

# Hiperplasia epitelial multifocal. Reporte de dos casos relacionados con VPH-13

Multifocal epithelial hyperplasia. Report of two cases associated with VPH-13.

Lourdes León,<sup>1</sup> Elisa Cubilla,<sup>1</sup> Antonio Guzmán,<sup>1</sup> Gloria Mendoza,<sup>1</sup> Luis Celias,<sup>1</sup>  
Roberto Arenas,<sup>2</sup> Rosa Elba Benuto,<sup>3</sup> Jaime Berumen<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Servicio y Posgrado de Dermatología. Hospital Central del Instituto de Previsión Social y Universidad Católica de Asunción- Paraguay.

<sup>2</sup> Sección de Micología, Hospital General Dr. Manuel Gea González SSA.

<sup>3</sup> Presidenta de la Academia Mexicana de Dermatología.

<sup>4</sup> Instituto Huella Génica –Genética y Medicina Genómica.

Fecha de aceptación: agosto 2012

## RESUMEN

La hiperplasia epitelial multifocal (HEM) conocida también como hiperplasia epitelial focal, enfermedad de Heck o hiperplasia multifocal del epitelio por el virus del papiloma es una enfermedad proliferativa de la mucosa oral, causada por el virus del papiloma humano (VPH), serotipos 13 y 32. Los factores que determinan la susceptibilidad y la forma de transmisión continúan en estudio, pero la tendencia a afectar ciertos grupos étnicos y la presencia de más de un caso en la misma familia sugiere una predisposición genética involucrada en la patogenia de esta enfermedad. Se ha publicado una importante relación con el HLA DR4 y HLA – DRBI 0404 alelogénico. Se presentan dos casos en mujeres adolescentes no consanguíneas, con lesiones papilomatosas y papulosas en mucosa oral compatibles con HEM y con determinación de VPH-13. Se realiza una breve revisión de la literatura.

**PALABRAS CLAVE:** *Hiperplasia epitelial, virus del papiloma, lesión oral.*

## Introducción

La hiperplasia epitelial multifocal es una enfermedad benigna y poco frecuente de la mucosa oral que típicamente aparece como pápulas asintomáticas en la mucosa del labio inferior de niños. La detección del VPH 13 o 32 en un alto porcentaje de pacientes sugiere su etiología viral y se menciona la posibilidad de una susceptibilidad genética debido a la alta prevalencia en ciertas razas.<sup>1,2</sup> Se sugiere usar el nombre de hiperplasia epitelial multifocal ya que describe mejor las características clínico patológicas de la enfermedad.<sup>2</sup>

## ABSTRACT

The multifocal epithelial hyperplasia (MEH), also known as focal epithelial hyperplasia, Heck disease or multifocal epithelial hyperplasia caused by papilloma virus is a proliferative disease of the oral mucosa, caused by the human papilloma virus (VPH) types 13 and 32. Factors involved in susceptibility and transmission are still unknown, but tendency to affect certain ethnic groups and familial cases suggest a genetic predisposition. A significant association between HLA DR4 and HLA – DRBI 0404, is relatively frequent in American Indians.

We report two cases in female adolescents, non-consanguineous, with papular or papillomatous lesions in oral mucosa compatible with HEM and VPH-13. A brief review of the literature is performed.

**KEYWORDS:** *epithelial hyperplasia, papilloma virus, oral mucosa.*

## Caso clínico 1

Paciente de sexo femenino de 15 años de edad, paraguaya, de raza mestiza, proveniente de medio urbano, que consulta en nuestro servicio por presentar lesiones papilomatosas en boca, asintomáticas, de tres meses de evolución. Refiere el antecedente de haber padecido de una verruga en mano derecha que curó sola. No hay ningún familiar con antecedentes patológicos relacionados con su enfermedad. Al examen físico observamos una dermatosis disseminada a boca, que afecta mucosa de labios, carrillos y bordes laterales de la lengua, constituida por formaciones

## CORRESPONDENCIA

Elisa Cubilla ■ elcubill@hotmail.com; angufa1954@hotmail.com

Servicio de Dermatología. Hospital Central Instituto de Previsión Social (HCIPS).

25 de mayo 1344, entre Curupaty y Pai Pérez, Asunción, Paraguay. Teléfono: (595-21)225 315; Fax: (595-21)208 587

papilomatosas sobreelevadas, agrupadas, circunscritas, de pocos milímetros de tamaño, del color de la mucosa y de superficie irregular (Figuras 1, 2). Se realiza toma de biopsia de una lesión en labio inferior para estudio histopatológico, el cual reportó epidermis con acantosis irregular e hiperqueratosis de las crestas interpapilares; en corión se observa la presencia de células epiteliales con halo claro perinuclear. Dicha histopatología fue compatible con HEM. A fin de documentar el caso, se envía parte del material para detección y tipificación del VPH al centro de Genética y Medicina Genómica Huella Génica, de la ciudad de México, quienes informaron un resultado levemente positivo (++) para el VPH tipo 13, de bajo riesgo (Figura 3). Se inicia tratamiento con aplicación semanal tópica de ácido tricloroacético al 70%, con buenos resultados. (Figura 4) La paciente continúa su terapia y es evaluada constantemente en nuestra consulta.

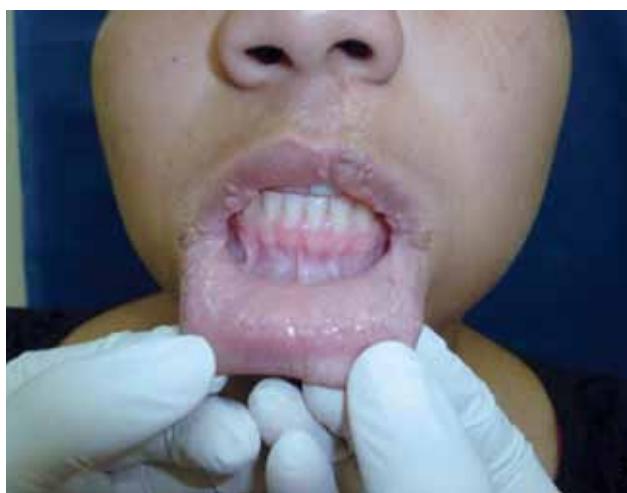


Figura 1. Caso 1. Papilomas múltiples en mucosa labial.



Figura 2. Caso 1. Múltiples papilomas en mucosa labial interna.

### Caso clínico 2

Paciente de sexo femenino, de 12 años de edad, de raza mestiza, con múltiples pápulas asintomáticas en boca, de un año de evolución. Refiere el antecedente de haber presentado una verruga en mano izquierda. Tampoco hay en este caso antecedentes familiares de importancia. Al examen físico encontramos pápulas diseminadas a boca, que afectan mucosa de labios, carrillos y bordes laterales de la lengua, son sobreelevadas, circunscritas, de pocos milímetros de tamaño, del color de la mucosa, agrupadas y de superficie irregular (Figura 5). Se tomó muestra de una lesión oral para estudio histopatológico, que evidenció acantosis e hiperqueratosis en epidermis y la presencia de queratinocitos con halo claro perinuclear; el corión presentaba un infiltrado inflamatorio inespecífico, compatible con HEM (Figuras 6, 7). Se realizó detección y tipificación del virus en el mismo centro de estudios genéticos, que informó resultado moderadamente positivo (+++) para VPH tipo 13. (Figura 8). Se inició tratamiento con imiquimod al 5% tópico, dos veces al día por un mes con una mejoría clínica importante de su patología (Figura 9), el cual se discontinuo por falta de acceso al medicamento; se realizaron entonces aplicaciones con

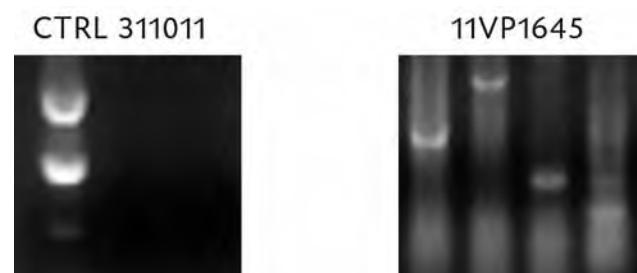


Figura 3. Caso 1: Resultado levemente positivo a VPH 13.



Figura 4. Caso 1. Aplicaciones de ácido tricloroacético al 70%.



Figura 5. Caso 2. Múltiples papilomas en mucosa interna labial, carrillos y lengua.

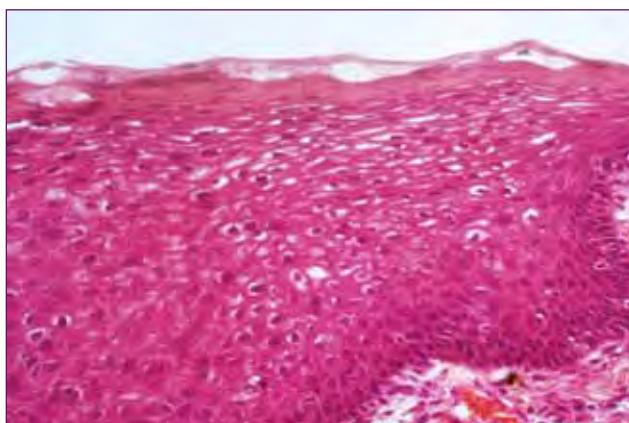


Figura 7. Caso 2. Koilocitos con núcleo hipercromático, e irregular.

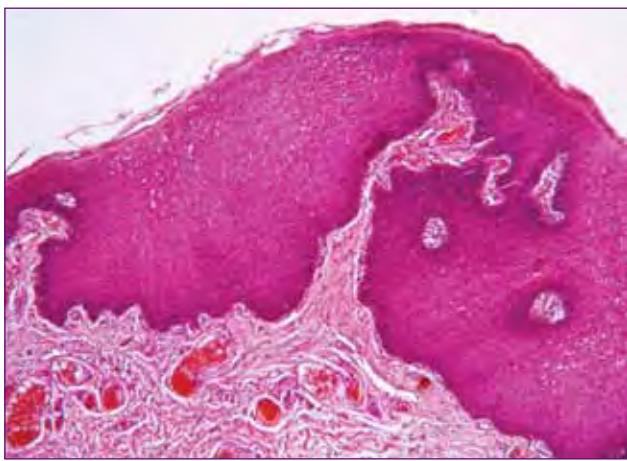


Figura 6. Caso 2. Acanthosis , hiperqueratosis, vasos sanguíneos congestivos y dilatados.

ácido tricloroacético al 70% para tratar las lesiones residuales. Dicha paciente también continua siendo evaluada en nuestro servicio.

### Discusión

La HEM fue descrita por primera vez por March en 1881, quien publicó un caso de “tumores papilares de la mucosa oral” en una niña de 9 años cuya clínica coincidió con los casos posteriormente observados por Helms en esquimales de Groenlandia en 1894 y por Stern en un caucásico en Berlín en 1922.<sup>1</sup> En 1956, Estrada reportó la presencia de lesiones múltiples en los tejidos blandos intrabucales de indígenas colombianos Caramanta. Después, él mismo reportó lesiones parecidas en indios Katios del Chocó, en 1960.<sup>2,3</sup> Reyes comunicó que esta enfermedad también se encontró en población guatemalteca y le llamó “verrugas de la cavidad oral”. Algunos años después, Soneira y Fonseca revisaron 160 indios venezolanos y encontraron lesiones pápulo nodulares en la mucosa oral de 54

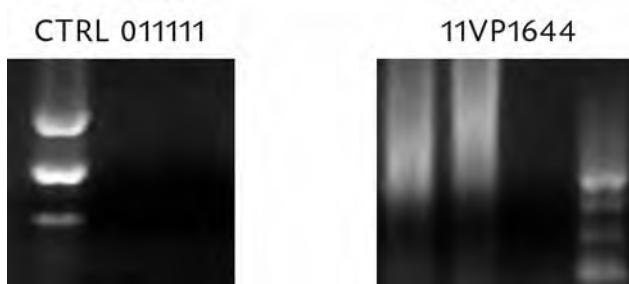


Figura 8. Caso 2: Resultado moderadamente positivo a VPH 13



Figura 9. Caso 2. Uso de Imiquimod tópico 5%.

de ellos.<sup>4</sup> Estos autores realizaron la primera descripción completa de esta entidad y sugirieron que la enfermedad podía ser de origen viral. John W. Heck observó por primera vez una lesión inusual en la mucosa oral de un niño Indio navajo en octubre de 1961 en el Hospital Gallup de Nuevo México. Posteriormente; desconocedores de que los primeros reportes de esta enfermedad ya se habían publicado en la literatura latinoamericana y europea, Archard y col., así como Witkop y Niswander,

publicaron en una revista de habla inglesa varios casos encontrados en diferentes etnias americanas y la denominaron hiperplasia epitelial focal.<sup>2,4</sup> Sin embargo, el reconocimiento internacional de esta patología se hizo en el año 1965, cuando Archard, Heck y Stanley reportaron 15 casos de indios norteamericanos, acuñándose el término de enfermedad de Heck. Una revisión completa reciente de esta enfermedad la realizaron Carlos y Sedano, quienes analizaron 110 casos guatemaltecos y propusieron el nombre de hiperplasia epitelial multifocal por virus del papiloma.<sup>4</sup> Cerón García y col. en un estudio realizado en 71 niños en el Centro Dermatológico de Mérida, México, durante un periodo de siete años, observaron como forma clínica predominante, a la variante pápulo nodular y también denominan a esta entidad como hiperplasia epitelial multifocal.<sup>5</sup>

Una alta frecuencia de HEM ha sido observada en Indios de Norte, Centro y Sudamérica,<sup>1,2,4</sup> y en personas no indígenas, en el Sur de África,<sup>3</sup> y en el Norte de Canadá. Esta condición es rara en caucásicos. Los factores que determinan la susceptibilidad y la transmisión de esta patología continúan sin conocerse, pero la tendencia a afectar ciertos grupos étnicos y la presencia de más de un caso en la misma familia sugiere que una predisposición genética podría estar involucrada en la patogenia de esta enfermedad.<sup>1,2,3</sup> En un estudio realizado en un Hospital General de México con 22 pacientes con diagnóstico confirmado de HEM se evidenció una importante asociación con el HLA-DR4 (DRB1\*0404), alelo relativamente frecuente en la población amerindia autóctona, como Mazateca y Náhuatl, así como en la población mestiza mexicana. Este hallazgo también podría explicar la alta prevalencia de la HEM en otros países latinoamericanos.<sup>4,6</sup> En este estudio se propuso la teoría de que el HLA-DR cumple un papel en la fisiopatología de la HEM al seleccionar genéticamente individuos susceptibles, particularmente los homocigotos para HLA-DR4 (subtipos DRB1\*0404) que tienen ciertas secuencias de aminoácidos en la tercera región variable. Esta secuencia de aminoácidos restringe la presentación de antígenos de los péptidos derivados de la cápsula viral a los linfocitos CD4, y como consecuencia, se produce acumulación de dichos antígenos dentro de las células. Esto sugiere que las poblaciones de riesgo son la Amerindia y la Mexicana.<sup>6</sup> La HEM es también observada con alguna relativa frecuencia en indígenas y mestizos de Centroamérica y algunas regiones del Sur de América como Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú y Bolivia. En Paraguay es poco frecuente, tal vez subdiagnosticada, y no hay publicaciones anteriores que avalen su prevalencia, solo relatos de casos anecdóticos.<sup>1,3</sup>

Clínicamente, se presenta como múltiples lesiones ligeramente exofíticas redondeadas, del color de la mucosa circundante, elevadas y asintomáticas, que miden algunos milímetros de diámetro (1 a 5 mm). Afecta en orden de frecuencia labio inferior, labio superior, mucosa bucal, lengua, y menos frecuentemente, paladar y encías.<sup>1,2,3,6,7</sup> Presenta dos variedades clínicas: pápulo-nodular y papilomatosa. Predomina en la población pediátrica en los dos primeros decenios de la vida, excepto en las poblaciones esquimales y europeas donde la enfermedad se manifiesta en pacientes adultos (más de 50 años).<sup>4,8,9</sup> Las lesiones son de crecimiento lento y no se ha observado transformación maligna.

Los diagnósticos diferenciales incluyen condiloma acuminado, papiloma viral, papilomatosis oral florida, neuroma de la mucosa, nevo blanco esponjoso, enfermedad de Cowden (con presencia de hamartomas entre ellos triquileomas cutáneos y fibropapilomas mucosos) y el NEM II b (neoplasia endocrina múltiple, con neuromas múltiples mucosos).<sup>1,4,5,6</sup>

La histopatología reporta hiperqueratosis, parakeratosis y acantosis focalizada en distintas áreas del epitelio; hay también presencia de coilocitos vacuolizados con aumento de la actividad mitótica del estrato germinativo; observados como queratinocitos con un halo perinuclear y de núcleo hipercromático. Se puede evidenciar hiperplasia vertical anastomosante de las crestas interpapilares. En el corion hay leve infiltrado linfocítico en el tejido conectivo laxo y neovascularizado subyacente, se observan además vasos sanguíneos congestivos y dilatados.<sup>7,10</sup>

La mayoría de los investigadores coinciden en que el VPH cumple un papel importante en la patogénesis de esta enfermedad. Estudios inmunohistoquímicos y de hibridación *in situ* demostraron la presencia de VPH 13 y 32. Otros tipos han sido documentados pero menos frecuentemente, son estos el 1, 6, 11, 13, 16 y 18.<sup>1,3,4,6,7</sup> Si bien, es importante la tipificación del virus, el hecho de no realizarla, no descarta la enfermedad; sin embargo, es importante insistir en la realización de esta técnica ya que pueden haber otras cepas incriminadas en la etiopatogenia de esta entidad, que solamente serán identificadas si se emplea rutinariamente esta metodología diagnóstica. Carlos y Sedano explican que un número incrementado de receptores moleculares específicos en las células queratinizadas y no queratinizadas susceptibles podría contribuir a un mayor riesgo de ser infectadas por el virus; sin embargo, al igual que otros autores argumentan la existencia de diversos factores aún desconocidos que sirven de sustrato o coadyuvancia para el desarrollo lesional. Así, Flaitz y Pindborg postulan la mala higiene, desnutri-

ción, avitaminosis, inmunosupresión, el estrato socioeconómico bajo o la extrema pobreza como situaciones que favorecen su aparición.<sup>7</sup> No se descarta el estímulo irritativo repetido de la fricción o roce de la mucosa labial, carrillos o lengua con los dientes o el hábito de masticar gomas o chicles con mínimos traumatismos acompañantes. Otros factores que se han publicado son el hábito de masticar tabaco, la falta de vitamina K y la irritación por corrientes galvánicas asociadas a amalgamas dentales (galvanismo).<sup>11</sup>

La evolución de la HEM es variable; en la mayoría de los pacientes las lesiones desaparecen espontáneamente en el transcurso de meses a un año.<sup>9-12</sup> En otros, persisten por largos años. Algunos autores recomiendan no tratar esta enfermedad, ya que generalmente las lesiones son recidivantes después del tratamiento y puede ocurrir su auto involución. Entre las opciones terapéuticas se mencionan: crioterapia; aplicaciones locales de ácido tricloroacético al 35 o 70%, debido a su efecto cáustico y a la relativa buena tolerancia en la mucosa oral; resina de podofilina o escisión quirúrgica, todos con resultados variables.<sup>2,3,5,7,10</sup> Recientemente se han descrito buenos resultados en pacientes tratados con láser de dióxido de carbono, que permanecieron libres de lesiones 18 meses después de la terapia.<sup>11,12</sup> Esta indicado el tratamiento tópico con interferón-β, cinco veces al día, el cual fue empleado en un paciente con lesiones de HME, que presentó remisión total de las lesiones a las 12 semanas y permanecía libre de ellas aún después de siete meses.<sup>13</sup> También se ha ensayado imiquimod al 5% que actúa como inmunomodulador local, amplificando la respuesta inmune celular e induciendo la liberación de citoquinas, en especial interferón α, interleuquina-2 y factor de necrosis tumoral α.

## Conclusión

Típicamente la hiperplasia epitelial multifocal es una condición asintomática y benigna que se manifiesta como múltiples pápulas en la mucosa oral de infantes, escolares y adolescentes. Se describió originalmente en indígenas y esquimales, sin embargo actualmente se observa en personas de diferentes razas, edades y en cualquier lugar del mundo. Coincidimos en que se debería adoptar el nombre de hiperplasia epitelial multifocal, ya que este término describe mejor las características clínicas (por lo general, presencia de múltiples lesiones) como histológicas (cambios histológicos con varios focos afectados, en distintas áreas epiteliales) de esta enfermedad.

Consideramos el uso de imiquimod como una opción terapéutica valedera, ya que como mencionamos, actúa como un inmunomodulador de uso tópico, inhibiendo la

replicación viral del VPH. Su acción se basa en la activación local de la inmunidad celular por medio del aumento de los niveles de interferón α y la activación de la inmunidad adquirida estimulando una respuesta inmune T dependiente. Lo recomendable es su aplicación durante cuatro a seis meses.

Estos son los primeros dos casos documentados en Paraguay relacionados con VPH-13.

## Agradecimientos

Al Instituto Huella Génica-Genética y Medicina Genómica de México mediante el cual se pudieron hacer los estudios de tipificación del virus del papiloma.

A los doctores Rosa Elba Benuto y Roberto Arenas Guzmán, por su asesoramiento y apoyo en este artículo.

## REFERENCIAS

- Cohen P, Hebert A, Adler-Storthz K. "Focal epithelial hyperplasia: Heck Disease". *Ped Dermatol* 1993; 3:245-251.
- Ledesma-Montes C, Vega-Memije E, Garcés-Ortiz M, Cardiel-Nieves M, Juárez-Luna C. "Hiperplasia Multifocal del epitelio. Reporte de nueve casos". *Medicina y patología oral*, 2005; 10:394-401.
- Saint-Gerons R, Toro Rojas M, Ceballos Solobreña A, Aparicio Soria J, Fuentes Vaamonde H. "Hiperplasia epitelial focal. Una rara enfermedad en nuestro medio". *Medicina y Patología oral* 2005; 10:128-131.
- Goodfellow A, Calvert H. "Focal epithelial hyperplasia of the oral mucosa". *Br J of Dermatology* 1979; 101:341.
- Van Wyk C.W. "Focal epithelial hyperplasia of the mouth: recently discovered in South Africa". *Br J of Dermatology* 1977; 96:381.
- Cerón García I, Espinosa J, González Losa M. "Hiperplasia Epitelial multifocal: revisión de 71 casos". *DCMQ* 2011; 3:176-180.
- García-Corona C, Vega-Memije E, Mosqueda A, Yamamoto J, Rodríguez Carreon A, Ruiz Morales J, Salgado N, Granados J. "Association of HLA-DR4 (DRB1\*0404) with Human Papillomavirus Infection in Patients with Focal Epithelial Hyperplasia". *Arch of Dermatol*, 2004; 10:1227-1231.
- Pérez Elisondo A, Del Pino G, López Salgado M. "Hiperplasia Epitelial Focal. Actualidades y tratamiento". *Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial* 2010; 6(3):111-115.
- Guill C, Hwang L, Iyengar V, Hsu S. "Asymptomatic Labial Papules in a Teenager". *Arch of Dermatol* 2002; 11:1-3.
- De la Teja-Ángeles E, Martínez Sandoval B, Téllez Rodríguez J, Ramírez Paredes L, Duran Gutiérrez A, Cadena Galdós A. "Hiperplasia Epitelial Multifocal. Manifestaciones bucales en niños". *Acta Pediátrica de México* 2008; 29(1):31-35.
- Córdova L, Jiménez. "Hiperplasia Epitelial Multifocal, reporte familiar". *Revista Latinoamericana de Ortodoncia y Odontopediatría*. Edición electrónica mayo 2006.
- Méndez Santillán E. "Hiperplasia Epitelial Focal (Enfermedad de Heck)". *Revista Mexicana de Pediatría* 2003; 3(70):132-134.
- Steinhoff M, Stockfleth E, Luger T. "Successful topical treatment of focal epithelial hyperplasia (Heck's disease) with interferon". *B. Br J of Dermatology* 2001; 144:1067-1069.