

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Odontologia
Programa de Pós-graduação em Odontologia

Felipe da Mata Camargos

MELANOACANTOMA ORAL:
ESTUDO CLINICOPATOLÓGICO E IMUNOISTOQUÍMICO

Belo Horizonte
2023

Felipe da Mata Camargos

**MELANOACANTOMA ORAL:
*ESTUDO CLÍNICOPATOLÓGICO E IMUNOISTOQUÍMICO***

Dissertação apresentada ao Colegiado de Pós- Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Odontologia – área de concentração em estomatologia

Orientadora: Prof.^a Dr^a. Patrícia Carlos Caldeira

Belo Horizonte
2023

Ficha Catalográfica

C173m Camargos, Felipe da Mata.
2023 Melanoacantoma oral: estudo clínicopatológico e
T imunoistoquímico / Felipe da Mata Camargos. -- 2023.
36 f. : il.
Orientadora: Patrícia Carlos Caldeira.
Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia.
1. Mucosa bucal. 2. Melanócitos. 3. Transtornos da pigmentação. I. Caldeira, Patrícia Carlos. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Odontologia. III. Título.

BLACK - D047



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

MELANOACANTOMA ORAL: ESTUDO CLÍNICOPATOLÓGICO E IMUNOISTOQUÍMICO

FELIPE DA MATA CAMARGOS

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ODONTOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em ODONTOLOGIA, área de concentração ESTOMATOLOGIA.

Aprovada em 22 de agosto de 2023, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Patrícia Carlos Caldeira - Orientadora
Faculdade de Odontologia da UFMG

Profa. Vanessa de Fátima Bernardes
Instituto de Ciências Biológicas da UFMG

Prof. Cassiano Francisco Weege Nonaka
UEPB

Belo Horizonte, 22 de agosto de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Patricia Carlos Caldeira, Professora do Magistério Superior**, em 22/08/2023, às 16:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vanessa de Fatima Bernardes, Professora do Magistério Superior**, em 22/08/2023, às 16:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cassiano Francisco Weege Nonaka, Usuário Externo**, em 22/08/2023, às 16:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2482734** e o código CRC **F342348B**.

Dedico inteiramente este trabalho à minha querida esposa Marina, cuja presença foi essencial para conclusão deste projeto. Grato pelo apoio incondicional e compreensão com as minhas horas de ausência. Te amo!

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente aos meus pais, por me ensinarem o valor de uma boa educação e terem feito de tudo para proporcioná-la a mim. Graças a eles, sei que hoje sou mais do que capaz de andar com minhas próprias pernas. Essa é realmente a melhor herança que poderiam ter me dado.

À minha esposa Marina, por me apoiar sempre em minhas decisões, abrir mão dos fins de semana de lazer para estudar comigo, por ser meu porto seguro nos momentos de dificuldade e encher meu coração de amor e carinho.

Ao meu sogro e minha sogra, por tanta compreensão, amizade, apoio e ajuda.

Aos professores que tanto nos ensinaram durante o curso.

À minha orientadora Patrícia, pelo profissionalismo exemplar, pelo incentivo e confiança desde o início desta jornada, pela persistência e paciência comigo perante as dificuldades. Além de contribuir dividindo conhecimentos e idéias, foi capaz de compreender o quanto essa etapa pode ser conturbada na vida de um aluno, conduzindo o processo com extrema tranquilidade.

Aos professores, funcionários e equipe dos laboratórios de patologia da *Universidade Federal de Minas Gerais, Universidade Federal de Goiás, Universidade Estadual da Paraíba, Universidade Federal de Pelotas* e as alunas Adriana e Thalita que tornaram possível a realização deste trabalho .

Agradeço a Deus, por sempre abençoar meus caminhos, e colocar pessoas tão iluminadas em minha vida.

“A viagem não acaba nunca. Só os viajantes acabam. E mesmo estes podem prolongar-se em memória, em lembrança, em narrativa. Quando o visitante sentou na areia da praia e disse: ‘Não há mais o que ver’, sabia que não era assim. O fim de uma viagem é apenas o começo de outra. É preciso ver o que não foi visto, ver outra vez o que se viu já, ver na primavera o que se viu no verão, ver de dia o que se viu de noite, com o sol onde primeiramente a chuva caía, ver a seara verde, o fruto maduro, a pedra que mudou de lugar, a sombra que aqui não estava. É preciso voltar aos passos que foram dados, para repetir e para traçar caminhos novos ao lado deles. É preciso recomeçar a viagem. Sempre. O viajante volta já.”

José Saramago (in Viagem a Portugal, p. 387)

RESUMO

O melanoacantoma oral é uma lesão pigmentada benigna, rara, de coloração marrom-preta, que se distingue pelo aparecimento súbito e crescimento rápido. Sua etiologia ainda não foi bem determinada, mas é sugerido na literatura que possa estar associada a processos reacionais. O objetivo do presente estudo é apresentar uma série de casos de melanoacantoma oral, explorando suas características clínicas, histopatológicas e imunoistoquímicas. Neste estudo foram recuperados nove casos de melanoacantoma oral diagnosticadas em quatro serviços de Patologia Oral no Brasil, entre 1956 a 2022. Os dados clínicos foram coletados dos prontuários de biópsia e as lâminas de hematoxilina-eosina foram revisadas para análise histopatológica. A Imuno-histoquímica para TRP2, CD3 e CD20 foi realizada. A média de idade encontrada foi de 47,1 anos ($\pm 19,0$), com relação mulher/homem de 2:1. O tamanho médio da lesão foi de 11,0 mm ($\pm 9,3$). A apresentação clínica foi predominantemente de lesões maculares (77,8%), com coloração marrom ou preta (77,8%). Múltiplos locais foram acometidos em 3 casos, seguidos por lábio inferior e palato mole (2 cada). O tempo de evolução variou de 1 a 96 meses. As lesões comumente mostraram acantose epitelial (66,7%), espongirose (55,6%) e exocitose (77,8%). A melanina foi detectada na lâmina própria de 8 casos. Sete casos apresentaram infiltrado inflamatório na lâmina própria, dos quais todos apresentaram linfócitos. Os plasmócitos foram visualizadas em 4 casos, enquanto eosinófilos, neutrófilos e mastócitos foram raramente observados. As células CD3 positivas predominam sobre as células CD20 positivas em cinco dos sete casos que apresentaram inflamação. Melanócitos positivos para TRP2 foram identificados na camada basal e espinhosa de todos os casos e na camada superficial de três casos. Conclui-se que o melanoacantoma oral ocorre principalmente em pacientes do sexo feminino, podendo acometer uma ampla faixa etária. As lesões geralmente surgem como máculas marrons/pretas, sendo os lábios o local mais comum. Linfócitos T e melanócitos positivos para TRP2 foram consistentemente encontrados e devem participar da patogênese do melanoacantoma oral.

Palavras chave: mucosa bucal; melanócitos; transtornos da pigmentação.

ABSTRACT

Oral Melanoacanthoma: Clinical, histopathological, and Immunohistochemical Analysis of a Case Series

Oral melanoacanthoma is a rare, benign, black-brown pigmented lesion, characterized by its sudden appearance and rapid growth. The pathogenesis of oral melanoacanthoma remains uncertain, but most authors suggest a reactive process. The aim of the present study is to present a case series of oral melanoacanthoma, exploring its clinical, histopathological, and immunohistochemical features. Nine cases of oral melanoacanthoma were retrieved. Clinical data were collected from biopsy charts. Hematoxylin-eosin slides were reviewed for histopathological analysis. Immunohistochemistry for TRP2, CD3, and CD20 was done. The mean age was 47.1 years (\pm 19.0), with a female to male ratio of 2:1. Lesion mean size was 11.0 mm (\pm 9.3). Clinical presentation was mostly of macular lesions (77.8%), with brown or black coloration (77.8%). Multiple sites were affected in 3 cases, followed by lower lip and soft palate (2 each). The evolution time ranged from 1 to 96 months. Lesions commonly showed epithelial acanthosis (66.7%), spongiosis (55.6%), and exocytosis (77.8%). Melanin was detected in the lamina propria of 8 cases. Seven cases showed inflammatory infiltrate in the lamina propria, from which all showed lymphocytes. Plasma cells were visualized in 4 cases, while eosinophils, neutrophils, and mast cells were rarely seen. CD3-positive cells predominate over the CD20-positive cells in five of the seven cases that presented inflammation. TRP2 positive melanocytes were identified in the basal and spinous layer of all cases, and in the superficial layer of three cases. Oral melanoacanthoma occurs mainly in female patients, and a wide age range may be affected. Lesions usually arise as brown/black macules, and the lips are the most common site. T-lymphocytes and TRP2-positive melanocytes were consistently found and should participate in the pathogenesis of oral melanoacanthoma.

Keywords: mouth mucosa; melanocytes; pigmentation disorders.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Associação de queratinócitos e melanócitos.....	15
Figura 2- Esquema ilustrando da Melanogênese e a produção de eumelanina e feomelanina nos melanossomos dos melanócitos	17
Figura 3- Características microscópicas	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Característica clínicas do melanoacantoma oral.....	26
Tabela 2- Achados histopatológicos e imunoistoquímicos do melanoacantoma oral.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAMP	Monofosfato Cíclico de Adenosina Cíclico
MAO	Melanoacantoma Oral
MITF	Fator de Transcrição da Microftalmia
MC1R	Melanocortina-1
MEK	MAPK/ERK Quinase
PKA	Proteína Quinase A
PKC	Proteína Quinase C
TYR	Tirosinase
TRP1	Proteína 1 Relacionada à Tirosinase
TRP2	Proteína 2 Relacionada à Tirosinase
α MSH	Hormônio Alfa-Melanócito Estimulador

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISAO DE LITERATURA	14
2.1	Melanogênese.....	14
2.2	Proteína 2 relacionada a tirosinase (TRP2).....	17
2.3	Melanoacantoma oral.....	18
3	OBJETIVOS	22
3.1	Objetivo geral	22
3.2	Objetivos específicos	22
4	METODOLOGIA	23
4.1	Aspectos éticos.....	23
4.2	Desenho do estudo.....	23
4.3	Seleção da amostra.....	23
4.4	Análise clinicopatológica.....	23
4.5	Análise imunoistoquímica	24
4.6	Análise estatística.....	25
5	RESULTADOS	26
6	DISCUSSÃO	28
7	CONCLUSÃO	30
	REFERÊNCIAS	31

1 INTRODUÇÃO

O melanoacantoma oral (MAO) é uma lesão pigmentada benigna rara, caracterizada pelo aparecimento súbito e rápido crescimento radial (GOODE *et al.*, 1983; MISCHIMA *et al.*, 1960). Clinicamente, costuma ser uma lesão macular marrom-escura, que pode se apresentar como lesões solitárias ou, raramente, múltiplas (MAROCCHIO *et al.*, 2009; YAROM *et al.*, 2007). O paciente geralmente não apresenta sintomas, embora tenham sido relatado queixa de dor, queimação ou prurido (JIMENEZ *et al.*, 2021). A mucosa jugal é o local mais acometido, seguido pelos lábios, gengiva e palato (CANTUDO *et al.*, 2016). O MAO tem sido observado em uma ampla faixa etária e mostra maior prevalência em mulheres e raça negra (CANTUDO *et al.*, 2016; GOODE *et al.*, 1983; JIMENEZ *et al.*, 2021; MISCHIMA *et al.*, 1960).

A apresentação histopatológica do MAO compreende a proliferação de melanócitos dendríticos ao longo da camada basal e espinhosa do epitélio, que também apresenta acantose e espongirose (KAUZMAN *et al.*, 2004; NEVILLE *et al.*, 2016). A etiologia do MAO ainda não foi bem determinada, mas é sugerido na literatura que possa estar associada a processos reacionais como o trauma mecânico crônico (FORNATORA *et al.*, 2003; LAKSHMINARAYANAN *et al.*, 2009; YAROM *et al.*, 2007) ou irritantes químicos (CVIKL *et al.*, 2015). A presença de infiltrado inflamatório no exame histopatológico, composto principalmente por linfócitos e eosinófilos, parece corroborar com a natureza reativa do MAO (ADEB *et al.*, 2022; GOODE *et al.*, 1983; JIMENEZ *et al.*, 2021). Especula-se também um possível caráter neoplásico do MAO principalmente pelo seu surgimento súbito e crescimento rápido (MISCHIMA *et al.*, 1960). O melanoacantoma cutâneo é considerado uma neoplasia benigna, nem sempre relacionada a traumas, e classificado como uma variante da ceratose seborreica por vários autores (SCHLAPPNER *et al.*, 1978), tem características histopatológicas idênticas ao MAO, mas o aspecto clínico é geralmente de um nódulo crescente coberto por superfície irregular que pode mimetizar características do melanoma em alguns casos (AINGER *et al.*, 2017; COHEN *et al.*, 2022; CHUNG *et al.*, 2015; SCHLAPPNER *et al.*, 1978).

O diagnóstico do MAO pode ser feito com base em características clínicas e histológicas, entretanto, pode gerar dificuldades ao profissional da saúde, devido a

sua raridade e apresentação clínica variada, podendo ser, algumas vezes, indistinguível de muitas outras lesões pigmentadas orais, inclusive neoplasias malignas como o melanoma oral.

Assim, o objetivo deste estudo foi descrever as características clinicopatológicas e avaliar a expressão imunohistoquímica das proteínas TRP2, CD3 e CD20 observadas em uma série de casos do MAO diagnosticadas em quatro serviços de Patologia Oral no Brasil, entre 1956 a 2022. Desta forma, busca-se agregar mais informações sobre os aspectos clinicopatológicos e microscópicos do MAO e contribuir com outros estudos para um melhor entendimento sobre a sua etiopatogênese.

2 REVISÃO DE LITERATURA

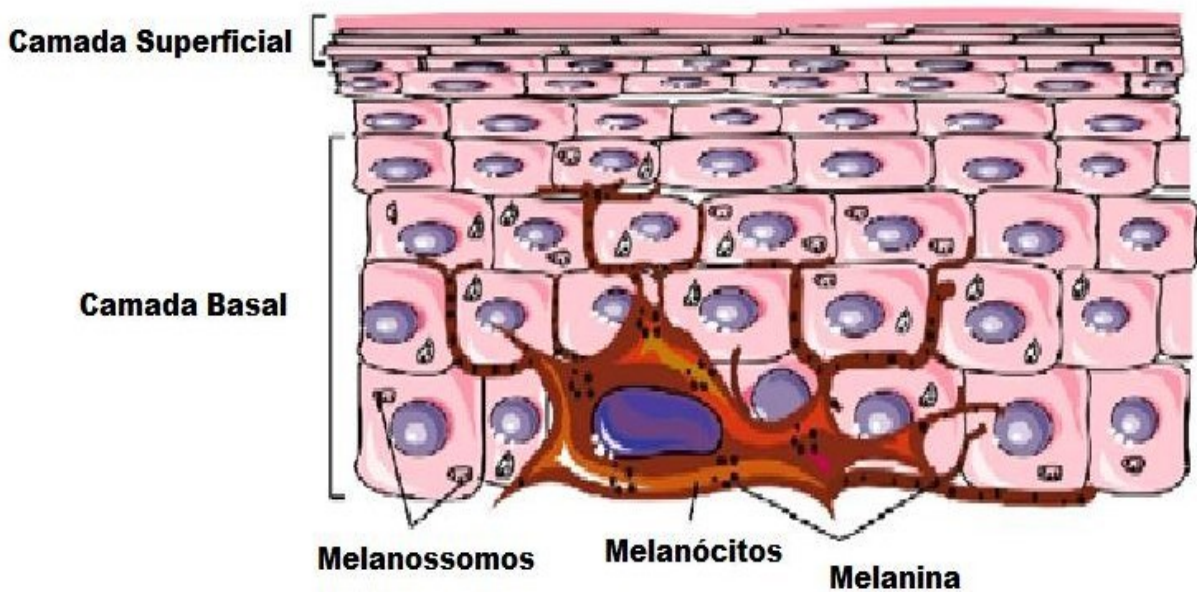
2.1 Melanogênese

Melanina é o nome genérico usado para se referir talvez aos pigmentos mais onipresentes, resistentes, heterogêneos e antigos encontrados na natureza (SOLANO F., 2014). O nome “melanina” vem do grego antigo *melanos*, que significa “escuro”, esse termo, provavelmente, foi aplicado pela primeira vez pelo químico sueco Berzelius em 1840 para denominar um pigmento escuro extraído das membranas oculares (BOROVANSKY J., 2011; D'ISCHIA *et al.*, 2013). Estruturalmente, as melaninas são um grupo de pigmentos complexos com uma estrutura relativamente diversa e indefinida. Elas foram descritas de várias maneiras nos últimos 50 anos (BOROVANSKY J., 2011; D'ISCHIA *et al.*, 2013), uma definição ampla e simples para incluir todos os tipos de melanina seria “polímero heterogêneo derivado da oxidação de fenóis e subsequente polimerização de fenóis intermediários e suas quinonas resultantes” (SOLANO F., 2014). Este importante pigmento biológico é responsável por determinar a cor da pele, cabelo e olhos. Além disso, combate ao estresse oxidativo pela eliminação de espécies reativas de oxigênio, neutraliza microrganismos e seus produtos nocivos e tem um papel crítico na fotoproteção devido à sua capacidade de absorver a radiação ultravioleta do sol (BOROVANSKY J., 2011; LIN *et al.*, 2007).

A melanogênese é o termo utilizado para descrever o complexo processo de síntese de melaninas na natureza. As principais células envolvidas neste processo são os melanócitos, que se originam na crista neural a partir de melanoblastos que migram para diferentes destinos, incluindo a camada basal da epiderme e folículos pilosos, após o fechamento do tubo neural (LIN *et al.*, 2007).

Na epiderme, os melanócitos são altamente exclusivos, pois não apenas produzem uma organela ligada à membrana contendo melanina, o melanossoma, mas também estão envolvidos na transferência dessa organela para os queratinócitos circundantes. No ser humano, cada melanócito transfere melanossomos para cerca de 30 queratinócitos circundantes, formando a unidade melanoepidérmica (FITZPATRICK *et al.*, 1963; LIN *et al.*, 2007; SEIBERG., 2001) (Figura 1).

Figura 1 - Associação de queratinócitos e melanócitos. O melanócito dendrítico está localizado na camada basal da pele e produz melanina. Os pigmentos de melanina nos melanossomos são transferidos para os queratinócitos



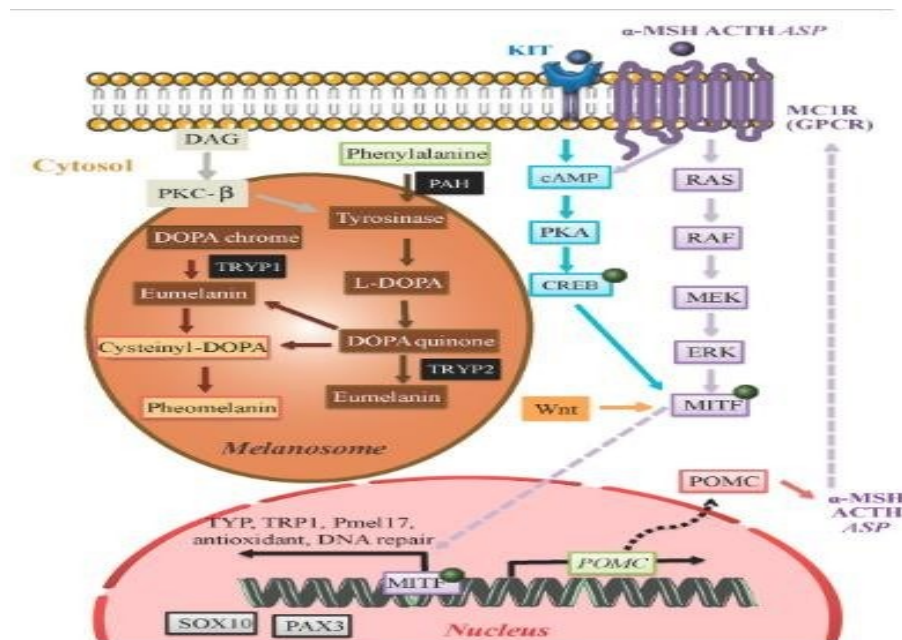
Fonte: Adaptado de "Signaling pathways in melanogenesis" (D'mello *et al.*, 2016)

Os melanossomos são organelas especializadas ligadas à membrana. Estas estruturas contêm todas as enzimas e proteínas necessárias para a biossíntese da melanina, incluindo a tirosinase (TYR), proteína relacionada à tirosinase-1 (TRP1) e proteína relacionada à tirosinase-2 (TRP2), bem como as proteínas da matriz estrutural que possibilitam a sua deposição (VILLAREAL *et al.*, 2010). A síntese do pigmento pode resultar em dois tipos quimicamente distintos de melanina, a eumelanina marrom/preta sintetizada a partir do L - dopacromo e a feomelanina vermelha/amarela cuja síntese é dependente da disponibilidade de compostos sulfidríla nos melanossomos (BOROVANSKY J., 2011; D'MELLO *et al.*, 2016; THODY *et al.*, 1991).

A produção de melanina é controlada pelo hormônio alfa-melanócito estimulador (α MSH), que se liga a receptores fisiológicos de melanocortina-1 (MC1R). Quando MC1R é estimulado por α -MSH, ocorre a ativação de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) que conduz à fosforilação de proteína quinase A (PKA), que induz a expressão de fator de Transcrição Microftalmia-associada, também conhecido por Fator de Transcrição de Tirosinase (MITF). MITF, por sua vez, impulsiona a expressão de vários genes, incluindo SOX10 e PAX3, proteína quinase C (PKC); AMP cíclico (cAMP); MAPK/ERK Quinase (MEK); e desempenha um papel-chave na expressão do gene da tirosinase (HAN *et al.*, 2012). A expressão dessas proteínas enzimáticas e estruturais específicas são de suma importância para os melanossomas amadurecerem e se tornarem competentes para produzir melanina. As enzimas TYR, TRP1 e TRP2 estão entre as enzimas críticas que afetam a quantidade e a qualidade da melanina.

A TYR tem um papel fundamental nos estágios iniciais da síntese da melanina, adicionando hidroxila a l — Tirosina para gerar l — 3,4 — dihidroxifenilalanina (l — dopa) e então oxida a l — dopa para gerar a l — dopaquinona que é polimerizada espontaneamente para gerar eumelanina. As outras enzimas TRP1 e TRP2 são semelhantes a TYR e regulam a síntese de eumelanina a partir da l — dopaquinona. Afeomelanina, por sua vez é produzida a partir de dopaquinona e cisteína. O pH dentro dos melanossomas e a disponibilidade de compostos tióis livres, podem determinar a taxa de produção de melanina e as proporções de eumelanina para feomelanina (D'MELLO *et al.*, 2016) (Figura 2).

Figura 2- Esquema ilustrando da Melanogênese e a produção de eumelanina e a feomelanina nos melanosomos dos melanócitos por uma série de reações que são catalisadas por enzimas melanogênicas específica (pr Figura 2- Esquema ilustrando da Melanogênese e a produção de eumelanina e a feomelanina nos melanosomos dos melanócitos por uma série de reações que são catalisadas por enzimas melanogênicas específica (preto)



Fonte: Adaptado de `` Signaling pathways in melanogenesis'' (D'mello *et al.*,2016).

Os tipos e quantidades de melanina produzidas pelos melanócitos são determinado geneticamente e são influenciados por uma variedade de fatores extrínsecos e intrínsecos, como alterações hormonais, inflamação, idade e exposição à luz ultravioleta (D'MELLO *et al.*, 2016). A pigmentação oral fisiológica é atribuível a variações na atividade dos melanócitos na camada de células basais do epitélio oral, sendo mais comum em pessoas de pele mais escura, independentemente de sua origem racial/étnica. Isso sugere fortemente que a pigmentação oral fisiológica é determinada por fatores genéticos associados à melanogênese (AMIR *et al.*, 1991; EISEN D., 2000; FELLER *et al.*, 2014).

2.2 Proteína 2 relacionada à tirosinase (TRP2)

Os melanosomos são organelas únicas localizadas no citoplasma dos melanócitos, que contêm enzimas-chave que regulam a produção de pigmentos, como tirosinase (TYR), proteína relacionada à tirosinase-1 (TRP-1) e proteína relacionada à tirosinase-2 (TRP-2). O TRP-2 foi identificada como dopacromo

tautomerase, que catalisa a conversão de dopacromo em ácido 5,6-dihidroxi indol2-carboxílico, sendo assim responsável por desempenhar um papel crucial na catalisação de reações produtoras de eumelanina (D'MELLO *et al.*, 2016).

O TRP-2 humano foi mapeado no cromossomo 13, sendo uma das glicoproteínas mais expressas em células melanocíticas pigmentadas humanas e no melanoma.

Em um estudo realizado por Wang *et al.* (1996) observaram o padrão de expressão de TRP-2 em linhas celulares e verificaram que 22 das 27 linhas celulares de melanoma expressam TRP-2 (WANG *et al.*, 1996).

2.3 Melanoacantoma oral

O MAO é uma lesão macular benigna, rara, de coloração marrom-preta, que se distingue pelo aparecimento súbito e crescimento rápido radial (GOODE *et al.*, 1983; MISCHIMA *et al.*, 1960). MATSUOKA *et al.* (1979) foram os primeiros pesquisadores a publicarem um caso totalmente documentado da lesão.

Em uma revisão de 773 casos de lesões pigmentadas solitárias em mucosa oral, os pesquisadores identificaram apenas 07 casos de melanoacantoma oral, representando um total de apenas 0,9% de todo o grupo melanocítico e 0,008% do número total de 89.430 biópsias avaliadas (BUCHNER *et al.*, 1991). Outros estudos observaram medias de prevalência do MAO semelhante, variando de <0,001% a 0,008%, representando 0,9% a 1,4% das lesões pigmentadas orais (ALBUQUERQUE *et al.*, 2021; FORNATORA *et al.*, 2003 ; TAVARES *et al.*, 2021).

A lesão acomete principalmente pessoas negras embora a ocorrência também tenha sido relatada em caucasianos, hispânicos e asiáticos (CANTUDO *et al.*, 2016; CARLOS *et al.*, 2007). O MAO apresenta predileção pelo sexo feminino e uma ampla faixa etária de incidência (CANTUDO *et al.*, 2016; JIMENEZ *et al.*, 2021; MISHIMA *et al.*, 1960).

Clinicamente, caracteriza-se como uma lesão macular marrom-preta, plana ou levemente elevada, com tamanho variando de poucos milímetros a vários centímetros, geralmente assintomática, podendo ainda apresentar um rápido crescimento radial e difícil distinção do melanoma. A localização mais comum do MAO é a mucosa jugal, mas também pode ser visto na mucosa labial, palato, gengiva, mucosa alveolar e orofaringe (LAKSHMINARAYAN *et al.*, 2009).

Lesões solitárias são observadas com mais frequência na mucosa jugal, ao contrário das multifocais que tendem a ocorrer principalmente no palato (YAROM *et al.*, 2007).

A patogênese do MAO permanece incerta, mas a maioria dos autores sugere um processo reativo (ADEB *et al.*, 2022; CANTUDO *et al.*, 2016) estimulado por traumas crônicos como bruxismo, mordidas nas bochechas, próteses mal ajustadas (YAROM *et al.*, 2007), cirurgias de implantes e traumas inespecíficos (GALINDO *et al.*, 2011), Irritantes químicos como derivados de petróleo, como lauril sulfato de sódio, nitrofenol, fentolftaleína, clorofenol, sulfato de fenilendiamina, cocamidopropil betaína e fluoretode amina também foram sugeridos como causas potenciais de MAO (CVIKL *et al.*, 2015), pois esses componentes são encontrados em alguns cremes dentais e enxaguatórios bucais (LAWRANCE *et al.*, 2013).

Uma revisão sistemática de 56 artigos avaliou 115 casos de MAO e concluiu que 77% dos autores encontraram uma associação com alguma etiologia reativa. (CANTUDO *et al.*, 2016).

A presença de infiltrado inflamatório no exame histopatológico, composto principalmente por linfócitos e eosinófilos, parece corroborar com a natureza reativa da MAO (JIMENEZ *et al.*, 2021). Especula-se também um possível caráter neoplásico, principalmente pelo seu surgimento súbito e crescimento rápido (MISHIMA *et al.*, 1960). O melanoacantoma cutâneo é considerado uma neoplasia benigna, nem sempre relacionada a traumas, e classificado como uma variante da ceratose seborreica (COHEN *et al.*, 2022). Tem características histopatológicas idênticas ao MAO, mas o aspecto clínico é geralmente de um nódulo crescente coberto por superfície irregular que pode mimetizar características de melanoma em alguns casos (AINGER *et al.*, 2017; COHEN *et al.*, 2022 CHUNG *et al.*, 2015; SCHLAPNER *et al.*, 1978).

O quadro histológico típico do MAO é a proliferação de melanócitos dendríticos por todo o epitélio. Os melanócitos da camada basal podem estar aumentados em número, podendo observar também áreas de acantose e espongirose no epitélio. O estroma do tecido conjuntivo adjacente pode mostrar um infiltrado de células inflamatórias crônicas (FORNATORA *et al.*, 2003; GUPTA *et al.*, 2012; LAKSHMINARAYAN *et al.*, 2009; YAROM *et al.*, 2007).

Alguns autores opinam que ao contrário dos outros lesões pigmentadas, a melanina no melanoacantoma oral é restrito principalmente aos melanócitos, sendo escasso nos queratinócitos adjacentes (TOMICH *et al.*, 1990; MAROCCHIO *et al.*,

2009).

A análise imunoistoquímica do MAO mostra presença de imunorreatividade dos melanócitos para S100, Melan-A/Mart-1, HMB45 e tirosinase (CARLOS *et al.*, 2007; LAKSHMINARAYNAN *et al.*, 2009). Contudo, uma forte reatividade a HMB45 e S100 também é observada no melanoma maligno (JAKOBIEC *et al.*, 2010; OSHIE *et al.*, 2008).

O MAO pode manifestar-se como uma lesão solitária ou multifocal, e seu diagnóstico diferencial inclui desde de lesões pigmentadas benignas ao melanoma oral raro. Diante do exposto, a correta identificação do MAO pode gerar dificuldades ao profissional da saúde, uma vez que a lesão é clinicamente indistinguível de muitas outras lesões pigmentadas orais e seu rápido crescimento radial pode mimetizar neoplasias malignas como o melanoma oral.

O diagnóstico de MAO pode ser feito com base em características histológicas e coloração especial. A técnica de impregnação com prata de Fontana-Masson pode ser usada para demonstrar melanócitos dendríticos e enfatizar a presença de melanina (ROHILLA *et al.*, 2013).

Em muitos casos a regressão clínica da lesão é observada após biópsia incisional (CANTUDO *et al.*, 2016). Se o tratamento for desejado, a lesão pode ser excisada sem necessidade de extensão das margens cirúrgicas. A crioterapia, curetagem e aplicação tópica de fluorouracil 5% são outras opções de tratamento descritas na literatura. Não há casos relatados na literatura de transformação maligna ou presença de características de atipia ou displasia (JIMENEZ *et al.*, 2021).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Descrever as características clinicopatológicas e imunoistoquímicas de uma série de casos de MAO.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar as características clinicopatológicas e microscópicas do MAO, tais como: sexo, idade, tamanho, a coloração da lesão, tempo de evolução, sintomatologia e localização, espongiose epitelial, acantose epitelial, exocitose epitelial, melanina na lâmina própria, intensidade do infiltrado inflamatório, arranjo do infiltrado inflamatório, tipo de célula inflamatória (neutrófilos, linfócitos, eosinófilos e mastócitos).
- Avaliar a expressão imunoistoquímica dos marcadores TRP2, CD3 e CD20 nas lesões de MAO.

4 METODOLOGIA

4.1 Aspectos éticos

O projeto desta pesquisa está aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE 57392522.6.0000.5149).

4.2 Desenho do estudo

Esta pesquisa consiste de um estudo transversal de uma série de casos com diagnóstico histopatológico de MAO recuperados dos arquivos de biópsia de quatro serviços de Patologia Oral no Brasil (Universidade Federal de Minas Gerais, Universidade Federal de Goiás, Universidade Estadual da Paraíba e Universidade Federal de Pelotas), entre 1956 a 2022.

4.3 Seleção da amostra

Critérios de inclusão: Foram incluídos neste estudo casos com diagnóstico histopatológico de MAO.

Critérios de exclusão: Neste estudo, foram excluídos todos os casos com ausência de tecido preservado e disponíveis para o fim proposto. Devido a raridade desta lesão, casos com dados incompletos foram mantidos para o estudo imunoistoquímico, com exceção dos casos que não continham pelo menos os dados de idade, sexo e localização da lesão.

4.4 Análise clinicopatológica e microscópica

As fichas de requisição de biópsia de cada lesão foram utilizadas como fonte de informação sobre os aspectos clínicos, tais como: sexo, idade (anos), tamanho (mm), a coloração da lesão, tempo de evolução (meses), sintomatologia e localização.

Três examinadores (P.C.C., T.S.T., A.A.S.C.) avaliaram as lâminas de hematoxilina- eosina para confirmação diagnóstica e caracterização histológica,

utilizando microscópio óptico multiobservador (Carl Zeiss Ser. No. 3321001082). O critério diagnóstico foi a presença de melanócitos dendríticos ao longo das camadas basal e espinhosa do epitélio. Acantose epitelial e espongirose eram características desejáveis, embora não imperativas.

As seguintes características histológicas foram analisadas: espongirose epitelial (presente/ausente), acantose epitelial (presente/ausente), exocitose epitelial (presente/ausente), melanina na lâmina própria (presente/ausente), intensidade do infiltrado inflamatório (ausente, escasso, moderado, intenso), arranjo do infiltrado inflamatório (difuso ou focal/superficial ou profundo), tipo de célula inflamatória (neutrófilos, linfócitos, eosinófilos e mastócitos).

4.5 Análise imunoistoquímica

A análise imunoistoquímica foi realizada para CD20 (Dako Cytomation, code M0755, clone L26, 1:200), CD3 (EasyPath, code EP-12-54216, clone EP41, ready-to-use) e TRP2 (Abcam, code ab221144, clone EPR21986, 1:2000). Os cortes teciduais foram desparafinizados, reidratados e submetidos à recuperação antigênica. Após a incubação com anticorpos primários, a detecção foi realizada com um polímero pronto para uso. O cromógeno DAB foi aplicado e os cortes foram contracorados com hematoxilina.

Os mesmos três examinadores avaliaram a coloração imunoistoquímica. O número de células TRP2 positivas nas três camadas epiteliais (basal, espinhosa e superficial) foi classificado como '+': raro, '++': moderado, '+++': numeroso. A porcentagem de células CD20-positivas e CD3-positivas na lâmina própria foi classificada como 1-25%, 25-50%, >50%.

4.6 Análise estatística

Os resultados foram organizados em um conjunto de dados e a estatística descritiva foi realizada no SPSS® versão 19.0 para Windows.

5 RESULTADOS

Os resultados apresentados neste estudo deram origem a um artigo científico em língua inglesa que posteriormente será submetido à apreciação para publicação em um periódico. O texto infracitado corresponde a versão em português utilizada no artigo. Um total de 9 casos foram selecionados. A Tabela 1 mostra os dados demográficos e clínicos. A média de idade foi de 47,1 anos ($\pm 19,0$; variação: 14 a 70), com uma proporção de mulheres para homens de 2:1. Todas as lesões se apresentaram como manifestação primária e mediam de 3 a 30mm (média de 11,0 $\pm 9,3$ mm). O tempo de evolução relatado variou de 1 a 96 meses (média de 27 $\pm 33,2$ meses).

Tabela 1- Características clínicas do melanoacantoma oral (n=9)

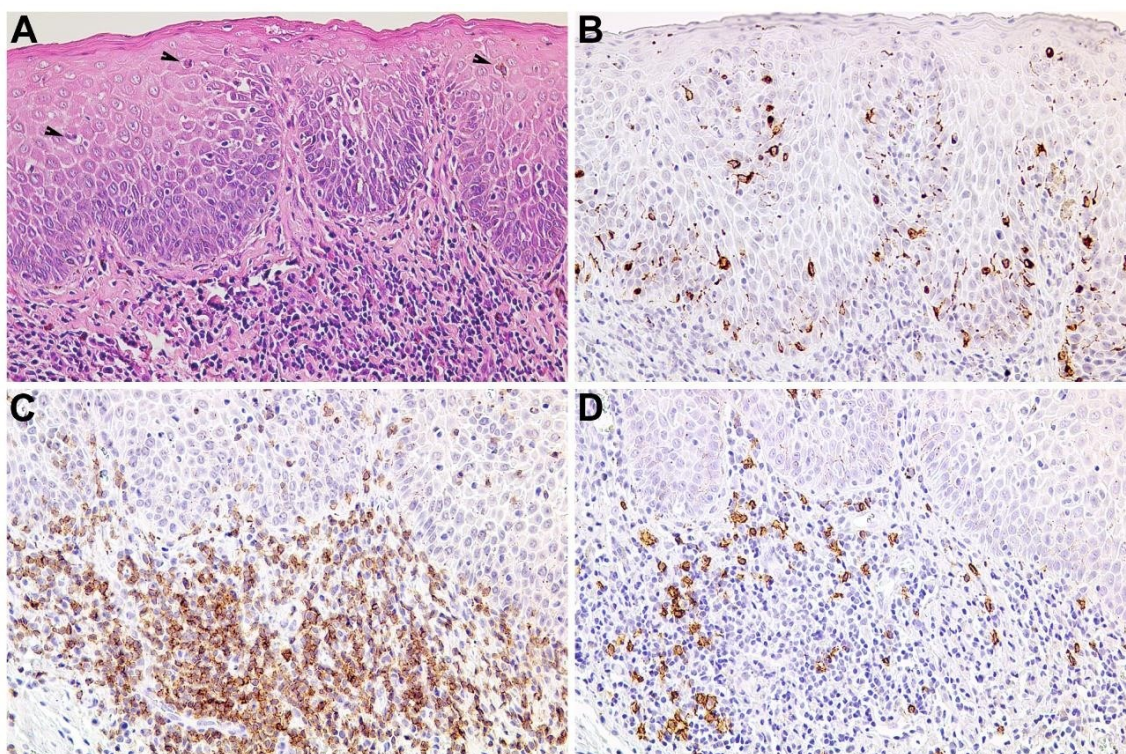
Variável	n	%
Sexo		
Feminino	6	67.7
Masculino	3	33.3
Cor da pele		
Preto	5	55.6
Branco	4	44.4
Apresentação clínica		
Macula	7	77.8
Placa	1	11.1
Ausente	1	11.1
Cor		
Marrom/preto	7	77.8
Cinza	1	11.1
Roxo	1	11.1
Sintomas		
Não	7	77.8
Sim	2	22.2
Localização		
Múltiplas ^a	3	33.3
Lábio inferior	2	22.2
Palato mole	2	22.2
Mucosa jugal	1	11.1
Gengiva	1	11.1

Fonte: Elaborado por CAMARGOS, 2023

a) três casos apresentaram múltiplas localizações: o caso #2 afetou bochecha, mucosa alveolar, lábios e gengiva; o caso #5 afetou os lábios superior e inferior; o caso #6 afetava lábio inferior e trígono retromolar.

A Figura 3 ilustra as características microscópicas e os achados histopatológicos e imunoistoquímicos estão detalhados na Tabela 2. A maioria dos casos apresentou acantose epitelial (67,7%), espongióse (55,6%), exocitose (77,8%) e melanina na lâmina própria (88,9%). O infiltrado inflamatório esteve presente em 7 casos, com graus variáveis. O infiltrado inflamatório foi difuso e superficial em todos os sete casos, exceto um que apresentou inflamação difusa e profunda com formação de folículos linfóides. Linfócitos estavam presentes em todos os sete casos ('+' em 3, '++' em 3, '+++ em 1 caso), plasmócitos foram visualizados em 4 casos ('+' em 2, '++' em 2 casos). Apenas dois casos apresentaram eosinófilos, sendo raros. Neutrófilos e mastócitos foram observados em um caso cada, e também foram raros.

Figura 3- Características microscópicas



Fonte: Elaborado por CAMARGOS, 2023

Os melanócitos TRP2 positivos puderam ser identificados na camada basal e espinhosa de todos os casos, com graus variáveis. Ao contrário, poucos casos demonstraram células positivas na camada superficial. As células CD3 positivas predominam sobre as células CD20 positivas em cinco dos sete casos que apresentaram inflamação.

Tabela 2- Achados histopatológicos e imunoistoquímicos do melanoacantoma oral (n=9).

Variável	n	%
Acantose epitelial		
Presente	6	67.7
Ausente	3	33.3
Espongiose epitelial		
Presente	5	55.6
Ausente	4	44.4
Exocitose epitelial		
Presente	7	77.8
Ausente	2	22.2
Melanina na lâmina própria		
Presente	8	88.9
Ausente	1	11.1
Infiltrado inflamatorio		
Ausente	2	22.2
escasso	3	33.3
Moderado	3	33.3
Intenso	1	11.1
Células TRP2 positivas na camada basal ^a		
+	3	33.3
++	4	44.5
+++	2	22.2
Células TRP2 positivas na camada espinhosa ^a		
+	7	77.8
++	2	22.2
+++	0	0
Células TRP2 positivas no epitélio superficial ^a		
Ausente	6	67.7
+	2	22.2
++	1	11.1
Células CD20 positivas na lâmina própria ^b		
Ausente	3	42.9
1-25%	2	28.6
25-50%	2	28.6
>50%	0	0
Células CD3 positivas na lâmina própria ^b		
Ausente	2	28.6
1-25%	3	42.9
25-50%	0	0
>50%	2	28.6

Fonte: Elaborado por CAMARGOS, 2023

a) +: raro, ++: moderado, +++: numeroso. Dois casos não apresentaram infiltrado inflamatório no H&E e não foram incluídos na análise imuno-histoquímica de CD3 e CD20.

6 DISCUSSÃO

O primeiro caso totalmente documentado de MAO foi publicado em 1979 (MATSUOKA *et al.*, 1979). A prevalência de MAO entre espécimes de biópsia de centros de patologia oral variou de <0,001% a 0,008%, representando 0,9% a 1,4% das lesões pigmentadas orais (BUCHNER *et al.*, 1991; ALBUQUERQUE *et al.*, 2021; FORNATORA *et al.*, 2003; TAVARES *et al.*, 2021).

No presente estudo, a maioria das lesões foi definida como mácula, de cor marrom/preta e sem sintomas 77,8%. Essa é a apresentação mais característica dessa lesão, sendo comumente descrita por vários outros autores (ABED *et al.*, 2022; CANTUDO *et al.*, 2016; GOODE *et al.*, 1983; YAROM *et al.*, 2007). Apenas uma lesão analisada no presente estudo foi identificada na forma de placa. A predileção pelo sexo feminino e a ampla faixa etária encontradas no presente estudo corroboram a literatura (ABED *et al.*, 2022; CANTUDO *et al.*, 2016; JIMENEZ *et al.*, 2022; YAROM *et al.*, 2007). Uma distribuição de cor de pele quase igual foi observada entre os pacientes. Em contraste, uma predileção de cor de pele marcante foi relatada para MAO, com 82% dos casos vistos em pacientes negros e apenas 10% dos observados em pacientes brancos (CANTUDO *et al.*, 2016; YAROM *et al.*, 2007). A lesão também pode ser observada entre caucasianos, hispânicos e asiáticos (GOODE *et al.*, 1983; JIMENEZ *et al.*, 2022; LAKSHMINARAYANAN *et al.*, 2009). Com relação ao local, outros artigos publicados anteriormente relataram maior predileção pela mucosa bucal, seguida pelo palato e lábios e, menos comumente, pelas gengivas (CANTUDO *et al.*, 2016; CARLOS-BREGNI *et al.*, 2007; LAKSHMINARAYANAN *et al.*, 2009). Segundo Yarom *et al.* (2007), MAO multifocal tende a ocorrer mais frequentemente no palato, e lesões solitárias na mucosa bucal. No presente estudo, nenhum dos três casos com lesões múltiplas acometia o palato.

Histologicamente, a MAO mostra melanócitos dendríticos dispersos ao longo do epitélio com acantose e espongirose (KAUZMAN *et al.*, 2004; NEVILLE *et al.*, 2016). A presença de infiltrado inflamatório de linfócitos e eosinófilos e vascularização discretamente aumentada é um achado comum (GOODE *et al.*, 1983; SCHLAPPNER *et al.*, 1978). Todos os espécimes biopsiados do presente estudo eram consistentes com as características histopatológicas da MAO e eram compostos por acantose epitelial 67,7%, exocitose epitelial 77,8% e presença marcante de melanina na lâmina própria 88,9%. O infiltrado inflamatório esteve presente na maioria dos casos e

graduou-se como esparso e moderado, com predominância de linfócitos e plasmócitos. A presença de eosinófilos não foi marcante no presente estudo, ao contrário da literatura.

A patogênese da MAO não foi definitivamente estabelecida, embora tenha sido geralmente considerada de origem reativa (ABED *et al.*, 2022; CANTUDO *et al.*, 2016; JIMENEZ *et al.*, 2021). Certamente, locais intra-orais como a mucosa bucal e o palato são propensos a trauma local (YAROM *et al.*, 2007). O perfil imunistoquímico publicado anteriormente da MAO é limitado e inclui uma forte reatividade a HMB-45, S100 e melan-A (CARLOS-BREGNI *et al.*, 2007; CARVALHO *et al.*, 2013; MAROCCHIO *et al.*, 2009). A marcação do ki-67 foi relatada em um único caso de MAO, com proliferação de células limitadas às camadas epiteliais basal e suprabasal (CARVALHO *et al.*, 2013).

O TRP2 é crítico para a produção de melanina, afetando a quantidade e a qualidade da melanina (AINGER *et al.*, 2017; D'MELLO *et al.*, 2016). É detectado em não pigmentados melanócitos e é um dos primeiros marcadores na formação de melanócitos (AINGER *et al.*, 2017; ZATTRA *et al.*, 2009). Consequentemente, melanócitos positivos para TRP2 foram observados difusamente em todos os casos aqui apresentados. O estudo atual também evidenciou que a inflamação era uma característica microscópica consistente, embora nem sempre presente, do MAO, com predominância de linfócitos T. Além de serem as células produtoras de melanina profissionais, os melanócitos também são células imunocompetentes capazes de expressar baixos níveis de alguns marcadores de superfície imunologicamente importantes, como a molécula de adesão intercelular-1 com CD40 e estimular diretamente os linfócitos T citotóxicos CD8⁺ (LU *et al.*, 2002). Além disso, a melanogênese pode ser estimulada ou inibida por uma grande variedade de citocinas produzidas por diferentes células imunes (HOSSAIN *et al.*, 2021).

Tomados em conjunto, os achados da pesquisa atual parecem corroborar com a natureza reativa para MAO e o papel dos melanócitos em sua patogênese, especialmente seu cross-talk com outras células imunes, deve ser mais explorado.

7 CONCLUSÃO

Em conclusão, o presente estudo acrescenta uma série de casos desta lesão oral incomum, fornecendo suas características clínicas, patológicas e imunoistoquímicas. Os casos atuais mostraram uma predominância feminina e uma ampla faixa etária dos pacientes. As lesões geralmente surgiam como máculas marrons/pretas, sendo os lábios o local mais comum. Linfócitos T e melanócitos positivos para TRP2 foram consistentemente encontrados e devem participar da patogênese da MAO.

REFERÊNCIAS

- ABED, SHAWKI S. *et al.* Oral Melanoacanthoma: Case Series of 33 Cases and Review of the Literature. **Head and Neck Pathology**, p. 1-7, 2022.
- ADEL KAUZMAN, B. D. S. *et al.* Pigmented lesions of the oral cavity: review, differential diagnosis, and case presentations. **J Can Dent Assoc**, v. 70, n. 10, p. 682-3, 2004.
- AINGER, STEPHEN A. *et al.* Skin pigmentation genetics for the clinic. **Dermatology**, v. 233, n. 1, p. 1-15, 2017.
- ALBUQUERQUE, DANIELLE M *et al.* Oral pigmented lesions: a retrospective analysis from Brazil. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, v.26, n. 3, p. e284, 2021
- BARRETT, A. W.; SCULLY, C. Human oral mucosal melanocytes: a review. **Journal of oral pathology & medicine**, v. 23, n. 3, p. 97-103, 1994.
- BOROVANSKY, JAN; RILEY, PATRICK A. (Ed.). **Melanins and melanosomes: biosynthesis, structure, physiological and pathological functions**. John Wiley & Sons, 2011.
- BUCHNER, A.; MERRELL, P. W.; CARPENTER, W. M. Relative frequency of solitary melanocytic lesions of the oral mucosa. **Journal of oral pathology & medicine**, v. 33, n. 9, p. 550-557, 2004.
- CANTUDO-SANAGUSTÍN, ELENA *et al.* Pathogenesis and clinicohistopathological characteristics of melanoacanthoma: A systematic review. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v. 8, n. 3, p. e327, 2016.
- CARLOS-BREGNI, ROMÁN *et al.* Oral melanoacanthoma and oral melanotic macule: a report of 8 cases, review of the literature, and immunohistochemical analysis. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Internet)**, v. 12, n. 5, p. 374-379, 2007.
- CARVALHO, LUIS FELIPE *et al.* Immunohistochemical features of multifocal melanoacanthoma in the hard palate: a case report. **BMC Research Notes**, v. 6, p. 1-5, 2013.
- COHEN, PHILIP R.; ZITO, PATRICK M. Cutaneous Melanoacanthoma. **StatPearls [Internet]**, 2022.

CHUNG, ESTHER *et al.* Clinical and dermoscopic features of cutaneous melanoacanthoma. **JAMA dermatology**, v. 151, n. 10, p. 1129-1130, 2015.

CVIKL, BARBARA; LUSSI, ADRIAN; GRUBER, REINHARD. The in vitro impact of toothpaste extracts on cell viability. **European journal of oral sciences**, v. 123, n. 3, p. 179-185, 2015.

D'ISCHIA, MARCO *et al.* Melanins and melanogenesis: methods, standards, protocols. **Pigment cell & melanoma research**, v. 26, n. 5, p. 616-633, 2013.

D'MELLO, STACEY AN *et al.* Signaling pathways in melanogenesis. **International journal of molecular sciences**, v. 17, n. 7, p. 1144, 2016.

FITZPATRICK, THOMAS B. Die epidermale Melanin-Einheit-system. **Dermatol Wochenschr**, v. 147, p. 635-642, 1963.

FORNATORA, MARIA L. *et al.* Oral melanoacanthoma: a report of 10 cases, review of the literature, and immunohistochemical analysis for HMB-45 reactivity. **The American journal of dermatopathology**, v. 25, n. 1, p. 12-15, 2003.;

GRANTER, SCOTT R. *et al.* Clear cell sarcoma shows immunoreactivity for microphthalmia transcription factor: further evidence for melanocytic differentiation. **Modern Pathology**, v. 14, n. 1, p. 6-9, 2001.

GOODE, ROBERT K. *et al.* Oral melanoacanthoma: review of the literature and report of ten cases. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology**, v. 56, n. 6, p. 622-628, 1983.

GUPTA, ANISH ASHOK *et al.* Oral melanoacanthoma: A rare case of diffuse oral pigmentation. **Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP**, v. 16, n. 3, p. 441, 2012.

HOSSAIN, MD RAZIB *et al.* Diversified stimuli-induced inflammatory pathways cause skin pigmentation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 8, p. 3970, 2021.

JAKOBIEC, FREDERICK A.; BHAT, POOJA; COLBY, KATHRYN A. Immunohistochemical studies of conjunctival nevi and melanomas. **Archives of ophthalmology**, v. 128, n. 2, p. 174-183, 2010.

JIMENEZ, MERCY; BRIZUELA, MELINA. Oral Melanoacanthoma. In: **StatPearls [Internet]**. StatPearls Publishing, 2022.

LAKSHMINARAYANAN, VIDYA; RANGANATHAN, KANNAN. Oral melanoacanthoma: a case report and review of the literature. **Journal of Medical Case Reports**, v. 3, n. 1, p. 1-4, 2009.

LAWRENCE, LELSLIE M. *et al.* Oral tissue irritants in toothpaste: a case report. **Journal of Clinical Pediatric Dentistry**, v. 38, n. 1, p. 75-78, 2013.

LIN, JENNIFER Y.; FISHER, DAVID E. Melanocyte biology and skin pigmentation. **Nature**, v. 445, n. 7130, p. 843-850, 2007.

LU, YAN *et al.* Melanocytes are potential immunocompetent cells: evidence from recognition of immunological characteristics of cultured human melanocytes. **Pigment Cell Research**, v. 15, n. 6, p. 454-460, 2002.

MATSUOKA, LOIS Y.; GLASSER, STUART; BARSKY, SIDNEY. Melanoacanthoma of the lip. **Archives of Dermatology**, v. 115, n. 9, p. 1116-1117, 1979.

MISHIMA, YUTAKA; PINKUS, HERMANN. Benign mixed tumor of melanocytes and malpighian cells: Melanoacanthoma: Its relationship to Bloch's benign non-nevoid melanoepithelioma. **AMA Archives of Dermatology**, v. 81, n. 4, p. 539-550, 1960.

MÜLLER, SUSAN. Melanin-associated pigmented lesions of the oral mucosa: presentation, differential diagnosis, and treatment. **Dermatologic Therapy**, v. 23, n. 3, p. 220-229, 2010.

OHSIE, STEVEN J. *et al.* Immunohistochemical characteristics of melanoma. **Journal of Cutaneous Pathology**, v. 35, n. 5, p. 433-444, 2008.

ROHILLA, KSHITIZ *et al.* Oral **International Journal of Clinical Pediatric Dentistry**, v. 6, n. 1, p. 40, 2013.

SEIBERG, MIRI. Keratinocyte-melanocyte interactions during melanosome transfer. **Pigment Cell Research**, v. 14, n. 4, p. 236-242, 2001.

SOLANO, FRANCISCO. Melanins: skin pigments and much more—types, structural models, biological functions, and formation routes. **New Journal of Science**, v. 2014, 2014.

TACHIBANA, MASAYOSHI *et al.* Cloning of MITF, the human homolog of the mouse microphthalmia gene and assignment to chromosome 3p14. 1-p12. 3. **Human Molecular Genetics**, v. 3, n. 4, p. 553-557, 1994.

TASSABEHJI, MAYADA; NEWTON, VALERIA E.; READ, ANDREW P. Waardenburg syndrome type 2 caused by mutations in the human microphthalmia (MITF) gene. **Nature genetics**, v. 8, n. 3, p. 251-255, 1994.

TAVARES, THALITA S *et al.* Differential diagnoses of solitary and multiple pigmented lesions of the oral mucosa: Evaluation of 905 specimens submitted to histopathological examination. **Head & Neck**, v. 43, n. 12, p. 3775-3787, 2021.

THODY, ANTHONY J. *et al.* Pheomelanin as well as eumelanin is present in human epidermis. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 97, n. 2, p. 340-344, 1991.

VILLAREAL, MYRA O. *et al.* Hirseins inhibit melanogenesis by regulating the gene expressions of Mitf and melanogenesis enzymes. **Experimental dermatology**, v. 19, n. 5, p. 450-457, 2010.

WHITT, JOSEPH C. *et al.* Rapidly expanding pigmented lesion of the buccal mucosa. **Journal of the American Dental Association (1939)**, v. 117, n. 5, p. 620- 622, 1988.

ZATTRA, EDOARDO *et al.* Immunosuppression and melanocyte proliferation. **Melanomaresearch**, v. 19, n. 2, p. 63-68, 2009.

YAROM, NOAM; HIRSHBERG, AVRAHAN; BUCHNER, AMOS. Solitary and multifocal oral melanoacanthoma. **International journal of dermatology**, v. 46, n. 12, p. 1232- 1236, 2007.

WANG, RONG-FU *et al.* Identification of TRP-2 as a human tumor antigen recognized by cytotoxic T lymphocytes. **The Journal of experimental medicine**, v. 184, n. 6, p.2207-2216, 1996.