

Caso atípico de enfermedad de Heck en un adolescente sano originario de Ecuador. Reporte de caso

Atypical case of Heck's disease in a healthy adolescent from Ecuador. Case report

Buele Lanchi Christopher Oswaldo ^{1a}, Campoverde Espinoza Christian Javier ^{2b, 3c}, Rodríguez Coyago María de Lourdes ^{4d, 5e}

¹ Centro de Especialidades Odontológicas Dental Pinos, Gualaquiza, Ecuador.

² Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Cuenca, Cuenca, Ecuador.

³ Hospital Santa Inés, Departamento de Pediatría, Cuenca, Ecuador.

⁴ Facultad de Odontología, Servicio de Diagnóstico y Urgencias, Universidad de Cuenca, Cuenca, Ecuador.

⁵ Facultad de Odontología, Universidad Católica de Cuenca (UCACUE), Cuenca, Ecuador.

^a Odontólogo de Práctica Privada, ^b Docente de Infectología Pediátrica, ^c Médico tratante del Servicio de Pediatría

^d Docente de Microbiología Oral, Semiología y Clínica de Diagnóstico, ^e Docente de Microbiología Estomatológica

RESUMEN

El objetivo de este artículo es reportar un caso atípico de enfermedad de Heck, dado su positividad en único sitio para los genotipos de VPH-56, 71 y 74, con distinto significado biológico. Esta enfermedad es una patología oral benigna con prevalencia variable según región geográfica y grupo étnico; su etiología es multifactorial, en la cual el virus del papiloma humano (VPH), genotipos 13 y 32 cumplen un rol protagónico. Sin embargo, en los últimos diez años se han documentado casos esporádicos de esta patología, positivos para genotipos no clásicos y de alto riesgo oncogénico. El cuadro clínico e histopatológico encontrado en la cavidad oral del paciente fue concordante con la entidad en referencia, confirmándose con estudio molecular basado en reacción en cadena de la polimerasa para genotipos 56, 71 y 74 del VPH. En conclusión, el presente caso se considera inusual por positividad para genotipos que no han sido documentados en esta patología hasta el momento. De esta forma, los criterios clínicos (edad, etnia, historia médica personal y familiar, signos clínicos) son claves a la hora de realizar el diagnóstico presuntivo, y es esencial la histopatología en el diagnóstico definitivo de esta entidad, mediante la búsqueda de cuerpos mitosoides.

Palabras clave: Enfermedad de Heck; VPH; Patología. ([Fuente: DeCS BIREME](#))

ABSTRACT

The aim of this article is to report an atypical case of Heck's disease, given its single-site positivity for HPV genotypes 56, 71 and 74, with different biological significance. This disease is a benign oral pathology with variable prevalence according to geographic region and ethnic group; its etiology is multifactorial, in which the human papillomavirus (HPV), genotypes 13 and 32 play a leading role. However, in the last ten years, sporadic cases of this pathology have been documented, positive for non-classical genotypes and high oncogenic risk. The clinical and histopathological picture found in the patient's oral cavity was consistent with the entity in reference, confirmed by a molecular study based on polymerase chain reaction for HPV genotypes 56, 71 and 74. In conclusion, the present case is considered unusual due to positivity for genotypes that have not been documented in this pathology until now. Thus, clinical criteria (age, ethnicity, personal and family medical history, clinical signs) are key when making a presumptive diagnosis, and histopathology is essential in the definitive diagnosis of this entity, through the search for mitosoid bodies.

Key words: Heck's Disease; HPV; Pathology. ([Source: MesH NLM](#))

Recibido: 22 de agosto de 2024

Aprobado: 03 de setiembre de 2024

Publicado: 31 de octubre de 2024

Correspondencia:

María de Lourdes Rodríguez Coyago
Correo electrónico: maria.rodriquezc84@ucuenca.edu.ec

© Los autores. Este artículo es publicado por la Universidad de San Martín de Porres (Lima, Perú) Es un artículo de acceso abierto distribuido bajo la licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es>



Citar como: Buele Lanchi CO, Campoverde Espinoza CJ, Rodríguez Coyago ML. Caso atípico de enfermedad de Heck en un adolescente sano originario de Ecuador. Reporte de caso. KIRU.2024 oct-dic;21(4): 242-249. <https://doi.org/10.24265/kiru.2024.v21n4.08>

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Heck (EH), también conocida como hiperplasia epitelial focal (HEF) o multifocal (HEM), es una enfermedad oral, benigna y relativamente rara, su prevalencia demuestra amplia variabilidad según región geográfica, oscilando de un 0,02% en países como Argentina hasta un 32% en niños Nahuatlacas o Aztecas en México⁽¹⁻⁵⁾. Según una revisión sistemática, la EH tiene una predominancia étnica ya que los casos reportados provienen, fundamentalmente, de tribus amerindias de América del Sur, aunque reportes de otras regiones como Norte de África, Europa y Canadá han sido también publicados, siendo la condición ligeramente más frecuente en mujeres, con edad promedio al diagnóstico de 23,1 años; sin embargo, los casos reportados van desde los tres hasta los 92 años^(5,6).

Clínicamente, esta infección se caracteriza por la presencia de múltiples lesiones papulo-nodulares, vegetantes o verrugosas comprometiendo esencialmente la mucosa oral no queratinizada (labios, carrillo y lengua), aunque existen escasos casos reportados sobre hiperplasia epitelial focal (HEF) con distribución sectorizada a la mucosa oral queratinizada como gíngiva⁽⁴⁻¹¹⁾. En virtud del patrón clínico predominante, la enfermedad de Heck (EH) puede clasificarse en variante papulo-nodular y variante papilomatosa^(3-5,8).

La etiología de la hiperplasia epitelial focal (HEF) es, aparentemente multifactorial, con una etiología viral confirmada, relacionado con la infección por el virus del papiloma humano (VPH), siendo los genotipos 13 y 32 los más frecuentemente identificados en los casos reportados alrededor del mundo, aunque otros genotipos han sido documentados también, por ejemplo, en el 2013 se publicó el primer caso de HEM con dos infecciones VPH independientes, genotipos 16 y 32⁽¹⁻¹⁰⁾. En el 2015 se reportó el primer caso de EH positivo para VPH genotipo 40⁽⁵⁾. Adicionalmente, aspectos genéticos, ambientales, sociales y del comportamiento se agregan a su patogénesis, ya que si bien, el origen de la EH es viral, su expresión estaría condicionada por una base genética y racial, vinculada a la portación de un locus de Antígeno Leucocitario Humano - isotipo DR, e inmunodeficiencias primarias como el déficit de adenosina deaminasa que provoca

inmunodeficiencia combinada severa^(2,4,5,7,10,11). Entre los factores sociales se destaca un bajo estrato socioeconómico, desnutrición y hacinamiento^(5,7,8). Aspectos del comportamiento como hábitos de compartir alimentos, utensilios de cocina e instrumentos de higiene oral serían factores claves en promover la diseminación de la enfermedad, dado que el VPH genotipo 13 se diseminaría fácilmente a través de la saliva de quienes lo portan⁽³⁻⁵⁾. Otros determinantes ambientales como una higiene oral deficiente e inmunodeficiencias adquiridas han sido asociados, también, con la etiopatogénesis de esta enfermedad^(4,8).

El presente artículo tiene como objetivo reportar un caso atípico de EH dado su positividad en único sitio para tres genotipos de VPH con distinto significado biológico, uno de ellos (VPH-56) categorizado internacionalmente como "alto riesgo", otro como "riesgo intermedio" (VPH-61) y uno de "bajo riesgo" (VPH-74), ninguno reportado previamente en esta patología^(7,12,13). Adicionalmente, el caso que se documenta fue diagnosticado en adolescente masculino con edad, género, procedencia y etnia no ajustable a la tendencia epidemiológica global de esta enfermedad^(7,12).

REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 12 años, previamente sano, mestizo, y procedente de zona urbana de la Provincia del Azuay (Ecuador), con historia familiar de infección oral por VPH, y sin antecedentes patológicos de relevancia, es derivado a consulta estomatológica por médico infectólogo pediatra, a causa de múltiples lesiones papulares y vegetativas asintomáticas en mucosa bucal. El interrogatorio dirigido e indirecto (realizado a padres) informó: hermano menor (9 años) presentaba lesiones similares en apariencia y distribución en mucosa bucal con evolución imprecisa. El examen físico corporal no demostró signos de anormalidad. El examen físico intraoral evidenció lesiones papulares planas y confluyentes que compromete tercio comisural izquierdo de bermellón inferior y tercio medio de mucosa labial inferior con borramiento transitorio tras estiramiento de labio; lesiones verrugosas se identificaron en tercio medio de mucosa yugal izquierda en su tercio posterior (Figuras 1A, 1B, 1C).

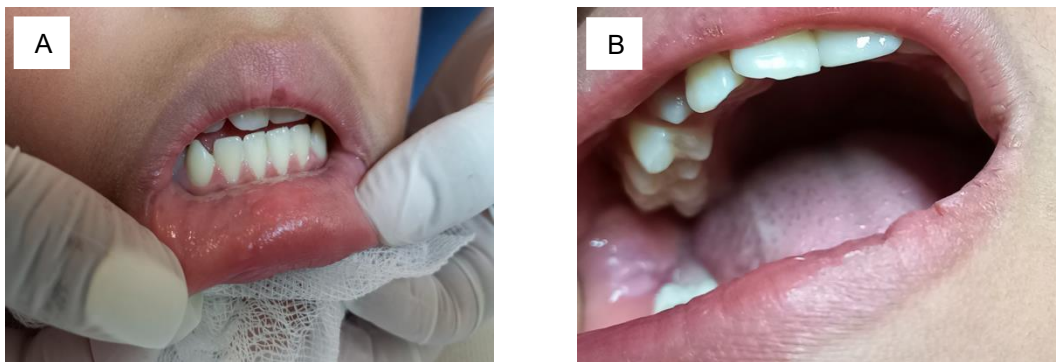


Figura 1A. Presencia de pápulas planas en cara mucosa de labio interior a nivel de tercio medio. Figura 1B. Lesión verrugosa de aproximadamente 2 cm de diámetro que compromete tercio medio de mucosa yugal derecha, en relación directa con plano de oclusión



Figura 1C. Lesión verrugosa de aproximadamente 1.5 cm de diámetro que comprometen tercio medio de mucosa yugal izquierda, en relación directa con plano de oclusión

Ante el dato familiar aportado por la progenitora, se realizó examen físico intraoral del hermano menor del paciente, encontrándose lesiones

similares en aspecto (papulonodulares) distribuidas en mucosa yugal, labial y borde de lengua en forma asimétrica (Figuras 2A y 2B).

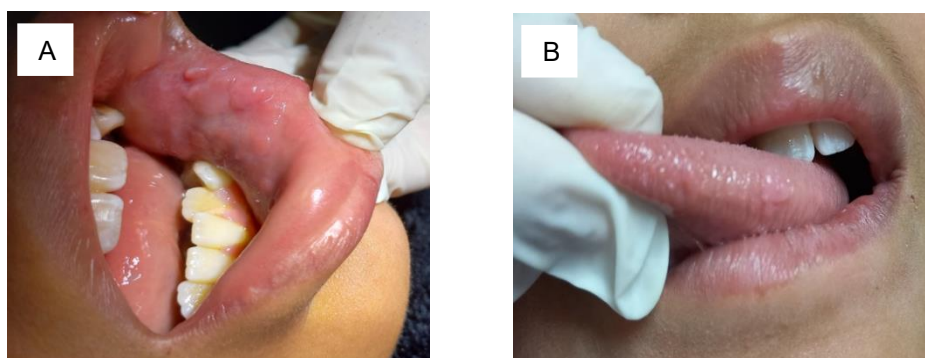


Figura 2A. Múltiples pápulas planas y lesiones papulonodulares en la cara mucosa en sus tercios comisural izquierdo y medio de labio inferior, y algunas pápulas planas aisladas en tercio comisural derecho comprometiendo línea de Klein y parte de bermellón inferior. Figura 2B. Presencia de varias lesiones papulares planas a nivel de borde izquierdo de lengua en sus tercios anterior y medio

Ante los datos obtenidos tras anamnesis y examen físico, se realizó biopsia excisional de lesión verrugosa procedente de mucosa yugal izquierda para su estudio histopatológico y genotipificación por el método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) más hibridación Genoarray.

El estudio anatomopatológico demostró, mediante corte longitudinal de espécimen de biopsia fijado y teñido con hematoxilina y eosina

(H&E), un epitelio escamoso estratificado hiperplásico con hiperparaqueratosis, acantosis, papilomatosis (Figura 3A) y degeneración epitelial, con presencia de células vacuoladas grandes que asocian hiper cromasia nuclear (coilocitos) (Figuras 3B y 3C), y algunos cuerpos mitosoides (Figura 3C); cuadro informado como HEF. La genotipificación demostró positividad para los genotipos 56, 61 y 74 del VPH (Material suplementario).

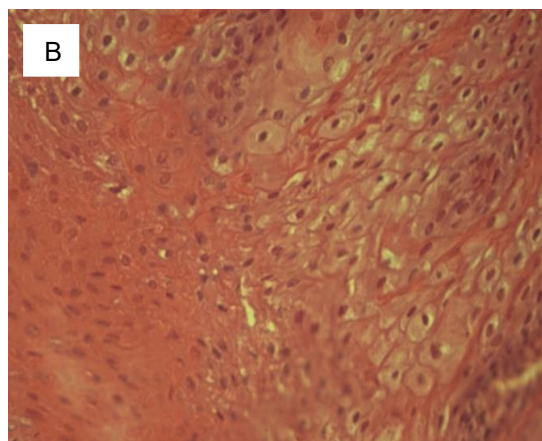
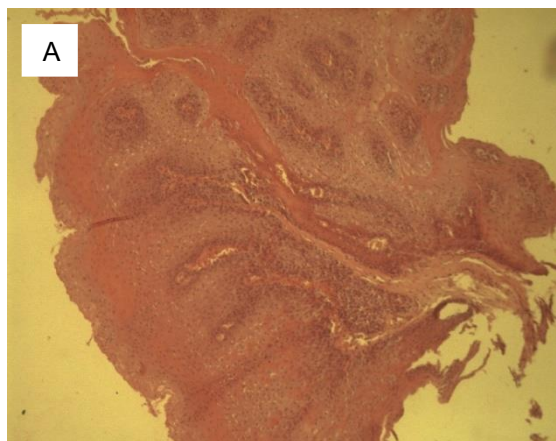


Figura 3A. Epitelio escamoso estratificado, hiperplásico con hiperparaqueratosis, acantosis irregular y papilomatosis (H&E 10X). Figura 3B. Degeneración epitelial con coilocitosis (H&E 40X)

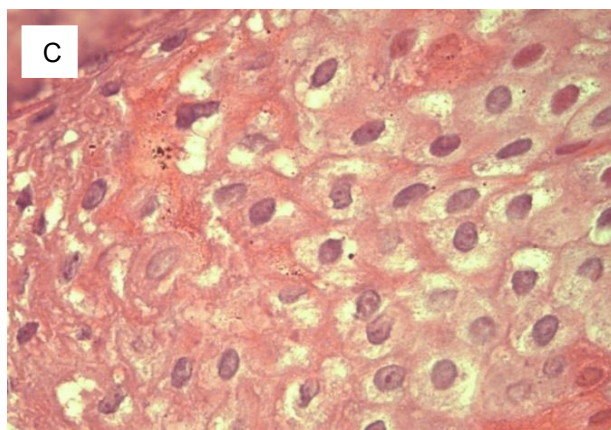


Figura 3C. Coilocitos y cuerpos mitosoides a nivel de capa espinosa (H&E 100X)

Con los resultados del estudio patológico y molecular se confirmó caso de enfermedad de Heck o hiperplasia epitelial multifocal (Figura 3).

DISCUSIÓN

La enfermedad de Heck (EH), conocida también como hiperplasia epitelial focal (HEF) o multifocal (HEM), es una patología viral benigna,

vinculada a genotipos de virus del papiloma humano (VPH) no oncogénicos, de lenta evolución, asintomática y frecuente en países de América Latina y Centroamérica; sin embargo, se desconoce su prevalencia en Ecuador, aunque es probable que su estadística sea similar a la reportada por Colombia, un país limítrofe y que comparte aspectos raciales y comportamentales con Ecuador⁽⁵⁻¹⁴⁾.

El caso comunicado se diagnosticó en un paciente de nacionalidad ecuatoriana, procedencia urbana y mestizo; si bien, esta presentación no es concordante con la epidemiología de esta enfermedad, la cual concentra la mayor presentación de casos en población indígena, se ha informado una prevalencia del 1.6% para HEF en población mestiza mexicana ⁽⁵⁻¹⁵⁾.

En base a reportes de series de casos, la HEF se diagnóstica frecuentemente entre la primera y segunda década de vida, lo cual es coincidente con el caso presentado, y si bien, la EH ha sido asociada con la pobreza, nuestro paciente, contrariamente, pertenecía a una clase media ⁽¹⁶⁾. Por otro lado, el diagnóstico se realizó en varón con historia familiar positiva para infección por VPH, coincidiendo con estudios que le atribuyen a esta patología una presentación familiar que estaría vinculada a comportamientos domésticos inadecuados como compartir alimentos, aditamentos de higiene oral o utensilios de cocina, pero se contraponen al consenso de una reciente revisión sistemática sobre esta enfermedad, la cual detectó un ligero predominio de la HEF en el sexo femenino ^(5,15-17). Adicionalmente, Na Liu *et al.* ⁽¹⁸⁾, también reportaron un caso atípico en el que se detectó HEM en un niño chino de 12 años, siendo esta una enfermedad extremadamente rara en países asiáticos.

Anteriores investigaciones enfatizan la asociación que existe entre la etnia y vínculos genéticos con la EH, de tal forma, Sethi *et al.* ⁽⁵⁾, mencionan el caso de poblaciones de nativos americanos, Inuits, con presencia de HEM donde más del 80% tenía un locus de Antígeno Leucocitario Humano – isotipo DR positivo. En los grupos étnicos que demuestran alta frecuencia de la enfermedad, destacan también los esquimales de Groenlandia y Canadá, presentando una prevalencia del 7% al 36%, y los descendientes de Khoi-San en Sudáfrica, con prevalencias del 7 al 13% ⁽¹⁰⁻¹⁹⁾. Por otro lado, existe una gran concentración de casos en grupos de Suramérica y Centroamérica por la incontable diversidad étnica encontrada en dichas regiones. De mayor a menor prevalencia tenemos a los niños de la tribu náhuat en México, con una prevalencia del 32.3%; en la Amazonia, los indios Waimari Atroari, el 21%; las tribus nativas Xavante y Bororo de Brasil, el 7,4%; y en la tribu Chami de Antioquia, Colombia, el 13% ⁽⁵⁾. Estos datos denotan que existe una mayor prevalencia en poblaciones indígenas de todo el mundo, con una incidencia que varía ampliamente entre regiones geográficas y de una etnia a otra, aunque los factores que determinan la susceptibilidad aún

no son claros ^(5,10,11). Se investiga todavía la importancia de la genética y el alelo del antígeno linfocítico humano (HLA-DR4, DRB10404) en el desarrollo de dicha condición ⁽¹¹⁾.

Del espectro de lesiones producidas por genotipos del VPH, la más frecuente es la enfermedad de Heck (51%), seguido del papiloma de células escamosas (25%), verrugas vulgares (13%) y condiloma acuminado (9%) ⁽²⁰⁾. Esto se puede deber a que la principal forma de prevención contra papilomavirus es la vacunación; sin embargo, ésta está principalmente dirigida a genotipos de alto riesgo, y la HEF está mayormente vinculada con los genotipos 13 y 32 de VPH, los cuales no son incluidas en los esquemas de vacunación disponibles ⁽¹⁵⁾.

El diagnóstico de la EH es clínico, mediante anamnesis y examen físico, siendo esencial el estudio histopatológico que confirmaría la existencia de infección viral mediante la puesta en evidencia del efecto citopático viral traducible en degeneración epitelial con coilocitosis y células mitosoides ^(7,10). Este último signo se considera el sello histopatológico de la HEF, no existiendo en otras formas de infección oral por HPV como papiloma escamoso, verruga vulgar, y condiloma oral ^(21,22). En efecto, según González *et al.* ⁽²¹⁾, y Jayasooriya *et al.* ⁽²²⁾, la biopsia se considera el gold standard para el diagnóstico de HEF. En este caso comunicado, la patología reportada concuerda con la informada por Vera *et al.* ⁽⁸⁾ en 2007, Jarris *et al.* ⁽²³⁾ en 2012 y Omer *et al.* ⁽²⁴⁾ en 2023.

La genotipificación por PCR o hibridación in situ solo aportaría al genotipo viral involucrado, lo cual tiene importancia en el pronóstico y vigilancia epidemiológica. Los genotipos que se suelen encontrar con mayor frecuencia en lesiones de Heck son los VPH-13 y 32, de bajo riesgo; sin embargo, en la última década, se han reportado otros como VPH-18, 40, 6 y 11 ^(5,8,18). En el caso clínico presentado, la genotipificación con PCR arrojó positividad para VPH-56 (considerada de alto riesgo), -61 (riesgo intermedio) y -74 (de bajo riesgo), pero no para los genotipos de VPH-13 y 32, debido a que la prueba realizada no es específica para detectar la presencia o ausencia de los mismos. Giuliano *et al.* ⁽¹²⁾ reportan que el genotipo VPH-56 es reconocido como tipo carcinogénico, sin embargo, por sí sola no llegaría a ser precursora del cáncer orofaríngeo como lo hace el genotipo VPH-16, que se ha encontrado entre el 85% y 96% de los casos positivos ⁽¹²⁾. De acuerdo con su estudio, también hay un mayor riesgo de cáncer orofaríngeo en caso de presentar genotipos de VPH en infecciones orales, pues el

6.6% de participantes tenía cualquier tipo de ellos, y el 2.0% tenía una infección prevalente por los de alto riesgo, como los genotipos VPH-56 y 61⁽¹²⁾. De tal manera, al generar una detección y tratamiento oportuno de VPH, podríamos prevenir el cáncer orofaríngeo sobre todo en hombres de edad media y mayores.

Sobre el diagnóstico diferencial de la HEF, se ha informado considerar varias entidades que pueden presentar una clínica similar. En pacientes pediátricos, es fundamental, considerar la diferenciación con papiloma escamoso, pseudopapiloma o fibropapiloma, verruga vulgar, condiloma acuminado, xantoma verruciforme, y síndromes como síndrome de Cowden, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, neoplasia endócrina múltiple, síndrome de Gorlin-Goltz^(10,19). En el caso comunicado, el diagnóstico presuntivo de HEF se estableció considerando la edad del paciente, su historia familiar, hábitos, y el aspecto clínico de las lesiones orales, el cual consistía mayormente de pápulas planas confluyentes que experimentaban borramiento transitorio tras estiramiento de la mucosa.

Con respecto al pronóstico, no hay datos claros sobre la evolución de esta enfermedad, ni se conoce la tasa de recurrencia de esta. Said *et al.*⁽¹⁹⁾ sugieren que las lesiones de HEF pueden progresar e incrementar en tamaño, permanecer sin cambios, persistir o experimentar regresión espontánea y resolver dentro de meses o años⁽¹⁹⁾. En el año 2000 se publicó el primer caso de HEF de larga evolución asociado a genotipo 24 de VPH, caso que evolucionó en carcinoma según el reporte, sin embargo, la precisión del diagnóstico clínico de dicho caso es dudosa⁽²⁵⁾.

Dado que la enfermedad de Heck es una entidad que tiende a la resolución espontánea, varios expertos en el tema sugieren no dar tratamiento en pacientes pediátricos, a menos que las lesiones afecten la estética, estado mental y función masticatoria del paciente^(9,24). Según una revisión sistemática sobre el tema y publicada recientemente, la recomendación en pacientes pediátricos con este diagnóstico es "esperar y observar", evitando exponer al menor a tratamientos muchas veces dolorosos e incómodos⁽⁵⁾. Sin embargo, las lesiones de HEF pueden también persistir por diez hasta treinta años, según otros reportes⁽²⁴⁾. En el caso presentado se decidió aplicar tratamiento ablativo con láser de diodo en función de los buenos resultados obtenidos por otros clínicos, y la interferencia con la masticación que provocaban en el paciente, además del compromiso estético, por la presencia de

lesiones papulosas en tercios comisurales de bermellón inferior^(4,8,19).

El caso reportado es inusual, dado que los genotipos virales identificados en las lesiones observadas no son característicos de la EH^(16,26). El genotipo VPH-56 es frecuentemente encontrado en cáncer cervical e infección por el virus de inmunodeficiencia humana; el genotipo HPV-61 en mujeres con lesiones precancerosas; y el VPH-74 en infecciones por VPH⁽²⁷⁻³⁰⁾.

Es importante recalcar que la prueba molecular aplicada en este caso no testeó los genotipos 13 y 32, clásicamente asociados a la etiopatogenia de esta patología; detectándose por hibridación Genoarray, solamente, los siguientes genotipos: 6, 11, 42, 43, 44, 81, 89, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 26, 40, 54, 55, 57, 61, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 82, 83 y 84. Por tanto, consideramos este faltante, como una limitación del estudio.

CONCLUSIONES

En síntesis, la enfermedad de Heck o hiperplasia epitelial focal es una afección oral por el VPH que engloba una etiopatogenia multifactorial, en la cual la genética, la etnia y el nivel socioeconómico serían factores claves para evaluar por interrogatorio dirigido. Por mucho tiempo, el diagnóstico se asoció con la detección de los genotipos 13 y 32 de VPH, sin embargo, en los últimos años se han reportado varios casos con diferentes genotipos como 18, 40, 16, 6 y 11. El presente caso se considera inusual por positividad para el VPH genotipo 56, 61 y 74, los cuales, no han sido documentados en esta patología hasta el momento. De esta forma, los criterios clínicos (edad, etnia, historia médica familiar y personal, signos clínicos) son claves a la hora de formular el diagnóstico presuntivo de HEF, siendo esencial la histopatología para el diagnóstico de certeza de tal entidad, mediante la búsqueda de cuerpos mitosoides.

Roles de contribución según CRediT

Conceptualización: MLRC. Metodología: MLRC. Validación: MLRC. Investigación: MLRC, COBL. Recursos: MLRC. Redacción (preparación del borrador original): MLRC, COBL. Redacción (revisión y edición): MLRC, COBL. Visualización: MLRC, COBL, CJCE. Supervisión: MLRC, CJCE. Administración del proyecto: MLRC.

Fuentes de financiamiento: Los autores declaran que no hubo fuentes de financiamiento de ninguna entidad.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no hubo conflicto de intereses en la elaboración de este artículo.

REFERENCIAS

1. Al Aboud AM, Nigam PK. *Wart*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
2. Jamieson LM, Antonsson A, Garvey G, Ju X, Smith M, Logan RM, *et al*. Prevalence of Oral Human Papillomavirus Infection Among Australian Indigenous Adults. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):1-18. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.4951.
3. 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; 43:1-6. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2019.151402.
4. Sarabadani J, Chiniforush N, Yazdandoust Y. Diode Laser Excision of Focal Epithelial Hyperplasia (Heck's Disease): A Case Report: Laser Excision of Focal Epithelial Hyperplasia. *J Lasers Med Sci*. 2022; 13:1-4. doi: 10.34172/jlms.2022.06.
5. Sethi S, Ali A, Ju X, Antonsson A, Logan R, Jamieson L. *et al*. An update on Heck's disease—a systematic review. *J Public Health (Oxf)*. 2022;44(2):269-85. doi: 10.1093/pubmed/fdaa256.
6. Padayachee A, Van-Wyk CW. Human papillomavirus (HPV) DNA in focal epithelial hyperplasia by in situ hybridization. *J Oral Pathol Med*. 1991;20(5):210-4. doi: 10.1111/j.1600-0714.1991.tb00420.x.
7. Omer M, Trepanowski N, Yumeen S, Mirza FN, Goldbach HS, Joshipura D, *et al*. Focal epithelial hyperplasia associated with human papillomavirus-13 in a healthy Haitian adult. *JAAD Case Rep*. 2023; 42:52-5. doi: 10.1016/j.jdc.2023.09.030.
8. Wang Q, Xu L, Li X, Yu M, Chen Q. Multifocal epithelial hyperplasia confined to the interdental papilla of an adult Chinese man: a rare case report and literature review. *BMC Oral Health*. 2023;23(1):699. doi: 10.1186/s12903-023-03282-7.
9. Harris AM, Van-Wyk CW. Heck's disease (focal epithelial hyperplasia): a longitudinal study. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1993;21(2):82-5. doi: 10.1111/j.1600-0528.1993.tb00726.x.
10. Mansouri Z, Bakhtiari S, Noormohamadi R. Extensive Focal Epithelial Hyperplasia: A Case Report. *Iran J Pathol*. 2015;10(4):300-5.
11. García-Corona C, Vega-Memije E, Mosqueda-Taylor A. Association of HLA DR4 (DRB1*0404) with human papillomavirus infection in patients with focal epithelial hyperplasia. *Arch Dermatol*. 2004; 140:1227-31.
12. Giuliano AR, Felsner M, Waterboer T, Mirghani H, Mehanna H, Roberts C, *et al*. Oral Human Papillomavirus Prevalence and Genotyping Among a Healthy Adult Population in the US. *JAMA Otolaryngol Neck Surg*. 2023;149(9):783-95. doi: 10.1001/jamaoto.2023.1573.
13. Oliver SE, Gorbach PM, Gratzler B, Steinau M, Collins T, Parrish A, *et al*. Risk Factors for Oral Human Papillomavirus Infection Among Young Men Who Have Sex with Men-2 Cities, United States, 2012-2014. *Sex Transm Dis*. 2018;45(10):660-5. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000845.
14. Bascones-Martínez A, Cok S, Bascones-Ilundáin C, Arias-Herrera S, Gomez-Font R, Bascones-Ilundáin J. *et al*. Multifocal epithelial hyperplasia: A potentially precancerous disease? *Oncol Lett*. 2012;3(2):255-8. doi: 10.3892/ol.2011.465.
15. Ledesma-Montes C, Garcés-Ortíz M, Hernández-Guerrero JC. Clinicopathological and immunocytochemical study of multifocal epithelial hyperplasia. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(11):2211-7. doi: 10.1016/j.joms.2006.11.035.
16. Borborema-Santos CM, Castro MM, Santos PJB, Talhari S, Astolfi-Filho S. Oral focal epithelial hyperplasia: report of five cases. *Braz Dent J*. 2006;17(1):79-82. doi: 10.1590/s0103-64402006000100018.
17. Saunders NR, Scolnik D, Rebbapragada A, Koelink E, Craw L, Roth S, *et al*. Focal epithelial hyperplasia caused by human papillomavirus 13. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(6):550-2. doi: 10.1097/INF.0b013e3181cf854c.
18. Liu N, Wang J, Lei L, Li Y, Zhou M, Dan H, *et al*. Human papillomavirus-32-associated focal epithelial hyperplasia accompanying HPV-16-positive papilloma-like lesions in oral mucosa. *J Craniofac Surg*. 2013;24(3):905-8. doi: 10.1097/INF.0b013e3181cf854c.
19. Said AK, Leao JC, Fedele S, Porter SR. Focal epithelial hyperplasia - an update. *J Oral Pathol Med*. 2013;42(6):435-42. doi: 10.1111/jop.12009.
20. Di-Spirito F, Pantaleo G, Di-Palo MP, Amato A, Raimondo A, Amato M. *et al*. Oral Human Papillomavirus Benign Lesions and HPV-Related Cancer in Healthy Children: A Systematic Review. *Cancers*. 2023;15(4):1096. doi: 10.3390/cancers15041096.
21. González LV, Gaviria AM, Sanclemente G, Rady P, Tying SK, Carlos R, *et al*. Clinical, histopathological and virological findings in patients with focal epithelial hyperplasia from Colombia. *Int J Dermatol*. 2005;44(4):274-9. doi: 10.1111/j.1365-4632.2005.02321.x.
22. 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):240-3. doi: 10.1111/j.1601-0825.2004.01012.x.
23. Vera-Iglesias E, García-Arpa M, Sánchez-Caminero P, Romero-Aguilera G, Cortina de la Calle P. Hiperplasia epitelial focal. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98(9):621-3.

24. Harris-Ricardo J, Fortich-Mesa N. Caso severo de manifestaciones bucales de la hiperplasia epitelial focal. *Rev Científica Salud Uninorte*. 2012;28(3):445-50.
25. Jablonska S. Demonstration of HPV 24 in long-standing Heck's disease with malignant transformation. *Eur J Dermatol*. 2000;10(3):235-6.
26. Kumaraswamy KL, Vidhya M. Human papilloma virus and oral infections: an update. *J Cancer Res Ther*. 2011;7(2):120-7. doi: 10.4103/0973-1482.82915.
27. Derbie A, Mekonnen D, Nibret E, Maier M, Woldeamanuel Y, Abebe T. *et al* . Human papillomavirus genotype distribution in Ethiopia: an updated systematic review. *Virology*. 2022; 19:1-13. doi: 10.1186/s12985-022-01741-1.
28. Clifford GM, Tully S, Franceschi S. Carcinogenicity of Human Papillomavirus (HPV) Types in HIV-Positive Women: A Meta-Analysis from HPV Infection to Cervical Cancer. *Clin Infect Dis*. 2017;64(9):1228-35. doi: 10.1093/cid/cix135.
29. Tao G, Yaling G, Zhan G, Pu L, Miao H. Human papillomavirus genotype distribution among HPV-positive women in Sichuan province, Southwest China. *Arch Virol*. 2018;163(1):65-72. doi: 10.1007/s00705-017-3556-1.
30. Nejo YT, Olaleye DO, Odaibo GN. Molecular characterisation of genital human papillomavirus among women in Southwestern, Nigeria. *PloS One*. 2019;14(11): e0224748. doi: 10.1371/journal.pone.0224748.

Cristopher Oswaldo Buele Lanchi
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0436-7155>
Correo electrónico: cristopherbuele@gmail.com.

Christian Javier Campoverde Espinoza.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5853-2933>
Correo electrónico: dr.campoverde@outlook.com.

María de Lourdes Rodríguez Coyago.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2703-1355>
Correo electrónico: maria.rodriquez84@ucuenca.edu.ec.