quantified using Image J software. A total of 7 cases were diagnosed with TOEC (2 cases of clear cell variant and 5 cases of classic TOEC). The highest prevalence affects women, with an average age of 28.14 years. All cases are located in the mandible with a predominance in the posterior region. There was immunostaining for DCs in all TOEC cases, with a predominance of CD1a+ and CD207+ cells in the epithelial compartment and HLA-DR+ and CD83+ cells in the stromal compartment. The presence of DCs subpopulations in TOECs does not influence the clinical or radiographic parameters of the lesion.

Keywords: Langerhans cells. Odontogenic Tumors. Jaw. Pathology. Dentistry

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fotomicrografias representativas do TOEC mostrando ilhas e cordões de células epiteliais poliédricas com borda celular definida e pontes intercelulares proeminentes associadas a calcificações concêntricas (setas). TOEC após coloração histoquímica para vermelho Congo (A) e confirmação da presença de material amiloide após birrefringência verde-maçã sob microscopia de luz polarizada (B)	30
Figura 2 - Imunomarcção de células dendríticas CD207+ (A) e quantificação das células imunomarcadas com o auxílio do software Image J (B).	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características clínicas dos tumores odontogênicos epiteliais calcificantes.....	29
Tabela 2 – Achados microscópicos e quantificação de células dendríticas em compartimentos epiteliais e estromais de tumores odontogênicos calcificantes.....	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CD - Células Dendríticas

CDI – Células Dendríticas Interciais

CDmo - Células Dendríticas derivadas de Monócitos

CLs - Células de Langerhans

F - Feminino

H&E - Coloração de Hematoxilina e Eosina

IHC - Imuno-histoquímica

LPB - Laboratório de Patologia Bucal

M - Masculino

OMS - Organização Mundial da Saúde

PAMP - Padrões moleculares associados a patógenos

PBS - Phosphate buffered saline

TOEC - Tumor Odontogênico Epitelial Calcificante

UFSC – Universidade Federal de Santa Catarina

LISTA DE SÍMBOLOS

% Por cento

+ Positivo

< Menor que

> Maior que

cm, centímetros

x, valor de ampliação/magnificação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLOGIA	16
1.2	CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS	17
1.3	CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS	17
1.4	DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS	18
1.5	PARTICIPAÇÃO DAS CÉLULAS DE LANGERHANS NO TOEC.....	18
1.5.1	<i>Origem e função das Células de Langerhans.....</i>	<i>18</i>
1.5.2	<i>Presença de Células de Langerhans em Tumores Odontogênicos.....</i>	<i>19</i>
1.5.3	<i>Células de Langerhans no Tumor Odontogênico Epitelial Calcificante.....</i>	<i>20</i>
1.6	TRATAMENTO E RECIDIVA	21
2	OBJETIVOS.....	22
2.1	OBJETIVO GERAL	22
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
3	ARTIGO	23
3.1	RESUMO	23
3.2	INTRODUÇÃO.....	24
3.3	MATERIAIS E MÉTODOS	25
3.3.1	<i>Levantamento de Casos</i>	<i>25</i>
3.3.2	<i>Análise Histopatológica.....</i>	<i>25</i>
3.3.3	<i>Vermelho Congo</i>	<i>25</i>
3.3.4	<i>Imuno-histoquímica</i>	<i>26</i>
3.3.5	<i>Avaliação da Imunorreatividade</i>	<i>27</i>
3.3.6	<i>Análise Estatística.....</i>	<i>27</i>
3.4	RESULTADOS	28
3.4.1	<i>Achados clínicos e imaginológicos.....</i>	<i>28</i>
3.4.2	<i>Achados Microscópicos</i>	<i>29</i>
3.4.3	<i>Quantificação das Células Dendríticas</i>	<i>30</i>
3.5	DISCUSSÃO	32
3.6	REFERÊNCIAS:	35
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	39

REFERÊNCIAS.....	40
ANEXO 1 – ATA DE DEFESA.....	48
ANEXO 2 – NORMAS DA REVISTA.....	49

1 INTRODUÇÃO

O tumor odontogênico epitelial calcificante (TOEC) é uma neoplasia benigna rara que foi descrita pela primeira vez em 1955 por Pindborg e, em 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) o definiu como um tumor odontogênico epitelial benigno que secreta uma proteína amilóide que tende a calcificação. De acordo com a literatura, ele se comporta predominantemente intraósseo (central), e mais raramente extraósseos (periféricos) que são menos agressivos (AFROGHEH; SCHNEIDER; MOHAMED; HILLE, et. al., 2013). Clinicamente, a lesão se manifesta como uma massa expansiva de crescimento lento e indolor (YAN CHEN et. al., 2014), com predileção pela região posterior da mandíbula, e afeta principalmente adultos com idade média de 40 anos (RIOUX-FORKER; DEZIEL; WILLIAMS; MUZAFFAR et. al., 2019; TSENG; LU; WANG; CHIANG; CHENG; CHANG et. al., et. al., 2021).

As características radiográficas mostram uma lesão radiolúcida unilocular ou multilocular que apresentam focos de calcificações radiopacos de tamanhos variáveis, geralmente associadas a um dente não irrompido (FRANKLIN; PINDBORG, et. al., 1976). Suas características morfológicas consistem em ilhas ou lençóis de células epiteliais poliédricas com bordas celulares distintas e pontes intercelulares misturadas com material amiloide ou calcificações na forma de anéis de Liesegang (PINDBORG et. al., 1991).

A variante de TOEC rica em células de Langerhans (CLs) foi descrita pela primeira vez em 1990 (ASANO et. al., 1990), no entanto, a presença dessas células não é exclusiva dessa entidade. Estudos posteriores encontraram as CLs em ninhos epiteliais de tumores odontogênicos de células granulares (CHIANG; HU; TSAI, et. al., 2014), fibromas odontogênicos (WU; WANG; CHANG; CHEN; SUN; CHIANG, et. al., 2013), no epitélio de revestimento de ameloblastoma unicístico (CHEN, et. al., 2014) e em cistos odontogênicos, tais quais o cisto radicular, cisto dentígero e ceratocisto odontogênico (WU; WANG; CHANG; CHIANG, 2013). Com isso, o papel das CLs e seus efeitos no comportamento dessas neoplasias ainda são pouco esclarecidos. (SANTOSH; MCNAMARA; KALMAR; IWENOFU, et. al., 2018).

As CLs pertencem ao grupo de células dendríticas (CDs) epidérmicas derivadas da medula óssea e desempenham um importante papel no início da resposta imune por meio da captação, do processamento e da apresentação de antígenos às células T. Elas são capazes de

migrar para os ninhos epiteliais de tumores odontogênicos, uma vez que os epitélios orais e odontogênicos se originam do mesmo ectoderma oral (WANG; LEE; WANG; LIU; YU; KUO; CHIANG et. al., 2007).

Assim, no presente trabalho objetivamos realizar uma busca ativa de informações sobre o perfil clínico-patológico e imuno-histoquímico desta entidade por meio de uma revisão de literatura, bem como um levantamento dos casos de TOEC no LPB para investigar a participação das CLs nesta doença e comparar com a literatura atual

1.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLOGIA

De acordo com uma revisão sistemática (CHRCANOVIC; GOMEZ, et. al., 2017), sobre o comportamento clínico-patológico dessa entidade foram revisados 339 casos de TOEC na literatura, das quais 264 lesões ocorreram predominantemente intraósseos ou centrais (91,7%), enquanto apenas 24 lesões ocorreram periféricos ou extraósseos (8,3%). Apenas 33 lesões representavam as variantes de células claras, 10 lesões representavam variantes de CLs e 8 lesões apresentavam um comportamento de transformação maligna. De maneira geral, as lesões centrais foram maiores quando comparadas com as lesões periféricas.

As características clínicas e demográficas demonstram que não há predileção por sexo, tendo uma distribuição similar entre os sexos (NEVILLE et. al., 2016). Afeta principalmente adultos com idade média de 40 anos e a frequentemente acomete a região posterior de mandíbula (RIOUX-FORKER; DEZIEL; WILLIAMS; MUZAFFAR et. al., 2019; TSENG; LU; WANG; CHIANG; CHENG; CHANG et. al., et. al., 2021), exceto nos casos da variante de CLs (CHRCANOVIC; GOMEZ, et. al., 2017). O crescimento da lesão é lento e invasiva, geralmente assintomático e em sua maioria, associado a um dente não irrompido (PHILIPSEN; REICHART, et. al., 2000)

Um levantamento sobre dados relacionados a raça dos pacientes diagnosticados com TOECs analisou 247 pacientes e revelou que a lesão acometia predominantemente brancos, os quais representavam cerca de 90 pacientes, seguido por asiáticos (55 pacientes) e indianos (54 pacientes) e em menor número acometem os pacientes negros (29 pacientes), hispânicos (8 pacientes), persas/iranianos (6 pacientes) e turcos (5 pacientes) (CHRCANOVIC; GOMEZ, et. al., 2017).

1.2 CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS

Os aspectos radiológicos são variáveis e dependem do tempo de evolução da lesão. As lesões se apresentam radiolúcidas ou mistas devido a presença de calcificações (CABRERA-ARCAS; MONTES-CARMONA; GONZALEZ-PEREZ, et al., 2022). Estas lesões podem se manifestar como lesões uni ou multiloculares (FRANKLIN; PINDBORG, et. al., 1976). Em 264 casos analisados de TOECs centrais clássicos cerca da metade apresentavam sinais de perfuração óssea cortical e 61,3% estavam associados a um dente (CHRCANOVIC; GOMEZ, et. al., 2017). Quando um dente não irrompido é incorporado a lesão, a radiopacidade geralmente está localizada próximo à coroa do dente (MCCLOY; BACAJ; BOUQUOT; QARI et. al., 2021). A reabsorção radicular é incomum no TOEC clássico e representam apenas 13% dos casos (CHRCANOVIC; GOMEZ, et. al., 2017).

1.3 CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

Microscopicamente, o TOEC clássico se apresenta como um agrupamento de células poliédricas com bordas celulares bem definidas e pontes intercelulares distintas. As células neoplásicas podem exibir um pleomorfismo, mas raramente expressam mitoses. O achado histopatológico mais peculiar dessa lesão é a presença de substâncias amiloides e anéis de liesegang concêntricos (CHEN; WU; WANG; LIN; CHEN et. al., 2013). Esse material homogêneo, palidamente corado pela eosina, são identificados devido a coloração positiva para vermelho Congo e a birrefringência quando submetidos à luz polarizada, apresentando coloração verde-maçã (CHEN; WANG; GAO; LI et. al., 2014). Embora comum a presença dos depósitos amilóides, esta condição não é exclusiva do TOEC. Os tumores odontogênicos adenomatóide, os tumores odontogênicos císticos calcificantes e os odontomas em desenvolvimento também podem expressar esse material. (CRIVELINI; FELIPINI; MIYAHARA; SOUSA et. al., 2011)

Além disso foram documentados cinco padrões histopatológicos do TOEC: (I) Ilhas de células epiteliais poliédricas com pontes intercelulares, (II) Arranjo cribiforme com muitos espaços contendo uma substância eosinofílica do tipo amilóide, (III) células neoplásicas densamente povoadas com células gigantes multinucleadas intercaladas, (IV) ninhos de células epiteliais semelhantes à neoplasia da glândula salivar e (V) células claras proeminentes dispostas de maneira pseudoglandular (PINDBORG et. al., 1991).

A imunorreatividade positiva das células epiteliais odontogênicas do TOEC para citoqueratinas (AE1/AE3) são indicativas para o diagnóstico deste tumor. As células neoplásicas do tumor são positivas para vários tipos de citoqueratinas, incluindo as citoqueratinas 14, 19, e um coquetel de citoqueratinas CK1, CK5, CK6, CK8, CK18 e CK19 (CRIVELINI; ARAUJO; SOUSA; ARAUJO, 2003). Esse perfil imuno-histoquímico indica a natureza epitelial das células neoplásicas do TOEC.

1.4 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Os tumores odontogênicos como o osteoblastoma e o cementoblastoma fazem diagnóstico diferencial clínico com o TOEC por se manifestarem predominantemente na região posterior da mandíbula, com idade em torno dos 30 anos. O fibroma ossificante também apresenta características clínicas em comum, geralmente afeta a mesma região anatômica, acomete pacientes similar idade ou um pouco mais jovens e, podem causar uma expansão assintomática da mandíbula (RUDDOCKS; FITZPATRICK; BHATTACHARYYA; COHEN; ISLAM et. al., 2021).

Devido as variações no aspecto radiográfico do TOEC, essa entidade pode fazer diagnóstico diferencial radiológico com outras lesões. Quando a lesão exibir ausência de radiopacidade, o diagnóstico diferencial inclui lesões como o cisto dentígero, ameloblastoma, ceratocisto odontogênico lesão central de células gigantes (HAFIAN; MAUPRIVEZ; FURON; PLUOT; LEFEVRE et. al 2004). No entanto, quando a lesão manifestar um padrão misto (radiolucido-radiopaco) o diagnóstico diferencial pode incluir lesões como o tumor odontogênico adenomatóide, cisto odontogênico calcificante, fibroma ossificante e osteoblastoma (MCCLOY; BACAJ; BOUQUOT; QARI et. al., 2021).

O diagnóstico diferencial histopatológico inclui o fibroma odontogênico central (MOTTA; FILIPPIN; AZENHA; MONTEIRO; SANTOS; ALMEIDA; LEÓN, et. al., 2015), os quais apresentam glóbulos eosinófilos (GARDNER, et. al., 1980).

1.5 PARTICIPAÇÃO DAS CÉLULAS DE LANGERHANS NO TOEC

1.5.1 Origem e função das Células de Langherans

As CDs são originadas na medula óssea a partir de células-tronco hematopoiéticas pluripotentes que dão origem as linhagens mieloides e linfoides de CDs (SHORTMAN; NAIK, et. al., 2006). As CLs, por sua vez, se originam a partir da linhagem mieloide ou monocitoide.

Além das CLs, outras CDs fazem parte desta linhagem, como as células dendríticas intersticiais e células dendríticas derivadas de monócitos (GATTI; VELLECA; BIEDERMANN; MA; UNTERNAEHRER; EBERSOLD; MEDZHITOV; POBER; MELLMAN, 2000). As CDs da linhagem mieloide encontram-se num estado imaturo em locais de interface meio externo, onde ocorre o primeiro contato com o antígeno, como pele e mucosas e, após esse contato, começam seu processo de maturação (ROSSI; YOUNG et. al., 2005).

As CLs têm como principal função a absorção e o processamento de agentes externos, iniciando e regulando a resposta imune. Quando ainda imaturas, expressam marcadores como o CD1a e CD207, e atuam como células sentinelas apresentadoras de antígenos da epiderme, sendo essenciais para o início das respostas imunes (SHELLEY; JUHLIN et. al., 1976). Durante o processo de migração, elas perdem sua capacidade de absorver os antígenos e suas propriedades de processamento, com isso, elas se diferenciam em células maduras e expressam marcadores como o CD83 e CD86, e passam a ser especializadas para estimulação de células T (BANCHEREAU; STEINMAN et. al., 1998). Todo esse processo de maturação é induzido por diversos mediadores (GATTI; VELLECA; BIEDERMANN; MA; UNTERNAEHRER; EBERSOLD; MEDZHITOV; POBER; MELLMAN, et ai. 2000), como também pode ser induzido após o reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos.

A imunomarcagem para a identificação das CLs incluem a positividade para a proteína S-100 e CD1a (SHINZATO; SHAMOTO; HOSOKAWA; KANEKO; OSADA; SHIMIZU; YOSHIDA et. al., 1995), como também para Langerina (CD207) que apresenta alta afinidade aos grânulos de Birbeck (SAGEBIEL; REED et. al., 1968). Além disso, outros biomarcadores como, lisozima, CD43, HLA-DR e CD68 podem ser utilizados para o-reconhecimento das CLs.

1.5.2 Presença de Células de Langherans em Tumores Odontogênicos

O papel das CLs e seus efeitos comportamentais em tumores ainda precisam ser melhor esclarecidos (SANTOSH; MCNAMARA; KALMAR; IWENOFU, et. al., 2018). Por serem células com capacidade de internalização, apresentação e estimulação de linfócitos e estarem localizada em diversas neoplasias, alguns estudos investigam a associação entre os níveis de CLs e o prognóstico da lesão (AFROGHEH; SCHNEIDER; MOHAMED; HILLE et. al., 2013)

Um levantamento na literatura mostrou que os carcinomas de células escamosas da laringe que apresentaram infiltração de CLs estavam associados com uma sobrevida mais longa

livre de doença (YILMAZ; GEDIKOGLU; ÇELIK; ÖNERCI; TURAN, et. al., 2005). Pacientes com Carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço que apresentaram quantidades elevadas de CLs na lesão foram associados a um melhor prognóstico em relação a recorrência da lesão (KINDT; DESCAMPS; SEMINERIO; BELLIER; LECHIEN; POTTIER; LARSIMONT; JOURNÉ; DELVENNE; SAUSSEZ, et. al., 2016). Outros estudos relataram que a sobrevida de pacientes com grande quantidade de células dendríticas foi significativamente melhor do que aqueles com baixas quantidades de células dendríticas (ISHIGAMI; NATSUGOE; TOKUDA; NAKAJO; XIANGMING; IWASHIGE; ARIDOME; HOKITA; AIKOU, et. al., 2000).

No entanto, a literatura também relata que a presença das CLs está associada as lesões de origem inflamatórias, como o cisto radicular, principalmente no epitélio de revestimento hiperplásico, enquanto as lesões não associadas a inflamação, como os cistos dentígeros apresentam baixos números de CLs ou até mesmo ausência dessas células em seu epitélio de revestimento (WU; WANG; CHANG; CHIANG et. al., 2013).

1.5.3 Células de Langherans no Tumor Odontogênico Epitelial Calcificante

A variante rica em CLs do TOEC tem sido associada à ausência de calcificações intratumoral (TSENG; WANG; LEE; CHANG et. al., 2015), sendo ainda mais raro do que o TOEC clássico, com apenas 9 casos relatados na literatura inglesa (LIN; KUO; WU; WANG; CHANG; CHIANG et. al., 2016). O perfil clinico-patológico diverge bastante do perfil do TOEC clássico (SANTOSH; MCNAMARA; KALMAR; IWENOFU et. al., 2018) e, devido a esse contraste, Eversole, em 2011, propôs que a variante rica CLs fosse categorizada como fibroma odontogênico central, por se manifestar de forma mais similar a esta entidade do que ao TOEC propriamente dito (ZHOU; LI et. al., 2018).

Clinicamente, a variante rica em CLs apresenta predileção por indivíduos de etnia asiática, de meia-idade, com predileção ao sexo feminino (2:1) e frequentemente acometendo a região anterior da maxila e apresentar uma depressão característica do osso ou mucosa palatina no local da lesão. Suas características radiográficas são tipicamente lesões radiolúcidas uniloculares ao redor das raízes, com ausência de focos radiopacos de calcificações e, geralmente apresenta reabsorção radicular. Microscopicamente, consistem em ilhas epiteliais pequenas e amplamente dispersas em um fundo fibromixoide hipocelular com a presença numerosa de CLs e deposição de glóbulos amilóides sem calcificações. (CHRCANOVIC;

GOMEZ et. al., 2017, SANTOSH; MCNAMARA; KALMAR; IWENOFU et. al., 2018, ZHOU; LI et. al., 2018, LEE W et. al., 2016).

O material amiloide presente na variante rica em CLs do TOEC pode estimular a migração de CLs até os ninhos epiteliais odontogênico do tumor por ser antigênico, enquanto no TOEC clássico essa migração não ocorre pelo fato que substâncias amiloides são mineralizadas e isso faz com que perca ou diminua sua antigenicidade, ocasionando uma migração limitada ou a ausência de CLs para os ninhos de epitélios odontogênicos tumorais. (LIN; KUO; WU; WANG; CHANG; CHIANG et., al., 2016)

1.6 TRATAMENTO E RECIDIVA

Os tratamentos como a curetagem, enucleação, excisão, ressecção, mandibulectomia ou maxilectomia e a radiação são sugeridas para o TOEC (TSENG; LU; WANG; CHIANG; CHENG; CHANG et. al., 2021). No entanto, a escolha de tratamento depende diretamente do tamanho, do local e da quantidade de destruição óssea que a lesão apresenta (CHEN; WU; WANG; LIN; CHEN et. al., 2013). As lesões extensas ou invasivas podem exigir um tratamento como a ressecção marginal ou segmental, enquanto em lesões menores o tratamento pode ser mais conservador (CHRCANOVIC; GOMEZ et. al., 2017).

Nas lesões que acometem a mandíbula isoladamente, a escolha de tratamento sugerida seria uma enucleação com curetagem vigorosa, (CHEN; WU; WANG; LIN; CHEN et. al., 2013), e nas lesões com infiltrações ósseas mais avançadas a ressecção tumoral seria mais indicada (PHILIPSEN; REICHART, et al., 2000). As lesões que ocorrem na região da maxila, estrutura a qual permite facilmente uma invasão às estruturas vitais, o indicado seria uma hemimaxilectomia (PHILIPSEN; REICHART, et. al., 2000)

Em relação à recorrência da lesão associada com a escolha de tratamento, a excisão ou curetagem estão associadas à maior taxa de recorrência. Em um estudo que analisou a taxa de recorrência de 231 lesões mostrou que 29 recidivaram (12,6%), sendo que os TOECs com transformação maligna apresentaram a maior taxa de recorrência (42,9%) enquanto as lesões variantes de CLs não apresentaram recidivas. Os TOECs periféricos apresentaram uma maior recorrência (18,8%) quando comparado aos TOECs centrais (11,6%) (CHRCANOVIC, GOMEZ et. al., 2017).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar um levantamento dos casos clínicos que foram diagnosticados com TOEC no Laboratório de Patologia Bucal da Universidade Federal de Santa Catarina e analisar a participação das Células de Langherans nesta entidade.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma revisão de literatura da entidade patológica TOEC, visando uma busca ativa de informações sobre a epidemiologia da doença, suas características clínicas e histopatológicas, bem como seu perfil imuno-histoquímico, tratamento indicado e taxas de recidiva;
- Realizar uma busca retrospectiva de dados clínicos de pacientes diagnosticados com TOEC, a partir de fichas de biópsias no LPB-UFSC;
- Revisar as lâminas histológicas obtidas dos pacientes, com a finalidade de obtenção de imagens e informações histopatológicas dos casos;
- Realizar reações imuno-histoquímicas (CD1a, CD207, CD86 e HLADR) para a identificação das CDs nos casos clínicos diagnosticados com TOEC;
- Avaliar a participação das CDs no compartimento epitelial e estromal do TOEC;
- Comparar as informações dos presentes casos com a Literatura atual.

3 ARTIGO

Artigo a ser submetido na revista *General Dentistry*.

INFILTRAÇÃO DE CÉLULAS DENDRÍTICAS NO TUMOR ODONTOGÊNICO EPITELIAL CALCIFICANTE: CARACTERIZAÇÃO MICROSCÓPICA E RELEVÂNCIA CLÍNICA.

3.1 RESUMO

O Tumor Odontogênico Epitelial Calcificante (TOEC), também conhecido como Tumor de Pindborg é uma neoplasia benigna rara que apresenta apenas 1-2% dos tumores odontogênicos. Clinicamente se apresenta como uma massa indolor e de crescimento lento localizada comumente na região posterior da mandíbula e radiograficamente exibe uma lesão radiolúcida unilocular ou multilocular com focos de calcificações, geralmente associada a um dente impactado. Embora se trate de uma entidade rara, foram documentadas variantes de TOEC não calcificantes rica em células de Langherans, as quais apresentam características clínico-patológicas distintas do TOEC convencional. Assim, a proposta deste estudo é investigar a relação das células dendríticas (CDs) com as manifestações clínico-patológicas dos pacientes com TOEC. Foi realizado um levantamento dos casos de TOECs em um serviço de diagnóstico de referência no sul do país e realizadas reações de imuno-histoquímica com os marcadores CD1a, CD207, CD83 e HLADR para a identificação nos compartimentos epiteliais e estromais. Foram encontrados 7 casos diagnosticados de TOEC, sendo que 5 casos se tratavam de TOEC clássico e 2 casos da variante de células claras de TOEC. Mulheres jovens foram mais afetadas, com idade média de 28,14 anos. Todos os casos foram localizados na mandíbula, com predominância na região posterior. Houve imunomarcagem para CDs em todos os casos de TOEC, com predomínio de células CD1a+ e CD207+ no compartimento epitelial e de células HLA-DR+ e CD83+ no compartimento estromal. A presença de subpopulações de CDs em TOECs não influenciam nos parâmetros clínicos ou radiográficos da lesão.

Palavras-chave: Células de Langerhans. Tumores Odontogênicos. Mandíbula. Patologia. Odontologia.

3.2 INTRODUÇÃO

O tumor odontogênico epitelial calcificante (TOEC) é uma neoplasia benigna rara descrita pela primeira vez em 1955 por Pindborg¹. A Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2017, definiu essa neoplasia como um tumor odontogênico epitelial benigno que secreta uma proteína amiloide que tende à calcificação. O TOEC pode ser classificado como intraósseo ou central que geralmente são mais agressivos ou mais raramente extraósseo ou periférico². O TOEC não apresenta predileção por sexo³, principalmente adultos com idade média de 40 anos e acomete com mais frequência a região posterior de mandíbula^{4,5}. Clinicamente, o TOEC se apresenta como uma massa invasiva, de crescimento lento e geralmente assintomático.⁶

As características radiográficas do TOEC intraósseo incluem lesões radiolúcidas ou mistas em razão da presença de focos de calcificações de tamanhos variáveis,⁷ bem como lesões uniloculares ou multiloculares geralmente associadas a um dente não irrompido,⁸. Os TOECs extraósseos geralmente se apresentam como uma massa gengival assintomática de consistência firme e sésil que pode causar depressão ou erosão do osso adjacente.⁶

As características microscópicas incluem um agrupamento de células poliédricas com bordas celulares bem definidas e pontes intercelulares distintas. As células neoplásicas podem exibir um pleomorfismo, mas dificilmente expressam mitoses atípicas. O achado histopatológico característico dessa entidade é a presença de substâncias amiloides e anéis de liesegang concêntricos.⁹ Esse material homogêneo, palidamente corado pela eosina, são identificados devido a coloração positiva para vermelho Congo e a birrefringência quando submetidos à luz polarizada, apresentando coloração verde-maçã.¹⁰ Embora comum a presença dos depósitos amilóides, não é uma condição exclusiva do TOEC. Os tumores odontogênicos adenomatóide, os tumores odontogênicos císticos calcificantes e os odontomas em desenvolvimento também podem expressar esse material.¹¹

A variante rica em células de Langherans (CLs) do TOEC é associada à ausência de calcificações intratumoral.^{12,13} Suas manifestações clínico-patológicas são diferentes do perfil do TOEC clássico¹⁴ e por isso, alguns autores propuseram que essa variante fosse categorizada como fibroma odontogênico central devido suas características semelhantes.^{14,15}

Clinicamente, a variante rica em CLs do TOEC acomete com mais frequência indivíduos de etnia asiática, de meia-idade, com predileção ao sexo feminino (2:1) afeta predominantemente a região anterior da maxila e pode apresentar uma depressão característica do osso ou mucosa palatina no local da lesão. Seus aspectos radiográficos se apresentam

tipicamente como lesões radiolúcida unilocular ao redor das raízes, com ausência de focos radiopacos de calcificações e, geralmente apresenta reabsorção radicular. Microscopicamente, consistem em ilhas epiteliais pequenas e amplamente dispersas em um fundo fibromixóide hipocelular com a presença numerosa de CLs e deposição de glóbulos amilóides sem calcificações. Os ninhos de células epiteliais geralmente contêm quantidades abundantes de CLs quando comparada aos ninhos epiteliais dos TOEC clássico.¹⁵⁻¹⁸

Apresentamos esta série de casos de TOEC e identificamos a infiltração de células dendríticas (CDs) intratumoralmente afim de estabelecer a influência desta condição no perfil clínico-patológico desta entidade.

3.3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.3.1 Levantamento de Casos

Para este estudo foram selecionadas amostras teciduais de biópsias de pacientes diagnosticados com TOEC proveniente do Laboratório de Patologia Bucal da Universidade Federal de Santa Catarina (LPB-UFSC) entre 2006 e 2023. Foi feita uma busca retrospectiva de dados clínico-patológicos, como idade, sexo e localização anatômica da lesão e modalidade de tratamento por intermédio da consulta dos laudos anatomopatológicos.

3.3.2 Análise Histopatológica

Foram realizados cortes de 5 µm de espessura amostras de TOEC embebidos em blocos de parafina provenientes de biópsias e peças cirúrgicas. As lâminas obtidas foram submetidas à coloração hematoxilina e eosina e coloração histoquímica para vermelho Congo sob polarização para confirmar os critérios diagnosticados da OMS (2017).

3.3.3 Vermelho Congo

As secções foram desparafinadas e hidratadas através de álcoois graduados para água, e em seguida, colocadas em 1% de solução de vermelho do Congo durante 30 minutos, seguido

por uma lavagem em água. Em seguida, a diferenciação foi feita em solução de KOH a 2,5% uma vez por imersão. As secções foram contrastadas com hematoxilina durante 30 minutos e em seguida lavadas em água corrente. A diferenciação foi feita em álcool ácido 1% uma vez por imersão. Por último, as secções foram desidratadas através do álcool e xileno. As secções foram montadas com Entellan. Após feita a coloração Vermelho Congo, as lâminas foram submetida à luz polarizada que apresentou uma birrefringência de coloração verde-maça confirmando a natureza amilóide.

3.3.4 Imuno-histoquímica

Utilizando anticorpos monoclonais primários de camundongos contra CD1a (010, 1:200; Dako, Carpinteria, California, USA), CD83 (1H4b, 1:20; Novocastra, Newcastle, UK), CD207 (EPR15863, 1:200, Abcam, Waltham, USA) e HLADR (TLA, 1B5, 1:400; Dako, Glostrup, Denmark) as reações imuno-histoquímicas (IH) foram realizadas para marcação de CDs imaturas e maduras, nos compartimentos epitelial e estromal do TOEC. Foram montadas secções histológicas de 3 um de espessura em lâminas de vidros preparadas com 3-aminopropiltriethoxisilano (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, EUA). Para desparafinação as lâminas foram colocadas em uma estufa a 50-100°C por 30 minutos e após 10 min em temperatura ambiente, os cortes teciduais, foram colocadas no xilol overnight. No dia seguinte as lâminas foram hidratadas com concentrações descendentes de etanol e o bloqueio da peroxidase endógena foi feita com dois banhos de álcool metílico com peróxido de hidrogênio em ambiente escuro, seguidas de lavagens de 5 minutos com solução tamponada com fosfato (PBS) e água destilada. Para a recuperação antigênica foi realizada a imersão das lâminas em solução de tampão citrato a 10% diluído com água destilada num banho-maria a 96 °C por 30 minutos. O bloqueio das ligações não específicas foi feito incubando as lâminas em solução contendo 200 ml de PBS e 10g de leite em pó por 10 minutos. Em seguida, as lâminas foram lavadas novamente duas vezes com PBS por 5 minutos. Em câmara úmida à 4°C os cortes foram incubados overnight com os anticorpos primários.

No dia seguinte as lâminas foram lavadas em PBS (2 vezes) e incubadas com o anticorpo secundário EnVision Dual Link System-HRP (Dako, California, EUA) durante 60 minutos a temperatura ambiente. A seguir, a reação antígeno/anticorpo foi realizada usando o substrato de cromôgeno (DAB, Dako, California, USA) durante 3 minutos em cada lâmina em ambiente escuro.

As lâminas foram contra coradas com Hematoxilina de Carazzi por 5 minutos e montadas em lamínulas com resina Entellan^(R). Um controle negativo foi incluído em cada reação IH, omitindo o anticorpo primário. Na padronização dos anticorpos foi utilizado um controle positivo de amostras de pele e linfonodos de acordo com as recomendações do fabricante

3.3.5 Avaliação da Imunorreatividade

As lâminas foram analisadas por um examinador calibrado e cegado. O coeficiente de Kappa para verificação da concordância foi efetuado e o valor obtido superior a 0,7.

Foram capturados, de acordo com as áreas de maior marcação celular ou “hotspots”, em alta magnificação (400x) em microscópio óptico binocular (AxioStar plus, Carl Zeiss, Oberkochen, Alemanha), acoplado a um sistema de captura de imagens digitais (A620, Cannon, Lake Success, NY, EUA) e um microcomputador (AOC, Miami, EUA), onde as imagens foram armazenadas. A quantificação de CDs CD1a+, CD83+, CD207+ e HLA-DR+ por mm² de tecido tumoral (um mínimo de 1 mm² de área de tecido) foi feita em cada lâmina histológica com auxílio do software Image J 1.51k (Maryland, EUA). Após a determinação da média de CDs/mm², os diferentes grupos foram comparados estatisticamente, e os dados clínicos correlacionados.

3.3.6 Análise Estatística

Os valores foram expressos como mediana (intervalos interquartis). Para a comparação dos marcadores imuno-histoquímicos foram aplicados testes paramétricos e não-paramétricos. Para a comparação dos parâmetros clínicos e das avaliações qualitativas dos imunomarcadores foram utilizados os testes qui-quadrado ou exato de Fisher. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. O *software* estatístico SPSS versão 23.0 foi utilizado para as análises.

3.4 RESULTADOS

3.4.1 Achados clínicos e imaginológicos

No presente estudo foi obtido um total de sete casos de TOECs e os dados clínicos, como, sexo, etnia, idade, localização anatômica, tamanho da lesão, sintomatologia e associação com dentes impactados, reabsorção de raízes dentais, aspectos radiográficos, tratamentos e recidivas estão resumidos na **Tabela 1**.

As lesões ocorreram predominantemente em pacientes do sexo feminino, com idade média de $28,14 \pm 5,61$ anos. Radiograficamente todas as lesões tinham aparência mista e estavam localizadas em mandíbula. O tratamento foi predominantemente a excisão cirúrgica associada à curetagem, exceto no caso 3 em que apenas a ressecção foi realizada.

Todos os casos acometeram mandíbula, predominantemente em região posterior e seis casos apresentaram associação com dente impactado e dois casos causaram reabsorção radicular. De modo geral, se apresentaram como lesões assintomáticas, sendo o aumento de volume manifestada em quatro casos. A lesão acometeu com mais frequência pacientes leucodermas, sendo observado apenas um caso em paciente melanoderma. Em todos os casos as lesões foram classificadas como intraósseas ou centrais e seus aspectos radiográficos se mostraram como uma lesão radiolúcida com áreas focais radiopacas. A excisão/curetagem foi a opção de tratamento mais escolhida e nenhum dos sete casos apresentou recidivas.

Tabela 1 – Características clínicas do tumor odontogênico epitelial calcificante

Caso	Idade	Sexo	Etnia	Tamanho da lesão (cm)	Localização	Duração (meses)	Sintomas
1	31.00	F	Leucoderma	5.00	Mandíbula	120.00	Nenhum sintoma
2	31.00	F	Leucoderma	5.50	Mandíbula	100.00	Nenhum sintoma
3	29.00	F	Leucoderma	2.80	Mandíbula	Desconhecido	Inchaço
4	28.00	F	Leucoderma	2.50	Mandíbula	Desconhecido	Inchaço
5	19.00	F	Leucoderma	1.75	Mandíbula	Desconhecido	Nenhum sintoma
6	36.00	M	Leucoderma	1.00	Mandíbula	Desconhecido	Inchaço
7	23.00	M	Melanoderma	6.50	Mandíbula	Desconhecido	Inchaço

F, feminino. M, masculino.

Tabela 1 – continuação.

Caso	Associação com dente impactado	Características Radiográficas	Reabsorção das raízes	Tratamento	Recidiva	Follow-up
1	Sim	Mista	Não	Excisão/curetagem	Não	36.00
2	Sim	Mista	Não	Excisão/curetagem	Não	38.00
3	Sim	Mista	Sim	Ressecção	Não	24.00
4	Sim	Mista	Sim	Excisão/curetagem	Não	120.00
5	Sim	Mista	Não	Excisão/curetagem	Não	36.00
6	Não	Mista	Não	Excisão/curetagem	Não	6.00
7	Sim	Mista	Não	Excisão/curetagem	Não	24.00

3.4.2 Achados Microscópicos

Os achados microscópicos mostraram a presença de áreas de calcificações em todos os casos presentes neste estudo. A presença de células claras foi observada em dois casos, tratando-se da variante de células claras de TOEC. Os cortes histológicos revelaram uma neoplasia de origem odontogênica composta predominantemente por ilhas de células epiteliais poliédricas com borda celular definida e pontes intercelulares proeminentes entremeadas em meio ao tecido conjuntivo fibroso e depósitos irregulares de material eosinófilo amorfo confirmado como sendo amiloide após coloração por vermelho-Congo e birrefringência verde-maçã observada quando submetido à luz polarizada (**Figura 1**). Nos casos de células claras foi observada a presença de ilhas e cordões irregulares de células epiteliais poligonais e cúbicas, com

citoplasma eosinófilo relativamente abundante e bem delimitado, e núcleos centrais ovóides ou redondos, exibindo graus variados de condensação/dispersão cromática, assim como discreto pleomorfismo. A atividade mitótica se mostrou ausente.

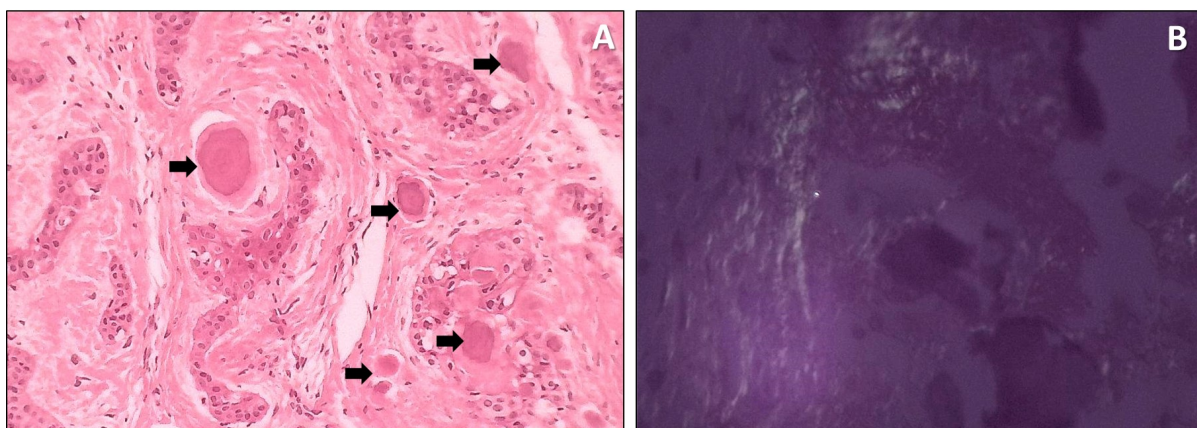


Figura 1. Fotomicrografias representativas do TOEC mostrando ilhas e cordões de células epiteliais poliédricas com borda celular definida e pontes intercelulares proeminentes associadas a calcificações concêntricas (setas). TOEC após coloração histoquímica para vermelho Congo (A) e confirmação da presença de material amiloide após birrefringência verde-maçã sob microscopia de luz polarizada (B). Magnificação 200x.

3.4.3 Quantificação das Células Dendríticas

A presença de CDs foi claramente observada em todos os casos de TOEC presentes nesse estudo por meio da coloração positiva para os marcadores CD207, CD1a, CD83 e HLADR. Os resultados da quantificação das CDs por mm² de tecido tumoral estão apresentados na **Tabela 2**.

A quantificação de CDs pelos marcadores CD207, CD1a se mostrou superior no compartimento epitelial em comparação ao estromal. Já os imunomarcadores HLADR e CD83 foram mais evidentes no compartimento estromal. A quantificação revelou que não houve diferença estatística na quantidade de células dendríticas presentes nos casos da variante de células claras do TOEC em comparação aos casos de TOEC convencionais ($p = 0,571$).

Quanto aos parâmetros clínicos, não houve diferença na quantificação de CDs entre homens e mulheres, e, com ou sem a sintomatologia. ($p > 0,05$). Os casos que apresentaram reabsorção dental quando comparados aos que não apresentaram essa reabsorção não tiveram diferença significativa na quantificação de CDs com todos os marcadores utilizados ($p > 0,381$). Houve, contudo, uma correlação positiva na quantificação de células CD207+ no compartimento epitelial e estromal ($r_s = 0,857$, $p = 0,014$), enquanto os outros marcadores (CD1a+, CD83+ e HLADR+) não apresentaram ($p > 0,05$).

O perfil morfológico das células marcadas para CD207 e CD1a mostraram prolongamentos dendríticos tangenciando as células epiteliais intratumoral, enquanto na marcação de CD83+ a morfologia se apresenta predominantemente ovoide. O padrão morfológico das células marcadas para HLADR+ localizadas predominantemente no compartimento estromal, se apresentaram de maneira variada, pois sua especificidade é bastante ampla, marcando células dendríticas as quais apresentam prolongamentos, bem como células inflamatórias que se apresentam menores e mais ovoides (**Figura 2**).

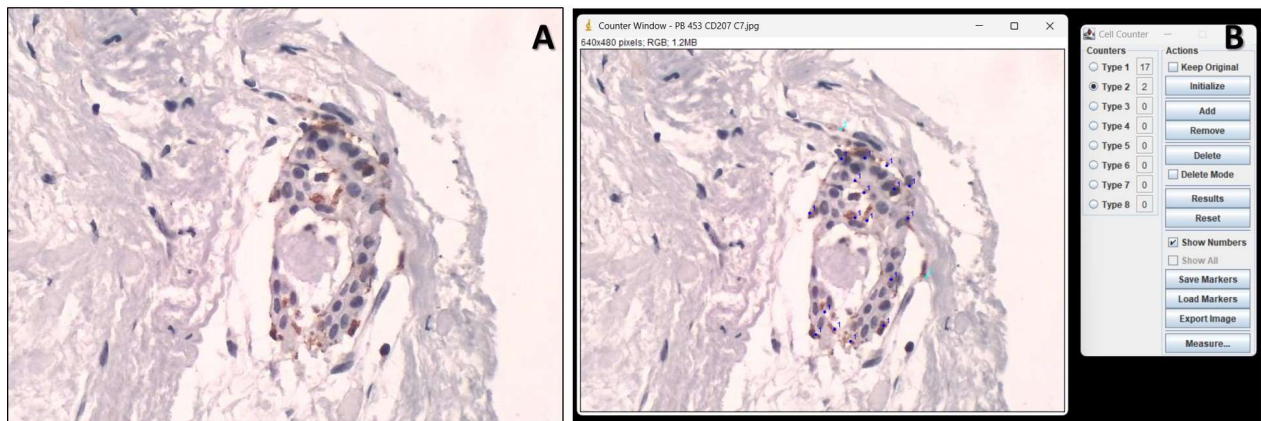


Figura 2. Imunomarcagem de células dendríticas CD207+ (A) e quantificação das células imunomarcadas com o auxílio do software Image J (B). Magnificação 400x.

Tabela 2. Achados microscópicos e quantificação de células dendríticas em compartimentos epiteliais e estromais de tumores odontogênicos epiteliais calcificantes.

Caso	Calcificação	Células Claras	CD207+/mm ² (EpC)	CD207+/mm ² (EsC)	CD1a+/mm ² (EpC)	CD1a+/mm ² (EsC)	HLADR+/mm ² (Epe)	HLADR+/mm ² (EsC)	CD83+/mm ² (Epe)	CD83+/mm ² (EsC)
1	Sim	Não	69.473	2.105	98.947	6.315	80.000	486.315	.000	14.035
2	Sim	Não	465.263	105.263	204.210	35.789	69.473	473.684	21.052	17.543
3	Sim	Sim	240.000	84.210	204.210	75.789	82.105	317.894	17.543	10.526
4	Sim	Não	231.578	63.157	141.052	27.368	183.157	431.578	.000	10.526
5	Sim	Não	.000	35.789	12.631	21.052	.000	29.473	31.578	31.578
6	Sim	Sim	58.947	8.421	212.631	26.263	117.293	126.315	14.035	31.578
7	Sim	Não	213.052	49.824	145.614	32.096	106.406	310.877	21.052	19.298

EpC, Epithelial compartment. EsC, estromal compartment.

3.5 DISCUSSÃO

O presente estudo investigou a presença de CDs em sete casos diagnosticados com TOEC destacando suas características microscópicas e relevância clínica. Essa entidade representa 1-2% de todos os tumores odontogênicos.⁶ A região posterior da mandíbula é o local mais frequentemente acometido.⁴⁻⁵ Em concordância com essa informação, todos os casos acometeram mandíbula, com predominância em região posterior em cinco dos casos e em região anterior em dois dos casos. Uma revisão sistemática mostrou que o TOEC acomete predominantemente pacientes leucodermas¹⁶, similar ao presente estudo que mostrou seis casos (85,71%) em pacientes leucodermas e apenas um caso (14,29%) em paciente melanoderma.

O TOEC não apresenta predileção por sexos³ e acomete principalmente adultos com idade média de 40 anos.⁴⁻⁵ Em contraste com a literatura, esse estudo mostra uma prevalência ligeiramente maior em mulheres do que em homens e a média de idade entre os pacientes foi de 28,14 anos. A lesão geralmente se apresenta como uma massa de crescimento lento, geralmente indolor e comumente associada a um dente não irrompido.⁶ Corroborando com essa informação, seis casos foram associados a dentes não irrompidos e não apresentaram sintomatologia dolorosa, sendo o inchaço na região a sintomatologia relatada em quatro dos casos. Consistente com a literatura² todos os casos foram classificados como lesões intraósseas ou centrais. A excisão/curetagem foi a escolha de tratamento abordada em seis casos e a ressecção foi realizado em um dos casos, são escolhas de tratamentos sugeridas para casos de TOEC na literatura⁵

O diagnóstico diferencial do TOEC de células claras incluí a variante amilóide do fibroma odontogênico central, carcinoma odontogênico de células claras, carcinoma metastático renal. Devido a semelhança clínico e histológica da variante amilóide do fibroma odontogênico central com a variante rica em CLs do TOEC, a marcação positiva para de pancitoqueratina (AE1/AE3) auxilia na obtenção do diagnóstico de TOEC rico em CLs.¹⁷ Enquanto o carcinoma odontogênico de células claras pode ser descartado pela ausência de coloração positiva para vermelho-congo, a expressão da proteína S100, CD1a e imunomarcadores de Langerin. Além da translocação positiva do gene EWSR1 que é favorável para o diagnóstico de carcinoma de células claras.¹⁹ O carcinoma de células renais apresenta um padrão histopatológico com ilhas menores de células claras positivas para vimentina, CD10 e marcador RCC.²⁰ Além disso, a ausência de figuras mitóticas evidentes, a configuração de uma lesão circunscrita e o baixo índice de Ki-67, um marcador de proliferação celular, não é

sugestivo dessa entidade ^{9,21} Já o TOEC intraósseo convencional apresenta semelhança clínica e radiográfica com o ameloblastoma ²²⁻²⁴, principalmente quando este se manifesta radiograficamente com ausência de radiopacidade ²⁵, no entanto, estas duas entidades se diferem histologicamente, uma vez que o TOEC convencional se apresentam como ilhas de células epiteliais poliédricas com a presença de substâncias amiloides e anéis de Liesegang concêntricos.⁹ O ameloblastoma apresenta com mais frequência um padrão microscópico folicular ou plexiforme. O padrão folicular mostra ilhas epiteliais revestidas por epitélio ameloblástico com retículo estrelado central em um fundo estromal colagenizado e o padrão plexiforme mostra fios interconectados e cordões de células. ²⁶

A maioria dos casos demonstraram um padrão histopatológico clássico do TOEC. Foram observadas ilhas de células epiteliais poliédricas com pontes intercelulares com áreas contendo uma substância eosinofílica amorfo compatível com amiloide. Os dois casos de células claras mostraram a presença de células claras proeminentes dispostas de maneira pseudoglandular, o que corrobora com o primeiro, segundo e quarto padrões histopatológicos descritos por Pindborg et. al (1991).²⁷ O material eosinofílico homogêneo foi positivo para vermelho Congo e a birrefringência quando submetido à luz polarizada, mostrou uma coloração verde-maçã confirmando a natureza amiloide desse material.¹⁰

Além da coexistência com padrões histopatológicos clássico de TOEC, o presente estudo apresentou grandes números de células CD207+, CD1a+, CD83+ e HLADR+ entre as células tumorais. As células positivas para CD83+ e HLADR+ mostram características dendríticas²⁸⁻³⁰ O CD207+ é a proteína que apresenta especificidade pelos grânulos de Birbeck presentes no citoplasma das CLs.¹⁰ A coloração positiva de CD207+ seguida da coloração positiva para CD1a+, confirma a presença de CLs em todos os casos neste estudo. O HLADR+ apresentou uma quantificação maior quando comparado aos demais marcadores, pois trata-se de um receptor de superfície celular do MHC classe II que são expressas em células apresentadoras de antígenos, como CDs, macrófagos e linfócitos B³⁰, portanto, não apresenta muita especificidade. Já o CD83+ é o marcador de maturação amplamente descrito para CDs humanas²⁸, isto é, apresenta alta especificidade para CDs em estágio de maturação avançada, o que justifica sua baixa quantificação em comparação com os demais marcadores.

A confirmação da presença de CLs em todos os casos presentes neste estudo, bem como o padrão histopatológico clássico de TOEC apresentado sugere que a presença destas células

no tumor não é suficiente como parâmetro para classificar um novo subtipo do TOEC. Esta informação difere com alguns autores que propuseram uma correlação entre a presença de CLs com um padrão histopatológico específico de TOEC, o qual consiste em pequenos ninhos de células epiteliais dispersos em um estroma de tecido conjuntivo fibroso frouxo e abundante substância amiloide sem calcificação.^{10,31,32}

Além disso, as CLs são células apresentadoras de antígenos e desempenham um papel significativo para o sistema imune.³³ Diante disso, alguns estudos apontam associação da infiltração de CLs com uma melhora na sobrevida de pacientes com carcinomas de células escamosas da laringe bem como um melhor prognóstico em pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço.^{34,35} No entanto, o presente estudo mostra que não houve diferença significativa na infiltração de CLs com o prognóstico das lesões, bem como, não houve diferença significativa na quantidade de CDs presentes nos casos que apresentaram reabsorção dental em relação aos que não apresentaram reabsorção dental. Ainda assim, a presença das CLs e sua relevância no comportamento de tumores ainda precisam ser melhor elucidadas.¹⁷

O presente estudo comparou os casos diagnosticados de variante de células claras do TOEC com os de TOEC convencionais. Alguns autores apontam essa variante com um comportamento mais agressivo do que o TOEC convencional por apresentar uma alta taxa de recorrência^{21,36-38} No entanto, com base em critérios como recidivas, tamanho da lesão e reabsorção radicular, este estudo mostra que não houve diferença na agressividade entre os casos relatados no presente estudo, bem como não houve diferença na quantificação de CDs presentes na variante e no TOEC convencional ($p > 0,05$). Além disso, não houve diferença estatística entre os subtipos histológicos de TOEC em relação às variáveis clínicas como sintomatologia, idade dos pacientes, localização anatômica, recidiva ou em relação ao padrão radiográfico ($p > 0,05$).

O TOEC é um tumor raro com poucos casos relatados na literatura e a participação das CDs nesta entidade é altamente incerta. O presente estudo demonstrou que variações na população de CDs não são parâmetros suficientes para subclassificar o TOEC. Portanto, são necessários mais estudos abrangendo um maior número de casos e estabelecendo maiores correlações clínicas dessa entidade com subpopulações de CDs.

3.6 REFERÊNCIAS:

1. Pindborg JJ. Calcifying epithelial odontogenic tumors. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1955;111(suppl):71-86.
1. Afroqheh A, Schneider J, Mohamed N, Hille J. Calcifying epithelial odontogenic tumour with clear langerhans cells: a novel variant, report of a case and review of the literature. *Head Neck Pathol*. 2014 Jun;8(2):214-9. doi: 10.1007/s12105-013-0490-8.
2. NEVILLE BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. Oral and maxillofacial pathology. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2016. pp. 666–8, 676–8. 27
3. Rioux-Forker D, Deziel AC, Williams LS, Muzaffar AR. Odontogenic Cysts and Tumors. *Ann Plast Surg*. 2019 Apr;82(4):469-477. doi: 10.1097/SAP.0000000000001738. PMID: 30856625.
4. Tseng CH, Lu PH, Wang YP, Chiang CP, Cheng YL, Chang JYF. Non-calcifying Langerhans Cell Rich Variant of Calcifying Epithelial Odontogenic Tumor and Amyloid Rich Variant of Central Odontogenic Fibroma: A Unique Entity or a Spectrum? *Front Oral Health*. 2021.mdoi: 10.3389/froh.2021.767201.
5. Philipsen HP, Reichart PA. Calcifying epithelial odontogenic tumour: biological profile based on 181 cases from the literature. *Oral Oncol*. 2000. doi: 10.1016/s1368-8375(99)00061-5. PMID: 10889914.
6. Cabrera-Arcas A, Montes-Carmona JF, Gonzalez-Perez LM. Mandibular Radiolucencies: A Differential Diagnosis of a Rare Tumor. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jul 7;12(7):1651. doi: 10.3390/diagnostics12071651.
7. Franklin CD, Pindborg JJ. The calcifying epithelial odontogenic tumor. A review and analysis of 113 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1976 Dec;42(6):753-65. doi: 10.1016/0030-4220(76)90098-0.
8. Chen, CY., Wu, CW., Wang, WC. *et al*. Clear-cell variant of calcifying epithelial odontogenic tumor (Pindborg tumor) in the mandible. *Int J Oral Sci* 5, 115–119 (2013). <https://doi.org/10.1038/ijos.2013.29>
9. Chen, Y., Wang, TT., Gao, Y. *et al*. A clinicopathologic study on calcifying epithelial odontogenic tumor: with special reference to Langerhans cell variant. *Diagn Pathol* 9, 37 (2014). <https://doi.org/10.1186/1746-1596-9-37>
10. Crivelini MM, Felipini RC, Miyahara GI, de Sousa SC. Expression of odontogenic ameloblast-associated protein, amelotin, ameloblastin, and amelogenin in odontogenic

- tumors: immunohistochemical analysis and pathogenetic considerations. *J Oral Pathol Med*. 2012 Mar;41(3):272-80. doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01079.x.
11. Tseng CH, Wang YP, Lee JJ, Chang JY. Noncalcifying variant of calcifying epithelial odontogenic tumor with Langerhans cells. *J Formos Med Assoc*. 2015 Aug;114(8):781-2. doi: 10.1016/j.jfma.2015.04.004.
 12. Lin HP, Kuo YS, Wu YC, Wang YP, Chang JY, Chiang CP. Non-calcifying and Langerhans cell-rich variant of calcifying epithelial odontogenic tumor. *J Dent Sci*. 2016 Jun; 11(2):117-122. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jds.2016.02.001>
 13. Eversole LR. Odontogenic fibroma, including amyloid and ossifying variants. *Head Neck Pathol*. 2011 Dec;5(4):335-43. doi: 10.1007/s12105-011-0279-6.
 14. Zhou CX, Li TJ. A clinicopathologic study on central odontogenic fibroma: with special reference to amyloid variant. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018 Dec;126(6):513-520. doi: 10.1016/j.oooo.2018.08.019.
 15. Chrcanovic BR, Gomez RS. Calcifying epithelial odontogenic tumor: An updated analysis of 339 cases reported in the literature. *J Craniomaxillofac Surg*. 2017 Aug;45(8):1117-1123. doi: 10.1016/j.jcms.2017.05.007.
 16. Santosh N, McNamara KK, Kalmar JR, Iwenofu OH. Non-calcifying Langerhans Cell-Rich Variant of Calcifying Epithelial Odontogenic Tumor: A Distinct Entity with Predilection for Anterior Maxilla. *Head Neck Pathol*. 2019 Dec;13(4):718-721. doi: 10.1007/s12105-018-0958-7.
 17. Lee W, Myung NH, Kim CH. Calcifying epithelial odontogenic tumor: report of three cases with immunohistochemical study. *Int J Clin Exp Pathol*. 2016;9(5):5733–9
 18. Bilodeau EA, Weinreb I, Antonescu CR, Zhang L, Dacic S, Muller S, Barker B, Seethala R. Clear cell odontogenic carcinomas show EWSR1 rearrangements. A novel finding and a biological link to salivary clear cell carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2013;37:1001–5.
 19. Kauzman A, Tabet JC, Stiharu TI. Hyalinizing clear cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 2011;112:e26–34.
 20. Anavi Y, Kaplan I, Citir M, Calderon S. Clear-cell variant of calcifying epithelial odontogenic tumor: clinical and radiographic characteristics. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003 Mar;95(3):332-9. doi: 10.1067/moe.2003.8.
 21. Milman, T., Ying, G. S., Pan, W., & LiVolsi, V. (2016). Ameloblastoma: 25 Year Experience at a Single Institution. *Head and Neck Pathology*, 10, 513–520

22. Gundlach, K. H. (2000). Odontogene tumoren. Mund-, Kiefer-und Gesichtschirurgie, 4, S187–S195.
23. Mendenhall, W. M., Werning, J. W., Fernandes, R., Malyapa, R. S., & Mendenhall, N. P. (2007). Ameloblastoma. American Journal of Clinical Oncology, 30, 645–648
24. Hafian H, Mauprivez C, Furon V, Pluot M, Lefevre B. Tumeur de Pindborg: à propos d'une forme peu différenciée et sans calcification [Pindborg tumor: a poorly differentiated form without calcification]. Rev Stomatol Chir Maxillofac. 2004 Sep;105(4):227-30. French. doi: 10.1016/s0035-1768(04)72313-x.
25. Black CC, Addante RR, Mohila CA. Intraosseous ameloblastoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010 Nov;110(5):585-92. doi: 10.1016/j.tripleo.2010.02.040.
26. Pindborg JJ, Vedtofte P, Reibel J, Praetorius F. The calcifying epithelial odontogenic tumor. A review of recent literature and report of a case. APMIS Suppl. 1991;23:152-7. PMID: 1883639
27. Zhou LJ, Schwarting R, Smith HM, Tedder TF. A novel cell-surface molecule expressed by human interdigitating reticulum cells, Langerhans cells, and activated lymphocytes is a new member of the Ig superfamily. J Immunol. 1992 Jul 15;149(2):735-42. PMID: 1378080.
28. Fujimoto Y, Tedder TF. CD83: a regulatory molecule of the immune system with great potential for therapeutic application. J Med Dent Sci. 2006 Jun;53(2):85-91. PMID: 16913569.
29. Abbas A.K, Lichtman AH. (2007). Inmunología celular y molecular (pp.68-80). Madrid, España: Saunders- Elsevier.
30. Asano M, Takahashi T, Kusama K, et al. A variant of calcifying epithelial odontogenic tumor with Langerhans cells. J Oral Pathol Med. 1990;19:430-434.
31. Wang L, Wang SZ, XM C. Langerhans cells containing calcifying epithelial odontogenic tumor: report of two cases and review of the literature. Oral Oncology EXTRA. 2006;42:144-146.
32. Lasser A (1983) The mononuclear phagocyte system. A review. Human Pathol 14:108–126.

33. Yilmaz T, Gedikoglu G, Celik A, Onerci M, Turan E. Prognostic significance of Langerhans cell infiltration in cancer of the larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Feb;132(2):309-16. doi: 10.1016/j.otohns.2004.04.018.
34. Kindt N, Descamps G, Seminerio I, Bellier J, Lechien JR, Pottier C, Larsimont D, Journée F, Delvenne P, Saussez S. Langerhans cell number is a strong and independent prognostic factor for head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 2016 Nov; 62:1-10. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.08.016>
35. Badrashetty D, Rangaswamy S, Belgode N. Clear cell variant of calcifying epithelial odontogenic tumor of maxilla: report of a rare case. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2013;17:479.
36. Munteanu C, Pirici D, Stepan AE, Camen A, Margaritescu C. Maxillary calcifying epithelial odontogenic tumor with sinus and buccal vestibule extension: a case report and immunohistochemical study. *Diagn Pathol.* 2016;11:134.
37. Chatterjee RP, Gayen S, Kundu S, Chattaraj M, Pal M, Das S. A unique case of clear cell variant of calcifying epithelial odontogenic tumor involving the maxilla. *Dent Res J (Isfahan).* 2017;14:293-296.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo conclui que:

- TOEC afeta principalmente mulheres jovens, sendo a mandíbula o sítio anatômico mais prevalente;
- Não houve diferença no perfil clínico ou radiográfico dos casos classificados como variante de células claras em relação ao TOEC convencional;
- O TOEC, independentemente do subtipo histológico, apresenta CDs imunomarcadas por CD207, CD1a, HLADR e CD83 tanto no compartimento epitelial como estromal;
- Não houve impacto clínico ou imaginológico no TOEC em relação a quantificação de subpopulações de CDs.

REFERÊNCIAS

ABBAS Andrew, LICHTMAN Abul (2007). **Inmunología celular y molecular** (pp.68-80). Madrid, España: Saunders- Elsevier.

AFROGHEH, Amir; SCHNEIDER, Johann; MOHAMED, Noor; HILLE, Jos. Calcifying Epithelial Odontogenic Tumour with Clear Langerhans Cells: a novel variant, report of a case and review of the literature. **Head And Neck Pathology**. p. 214-219, 14 set. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12105-013-0490-8>.

ANAVI, Yakir; KAPLAN, Ilana; CITIR, Mete; CALDERON, Shlomo. Clear-cell variant of calcifying epithelial odontogenic tumor: clinical and radiographic characteristics. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, And Endodontology**. P 332-339, mar. 2003. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1067/moe.2003.8>.

Asano M, Takahashi T, Kusama K, Iwase T, Hori M, Yamanoi H, Tanaka H, Moro I. A variant of calcifying epithelial odontogenic tumor with Langerhans cells. **J Oral Pathol Med**. 1990. doi: 10.1111/j.1600-0714.1990.tb00874.

BANCHEREAU, Jacques; STEINMAN, Ralph M... Dendritic cells and the control of immunity. **Nature**. p. 245-252, mar. 1998. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/32588>

BILODEAU, Elizabeth A.; WEINREB, Ilan; ANTONESCU, Cristina R.; ZHANG, Lei; DACIC, Sanja; MULLER, Susan; BARKER, Bruce; SEETHALA, Raja R. Clear Cell Odontogenic Carcinomas Show EWSR1 Rearrangements. **American Journal Of Surgical Pathology**. p. 1001-1005, jul. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/pas.0b013e31828a6727>.

BLACK, Candice C.; ADDANTE, Rocco R.; MOHILA, Carrie A. Intraosseous ameloblastoma. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, And Endodontology**. p. 585-592, nov. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.02.040>.

CABRERA-ARCAS, Antonio; MONTES-CARMONA, Jose-Francisco; GONZALEZ-PEREZ, Luis-Miguel. Mandibular Radiolucencies: a differential diagnosis of a rare tumor. **Diagnostics**, p. 1651, 7 jul. 2022. <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics12071651>

CHATTERJEE, Rudraprasad; GAYEN, Swagata; KUNDU, Sanchita; CHATTARAJ, Moumita; PAL, Mousumi; DAS, Sanjeet. A unique case of clear cell variant of calcifying epithelial odontogenic tumor involving the maxilla. **Dental Research Journal**. p. 293, 2017. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/1735-3327.211623>.

CHEN, Ching-Yi; WU, Chung-Wei; WANG, Wen-Chen; LIN, Li-Min; CHEN, Yuk-Kwan. Clear-cell variant of calcifying epithelial odontogenic tumor (Pindborg tumor) in the mandible. **International Journal Of Oral Science**, p. 115-119, 24 maio 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/ijos.2013.29>

CHEN, Yan; WANG, Ting-Ting; GAO, Yan; LI, Tie-Jun. A clinicopathologic study on calcifying epithelial odontogenic tumor: with special reference to langerhans cell variant. **Diagnostic Pathology**, p. 200-250, 20 fev. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1746-1596-9-37>

CHEN, Yang-Che Wu Yi-Ping Wang Yi-Ching Liu Hsin-Ming. Langerhans cells in the lining epithelium of unicystic ameloblastoma. **Journal Of Dental Sciences**, 2014 doi: 10.1016/j.jds.2013.11.001ds.2013.11.001

CHIANG, Chien-Ta; HU, Kwang-Yu; TSAI, Chien-Chen. Central granular cell odontogenic tumor: the first reported case in oriental people and literature review. **Journal of The Formosan Medical Association**, p. 321-325, maio 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2012.04.011>

CHRCANOVIC, Bruno Ramos; GOMEZ, Ricardo Santiago. Calcifying epithelial odontogenic tumor: an updated analysis of 339 cases reported in the literature. **Journal Of Cranio-Maxillofacial Surgery**, p. 1117-1123, ago. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2017.05.007>.

CRIVELINI, Marcelo Macedo; FELIPINI, Renata Callestini; MIYAHARA, Glauco Issamu; SOUSA, Suzana Cantanhede Orsini Machado de. Expression of odontogenic ameloblast-associated protein, amelotin, ameloblastin, and amelogenin in odontogenic tumors: immunohistochemical analysis and pathogenetic considerations. **Journal Of Oral Pathology & Medicine**, p. 272-280, 21 set. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0714.2011.01079.x>

EVERSOLE, Lewis R... Odontogenic Fibroma, Including Amyloid and Ossifying Variants. **Head And Neck Pathology**, p. 335-343, 13 jul. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12105-011-0279-6>.

FRANKLIN, C.D.; PINDBORG, J.J... The calcifying epithelial odontogenic tumor. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, p. 753-765, dez. 1976. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0030-4220\(76\)90098-0](http://dx.doi.org/10.1016/0030-4220(76)90098-0).

FUJIMOTO, Yoko; TEDDER, Thomas F.. CD83: a regulatory molecule of the immune system with great potential for therapeutic application. **Journal Of Medical And Dental Sciences**, p. 85-91, 2006. Tokyo Medical and Dental University (TMDU). <http://dx.doi.org/10.11480/jmds.530201>.

GARDNER, David G... The central odontogenic fibroma: an attempt at clarification. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, p. 425-432, nov. 1980. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0030-4220\(80\)80011-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0030-4220(80)80011-9).

GATTI, Evelina; VELLECA, Mark A.; BIEDERMANN, Barbara C.; MA, Weilie; UNTERNAEHRER, Juli; EBERSOLD, Melanie W.; MEDZHITOV, Ruslan; POBER, Jordan S.; MELLMAN, Ira. Large-Scale Culture and Selective Maturation of Human Langerhans Cells from Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Mobilized CD34+Progenitors. **The Journal Of Immunology**, p. 3600-3607, 1 abr. 2000. The American Association of Immunologists. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.164.7.3600>.

GATTI, Evelina; VELLECA, Mark A.; BIEDERMANN, Barbara C.; MA, Weilie; UNTERNAEHRER, Juli; EBERSOLD, Melanie W.; MEDZHITOV, Ruslan; POBER, Jordan S.; MELLMAN, Ira. Large-Scale Culture and Selective Maturation of Human Langerhans Cells from Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Mobilized CD34+ Progenitors. **The Journal Of Immunology**, p. 3600-3607, 1 abr. 2000. The American Association of Immunologists. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.164.7.3600>.

GUNDLACH, Karsten K. H.. Odontogene Tumoren. **Mund-, Kiefer- Und Gesichtschirurgie**, p. 187-195, maio 2000. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/pl00014540>.

HAFIAN, H.; MAUPRIVEZ, C.; FURON, V.; PLUOT, M.; LEFEVRE, B.. Tumeur de Pindborg: à propos d'une forme peu différenciée et sans calcification. **Revue de Stomatologie Et de Chirurgie Maxillo-Faciale**, p. 227-230, set. 2004. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0035-1768\(04\)72313-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0035-1768(04)72313-x).

ISHIGAMI, Sumiya; NATSUGOE, Shoji; TOKUDA, Koki; NAKAJO, Akihiro; XIANGMING, Che; IWASHIGE, Hirohumi; ARIDOME, Kuniaki; HOKITA, Shuichi; AIKOU, Takashi. Clinical impact of intratumoral natural killer cell and dendritic cell infiltration in gastric cancer. **Cancer Letters**, p. 103-108, out. 2000. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3835\(00\)00542-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3835(00)00542-5).

KAUZMAN, Adel; TABET, Jean-Claude; STIHARU, Tudor-Ioan. Hyalinizing clear cell carcinoma: a case report and review of the literature. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral**

Pathology, Oral Radiology, And Endodontology, p. 26-34, jul. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.02.041>.

KINDT, Nadège; DESCAMPS, Géraldine; SEMINERIO, Imelda; BELLIER, Justine; LECHIEN, Jérôme R.; POTTIER, Charles; LARSIMONT, Denis; JOURNÉ, Fabrice; DELVENNE, Philippe; SAUSSEZ, Sven. Langerhans cell number is a strong and independent prognostic factor for head and neck squamous cell carcinomas. **Oral Oncology**, [S.L.], p. 1-10, nov. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.08.016>

LASSER, Abraham. The mononuclear phagocytic system: a review. **Human Pathology**, p. 108-126, fev. 1983. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0046-8177\(83\)80239-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0046-8177(83)80239-1).

LEE W, MYUNG NH, KIM CH. Calcifying epithelial odontogenic tumor: report of three cases with immunohistochemical study. **Int J Clin Exp Pathol**. 2016;9(5):5733–9.

LIN, Hung-Pin; KUO, Ying-Shiung; WU, Yang-Che; WANG, Yi-Ping; CHANG, Julia Yu-Fong; CHIANG, Chun-Pin. Non-calcifying and Langerhans cell-rich variant of calcifying epithelial odontogenic tumor. **Journal Of Dental Sciencesb**, p. 117-122, jun. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jds.2016.02.001>.

MCCLOY, Ryan; BACAJ, Patrick; BOUQUOT, Jerry E.; QARI, Hiba. Thirteen Synchronous Multifocal Calcifying Epithelial Odontogenic Tumors (CEOT): case report and review of the literature. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, p. 2078-2085, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2021.05.010>.

MENDENHALL, William M.; WERNING, John W.; FERNANDES, Rui; MALYAPA, Robert S.; MENDENHALL, Nancy P.. Ameloblastoma. **American Journal Of Clinical Oncology**, p. 645-648, dez. 2007. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/coc.0b013e3181573e59>.

MILMAN, Tatyana; YING, Gui-Shuang; PAN, Wei; LIVOLSI, Virginia. Ameloblastoma: 25 year experience at a single institution. **Head And Neck Pathology**, p. 513-520, 7 jun. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12105-016-0734-5>.

MOTTA, Ana Carolina Fragoso; FILIPPIN, Matheus Sangalli; AZENHA, Marcelo Rodrigues; MONTEIRO, Solange Aparecida Caldeira; SANTOS, Christiano de Oliveira; ALMEIDA, Luciana Yamamoto de; LEÓN, Jorge Esquiche. Amyloid/Dendritic Cell

Associated Central Odontogenic Fibroma. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology And Oral Radiology**, p. 77-250, ago. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2015.02.340>

MUNTEANU, Cristina; PIRICI, Daniel; STEPAN, Alex Emilian; CAMEN, Adrian; MARGARITESCU, Claudiu. Maxillary calcifying epithelial odontogenic tumor with sinus and buccal vestibule extension: a case report and immunohistochemical study. **Diagnostic Pathology** p. 1-9, 21 nov. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13000-016-0582-3>.

NEVILLE BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. Oral and maxillofacial pathology. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2016. pp. 666–8, 676–8. 27

PHILIPSEN, H.P; REICHART, P.A. Calcifying epithelial odontogenic tumour: biological profile based on 181 cases from the literature. **Oral Oncology**, p. 17-26, jan. 2000. [http://dx.doi.org/10.1016/s1368-8375\(99\)00061-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1368-8375(99)00061-5).

PINDBORG JJ. Calcifying epithelial odontogenic tumors. **Acta Pathol Microbiol Scand** 1955;111(suppl):71-86.

PINDBORG JJ, VEDTOFTE P, REIBEL J, PRAETORIUS F. The calcifying epithelial odontogenic tumor. A review of recent literature and report of a case. **APMIS Suppl.** 1991; 23:152-7. PMID: 1883639.

RANGASWAMY, Shruthi; BADRASHETTY, Dinesh; BELGODE, Niranjan. Clear cell variant of calcifying epithelial odontogenic tumor of maxilla: report of a rare case. **Journal Of Oral And Maxillofacial Pathology**, p. 479, 2013. <http://dx.doi.org/10.4103/0973-029x.125228>.

RIOUX-FORKER, Dana; DEZIEL, Allyson C.; WILLIAMS, Larry S.; MUZAFFAR, Arshad R... Odontogenic Cysts and Tumors. **Annals Of Plastic Surgery**, p. 469-477, abr. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/sap.0000000000001738>.

ROSSI, Marco; YOUNG, James W... Human Dendritic Cells: potent antigen-presenting cells at the crossroads of innate and adaptive immunity. **The Journal Of Immunology**, p. 1373-1381, 20 Jul. 2005. The American Association of Immunologists. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.175.3.1373>.

RUDDOCKS, Lauren A.; FITZPATRICK, Sarah G.; BHATTACHARYYA, Indraneel; COHEN, Donald M.; ISLAM, Mohammed N... Calcifying epithelial odontogenic tumor: a case series spanning 25 years and review of literature. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, p. 684–693, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2021.01.007>

SAGEBIEL, Richard W.; REED, Thomas H... SERIAL RECONSTRUCTION OF THE CHARACTERISTIC GRANULE OF THE LANGERHANS CELL. **Journal Of Cell Biology**, p. 595-602, 1 mar. 1968. Rockefeller University Press. <http://dx.doi.org/10.1083/jcb.36.3.595>.

SANTOSH, Neetha; MCNAMARA, Kristin K.; KALMAR, John R.; IWENOFU, O. Hans. Non-calcifying Langerhans Cell-Rich Variant of Calcifying Epithelial Odontogenic Tumor: a distinct entity with predilection for anterior maxilla. **Head And Neck Pathology**, p. 718-721, 14 ago. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12105-018-0958-7>.

SHELLEY, Walter B.; JUHLIN, Lennart. Langerhans cells form a reticuloepithelial trap for external contact antigens. **Nature**, p. 46-47, maio 1976. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/261046a0>.

SHINZATO, Masanori; SHAMOTO, Mikihiro; HOSOKAWA, Satoru; KANEKO, Chiyuki; OSADA, Akido; SHIMIZU, Miyuki; YOSHIDA, Asako. Differentiation of Langerhans Cells from Interdigitating Cells Using CD1a and S-100 Protein Antibodies. **Biotechnic & Histochemistry**, p. 114-118, jan. 1995. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/10520299509108327>.

SHORTMAN, Ken; NAIK, Shalin H.. Steady-state and inflammatory dendritic-cell development. **Nature Reviews Immunology**, p. 19-30, 15 dez. 2006. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nri1996>.

TSENG, Chih-Huang; LU, Pei-Hsuan; WANG, Yi-Ping; CHIANG, Chun-Pin; CHENG, Yi-Shing Lisa; CHANG, Julia Yu Fong. Non-calcifying Langerhans Cell Rich Variant of Calcifying Epithelial Odontogenic Tumor and Amyloid Rich Variant of Central Odontogenic Fibroma: a unique entity or a spectrum?. **Frontiers In Oral Health**, p. 200-250, 25 out. 2021. Semanal. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/froh.2021.767201>.

TSENG, Chih-Huang; WANG, Yi-Ping; LEE, Jang-Jaer; CHANG, Julia Yu Fong. Noncalcifying variant of calcifying epithelial odontogenic tumor with Langerhans cells. **Journal Of The Formosan Medical Association**, p. 781-782, ago. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2015.04.004>

WANG, Y.-P.; LEE, J.-J.; WANG, J.-T.; LIU, B.-Y.; YU, C.-H.; KUO, R.-C.; CHIANG, C.-P.. Non-calcifying variant of calcifying epithelial odontogenic tumor with

Langerhans cells. **Journal Of Oral Pathology & Medicine**, p. 436-439, 20 abr. 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00533.x>.

WANG, Li; WANG, Shuozhi; CHEN, Xinming. Langerhans cells containing calcifying epithelial odontogenic tumour: report of two cases and review of the literature. **Oral Oncology Extra**, p. 144-146, abr. 2006. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ooe.2005.10.006>.

WU, Yang-Che; WANG, Yi-Ping; CHANG, Julia Yu-Fong; CHIANG, Chun-Pin. Langerhans cells in the lining epithelia of odontogenic cysts. **Journal Of The Formosan Medical Association**, p. 725-727, nov. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2013.07.013>.

WU, Yang-Che; WANG, Yi-Ping; CHANG, Julia Yu-Fong; CHEN, Hsin-Ming; SUN, Andy; CHIANG, Chun-Pin. Langerhans cells in odontogenic epithelia of odontogenic fibromas. **Journal Of The Formosan Medical Association**, p. 756-760, dez. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2013.11.002>.

YILMAZ, Taner; GEDIKOGLU, Gökhan; ÇELİK, Arzu; ÖNERCI, Metin; TURAN, Ergin. Prognostic significance of Langerhans cell infiltration in cancer of the larynx. **Otolaryngology–Head And Neck Surgery**, p. 309-316, fev. 2005. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2004.04.018>.

ZHOU, Chuan-Xiang; LI, Tie-Jun. A clinicopathologic study on central odontogenic fibroma: with special reference to amyloid variant. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology And Oral Radiology**, p. 513-520, dez. 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2018.08.019>.

ANEXO 1 – ATA DE DEFESA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE ODONTOLOGIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE ODONTOLOGIA

ATA DE APRESENTAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos sete dias do mês de outubro de 2023, às 14 horas, em sessão pública, no Auditório da Graduação do Centro de Ciências da UFSC, na presença da Banca Examinadora presidida pelo Professor Rogério de Oliveira Gondak e pelos examinadores:

1 – Dra. Nicole Lonni;

2 – Dra. Karin Tomazelli,

a aluna Morgana Callai Cruz apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação intitulado: "Infiltração de células dendríticas no tumor odontogênico epitelial calcificante: caracterização microscópica e relevância clínica" como requisito curricular indispensável à aprovação na Disciplina de Defesa do TCC e a integralização do Curso de Graduação em Odontologia. A Banca Examinadora, após reunião em sessão reservada, deliberou e decidiu pela APROVAÇÃO do referido Trabalho de Conclusão do Curso, divulgando o resultado formalmente a aluna e aos demais presentes, e eu, na qualidade de presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais componentes da Banca Examinadora e pelo aluno orientando.



Documento assinado digitalmente
Rogério de Oliveira Gondak
Data: 07/11/2023 16:29:54-0300
CPF: ***.521.929-**-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Presidente da Banca Examinadora



Documento assinado digitalmente
Nicole Lonni Nascimento
Data: 07/11/2023 16:37:54-0300
CPF: ***.695.629-**-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Examinador 1



Documento assinado digitalmente
Karin Berria Tomazelli
Data: 07/11/2023 18:22:44-0300
CPF: ***.732.069-**-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Examinador 2



Documento assinado digitalmente
Morgana Callai Cruz
Data: 08/11/2023 20:48:59-0300
CPF: ***.021.049-**-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Aluno

ANEXO 2 – NORMAS DA REVISTA



Information for Authors

Updated November 2021. This update includes several changes to required forms, including the Copyright Release and Authorship Statement and procedures for submitting documentation of patient consent for publication.

General Dentistry welcomes the submission of original clinical manuscripts that have not been published in the past and are not under publication consideration, accepted for publication, or pending publication elsewhere.

General Dentistry is peer reviewed; the review process may take **up to 4 months**. To ensure that your manuscript moves through the review process as quickly as possible, please follow the steps outlined below when preparing your submission.

Manuscripts and corresponding materials should be submitted to mc04.manuscriptcentral.com/gendent.

If you have questions about the submission requirements described below, please email us at generaldentistry@agd.org.

A Manuscript Submission Checklist is available [here](#) to guide you through the process.

Scope of General Dentistry

With a readership of more than 35,000 dentists, *General Dentistry* seeks to publish technique papers, case reports, literature reviews, and original research containing insights and information that are applicable to everyday practice. The journal content mirrors the scope of general dental practice, covering topics ranging from anesthesiology to dental materials, esthetics to oral medicine, implants to prosthodontics and beyond.

Technique papers...

Should be clear, concise, and thorough descriptions of a clinical or laboratory procedure and cite references that recognize contributions of others or clarify information. Manuscripts that feature information about specialized or improved techniques or treatments should be supported by the documented experience but need not relate specifically to individual cases.

Case reports...

Should demonstrate a comprehensive treatment plan and indicate why one course of action was chosen in lieu of others. The manuscript should document and illustrate results and include general practice applications.

Literature reviews...

Should explain why the topic is relevant to the practice of general dentistry, describe the literature search process, synthesize the information found, and provide a critical analysis of the quantity and quality of the available evidence related to the subject under discussion. *General Dentistry* accepts submission of systematic literature reviews. *General Dentistry* does not accept submission of meta-analyses. Manuscripts of meta-analytic studies will be unsubmitted from the system.

Research reports and clinical or laboratory investigations...

Should reflect a practical application to general dentistry and the etiology, diagnosis, treatment, or prevention of disease or abnormalities. The manuscript should document the purpose, methods, controls, and results of the investigation and include a discussion of relevant literature.

Preparing your manuscript

Every manuscript must offer unique ideas presented in the author's own words. Unattributed use of phrases and sentences from previously published works (including works by the author[s] of the submission) constitutes plagiarism and is grounds for immediate rejection of a manuscript. Verbatim copying of other authors' words is plagiarism, even if the source is cited as a reference. Changing a few words in a direct quote is not sufficient to avoid plagiarism. Direct quotes from other sources must be enclosed in quotation marks. Upon submission to *General Dentistry*, manuscripts may be screened with iThenticate plagiarism detection software. If plagiarism is detected after an article has been accepted, acceptance will be withdrawn.

All manuscripts must be written in English and prepared as Microsoft Word documents. Manuscripts prepared in incompatible word processing software will not be reviewed. Manuscript pages should have 1-inch margins and must be numbered consecutively throughout the document. Manuscripts should be approximately 10 double-spaced pages (roughly 3000 words), not including the cover page and figure captions. Manuscripts and corresponding materials should be submitted to mc04.manuscriptcentral.com/gendent.

Each manuscript submission should contain the following:

- Copyright Release and Authorship Statement
- Permission to reprint copyrighted materials, if applicable
- Author Declaration of Patient Consent, if applicable
- Academic thesis disclosure, if applicable
- Conflict of interest disclosure, if applicable
- Cover page file (including Acknowledgments, if applicable)
- Abstract file
- Article file (body of text and references)
- Graphics files, if applicable
- Figure captions file, if applicable

Please only include author names or identifying information on the cover page. All other manuscript elements must be anonymized.

A Manuscript Submission Checklist is available [here](#) to guide you through the process.

Copyright Release and Authorship Statement

Articles that have been published previously or submitted or accepted for publication elsewhere are not eligible for submission. All manuscripts must be accompanied by a Copyright Release and Authorship Statement that lists and is signed by all authors. **No authors can be added after submission.** Please note that bylines published in *General Dentistry* do not identify the corresponding or lead authors. The Copyright Release and Authorship Statement is available [here](#).

Permission to reprint copyrighted materials, if applicable

If an original manuscript contains materials (including tables, photographs, charts, and radiographs) that have been published previously, the submission must include written permission from the copyright holder, even if the material is presented in adapted form. The permission to reprint must allow reuse of the material in both printed and electronic forms.

Author Declaration of Patient Consent, if applicable

If manuscripts contain any information or images that may identify an individual patient, the corresponding author must sign and submit an Author Declaration of Patient Consent form to confirm that they have received written consent from the patient or patient's guardian.

Do not submit the consent form signed by the patient unless requested by *General Dentistry*.

The Author Declaration of Patient Consent states: (1) the patient has provided written, informed consent for both print and electronic distribution of the potentially identifying content; (2) the consent complies with the privacy laws of the authors' locale; (3) the authors will retain the signed consent for a minimum of 7 years; and (4) the consent form will be made available to *General Dentistry* upon request. The Author Declaration of Patient Consent is available [here](#).

If the patient's permission has not already been obtained, please download the *General Dentistry Patient Release form* and ask the patient to sign it. Again, **do not submit** the release form signed by the patient; instead, submit the Author Declaration of Patient Consent as described.

Academic thesis disclosure, if applicable

Articles that are based entirely or in part on academic theses or papers are eligible for submission, provided that (1) the thesis has been approved by the educational institution; (2) the material has not been published previously or submitted for publication in other scholarly journals, books, or monographs; (3) all coauthors of the thesis agree to publication; and (4) the submitted article falls within stated word count limits. The existence of the thesis, along with the thesis URL, must be disclosed upon submission of the manuscript. **Failure to disclose that an article is based on a thesis may be grounds for rejection.** This disclosure should be made directly in the field provided by ScholarOne; please do not upload a separate document.

Conflict of interest disclosure, if applicable

Authors are required to disclose any financial, economic, commercial, or professional conflicts of interest related to topics presented in the manuscript. Conflicts of interest include, but are not limited to, financial support, honoraria, provision of materials and equipment, and other forms of funding. This disclosure should be made directly in the field provided by ScholarOne; please do not upload a separate document.

If a manuscript could be perceived to have commercial overtones (for example, a study comparing various products), authors who do not have financial, economic, commercial, or professional conflicts of interest should include a disclaimer to that effect.

Cover page file

Each manuscript submission should include a cover page file that is separate from the manuscript file. The cover page must contain the title of the article, and names, academic degrees, and current professional affiliations of all authors. It may also include acknowledgments, if applicable. Previous affiliations should not be listed unless the research in the manuscript was carried out at that institution. For authors in private practice, affiliation should include city and state or country of practice. For institutionally affiliated authors, affiliation should include department (if any), institution name, city, and state or country. All authors should be listed on the cover page. **No authors can be added after submission.**

The cover page should also identify the corresponding author and list that author's email address and complete mailing address.

INTERNATIONAL AUTHORS: The agd.org email domain is frequently blocked by internet service providers outside the United States and Canada (particularly university servers). To ensure timely and effective communication, we request that authors with such email addresses create an address from providers such as gmail.com or yahoo.com.

Article file

- **Abstract:** The abstract should be no more than 250 words and must contain the article's objective and/or background, design and methods, primary results, and principal conclusions. The abstract should include the stated hypothesis, if any. The abstract should not cite references or include proprietary or manufacturers' names. The abstract page can contain up to 5 keywords, listed in alphabetical order.
- **Body of text:** The body of the article should follow this basic order: Introduction, Methods, Results, Discussion, and Conclusion. The headings may vary in technique papers, case reports, and literature reviews. Manuscripts should be a minimum of 1500 words and a maximum of 6000 words. Not including the cover page and captions, a length of approximately 3000 words is typical.
- **References:**
 - » Literature must be cited in the text accurately and numerically, and the sources should be numbered in order of first appearance in the text. The reference list should be provided at the end of the article file (not as footnotes at the bottom of the page).
 - » References should be up to date and reflect the current literature. As a rule, the majority of references should be no more than 10 years old, unless used in a historical context.
 - » Self-citations should not exceed 10% of the manuscript's total references. This includes any coauthored articles in the reference list. Excessive self-citation may be grounds for rejection.
 - » A broad, thoughtful review of the literature is critical to the value of an article. The reference list should not consist mainly of reports from one researcher or group of researchers. In general, no single researcher should be cited in more than 20% of references.

- » *General Dentistry* follows the most recent edition of the *American Medical Association (AMA) Manual of Style* for references. For more information and examples, please see the *AMA Manual of Style*, 11th edition.
 - Sample journal reference:
Redmond EB. Shear bond strength of next-generation resin cements. *Gen Dent.* 2020;68(2):94-105.
 - Sample reference for an online-only journal article:
Lechien JR, Descamps G, Seminerio I, et al. HPV involvement in the tumor microenvironment and immune treatment in head and neck squamous cell carcinomas. *Cancers (Basel).* 2020;12(5):1060. doi:10.3390/cancers12051060
 - Sample book reference:
Park NI, Kerr M. Terminology in implant dentistry. In: Resnik RR, ed. *Misch's Contemporary Implant Dentistry*. 4th ed. Elsevier; 2021:20-47.
- Product mentions: At the first mention of a brand name of a product, list the name of the manufacturer in parentheses. It is not necessary to list the manufacturer's location.

Graphics files, if applicable

A total of 10 tables and graphics (including photographs, radiographs, and charts) may be submitted. *General Dentistry* reserves the right to remove tables and graphics from the article during editing, as dictated by space considerations.

Figures should be uploaded as individual, high-resolution image files (TIFF, JPEG, Postscript, or EPS formats). They should not be embedded in the article file or submitted as a group in a single PDF or Microsoft Word document. Images should not include any numbering or identification on the actual photo, with the exception of arrows or abbreviations that further define what is being shown in the image. Unlabeled electronic versions of the images must be made available upon request.

Each figure should be numbered consecutively (Fig 1, Fig 2, etc) according to the order in which they are cited in the text. For photomicrographs, the stain used must be specified in the caption, and original magnification must be indicated unless a scale bar is included within the image. In the case of compound figures, each lettered element of the image is counted separately and must be uploaded as an individual file. For example, 3 separate files must be uploaded if the manuscript includes a Fig 1A, Fig 1B, and Fig 1C.

If a photograph shows a patient's full face or other easily identifiable features, written permission from the patient is required for publication. Permission must cover print and digital media. See **Author Declaration of Patient Consent** above. If such permission cannot be obtained, the photographs will be cropped to prevent identification or deleted from the article.

Tables and charts must also be numbered consecutively according to the order in which they are cited in the text. They must be organized logically, include titles (and footnotes, when needed), and clarify or add to data presented, rather than simply repeat material in the text.

Tables should be provided in a single Microsoft Word document and not as graphic files.

Data points for charts (graphs) should be specified if the information is not included elsewhere in the text, so that the charts can be accurately reproduced by our graphic designers. For example, if a bar chart shows means and standard deviations, the exact numerical value of each mean and standard deviation should be provided (eg, in a table that will not be published). Do not provide all raw data.

Figure captions file, if applicable

The caption list must include captions for every graphic (including figures and charts). Each caption should be limited to approximately 20 words. The captions list must be submitted as a single Microsoft Word document.

Submitting your manuscript

Manuscripts and corresponding materials should be submitted to [mc04.manuscriptcentral.com/gendent](https://mc.manuscriptcentral.com/gendent).

Please note that if any required materials are missing, the review process will be delayed until all materials are received.

Rejected manuscripts

In the event that your manuscript is rejected, we return the copyright to you so that you may consider submitting the manuscript to another journal.

