



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**HIPERPLASIA EPITELIAL MULTIFOCAL.**

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N O   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

**CÉSAR HUMBERTO HIDALGO TORRES**

**TUTOR: C.D. CARLOS VELÁZQUEZ BÁEZ**

**ASESORA: MTRA. ROCÍO GLORIA FERNÁNDEZ LÓPEZ**

MÉXICO, D.F.

**2008**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



## ÍNDICE

OBJETIVO

OBJETIVO ESPECIFICO

INTRODUCCIÓN.....6

Capítulo I. HIPERPLASIA EPITELIAL MULTIFOCAL.

1.1.- Definición.....8

1.2.- Sinónimos.....9

1.3.- Etiología.....10

Capítulo II. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.

2.1.- Infección oral y latencia.....12

2.2.- Diagnóstico de infección por VPH.....13

2.3.- Inmunohistoquímica.....14

2.4.- Hibridación de ácidos nucleicos.....15

2.5.- Reacción en cadena de la polimerasa.....17

2.6.- Estudios serológicos. ....18



### Capítulo III.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PREVALENCIA

3.1.-Prevalencia.....	19
3.2.- Características clínicas.....	22
3.3.- Características histopatológicas.....	24
3.4.- Diagnóstico.....	25
3.5.- Diagnóstico diferencial.....	26
3.6.- Pronóstico.....	28
3.7.- Tratamiento.....	29
CASO CLÍNICO.....	31
CONCLUSIONES.....	35
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	37

## INTRODUCCIÓN

Esta enfermedad anteriormente fue llamada hiperplasia poliposa múltiple, verruga o papiloma. Hay numerosos informes sobre esta alteración en varios países y grupos étnicos. Soneira y Fonseca reportaron y describieron por primera vez en 1964, tanto clínica como histopatológicamente, una lesión papilomatosa multifocal de la mucosa bucal observada en los indígenas venezolanos de la Misión de los Ángeles del Tokuko, Estado Zulia; sin embargo son Archard, Heck y Stanley en 1965 quienes tras observar lesiones similares en indígenas Navajos de los Estados Unidos de Norteamérica, esquimales de Alaska e indígenas de la región de Mato.

El nombre de "Enfermedad de Heck" se deriva del Dr. Heck, que identificó a un paciente con esta enfermedad en Gallup, en Nuevo México, en 1961.

Con referencia a las publicaciones anteriores a aquella de Archard, Heck y Stanley (1965), los autores sugieren que el nombre Enfermedad de Heck sea abandonado, pues esa denominación además de no dar crédito a los autores que la describieron anteriormente a la comunicación de 1965, no suministra ninguna idea con relación a la naturaleza y característica de la entidad. Lo cual no trascendió mucho y en la actualidad se sigue llamando en algunas literaturas enfermedad de Heck.

Grosso en Brasil describen la enfermedad en la literatura anglosajona y propician el nombre de *Hiperplasia Epitelial Focal o Enfermedad de Heck*. En este mismo año, Witkop y Niswander reportaron once casos adicionales de indígenas con edades comprendidas entre seis y dieciocho años, pertenecientes a las etnias Xavante de Brasil, Ladinos de Salvador y Quiche-Maya de Guatemala. Carlos y Sedano propusieron por primera vez llamar esta entidad Hiperplasia epitelial Multifocal (HEM) por su carácter de lesiones múltiples.

Carlos y Sedano analizaron 110 casos guatemaltecos y propusieron el nombre de hiperplasia epitelial multifocal por papiloma virus. Actualmente existe la tendencia en América Latina de llamar a esta enfermedad hiperplasia multifocal del epitelio (HME).

Más de 30 países ha reportado casos de hiperplasia epitelial multifocal. La mayor cantidad de individuos afectados corresponde a las etnias de esquimales y los indios de Norteamérica Centroamérica y Sudamérica. Aunque también se han reportado casos en Israel, Irán, Iraq, Polinesia, Finlandia, Australia, Escocia, Suecia, Suiza, Italia, Inglaterra, Turquía, Sudáfrica, Somalia, Nigeria, Sudan y Libia.

La Hiperplasia epitelial focal (HEF) también ya se observó en varios grupos étnicos, incluyendo a negros (Wallace, 1976; Sawyer et al., 1983; Moussavi, 1986; Lamey et al., 1990). Morrow et al. (1990) relataron un caso de la lesión en un joven negro, presentando lesiones en un lugar anatómico poco común, en la encía.

La predilección por ciertos grupos étnicos y la presentación de un caso en más de uno de la misma familia ya se mencionaba en los primeros reportes y sugería una predisposición genética la cual estaría relacionada a la susceptibilidad del individuo para ser colonizado por el VPH. Pfister fue el primero en identificar la presencia de VPH tipo 13 por medio de la hibridación en 1983. En México Hernández también aisló el VPH13 en 1987.

La asociación con otras enfermedades virales no es clara y los resultados han sido inconstantes, se han asociado otros tipos de VPH pero sin llegar a corroborarse en la enfermedad.

## OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es realizar una investigación bibliográfica reciente y presentar una recopilación de información concreta de las características importantes de la hiperplasia epitelial multifocal así como la comparación de diversos autores con respecto al origen de la enfermedad, sus posibles causas, la evolución y sus alternativas de tratamiento.

Esperando que la información presentada sea de gran ayuda para el cirujano dentista y puedan hacer un diagnóstico oportuno de esta enfermedad, así como explicar al paciente y sus familiares la historia natural de la patología, la posible relación de contagio familiar; pero sobre todo, sensibilizar a los padres de la importancia de identificar estas lesiones en sus hijos y que sepan que pueden ser portadores de enfermedades que pongan en riesgo la salud y tengan las precauciones necesarias para prevenirlas.

## OBJETIVO ESPECÍFICO

Mi objetivo es proporcionar información para que el estudiante de odontología tenga las armas necesarias para identificar esta lesión sobre todo en el área de odontopediatría ya que cada vez llegan mas casos de niños con hiperplasia epitelial multifocal a las clínicas de la facultad de odontología, motivo por el cual es de gran importancia el saber diagnosticar esta enfermedad y remitirla al área correspondiente para su tratamiento que en este caso para mi es el Área de cirugía bucal.

## Capítulo I.- HIPERPLASIA EPITELIAL MULTIFOCAL.

### 1.1-Definición

La enfermedad de Heck, también denominada hiperplasia epitelial multifocal (HEM), fue descrita como múltiples lesiones intraorales en la mucosa bucal, labial y lingual, indoloras, de tamaño variable, elevadas, de color semejante al de la mucosa adyacente.<sup>1,2,3,4</sup>

Es una enfermedad proliferativa benigna y poco frecuente en la cavidad oral.  
1

Las lesiones generalmente remiten, pero esto sucede desde meses hasta varios años después.<sup>3</sup>

La HME es una enfermedad que tiene preferencia por afectar a la población pediátrica.<sup>6</sup>

Es una enfermedad papulo nodular que afecta la mucosa de la cavidad bucal en los carrillos, sigue un patrón similar a la línea de oclusión y los labios; el más afectado es el inferior, Inicialmente la enfermedad se atribuyó a factores locales como irritación constante o factores sistémicos como deficiencias vitamínicas.

Posteriormente algunas investigaciones sugirieron que el agente causal podría ser un virus y se demostró la presencia de partículas de virus del papiloma humano en lesiones vistas en microscopio electrónico. Los genotipos **13 y 32**, tienen predilección por tejidos queratinizados, y no queratinizados, respectivamente aunque se han descrito reacciones cruzadas con HPV **6, 11 y 18**. También se han descrito factores genéticos, desnutrición, mala higiene y condiciones sociales.<sup>3,4,5</sup>

Se presenta generalmente en niños entre los 3 y 18 años de edad; es común en ciertos grupos étnicos.<sup>3,11</sup>





**Figura 1.** Lesiones características de HME <sup>3</sup>

**Figura 2.** Lesiones papulo ampollosas coalescentes en la Mucosa del labio superior.<sup>3</sup>

## 1.2.- Sinónimos

- ✚ Hiperplasia Epitelial Focal <sup>5</sup>
- ✚ *Enfermedad de Heck.* <sup>8</sup>
- ✚ Hiperplasia Epitelial Multifocal (HEM) <sup>6,3,7</sup>
- ✚ Hiperplasia Multifocal del Epitelio (HME) <sup>3</sup>
- ✚ Hiperplasia Epitelial Multifocal por Papiloma Virus. <sup>6</sup>

## 1.3.- Etiología

Se describe a la Hiperplasia Epitelial Focal como una entidad patológica no identificando factores etiológicos, sin embargo se considera la posibilidad de un agente contagioso y/o una base genética para la lesión. Existen otras referencias en la literatura que aportan la relación de la irritación local como el

tabaco, corrientes galvánicas, deficiencia nutricional de vitamina A, genética como causa etiológica en casos de grupos familiares. <sup>4,6,8</sup>

Otras investigaciones sustentan que las posibles causas etiológicas de la enfermedad están relacionada con un componente genéticos asociados a rasgos étnicos, estados de inmuno-compromiso del hospedero, así como la mal nutrición y las condiciones de vida en hacinamiento. Estudios posteriores realizados por medio de la biología molecular en un grupo de 10 pacientes con H.E.M, sirvió para investigar la presencia de un agente infeccioso tipo V.P.H; donde se determinó la secuencia del ADN a través del Método de Hibridación "By Blot", arrojando resultados que mostró que en 4 de los pacientes fue detectado el tipo VPH 13, mientras que en los restantes reaccionó débilmente con el VPH 13, y además con otro V.P.H. asociado con las lesiones de la mucosa bucal, y constituyo un nuevo tipo de V.P.H denominado tentativamente V.P.H 32. <sup>6 10</sup>

Resultados de diferentes estudios de Biología Molecular se determina finalmente que el factor etiológico de la H.E.M; está íntimamente relacionados con el V.P.H tipo 13 y 32 las cuales son encontrados específicamente en estas lesiones y pueden ser detectados con un alto porcentaje de casos, utilizando el análisis de hibridación "Insitu" y la Reacción en Cadena de la Polimerasa "RCP". <sup>6 11</sup>

Hay un estudio realizado por el hospital Dr. Manuel Gea González en su departamento de dermatología en el cual tenía por objetivo observar si en la patogenisidad de la hiperplasia epitelial multifocal participaban factores genéticos como el virus del papiloma humano en sus tipos 13 y 32, para esto se buscaba que los pacientes con HEM debían presentar alteraciones en sus cromosomas, diferentes en los de un paciente sano.

Para su estudio se incluyo a 22 pacientes con diagnóstico clínico e histológico de HEM los cuales tenían una antigüedad de 3 meses hasta 10 años de haber sido tratados con escisión quirúrgica de las lesiones, 16 de ellos se encontró antecedentes de algún familiar con la enfermedad. <sup>4</sup>

Se tomo una muestra de sangre al grupo e estudio para la obtención de su ADN e identificar las posibles alteraciones en sus cromosomas se compararon las frecuencias génicas de los pacientes sanos con la de los diagnosticados con HEM.

El resultado que se obtuvo fue que la tipificación viral se realizó en 20 pacientes de los cuales 17 fueron positivos para el VPH13, 3 muestras fueron negativas y en ninguno de los casos se mostró relación con el VPH 32.<sup>4</sup>

Por lo cual este estudio refiere que la población mexicana con HEM está asociada solo con el VPH 13.<sup>4</sup>

Cabe señalar que este estudio se realizó en pacientes que ya tenían más de 10 años de haberse diagnosticado y tratado la enfermedad. Por lo cual se considera que se estos tipos de VPH pudieron haber sido adquiridos en otro momento y por otras causas debido a que estos tipos de VPH también se manifiestan en otras alteraciones por esa razón se deben realizar varias investigaciones para definir el origen de la enfermedad.

Fig. 3 Replicación viral<sup>21</sup>

## Capítulo II.- VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El virus del papiloma humano es un virus icosaédrico epiteliotrópico debido a que muestran una gran afinidad por las células del epitelio escamoso esto es evidente a la restricción de las funciones de la replicación viral, síntesis de DNA, producción de las proteínas de la capsida viral y el ensamblamiento de los viriones en los queratocitos.<sup>7,9 12</sup>

La producción de las proteínas virales y el ensamble del virus ocurre solo debajo del estrato espinoso y del estrato granular.<sup>8</sup>

Hay más de 80 tipos de papilomovirus, algunos tipos son comunes en boca (13, 32). Los papilomas están clasificados de acuerdo al huésped donde se alojan y en relación con sus Ac. Nucleicos.<sup>9</sup>

### 2.1 Infección oral y latencia

El 15% se diagnostica por medio de la hibridación southern blot, otro 40% por biopsias de mucosa bucal que puede contener DNA del virus papiloma humano, y por medio de la técnica de PCR la cual ha incrementado la detección del virus del papiloma humano.<sup>6 13</sup>

El DNA del papiloma virus puede estar presente en los tejidos bucales normales en una de cada 3 personas lo cual sugiere que la mucosa puede ser un reservorio para la presencia del virus de papiloma humano.<sup>17</sup>

## **2.2 Diagnóstico de infección por VPH.**

El diagnóstico de laboratorio de una infección requiere de la detección del virus propiamente dicho o la confirmación de la presencia de los componentes del virus.

Los virus se detectan por diferentes métodos de cultivo o en algunas circunstancias como es el caso del virus del papiloma humano no se pueden cultivar. Los estudios para la detección de los componentes virales se pueden realizar por medio de una serie de técnicas que incluyen hibridación de DNA.<sup>12</sup>

13 14

La detección de una respuesta inmunológica, la evaluación de los anticuerpos séricos determinan si la persona ha experimentado en algún momento una infección por el agente causal.<sup>18 19</sup>

El elemento crucial para realizar el diagnóstico de laboratorio de un virus cualquiera por el método que sea empleado es la adquisición y el procesamiento de la muestra clínica adecuada.

La muestra debe obtenerse de forma aséptica, para obtener el aislamiento del virus, el volumen de la muestra debe ser suficiente.

Hasta hace poco tiempo el diagnóstico del virus del papiloma humano estaba basado exclusivamente en los cambios morfológicos al igual que en su histopatología esto debido a que el virus no se puede cultivar.

Varios antígenos de virus papiloma humano pueden detectarse por inmunohistoquímica pero el método más confiable para el diagnóstico de las

infecciones por virus, es la detección del papiloma virus por métodos de hibridación o amplificación genética.

Estas pruebas pueden remplazar la técnica de inmunohistoquímica. Un ejemplo es el PCR este es un método por el cual se puede detectar la infección latente.<sup>19</sup>

### **2.3 Inmunohistoquímica**

En este tipo de estudio se emplean biopsias congeladas o citología exfoliativa para saber si hay presencia de infección por el virus del papiloma humano. El uso de la inmunohistoquímica está seriamente limitada porque el factor de antígenos de VPH se encuentra expresado solamente en las lesiones ocasionadas por la infección.

Hoy en día el diagnóstico para la detección del virus del papiloma humano está basado en:

- 1.- Hibridación de los ácidos nucleicos lo cual permite un diagnóstico exacto del tipo de papiloma virus presente en la lesión de la piel o mucosa.
- 2.- Un método más sensitivo es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) la cual revela la presencia de infección sub-clínica de virus del papiloma humano.
- 3.- Procedimientos serológicos.

### **2.4.- Hibridación de ácidos nucleicos.**

El rápido desarrollo de técnicas de biología molecular ha revolucionado la investigación del papiloma virus. Actualmente hay una gran variedad de técnicas de hibridación de ácidos nucleicos, los cuales están disponibles para la identificación y tipo de infección ocasionada por el virus papiloma humano. Este incluye pruebas en los cuales se requiere el aislamiento del DNA. Estas

técnicas son: southern blot, dot blot, reverse blot, e hibridación en sandwich. Todas estas pruebas se pueden ejecutar directamente en las biopsias de tejidos infectados.

El DNA en su estado natural está compuesto por dos cadenas de polímeros de desoxirribonucleótidos reunidos en una disposición antiparalela para formar una doble hélice estable. La unión entre las dos cadenas está a cargo de uniones de hidrógeno. La hélice se puede desnaturalizar en cadenas aisladas por rotura de las uniones de hidrógeno por acción del calor o por álcalis una vez obtenida una sola cadena de DNA se introduce un segmento de DNA que contiene el gen o la secuencia de DNA buscados, al cual hibridará el DNA de una sola hebra procedente de la célula.

Con el procedimiento del clonado molecular es posible elaborar grandes cantidades de ácidos nucleicos específicos para ser empleados como sondas en los ensayos de hibridación para el diagnóstico clínico.<sup>16</sup>

Una sonda para un ácido nucleico viral específico se produce por clonado de un fragmento de DNA que representa un sub-fragmento o el genoma entero de un microorganismo.<sup>16</sup>

Independientemente de la técnica e hibridación empleada estas comparten cuatro fases:

- 1.- Preparación de la muestra o ácidos nucleicos blancos.
- 2.- Preparación de la sonda de referencia.
- 3.- Reacción de hibridación.
- 4.- Detección de la formación del híbrido.

Southern en 1965 fue el primero en descubrir el método para la detección de secuencias de DNA actualmente denominado borrar de Southern para el diagnóstico de infección por virus papiloma humano.

En el Southern blot se extrae el DNA de la célula y luego se corta en fragmentos de longitud variable mediante endonucleasa de restricción las cuales son enzimas que desdoblan el DNA en fragmentos que contienen secuencias cortas específicas de nucleótidos.<sup>18</sup>

Los fragmentos se separan de acuerdo con su longitud mediante electroforesis en el gel de agarosa, los fragmentos de DNA dispuestos ahora de acuerdo con su longitud son transportados del gel de agarosa a un papel de nitrocelulosa. El DNA es luego desnaturalizado e incubado con una muestra marcada que contenga el gel o la secuencia de nucleótidos deseada.<sup>16</sup>

## **2.5 Reacción en cadena de la polimerasa.**

Es un método "in vitro" de síntesis de ácidos nucleicos y constituye una herramienta ingeniosa de la biología molecular. Cuya sensibilidad es tan alta que puede amplificar una única molécula de DNA o RNA. El procedimiento involucra repetidos ciclos de desnaturalización de DNA o RNA según sea el caso alineación y extensión con la enzima DNA polimerasa.<sup>18</sup>

En esta técnica el DNA que hay que amplificar es desnaturalizado e hibridado con dos juegos de oligonucleótidos uno que se fija corriente arriba al segmento de DNA que ha de amplificarse y el segundo que fija la hebra complementaria corriente abajo del segmento que hay que amplificar.

Los oligonucleótidos sirven como cebadores para el DNA polimerasa que extiende el oligonucleótido copiando el segmento de DNA en ciclos múltiples. El segmento es amplificado de 10/5 a 10/6 veces.

El fragmento de DNA viral específico se puede amplificar por medio del PCR hasta un nivel en el cual es posible la detección del DNA viral por procedimientos de hibridación estándar.<sup>16</sup>

En corto tiempo el PCR ha incrementado el número de aplicaciones como es en medicina clínica, investigación básica incluyendo el diagnóstico de desordenes genéticos, detección de agentes infecciosos y estudio de activación de oncogenos.

El PCR se ha empleado extensamente para detectar infección por virus papiloma humano en el tracto genital, recientemente esta técnica también se ha aplicado para la detección de Virus Papiloma Humano en cavidad oral.

## **2.6 Estudios serológicos.**

A pesar de que los estudios inmunológicos se han realizado con antígenos obtenidos de un conjunto de verrugas y su validez es limitada se sabe que los mecanismos inmunes tanto humorales como celulares interviene en la aparición y regresión de las lesiones. Debido a la pequeña cantidad de partícula virales presentes en las células queratinizadas y por tanto protegidas del sistema inmunológico del huésped, aquellas solo inducen una respuesta humoral leve y transitoria, principalmente de la fracción IgM.

Los efectos de la inmunidad humoral por si solas no desempeñan un papel importante en la historia natural de la infección por virus Papiloma Humano aunque la presencia de anticuerpos circulares se asocia con inmunidad frente a las infecciones cutáneas además la conversión de IgM a IgG específicas frecuentemente coincide con la regresión de las lesiones.

Los virus de papiloma inducen una inmunidad celular de corta duración e insuficiente para prevenir la re-infección. Los pacientes con alteraciones en la inmunidad celular genética o adquirida presentan un aumento de frecuencia de las lesiones asociadas a Virus Papiloma Humano.

## Capítulo III. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PREVALENCIA

### 3.1.- Prevalencia

- La HEM afecta preferentemente a población pediátrica.<sup>3 8</sup>
- Los estudios realizados por reportes de casos aportan que el rango de edad en la H.E.M., es común entre los 3 y los 13 años; y que no es común observar estas lesiones por encima de los 18 años de edad; lo que quiere decir la frecuencia de la incidencia está relacionada con las dos primeras décadas de la vida.

Existen reportes aislados de casos por encima de los veintes años de edad con frecuencia de incidencia de 0,73% en poblaciones mestizas. Aunque en lagunas literaturas señalan como la de Carlos y Sedano sugieren una media de 11 años con un rango de 5 a 38 años notando que el 97% estaba en su primera y segunda década de vida.<sup>2</sup>

Padayache reporta una media de 17 años y un rango de 2 a 69 años y Rodríguez en Colombia reporta que el 70% fue menor de 16 años.<sup>9 21</sup>

Por lo cual se entiendo que en la mayoría de los reportes la aparición de las lesiones se manifiestan en la primer y segunda década de la vida de modo que estas son los parámetros que se toman.

- La incidencia en cuanto al sexo se encuentra relacionada con mayor predominio en el género femenino. 2:1<sup>4</sup>

Coelho (1999) en estudio realizado en tribus indígenas del estado de Roraima, en el norte de Brasil, observó una predominancia de HEF de 5,8% de los 240 individuos examinados, de los cuales 64,3% ocurrieron en hombres y 35,7% ocurrieron en mujeres La mayor frecuencia de la lesión fue encontrada en edades entre 10 a 19 años. La gran mayoría de los pacientes portadores de HEF son niños o adolescentes (Carlos y Seda no, 1994; Neville et al., 1998).

Por lo cual solo lo manejo como un dato estadístico y netamente comparativo haciendo notar la presencia de la HEM en el género masculino. <sup>2</sup>

El estudio más actual del que se tiene reporte fue realizado por el hospital Manuel Gea González de la ciudad de México en el cual se mostro un reporte de 9 casos diagnosticados con hiperplasia epitelial multifocal los cuales fueron pacientes menores de 20 años(67%) con un predominio del sexo femenino en un 78%.

- En cuanto a la raza, la enfermedad disminuye en mestizo y es aun más rara en caucásicos y en individuos de raza negra. <sup>6</sup>

La mayor parte de los pacientes presentan cuando menos uno de los familiares cercanos con lesiones parecidas, lo que hizo que algunos autores sugirieran que se trata de una enfermedad de carácter hereditario. Recientemente, se propuso que su transmisión familiar es directa a través de utensilios de uso común, como lo son los cubiertos para la comida. <sup>4</sup>



Fig. 4 Google.com./imagenes

- También se han descrito factores genéticos, desnutrición, mala higiene y condiciones sociales
- La frecuencia de esta enfermedad presenta grandes variaciones de un entorno geográfico a otro pudiendo variar según clausen de un .002 a un 35% dependiendo de la población. <sup>5</sup>

La Hiperplasia Epitelial Multifocal; conocida comúnmente como enfermedad de Heck, es una infección que se encuentra principalmente en grupos aislados de

indios de América del Norte, Centroamérica y Brasil, pueblos nativos nórdicos y otros grupos de Europa y África.

En los países del Centro y Sudamérica, el porcentaje alcanzado en estudios de prevalencia sobre indios americanos ha sido de un 3,5% como máximo y solamente la excepción se ha presentado en Venezuela donde hubo una prevalencia entre 1.6%.<sup>3 4 23</sup>

### 3.2 Características clínicas

Clínicamente se caracteriza por presentar lesiones múltiples, aunque en raras ocasiones son únicas, las lesiones son elevadas, pápulo-nodulares, asintomáticas y por lo general presentan superficie lisa.<sup>6 12 26</sup>



Fig. 5 Lesiones de HEM en mucosa lingual<sup>18</sup>

Aunque algunas veces pueden ser rugosas, en algunos casos presentan aspecto papilomatoide y se pueden diagnosticar erróneamente como papilomas.<sup>4</sup>



Fig. 6 HEM papilomatoide<sup>12</sup>

Suelen ser elevaciones redondeadas, ovales, de límites bien definidos y del mismo color de la mucosa que las rodea, la mayor parte de ellas miden aproximadamente entre 0.1 y 0.5 cm de diámetro, aunque no es raro encontrar lesiones de hasta varios centímetros, que se forman por la coalescencia de varios nódulos más pequeños. Son de crecimiento lento y no se ha observado transformación neoplásica maligna. Es muy característico que las lesiones presenten resiliencia y consiste en que cuando se estira la lesión, ésta tiende a desaparecer y al disminuir la tensión, la lesión reaparece.<sup>4 25</sup>

Siendo la localización más frecuente a nivel de la cavidad bucal en el labio inferior, seguido por los carrillos, labio superior y lengua y en poca frecuencia en la encía y mucosa palatina.<sup>6,7</sup>



Fig.7 lesión labio multiples



Fig. 8 Hiperplasia Epitelial Multifocal<sup>14</sup>



Fig.9 HEM en mucosa labial y carrillos<sup>21</sup>

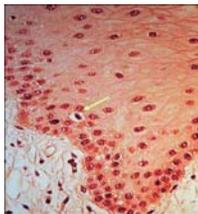
Cuadro 1. Características clínicas de la hiperplasia epitelial multifocal	
Forma	Redonda, oval
Número	Múltiples, rara vez aisladas
Volumen.	Elevadas
Diámetro	De 0.1 a 0.5 cm, pueden llegar a medir varios centímetros
Color	Similar a la mucosa adyacente

<b>Coalescencia</b>	<b>Positiva</b>
<b>Superficie</b>	<b>Lisa, algunas veces rugosa</b>
<b>Propiedad característica</b>	<b>Resilencia</b>
<b>Sintomatología</b>	<b>Ninguna</b>
<b>Crecimiento</b>	<b>Lento</b>
<b>Tipo de lesión</b>	<b>Benigno</b>
<b>Sexo</b>	<b>Femenino 1:0.4 a 1:1 masculino</b>
<b>Edad</b>	<b>Frecuente en niños, hay informes de casos en adultos.</b>
<b>Etiología</b>	<b>Virus del papiloma humano</b>

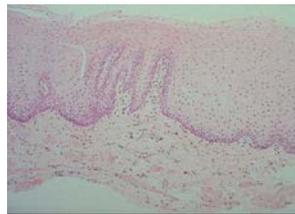
### 3.3.- Características histopatológicas

La característica más resaltante en la H.E.M., es la acantosis de la capa espinosa del tejido epitelial con grandes prolongaciones de los mamelones, presencia de paraqueratosis y acantosis entre sí.<sup>6</sup>

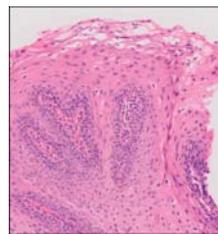
Las células epiteliales del estrato espinoso muestran núcleos grandes, con citoplasma vacuolado claro (coilocitos). La capa de células basales muestra aumento de la actividad mitótica. Un dato frecuente es la presencia en el estrato espinoso de células con una disposición del material nuclear que semeja figuras mitóticas anormales, que se denominan células o cuerpos mitosoides. El tejido conjuntivo subyacente suele ser laxo y estar bien vascularizado; presenta un infiltrado variable de linfocitos.<sup>3 7 11 26</sup>

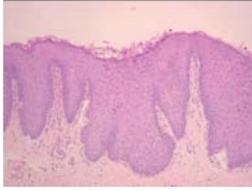


**Fig.10** Célula mitosoide. H.E. 400X.<sup>5</sup>



**Fig. 11** Epitelio escamoso con paraqueratosis, acantosis y papilomatosis marcada, con fusión horizontal de papilas. H.E. 100X.<sup>5</sup>



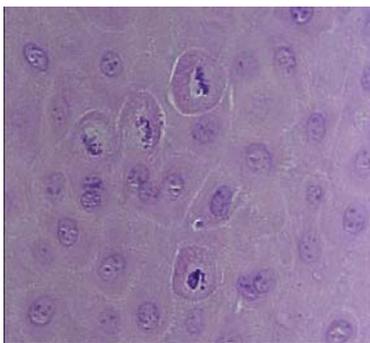


**Fig 12** Muestra hiperplasia epidérmica, disqueratosis, mitosis suprabasales y grupos de coilocitos.(Hematoxilina-eosina, x40.)<sup>7</sup>

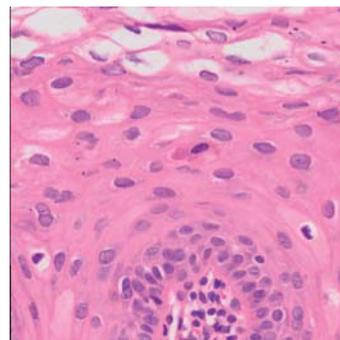
**Fig.13** Coilocitos y células mitosis-like en epidermis.  
Hematoxilina-eosina, x400.<sup>7</sup>

### 3.4.- Diagnostico.

El diagnóstico de estas lesiones se hace básicamente por el aspecto clínico de las lesiones con respectiva biopsia de las mismas, las cuales deben ser procesadas mediante el estudio histopatológico para confirmar el diagnóstico definitivo. Sin embargo a partir de la década de los años 70, la H.E.M., se asoció a una causa viral, específicamente con el virus Papiloma Humano (V.P.H), la cual ha cobrado mayor fuerza a medida que se realiza investigaciones en el área de Biología Molecular, como lo son Hibridación del ADN y la Reacción en cadena de la polimerasa (RCP), que han servido de herramienta diagnóstica en la investigación de los cambios histológicos del tejido en las lesiones producidas por el V.P.H., donde se muestra gran sensibilidad y especificidad.<sup>6</sup>



**Fig14** División Mitosoidal<sup>21</sup>



**Fig. 15** Hiperplasia epidérmica, paraqueratosis, acantosis.<sup>7</sup>

### **3.5.- Diagnostico diferencial**

Los diagnósticos diferenciales de la H.E.M., deben realizarse con las otras lesiones benignas producidas por el V.P.H como son las verrugas vulgar, el papiloma escamoso múltiple, el condiloma acuminado bucal, que están relacionados este último con enfermedades de transmisión sexual ó de abuso sexual en niños y adolescentes, otras entidad aislada como fibroma traumático producidos como repuesta reactiva a lo largo del plano de oclusión bien sea en mucosa de carrillos ó de lengua, con los síndromes de Cowden y neurofibromatosis entre otros que presentan aspectos clínicos muco cutáneos.

3 4 6 22

El instituto nacional de pediatría refiere también el diagnostico diferencial con enfermedades de Darier, de Crohn y la piostomatitis vegetante. Las lesiones de la mucosa bucal deben diferenciarse de las lesiones características del síndrome de Cowden o de hamartomas múltiples, que pueden presentar similitudes con la hiperplasia epitelial focal. Por lo que la distribución puede ser aislada o en grupo.<sup>3 12</sup>

A este diagnóstico diferencial llegaremos mediante la clínica y así el diagnostico diferencial con el Síndrome de Cowden lo haremos por la falta de hamartomas en otras partes del organismo como piel, mama, tiroides, estomago o colon. Con la enfermedad de Crohn la ausencia de la enteritis regional, propia de esta enfermedad, nos descartará el diagnóstico.

Con respecto a los condilomas acuminados el diagnóstico diferencial es importante puesto que cuando estas lesiones no se encuentran muy queratinizadas, son lesiones del mismo color que la mucosa que las rodea. La ausencia de contactos sexuales previos nos descartará el condiloma acuminado pero aún así será el diagnóstico anatómo- patológico el que nos dará el diagnóstico exacto de la enfermedad. De todas maneras el diagnóstico histopatológico será el que nos dará un diagnóstico de certeza.<sup>5</sup>

### **3.6.- Pronóstico.**

Una vez confirmando la presencia de la hiperplasia epitelial multifocal el pronóstico de las lesiones es bueno al considerar que la mayoría de ellos

remiten espontáneamente, sin embargo, es necesaria la evaluación periódica, para evitar afectar las mucosas por proliferación a otras zonas de la cavidad bucal o por el crecimiento rápido de las lesiones. Sabiendo que la hiperplasia epitelial multifocal es benigna y no presenta alguna alteración a nivel sistémico el paciente debe continuar con su vida normal sabiendo que la lesión desaparecerá con el paso del tiempo.

Podemos decir que cuando las lesiones proliferan y crecen el mejor tratamiento que nos dará un pronóstico muy favorable es la extirpación quirúrgica debido a que se extrae en su gran totalidad la lesión lo que favorece que haya menor probabilidad de reincidencia pero una revisión periódica siempre será el éxito de nuestros tratamientos.

### **3.7.- Tratamiento.**

No se ha planteado una terapéutica exclusiva, El tratamiento y la vigilancia de las lesiones es importante debido a que en ocasiones se resuelven espontáneamente aunque a veces persisten por varios años <sup>5</sup>

Hay lesiones que no remiten espontáneamente y requieren tratamiento quirúrgico, sobre todo si interfieren con la masticación o se ulceran con frecuencia debido a la fricción.

Las lesiones extirpadas quirúrgicamente deben ser estudiadas histológicamente para confirmar el diagnóstico. Mostrándose así que la extirpación de la lesión es el tratamiento de mejor elección en la cual da como resultado una eliminación rápida y de mejor pronóstico.

- Se han sugerido diversos tratamientos: criocirugía.
- La utilización del láser de dióxido de carbono se ha transformado en una alternativa de tratamiento para remoción de varias lesiones de la mucosa bucal (Frame, 1984; Horch et al., 1986). Luomanen (1990) sugiere el tratamiento de la HFE utilizando láser de CO<sub>2</sub>.

El resultado de la aplicación del láser de CO<sub>2</sub> en la cavidad bucal promueve la desaparición de las lesiones, con un daño mínimo a los tejidos adyacentes, y no demuestra reincidencia por lo menos en los primeros 18 meses después de la aplicación.<sup>3 4 5</sup>

- La administración de vitamina E cuando las lesiones aun son pequeñas o no interfieren en la masticación.
- Por otro lado existe el uso de medicamentos generalmente utilizados para el tratamiento de algunos tipos de virus del papiloma humano pero cabe señalar que la aplicación de algunas sustancias de estos medicamentos no están indicados para su uso en la cavidad bucal por su alta agresividad a los tejidos, y solo se mencionan en algunos estudios realizados y artículos como tratamientos alternativos y

experimentales. Además de su elevado costo y su lenta y algunas veces nula efectividad.

- Algunos medicamentos utilizados son imiquimod crema al 5 % (modificador de la respuesta inmune). También se ha utilizado tópicamente el interferón beta.<sup>3</sup> Así como la aplicaciones tópicas de podophylin resin al 25% Destrucción química (queratolíticos) Agentes farmacológicos (podofilina, cantaridina, ácido retinoico, 5-fluoruracilo o bleomicina).<sup>4 5 6 7</sup>

## CASO CLÍNICO.

Paciente femenino de 7 años de edad se presenta a la clínica de cirugía de la facultad procedente de la clínica de admisión para su valoración.

Al interrogatorio la madre refiere que a su niña le apareció una lesión primero en el labio y después en la lengua desde hace un mes y que esta ha ido creciendo lo cual le ha generado problemas para hablar y últimamente se muerde la lesión de la lengua cuando come provocando un sangrado.

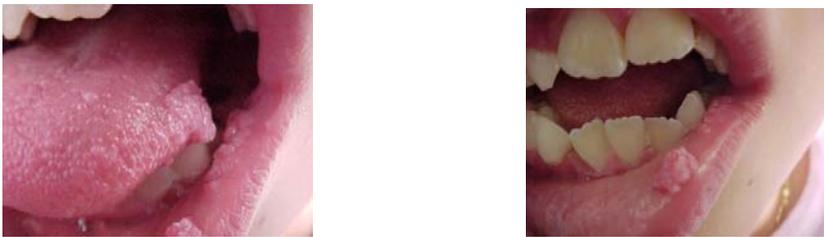


Fig. 16-17 fotos paciente <sup>AP</sup>

A la exploración se encontró lesiones múltiples de tamaño variable en lengua, labios y mucosa. Con características indoloras de forma papilomatosa en lengua de aproximadamente 7 milímetros de espesor.

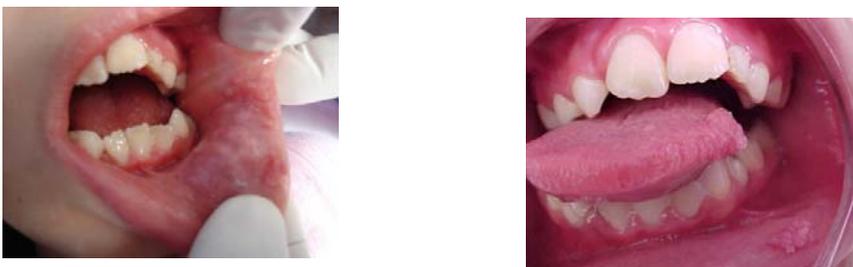
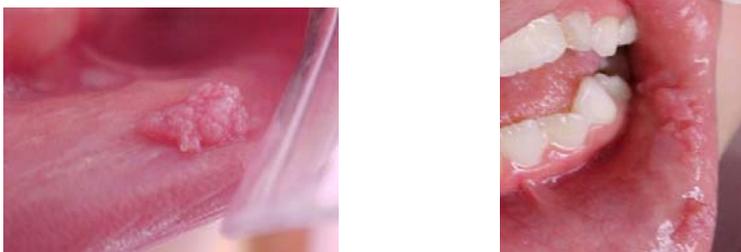


Fig. 18-19 Lesión en lengua y mucosa labial fotos paciente <sup>AP</sup>

En labio y carrillo su aspecto era papulonodular de un tamaño aproximado de 3 milímetros de espesor, todas las lesiones de color semejante al resto de la mucosa.



**Fig. 20** Lesión mucosa labial <sup>AP</sup>



**Fig. 21** Múltiples lesiones HEM <sup>AP</sup>



También se observa que el paciente es respirador bucal y que la lesión de la lengua le impide tener una oclusión óptima provocando así un seseo al hablar.

Dadas las características de las lesiones obtenemos un diagnóstico de presunción de Hiperplasia Epitelial Multifocal.



**Fig. 24 y 25** Características clínicas de la HEM <sup>ap</sup>

Lo cual nos hace indagar sobre el origen de los padres para tratar de entender el posible origen de la lesión.

Al interrogatorio Refirió:

La madre cuenta con 25 años de edad y refiere ser originaria de la ciudad de México.

El padre cuenta con 28 años de edad y refiere ser originario del estado de Hidalgo.

Tienen dos hijas uno de 7 años (paciente) y otra de 3 años de edad. Ambos niegan tener orígenes sudamericanos o pertenecer a alguna etnia del territorio nacional. Mencionan no haberse presentado este tipo de lesiones en algún familiar.

Posterior al interrogatorio se cita al paciente en días posteriores para realizar la extirpación de la lesión y hacer su estudio histopatológico.

El paciente se presenta a la clínica una semana después para realizar la extirpación de la lesión. Se anestesia localmente las zonas involucradas y con ayuda de un bisturí y electrocauterio se realizan la eliminación de las lesiones, se suturo y se dieron las indicaciones post quirúrgicas correspondientes.



Fig.28 y 29 sutura de la zona labial inf. <sup>ap</sup>

El estudio histopatológico reporto:

El espécimen examinado se encuentra formado por epitelio escamoso estratificado híper paraqueratinizado con acantosis, clavos epiteliales anchos y profundos, superficie papilar, presentando figuras mitosoides. El tejido conectivo es fibroso denso bien vascularizado con infiltrado inflamatorio.



Diagnostico histopatológico: Hiperplasia Epitelial Multifocal.



El paciente fue citado periódicamente para observar su evolución y durante estas revisiones no mostro alguna alteración o reincidencia de la lesión.

## CONCLUSIONES

La HME es una entidad que desde hace muchos años se le conoce como hiperplasia epitelial focal. Esta enfermedad es bien conocida por los profesionistas del área de la salud y aunque los estudios en la población mexicana son pocos su frecuencia en la población mexicana no parece ser alta.

La característica clínica más importante es precisamente como su nuevo nombre lo indica la presencia de lesiones nodulares múltiples en la mucosa de la cavidad bucal. Se le encuentra principalmente afectando los labios, la mucosa bucal, la lengua y las comisuras . Es característico que los pacientes que resultan afectados con mayor frecuencia sean los infantes. Para ello no se tiene una explicación concreta, sin embargo, es posible que la inmunidad menos desarrollada en los niños esté relacionada con la aparición de las lesiones y posteriormente, con el desarrollo completo del sistema inmune éste sea el responsable de su paulatino desvanecimiento hasta casi desaparecer y que en la mayor parte de los casos, no se observen lesiones en los individuos adultos. Este cambio se relaciona con la adquisición de elementos del sistema inmunitario capaces de reconocer y atacar a los virus que la provocan.

La causa de la enfermedad se ha considerado desde varios puntos de vista. Aunque no existen estudios conclusivos al respecto, desde el principio se le consideró como de probable causa familiar, llegando a mencionarse la posibilidad de estar relacionada con un gen autosómico dominante. De acuerdo al primer reporte de la enfermedad publicado por Estrada quienes señalaron una posible etiología viral, los conocimientos actuales permiten afirmar que la presencia de los virus del tipo papiloma 13 y 32 se han identificado en el epitelio de las lesiones, la presencia de familias con varios miembros afectados y preferencia por población económicamente pobre con medidas higiénicas deficientes y escaso acceso a los sistemas de salud, apoyan la teoría de que la infección viral es el agente causal de la HME.

La HEF es una entidad infrecuente y poco conocida en nuestro medio, y que debe entrar dentro del diagnóstico diferencial de las lesiones orales, especialmente de las provocadas por VPH. Es probable que con el aumento de la inmigración de ciudadanos centro y sudamericanos podamos encontrarnos esta patología en nuestra consulta. El curso es benigno y se asocia a serotipos de VPH sin riesgo o con bajo riesgo oncogénico, por lo que no debe realizarse un tratamiento agresivo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Soneira A; Fonseca N. Sobre una lesion de la mucosa oral en los niños indios de la Misión Los Angeles del Tokuko. Venez Odont 1964; 29;109-22.
- 2.-Carlos R., Sedano H. Multifocal papilloma virus epithelial hyperplasia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1994; Vol. 77:631-635.
- 3.- De la Teja E; Martínez B; Tellez J; Ramírez F; Duran A; Cadena A. Hiperplasia epitelial multifocal. Manifestaciones bucales en niños.(Pub Med)Acta Pediátrica Mex 2008;29(1):31-35.
- 4.- Ledesma C, Vega E; Garcés M; Cardiel M; Juárez C. Multifocal epitelial hyperplasia. Report nine cases. (Med Oral) 2005; 10: 394-401.
- 5.- Segura R; Toro M; Ceballos A, Aparicio JL; Fuentes H; Focal epitelial hyperplasia. A rare disease in our area. (Med Oral) 2005; 10: 128-31.
- 6.- Córdova L; Jiménez C. "Hiperplasia Epitelial Multifocal, Reporte Familiar Revisión de la Literatura". Revista Latinoamericana de Ortodoncia y Odontopediatria "Ortodoncia.ws edición electrónica mayo 2006. Pág. 1-6.
- 7.- Guerra ME; Martin A; Mata M; Montes A; Sougbe R; Villarroel M. Hiperplasia Epitelial Focal. Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela. 2006 pág. 1-5.
- 8.- Rosa L; Gedoz L; Hilderbrand L; Carvalho A; Chevarria M. Hiperplasia Epitelial Focal. ¿Por qué Enfermedad de Heck?
- 9.- Navarro L; Ordaz K; Lacruz B; Moret Yuli. PREVALENCIA DE LA HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL EN PACIENTES DE LAS ÉTNIAS SANEMA Y YEKUANA. ESTADO BOLIVAR. VENEZUELA. (Rev. Lat. Odont.) Vol. 44 Nº 3/ 2006. Pp 1-9.
- 10.-Lynch MA. Medicina Bucal de Burket. 9ª ed Mc.Graw Hill México 1996; pp169-70.
- 11.- Chang F. Human Papillomavirus HPV infections and their associations with oral disease. Oral Pat Med. 1991; 20:305-17.

12.- Sapp J. Patología Oral y Maxilofacial. Ed. Contemporánea Harcourt, Barcelona; España 2000 pp. 157-158,211-214 226-7.

13.- Pfister H; Hettich I; Runne U; Gissman L. Characterization of Human Papillomavirus type 13 from Focal Epithelial Hyperplasia Heck Lesions (journal virology) 1983 pp 363-366.

14.- Garcia C; Vega E; Mosqueda A; Yamamoto J. Association of HLA- DR4 (DRB1 \* 0404) With Human Papillomavirus Infection in patients With Focal Epithelial hyperplasia. (Arch Derm) 2004, 140:1227-1231.

15.- Beaundenon S; Praetorius F; Kremsdorf D; Lutzner M; Worsaae N ; Pehau G; Orth G. A New Type of Human Papillomavirus Associated With Oral Focal Epithelial Hyperplasia (oral surgery and Oral P) Vol. 88 N°2 1987 PP 130-137.

16.-Herrington C; Human Papilloma viruses and cervical neoplasia interaction of HPV with other factors. J clin. Patol. 1995;48:pp 1-6.

17.- Schaechter M. Microbiología Mecanismos de las Enfermedades Infecciosas. Ed. Panamericana 2da Ed. México 1994 pp 527-534.

18.- De Villers E; Heterogeneity of the Human Papilloma Virus Group. Journal of Virology Nov. 1989; 63,11, 4898-4903.

19.- Zeuss M . In situ hybridization analysis of human papillomavirus DNA in oral mucosal lesions. Oral Surg. And Oral Pat. 1991 71:6, 714-720.

20.- Méndez E. Hiperplasia epitelial focal (enfermedad de Heck). Reporte de un caso. Rev. Mex. De Pediatría. Vol.70, Num 3 May- Jun. Pp 132-134.

21.- Delgado Y; Torrelo A; Colmenero I Hiperplasia epitelial Focal. (Actas Dermosifiliorg) 2005; 96(10) :697-9.

22.- Regetzi J ; Patologia Bucal. Interamericana Mc Graw Hill. 2da ed. 1995 pp. 176-193.

23.- Borborema C; Castro M; Benavides P; Talhari S; Astolfi S. Oral Focal Hyperplasia: Report of Five Cases. (Braz Dent J) 2006 17(1): 79-82.

24. [http://www.ortodoncia.ws/publicaciones/2006/hiperplasia\\_epitelial\\_multifocal.asp](http://www.ortodoncia.ws/publicaciones/2006/hiperplasia_epitelial_multifocal.asp)

25.- Flores L, Silva S, Concetta A. HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL (Enfermedad de Heck): Presentación de un caso.(ODOUS ) 1999 PP 1-4.

26.- Vera E; García M; Sánchez P; Romero G; Cortina P. Hiperplasia epitelial focal (Actas Dermosifiliorg.) 2007 98:621-3.

27.- [www.google.com/](http://www.google.com/) imagen.