

**ARTÍCULO DE REVISIÓN**

Online ISSN: 2665-0193

Print ISSN: 1315-2823

Hiperplasia epitelial focal: una revisión integrativa**Focal epithelial hyperplasia: an integrative review**Giunta Crescente Claudia¹, Pérez Ligia², Gamarra Yamir¹

¹Docente. Departamento de Odontología del Niño y del Adolescente, Facultad de Odontología. Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela. ²Profesor a tiempo completo Departamento de Medicina Oral, Facultad de Odontología-Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela

claudiagiunta3@hotmail.com

Recibido 18/02/2023

Aceptado 08/04/2023

Resumen

La hiperplasia epitelial focal (HEF), es una entidad cuya etiología se asocia al virus del papiloma humano y predisposición genética, caracterizada por manifestaciones en la mucosa oral semejantes a las vinculadas a otras patologías víricas y cuadros sindrómicos. El objetivo de estudio fue realizar una revisión narrativa sobre la hiperplasia epitelial focal; con tal finalidad, se consultaron bases de datos y repositorios electrónicos para la recopilación de documentos de interés, previa asignación de criterios de inclusión y exclusión. La revisión y síntesis de los hallazgos informados en la literatura reciente, condujo a concluir acerca de la necesidad de nuevos estudios dirigidos a evaluar la actual prevalencia de la HEF y las innovaciones en materia de diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: hiperplasia epitelial focal, epidemiología, diagnóstico, tratamiento.

Summary

Focal epithelial hyperplasia (FEH) is an entity whose etiology is associated with human papillomavirus and genetic predisposition, characterized by manifestations in the oral mucosa similar to those linked to other viral pathologies and syndromes. The aim of the study was to perform a narrative review on focal epithelial hyperplasia; for this purpose, databases and electronic repositories were consulted for the collection of documents of interest, after assigning inclusion and exclusion criteria. The review and synthesis of the findings reported in recent literature led to conclude about the need for new studies aimed at assessing the current prevalence of FEH and innovations in diagnosis and treatment.

Keywords: focal epithelial hyperplasia, epidemiology, diagnosis, treatment.

Introducción

Muchas enfermedades sistémicas en el ser humano se acompañan de lesiones orales clínicamente similares, por lo que requieren una detallada anamnesis y un examen exhaustivo de la cavidad oral, así como análisis histológicos que permitan identificar la etiología subyacente y permitir un diagnóstico concluyente de cara a las intervenciones odontológicas destinadas a su tratamiento¹.

En tal escenario, la Hiperplasia Epitelial Focal (HEF), también conocida como enfermedad de Heck, representa un clásico ejemplo; ciertamente, se trata de una proliferación de carácter benigno en la mucosa oral, asociada preferentemente a la infección por los tipos 13 y 32 del virus del papiloma humano (VPH).²

En paralelo, se han establecido fuertes componentes genéticos y étnicos, asociándose asimismo factores como pobreza, condiciones de insalubridad, hacinamiento, domicilio rural, malnutrición y transmisión directa a partir de la saliva por uso compartido de utensilios de comer y/o de higiene oral³.

Por otro lado se sostiene que la HEF es una entidad poco común, que prevalece en poblaciones indígenas pero difiere sustancialmente según la ubicación geográfica, y si bien se expresa principalmente en poblaciones pediátricas, también se manifiesta en adultos de distintos grupos etarios y pacientes con trastornos/patologías inmunitarias.^{4,5}

En el caso de Venezuela, se ha reportado en niños de distintas comunidades aborígenes^{6,7} e incluso se informa caso de familia mestiza con probada agregación familiar³, lo que valida la influencia del componente genético indio-americano en dicha patología.

Así pues, aunque la HEF es una entidad poco común, los fenómenos migratorios y el

consecuente mestizaje han resultado en repuntes de su debut en localizaciones geográficas con poblaciones autóctonas no indígenas², lo que aunado a las similitudes de su presentación clínica en la mucosa oral con la de otros cuadros patológicos demuestra la importancia de su diagnóstico y terapéutica en la consulta odontológica.

Desde tal premisa, se sustenta el propósito de investigación: realizar una revisión narrativa sobre la hiperplasia epitelial focal, describiendo aspectos epidemiológicos, procedimientos diagnósticos y abordajes terapéuticos a partir de la consulta de producciones científicas de data reciente.

Materiales y métodos

Revisión narrativa realizada durante el mes de marzo de 2023, para la que se efectuó la búsqueda en bases de datos y repositorios electrónicos (PubMed, Science Direct, Scielo, Biblioteca Virtual de Salud, Research Gate, Google Scholar), combinando operadores booleanos con palabras clave (MeSH, DeCS) en idiomas inglés, portugués y español: ((focal epithelial hyperplasia) OR (Heck's disease) AND (oral mucosa) AND (human papillomavirus) OR (HPV)); ((hiperplasia epitelial focal) OU (doença de Heck) E (mucosa oral) E (papilomavírus humano) OU (HPV)); ((hiperplasia epitelial focal) O (enfermedad de Heck) Y (mucosa oral) Y (virus del papiloma humano) O (VPH)).

Los criterios de selección asignados fueron los siguientes:

Inclusión: registros publicados en el período 2018-2023, de libre acceso.

Exclusión: posters, artículos científicos promocionados por empresas fabricantes de equipos y fármacos de uso odontológico, artículos científicos enfocados exclusivamente en lesiones VPH en piel y/o mucosas no orales.

Se localizó un total de 1.042 documentos y, al descartarse los duplicados, se obtuvo un total de 528; tras la lectura de los respectivos resúmenes y acorde a los criterios de inclusión-exclusión previamente descritos, se seleccionaron finalmente 62 para sustentación y revisión.

Aspectos epidemiológicos de la HEF

La susceptibilidad o protección relacionada con ciertos genes depende del grupo o grupos étnicos a los que pertenece un individuo, por lo que la combinación de variantes genéticas (alelos) forma bloques (haplotipos) que varían en cada población⁸. Así, en el caso de la HEF, se vincula a un grupo de genes perteneciente al complejo principal de histocompatibilidad, y específicamente al alelo del antígeno leucocitario humano (HLA) denominado HLA-DR4, muy frecuente en poblaciones indígenas del continente americano^{2,5,8-10}.

Sin embargo, también se han confirmado casos de enfermedad de Heck en otras áreas geográficas: África^{9,11-15}, Oriente Medio¹⁶⁻¹⁹, India^{20,21} y Europa^{2,22}. De igual manera, es de señalar que las mujeres se ven significativamente más afectadas por la HEF en comparación a los hombres, en una proporción de hasta 5:1, si bien hasta ahora no se encuentra del todo claro el porqué de dicha preferencia^{23,24}.

La revisión de la literatura valida el ya mencionado predominio de la HEF en niños y adolescentes en comparación a los adultos, en diferentes lugares del mundo, a partir de investigaciones de diverso corte.

Así, en un estudio prospectivo desarrollado en Sudán a partir de un universo de 647 sujetos con edad comprendida entre 5 y 38 años, se diagnosticó clínicamente un total de 147 casos de HEF, en los cuales se verificó prevalencia del rango etario 5-15 (77%) y del sexo femenino (89,79%); asimismo, el genotipo más frecuente

identificado fue VPH-32, seguido por los subtipos 1, 11, 12 y 13, en ese mismo orden⁹. También de Sudán se localizó otro estudio prospectivo, esta vez multicéntrico, basado en el estudio de 47 especímenes obtenidos de igual número de pacientes con edad comprendida entre 3 y 14 años de edad, con diagnóstico clínico de HEF.

En primera instancia, se encontró que la tasa de niñas infectadas fue superior a la de los varones (44,7% y 32,0%, respectivamente); asimismo, los hallazgos obtenidos a partir de las pruebas PCR muestran aspectos relevantes: si bien 21,3% de las muestras fueron negativas a VPH y en las positivas prevalecieron los genotipos 13 y 32 (42,6%), se encontró positividad a más de un subtipo (57,4%), encontrándose dentro de dicho porcentaje genotipos de alto riesgo, específicamente los identificados como 16, 31, 33, 35, 45, 52, 58 y 66¹⁵.

Para proseguir, se menciona un estudio retrospectivo multicéntrico desarrollado en Brasil, dirigido a confirmar la asociación del VPH con 83 casos de lesiones orales epiteliales hiperplásicas benignas en pacientes con edad entre 2 y 78 años, en el cual se informan resultados interesantes: el grupo etario 2-20 fue uno de los menos afectados por dichas manifestaciones (24%), identificándose mediante diagnóstico clínico e histológico un solo caso de HEF múltiple localizado en mucosa labial, en varón de 11 años de edad²⁵.

Por otra parte, en una revisión sistemática de 60 estudios, para una población total de 152 pacientes con lesiones orales sugestivas de infección por VPH, menores de 18 años, de diferentes razas y localizaciones geográficas, la edad media fue 8,46 años, encontrándose predominio de la HEF (51,37%), seguida por otras manifestaciones benignas (verruga vulgar, papiloma de células escamosas, condiloma acuminado) con 47,26% y de carácter maligno el 1,37% restante, representado por carcinoma oral

escamoso. Complementariamente, los genotipos virales detectados fueron VPH-13 en 30,61% de los casos, mientras la tasa residual correspondió secuencialmente a los subtipos VPH-6, 11, 2, 32, 57 y 16⁶.

De México, se publicaron los resultados de una investigación prospectiva a partir de pruebas de reacción en cadena a la polimerasa (PCR) realizadas en biopsias obtenidas de 21 niños indígenas (11 varones, 10 hembras) entre 6 y 13 años de edad con diagnóstico clínico de HEF múltiple: el genotipo aislado más frecuente fue VPH-13 (71%), aunque también se identificó concomitante a subtipos de bajo riesgo (VPH-11, 13 y 40; 86%), riesgo medio (VPH-66, 33%) y de alto riesgo (VPH-16, 18, 31, 39, 51, 52, 58 y 68; 52%)²⁶.

En Australia, se realizó un estudio prospectivo dirigido a confirmar la vinculación del VPH con lesiones epiteliales orales en una muestra integrada por 901 sujetos situados en el rango etario 27-51: entre los resultados destaca el predominio de genotipos VPH-13 y 32 (22,7%) y de mujeres frente a hombres (27,7% versus 19,1%), relacionándose como principal factor de riesgo residir en zona rural.

En el caso de los subtipos VPH-16 y 18, cuya representación fue mínima (3,3%) y con similar distribución según sexo, poseer al menos educación de segundo nivel se asoció a menos probabilidad de infección.²⁷

Desde las experiencias descritas se deduce que el tradicional carácter de exclusividad en amerindios es actualmente cuestionable.

Sin embargo, es necesario mencionar como principal limitante de esta revisión la carencia de suficientes estudios epidemiológicos de data reciente, que aporten más evidencias sobre los mecanismos de propagación, susceptibilidad según edad, dimorfismo sexual y genotipos VPH involucrados; esto es de crucial relevancia en países como Venezuela, donde la existencia de grupos indígenas y el mestizaje justifican esfuerzos a fin de actualizar la epidemiología de la HEF y comprobar su vinculación a subtipos VPH de alto riesgo.

Diagnóstico de la HEF

En atención a su aspecto clínico, se describen dos tipos de HEF: papilomatoso y papulonodular; en efecto, dicha entidad puede cursar como nódulos o pápulas de consistencia blanda, diferenciados, aislados o múltiples, usualmente del mismo color que el epitelio de la mucosa circundante, con presencia predominante en mucosa labial y lengua (Figura 1), aunque también se observa en carrillos, labios y comisuras labiales; debe realizarse diagnóstico clínico diferencial con ciertos crecimientos exofíticos de la mucosa oral, típicos de otras patologías^{28,29} (Figura 2).

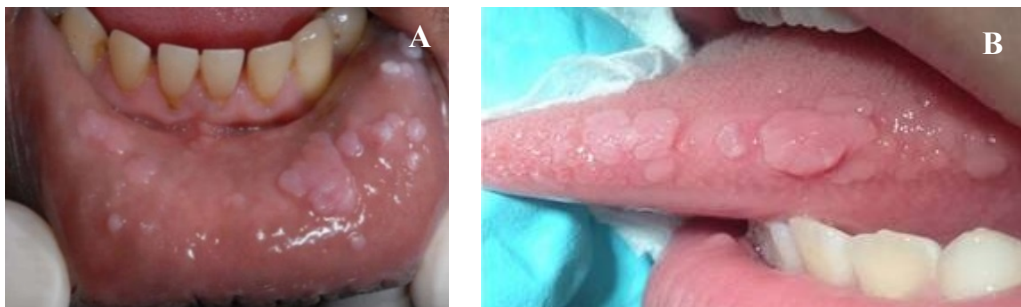


Figura 1. HEF. A: mucosa labial inferior; B: Dorso lingual^{28,29}

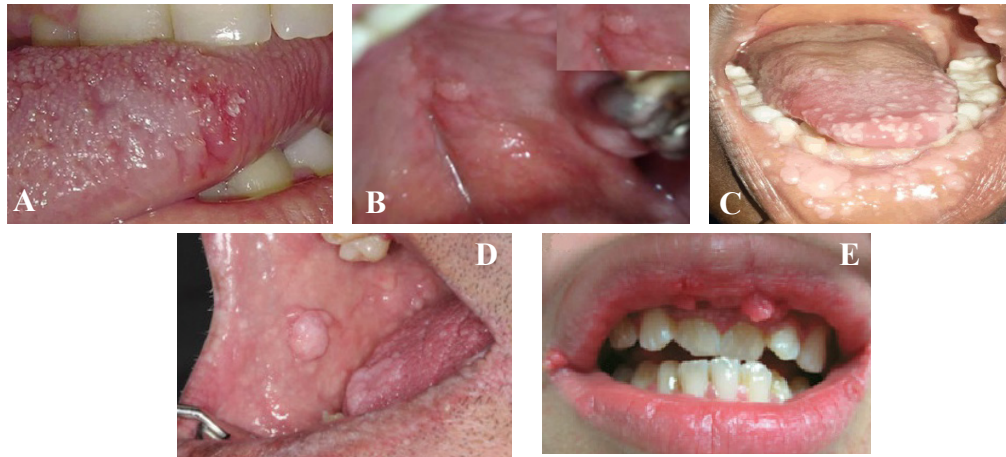


Figura 2. Diagnóstico clínico diferencial de la HEF. A: papilomatosis; B: condiloma acuminado; C: verruga viral; D: enfermedad de Cowden; E: síndrome de Gotz-Gorlin³⁰⁻³⁴

No obstante, la biopsia es el patrón oro para la confirmación del diagnóstico clínico de HEF^{2-4,34}; en el estudio histopatológico, los rasgos característicos son la presencia de células mitosoides en la capa basal, así como de crestas epiteliales anchas y generalmente confluentes, sin proyección en la superficie externa del epitelio³⁵ (Figura 3), mientras en la evaluación de biopsias por inmunohistoquímica de amplio espectro, a gran aumento (magnificación x 400), se revelan numerosos núcleos VPH positivos en la capa epitelial superficial³⁶ (Figura 4).

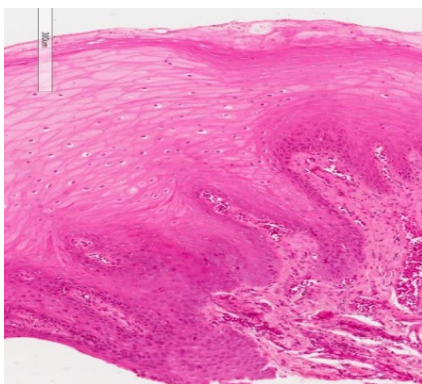


Figura 3. Vista histopatológica de HEF³⁵

En este contexto, en la literatura se documenta ampliamente la relevancia de las pruebas de

secuenciación de ADN (hibridación *in situ* y PCR) para la diferenciación de las cepas típicas de la enfermedad de Heck, es decir, VPH-13 y 32, de otras de bajo, medio y alto riesgo^{3,6,9,15,25-27,37-40}; en este punto, se precisa indicar que entre los genotipos de alto riesgo, el VPH-16 es responsable de una cuota importante del cáncer orofaríngeo^{12,13,41};

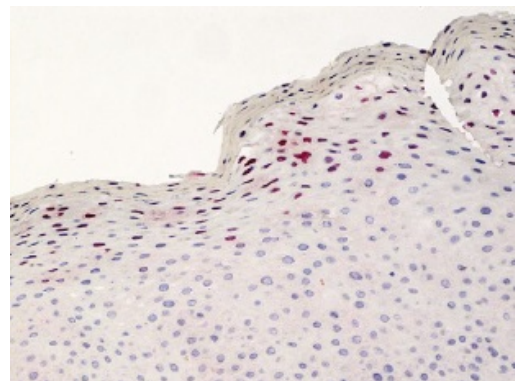


Figura 4. Vista inmunohistoquímica de HEF³⁶

De hecho, en reportes de caso de individuos con historia familiar de enfermedad de Heck, VPH y/o patología oncológica, así como en aquellos con diagnóstico de trastorno inmunológico no asociado al virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y pertenecientes a estratos sociales

deprimidos, las técnicas hibridación *in situ* y PCR han permitido comprobar o descartar la participación de cepas con potencial oncogénico en pacientes pediátricos y adultos con HEF^{13,19,21,27,29,39,42-44}.

En consecuencia, a juicio de las revisoras, se estima que las pruebas de secuenciación de ADN deberían incluirse como procedimiento diagnóstico de rutina ante proliferaciones epiteliales bucales asociadas a VPH en pacientes que presenten tales factores de riesgo.

Abordajes terapéuticos de la HEF

Antes de entrar en materia, es necesario señalar que a la fecha el VPH no es curable pero sí prevenible mediante programas educativos y vacunación, en tanto sus manifestaciones son tratadas dependiendo de la zona anatómica involucrada y su carácter benigno o maligno^{23,45,46}.

Así, respecto a la HEF, las lesiones pueden ser asintomáticas y en muchos casos remiten espontáneamente, razones por las que se acostumbra asumir una actitud expectante^{11,38}, pero su recurrencia no es predecible y por ello nunca se insistirá lo suficiente en la importancia de su seguimiento⁴⁷.

De hecho, en el caso de pacientes pediátricos el consenso general es esperar y observar, pues lo más probable es que la afección se resuelva por sí sola y no sea necesario exponerles, más aún si son pequeños, a terapias agresivas.²⁴

Asimismo, se suelen adoptar manejos conservadores, tales como mantenimiento de la buena higiene oral y administración oral o tópica de vitamina A^{48,49}.

Sin embargo, a solicitud de la familia del paciente pediátrico, por decisión del afectado o a juicio del facultativo, ante lesiones múltiples, de gran tamaño o cuya localización afecta la

estética, molestan o interfieren en las funciones de la alimentación, la indicación es instaurar tratamiento^{24,28,29,34,35}.

Así pues, la terapéutica para la HEF es variable: entre las alternativas químicas tópicas, el agente más empleado es el ácido tricloroacético (TCA)^{8,29,50-52}, seguido por ácido retinoico^{14,29,53,54} y ácido salicílico¹², siendo también comúnmente indicada la aplicación del fármaco imiquimod en crema al 5%^{36,55,56}.

En cuanto se refiere a terapéuticas quirúrgicas, la más utilizada debido a su bajo costo es la ablación con bisturí^{2,5,7,22,28,39}, aunque se han incorporado técnicas menos invasivas, tales como el uso de láser^{17,35,42,57-59}, criocirugía^{60,61} y electrocoagulación^{2,5,28,34}.

Cabe señalar que en los relatos de caso revisados no se informan complicaciones asociadas a los distintos manejos clínicos ni tampoco recidivas, aunque en su mayoría se informa seguimiento entre tres y doce meses; por tal razón, se juzgan indispensables reportes a largo plazo, que aporten mayor número de evidencias sobre la recurrencia de la HEF en pacientes pediátricos y adultos.

En tal sentido, se localizó un reporte a propósito del caso de una adolescente con enfermedad de Heck recalcitrante a tratamiento previo con imiquimod y crioterapia, en quien se comprobó la eficacia de la estimulación electrodérmica por nanopulsos (NPS), dada la ausencia de recidiva al término de dos años⁶²; dicha experiencia, indica que los avances tecnológicos en las ciencias y materiales odontológicos auguran el desarrollo de nuevas alternativas para el manejo clínico de la HEF.

Atendiendo a los hallazgos generales de la revisión, se puede concluir que si bien la HEF es una entidad generalmente benigna, no se encuentra exenta de involucrar genotipos VPH de medio y alto riesgo, por lo que se ameritan

nuevos estudios dirigidos a evaluar su actual prevalencia y las innovaciones en materia de diagnóstico y tratamiento.

En dicho escenario, los profesionales de la Odontología juegan un papel fundamental como investigadores y actores en el diseño y aplicación de programas educativo-preventivos dirigidos a poblaciones vulnerables, así como en la obtención de consenso en materia de protocolos de diagnóstico y abordaje terapéutico de la enfermedad de Heck.

Referencias

1. Upadhyaya JD, Mutalik VS. Oral lesions associated with systemic disease. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2023; 35(2):227-236. doi: 10.1016/j.coms.2022.10.002.
2. Bendtsen SK, Jakobsen KK, Carlander AF, Grønhøj C, von Buchwald C. Focal Epithelial Hyperplasia. *Viruses.* 2021; 13(8):1529. doi: 10.3390/v13081529.
3. Cok S. Hallazgos clínicos, epidemiológicos, histopatológicos e identificación y tipificación del virus papiloma humano en la hiperplasia epitelial focal: una serie de 47 casos [Internet]. 2018. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/49674/1/T40457.pdf>.
4. Magalhães GM, Vieira EC, Garcia LC, Garcia LC, de Carvalho-Leite ML, Guedes AC, Araújo MG. Atualização em papiloma vírus humano – Parte I: epidemiologia, patogênese e espectro clínico. *An Bras Dermatol.* 2021; 96: 1-16. doi: 10.1016/j.abdp.2020.11.001.
5. Andrei EC, Baniță IM, Munteanu MC, Busuioc CJ, Mateescu GO, Mălin RD, Pisoschi CG. Oral Papillomatosis: Its Relation with Human Papilloma Virus Infection and Local Immunity-An Update. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(8):1103. doi: 10.3390/medicina58081103.
6. Di Spirito F, Pantaleo G, Di Palo MP, Amato A, Raimondo A, Amato M. Oral Human Papillomavirus Benign Lesions and HPV-Related Cancer in Healthy Children: A Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2023; 15(4):1096. doi: 10.3390/cancers15041096. PMID: 36831439; PMCID: PMC9954073.
7. Martín LA, Parra SS. Enfermedad de Heck Vs Papiloma humano. Revisión de literatura. *Rev San Gregorio [Internet].* 2018; 24:132-9. Disponible en: <https://revista.sangregorio.edu.ec/index.php/REVISTASANGREGORIO/article/view/710/15-AMARILIS>.
8. Granados J. HLA en la dermatología mexicana. *Dermatol Rev Mex.* 2022; 66(4): 469-76. doi: 10.24245/dermatolrevmex.v66i4.7928.
9. dos Reis HL, de Oliveira SP, Camisasca DR, Pessoa J, Queiroz B, Passos M, Godefroy P, Ferreira D, Pimental T, Filho A. Oral HPV Related Diseases: A review and an Update. En: Saxena SK (ed) *Trends in Infection Diseases.* IntechOpen; 2014. doi: 10.5772/57574.
10. Ransohoff K, Teng J, Rieger KE. Multiple Mucosal Papules in a Pediatric Patient: Answer. *Am J Dermatopath.* 2021; 43(4):312. doi: 10.1097/DAD.0000000000001674.
11. Agnew C, Alexander S, Prabhu N. Multifocal Epithelial Hyperplasia. *Am Acad Ped Dent [Internet].* 2018; 84(1):47-9. Disponible en: <https://www.ingentaconnect.com/contentone/aapd/jodc/2018/00000084/00000001/art00009>.
12. Agho ET, Oluwadaisi AM, Oyetola EO, Ajike SO, Ayinde EA. Multifocal epithelial hyperplasia: A case report and review of literature. *Nig J Dent Res [Internet]* 2020; 5(2):185-90. Disponible en:

- <http://www.njdres.com/index.php/njdres/article/view/183/98>.
13. Kreuter A, Silling S. Multifocal epithelial hyperplasia (Heck disease) in a 7-year-old boy. *CMAJ*. 2018; 190(50):E1481. doi: 10.1503/cmaj.180882.
 14. Okho DS, Nwabuoku E, Okho M. Multifocal epithelial hyperplasia: Clinical diagnosis of an uncommon oral mucosal lesion. A case report. *Nig J Dent Res [Internet]*. 2019; 4(1):37-40. Disponible en: <http://www.njdres.com/index.php/njdres/article/view/104/51>.
 15. Bolis SM, Mahmoud M, Gumma SE, Bilan SE, ElKhidir I. Molecular Detection of Human Papilloma Virus Genotypes in Children with Focal Epithelial Hyperplasia in Khartoum State. *J Virol Sci. [Internet]*. 2019; 5:86-96, Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/335023543.pdf>.
 16. Al Ameer A, Kaliyadan F, Almarzooq YM, Imran M, Alkhars HF. Dermoscopy of Focal Epithelial Hyperplasia. *Indian J Dermatol*. 2020; 65(5):429-30. doi: 10.4103/ijd.IJD_46_19.
 17. Sarabadani J, Chiniforush N, Yazdandoust Y. Diode Laser Excision of Focal Epithelial Hyperplasia (Heck's Disease): A Case Report. *J Lasers Med Sci*. 2022; 13:e6. doi: 10.34172/jlms.2022.06.
 18. Jalili M, Sohanian S, Asadi S, Kheirollahi K. Multifocal Epithelial Hyperplasia, a rare oral infection in the Iranian Population: A Case Report. *J R Appl Basic Med Sci. [Internet]*. 2023; 9(1):24-7. Disponible en: <http://ijrabsm.umsu.ac.ir/article-123-en.html>.
 19. Bozca BC, Ozbudak IH, Alpsoy E. A case of Heck's disease with primary intestinal lymphangiectasia treated with imiquimod. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2020; 86(6):724-5. doi: 10.4103/ijdvl.IJDVL_898_19.
 20. Patil K, Guledgud MV, Sanjay CJ, Penumatsa B. Oral Multifocal Epithelial Hyperplasia: An Unusual Entity. *Int J Appl Basic Med Res*. 2019; 9(4):253-5. doi: 10.4103/ijabmr.IJABMR_252_18.
 21. Nallanchakrava S, Sreebala N, Basavaraj, Sindgi F. Laser Excision of Focal Epithelial Hyperplasia (Heck's Disease): A Rare Case Report. *Int J Clin Pediatr Dent*, 2018; 11(6):526-8 doi: 10.5005/jp-journals-10005-1569.
 22. Rubio-Sánchez P, Calatayud LM, Hidalgo J, González EV. Lesiones papilomatosas orales: hiperplasia epitelial focal. *An Ped*. 2021;3:S1695-4033. doi: 10.1016/j.anpedi.2021.04.015.
 23. Caputo G, Simón C, Alonso G, Puche MS. Manifestaciones orales y epidemiología de enfermedades de transmisión sexual prevalentes. Revisión narrativa. *RCOE [Internet]*. 2021; 26(3): 93-101. Disponible en: <https://rcoe.es/pdf.php?id=132>.
 24. Sethi S, Ali A, Ju X, Antonsson A, Logan R, Jamieson L. An update on Heck's disease-a systematic review. *J Public Health (Oxf)*. 2022; 44(2):269-85. doi: 10.1093/pubmed/fdaa256.
 25. Piña AR, Fonseca FP, Pontes FS, Pontes HA, Pires FR, Mosqueda-Taylor A, Aguirre-Urizar JM, de Almeida OP. Benign epithelial oral lesions - association with human papillomavirus. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019; 24(3): e290-e295. doi: 10.4317/medoral.22817.
 26. Jiménez SM, Rodríguez DL, Muñoz VF, Cázarez SG, Velarde JS, Méndez RS. 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. doi: 10.1016/j.jaad.2019.12.041.
 27. Jamieson LM, Antonsson A, Garvey G, Ju X, Smith M, Logan RM, Johnson NW et al.

- Prevalence of Oral Human Papillomavirus Infection among Australian indigenous adults. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(6):e204951. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.4951.
28. Saed N, Marei A, Nofal A, Bessar H. Management of warts: An updated and overview. *Turk J Physiol Rehab [Internet]*. 2021; 32(3):12563-76. Disponible en: turkjphysiotherrehabill.org/pub/32-3.html.
 29. Muñoz CA, Rosado DV, Chuc-Gamboia MG, Aguilar FJ, Martínez VM, Chávez EG. Ácido tricloroacético como tratamiento para hiperplasia epitelial multifocal. *Rev Mex Pediatr*. 2021; 88(5):192-5. doi: 10.35366/103899.
 30. Cháirez P, Vega ME, Zambrano G, García AG, Maya IA, Cuevas JC. Presence of Human Papillomavirus in Oral Cavity: Review and Update of Literature. *Int J Odontostomat*. 2018; 9(2):233-8. doi: 10.4067/S0718-381X2018000200009.
 31. Ngu RC, Tengen AF, Tchouamou L, Amin ET, Tazinya AA. Oral warts in an African female child; a rare pathology, diagnosis and therapeutic challenges in a resource limited setting: A case report. *Curr Ped Res [Internet]*. 2018. Disponible en: <https://www.currentpediatrics.com/articles/oral-warts-in-an-african-female-child-a-rare-pathology-diagnostic-andtherapeutic-challenges-in-a-resource-limited-setting-a-case-r-7511.html>.
 32. Marshall M, Otero D, Niklander S, Martínez-Flores R. Cowden's syndrome diagnosed through oral lesions: A case report. *J Clin Exp Dent*. 2021; 13(11):e1162-e1166. doi: 10.4317/jced.58890.
 33. Wu K, Zhang W, Huang YX, Sun JF. Focal dermal hypoplasia (Goltz-Gorlin syndrome): A Chinese case report and review of literature. *Hong Kong J Dermatol Venereol [Internet]*. 2018; 21(4):197-200. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/287855672>.
 34. Araújo MG, Magalhães GM, Garcia LC, Vieira EC, De Carvalho-Leite ML, Guedes AC. Update on human papillomavirus - Part II: complementary diagnosis, treatment and prophylaxis. *An Bras Dermatol*. 2021; 96:125-38. doi: 10.1016/j.abd.2020.11.005.
 35. Nallanchakrava S, Sreebala N, LNU B, Sindgi F. Laser Excision of Focal Epithelial Hyperplasia (Heck's Disease): A Rare Case Report. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2018; 11:526-8. doi:10.5005/jp-journals-10005-1569.
 36. Chompunud N, Ayudhva C, Alawi F, Akintove SO. Unusual oral multifocal epithelial hyperplasia in an adult African-American lung transplant patient. *Transpl Infect Dis*. 2021; 23(2):e13497. doi: 10.1111/tid.13497.
 37. Elimairi PI, Sami DA. A clinic-epidemiological, genetic and molecular analysis of focal epithelial hyperplasia (FEH). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019. 118(1). doi: 10.1016/j.oooo.2019.02.149
 38. Magana T, Sánchez IM, Murray T, Kuschel S, Nuovo G, Braniecki M, Bain M. Useful cytological confirmation of HPV 13 in lesional mucosa enhances diagnosis of focal epithelial hyperplasia. *Ann Diag Pathol*. 2022; 151988. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2022.151988.
 39. Almirón MS, Vallejos AR. Enfermedad de Heck (pseudotumor epitelial). *Rev Fac Odont UNNE [Internet]*. 2018; 38(1):62-5. Disponible en: <https://revistas.unne.edu.ar/index.php/rfo/article/5340/5031>
 40. Orrù G, Mameli A, Demontis C, Rossi P, Ratto D, Occhinegro A, Piras V, Kuqi L, Berretta M, Taibi R, Scano A, Coni P. Oral human papilloma virus infection: an

- overview of clinical-laboratory diagnosis and treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019; 23(18):8148-57. doi: 10.26355/eurrev_201909_19035.
41. Lechner M, Breeze CE, O'Mahony JF, Masterson L. Early detection of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Lancet*. 2019; 393(10186):2123. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30227-2. PMID: 31226048.
 42. Arbelo-Ramos N, Anderson K, Joshi A, Wieland C, Tying S, Rady P, et al. Heck's disease occurring after Epstein-Barr virus-associated smooth muscle tumors in an immunosuppressed child. *Pediatr Dermatol*. 2021; 38(1):257-9. doi: 10.1111/pde.14463.
 43. Cerejeira A, Gomes N, Melo D, Sobrinho-Simões J, Azevedo F, Lisboa C. The spectrum of focal epithelial hyperplasia-a report of two cases. *Dermatol Online J*. 2021; 27(6). doi: 10.5070/D327654055.
 44. 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 Diag Pathol*. 2019; 43: 151402. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2019.151402.
 45. Staras SAS, Bylund CL, Mullis MD, Thompson LA, Hall JM, Hansen MD, Fisher CL. Messaging preferences among Florida caregivers participating in focus groups who had not yet accepted the HPV vaccine for their 11- to 12-year-old child. *BMC Public Health*. 2022; 22(1):2413. doi: 10.1186/s12889-022-14852-9.
 46. dos Santos Júnior JRL, Romao DA, Nunes VA, Pedrosa Filho CM dos S, França e Castro TM, da Conceição SI. Manifestação do HPV na cavidade oral: Uma revisão integrativa. *CBioS [Internet]*. 2021; 7(1):23. Disponível en: <https://periodicos.set.edu.br/fitsbiosauade/article/view/7554>.
 47. Kimathu DM, Owino RO, Chindia ML. Focal epithelial hiperplasia (Heck's disease): a case report. *East African Med J [Internet]*. 2020; 3258-60. Disponível en: <https://www.researchgate.net/profile/Denis-Kimathi/publication/351285978>. pdf.
 48. Villa A. Enfermedad de Heck en niño nativo amazónico *Rev Cient INSPILIP [Internet]*. 2019; 3(1). Disponível en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/09/1015673/pdf>.
 49. Radwan-Oczko M, Sender-Janeczek A, Kaczorowski M, Szczepaniak M, Hałoń A. Multifocal epithelial hyperplasia: report of two cases. *J Stoma*. 2019; 72(6):278-81. doi: 10.5114/jos.2019.93797.
 50. Betz SJ. HPV-Related Papillary Lesions of the Oral Mucosa: A Review. *Head Neck Pathol*. 2019; 13(1):80-90. doi: 10.1007/s12105-019-01003-7.
 51. Tovío E, Espítatela M, Carbonell Z, Luz-Luna R, Harris J. Evaluation of clinical results from trichloroacetic acid on the treatment of focal epithelial hyperplasia. *Oral Health Dental Manag [Internet]*. 2018; 17(1):1-4. Disponível en: <https://www.oralhealth.ro/volumes/2018/volume-1/Paper1013.pdf>.
 52. Barroso AI, Bandeira LE, Vairejão L, Paiva Neto G, Carvalho HM, de Sá J. Hiperplasia epitelial focal. *Braz J Develop*. 2021; 7(12):115595-602 doi: 10.34117/bjdv7n12-360.
 53. Paz MA. Hiperplasia Epitelial Multifocal en un niño de una comunidad rural de Chinandega, Nicaragua. Reporte de caso. *Rev Venez Invest Odont IADR [Internet]*. 2018; 6(2):233-43. Disponível en: <https://researchgate.net/publication/322962903.pdf>.
 54. Thangaraj R, Misra S. Heck's Disease. *Indian Pediatr*. 2023; 60: 243. doi: 10.1007/s13312-023-2849-1.

55. Morais ADA, Sousa GO, Aguiar VN, Chaves FN, Sampieri MB, Oliveira DH. Chemical injury induced by the use of topical imiquimod: case report. *Arch Health Invest.* 2021; 10(9):1525-9. doi: 10.21270/archi.v10i9.5249
56. Caldeira-Tinoco LV, de Souza DF, dos Santos I, Pinheiro TN. Focal epithelial hyperplasia (Heck Disease): a case report. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol Oral Radiol.* 2018; 126(3): e57. doi: 10.1016/j.oooo.2018.02.110.
57. Patil K, Guledgud MV, Sanjay CJ, Penumatsa B. Oral Multifocal Epithelial Hyperplasia: An Unusual Entity. *Int J Appl Basic Med Res.* 2019; 9(4):253-5. doi: 10.4103/ijabmr.IJABMR_252_18.
58. Schueigart MG, Peroto ST, Ribeiro JT, Farina GA, de Almeida ACH, Martins MD, Trevizani MA. Heck's Disease treated with CO2 Laser: a Case Report. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol Oral Radiol.* 2018; 126(3): e143. doi: 10.1016/j.oooo.2018.02.561.
59. Darkazali R, Almulke SA, Alkari S, Aljoujou AA, Hamadah O. A severe manifestation of extensive multifocal epithelial hyperplasia (Heck's disease) and the role of CO2 laser as a treatment modality: A case report. *Oral Surg.* 2023. doi: 10.1111/ors.12811.
60. Flausino CS, Pilati SFM, Gondak R, Daniel FI. Multifocal epithelial hyperplasia: a case report. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol Oral Radiol.* 2020; 130(3): e130-1. doi: 10.1016/j.oooo.2020.04.101.
61. Çakan KN, Yeler D, Eninanç İ, Göze F. Focal Epithelial Hyperplasia treated with cryosurgery: A Case Report. *Selcuk Dent J.* 2022; 9:581-4. doi: 10.15311/selcukdentj.888797.
62. Elgash M, Bar A, Dhossche J. Refractory focal epithelial hyperplasia successfully treated with novel use of nano-pulse stimulation technology. *Pediatr Dermatol.* 2022; 39(4):667-70. doi: 10.1111/pde.15005.

