

168
2ej.
RECIBIDA EN
BIBLIOTECA
A LAS 11
DEL 14 DE
MAYO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ESTUDIO CLÍNICO HISTOPATOLÓGICO E INMUNOCITO
QUÍMICO DE LA HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL
(ENFERMEDAD DE HECK)

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A:
MA. DOLORES LOPEZ MORENO

ASESOR: DR. CD. LEDESMA MONTES CONSTANTINO



MEXICO, D. F.

1994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

DEDICATORIAS

A MI MADRE.

Por su amor, confianza, apoyo y sobre todo por esa forma tan suya de enseñarnos a conducir nuestras vidas sin ataduras y con libertad. Para ti todo mi amor.

GRACIAS.

A MIS HERMANOS.

Nadia, Nancy, Gerardo y Carlo Magno.
Como aliciente para alcanzar todos sus propósitos.
Para ustedes mi apoyo incondicional.

A MIS TIOS.

Antonio y Guadalupe Moreno.
Por todo el cariño y respeto que siempre me han brindado.

A LA FAMILIA SILVA CEDILLO.

Por hacerme sentir como parte de la familia y brindarme amistad y cariño.

A TERE.

Te agradezco todos esos momentos de tranquilidad que me has dado con tus consejos, amistad y sobretodo por mostrarme una forma diferente de ver la vida, lo cual ha sido para mi un aliciente para la presentación de este trabajo.

A MI AMIGO JORGE MARINE.

Por contar con su presencia en todo momento y por todo lo que esta significando su presencia en mi vida.

A LOURDES GARCIA.

Por tu amistad y apoyo incondicional que siempre me has demostrado.

Agradezco muy especialmente a la persona que con sus conocimientos, capacidad y dedicación apporto para la presentación de este trabajo, al Dr. Constantino Ledesma Montes. Por su apoyo amistad y por todas esas experiencias tan gratas que han acompañado desde su inicio a este trabajo de tesis. MIL GRACIAS.

A todos aquellos que con sus enseñanzas ayudaron a mi formación profesional.

Gracias.

INDICE

I. ANTECEDENTES.....	1
A) CARACTERISTICAS CLINICAS.....	2
- SEXO, EDAD, LOCALIZACION, NUMERO DE LESIONES, LESIONES ASOCIADAS, TIEMPO DE EVOLUCION, ANTECEDENTES FAMILIARES, INCIDENCIA.	
B) HALLAZGOS MICROSCOPICOS.....	5
- CARACTERISTICAS A MICROSCOPIA DE LUZ	
- HALLAZGOS A MICROSCOPIA ELECTRONICA	
C) DETECCION DE PAPILOMAVIRUS.....	9
II. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION.....	11
III. HIPOTESIS DE TRABAJO.....	11
IV. JUSTIFICACION DE LA INVESTIGACION.....	12
V. MATERIALES Y METODOS.....	13
VI. RESULTADOS.....	14
VII. DISCUSION	16
VIII. CONCLUSIONES.....	20
IX. BIBLIOGRAFIA.....	34

INDICE DE TABLAS

TABLA #1.- INCIDENCIA DE HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL EN EL SERVICIO DE PATOLOGIA.....	21
TABLA #2.- INCIDENCIA DE HEF POR EDAD Y SEXO.....	22
TABLA #3.- LOCALIZACION DE LAS LESIONES DE HEF.....	23
TABLA #4.- TAMAÑO DE LAS LESIONES.....	24
TABLA #5.- TIPO DE LESION Y LADO AFECTADO.....	24
TABLA #6.- LESIONES ASOCIADAS A HEF.....	25
TABLA #7.- TIEMPO DE EVOLUCION Y ANTECEDENTES FAMILIARES.....	25
TABLA #8.- PATRON DE DISTRIBUCION DE CITOQUERATINAS.....	26

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 .-	ASPECTO HISTOLOGICO (TINCION DE H Y E).....	27
FIGURA 2 .-	ASPECTO HISTOLOGICO (TINCION DE H Y E).....	28
PERFIL INMUNOCITOQUIMICO DE CITOQUERATINAS EN LESIONES DE HEF.		
FIGURA 3.....		28
FIGURA 4.....		29
FIGURA 5.....		30
FIGURA 6.....		30
FIG. 7.-	PERFIL INMUNOCITOQUIMICO DE VERRUGA VULGAR.....	31
FIGURAS 8 Y 9.-	PERFIL INMUNOCITOQUIMICO EN CARCINOMA EPIDERMIOIDE.....	32
FIG. 10.-	PERFIL INMUNOCITOQUIMICO DE GLANDULA SALIVAL	33

ESTUDIO CLINICO, HISTOPATOLOGICO E INMUNOCITOQUIMICO DE LA
HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL (ENFERMEDAD DE HECK).

ANTECEDENTES.

La Hiperplasia Epitelial Focal la describió por primera vez Estrada en 1956 en una población indigena sudamericana (1,2). Posteriormente hubo otros reportes en otros grupos indigenas americanos (3,4). Existe un reporte anterior de Stern en 1922 (5), en la literatura alemana que describe una entidad parecida a ésta.

En 1965, Archard y col (6), reportaron la presencia de lesiones múltiples en 19 sujetos de población indigena norteamericana y un indio chavante del Brasil. En ese mismo año, Witkop y Niswander (7) reportaron 10 casos mas en indios chavantes, ladinos y maya-quiché. Hetwer y Rodgers (8), reportaron las mismas lesiones en una niña polinesia. Philips y Williams (9), encontraron afectada a una niña puertorriqueña. Decker y Guzmán (10), encontraron 4 casos en mestizos de Colombia. Fishman (11), encontró un caso en Paraguay y refirió casos reportados en una conferencia peruana. El primer caso en sujetos caucásicos se reportó en 1968 por Waldman y Shelton (12). Ferriman y Uthman (13), comunicaron 7 casos en población iraquí. Clausen y Willis (14), la encontraron en esquimales de Groenlandia. Posteriormente, Jarvis y Gorlin (15), la describieron en esquimales del Artico Canadiense. Buchner y Ramón (16), la observaron en 2 pacientes israelies. Van Wick (17), encontró 76 casos de HEF en caucásicos, hotentotes, negros y asiáticos de Sudáfrica. Existen

otros reportes en Argentina (18), Perú (19), Suecia (20), Abu-Dhabi (21), Libia (22), Australia (23), Dinamarca (24), turcos que vivían en Suecia (25), lapones (26), mestizos mexicanos (27), niños mexicanos (28) e ingleses (29).

Hollander y Noord (30) y Tate y col (31), la describieron en chimpancés y Chen (32), la encontró en conejos.

CARACTERISTICAS CLINICAS.

La mayoría de los autores coinciden en que la mayor parte de las lesiones son múltiples, miden entre 0.1 y 0.5 cm de diámetro, sin embargo, varias de ellas pueden unirse y formar lesiones más grandes, su forma es nodular, papular, ovoide ó redondeada y en ocasiones irregular, de base sésil, rara vez pediculada, superficie lisa y plana ó a veces rugosa. Lo más común es que su color sea el mismo de la mucosa donde se encuentran. Cuando se localizan en lugares donde el traumatismo es frecuente, se engrosan, toman color blanco queratósico y en ocasiones se ulceran. Las lesiones tienen consistencia suave y resilente, más existen casos de consistencia firme y por lo general no presentan sintomatología a menos que se asocien a traumatismo, en este caso suelen ser polipoides y grandes. Es importante considerar que si las lesiones se estiran, éstas tienden a desaparecer y cuando se retira la tensión, la lesión se torna evidente (1-29). Axell y col (33), las dividieron en dos tipos:

Tipo 1, elevaciones circunscritas, sésiles, redondas ó nodulares, de color parecido a la mucosa adyacente. Tipo 2,

pápulas bien demarcadas, suaves, elevadas, de superficie plana y blanquecina ó de color parecido al de la mucosa que las rodea. Ambos tipos son de límites irregulares.

SEXO.- Se considera que las lesiones se presentan con mayor frecuencia en el sexo femenino (6,13,17,26-28). Otros reportes mencionan haber encontrado mayor número de hombres afectados (7,10,16,35), aunque la relación hombre-mujer es diferente entre los grupos étnicos donde se reportaron. Es interesante observar que los dos estudios con sujetos mexicanos, presentan mayor cantidad de mujeres afectadas (45,46).

EDAD.- La gran mayoría de los reportes indican que esta lesión es mas frecuente en niños (6-10,13,17,21,23,27,28). Sin embargo, otros estudios indican que es mas frecuente en adultos (15,16,24,26,29,34).

LOCALIZACION.- Parece ser que la mucosa de los labios se afecta con mayor frecuencia, de ahí le sigue la lengua, mucosa bucal y las comisuras, raras veces se localizan en el paladar, encía y piso de la boca ó istmo de las fauces (1-29).

NUMERO DE LESIONES.- La inmensa mayoría de los casos presenta lesiones múltiples de localización bilateral. Aunque algunos pacientes presentan una sola lesión (26,27,34), en algunos casos extremos llegan a tener de 40 hasta 100 ó mas lesiones.

LESIONES ASOCIADAS.- La única lesión que se ha encontrado asociada en pacientes con HEF, es la verruga de piel (6,13,17,25).

TIEMPO DE EVOLUCION.- La mayor parte de los pacientes no se dan cuenta de que padecen la enfermedad, sin embargo, cuando el paciente está consciente de la presencia de las lesiones, éstas por lo general tienen mas de un año de duración, llegando a referir un tiempo de evolución de hasta 20 ó mas años (26).

ANTECEDENTES FAMILIARES.- Recientemente se comenzó a documentar con mayor frecuencia el hecho de que varios miembros de la familia padezcan HEF, aunque este hecho se documentó desde el primer reporte de la enfermedad (6,7,13,21-23,26,33,35).

INCIDENCIA.- Witkop y Niswander (6), reportaron una incidencia global de 0.8% en tres diferentes comunidades indigenas Centro y Sudamericanas. Jarvis y Gorlin comunicaron el 8.6% y 12% en diferentes poblaciones esquimales. La población groenlandesa revisada por Clausen y col (24), presentó una prevalencia del 19.4%. Van Wick (17), encontró el 1.3% en población sudafricana. Van Wick y Farman (34), encontraron que el 2.8% de los escolares sudafricanos revisados tenían lesiones de HEF. Axel y col (33), al analizar 15,132 biopsias de población sueca, encontraron que el 0.6% correspondían a HEF y en su estudio clínico encontró un 0.11%. Praetorius-Clausen (36), reportó entre el 3 y el 35.8% de incidencia en diferentes poblaciones esquimales. Soneira y Fonseca (4), comunicaron que menos del 3.5% de los indígenas venezolanos revisados por ellos presentaban la enfermedad. Sedano y col (28), encontraron una tasa de prevalencia del 0.6% por mil en diferentes poblaciones escolares de la República Mexicana. En el estudio de Donohué y col (45), en

población adulta mexicana mayor de 18 años, encontraron que el 0.5% tenía signos de HEF. En otro estudio clínico de la misma población Donohue y col (46), encontraron una prevalencia del 0.4%.

HALLAZGOS MICROSCOPICOS.

CARACTERISTICAS A MICROSCOPIA DE LUZ.- Se observa que son lesiones elevadas en diferentes grados, lo que da lugar a estructuras papilomatosas discretas, que en ocasiones se observan confluentes. La característica principal es la presencia de hiperplasia epitelial con acantosis, lo que da como resultado que los clavos epiteliales se observen alargados, bulbosos y engrosados. Con frecuencia están anastomosados, dando aspecto reticular. La acantosis puede ser leve, moderada ó severa dependiendo del grado de hiperplasia epitelial. La mayor parte de las ocasiones se observa paraqueratosis que suele ser mínima. No se observan cuerpos de inclusión y en raras ocasiones existe licuefacción del estrato basal con presencia de infiltración linfocitaria. En ocasiones existen leucocitos ó linfocitos dentro del epitelio, con un discreto aumento en el número de mitosis, en algunas ocasiones este aumento puede ser considerable sin llegar a presentar atipia epitelial ó disqueratosis. Van Wick y col (34), mencionan que se pueden encontrar mas de tres mitosis por campo de alto poder (400 X). Existen áreas donde las células epiteliales, principalmente las del estrato espinoso, presentan características de degeneración hidrópica (coilocitos). En este

mismo estrato se pueden encontrar células de citoplasma claro "balonoides", que presentan figuras parecidas a mitosis en el lugar del núcleo llamadas células mitosoides (11). Van Wick y col (34), consideraron que se trataba de degeneraciones ó aberraciones nucleares. Estas células presentan citoplasma espumoso, claro, granular ó ligeramente basófilo. En algunas ocasiones se presenta hiperplasia basilar (12,19,22). En el estrato espinoso se pueden observar células con queratinización individual (34,37).

Otras características menos frecuentes son la presencia de células superficiales de núcleo arrugado y granular con membrana nuclear engrosada ó fragmentada, las células son aplanadas de citoplasma vacuolado ó finamente granular con condensaciones eosinófilas a lo largo de la membrana, cruzando el citoplasma ó en grumos, en otras ocasiones el núcleo está condensado y a veces se observa picnótico rodeado por citoplasma vacuolado que da el aspecto de blanco de tiro (34). Paz-Buezo y col (27), encontraron células binucleoladas en el estrato espinoso. La citología exfoliativa permite observar células con una banda basófila longitudinal en el núcleo (27).

En la lámina propia, suele existir una discreta banda de linfocitos y células plasmáticas, que se concentran en las puntas de los clavos epiteliales. En ocasiones se menciona vasodilatación. Las glándulas salivales pueden presentar sialectasia, que varia desde leve hasta severa con hiperplasia del epitelio del conducto, por lo general hay dilatación del lumen acinar y reten

ción intraductual de moco. Existen diferentes grados de infiltración inflamatoria crónica y fibrosis interseptal (1).

HALLAZGOS A MICROSCOPIA ELECTRONICA.

Los cortes semifinos revelan que las células basales tienen forma cuboidal, son compactas y muy basófilas. Las del estrato espinoso son mas grandes, redondeadas y se aplanan conforme avanzan hacia la superficie, tomando un patrón en mosaico; a veces contienen dos núcleos; varios núcleos contienen dos nucleolos y el citoplasma se condensa alrededor del núcleo.

Los cortes ultrafinos muestran la presencia de numerosos desmosomas y procesos citoplásmicos con hemidesmosomas en la porción basal. Las células basales y parabasales son poligonales, con grandes núcleos indentados, el citoplasma es electrodense y la cromatina se observa en acúmulos con un anillo periférico y las indentaciones se asocian a ribosomas. Las células parabasales contienen menos cuerpos densos y melanina que las basales, pero mas ó menos la misma cantidad de mitocondrias. Ambos tipos de células contienen RER, numerosos polirribosomas y partículas de glucógeno. Las células del estrato espinoso son mas grandes y con frecuencia contienen mas de un núcleo. Los haces de tonofilamentos se observan dispuestos al azar en dirección paralela alrededor del núcleo y numerosos desmosomas. Las alteraciones celulares consisten en: Presencia de material granular de 100 a 300 A parecido a B-glucógeno, pérdida del citoplasma en el centro de la célula con presencia de escasos haces de tonofilamentos, esta

característica se presentó con mayor frecuencia alrededor del núcleo (35).

El RER se observa arreglado en anillos concéntricos, asociado a ellos se observa retículo endoplásmico liso, ambas estructuras presentan dilataciones con material de densidad variable. El núcleo de muchas células espinosas, en particular el de aquellas que presentaban citoplasma poco denso, contenían partículas de 350 a 450 A que eran diferentes a los gránulos nucleares, la diferencia estaba en que fueron redondas y aparecían en unidades discretas, mas que como agregaciones irregulares (35).

Las células superficiales no revelan cambios de degeneración vacuolar y se observan llenas de matriz filamentosa. No se observa evidencia de haces de tonofilamentos ni de queratinización, en ocasiones se observan mitocondrias aplanadas con fragmentación de las crestas, mas el aspecto del RER y las mitocondrias parece funcional. La membrana plasmática posee numerosos procesos citoplásmicos y algunos desmosomas (35).

Van Wick y col (38), observaron que las alteraciones celulares fueron mas frecuentes en las células superficiales, ellos localizaron numerosas partículas parecidas a virus de aproximadamente 500 A de diámetro en la porción superficial de la capa espinosa y por lo general se observaron dentro de los núcleos. Sin embargo, aparecieron dentro del citoplasma cuando se perdía la membrana nuclear. Las partículas se agruparon en grupos compactos ó aisladas, en el primer caso se arreglaron en estructuras cristalinas. Fue característico que aquellas células

con virus, presentaran haces de tonofilamentos en dirección radial al núcleo. Los cambios nucleares y de tonofilamentos fueron especialmente evidentes en aquellas células que bajo el microscopio de luz presentaron extensa fragmentación y degeneración nucleares. Las células vacuoladas presentaron núcleo periférico, con un anillo de organelos y tonofilamentos alineados contra la membrana celular. Cuando la vacuolización celular fué poca, se observaron gránulos de glucógeno. Las células con apariencia parecida a mitosis, contenían grandes masas electrodensas de forma redondeada a elongada y ligeramente irregular. Los grandes aumentos, revelaron la existencia de haces finos de filamentos en la periferia celular con residuos de organelos y RE, hacia el centro del citoplasma, éste estaba ocupado por material granular con masas electrodensas de textura parecida al vidrio.

Paz-Bueso y col (27), identificaron partículas virales de 450 A que tenían un centro electrodenso rodeado de un halo claro con arreglo paralelo ó en círculos.

DETECCION DE PAPILOMAVIRUS.

Por medio de métodos de hibridización in situ del ADN viral, Pfister y col (39) y Hernández-Jáuregui y col (40), encontraron papilomavirus tipo 13. Lutzner y col (41), encontraron inmunorreactividad nuclear a todos los viriones conocidos del grupo papova, aunque con la técnica que ellos usaron, los antígenos virales no corresponden con la localización ultras

tructural de las partículas virales. Henke y col (42), detectaron virus del grupo papiloma de los tipos 13 y 32. Garlick y col (37), encontraron los mismos tipos de papilomavirus por medio de la técnica de análisis de hibridización Southern Blot. Petzoldt y Pfister (43), localizaron ADN de papilomavirus tipo 1. De Villers y col (44), localizaron ADN relacionado con papilomavirus tipo 6.

OBJETIVOS.

Los objetivos de este estudio fueron:

A) Determinar la incidencia de lesiones de Hiperplasia Epitelial Focal (Enfermedad de Heck), en los archivos del Servicio de Diagnóstico en Patología Bucal de la Facultad de Odontología, UNAM.

B) Realizar un estudio estadístico, para conocer sus características epidemiológicas.

C) Comparar los resultados obtenidos con los estudios clínicos realizados en la población que acude a consulta a las clínicas de la misma institución (45,46).

D) Determinar el patrón de distribución de las citoqueratinas intracitoplásmicas en las lesiones de Hiperplasia Epitelial Focal (Enfermedad de Heck), por medio de métodos de inmunocitoquímica.

HIPOTESIS.

La incidencia de HEF en los archivos del Servicio de Patología Bucal de la Facultad de Odontología, UNAM es igual al de los estudios clínicos realizados en pacientes de la misma institución.

El patrón de distribución citoqueratinas en lesiones de HEF, es diferente al de los tejidos normales adyacentes.

El patrón de citoqueratinas permite diferenciar entre las lesiones de verruga vulgar y HEF.

JUSTIFICACION.

No existen reportes en la literatura mundial, acerca del patrón de distribución de citoqueratinas en lesiones de Hiperplasia Epitelial Focal (Enfermedad de Heck), por lo que es necesario conocer cuál es la distribución de estos elementos en la enfermedad y compararlos con el patrón de distribución de los tejidos adyacentes normales, para de ese modo entender como se altera el patrón metabólico de estos polipéptidos en presencia de una infección por papilomavirus.

En virtud de que solamente se encuentra publicado un estudio comparativo entre la incidencia de lesiones de HEF en población abierta y las biopsias recibidas en un Servicio de Diagnóstico en Patología (33), es necesario conocer si los resultados obtenidos de los estudios retrospectivos en los archivos de los Servicios de Diagnóstico, reflejan la verdadera incidencia de la enfermedad en la población que asiste a esas instituciones.

MATERIAL Y METODOS.

Se revisaron los archivos del Servicio de Diagnóstico en Patología Bucal de la Facultad de Odontología, UNAM, durante el período comprendido entre los años de 1984 a 1991. Se separaron aquellos expedientes cuyo diagnóstico final fué el de HEF. De dichos expedientes se tabularon los datos de sexo, edad, localización, número de lesiones, presencia de lesiones en los familiares, tamaño, lesiones asociadas y tiempo de evolución de las mismas.

Se seleccionaron 9 especímenes, incluidos en parafina, de los cuáles se realizaron nuevos cortes a 5 u, adheridos al portaobjetos con silano, los que se procesaron con la técnica inmunocitoquímica de peroxidasa-antiperoxidasa usando un anti cuerpo monoclonal anti-citoqueratinas (Dakopatts) de acuerdo a las instrucciones proporcionadas por el fabricante. Se usaron como controles: El tejido epitelial normal adyacente a las lesiones, cortes de tejido glandular salival accesorio mucosecretor, verruga vulgar y carcinoma epidermoide bien diferenciado.

RESULTADOS.

Se revisaron los archivos del Servicio de Diagnóstico en Patología Bucal de la Facultad de Odontología, U.N.A.M. desde el año de 1984 hasta 1991. Entre dichos años se encontraron 3,323 expedientes, de los cuales 42 tenían diagnóstico de HEF dando una frecuencia del 0.12% (Tabla 1). El rango de edad de los pacientes fué entre 4 y 69 años. La edad donde la enfermedad se presentó con mayor frecuencia fué entre los 4 y 19 años (30 casos=71.4%) y en dos casos no se reportó la edad. El sexo femenino estaba afectado con mayor frecuencia con 29 casos=69.0% (Tabla 2). Como se puede observar en la Tabla #3, la mucosa bucal se vio afectada con mayor frecuencia (36 ocasiones), de ahí siguieron: los labios (30 ocasiones); lengua (15 casos); comisuras labiales (13 casos); área retromolar (4 casos); paladar (1 caso) y piso de boca (1 caso). En 4 casos se encontraron lesiones dérmicas asociadas, posiblemente se trató de verrugas vulgares.

El tamaño de las lesiones varió entre 0.3 y 1.6 cm, la mayoría estaban entre 0.3 y 0.9 cm (Tabla 4). Con frecuencia los pacientes presentaron lesiones múltiples, asimismo, fué mas común la localización bilateral (Tabla 5). La Tabla #6 muestra que solo en 4 casos existieron lesiones asociadas. Con respecto a los antecedentes familiares, solamente 4 pacientes reconocieron que algún miembro de la familia se encontraba afectado (Tabla 7).

La revisión de los cortes teñidos con H y E revelaron la presencia de lesiones formadas por epitelio escamoso estratifi

cado paraqueratinizado con acantosis marcada, clavos epiteliales largos, profundos y en ocasiones ramificados dando aspecto de red (Fig. 1). A mayor aumento se pudieron identificar células de citoplasma claro sin núcleo (coilocitos) y células que parecían estar en mitosis (células mitosoides), aproximadamente el 90% de las células epiteliales presentaron 2 nucleolos (Fig. 2).

La revisión de las laminillas teñidas con la técnica de peroxidasa-antiperoxidasa revelaron que en las lesiones de HEF, el estrato basal presentó reactividad positiva leve a las citoqueratinas en todos los casos, con excepción de uno en el cuál fué equívoca. En el estrato espinoso varió de leve a moderado, dos casos con resultado equívoco y en uno de ellos la reacción fué fuerte en áreas focales (Fig. 3). En los estratos superficiales, la inmunopositividad varió de fuerte a leve (Fig. 4), con un caso equívoco y otro positivo en áreas focales. Fué ostensible observar que las células mitosoides y los coilocitos nunca presentaron inmunorreactividad (Figs. 5 y 6). En la verruga vulgar existió positividad leve en el estrato espinoso y negativo en los estratos basal y superficial (fig. 7). En el carcinoma epidermoide, se observó positividad leve en áreas focales y alrededor de las islas epiteliales neoplásicas (figs. 8 y 9). El tejido glandular mucosecretor reveló positividad en los conductos excretores y estriados, fenómeno que no se observó en los acini (Fig.10). Estos resultados se individualizan en la Tabla #8.

DISCUSION..

La Hiperplasia Epitelial Focal es una enfermedad ampliamente diseminada en el mundo. Afecta ambos sexos, independientemente de la edad y grupo étnico (1-47). En 1956 Estrada, la reportó por primera vez como una entidad separada al encontrarla en un grupo de indígenas sudamericanos (1). El primer reporte en la literatura de habla inglesa lo hicieron Archard y col. (6), quienes incluyeron el caso de un indígena brasileño. Witkop y Niswander (7), reportaron un grupo de casos en indígenas sudamericanos. En México son escasos los estudios que existen, aquellos llevados a cabo en pacientes de Clínicas de Admisión de la Facultad de Odontología, Universidad Nacional Autónoma de México (45,46), marcan una incidencia entre el 0.5 y el 0.4%. La revisión de los archivos del Laboratorio de Patología de la FO UNAM, reveló una incidencia del 0.12%. La comparación de los resultados de los estudios clínicos (45,46), con los obtenidos en este estudio, indica que menos de una cuarta parte de los pacientes con la enfermedad acuden a los Servicios de Cirugía y Patología de esta institución, para recibir la atención adecuada después de emitido el diagnóstico. Al igual que los estudios previamente publicados, la mayor incidencia se encuentra en personas jóvenes, pero es importante resaltar que su pico se encuentra entre los 10 y 19 años, al contrario de otros estudios que señalan su pico de incidencia entre los 0 y 9 años. Las áreas más afectadas son: labios, mucosa bucal y lengua, asimismo, la mayor parte de los

pacientes presentan lesiones múltiples y existen casos de asociación familiar.

La enfermedad se caracteriza por la presencia de múltiples aumentos de volumen que por lo general se localizan en la superficie de los tejidos blandos bucales, no presentan sintomatología, son ligeramente elevados, sésiles, de aproximadamente 0.1 a 0.5 cm de diámetro, sin embargo pueden unirse y formar lesiones grandes del mismo color de la mucosa.

La distribución por sexos varía entre los diferentes grupos étnicos donde se estudió la lesión. Algunos reportan preferencia por el sexo masculino (7,10,16,35), sin embargo, la gran parte de los autores están de acuerdo en que las lesiones predominan en el sexo femenino (6,13,17,26-28). Asimismo, en la distribución por edad parece ser más frecuente durante la niñez, aunque también algunos trabajos demuestran que en algunas poblaciones la edad donde se presenta con mayor frecuencia es en adultos, sin embargo, estos últimos estudios se limitan a la población de países nórdicos (15,16,24,26,29,34). La incidencia de lesiones en las poblaciones estudiadas varía entre 0 y 35.8%, aunque merece especial atención la incidencia tan baja que se encontró en el trabajo de Sedano y col (28), quienes informaron una incidencia de 0.6 por mil niños mexicanos. Los hallazgos microscópicos son característicos de la enfermedad y consisten en acantosis con clavos epiteliales largos que en ocasiones se entrelazan, se pueden observar células de citoplasma claro y núcleo picnótico, células mitosoides y paraquerato-

sis. No están bien definidas sus características al microscopio electrónico, sin embargo las diferencias con las células normales son bien marcadas.

Asimismo, se han podido identificar diferentes tipos de virus del grupo papiloma, predominando los tipos 13 y 32. Los hallazgos clínicos de nuestra muestra, no presentaron variaciones considerables con aquellos reportados en la literatura mundial acerca de estudios realizados en diferentes grupos étnicos de otras partes del mundo, sólo difieren en cuanto a la edad de mayor incidencia. Cabe mencionar que el único estudio retrospectivo en base a los datos de un Servicio de Diagnóstico que puede ser comparable con éste trabajo, es el de Axel y col (33), quienes encontraron una incidencia del 0.26 %; además, realizaron otro estudio clínico en el que encontraron un 0.11 %. Si comparamos los resultados de nuestro estudio retrospectivo con los estudios clínicos llevados a cabo en la Facultad de Odontología, UNAM, por Donohué y col (45,46), en los que obtuvieron un 0.5 y 0.4 % respectivamente, trabajando con poblaciones de características parecidas y los hallazgos de este estudio, el porcentaje de lesiones de HEF en los estudios de Donohué y col representaron más de 3 ó 4 veces el porcentaje de las mismas lesiones encontradas en este trabajo. Una situación inversa se observa al analizar los resultados de Axell y col (33). Nuestros resultados no concuerdan con los de Sedano y col (28), quienes muestran que en diferentes poblaciones estudiadas por ellos la prevalencia de HEF es de 0.6 por mil habitantes, aunque los

autores reconocen que sus resultados pueden no corresponder con la verdadera prevalencia de esta lesión en escolares mexicanos.

Un hallazgo importante encontrado durante la revisión microscópica, fué localizar que mas del 80% de las células epiteliales presentes en este tipo de lesiones mostraban dos nucleolos, hecho que hasta el momento no encontramos reportado en la literatura.

Los hallazgos inmunocitoquímicos revelan que existen diferencias en la expresión de las citoqueratinas entre el epitelio adyacente a las lesiones y el que forma parte de ellas (Tabla 8), este hallazgo sugiere que la infección viral altera profundamente el patrón metabólico de estos productos epiteliales. Al comparar la expresividad de las citoqueratinas en el epitelio adyacente a las lesiones, se puede observar que aún en la misma localización anatómica, éstas presentan distribución diferente, esto puede deberse al tiempo de evolución, mas este aspecto no se pudo controlar adecuadamente y no es posible definir conclusiones precisas en este momento. El hecho de que los coilocitos y las células mitosoides no presentaran inmunoreactividad a las cito queratinas, demuestra que éstas células sufrieron un proceso de degeneración causado por la infección viral.

CONCLUSIONES.

Nuestros resultados sugieren que HEF es una enfermedad que se presenta con mayor frecuencia en los niños y en sujetos del sexo femenino.

En la muestra estudiada, las lesiones fueron múltiples en el 96.5 % de los casos. En orden decreciente, la localización más frecuente fué: mucosa bucal, mucosa labial, lengua, comisuras labiales, área retromolar, paladar y piso de boca.

El hallazgo consistente en la presencia de mas del 80% de células con dos nucleolos, en las células epiteliales de HEF, sugiere que la binucleolación celular puede estar asociada con el tipo de virus presente en dichas lesiones.

En virtud de que el perfil de citoqueratinas es diferente en HEF y Verruga Vulgar, este hallazgo demuestra que, dependiendo del tipo de papilomavirus infectante, la expresividad de estos polipéptidos es diferente, ya que el tipo de papilomavirus es distinto en cada lesión. Este hallazgo también sugiere que una prueba fácil y poco costosa como ésta, puede ser un arma útil para poder diferenciar entre ambas lesiones en casos dudosos, fenómeno común en la práctica clínica y aún en la revisión microscópica de rutina.

TABLA #1.- HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL.

NUMERO DE BIOPSIAS POR AÑO Y BIOPSIAS CON DIAGNOSTICO DE HEF.

AÑO	NUMERO DE BIOPSIAS	BIOPSIAS CON DX DE HEF	%
1984	278	2	0.71
1985	390	3	0.76
1986	477	5	1.04
1987	390	8	2.05
1988	363	4	1.10
1989	405	5	1.23
1990	512	7	1.36
1991	508	8	1.57

TOTAL	3,323	42	0.12

TABLA #2.- HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL.

EDAD EN AÑOS	FRECUENCIA POR EDAD Y SEXO.		TOTAL
	MASCULINO	SEXO FEMENINO	
0 a 9	5	7	12
19 a 19	5	13	18
20 a 29	1	3	4
30 a 39	0	3	3
40 a 49	1	1	2
50 a 59	0	0	0
60 ó mas	1	0	1
EDAD NO REPORTADA	0	2	2
TOTAL	13	29	42

TABLA #3.- HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL.

FRECUENCIA DE LAS LESIONES POR LOCALIZACION.

LOCALIZACION	NUMERO DE CASOS.
MUCOSA BUCAL	36
LABIOS	30
LENGUA	15
COMISURAS	13
AREA RETROMOLAR	4
PALADAR	1
PISO DE LA BOCA	1
TOTAL	----- 100

Comentario: El número total de lesiones es mayor que el de diagnósticos de HEF en virtud de que varios pacientes presentaron varias zonas anatómicas afectadas por la enfermedad.

TABLA #4.- HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL.

FRECUENCIA DE LAS LESIONES POR TAMAÑO.

TAMAÑO EN cm.	NUMERO DE CASOS
0 a .9	27
1 a 1.9	15

TOTAL	42

TABLA #5.- HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL.

LADO	TIPO DE LESION		TOTAL
	UNICAS	MULTIPLES	
DERECHO	0	4	4
IZQUIERDO	2	6	8
BILATERAL	0	30	30

TOTAL	2	40	4

TABLA #6.- HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL.

DIAGNOSTICO CLINICO	CASOS	LESIONES ASOCIADAS
HEF	27	1 Linfangioma 1 Verruga vulgar
OTROS DIAGNOSTICOS	12	1 Herpes y Candi- diasis.
SIN DIAGNOSTICO	3	0

TOTAL	42	3

TABLA #7.- HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL.

EVOLUCION EN AÑOS	NUMERO DE CASOS	ANTECEDENTES FAMILIARES
0 a 9	21	1 HERMANO 1 HERMANA FAMILIARES
10 a 19	5	1 HERMANO
NO REPORTADO	16	0

TOTAL	42	4

TABLA #8.- HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL.
 INMUNORREACTIVIDAD A LOS ANTICUERPOS ANTI-CITOGUERATINAS.

DIAGNOSTICO	LOCALIZACION	EPITELIO ADYACENTE.			EPITELIO DE LAS LESIONES		
		BASAL	ESPINOSO	SUPERFICIAL	BASAL	ESPINOSO	SUPERFICIAL
HEF	MUCOSA LABIAL	-	+ -	+ -	+	+	+
HEF	MUCOSA LABIAL	+	+	+	+	?	?
HEF	MUCOSA LABIAL	-	+ AREAS FOCALES	+	?	+ AREAS FOCALES	+
HEF	MUCOSA LABIAL	-	+ -	+	+	?	+
HEF	MUCOSA LABIAL	-	+ -	++	+	++	+++
HEF	LENGUA	-	-	-	+	+ AREAS FOCALES	+ AREAS FOCALES
HEF	MUCOSA BUCAL	+	+	++	+	+	++
HEF	MUCOSA BUCAL	-	+ -	+ AREAS FOCALES	+	+	+
VERRUGA VULGAR	MUCOSA LABIAL	+	+	+++	-	+	-
CARCINOMA EPIDERMÓIDE	????				POSITIVIDAD LIGERA Y EN AREAS FOCALES		
GLANDULA	CONDUCTO EXCRETOR	+					
GLANDULA	CONDUCTO ESTRIADO	+					
GLANDULA	ACINI	-					

CLAVE.- (?) EQUIVOCO; (-) NEGATIVO; (+) POSITIVO LEVE; (++) POSITIVO MODERADO; (+++) POSITIVO FUERTE

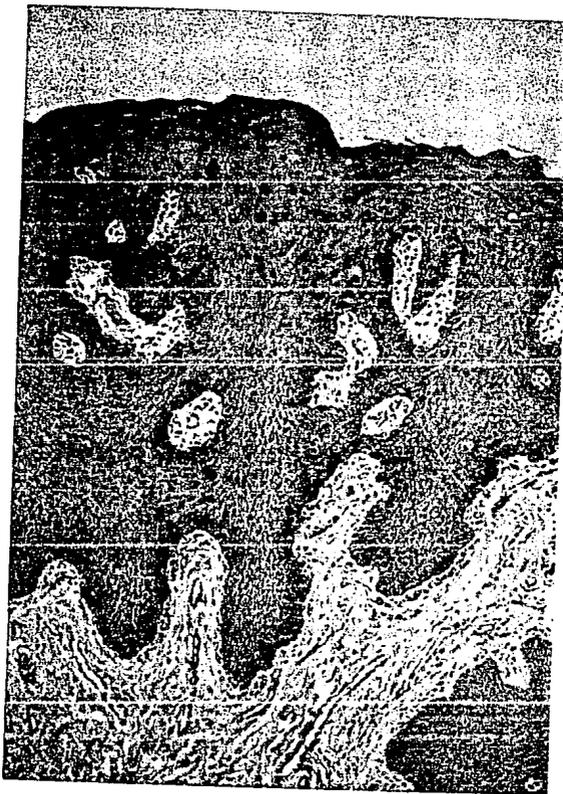


Fig. 1.- Microfotografía de HEF. Se observa acantosis marcada, clavos epiteliales largos anastomosados, coilocitos (a) y una célula mitosoide (b). H y E (100 X).

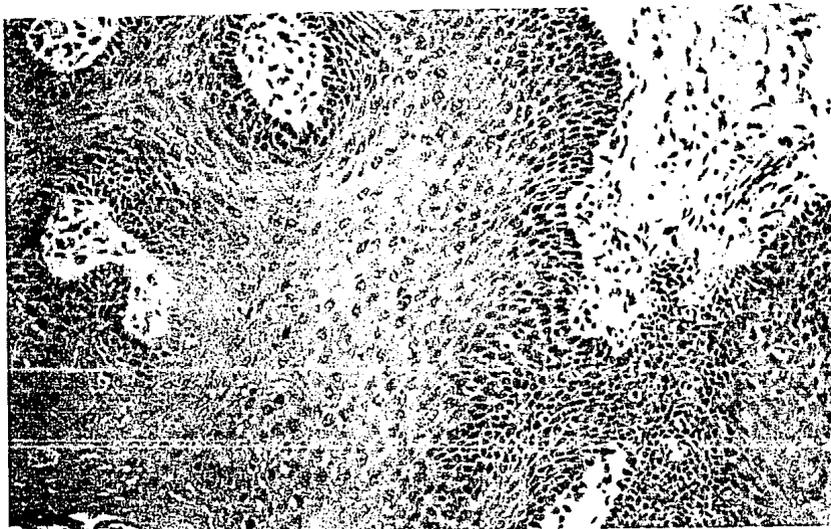


Fig. 2.- Se observan numerosos collicitos (a) y 2 células (mitosoides (b)). H y E (200X).

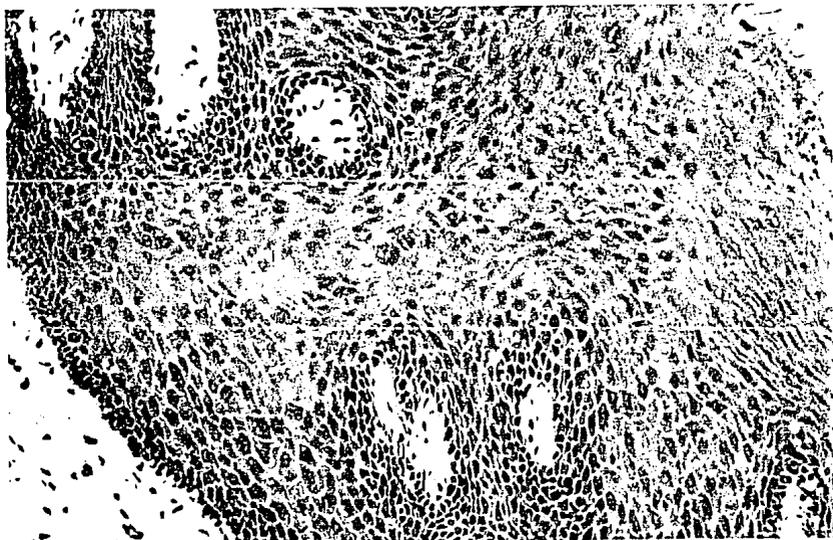


Fig. 3.- Caso FO 39190. Se observan numerosas células con fuerte positividad. PAP (200X).

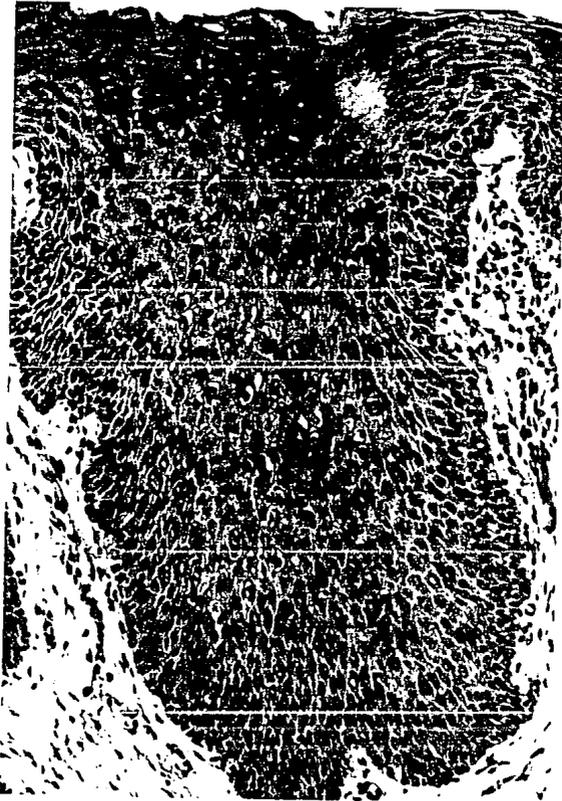


Fig. 4.- Caso FO 45091. Se observa fuerte inmunorreactividad en el estrato superficial. PAP (400X).

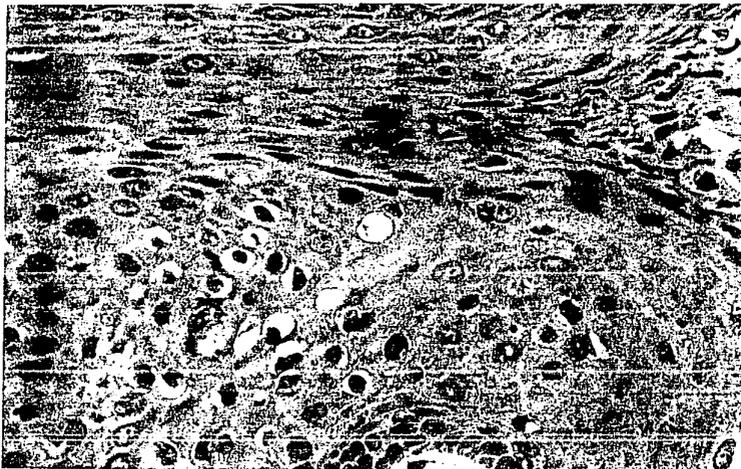


Fig. 5.- Caso FO 45091. Pueden verse coliocitos (a) sin inmunorreactividad citoplasmica. PAP' (400 X).

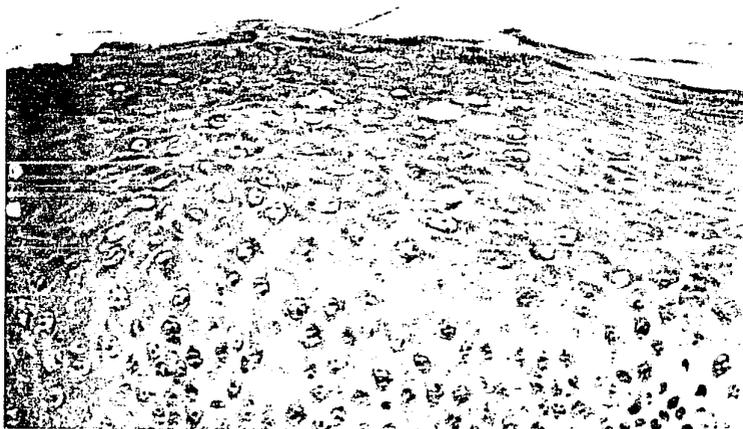


Fig. 6.- Se puede observar una célula mitosoid (flecha), que no presenta inmunorreactividad a las citoqueratinas. PAP' (400 X).



Fig. 7.- Verruga Vulgar. Existe reactividad leve en los estratos basal y espinoso, pero no en el superficial. PAP (100X).

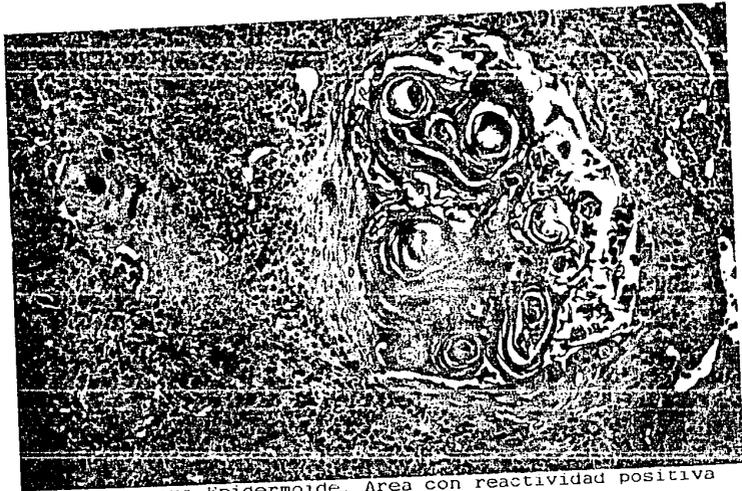


Fig. 8.- Carcinoma Epidermoide. Area con reactividad positiva focal. PAP (200X).



Fig. 9.- Carcinoma Epidermoide. Existe positividad alrededor de las islas neoplásicas malignas. PAP (200X).

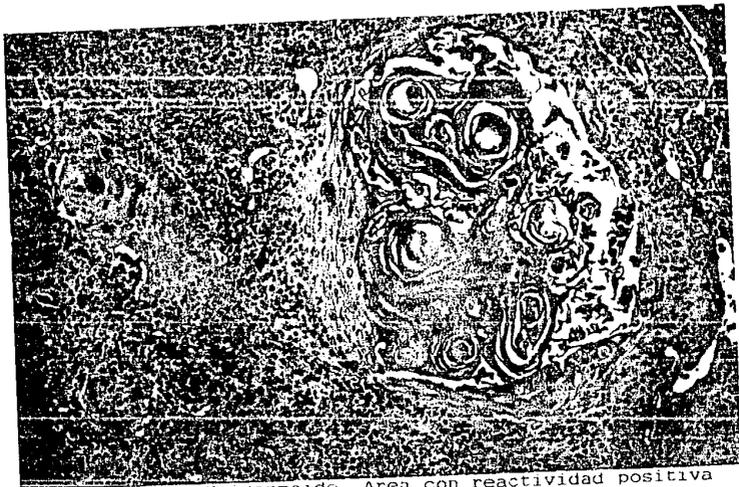


Fig. 8.- Carcinoma Epidermoide. Area con reactividad positiva focal. PAP (200X).



Fig. 9.- Carcinoma Epidermoide. Existe positividad alrededor de las islas neoplásicas malignas. PAP (200X).



Fig. 10.- Glándula Salival. Solamente el sistema ductual es positivo. PAP (100X).

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Estrada L. Informe preliminar sobre algunos aspectos odontológicos de los indios caramenta. Bol Inst Antrop Antioquia 1956;1:319-21.
- 2.- Estrada L. Estudio médico y odontológico de los indios katis del Choco. Temas Odontol 1960;7:198-210.
- 3.- Reyes DC. Verruga de la cavidad oral. Rev Coleg Med (Guatemala) 1962;15 Dec:23-6.
- 4.- Soneira A, Fonseca CN. Sobre una lesión de la mucosa oral en indios de la Misión de los Angeles del Tokuko (comunicación previa). Venezuela Odont 1964;29 (oct):109-19.
- 5.- Stern E. Multiple weiche warzen den Mundschleimhaut. Derm Wschr 1922;74:274-6.
- 6.- Archard HO, Heck JW, Stanley HR. Focal Epithelial Hyperplasia: An unusual oral mucosal lesion found in Indian children. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1965;20:201-12.
- 7.- Witkop CJ, Niswander JD. Focal Epithelial Hyperplasia in Central and South American Indians and Ladinos. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1965;20:213-7.
- 8.- Hettwer KJ, Rodgers MS. Focal Epithelial Hyperplasia Heck's disease in a polynesian. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1966;22: 466-70.
- 9.- Philips H, Williams A. Focal Epithelial Hyperplasia. Report of a case. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1968;26:619-22.
- 10.- Decker WG, Guzman MN. Focal Epithelial Hyperplasia. Report of four cases in mestizos from Cochabamba, Bolivia. Oral Surg

Oral Med Oral Pathol 1969;27:15-9.

11.- Fishman SL. Focal Epithelial Hyperplasia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1969;28:389-93.

12.- Waldman GH, Sheldon DW. Focal Epithelial Hyperplasia (Heck's disease) in an adult caucasian. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1968;26:124-7.

13.- Perriman A, Uthman A. Focal Epithelial Hyperplasia. Report of seven cases from Iraq. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1971;31:221-5.

14.- Clausen FP, Willis JM. Papova virus-like particles in Focal Epithelial Hyperplasia. Scand J Dent Res 1971;79:362-5.

15.- Jarvis A, Gorlin RJ. Focal Epithelial Hyperplasia in an skimo population. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1972;32:227-8.

16.- Buchner A, Ramon A. Focal Epithelial Hyperplasia. Report of two cases from Israel and review of the literature. Arch Dermatol 1973;107:97-8.

17.- van Wick CW. Focal Epithelial Hyperplasia in the mouth: recently discovered in South Africa. Br J Derm 1977;96:381-8.

18.- Borghelly RF, Stirparo MA, Paroni HC et al. Focal Epithelial Hyperplasia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1975;40:107.

19.- Rossel E. Estudio clínico en lesiones de mucosa labial en el bajo Amazonas. VI Congreso Nal de Odontología del Perú (Disertación Oral). 1966. Mencionado por Fishman SL (13).

20.- Bergenholz A. Multiple polypous hyperplasias of the oral mucosa with regression after removal of the amalgam fillings. Acta Odontol Scand 1965;23:111.

- 21.- Edwards MB, Hamza AE. Focal Epithelial Hyperplasia in Abu Dhabi. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1978;45:902-4.
- 22.- Buchner A. Focal Epithelial Hyperplasia in Israely families of Libian origin. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1978;46:64-9.
- 23.- Roveda SIL, Osabutney-Anikon D. Focal Epithelial Hyperplasia. Br Dent J 1979;147:165-6.
- 24.- Praetorius CF, Mogeltoft M, Roed-Petersen B, Pindborg JJ. Focal Epithelial Hyperplasia of the oral mucosa in a south-west Greenlandic population. Scand J Dent Res 1970;78:287-94.
- 25.- Thompson M, Hammaström L. Fokal Epithelial Hyperplai. Tandlaekartidn 1978;70:216-9.
- 26.- Pilgard G. Focal Epithelial Hyperplasia. Report of nine cases from Sweden and review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1984;57:540-3.
- 27.- Paz-Buezo HR, Hernandez-Jauregui P, Espinosa-Larios EM, Tamayo-Perez R. Focal Epithelial Hyperplasia: First report in Mexico. Clinical, light and ultrastructural microscopic studies. Arch Invest Med (Mex) 1986;17:157-66.
- 28.- Sedano HO, Freyre IC, Garza MLG et al. Clinical Oro dental abnormalities in Mexican children. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989;68:300-11.
- 29.- Lamey PJ, Rennie JS, Beatie AD. Heck's disease. Br Dent J 1990;168:251-2.
- 30.- Hollander CF, van Noord MJ. Focal Epithelial Hyperplasia: A virus induced oral mucosal lesion in the chimpanzee. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1972;33:220-6.

- 31.- Tate CL, Conti PA, Nero EP. Focal Epithelial Hyperplasia in the oral mucosa of a chimpanzee. J Am Vet Med Assoc 1973;163:619-21.
- 32.- Chen SY. Focal Epithelial Hyperplasia in rabbit oral mucosa. J Oral Pathol Med 1979;8:213-23.
- 33.- Axel T, Hammaström L, Larsson A. Focal Epithelial Hyperplasia in Sweden. Acta Odontol Scand 1981;39:201-8.
- 34.- van Wick CW, Staz J, Farman AG. Focal Epithelial Hyperplasia in a group of South Africans: Its clinical and microscopic features. J Oral Pathol Med 1977;6:1-13.
- 35.- Hanks CT, Fischman SL, Guzman MN. Focal Epithelial Hyperplasia. A light and electron microscopic study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1972;33:934-43.
- 36.- Praetorius-Clausen F. Rare oral viral disorders (molluscum contagiosum, localized keratoacanthoma, verrucae, condyloma acuminatum and focal epithelial hyperplasia). Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1972;34:604-18.
- 37.- Garlick JA, Calderon S, Buchner A et al. Detection of human papillomavirus (HPV) DNA in Focal Epithelial Hyperplasia. J Oral Pathol Med 1989;18:172-7.
- 38.- van Wick CW, Staz J, Farman AG. Focal Epithelial Hyperplasia in a group of South Africans: Its ultrastructural features. J Oral Pathol Med 1977;6:14-24.
- 39.- Pfister H, Herlich I, Rumne V et al. Characterization of human papilloma virus type 13 from Focal Epithelial Hyperplasia Heck lesions. J Virol 1983;47:363-9.

- 40.- Hernandez-Jauregui P, Ericksson A, Tamayo-Perez R et al. Human papilomavirus type 13 DNA in Focal Epithelial Hyperplasia among Mexicans. Arch Virol 1987;93:131-7.
- 41.- Lustner M, Kuffer R, Blanchest-Barden C et al. Different papilomaviruses as the causes of oral warts. Arch Dermatol 1982; 118:393-9.
- 42.- Henke RP, Guérin-Reverchon I, Milde-Langsch K et al. In situ detection of human papilomavirus types 13 and 32 in Focal Epithelial Hyperplasia of the oral mucosa. J Oral Pathol Med 1989;18: 419-21.
- 43.- Petzoldt D, Pfister H. HPV1 DNA in lesions of Focal Epithelial Hyperplasia Heck. Arch Dermatol Res 1980;268:313-4.
- 44.- De Villiers EM, Neumann C, Le JY et al. Infection of the oral mucosa with different types of human papilomaviruses. Med Microbiol Immunol 1986;174:287-94.
- 45.- Donohue A, Aguirre A, Leyva E et al. Prevalence of Oral Mucosal Disturbances in Adult Mexican Population. J Dent Res 1991;70 Sp Iss: Abs 306:304.
- 46.- Donohue A, Leyva HER, Aguirre MOA et al. Oral Mucosal Lesions in an out-patient population in a Mexican Dental School. Manuscrito en preparación. 1992.
- 47.- Ledesma MC, Torres VME, Garcés OM, López MD. Hiperplasia Epitelial Focal (Enfermedad de Heck): Estudio clinico-patológico. Práctica Odontológica 1992;13(7):21-6.