

Enfermedad de Heck: A propósito de un caso

Paula Yarmuch G¹, Ximena Chaparro R¹, Cecilia Fischer S¹, Samuel Benveniste²

¹Unidad de Dermatología; ²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Niños Dr. Exequiel González Cortés. Santiago de Chile.

Resumen

La Enfermedad de Heck (EH) o Hiperplasia Epitelial Focal (HEF) es una proliferación benigna poco frecuente de la mucosa oral, generalmente asintomática, causada por el Virus Papiloma Humano (VPH), en su mayoría VPH 13 y 32. Afecta principalmente a niños, predominantemente de sexo femenino. En general se resuelve en forma espontánea, pero en algunos casos por su sintomatología o extenso compromiso se requiere de tratamiento. Existen múltiples modalidades terapéuticas, destacando entre ellas el Imiquimod. Describimos el caso de una paciente de ocho años de edad con una EH que presentó buena respuesta al tratamiento con Imiquimod 5%.

Palabras claves: Enfermedad de Heck, Hiperplasia Epitelial Focal, Virus Papiloma, Humano, Imiquimod.

Summary

Heck's Disease (HD) or Focal Epithelial Hyperplasia (FEH) is a rare benign proliferation of the oral mucosa, usually asymptomatic, caused by Human Papilloma Virus (HPV), especially HPV 13 and 32. Affects mainly children, predominantly female. FEH generally resolves spontaneously, but some cases, either because of intensity or extension of symptoms may require treatment. There are several therapeutic alternatives, being Imiquimod the most successful. We report the case of a 8-year-old with a HD that present good response to treatment with Imiquimod 5%.

Key words: Focal Epithelial Hyperplasia, Heck's disease, Papillomavirus, Imiquimod.

Caso clínico

Escolar de 8 años, de sexo femenino, de estrato socioeconómico bajo, sin antecedentes mórbidos personales ni familiares de importancia, referida desde la atención primaria de salud por presentar lesiones de la mucosa oral, de un año de evolución, con sensación urente al ingerir alimentos ácidos y calientes; sin tratamiento previo.

Al examen físico destacan múltiples pápulas planas de 1 a 5 mm; algunas se aprecian agrupadas, del color de la mucosa adyacente, comprometiendo en forma profusa mucosa oral, labial, gingival y lingual (Figuras 1, 2). No presenta lesiones en otra localización, ni hay familiares afectados con similares lesiones.

Exámenes de laboratorio resultan normales, así como la evaluación ginecológica realizada. Biopsia de la mucosa labial muestra epidermis con acantosis, engrosamiento y elongación de *rete ridge*, paraqueratosis y signos de efecto citopático viral (Figuras 3, 4), hallazgos que apoyan diagnóstico clínico de Hi-



Figura 1

Múltiples pápulas en la mucosa de labio superior.

Correspondencia: Paula Yarmuch G.

Correo electrónico: paulayarmuch@gmail.com



Figura 2

Múltiples pápulas en la mucosa de labio inferior.

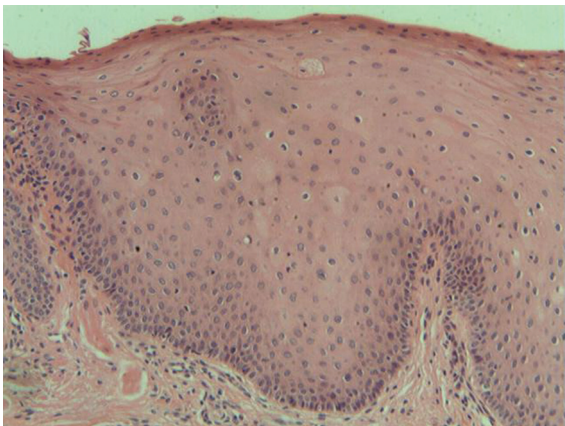


Figura 3

Hiperplasia epitelial, papilas elongadas, infiltrado linfocítico (H&E) 40x.

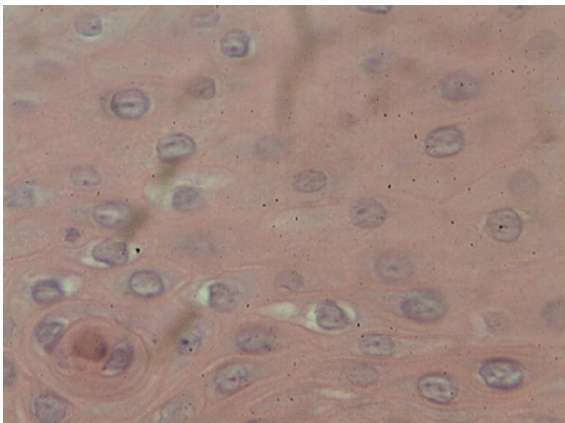


Figura 4

Efecto citopático viral. Células mitosoides. (H&E) 100x.

perplasia Epitelial Focal (HEF) o Enfermedad de Heck (EH). El estudio de Virus Papiloma Humano (VPH) no fue realizado por falta de disponibilidad en nuestro centro asistencial.

Por presentar lesiones extensas, sintomáticas, estéticamente no aceptadas por la paciente ni por su madre, se decide manejo con Imiquimod crema al 5%, aplicado en las lesiones, trisemanal, por 16 semanas, con buena respuesta clínica, logrando disminuir el número de lesiones, sin observar efectos adversos (Figura 5).

Discusión

La HEF o EH es una patología contagiosa benigna e infrecuente, descrita por Archand y Heck en 1965¹. Afecta principalmente a niños entre 2 y 13 años, probablemente por inmadurez de su sistema inmune², predominantemente en el sexo femenino, siendo más prevalente en población nativa americana y esquimales³⁻⁸. Puede comprometer a más de un miembro del grupo familiar, lo cual puede ser explicado por el origen infeccioso de esta patología y/o por susceptibilidad genética⁹⁻¹¹.

La prevalencia exacta de EH es difícil de determinar, ya que es una condición generalmente asintomática y, por tanto, existe falta de consulta espontánea, muchas veces siendo un hallazgo del examen oral rutinario. Se describe una frecuencia de rango muy variable, entre 0,002% a 35% dependiendo de la población y la región geográfica estudiada. En general, en Sudamérica se reporta una prevalencia de alrededor de 3,5%^{6,8,11-14}.

En la literatura analizada no nos fue posible obtener reportes epidemiológicos de HEF en Chile.

La HEF consiste en una proliferación de la mucosa oral, evidenciada como pápulas o nódulos color blanquecino o color similar al de la mucosa adyacente, que comprometen la mucosa labial, con mayor frecuencia mucosa del labio inferior, gingival y lingual. Raramente compromete encía y paladar duro⁵. Un individuo afectado generalmente presenta múltiples lesiones en mucosas, siendo muy infrecuente la afectación en un solo sitio^{15,16}. Se considera que la hiperplasia epitelial focal tiene dos formas clínicas diferentes: papulonodular y papilomatosa⁵. La variante papulonodular es más común, las lesiones tienden a ser de color rosa y de superficie lisa. Esta variante generalmente se produce en la mucosa bucal y o labial y en comisuras⁵. La variante papilomatosa de HEF es menos común y se presenta generalmente en la lengua y encía.

Las lesiones de este tipo son de color blanco y tienen una superficie rugosa⁵. La tendencia de estas presentaciones clínicas es probablemente un reflejo del epitelio afectado. La dermis más laxa de la mucosa labial y bucal favorece el crecimiento endofítico, mientras que el tejido conectivo dérmico

co denso de la encía y la lengua promueven un crecimiento exofítico⁵. Una característica típica de estas lesiones es que al estirar la mucosa la lesión desaparece, y al disminuir la tensión se hacen nuevamente visibles¹⁷.

Generalmente es una enfermedad asintomática, aunque un pequeño porcentaje presenta dolor o sensación urente³.

La EH es causada por VPH^{3,4}, en más del 90% VPH 13 o 32¹⁸⁻²¹.

Factores genéticos, malnutrición, déficit inmunitario, pobre higiene y bajo nivel socio- económico pueden contribuir al desarrollo de esta enfermedad⁶.

Los hallazgos histológicos son distintivos y sugerentes de infección por VPH. Podemos encontrar un leve grado de hiperqueratosis, acantosis con elongación y anastomosis horizontal del *rete ridge*. Las células epiteliales presentan efecto citopático viral que se manifiesta como edema intracelular, degeneración nuclear mitoide y citoplasma vacuolado. Existe dilatación capilar e infiltrado linfocitario en dermis superficial²²⁻²⁴.

Dentro de los diagnósticos diferenciales se deben considerar la verruga vulgar, condilomas acuminados, papilomatosis oral florida, hiperplasia epitelial difusa, síndrome de Nevus epidérmico, hipoplasia dérmica focal, carcinoma verrucoso, fibromas, Síndrome de Cowden y Enfermedad de Crohn, entre otras patologías^{6,16}. Por la similitud de las lesiones orales de EH con los condilomas acuminados y participación de VPH en ambas, es importante descartar abuso sexual, siendo imperioso realizar historia y examen físico completo, particularmente buscando signos de otras enfermedades de transmisión sexual y lesiones genitales, siendo este último inusual en EH^{16,25}.

El diagnóstico de EH puede realizarse sin necesidad de serotipificación en un paciente con el origen étnico compatible, que se presenta con lesiones predominantemente orales y carece de historia o hallazgos al examen físico compatibles con abuso sexual¹⁰.

Generalmente tiene un curso benigno con regresión espontánea en la adolescencia, pero las lesiones pueden persistir por años e incluso progresar y producir alteraciones funcionales y estéticas que alteran significativamente la calidad de vida, por lo cual en estos casos se sugiere realizar tratamiento^{17,26}. No han sido descritas erosiones, ulceraciones ni transformaciones malignas²⁷.



Figura 5

Lesiones post 16 semanas con Imiquimod.

Existen diversas modalidades terapéuticas descritas en la literatura que se pueden utilizar en forma aislada o combinadas, entre ellas cabe destacar el Interferón (INF) tópico o intralesional, podofilino, crioterapia, extirpación quirúrgica, láser CO₂ y ácido tricloroacético para las formas localizadas²⁸⁻³⁰; para las diseminadas se dispone de terapias sistémicas como Acitretin, Etreinato, INF α-2, Ácido Retinoico y Metotrexato. Sin embargo, estas últimas terapias están asociadas a riesgos y efectos adversos conocidos^{9,29}.

Por lo tanto, terapias más seguras como el uso tópico con INF-β e Imiquimod son preferidos, especialmente en población pediátrica. En los últimos años se ha reportado respuesta exitosa a tratamiento con Imiquimod al 5% en crema en esquema de uso trisemanal por 16 semanas. Éste es un agente modificador de la respuesta inmune, con propiedades antivirales y antitumorales, que es utilizado ampliamente para el manejo de enfermedades dermatológicas³¹⁻³⁷. El Imiquimod mejora la tolerancia y adherencia al tratamiento, por ser de fácil aplicación e indoloro³².

Reportamos el caso de una escolar con EH, patología a tener en consideración en el diagnóstico diferencial de lesiones orales en la infancia, a pesar de su baja frecuencia y la importancia de descartar abuso sexual para establecer el diagnóstico correcto de esta enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Archand HO, Heck JW, Stanley HR. Focal epithelial hyperplasia: an unusual oral lesion found in Indian children. *Oral Surg.* 1965;20:201-212.
2. Ledesma-Montes C, Vega-Memije E, Garcés-Ortiz M, Cardiel-Nieves M, Juárez-Luna C. Multifocal epithelial hyperplasia. Report of nine cases. *Oral Med Pathol.* 2005; 10(5): 394-401.
3. Bodokh I, Lacour J, Rainiero C, Orth G, Perrin C, *et al.* Hyperplasie epithéliale focale. *Ann Dermatol Venerol.* 1993;120(8):555-557.
4. Bon A, Eichmann A, Grob R. Focal epithelial hyperplasia. *Dermatology.* 1992; 184(4):294-295.

5. Nartey NO, Newman MA, Nyako EA. Focal epithelial hyperplasia: report of six cases from Ghana, West Africa. *J Clin Pediatr Dent.* 2002;27(1):63–66.
6. Segura-Saint-Gerons R, Toro-Rojas M, Ceballos-Salobreña A, Aparicio-Soria JL, Fuentes-Vaamonde H. Focal epithelial hyperplasia. A rare disease in our area. *Med Oral Patol Oral Cir Buccal.* 2005;10(2):128–131.
7. Guevara A, Blondet J, Llerena V. Prevalencia y distribución de la hiperplasia epitelial focal en la población escolar de Morrote-Lambayake-Perú. *Folia Dermatol.* 2003; 14: 15 – 20.
8. Clausen FP. Geographical aspects of oral focal epithelial hyperplasia. *Phat-Microbio* 1975; 39: 204 – 13.
9. Steinhoff M, Metz D, Stockleth E, Luger TA. Successful topical treatment of focal epithelial hyperplasia (Heck's disease) with Interferon-B. *Br J Dermatol.* 2001; 144(5):1067–1069.
10. Bennett LK, Hinshaw M. Heck's Disease: Diagnosis and Susceptibility. *Pediatr Dermatol.* 2009;26 (1):87–89.
11. González LV, Gaviria AM, Sanclemente G, Rady P, Tying SK, *et al.* Clinical, histopathological and virological findings in patients with focal epithelial hyperplasia from Colombia. *Int J Dermatol.* 2005;44(4):274–279.
12. Soneira A y Fonseca N. Sobre una lesión de la mucosa oral en los niños indios de la misión de los Angeles Tokuko. Venezuela. *Acta Odontológica* 1964; 29:109-19.
13. Decker G, De Guzmán MN. Focal Epithelial Hyperplasia. Report of Cases in Mestizos in Cochabamba, Bolivia. *Oral Surg.* 1969;27(1):15-19.
14. Borghelli RF, Stirparo MA, Paroni HC, Barros RE, Dominguez FV. Focal Epithelial Hyperplasia. Report of five Cases from Argentina. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1975;40(1):107-112.
15. Carlos R, Sedano HO. Multifocal papilloma virus epithelial hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;77(6):631–635.
16. Said A, Leao J, Fedele S, Porter S. Focal epithelial hyperplasia: an update. *J Oral Pathol Med* 2012; Oct 14. doi: 10.1111/jop.12009.
17. Bounsante M, Arias M, López C, Meik S, Kien M, *et al.* Hiperplasia epitelial focal. *Arch Argent Dermatol.* 2011; 61:18-21.
18. Jayasooriya PR, Abeyratne S, Ranasinghe AW, Tilakaratne WM. Focal epithelial hyperplasia (Heck's disease): report of two cases with PCR detection of human papillomavirus DNA. *Oral Dis.* 2004;10(4):240–243.
19. García-Corona C, Vega-Memije E, Mosqueda-Taylor A, Yamamoto-Furusho JK, Rodríguez-Carreón AA, *et al.* Association of HLA DR4 (DRB1*0404) with human papillomavirus infection in patients with focal epithelial hyperplasia. *Arch Dermatol.* 2004;140(10):1227–1231.
20. Premoli-De-Percoco G, Cisternas JP, Ramírez JL, Galindo I. Focal epithelial hyperplasia: human-papillomavirus induced disease with a genetic predisposition in a Venezuelan family. *Hum Genet.* 1993;91(4):386–388.
21. Cuberos V, Perez J, Lopez CJ, Castro F, González LV, *et al.* Molecular and serological evidence of the epidemiological association of HPV 13 with focal epithelial hyperplasia: a case-control study. *J Clin Virol.* 2006;37(1):21–26.
22. Cohen PR, Heben AA, Adler-Slorhe Z. Focal epithelial hyperplasia: Heck disease. *Pediatr Dermatol.* 1993;10(3):245-251.
23. Landells IDR, Prendiville JS. Oral mucosal lesions in a Somali boy. *Pediatr Dermatol.* 1994;11(3):274-276.
24. González López BS. Hallazgos histológicos de inmunohistoquímica y ultraestructural en hiperplasia epitelial focal. *Ciencia Ergo Sum.* 2000; 6: 121 – 5.
25. Swerdlin A, Berkowitz C, Craft N. Cutaneous signs of child abuse. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(3):371–392.
26. Binder B, Wieland U, Smolle J. Focal Epithelial Hyperplasia (Heck Disease) in a Black Child. *Pediatr Dermatol* 2007; 24(4): E31–E32.
27. Jablonska S. Demonstration of HPV 24 in long-standing Heck's disease with malignant transformation. *Eur J Dermatol.* 2000;10(3):235–236.
28. Luomanen M. Oral focal epithelial hyperplasia removed with CO2 laser. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1990;19(4):205-207.
29. Akyol A, Anadolu R, Anadolu Y, Ekmekci P, Gürgey E, *et al.* Multifocal papillomavirus epithelial hyperplasia: successful treatment with CO2 laser therapy combined with interferon alpha-2b. *Int J Dermatol.* 2003;42(9):733–735.
30. Harris J., Rebolledo M., Camacho F, Carmona M. y Díaz A. Ácido tricloroacético, una opción terapéutica en la hiperplasia epitelial focal. Presentación de un caso. *Avances en Odontología.* 2010; 26:323-328.
31. Maschke J, Brauns TC, Goos M. Imiquimod for the topical treatment of focal epithelial hyperplasia (Heck disease) in a child. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2004;2(10):848–850.
32. Yasar S, Mansu AT, Serdar Z, Gokta F, Aslan C. Treatment of Focal Epithelial Hyperplasia with Topical Imiquimod: Report of Three Cases. *Pediatr Dermatol.* 2009; 26 (4):465–468.
33. Ponte P, Serrao V, Fiadeiro T. Focal epithelial hyperplasia (Heck's Disease) in two siblings: response to treatment with imiquimod 5% cream. *Eur J Dermatol.* 2010;20(2):248-249.
34. Ooi T, Barnetson RS, Zhuang L, McKane S, Lee JH, *et al.* Imiquimod-induced regression of actinic keratosis is associated with infiltration by T lymphocytes and dendritic cells: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006;154(1):72–78.
35. Dockrell DH, Kinghorn GR. Imiquimod and resiquimod as novel immunomodulators. *J Antimicrob Chemother.* 2001;48(6):751-755.
36. Eedy DJ. Imiquimod: a potential role in dermatology?. *Br J Dermatol.* 2002;147(1):1–6.
37. Beutner Kr, Spruance SL, Hougham AJ, Fox TL, Owens ML, *et al.* Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). *J Am Acad Dermatol.* 1998; 38(2):230–239.