

PAPILOMAS ORALES: UN ANÁLISIS CLÍNICO EN PACIENTES QUE ACUDEN A LA CLÍNICA ODONTOLÓGICA UNIVALLE - LA PAZ

Janeth Liliam Flores Ramos 1
Manfred Strauss Quintela 2



RESUMEN

Los Papilomas orales son lesiones benignas provocados por el virus papiloma humano. Se presentan como Papiloma escamoso oral, Hiperplasia epitelial focal y Verrugas infectivas. El objetivo es realizar una revisión bibliográfica y un estudio clínico de Papilomas orales en pacientes que acuden a la Clínica Odontológica Univalle - La Paz.

Se revisaron al azar 500 historiales clínicos para identificar a pacientes con diagnóstico clínico de Papiloma, Verruga o Papiloma displásico; dichos datos fueron registrados en una tabla y luego se realizó un examen clínico detallado.

Se identificaron 12 pacientes con Papilomas orales, todos exofíticos: seis con Papiloma escamoso oral, únicos con superficie papilar; una con Verrugas infectivas, múltiples, papilomatosas y redondeadas y cinco con Hiperplasia epitelial focal, múltiples y redondeados.

En conclusión: Sospechar de infección viral, cuando al examen clínico se identifican Papilomas orales, los cuales pueden presentarse como Papiloma escamoso oral, Hiperplasia epitelial focal y Verrugas infectivas

Palabras clave: Papilomas orales, Virus papiloma humano, Papiloma displásico

INTRODUCCIÓN

Los Papilomas orales son consideradas lesiones benignas, todos ellos provocados por un Virus Papiloma Humano (VPH) (1). Se presentan con bastante frecuencia en la mucosa oral en cualquier área y a cualquier edad (2). El VPH puede ser encontrado en la mucosa oral clínicamente normal y ha sido relacionado con el carcinoma oral de células escamosas (3). Una forma de contagio a nivel bucal se presenta a través de la esterilización inadecuada de instrumentos médicos-quirúrgicos, durante la exploración endoscópica y bucales (4).

1 Odontóloga. Docente Universidad del Valle La Paz.

2 Odontólogo. Director Carrera de Odontología. Universidad del Valle La Paz

El VPH infecta piel y mucosas y podría inducir la formación de tumores benignos y malignos. La infección se inicia cuando el virus penetra al nuevo hospedero a través de micro lesiones. El desarrollo de esta fase de incubación en expresión activa depende de tres factores: permeabilidad celular, tipo de virus y el estado inmune del hospedero (5).

Casi todos los individuos son portadores de alguno de los más de 100 tipos de VPH, como comensales (1). Según el análisis de la secuencia del ADN de este virus, se han identificado hasta la fecha cerca de 150 subtipos del VPH (6). Éstos se han agrupado según las enfermedades específicas en las que se encuentra cada grupo de subtipos. El VPH presenta tropismo por las células epiteliales y se encuentra en la mucosa oral normal, probablemente en estado latente, y en otras lesiones benignas, premalignas y malignas. En la cavidad oral, las entidades clínicas que contienen uno o más de los subtipos del VPH son: el papiloma (VPH-6 y VPH-11), la verruga vulgar (VPH-2 y VPH-4), la hiperplasia epitelial focal (VPH-13 y VPH-32) y en cánceres cervicales y anogenitales (VPH-16, VPH-18 y VPH-31) (7).

Castro y colaboradores reportaron la prevalencia del VPH 6 y 11 en la mucosa oral normal; relacionan el VPH con lesiones orales benignas, indicando la prevalencia del VPH 6 y 11 en el Papiloma de células escamosas y Condiloma acuminado, mientras que el VPH 2 y 57 es más prevalente en verrugas vulgares (8).

Se ha demostrado que el VPH origina muchos crecimientos papilares benignos de la mucosa oral. Las lesiones mucosas que contienen uno o más subtipos del VPH se presentan clínicamente como zonas únicas o múltiples de engrosamiento del epitelio, a menudo con una superficie papilar. La presencia de proyecciones superficiales finas de aspecto piloso (papilares) es común en algunas lesiones. Las lesiones pueden estar elevadas y mostrar un tallo fino (pediculadas) o ser planas y difusas sobre una base ancha (sésiles). La mayoría es blanquecina, pero las lesiones más planas y de base ancha pueden ser rojizas o presentar el color rosado de la mucosa oral normal (7).

Cawson indica que son papilomas orales: el

Papiloma de células escamosas, las Verrugas infectivas y la Hiperplasia epitelial focal (1).

*El Papiloma de células escamosas (Papiloma escamoso oral o Papiloma plano) afecta principalmente a los adultos; tienen una superficie con aspecto de coliflor o una estructura arboriforme (1). Son tumores benignos que ocurren principalmente entre los 30 a 50 años, aunque también puede aparecer en menores de 10 años (9). Usualmente estas lesiones se localizan en paladar blando, lengua, frenillo lingual y el labio inferior. En muchos de los casos, el papiloma es único y pequeño (menor a 1 centímetro) (10). Ellos tienen un crecimiento exofítico, con una base sésil o pediculada. La superficie puede presentar proyecciones como pequeños dedos, dando un contorno áspero verrucoso. El color varía entre rosado a blanco, dependiendo de los niveles de queratinización y vascularización (11). Es una proliferación del epitelio escamoso estratificado a manera de masas exofíticas verrucosas o papilares inducido por el VPH (12-13). Los sitios de predilección para su localización de estas lesiones incluye lengua y paladar blando, pero cualquier superficie de la cavidad oral puede ser afectado (13). Según Sapp, es una lesión papilar exofítica que suele medir menos de 1 cm de diámetro; puede ser sésil o pediculado, blanco (queratinizado) o rosado (no queratinizado). La mayoría de las lesiones es solitaria y se presenta comúnmente en el paladar blando, la úvula, las superficies ventral y dorsal de la lengua, la encía y la mucosa yugal (7).

*Las Verrugas infectivas (Verruga vulgar o Verruga común) aparecen idénticas a los papilomas escamosos; son algo más redondeadas o ligeramente elevadas (1). La verruga común es una de las lesiones más frecuentes en la piel, especialmente en niños (10). Son clínicamente indistinguibles del Papiloma de células escamosas y del Condiloma; aparecen como lesiones blanquecinas, papilomatosas de base sésil y superficie áspera (11). Son frecuentemente localizados en los labios, paladar duro, encía y dorso de la lengua (14). A menudo, éstas se observan en pacientes con verrugas en manos o dedos; al parecer, las lesiones bucales surgen mediante autoinoculación por succionar el dedo o morderse las uñas (15). El diagnóstico de Verruga oral debe corresponder a una lesión con

características clínicas e histológicas de una verruga cutánea y confirmado por la presencia de tipo de VPH de la verruga de piel.

*La Hiperplasia epitelial focal produce numerosos nódulos redondeados en la mucosa de hasta 1 cm, frecuentemente agrupadas en la mucosa labial, mucosa yugal o en la lengua. Pueden ser confluentes y producir placas elevadas, con aspecto de adoquín. Afecta a niños, adolescentes y adultos jóvenes, con frecuencia en grupos familiares. La enfermedad es una infección por los VPH 13 y 32, que se disemina fácilmente entre los miembros de la familia que conviven juntos. A diferencia de otros papilomas, la superficie es lisa o ligeramente nodular, sin queratina, por lo que la lesión es de color rosado, más que blanco (1). Es una enfermedad benigna y contagiosa causada por VPH tipo 13 y 32; es una condición caracterizada por la presencia de múltiples, relativamente pequeñas, placas elevadas o pápulas en la superficie mucosa de labios, mucosa bucal, lengua y otros sitios; estas lesiones pueden ser de color similar a la mucosa normal que la rodea o más blanco; las lesiones son asintomáticas y pueden ser encontrados en exámenes de rutina (16-17-18). Esta lesión parece remitir espontáneamente en la mayoría de los casos (19-20). El término de Hiperplasia epitelial focal o Enfermedad de Heck es introducido por Archard en 1965, para describir múltiples elevaciones nodulares en la mucosa oral que fueron observados en indios Norteamericanos, Sudamericanos y en Eskimos de Alaska (21); es raro observarlos en caucásicos (22). Estas lesiones benignas pueden localizarse en la mucosa oral como en labios y lengua y, más notablemente, en el labio inferior (10-23-24). Clínicamente, se caracteriza por múltiples papulas blandas, asintomáticas, de color que varía entre rosa pálido y el color de la mucosa normal. Una fuerte historia familiar ha sido sugerido por numerosos autores (10-11-25).

Desde un punto de vista semiológico, un Papiloma es una lesión que eleva la mucosa a la manera de un dedo de guante, como una hernia y considera al Papiloma displásico como una alteraciones del desarrollo, localizado frecuentemente en el frenillo del labio superior y que se observan desde el nacimiento o poco tiempo después del mismo. En general son persistentes y de crecimiento nulo o poco notable (26).

HIPÓTESIS

“Los Papilomas orales son lesiones benignas, de crecimiento exofítico, muy contagiosos en la mucosa oral y que frecuentemente se confunden con otras lesiones benignas intrabucales”.

Para explicar las lesiones orales relacionadas con la infección del VPH, es importante investigar la patología provocada por el VPH. Esta publicación realiza una revisión bibliográfica y un estudio clínico de Papilomas orales en pacientes que acuden a la Clínica Odontológica Univalle - La Paz con dicho diagnóstico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Selección de pacientes

De marzo a noviembre de la gestión 2009, en el archivo de historiales clínicos de la Clínica Odontológica Univalle - La Paz, se revisaron al azar 500 historiales clínicos para identificar a pacientes con diagnóstico clínico de Papiloma, Verruga o Papiloma displásico, a nivel de la mucosa bucal. Se excluyeron lesiones localizadas en piel de labios. Dichos datos fueron registrados en una tabla previamente confeccionada para el estudio. Posteriormente, al paciente con dichas lesiones, se le realizó un examen clínico detallado en la Clínica de admisión.

RESULTADOS

De 500 historiales clínicos revisados, se identificaron 12 pacientes con diagnóstico de Papilomas orales y 129 pacientes con diagnóstico de Papiloma displásico. De los 12 pacientes con Papilomas orales, posteriormente a un examen clínico detallado, se identificaron 6 pacientes con Papiloma escamoso oral, 5 pacientes con Hiperplasia epitelial focal y 1 paciente con verrugas vulgares.

La mayoría de los pacientes es mujeres (58%) y el rango de edad es entre 13 a 59 años. El tiempo de desarrollo de las lesiones varía entre 2 meses a 20 años y el lugar más prevalente de las lesiones fue mucosa labial con 6 lesiones (50%), seguido por paladar (2 lesiones), lengua (2 lesiones), mucosa retrocomisural (2 lesiones) y comisura labial (2 lesiones) (Tabla 1)

TABLA 1
Análisis clínico de Papilomas orales

Caso	Nº H.C.	Edad (años)	Sexo	Diagnóstico clínico	Localización de la lesión	Nº de lesiones	Forma	Color	Consistencia de base	Tipo
1	011368	17	F *	Papiloma escamoso oral	Paladar blando	1	Coliflor	Rosado	Blanda	Pediculado
2	011696	20	M **	Hiperplasia epitelial focal	Mucosa labial	Múltiples	Redondeado aplanado	Rosado	Blanda	Sésil
3	013430	59	F	Papiloma escamoso oral	Lengua (borde lateral)	1	Coliflor	Rosado	Blanda	Pediculado
4	011720	33	F	Papiloma escamoso oral	Mucosa retrocomisural	1	Periforme	Rosado	Blando	Sésil
5	013056	19	F	Papiloma escamoso oral	Mucosa retrocomisural	1	Coliflor	Blanco	Firme	Sésil
6	013345	18	M	Papiloma escamoso oral	Paladar blando	1	Coliflor	Rosado	Blando	Pediculado
7	013081	37	F	Papiloma escamoso oral	Comisura labial	1	Coliflor	Blanco	Firme	Sésil
8	013525	58	M	Hiperplasia epitelial focal	Mucosa labial	Múltiples	Redondeado aplanado	Rosado	Blando	Sésil
9	015405	19	M	Hiperplasia epitelial focal	Mucosa labial	Múltiples	Redondeado aplanado	Rosado	Blando	Sésil
10	015782	13	F	Hiperplasia epitelial focal	Mucosa labial	Múltiples	Vegetaciones	Rosado	Blando	Sésil
11	013709	19	M	Hiperplasia epitelial focal	Mucosa labial	Múltiples	Redondeado aplanado	Rosado	Blando	Sésil
12	015804	35	F	Verrugas vulgares	Comisura labial	Múltiples	Vegetaciones	Pigmento melánico	Firme	Sésil
					Mucosa labial	1	Redondeado aplanado	Rosado	Blando	Sésil
					Lengua (borde lateral y dorso)	2	Redondeado aplanado	Rosado	Blando	Sésil

* F: femenino ** M: masculino

Fuente: Elaboración propia, abril 2009

FIGURA 1



Papiloma escamoso oral (Caso 1): Fotografía intraoral, lesión localizada en el lado izquierdo del paladar blando. Es exofítica, papilar y de base pediculada. Nótese que la lesión es de color similar a la mucosa normal vecina, lo que la hace difícil de identificar a simple vista (Figura 1).

Fuente: Clínica Odontológica Univalle - La Paz, 2009 agosto.

FIGURA 2

Papiloma escamoso oral (Caso 5): Lesión única localizada en la mucosa retrocomisural derecha (Flecha); es exofítica, base sésil y superficie con aspecto de coliflor. La lesión es de color blanco debido a la queratinización de la misma (Figura 2).

Fuente: Clínica Odontológica Univalle - La Paz, 2009 agosto.



FIGURA 3



Fotografía de mano (Caso 5): Al examen se evidencia dos verrugas vulgares cutáneas vecinas a un área hipopigmentado, debido al tratamiento dermatológico anterior. La aparición de nuevas verrugas nos indica la recurrencia de estas lesiones (Figura 3).

Fuente: Clínica Odontológica Univalle - La Paz, 2009 agosto.

FIGURA 4

Hiperplasia epitelial focal (Caso 8): Fotografía intraoral de la mucosa labial inferior; observe que las lesiones son múltiples, redondeadas, bien definidas y de color similar a la mucosa normal. (Figura 4).

Fuente: Clínica Odontológica Univalle - La Paz, 2009 agosto.





FIGURA 5



Hiperplasia epitelial focal (Caso 10): Fotografía intraoral de la mucosa labial superior; se identifican múltiples pápulas, aplanadas, de base sésil y color similar a la mucosa normal (Figura 5).

Fuente: Clínica Odontológica Univalle - La Paz, 2009 noviembre.

FIGURA 6

Fotografía intraoral (Caso 10): Observen en la mucosa labial inferior múltiples lesiones exofíticas, las cuales son confluentes y dan un aspecto de adoquín. El color es similar a la mucosa vecina (Figura 6).

Fuente: Clínica Odontológica Univalle - La Paz, 2009 noviembre.



FIGURA 7



Verrugas vulgares (Caso 12): Fotografía extraoral del tercio inferior; observe verrugas vulgares en la comisura labial derecha; son lesiones exofíticas, de base sésil y color similar a la semimucosa labial vecina (Figura 7).

Fuente: Clínica Odontológica Univalle - La Paz, 2009 noviembre.

FIGURA 8

Apariencia clínica de Verrugas infectivas (Caso 12): Localizadas en la comisura labial derecha, se extienden en la semimucosa labial; son pigmentadas y de aspecto papilar. Nótese otra lesión, única, redondeada, aplanada y que hace relieve en la mucosa labial (flecha) (Figura 8).

Fuente: Clínica Odontológica Univalle - La Paz, 2009 noviembre.



FIGURA 9



Aspecto clínico de verrugas infectivas (Caso 12): En la cara dorsal (tercio anterior) y borde lateral derecho de la lengua. Ambas lesiones son redondeadas, aplanadas, de superficie lisa y de color similar a la mucosa vecina (Figura 9).

Fuente: Clínica Odontológica Univalle - La Paz, 2009 noviembre.

FIGURA 10

Fotografía del borde lateral de la lengua (Caso 12): La lesión es redondeada, aplanada, bien definida y de color rosado (flecha). La otra lesión presenta claramente un aspecto exofítico y aplanado (cabeza de flecha). (Figura 10).

Fuente: Clínica Odontológica Univalle - La Paz, 2009 noviembre.



FIGURA 11



Fotografía del dorso de la mano (Caso15): Observe dos verrugas planas cutáneas (Flechas). Nótese la similitud en forma y superficie de estas lesiones, con las identificadas en la mucosa labial, dorso y borde lateral de la lengua (Figura 11).

Fuente: Clínica Odontológica Univalle - La Paz, 2009 noviembre.

DISCUSIÓN

Hasta la fecha se conoce poco acerca del aspecto clínico de los Papilomas orales; la importancia de conocer su aspecto clínico permitirá identificar dichas lesiones en nuestros pacientes y evitar su contagio. Actualmente, existen varias lesiones provocadas por la infección del VPH en la mucosa

bucal, lo cual nos motiva a realizar un análisis clínico detallado de dichas lesiones.

Pese a que el diagnóstico de los Papilomas orales fue basado solamente en las características clínicas de la lesión, nosotros nos apoyamos en otros estudios clínicos realizados por otros investigado-

res y en la literatura existente. Se realizó solamente un análisis clínico, debido a la negativa de los pacientes a realizarse una toma de biopsia para hacer un estudio histopatológico. Además, para llegar a un diagnóstico preciso e identificar el tipo de VPH, es necesario un estudio de PCR (Reacción de cadena polimerasa), técnica muy precisa pero muy costosa.

Cawson indica que son Papiloma orales: el Papiloma escamoso oral, la Hiperplasia epitelial focal y las Verrugas infectivas. Nuestro estudio se apoya en esta clasificación y muestra el aspecto clínico detallado de cada una de estas lesiones en la mucosa oral, llegándose a evidenciar las siguientes características clínicas:

- Papiloma escamoso oral: Clínicamente las lesiones eran de crecimiento exofítico, únicos, con una superficie similar a una coliflor o papilar, de consistencia blanda a firme, con base pediculada y sésil, de color similar a la mucosa vecina (excepto un caso blanquecino). Las localizaciones fueron paladar blando, borde lateral de lengua, mucosa retrocomisural y comisura labial; tales hallazgos clínicos coinciden con estudios realizados por otros investigadores (1-7-10-11-12-13-27).
- Verrugas infectivas: Fueron múltiples, de forma papilomatosa y de base sésil; las lesiones localizadas en lengua fueron redondeadas, ligeramente elevadas y de color similar a la mucosa normal; tales hallazgos clínicos coinciden con estudios realizados por otros investigadores (11-14). Esta lesión es muy frecuente en la piel, es muy contagiosa y puede diseminarse fácilmente entre los miembros de la familia que conviven juntos. En nuestro estudio, la paciente presentaba verrugas planas en la mano y su hijo de 4 años presentaba similares lesiones en la mucosa oral. El diagnóstico definitivo de verruga oral debe corresponder a una lesión con características clínicas e histológicas de una verruga cutánea y ser confirmado con un estudio de PCR, donde se identifique la presencia del tipo de VPH que provoca verrugas en la piel.
- Hiperplasia Epitelial focal: En nuestros pacientes, fueron lesiones múltiples, de color rosado y

localizadas en la mucosa labial. Clínicamente, las lesiones eran de crecimiento exofítico, redondeadas, de superficie lisa, frecuentemente agrupadas y, en un caso, eran tan confluentes que producían placas elevadas con aspecto de adoquín. Es una enfermedad contagiosa; en nuestro estudio tres pacientes indicaron que las lesiones se iniciaron cuando se encontraban encuartelados y probablemente se infectaron del VPH durante su estadía.

En muchos estudios, se ha mostrado que la malnutrición, la mala higiene y condiciones sociales se asocian a esta enfermedad (32). Nuestro estudio coincide con lo descrito en la literatura y con otros estudios (10-18-23-24-28-29-30-31-32).

El papiloma displásico fue diagnosticado en 129 pacientes, todos ubicados a nivel del frenillo labial superior; dicha lesión es considerada una alteración del desarrollo y no tiene una etiología viral, por lo que el hallazgo clínico de dichas lesiones no debe ser confundido con los Papilomas orales.

El estudiante y profesional Odontólogo debe reconocer e identificar estas lesiones en la mucosa oral para evitar contagiarse o diseminar la infección, debido a que el virus penetra al nuevo hospedero a través de microinjurias que pueden ser provocadas durante procedimientos odontológicos de rutina como, por ejemplo, retirar una torunda de algodón sin humedecer la mucosa vecina. Además, una esterilización inadecuada de materiales odontológicos utilizados en pacientes con Papilomas orales podría poner en riesgo de contagio a otros pacientes.

CONCLUSIÓN

Los Papilomas orales son lesiones benignas provocados por la infección del VPH; clínicamente, dichas lesiones son de crecimiento exofítico, únicas o múltiples, de base sésil o pediculada, de superficie papilar o lisa, de color rosado o blanco, asintomáticas y localizadas en la mucosa bucal.

Habría que sospechar de infección por VPH en la mucosa oral, cuando al examen clínico se identifican Papilomas orales que clínicamente se pueden presentar como Papiloma escamoso oral, Hiperplasia epitelial focal y Verrugas infectivas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cawson RA, Odell EW. Medicina y Patología Oral. 8va Ed. Edit Elsevier London (2009)
2. Lobos N, Patología de la Mucosa Oral. 1ra Ed. Edit Mediterráneo. Chile (1995)
3. Scully C, Bagan J, Recent advances in Oral Oncology, Oral Oncology Oral Oncology 43, 107– 115 (2007)
4. Balsdon MJ, Herane.MI. Verruga Genital en infección por Papiloma Virus Humano. Bol. Hosp. San Juan de Dios. 42 (2): 64 - 71 (1995)
5. Okada MMK, Goncalves MAG, Giraldo PC. Epidemiología e Patogenese do Papilomavirus humano (HPV). In: I Consenso Brasileiro de HPV, nº 1, Sao Paulo: BG Editora; 1, p. 01 - 06 (2000)
6. Kumer V, Abbas AK, Fausto N, Robbins & Cotran - Pathology basis of disease. 7th ed, Elsevier, Rio de Janeiro, 357-432 (2005)
7. Sapp J, Eversole L, Wysocki G, Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea. 2da Ed. Edit Elsevier España (2005)
8. Castro TP, Bussoloti Filho I: Prevalence of human papillomavirus (HPV) in oral cavity and oropharynx. Braz J Otorhinolaryngol, 72 (2): 272 - 82 (2006)
9. Scully C, Prime S, Maitland N. Papillomaviruses: their possible role in oral disease. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 60: 166-74 (1985)
10. Chang F, Syrjanen S, Kellokoski J, Syrjanen K. Human papillomavirus (HPV) infections and their associations with oral disease. J Oral Pathol Med; 20: 305-17 (1991)
11. Syrjanen S. Cavidade oral e trato respiratorio superior: diagnóstico e tratamento. In: Gross GE; Barrasso R. Infeccao por papilomavirus humano: Atlas clínico de HPV, 2º Edicao. Porto Alegre: Editora Artes Médicas Sul Ltda; 12: 399-409 (1999)
12. Abbey LM, Page DG, Sawyer DR. The clinical and histopathologic features of a series of 464 oral squamous cell papillomas. Oral Surg Oral Med Oral Pathol; 49, 419-428 (1980)
13. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral & maxillofacial pathology. 2nd ed, Guanabara Koogan ed, Rio de Janeiro, 304-305 (2004)
14. Nassif Filho AC, Boros LF, Junior JB. Inficcao da cavidade oral pelo papilomavírus humano. In Campos CA e Costa HO. In: Tratado de otorrinolaringologia (SBORL), 1ª edicao, Sao Paulo: Ed Roca, 3 (34): 314-16 (2003)
15. Shafer W, et al, Tratado de Patología Bucal . 4ta Ed. Edit Interamericana (2001)
16. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral & maxillofacial pathology. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 320 (2003)

17. Jablonska S, Majewski S. Demonstration of HPV 24 in long-standing Heck's disease with malignant transformation. *Eur J Dermatol*. 10: 235-236 (2000)
18. Alsadat M, Shoryabi A, Adhami S, Mehrabizadeh H. Extensive Focal Epithelial Hyperplasia, *Arch Iran Med*; 13 (1): 48-52 (2010)
19. Ledesma-Montes C, Vega-Memije E, Garcés-Ortíz M, Cardiel-Nieves M, Juárez-Luna C. Multifocal epithelial hyperplasia. Report of nine cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*; 10: 394 - 401 (2005)
20. Gonzalez LBS, Gonzalez HL, Bobadilla DA. Prevalencia de patologia buccaly de estructuras relacionadas en pacientes geriatricos de la region I del Estado de México. *Revista ADM*; 52: 129 - 137 (1995)
21. Archard HO, Heck JW, Standly HR, Gallup NM. Focal epithelial hyperplasia: an unusual oral mucosal lesion found in Indian children. *Oral Surg*; 20: 201 - 12 (1965)
22. Hernandez-Jaurequi P, Eriksson A, Perez RT et al. Human papillomavirus type 13 DNA in focal epithelial hyperplasia among Mexicans. *Arch Virol*; 93: 131 - 7 (1987)
23. Garlick JA, Calderon S, Buchner A, Mitrani-Rosenbaum S. Detection of human papillomavirus in focal epithelial hyperplasia. *J Oral Pathol Med*; 18: 172 - 7 (1989)
24. Henke R-P, Guerin-Reverchon I, Milde-Langosch K, Stromme-Koppang H, Loning T. In situ detection of human papillomavirus Types 13 and 32 in focal epithelial hyperplasia of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med*; 18: 419 - 21 (1989)
25. Herrero R, Castellangue X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P. Human papillomavirus and oral cancer Multicenter Study. *J Natl Cancer Int*; 95(23): 1772-83 (2003)
26. Grinspan D. Enfermedades de la boca. Editorial Mundi pag.109-112
27. Carneiro T, Marinho S, Verli F, Mesquita A, Lima N, Miranda J. Oral squamous papilloma: clinical, histologic and immunohistochemical analyses. *Journal of Oral Science*, Vol. 51, No. 3, 367 - 372 (2009)
28. Michael EJ, Husain S, Zalar G, Nuevo G. Focal epithelial hyperplasia in an Ecuadorian girl. *Cutis*; 64: 395 - 396 (1999)
29. Borborema-Santos CM, Castro MM, Santos PJ, Talhari S, Astolfi-Filho S. Oral focal epithelial hyperplasia: report of five cases. *Braz Dent J*; 17: 79 - 82 (2006)
30. Moussavi S. Focal epithelial hyperplasia: report of two cases and review of literature. *J Am Dent Assoc*; 113: 900 - 902 (1986)
31. Namazi MR. Heck's disease. *Ann Saudi Med* 27: 222; (2007)
32. Clausen FP. Geographical aspects of oral focal epithelial hyperplasia. *Phat-Microbio*; 39: 204 - 213 (1975)