



# UNIVERSIDAD DE IXTLAHUACA CUI

INCORPORACIÓN CLAVE 8968-22 A LA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**CIRUJANO DENTISTA**

*HIPERPLASIA EPITELIAL MULTIFOCAL  
ACTUALIDADES DEL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO:  
REVISION DE LA LITERATURA*

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**CIRUJANO DENTISTA**

PRESENTA

Gissel Monserrat Feliciano López

ASESOR: E. O. P. Juana Gabriela Espinoza Suárez.

Ixtlahuaca, Estado de México, 21 de noviembre de 2020





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.

## Indice

1. Introducción.....	1
2. Objetivos.....	2
2.1.    Objetivo general.....	2
2.2.    Objetivos específicos .....	2
3. Materiales y métodos.....	3
3.1.    Diseño de estudio.....	3
3.2.    Procedimiento.....	3
4. Revisión de la literatura.....	4
4.1.    Aspectos clínicos.....	7
4.2.    Aspectos histológicos .....	8
4.3.    Diagnóstico .....	9
4.4.    Pronóstico y tratamiento.....	11
4.5.    Conclusiones .....	13
5. Referencias bibliográficas.....	16
6. Anexos.....	21
6.1.    Registro del proyecto como capítulo del libro “Ciencia odontológica Vol. 1”.....	21

## 1. Introducción

La investigación de las hiperplasias en la cavidad oral han sido objeto de estudio durante todo el trabajo odontológico; se han demostrado avances a lo largo de los años gracias a los adelantos con los últimos métodos de diagnóstico y tratamiento, lo que ha dado como resultado la diferenciación de patologías que antes no se habían descrito a fondo como la antes conocida Enfermedad de Heck, hiperplasia epitelial focal o hiperplasia epitelial oral, entre otros nombres, aunque actualmente el término utilizado es Hiperplasia Epitelial Multifocal, ya que describe las características clínico-patológicas y microscópicas de las lesiones.<sup>1</sup>

La hiperplasia epitelial multifocal es una enfermedad rara, benigna y asintomática de la mucosa oral. Ha sido reportada en diversos grupos étnicos, siendo América Latina la región con más casos.<sup>2,3</sup> Afecta a la población de todas las edades,<sup>4,5</sup> teniendo mayor prevalencia en pacientes entre la primera y segunda década de vida<sup>6</sup>. La población pediátrica es la más afectada,<sup>1,7</sup> con predilección por el sexo femenino.<sup>8,9</sup> Clínicamente se presentan dos variantes: pápulo-nodular y papilomatosa. La primera es la más común de aparición en la mucosa bucal y labial, de color similar al tejido adyacente y de superficie plana. La presentación papilomatosa se presenta con mayor frecuencia en la mucosa masticatoria de la lengua y la encía, con superficies blancas con apariencia de adoquines, debido a su tendencia a fusionarse, lo que también provoca que aumenten en diámetro.<sup>6,10</sup> La hiperplasia epitelial multifocal se ha asociado a infección de virus de papiloma humano, subtipos 13 y 32,<sup>11,12</sup> aunque se han detectado otros subtipos.<sup>13</sup> Los factores de riesgo como nivel socioeconómico bajo,<sup>12</sup> mala higiene bucal,<sup>14</sup> deficiencias vitamínicas<sup>15</sup> y predisposición genética han sido descritos como factores para la aparición de esta patología.<sup>10</sup> Esta revisión tiene como objetivo describir los métodos para el diagnóstico clínico, histopatológico, diagnósticos diferenciales y tratamientos actuales de la hiperplasia epitelial multifocal.

## **2. Objetivos**

### **2.1 General:**

- Analizar las actualidades en el diagnóstico y tratamiento de la hiperplasia epitelial multifocal.

### **2.2 Específicos:**

- Identificar las características específicas de las lesiones de la hiperplasia epitelial multifocal.
- Establecer mediante una revisión de la literatura el diagnóstico diferencial de la enfermedad.
- Exponer la variedad de tratamientos actualmente utilizados para tratar las lesiones por hiperplasia epitelial multifocal.
- Describir las razones por las cuales los cirujanos dentistas debemos realizar un diagnóstico oportuno de lesiones originadas por el virus de papiloma humano y su estudio a largo plazo.

### 3. Materiales y métodos

**3.1 Diseño del estudio:** Revisión no sistemática o narrativa

**3.2 Procedimiento:** La extracción de la información se realizó mediante buscadores de literatura biomédica combinando las palabras clave: Hiperplasia Epitelial Multifocal, Enfermedad de Heck, Virus del papiloma humano. La búsqueda fue filtrada mediante los criterios de inclusión siguientes: a) Todos los diseños metodológicos, publicaciones en inglés y español, b) Incluidos en el Master Journal List y en revistas indexadas por CONACYT, c) periodo de publicación del 2015 al 2020 en su mayoría; para ello se utilizaron las siguientes bases de datos y buscadores: Medline (mediante Pubmed: 2015-2020), Microsoft Academic.

El proceso de revisión permitió seleccionar 50 artículos indexados con los criterios antes mencionados. Se analizaron los títulos, resúmenes y el contenido, y con ello se pudo contrastar la información más actual para poder emitir criterios fundamentados.

La bibliografía encontrada fue seleccionada a partir de los criterios ya establecidos, y fue revisada utilizando guías de análisis crítico para la selección y depuración de la información, esta misma responde a las características ya mencionadas.

#### 4. Revisión de la literatura

La hiperplasia epitelial multifocal es una enfermedad que cursa asintomática y poco frecuente, está asociada como factor causal principal con algunos subtipos del virus de papiloma humano, principalmente el 13 y 32.<sup>11,12</sup> Esta enfermedad afecta a la población de todas las edades,<sup>4,5</sup> aunque tiene mayor prevalencia en pacientes entre la primera y segunda década de vida con hasta un 97.5% de los afectados,<sup>6</sup> siendo la población pediátrica la más afectada,<sup>1,7</sup> con una marcada prevalencia en comunidades indígenas del norte, centro y sur de América.<sup>2,3</sup>

Se caracteriza clínicamente por la presencia de pápulas múltiples blancas o de igual coloración que la mucosa oral adyacente,<sup>16</sup> teniendo mayor predilección por el sexo femenino,<sup>8,9</sup> con una proporción hasta de 5 mujeres a 1 hombre.<sup>10,17</sup> La incidencia mundial es de 4 por cada 100,000 individuos en el mundo.<sup>4,18</sup> En los Esquimales e Inuits se ha reportado del 7 al 36%.<sup>10,11</sup> El porcentaje más alto reportado hasta ahora ha sido 37.7 %, en un estudio realizado en la etnia Morrope-Lambayaque de Perú.<sup>19</sup>

En México se han realizado diversos estudios en las poblaciones indígenas Náhuatl de Tabasco y fue aproximadamente el 10%, 7.1% en Náhuatl-Mazahuas del Estado de México. En adultos Náhuatl con Diabetes Mellitus tipo II en Morelos fue de 6.2% y en el Paso de Cupilco en Tabasco resultó de 32.1%, siendo una incidencia inusualmente alta de la HEM en niños de población Náhuatl.<sup>1</sup> Contrastando con la prevalencia en países asiáticos que es menor.<sup>11</sup>

El factor causal para desarrollar hiperplasia epitelial multifocal es la presencia del virus de papiloma humano (VPH).<sup>20</sup> Es un virus con ADN de doble cadena, forma parte de la familia *papillomaviridae*.<sup>21</sup> Se han identificado más de 150 tipos diferentes de VPH,<sup>22</sup> que se han clasificado en 5 géneros, incluidos los siguientes: alfapapillomavirus, betapapillomavirus, gammapapillomavirus, mupapiloma y nupapiloma, quedando a la fecha pendientes por clasificación 19 tipos adicionales. Los VPH del género alfa son los de mayor importancia médica dado que están asociados con cánceres orales y

mucosos, así como del tracto anogenital,<sup>13</sup> debido al tropismo con el epitelio escamoso estratificado de piel y mucosas ocasionando lesiones proliferativas benignas o malignas.<sup>19,21</sup>

Los alfa papilomavirus se clasifican como de bajo riesgo (LR) o HR (alto riesgo) en función de su asociación clínica con verrugas o lesiones generalmente benignas que tienen propensión a la progresión maligna.<sup>13,23</sup>

Las únicas células capaces de experimentar división celular en el epitelio escamoso son las células basales<sup>13</sup> (células madre epiteliales encargadas de reponer el epitelio con células hijas),<sup>24</sup> siendo estas las primeras en estar en contacto con el VPH en la cavidad oral,<sup>25</sup> las cuales deben infectarse específicamente para que pueda establecerse la infección persistente. Sin embargo, dado que las células epiteliales están protegidas por varias capas de células diferenciadas, no son fácilmente accesibles, el contacto del virus debe darse mediante la existencia previa de ulceración y micro heridas<sup>26</sup> para que se puedan exponer las capas epiteliales inferiores.<sup>13</sup>

Las transcripciones virales de ADN y ARN se producen en la capa basal, mientras que la replicación viral se produce en las capas más diferenciadas del epitelio siendo esta asociación entre la replicación viral y la diferenciación progresiva la implicación de una estrategia para persistir en un huésped con alta proliferación celular.<sup>25</sup> En particular, las células epiteliales de la cavidad oral, faringe y laringe, tienen mayor susceptibilidad de infección por VPH.<sup>27</sup>

Hay evidencia de que el surco gingival es una zona donde las células basales están expuestas y al haber un proceso inflamatorio crónico como lo es la periodontitis, el surco se agranda y hay un incremento de la proliferación de células basales, que conduce a una mayor carga viral en la saliva, siendo las bolsas periodontales inflamatorias un reservorio del VPH.<sup>28</sup>

En la hiperplasia epitelial multifocal se han descrito los subtipos 13 y 32 (exclusivos de la cavidad oral);<sup>19,29</sup> así como 6 y 11,<sup>13</sup> pertenecientes al grupo alfa de los papiloma

virus de bajo riesgo.<sup>30</sup> El VPH 13 ha estado presente en un 85% de los afectados por hiperplasia epitelial multifocal,<sup>6</sup> en lesiones de pacientes de todos los grupos de edad, aunque se ha mencionado que afecta principalmente a pacientes pediátricos y adultos,<sup>9</sup> mientras que el subtipo de VPH 32 desarrolla lesiones en personas mayores.<sup>12</sup>

En estudios recientes se ha reportado la presencia de algunos subtipos de VPH que corresponden al grupo de alto riesgo oncogénico, como el 31, 39, 51, 52, 58, 68,<sup>16</sup> así como el 16 (encontrado comúnmente en pacientes que han recibido un transplante de órgano sólido)<sup>31</sup> y 18: estos dos últimos causan neoplasia intraepitelial que puede progresar a carcinoma invasivo,<sup>13</sup> por ello, actualmente estos descubrimientos abren pauta para considerar a las lesiones de HEM no excluidas de carcinogénesis.<sup>32</sup>

Los factores de riesgo para desarrollar la patología descrita son nivel socioeconómico bajo,<sup>12</sup> mala higiene bucal (aumenta la susceptibilidad e infecciosidad),<sup>14</sup> deficiencia nutricional, hacinamiento,<sup>35</sup> contagio por medio de utensilios de uso común infectados,<sup>33</sup> así como pacientes inmunocomprometidos (VIH<sup>11,30</sup> y pacientes con leucemia linfocítica crónica),<sup>34</sup> irritación local y fuerzas galvánicas<sup>8</sup> (estas pueden ser producidas por algún material utilizado en boca dentro de la práctica odontológica, mencionadas como posible factor causal en el caso de un paciente del este asiático que presentó hiperplasia epitelial multifocal después de la colocación de una prótesis fija metal-cerámica).<sup>35</sup>

Se ha estudiado la predisposición genética de la hiperplasia epitelial multifocal y se encontró asociación con el alelo linfocítico humano HLA-DR4 (más del 80% de las personas afectadas son positivas a este).<sup>10</sup> Se explica que la molécula DRB1\*0404 tiene deficiencia de adhesión leucocitaria a los péptidos de los subtipos virales de papiloma humano 13 y 32<sup>17</sup> lo que resulta en una fuerte susceptibilidad y predispone a ciertas poblaciones a la infección y proliferación de la enfermedad por estos subtipos virales. Este hallazgo explica la mayor prevalencia en áreas endémicas, así como la

tendencia de afectación en distintos miembros de una familia, <sup>10</sup> como es el caso de las poblaciones mayas ubicadas al sureste de México. <sup>9,16</sup>

En relación a esto, se ha reportado en un estudio realizado a mujeres de entre 16 y 40 años de edad, en el estado de Yucatán, México, que no presentan clínicamente lesiones orales, pero si la presencia de VPH 13 en saliva,<sup>36</sup> siendo esta una nueva hipótesis de investigación para el posible papel de la transmisión y mantenimiento del virus en la comunidad.

#### 4.1 Aspectos clínicos

Clínicamente se observan sésiles, aplanadas o elevadas, lisas o algo rugosas, redondas bien circunscritas que desaparecen al estirarlas siendo este un rasgo característico durante la exploración clínica,<sup>1,17</sup> son de tamaño variable, blandas al tacto, asintomáticas en la mayoría de los casos.<sup>7</sup> Se presenta en dos variantes: pápulo-nodular y papilomatosa.



Imagen 1, Hiperplasia epitelial multifocal en un niño de 7 años, en mucosa labial inferior que se manifiesta por numerosas pápulas y placas coalescentes.

Fuente: Kreuter A, Silling S. Multifocal epithelial hyperplasia (Heck disease) in a 7-year-old boy. CMAJ. 2018; 190 (50):

E1481.

La presentación pápulo-nodular es la más común y afecta tejidos de las comisuras de mucosa bucal y labial, paladar y cavidad oral, siendo del color de la mucosa adyacente y planas (Imagen 1); mientras que en presentación papilomatosa, es encontrada con mayor frecuencia en mucosa masticatoria de la lengua y la encía, con superficies blancas con apariencia de adoquines, debido a su tendencia a fusionarse, lo que

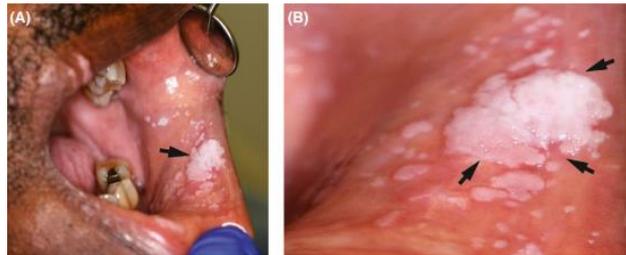
también provoca que aumenten en diámetro.<sup>6,10</sup> La primer variante es más común en pacientes jóvenes y la segunda en adultos (Imagen 2 y 3).<sup>17</sup>



Imagen 2. (A) Fotografía extraoral (B) Fotografía Intraoral (C) Fotografías clínicas mostrando múltiples placas sésiles blancas difusas y pápulas

de tamaño variable de la mucosa labial superior e inferior (flechas negras).

Imagen 3. Fotografías clínicas intraorales del paciente (A, B). Muestran lesiones más grandes, placas sésiles blancas y pápulas en la zona vestibular izquierda de la mucosa (Flechas negras). (B) Vista más cerca de la placa blanca (delineada con flechas negras).



Fuente: Chomunud Na Ayudhya C, Alawi F, Akintoye SO. Unusual oral multifocal epithelial hyperplasia in an adult African-American lung transplant patient. *Transpl Infect Dis.* 2020; 00: e13497.

## 4.2 Aspectos histológicos

Durante el estudio histopatológico se puede observar hiperplasia epitelial de las células basales con acantosis y paraqueratosis, crestas alargadas con crecimiento horizontal y a menudo anastomosadas.<sup>15</sup> Hay presencia de cuerpos mitosoides que son células vacuoladas con ADN fragmentado que se asemeja a una célula en proceso de división,<sup>12</sup> estos pueden encontrarse en todo el epitelio y se observan constantemente y suelen no ser abundantes. También se encuentran células koilocíticas, siendo estas el indicador histológico de infección por papilomavirus, que están en la capa celular

espinosa, <sup>2</sup> caracterizadas por citoplasma claro y núcleo ausente (Imagen 4), <sup>9</sup> y junto con los cuerpos mitosoides son características de la hiperplasia epitelial multifocal. <sup>3</sup>

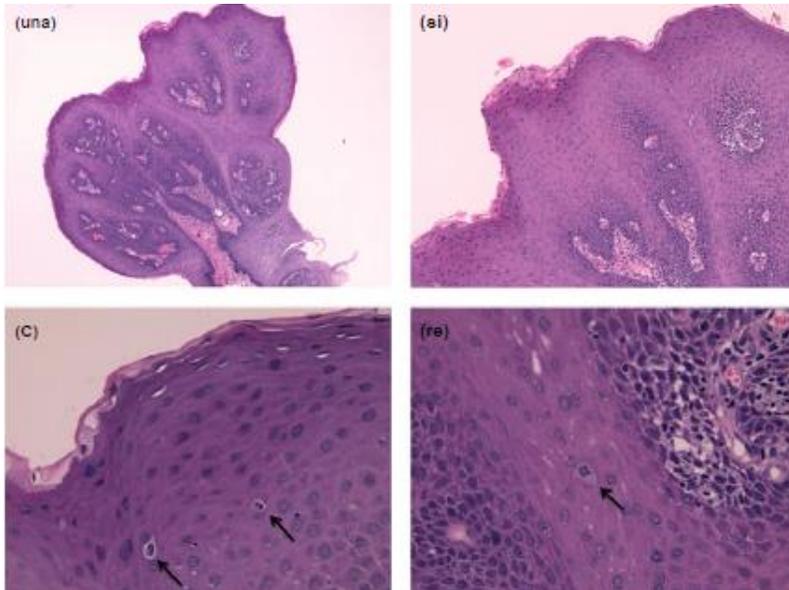


Imagen 4. Fotomicrografías de la lesión que muestra hiperplasia epitelial con acantosis y paraqueratosis, crestas engrosadas, alargadas y anastomosadas, con núcleos de tejido conectivo fibrovascular (hematoxilina-eosina [HE], magnificaciones originales: [a] 9 9 4; [si] 9 9 10), (b) Hiperplasia epitelial escamosa con paraqueratosis y acantosis (9 9 10), (c) Detalle de un koilocito con núcleo hiper cromático y citoplasma claro (halo perinuclear) (HE, 9 9 40), (d) Degeneración celular que se asemeja a una cpelula en mitosis (figura mitosoidea) (HE, 9 9 40).

Fuente: Gemigniani F, Hernández-Losa J, Ferrer B, et al. Focal epithelial hyperplasia by human papillomavirus (HPV)-32 misdiagnosed as HPV-16 and treated with combination of retinoids, imiquimod and quadrivalent HPV vaccine. J Dermatol. 2015; 42 (12): 1172-1175.

### 4.3 Diagnóstico

El diagnóstico de la HEM es la correlación de características clínicas e histológicas, pues no siempre se puede diferenciar mediante la observación entre lesiones individuales causadas por VPH y otras de diversa naturaleza,<sup>32</sup> complementando con una adecuada historia clínica y descripción anatómica acompañando a las biopsias, para un adecuado diagnóstico y tratamiento.<sup>37</sup> Histopatológicamente no debe ser basado sólo por la presencia de koilocitosis y/o células vacuoladas, ya que en la mucosa oral, las irritaciones mecánicas continuas provocan cambios degenerativos en las lesiones exofíticas que se parecen mucho a estos efectos citopáticos, en ausencia de VPH,<sup>38</sup> y esto podría dificultar su identificación. <sup>39</sup>

Para la identificación de lesiones por papilomavirus se han utilizado varias técnicas entre las que se encuentran la citología convencional, citología en base líquida y técnicas de biología molecular como la hibridación in situ, la detección del ADN del VPH por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) <sup>40</sup> La PCR es un método altamente sensible y rentable para la detección de los subtipos de VPH, aunque para los subtipos 13 y 32 podrían no ser positivos todos los casos.<sup>41</sup>

En algunos casos es de considerarse la identificación del subtipo de VPH, por ejemplo, pacientes con VIH. Se debe tener en cuenta que por el mayor riesgo de desarrollar cáncer oral y orofaríngeo y el papel que tienen actualmente los VPH como biomarcadores oncogénicos<sup>42</sup> es necesario la investigación del subtipo causante, para intervenir de manera pronta y evitar que las lesiones aumenten de tamaño, ya que la extensión de las lesiones dificulta su tratamiento.<sup>43</sup>

Además, el papel exacto de los subtipos de alto riesgo en las verrugas orales benignas de pacientes infectados por el VIH sigue sin estar claro y merece atención, puesto que existe la hipótesis que las lesiones orales benignas causadas por papilomavirus podrían ser parte del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI), ya que las verrugas genitales y anales se reconocen actualmente como manifestaciones de SIRI.<sup>42</sup> Por lo que es necesario que se realicen estudios adicionales.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR), aunque es una prueba más sensible, se sugiere menos específica para estos casos, <sup>3</sup> por lo que la utilización de la expresión de ARNm de HP6 E6/E7 por hibridación in situ es la opción de diagnóstico de VPH oncogénico, pues tiene mayor sensibilidad y especificidad.<sup>44, 45</sup>

El diagnóstico diferencial de la hiperplasia epitelial multifocal se debe realizar con lesiones exofíticas orales, las cuales se describen como crecimientos patológicos que se proyectan por encima de los contornos normales de la mucosa oral. Por lo que es importante definir que existen varios mecanismos subyacentes responsables de las

lesiones exofíticas orales, como la hipertrofia, la hiperplasia, la neoplasia y la acumulación de líquido.<sup>5</sup>

Las lesiones causadas por el virus de papiloma humano son los principales diferenciales. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce cuatro lesiones orales con etiología de VPH; siendo estas la verruga vulgar, condiloma acuminado, papiloma de células escamosas e hiperplasia epitelial multifocal.<sup>3</sup> El papiloma de células escamosas y el condiloma acuminado presentan superposición clínica e histológica con HEM.<sup>2</sup> Cuando las lesiones de hiperplasia epitelial multifocal la presentan adultos suele confundirse con verruga vulgar oral y condiloma acuminado, cuando se estudia en niños se debe discernir de condiloma acuminado, ya que la presencia de esta última en la población pediátrica podría sugerir abuso sexual infantil.<sup>32</sup>

#### **4.4 Pronóstico y tratamiento**

Se considera que las lesiones tienden a la remisión de manera espontánea<sup>11</sup> con un tiempo promedio de regresión de hasta 18 meses,<sup>10</sup> aunque puede persistir por 10 o hasta 30 años, por lo cual los pacientes presentan las lesiones durante su niñez, juventud y adultez pudiendo generar problemas bucales y psicosociales como el rechazo.<sup>7</sup> Debido a esto, se recomienda el tratamiento de las lesiones en los casos en los que se generen problemas funcionales y estéticos.<sup>11</sup>

Actualmente, no hay estudios que comparen la efectividad de los distintos tratamientos, y considerando que existen dos diferentes presentaciones clínicas, debe elegirse la línea terapéutica de acuerdo a las características individuales, como la edad, posible apego del paciente al tratamiento y disponibilidad de los medicamentos o terapias a utilizar, así como cantidad de lesiones que se presentan. En la tabla 1 se muestran las diferentes opciones terapéuticas de la hiperplasia epitelial multifocal.

**Tabla 1. Opciones terapéuticas de hiperplasia epitelial multifocal**

	Efecto terapéutico	Modo de empleo	Ventajas	Desventajas	Tiempo de regresión	Recidiva
Crioterapia (nitrógeno líquido)	Método de destrucción de lesiones mediante necrosis isquémica del tejido inducida por congelación rápida in situ.	Una aplicación local, una vez al mes por tres meses.	-No invasivo. -Reducción de tiempos quirúrgicos. -Control hemostático. -Cicatrización rápida y fácil en comparación con escisión con bisturí. -Más utilizado. -Buenos resultados.	-Doloroso. -Requiere uso de anestesia. -Efectos adversos (edema, eritema).	No reportado.	No reportado.
Ácido glicirrizínico	Interfiere con la replicación viral.	Aplicación local cuatro veces al día, con dos atomizaciones cada uno por cuatro semanas.	-No invasivo. -Propiedades antiinflamatorias. -Fácil aplicación. -Menor tiempo de tratamiento.	-Sin efectos adversos locales y sistémicos.	No reportado.	No reportado.
Ácido tricloroacético (ATA) al 80%	Coagulación química del tejido afectado (desnaturalización, precipitación y destrucción de las lesiones).	De tres a cuatro aplicaciones, una cada 15 días, 90 segundos de duración.	-Poco traumática. -No causa respuestas emocionales negativas. -Ausencia total de toxicidad sistémica.	-Ardor después de la primera aplicación. -Dolor, hiperpigmentación y rara vez formación de cicatrices.	En promedio 61.3 días.	No hubo recidiva en un 100%.
Imiquimod al 5%	Inmunomodulador, activa directamente las células inmunitarias innatas a través del receptor 7 tipo Toll (TLR-7).	Tópico por la noche, durante dos semanas.	-No traumático. -Induce la maduración funcional de las células de Langerhans epidérmicas. -Inhibición del crecimiento tumoral.	-Reacciones inflamatorias. -Erosión leve y ulceración de la mucosa labial (manejarse con vaselina). -Alto costo.	Lesiones pequeñas en dos semanas.	No reportado.

Láser de diodo de tejido blando	Luz constituida por un medio activo sólido, un semiconductor formado con aluminio o indio para transformar la energía eléctrica en energía luminosa.	810 nm, potencia 3 a 3.5 W durante tres a 60 segundos intermitentemente.	-Alta capacidad de desinfección. -Coagulación de lesiones superficiales. -Menos molestias. -Campo operatorio limpio. -Mejores resultados histológicos.	-La utilización inadecuada si se penetra a profundidad el tejido circundante podría provocar daños térmicos y afectar la cicatrización postoperatoria e incomodidad para el paciente.	Curación completa en un mes.	No reportado.
---------------------------------	--	--	--	---	------------------------------	---------------

Fuente: Diseño del autor de acuerdo con Yadav (2017)<sup>46</sup>, Cáceres (2015)<sup>47</sup>, Harris (2016), Jayaprasad (2016)<sup>48</sup>, Gemigniani (2015), Yuan (2018)<sup>49</sup>, Syrjänen (2018), Vale (2019), Bargiela-Pérez (2018)<sup>50</sup> y Nallanchakrava (2018).

## 4.5 Conclusiones

La hiperplasia epitelial multifocal es una enfermedad rara, y aunque se ha descrito como benigna, algunos autores han referido que puede tener progresión de la enfermedad en carcinogénica; Niebrugge y colaboradores mostraron el caso de un paciente con enfermedad de Heck de larga evolución que presentó malignidad<sup>5</sup> y Moerman et al declararon que tiene alto riesgo de transformación maligna.<sup>11</sup>

Sin embargo, son escasos los estudios que sustenten esta hipótesis, la mayoría de los casos tiende a remitir espontáneamente siendo de vital importancia el monitoreo continuo y el uso de diversos métodos diagnósticos para identificar los subtipos de VPH que podrían estar implicados y realmente saber cuál podría ser el comportamiento de este tipo de lesiones orales a lo largo del tiempo, porque la evidencia científica disponible al día de hoy es escasa para determinar si debe considerarse la HEM como lesión premaligna.

Hasta la fecha no quedan del todo esclarecidos los factores causales, ya que se ha sugerido que aparte del nivel socioeconómico bajo, deficiencias vitamínicas, inmunosupresión, herencia indígena y la predisposición de susceptibilidad al VPH, también pudiera ser contagiosa.<sup>33</sup> González-Losa y colaboradores realizaron un estudio en el que demostraron que en la saliva estaba presente el VPH subtipo 13 en un 73% de la población estudiada, por lo que no se descarta que por el uso de utensilios de uso común infectados, las lesiones de hiperplasia epitelial multifocal estén presentes en más de un miembro de familia.<sup>1</sup> Precisamente por lo anterior, es necesario seguir realizando estudios para determinar si lo mencionado por estos autores podría sugerirnos un nuevo factor causal y por lo tanto se tenga que realizar una búsqueda de medidas preventivas de contagio por medio de cucharas o vasos infectados.

Indiscutiblemente, es competencia de los odontólogos el diagnóstico de las lesiones orales causadas por VPH, para diferenciarlas adecuadamente clínica e histopatológicamente en conjunto con otros estudios para observar las características propias de la enfermedad y así discernir con algunas otras patologías exofíticas orales de la misma naturaleza viral, ya que por criterios clínicos es complicado poder realizar un diagnóstico certero, como en el caso de condiloma acuminado y carcinoma de células escamosas, pues comparten características clínicas e histológicas,<sup>2</sup> lo cual podría causar un diagnóstico erróneo.

Por otra parte, sabiendo que la población mayormente afectada por la HEM son infantes, recobra énfasis la diferenciación de las lesiones de naturaleza causal por virus de papiloma humano, por ejemplo, el condiloma acuminado es una infección transmitida sexualmente y la presencia en menores podría estar relacionado con el abuso infantil<sup>10</sup> y en los casos que se pudiera sospechar, es necesario la realización de estudios de biología molecular para confirmar el diagnóstico.<sup>32</sup>

En cuanto al tratamiento, hay variedad de ellos, sin embargo, no se han realizado estudios en los que se pueda comparar la efectividad de los diversas opciones que se pueden utilizar; siendo la excisión quirúrgica el tratamiento de primera elección.<sup>43</sup>

## 5. Referencias bibliográficas

- 1.- Ledesma-Montes C, Mendez-Mendoza A. Unusually high incidence of multifocal epithelial hiperplasia in children of the Nahuatl population of Mexico. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017; 83: 663-666.
- 2.- Khanal S, Cole ET, Joh J, et al. Human papillomavirus detection in histologic samples of multifocal epithelial hiperplasia: a novel demographic presentation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015; 120 (6):733-743.
- 3.- Piña AR, Fonseca FP, Pontes FS, et al. Benign epithelial oral lesions - association with human papillomavirus. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2019; 24 (3): e290-e295.
- 4.- Valdés GJL, Solis CU, Muñoz BM, et al. Hiperplasia epitelial focal o enfermedad de Heck. Presentación de un caso. *Medisur.* 2016; 14 (6): 767-771.
- 5.- Mortazavi H, Safi Y, Baharvand M, et al. Peripheral exophytic oral lesions: a clinical decisión tree. *Int J of Dent.* 2017: 2017:9193831.
- 6.- Agnew C, Alexander S, Prabhu N. Multifocal Epithelial Hiperplasia. *J Dent Child (Chic).* 2017; 84 (1): 47-49.
- 7.- Harris RJ, Carmona M, Díaz A. Effectiveness of trichoroacetic acid in treatment of focal epithelial hiperplasia lesions. *Rev Odont Mex.* 2016; 20 (4): 263-240.
- 8.- Carrillo-Montiel JM, Conde-Ferrández L, Ayora-Talavera G, et al. Estudio de la hiperplasia epitelial multifocal en tres comunidades rurales del Estado de Yucatán, México. *Rev Biomed.* 2015; 26 (3): 133-137.
- 9.- Kubiak M, Stepien P. Focal Epithelial Hiperplasia (Heck's Disease) – Case Report of a Rare Disease in an Adult Caucasian Man. *Dent Med Probl.* 2015; 52: 516-520.
- 10.- Betz SJ. HPV-Related papillary lesions of the oral mucosa: a review. *Head and Neck Pathol.* 2019; 13: 80-90.
- 11.- Nallanchakrava S, Sreebala N, Basavaraj, et al. Escisión con láser de hiperplasia epitelial focal (enfermedad de Heck): informe de un caso raro. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2018; 11 (6): 526-528.
- 12.- Wheat CM, Bickley RJ, Cohen BA. Multiple Papules on the Mucosal Surfaces of a 17-Year-Old Boy. Focal epithelial hiperplasia (Heck's disease). *Pediatr Dermatol.* 2016; 33 (1): 91-92.

- 13.- Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. *Mutat Res.* 2017; 772: 3-12.
- 14.- Zendeli-Bedjeti L, Popovska M, Atanasovska-Stojanovska A, et al. Human Papillomavirus as a Potential Risk Factor for Oral Premalignant Lesions. *Acta Clin Croat.* 2017; 56 (3): 369-374.
- 15.- Gemigniani F, Hernández-Losa J, Ferrer B, et al. Focal epithelial hyperplasia by human papillomavirus (HPV)-32 misdiagnosed as HPV-16 and treated with combination of retinoids, imiquimod and quadrivalent HPV vaccine. *J Dermatol.* 2015; 42 (12): 1172-1175.
- 16.- Jiménez SM, Rodríguez DL, Muñoz VF, et al. Great diversity of oncogenic human papillomaviruses is revealed in an outbreak of multifocal epithelial hyperplasia. *J Am Acad Dermatol.* 2019; S0190-9622 (19): 33318-3.
- 17.- Schwartz Z, Magro C, Nuovo G. The molecular-based differentiation of Heck's disease from its mimics including oral condyloma and white sponge nevus. *Ann Diagn Pathol.* 2019; 43: 151402.
- 18.- Martin LA, Parra SS. Heck's disease Vs epithelial hyperplasia in the indigenous population: Systematic review. *Rev San Gregor.* 2018; (24): 132-139.
- 19.- Sabeena S, Pallade SR, Kamath N, et al. Papilloma of lip associated with human papilloma viruses-32 infection in a child. *Indian J Med Microbiol.* 2016; 34: 97-99.
- 20.- Kreuter A, Silling S. Multifocal epithelial hyperplasia (Heck disease) in a 7-year-old boy. *CMAJ.* 2018; 190 (50): E1481.
- 21.- Cab-Sánchez BG, Hernández-Solís SE, Rueda-Gordillo F, et. al. Epidemiología de la infección oral por VPH en sujetos s jóvenes sanos. *Rev Chilena Infectol.* 2017; 34 (6): 557-562.
- 22.- Nuovo G, Schwartz Z, Magro C. A comparison of the detection of biomarkers in infections due to low risk versus high-risk human papillomavirus types. *Ann Diagn Pathol.* 2019; 41:57-61.
- 23.- Perdomo-Lara SJ, Buenahora MR, Álvarez E, et al. Human papilloma virus genotypes in dysplasia and epithelial hyperplasia of oral cavity using the luminex xmap technology. A multicenter study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020; 25 (1): e61-e70.

- 24.- Brianti P, De Flammineis E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol.* 2017; 40 (2):80-85.
- 25.- Criscuolo MI, Morelato RA, Belardinelli PA, et al. Oral Human Papillomavirus: a multisite infection. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020; 25 (3):e425-e430.
- 26.- Groves IJ, Coleman N. Pathogenesis of human papillomavirus-associated mucosal disease. *J Pathol.* 2015; 235: 527–538.
- 27.- Kumar R, Rai AK, Das D, et al. Alcohol and Tobacco Increases Risk of High Risk HPV Infection in Head and Neck Cancer Patients: Study from North-East Region of India. *PLoS One.* 2015; 10 (10):e0140700.
- 28.- Shigeishi H, Sugiyama M, Ohta K. Relationship between the prevalence of oral human papillomavirus DNA and periodontal disease (review). *Biomed Rep.* 2021; 14(5):40.
- 29.- Ghittoni R, Accardi R, Chiocca S, Tommasino M. Role of human papillomaviruses in carcinogenesis. *Ecancermedicallscience.* 2015; 9: 526.
- 30.- Khariwala SS, Moore MG, Malloy KM, et al. The "HPV Discussion": Effective Use of Data to Deliver Recommendations to Patients Impacted by HPV. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015; 153 (4): 518-25.
- 31.- Chomunud Na Ayudhya C, Alawi F, Akintoye SO. Unusual oral multifocal epithelial hyperplasia in an adult African-American lung transplant patient. *Transpl Infect Dis.* 2020; 00: e13497.
- 32.- Bermeo JR, González BS, Ramón E, et al. Effectiveness of Clinical Diagnosis in Lesions by HPV in Mouth. Useful Clinical Criteria. *CIENCIA ergo-sum.* 2015; 22 (1): 30-34.
- 33.- Calvo JM, Stewart R, Ramos D. Focal Epithelial Hyperplasia in a Child with Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy type IV: A Rare Co-Occurrence. *J Dent Child (Chic).* 2019; 86 (3): 154-157.
- 34.- Patterson AT, Andritsos L, Allen CM, et al. Multifocal epithelial hyperplasia (Heck disease) in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *J Cutan Pathol.* 2014; 41 (8): 694-696.
- 35.- Park MW, Cho YA, Kim SM, et al. Focal epithelial hyperplasia arising after delivery of metal-ceramic fixed dental prosthesis. *J Adv Prosthodont.* 2014; 6 (6): 555-558.

- 36.- Gonzalez-Losa Mdel R, Barrera ES, Herrera-Pech V, et al. Epidemiology of oral HPV in the oral mucosa in women without signs of oral disease from Yucatan, Mexico. *Braz J Microbiol.* 2015; 46 (1): 301-306.
- 37.- Nelson BL, Thompson LDR. A rainbow of colors and spectrum of textures: an approach to oral mucosal entities. *Head and Neck Pathol.* 2019; 13: 1–3.
- 38.- Kerge S, Vuorinen J, Hurme S, et al. Benign proliferative epithelial lesions of oral mucosa are infrequently associated with  $\alpha$ -,  $\beta$ -, or  $\gamma$  human papillomaviruses. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2018; 4 (1): 43-48.
- 39.- Syrjänen S. Oral manifestations of human papillomavirus infections. *Eur J Oral Sci.* 2018; 126 (Suppl. 1): 49-66.
- 40.- González A, González DMA, Vera D. Diagnóstico y tratamiento de un papiloma solitario de lengua. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Odont Mex.* 2016; 20 (1): 39-43.
- 41.- Al Ameer A, Kalidayan F, Almarzooq YM, et al. Dermoscopy of focal epithelial hyperplasia. *Indian J Dermatol.* 2020; 65: 429-30.
- 42.- Camacho-Aguilar S, Ramírez-Amador V, Rosendo-Chalma P, et al. Human papillomavirus load in benign HPV-associated oral lesions from HIV/AIDS individuals. *Oral Dis.* 2018; 24 (1-2): 210–214.
- 43.- Vale D, Ferracini LM, Bueno MV, et al. Unusual presentation of a disseminated oral HPV infection after combined antiretroviral therapy initiation. *Rev Inst Med Trop S.* 2019; 61: e54.
- 44.- Müller S. Oral epithelial dysplasia, atypical verrucous lesions and oral potentially malignant disorders: focus on histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018; 125 (6): 591-602.
- 45.- Linxweiler M, Bochen F, Wemmert S, et al. Combination of p16 (INK4a) /Ki67 immunocytology and HPV polymerase chain reaction for the noninvasive analysis of HPV involvement in head and neck cancer. *Cancer Cytopathol.* 2015; 123 (4): 219-229.
- 46.- Yadav VS, Chakratorby S, Tewari S, et al. Cryotherapy as a conservative treatment modality for gingival enlargement in a patient with Sturge-Weber Syndrome. *Intractable Rare Dis Res.* 2017; 6 (2): 1145-1147.

- 47.- Cáceres SO, Fragoso RR, Mena CC, et al. Focal multiepithelial hyperplasia: comparative treatment, glycyrrhizinic acid versus liquid nitrogen. *Rev Odont Mex.* 2015; 19 (2): 101-105.
- 48.- Jayaprasad S, Subramaniyan R, Devgan S. Comparative evaluation of topical 10% potassium hydroxide and 30% trichloroacetic acid in the treatment of plane warts. *Indian J Dermatol.* 2016; 61 (6): 634-639.
- 49.- Yuan J, Ni G, Wang T, et al. Genital warts treatment: Beyond imiquimod. *Hum Vaccin Immunother.* 2018; 14 (7): 1815-1819.
- 50.- Bargiela-Pérez P, González-Merchan J, Díaz-Sanchez R, et al. Prospective study of the 532 nm laser (KTP) versus diode laser 980 nm in the resection of hyperplastic lesions of the oral cavity. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2018; 23 (1): e78-e85.

## 6. Anexos

### 6.1. Registro del proyecto para capítulo del libro “Ciencia odontológica Vol. 1”

<b>1.- Datos Generales</b>	
<b>Título del proyecto:</b> <i>Hiperplasia epitelial multifocal: Revisión narrativa</i>	<b>No. de registro:</b> <i>(no llenar este espacio)</i> <b>Fecha de finalización:</b>
<b>Autores:</b>  <i>Gissel Monserrat Feliciano López<sup>1</sup></i> <i>Juana Gabriela Espinoza Suárez<sup>2</sup></i> <i>Sergio Arriaga Guillén<sup>3</sup></i>  <i>1. Alumna de la Licenciatura de Cirujano Dentista de la Universidad de Ixtlahuaca CUI, Ixtlahuaca, México.</i> <i>2. Profesora Especialista en Odontopediatría de la Licenciatura de Cirujano Dentista de la Universidad de Ixtlahuaca CUI, Ixtlahuaca, México.</i> <i>3. Profesor Especialista en Odontopediatría de la Licenciatura de Cirujano Dentista de la Universidad de Ixtlahuaca CUI, Ixtlahuaca, México.</i>	
<b>Tipo de investigación:</b>  <i>Revisión de la literatura</i>	
<b>2.- Objetivo:</b>  <i>Analizar las actualidades en el diagnóstico y tratamiento de la hiperplasia epitelial multifocal.</i>	

### 3. Materiales y métodos:

La extracción de la información se realizó mediante buscadores de literatura biomédica combinando las palabras clave: *Hiperplasia Epitelial Multifocal, Enfermedad de Heck, Virus del papiloma humano*. La búsqueda fue filtrada mediante los criterios de inclusión siguientes: a) Todos los diseños metodológicos, publicaciones en inglés y español, b) Incluidos en el Master Journal List y en revistas indexadas por CONACYT, c) periodo de publicación del 2015 al 2020 en su mayoría; para ello se utilizaron las siguientes bases de datos y buscadores: Medline (mediante Pubmed: 2015-2020), Microsoft Academic. El proceso de revisión permitió seleccionar 50 artículos indexados con los criterios antes mencionados. Se analizaron los títulos, resúmenes y el contenido, y con ello se pudo contrastar la información más actual para poder emitir criterios fundamentados. La bibliografía encontrada fue seleccionada a partir de los criterios ya establecidos, y fue revisada utilizando guías de análisis crítico para la selección y depuración de la información, esta misma responde a las características ya mencionadas.

### FIRMA DE CONFORMIDAD DE LOS AUTORES:

(Agregar filas o eliminar filas, de acuerdo con el número de autores)



\_\_\_\_\_  
Gissel Monserrat Feliciano López.



\_\_\_\_\_  
EOP. Juana Gabriela Espinoza Suárez.



\_\_\_\_\_  
EOP. Sergio Arriaga Guillén.