



Localizador: 13002

Hiperplasia epitelial multifocal relacionada a HPV 6 y 25. A propósito de dos casos en Paraguay

Multifocal epithelial hyperplasia related HPV 6 and 25.

Report of two cases in Paraguay

Arnaldo Aldama Caballero,* Romina Acosta Sens,* Victoria Rivelli,*
Carolina Guglielmone,* Gloria Mendoza,* Jaime Berumen,† Rosa Elba Benuto†

Palabras clave:

Hiperplasia epitelial multifocal, enfermedad de Heck, hiperplasia epitelial multifocal en Paraguay.

Key words:

Multifocal epithelial hyperplasia, Heck disease, multifocal epithelial hyperplasia in Paraguay.

RESUMEN

La hiperplasia epitelial multifocal es una enfermedad poco frecuente que afecta la mucosa oral y tiene un predominio en niños. Su etiopatogenia está relacionada con factores genéticos, por lo que se observa en ciertos grupos étnicos, en el virus del papiloma humano genotipo 13 y 32 (aunque también en otros genotipos) y factores socioeconómicos. En Paraguay ha sido poco descrita, por lo que consideramos importante la comunicación de dos niños, hermanos, indígenas de la etnia Avá Guaraní, con lesiones típicas en la mucosa oral y con llamativo hallazgo virológico: del virus del papiloma humano 6 y 25; el primero poco frecuente y el segundo no descrito aún en esta enfermedad.

ABSTRACT

Multifocal epithelial hyperplasia is a rare disease that affects the oral mucosa, preferentially observed in children. Its pathogenesis is related to genetic factors, so it is seen in certain ethnic groups, to HPV genotype 13 and 32 as well as other socioeconomic factors. In Paraguay has been recently described by what is important to the communication of these two cases, in children brothers, natives of Avá Guaraní ethnic group with typical lesions in the oral mucosa and virological striking finding: the HPV 6 and 25, the first and second rare yet not described in this disease.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia epitelial multifocal (HEM), también llamada enfermedad de Heck, hiperplasia epitelial focal o hiperplasia multifocal del epitelio, es una enfermedad poco frecuente, que se caracteriza por el surgimiento de pápulas, placas o papilomas que afectan la mucosa oral.^{1,2} Dicha enfermedad afecta con mayor frecuencia a niños.³ Su etiopatogenia está relacionada con el virus del papiloma humano (VPH), particularmente con los genotipos 13 y 32 (en 90% de los casos) pero también con genotipos 1, 6, 11, 16, 18, así como con factores genéticos, por lo que es observado en ciertos grupos étnicos y son frecuentes los casos familiares; otros factores son la pobreza, la desnutrición, la fricción y la mala higiene, por citar los principales.⁴⁻⁷

En el presente trabajo, comunicamos dos nuevos casos de HEM en Paraguay, en dos niños, hermanos, indígenas de la etnia Avá Guaraní y en los que se determinó por PCR 2 tipos no habituales de HPV: el 6 y 25, este último aún no descrito en esta enfermedad.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1: GPV, de 6 años, de sexo masculino, indígena de la etnia Avá Guaraní y procedente de Curuguaty (Departamento de Canindeyú), quien consultó por lesión en la mucosa oral, asintomática de un mes de evolución. Se negó el antecedente de verrugas previas en otras localizaciones. Los datos referidos merecen relativa fe.

El hermano (caso 2) presentaba lesiones similares. El padre que le acompañaba no presentaba

* Servicio de Dermatología, Hospital Nacional de Paraguay.

† Unidad de Medicina Genómica, Hospital General de México. Facultad de Medicina de la UNAM. México, D.F.

Conflictos de intereses:
Ninguno.

Recibido:
09/Enero/2013.
Aceptado:
31/Mayo/2013.



lesión atribuible al VPH. Sin embargo, había otros casos similares en su comunidad.

En el examen físico se encontró: pápulas del color de la mucosa oral, de formas poligonales, superficie lisa, bordes regulares, límites netos, de 0.3 a 1 cm de diámetro, que confluían formando placas con aspecto de empedrado, de consistencia sólida elástica en labio inferior, con afectación de la lengua de aspecto similar (*Figura 1*); lesiones más aisladas y exofíticas en labio superior (*Figura 2*).

El aspecto general del paciente fue el siguiente: talla baja, palidez de piel y mucosas, con signos de desnutrición crónica (piel seca, pelo ralo, quebradizo, con signo de la bandera).



Figura 1.

Caso 1. Pápulas del color de la mucosa, confluentes en labio inferior; aisladas en punta de lengua y se insinúan en región interna del labio superior.



Figura 2.

Caso 1. Lesiones exofíticas en labio superior.

Con el diagnóstico de HEM se realizó anatomía patológica, que informó epidermis con acantosis irregular y presencia de células epiteliales con halo claro perinuclear. Estos hallazgos fueron compatibles con el diagnóstico clínico (*Figuras 3 y 4*).

En la Unidad de Medicina Genómica del Hospital General de México, Facultad de Medicina de la UNAM, México, DF, se exploró el tipo del VPH con la técnica de PCR, utilizando tres juegos de oligonucleótidos universales contra el gen L1 y se tipificó por el método de secuenciación de DNA.⁸ La muestra fue positiva 2+ (infección leve) para el VPH 25 (*Figura 5*).

Caso 2: RPV, de 8 años, de sexo masculino, indígena de la etnia Avá Guaraní y procedente de Curuguaty, quien

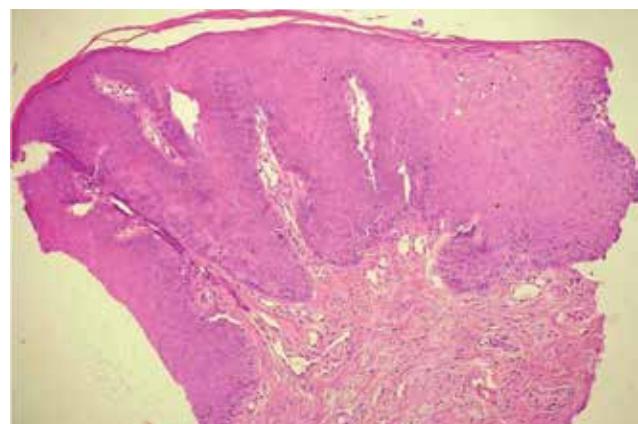


Figura 3. Caso 1. Anatomía patológica. H&E. Acantosis irregular.

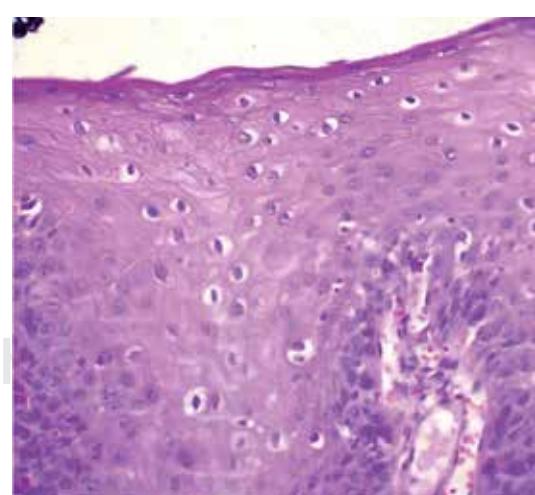


Figura 4. Caso 1. Anatomía patológica. H&E. Koilocitos con núcleo hipercromático.

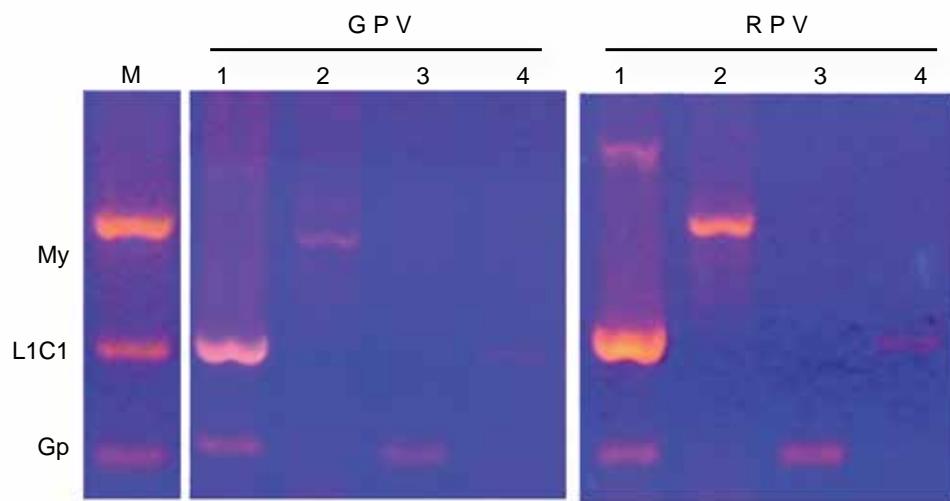


Figura 5.

Caso 1 (GPV) y caso 2 (RPV). Elektroforesis de las reacciones de PCR con oligonucleótidos para las regiones MY (carril 2), GP5/6 (carril 3) y L1C1 (carril 4) del gen L1, así como para el gen humano β -globina (carril 1) como control interno. M = control positivo para MY, GP5/6 y L1C1.

consultó por lesión en la mucosa oral asintomática de un mes de evolución. Los antecedentes personales y familiares fueron similares a los referidos en el caso anterior.

En el examen físico se observó: pápulas del mismo color de la mucosa oral, de formas poligonales, bordes regulares, límites netos, superficie lisa aplanaada, aunque algunas más exofíticas, de 0.1 a 1 cm de diámetro, de consistencia sólida elástica, que afectaban el labio superior e inferior, donde tendían a confluir formando placas con aspecto de empedrado, al igual que en las comisuras labiales (Figura 6). Asimismo, se encontraron lesiones similares en la punta de la lengua.

La anatomía patológica fue similar al caso anterior. Se exploró con la técnica PCR ya mencionada, realizada en el mismo instituto, informando positivo 2+ (infección leve) para VPH 6 (Figura 5).

A ambos pacientes se les indicó imiquimod y no volvieron a sus controles.

COMENTARIOS

La HEM es una enfermedad observada mayormente en la población pediátrica, con un ligero predominio en el sexo femenino en series numerosas.^{3,4} Aunque se han descrito algunos casos en la población adulta, incluso en portadores del VIH,⁷ el desarrollo del sistema inmune limita la enfermedad a los infantes.⁹

Esta enfermedad se ha descrito en grupos étnicos específicos. Por ejemplo, Estrada en 1956 lo describió en indígenas Caramanta y luego Katíos en Colombia, existiendo otras comunicaciones en indígenas de este país, Guatemala, México, Estados Unidos, Ecuador, Venezuela,



Figura 6.

Caso 2. Placas con aspecto de empedrado en labio inferior y comisuras, pápulas en la región central de labio superior. No afecta encías.

Brasil;^{2-7,10} aunque también en mestizos americanos^{7,11} y, ocasionalmente, en caucásicos de Europa¹² y nativos de África.¹³

En Paraguay, la enfermedad ha sido citada.¹⁴ Recientemente en el año 2012, se comunicaron dos casos en niñas de 12 y 15 años, mestizas, no consanguíneas, sin otros familiares afectados, con determinación del VPH 13 en ambos casos.¹¹

La afectación de grupos étnicos específicos y la observación de casos familiares tendría dos explicaciones: la importancia del factor genético, donde García Corona pudo establecer la relación con el HLA-DRB1*0404,⁴ y del factor

socioeconómico referente a las condiciones higiénicas como el compartir utensilios u objetos personales, además de la pobreza y desnutrición, tal como se presentaban estos casos.⁹

Clínicamente, la HEM presenta dos variedades: la papulonodular y la papilomatosa. La primera se caracteriza por pápulas del mismo color que la mucosa adyacente, de superficie generalmente lisa aunque puede ser rugosa pero no queratósica, de crecimiento lento y asintomáticas con resiliencia (al tensar la mucosa afectada desaparece y las lesiones reaparecen al regresar la mucosa a su posición normal). Se localizan en la mucosa labial (sobre todo en la inferior), carrillos, lengua, con menos frecuencia en encía y mucosa palatina. No afecta el piso de la boca ni la orofaringe. Son asintomáticas, pero pueden dificultar la alimentación y traumatizarse con la masticación. No sufren transformación maligna. Las lesiones confluyen en placas generalmente con aspecto de empedrado.^{1-7,9} Los casos presentados, desde el punto de vista clínico, se podrían considerar como típicos por su aspecto morfológico, cuyas lesiones fueron papulosas predominantes y algunas papilomatosas, de localización en labios inferior, superior y lengua (estos dos últimos en menor grado), no constatándose en otras regiones de la boca. Sin embargo, llama la atención el estudio virológico por PCR, en el que se identificó el virus 25 (no descrito con anterioridad) en el primer caso, y en el segundo un virus descrito pero poco frecuente (el tipo 6), el cual es diferente a la literatura, ya que predominan el 13 y 32.¹⁻¹⁵

En un estudio descriptivo realizado en la comunidad indígena Emberá-Chamí en Jardín, Antioquia, Colombia, se encontró una prevalencia de la enfermedad del 13% en escolares, detectándose en 80% de los casos el VPH 13. El 20% de pacientes convivientes clínicamente sanos también presentaban VPH 13 por PCR.¹⁶

Los principales diagnósticos diferenciales incluyen papiloma viral (VPH 6, 11, 13, 26 y 32), verruga vulgar (VPH 2, 4) y condiloma acuminado (VPH 2, 6, 11, 16, 32). Estas

enfermedades virósicas generalmente son solitarias o en pequeño número y afectan sectores anatómicos diferentes. Entre las no virósicas está el síndrome de Cowden.^{6,9}

La evolución de la enfermedad es variable. En la mayoría de los casos, las lesiones desaparecen espontáneamente en el transcurso de meses o años, por lo que algunos autores recomiendan sólo el control clínico de la enfermedad, medidas higiénicas y la mejoría de las condiciones generales de vida.⁹

En los casos en que se decide tratar, como en los nuestros, se puede indicar imiquimod tópico al 7.5%. Además de esta droga, se cuenta con la aplicación tópica del ácido tricloroacético de 35 a 70%, retinoides, podofilina, interferón β; también se señala crioterapia, electrocoagulación, láser de CO₂ e incluso cirugía en lesiones aisladas o muy traumatizables, aunque es probable que las lesiones sean resistentes y recidivantes al tratamiento.⁹⁻¹¹

CONCLUSIÓN

La HEM es una enfermedad poco descrita en Paraguay, pero a considerar en lesiones orales en grupos étnicos específicos como lo observado en estos casos. Llama además la atención que los casos presentados se relacionaban con VPH 6 y 25, poco frecuentes en esta patología.

AGRADECIMIENTOS

A los Doctores Roberto Arenas, Antonio Guzmán, Gilberto Adame, Luis Celías y a la Maestra en Ciencias María Eligia Juárez Torres.

Correspondencia:

Dra. Romina Acosta Sens

E-mail: drarominaacosta@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Arenas R. *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento.* 4a ed. México: McGraw-Hill; 2009. pp. 809-810.
2. Sampaio S, Rivitti E. *Dermatología.* 2a ed. Sao Paulo: Artes Médicas; 2000. p. 421.
3. Ruiz-Maldonado R, Parish G, Beare J. *Dermatología pediátrica.* México: Interamericana-McGraw-Hill; 1992. p. 829.
4. Cerón I, Cerón J, González M. Hiperplasia epitelial multifocal: revisión de 71 casos. *Dermatología CMQ.* 2011; 9 (3): 176-180.
5. Segura-Saint R, Toros M, Ceballos A, Aparicio J, Fuentes H. Focal epithelial hyperplasia. A rare disease in our area. *Med Oral Patol Cir Bucal.* 2005; 10: 128-131.
6. Teja-Ángeles E, Martínez-Sandoval B, Téllez-Rodríguez J, Ramírez-Paredes L, Durán-Gutiérrez A, Cadena-Galdós A. Hiperplasia epitelial multifocal. Manifestaciones bucales en niños. Revisión de la literatura. *Acta Pediatr Mex.* 2008; 29 (1): 31-35.
7. Villanueva C, Hernández A, Castaño A, Miñano R, Córdoba S, Borbujó J. Hiperplasia epitelial multifocal. Un caso familiar. *An Pediatr (Barc).* 2010; 73 (6): 357-360.
8. Guardado M, Medina I, Juárez E, Román E, Macías A, Alfaro A et al. The ameridian mtDNA haplogroup B2 increases the risk for cervical cancer: de-regulation of mitochondrial genes may be involved. *J Hum Genet.* 2012; 57 (4): 269-276.

9. Ledesma-Montes C, Vega-Memije E, Garcés-Ortiz M, Cardiel-Nieves M, Juárez-Luna C. Multifocal epithelial hyperplasia. Report of nine cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005; 10: 394-401.
10. Mata M, Fermín Y, Oliver M, Rondon A. Hiperplasia epitelial focal: reporte de cuatro casos. *Derm Venez*. 1996; 34 (1): 29-32.
11. León L, Cubilla E, Guzmán A, Mendoza G, Celías L, Arenas R et al. Hiperplasia epitelial multifocal. Reporte de 2 casos relacionados con VPH 13. *Dermatología CMQ*. 2012; 10 (4): 256-260.
12. Pilgard G. Focal epithelial hyperplasia. Report of nine cases from Sweden and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1984; 57: 540-543.
13. Chindia M, Awange D, Guthua S, Mwaniki D. Hiperplasia epitelial focal (enfermedad de Heck) en 3 niñas kenianas. *East Afr Med J*. 1993; 70: 595-596.
14. Pindborg J. *Enfermedades de la cavidad oral y los labios*. En: Rook A, Wilkinson D, Ebling F, Champion R, Burton G. *Tratado de dermatología*. 4a ed. Barcelona: Doyma; 1989. pp. 2241-2299.
15. Henke RP, Guerin-Reverchon I, Milde-Langosch K. *In situ* detection of human papillomavirus types 13 and 32 in focal epithelial hyperplasia of the oral mucosa. *Oral Pathol Med*. 1989; 18: 419-421.
16. Sanclemente G, González L, Gaviria A, Cuberos V, Correa L, López C et al. Evidencia molecular y serológica de la asociación del PVH 13 con la hiperplasia epitelial focal en la comunidad indígena Emberá-Chamí de Jardín, Antioquia-Colombia. *Iatreia*. 2004; 17 (Suppl 3): S312-S313.