

## Características clínicas, etiológicas e histopatológicas da hiperplasia epitelial focal (doença de Heck): revisão de literatura

*Clinical, etiological and histopathological characteristics of focal epithelial hyperplasia (Heck's disease): literature review*

Ricardo Anderson de Oliveira Vasconcelos<sup>1</sup>

Suely Cristina Aragão Veras dos Santos<sup>2</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Este trabalho tem como propósito fornecer uma análise abrangente das características clínicas, etiológicas e histopatológicas da hiperplasia epitelial focal, além de abordar métodos de diagnóstico e opções de tratamento. **Materiais e métodos:** Foi realizada uma busca por artigos científicos publicados no período de 2013 a 2023, utilizando as bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), US National Library of Medicine (PubMed) e ScienceDirect. Foram coletados artigos em inglês e português, empregando as seguintes palavras-chave: "hiperplasia epitelial focal", "doença de Heck", "hiperplasia epitelial multifocal", "focal epithelial hyperplasia", "Heck's disease," e "multifocal epithelial hyperplasia". **Conclusão:** A hiperplasia epitelial focal, também chamada de doença de Heck, é uma rara lesão benigna na mucosa oral associada à infecção pelo papilomavírus humano (HPV). Sua natureza assintomática destaca a necessidade de vigilância para diagnóstico precoce. Uma compreensão abrangente das características clínicas, etiológicas e das opções de tratamento é essencial para um manejo eficaz dessa condição.

**Palavras-chave:** Hiperplasia epitelial focal; Doença de Heck; Hiperplasia epitelial multifocal.

<http://dx.doi.org/10.5335/rfo.v28i1.15426>

<sup>1</sup>Graduado em Odontologia pela Faculdade Paulo Picanço (FACPP). Fortaleza, Ceará, Brasil. Pós-graduando em Estomatopatologia, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Piracicaba, SP, Brasil.

<sup>2</sup>Graduada em Odontologia pela Faculdade Paulo Picanço (FACPP). Fortaleza, Ceará, Brasil. Pós-graduanda em Estomatopatologia pelo Programa de Ciências Odontológicas, Centro Universitário Christus (Unichristus), Fortaleza, Ceará, Brasil.

# Introdução

O Vírus do Papiloma Humano (HPV) emerge como uma das formas virais mais antigas, com uma história que remonta a mais de 330 milhões de anos. Ao longo desse prolongado período evolutivo, o papilomavírus humano aprimorou a notável habilidade de sequestrar os sistemas celulares e imunológicos humanos, realizando sua replicação de maneira discreta e permanecendo inativos, assim, passando despercebidos pelos mecanismos de defesa do organismo<sup>1</sup>.

O HPV é um vírus de DNA de cadeia dupla envelopado, pertencente à família *Papillomaviridae*. Ele possui a capacidade de infectar uma variedade de animais, incluindo aves, répteis e mamíferos. Em seres humanos, esse vírus desempenha um papel significativo na patogênese de diversas lesões na pele e mucosas, sendo responsável por importantes infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) e representando um desafio de saúde pública<sup>123</sup>.

A infecção da mucosa oral pelo HPV está predominantemente associada ao sexo oral ou comportamento sexual de alto risco. No entanto, é crucial ressaltar que outros meios de transmissão também são possíveis, incluindo a contaminação por instrumentos médicos infectados. Além disso, a transmissão vertical de mãe para filho, a autoinoculação e a transmissão por contato íntimo prolongado representam vias adicionais de propagação desse vírus<sup>124</sup>.

Estudos sistemáticos sobre infecções orais por HPV e seus desdobramentos ainda são escassos<sup>1</sup>. No entanto, é conhecido que o HPV causa uma ampla gama de doenças, desde lesões benignas até tumores invasivos<sup>3</sup>. Entre as manifestações clínicas benignas mais conhecidas estão o papiloma escamoso, condiloma acuminado, hiperplasia epitelial focal e outras formas menos comuns, refletindo a diversidade nas apresentações clínicas associadas a esse vírus<sup>5</sup>.

A hiperplasia epitelial focal (HEF), também conhecida como doença de Heck ou hiperplasia epitelial multifocal, é uma proliferação de epitélio rara e benigna da mucosa oral induzida pela infecção com o papilomavírus humano, notadamente os tipos 13 e 32, podendo ocorrer de forma concomitante<sup>6</sup>. Outros fatores de risco para a condição englobam a negligência da higiene bucal, condição socioeconômica desfavorável, deficiência ambiental e nutricional, além de pacientes imunocomprometidos, especialmente aqueles em tratamento antirretroviral para o HIV<sup>7</sup>.

Este trabalho propõe realizar uma revisão narrativa e oferecer uma análise abrangente das características clínicas, etiológicas e histopatológicas da hiperplasia epitelial focal. Simultaneamente, busca explorar de maneira aprofundada os métodos de diagnóstico disponíveis, bem como as diversas opções de tratamento associadas a essa condição. O objetivo é fornecer uma visão integrada e atualizada, contribuindo para uma compreensão mais sólida e informada desta patologia.

## Materiais e métodos

Este trabalho apresenta uma revisão narrativa da literatura, que se caracteriza como uma pesquisa científica. Seu objetivo principal é explorar tópicos consolidados e novas perspectivas relacionadas ao tema em questão. Além disso, visa compilar o conhecimento existente sobre o assunto específico, sintetizando e resumindo várias publicações científicas relevantes<sup>8</sup>.

Além da seleção do tema, procedeu-se com uma busca abrangente de artigos científicos em português e inglês, acessados por meio das bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), US National Library of Medicine (Pubmed) e ScienceDirect. A pesquisa abrangeu o período de 2013 a 2023. Foram coletados artigos em inglês e português utilizando as palavras-chave "hiperplasia epitelial focal", "hiperplasia epitelial multifocal", "doença de Heck", "focal epithelial hyperplasia", "multifocal epithelial hyperplasia" e "Heck's disease".

Foram aplicados critérios de inclusão específicos para a seleção dos artigos. Foram considerados elegíveis aqueles publicados em português e inglês, dentro do intervalo de datas estipulado. Além disso, somente foram considerados artigos que estivessem publicados e indexados nas plataformas de pesquisa mencionadas. Dentre os tipos de artigos aceitos, incluíram-se revisões de literatura narrativas, integrativas e sistemáticas, relatos de caso e meta-análises relacionados ao tema em estudo.

Por outro lado, foi estabelecido critérios de exclusão para garantir a qualidade e relevância da pesquisa. Foram excluídos anais de congressos, resenhas, dissertações, trabalhos de conclusão de curso e monografias. Também foram descartados artigos que não se enquadravam na temática pesquisada ou que estavam fora do período delimitado. Além disso, artigos duplicados ou repetidos em diferentes bases de dados também foram excluídos do escopo da pesquisa.

## Resultados

Inicialmente foram encontrados e analisados 217 documentos, foram identificados 38 artigos duplicados. Após a leitura e análise dos títulos e resumos dos demais artigos, outros 107 foram excluídos. Desse modo, 72 documentos foram lidos na íntegra e, conforme os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, apenas 23 foram selecionados para composição desta revisão de literatura. A Figura 1 exibe o fluxograma de busca dos artigos nas bases de dados citadas.

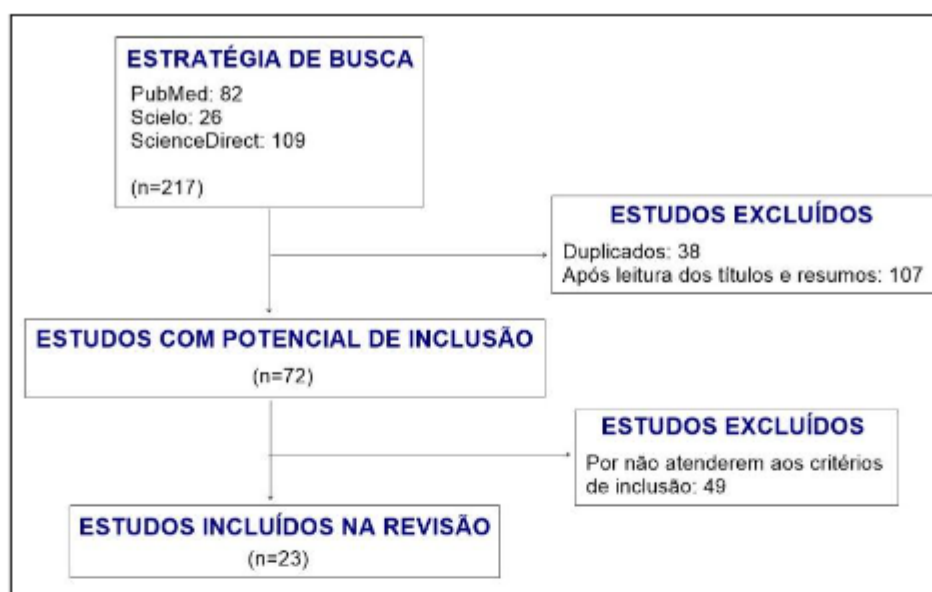


Figura 1 - Fluxograma de busca dos artigos nas bases de dados para composição da revisão.

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

## Discussão

### Etiopatogenia

A origem da hiperplasia epitelial focal (HEF) está intrinsecamente ligada ao HPV, com destaque para os subtipos 13 e 32<sup>12</sup>. Na literatura, já foram descritas infecções ou coinfeções com outros tipos de HPV, como 11, 16, 18, 31 e 39<sup>6</sup>. A confirmação da presença viral como um elemento central na patogênese desta condição é fortalecida por meio de exames microscópicos, microscópicos eletrônicos e imunofluorescentes<sup>9</sup>.

A doença de Heck demonstra uma propensão a afetar vários membros de uma mesma família, sugerindo que essa tendência familiar pode ser influenciada tanto pela suscetibilidade genética quanto pela possível transmissão do HPV entre os familiares. A associação entre os alelos do antígeno linfocítico humano HLA-DR4 (DRB1\* 0404) e HEF oferece uma possível explicação para a predisposição genética ao desenvolvimento dessa condição<sup>7,10</sup>.

Diversos estudos apontam que indivíduos com status socioeconômico baixo, que vivem em condições lotadas e têm práticas inadequadas de higiene bucal, apresentam maior suscetibilidade à HEF<sup>3,7,11</sup>. Além disso, a desnutrição e a infecção pelo HIV são identificadas como fatores de risco adicionais, especialmente para pacientes imunocomprometidos, incluindo aqueles em tratamento antirretroviral<sup>10,11</sup>. Esses elementos ressaltam a complexidade multifatorial da HEF, envolvendo aspectos genéticos, ambientais e de saúde.

### Características clínicas

A hiperplasia epitelial focal é caracterizada clinicamente como uma lesão benigna e rara, podendo se manifestar na forma de pápulas ou pólipos. Essas lesões podem apresentar-se com

implantação sésil ou pediculada, possuindo um formato plano, arredondado ou oval, e exibindo predominantemente um aspecto liso<sup>7,10,12,13</sup>. Ela pode ocorrer tanto de maneira isolada quanto em múltiplas lesões. Nesse contexto, opta-se pelo uso do termo "hiperplasia epitelial multifocal", pois, em geral, os pacientes apresentam múltiplas lesões<sup>14</sup>.

Normalmente, as lesões são assintomáticas, e seus tamanhos podem variar de 0,1 a 1 cm de diâmetro. Embora qualquer área da mucosa oral possa ser afetada, os sítios mais frequentemente afetados no envolvimento da hiperplasia epitelial focal incluem a mucosa labial, lingual e jugal<sup>13</sup>, conforme a Figura 2. É importante destacar que lesões no palato, assoalho e orofaringe também podem ocorrer, embora com uma incidência menor<sup>7,13</sup>.

As pesquisas disponíveis na literatura indicam que a HEF é mais comum em crianças, jovens e adolescentes, embora adultos também possam desenvolver essa condição<sup>6,7,10</sup>. Quanto ao gênero, vários estudos indicaram uma leve predileção por mulheres<sup>13,15</sup>. É importante notar que essa lesão pode regredir espontaneamente ao longo do tempo, sem a necessidade de intervenção, mas também pode persistir clinicamente por vários anos<sup>13</sup>.



Figura 2 - Aspectos clínicos da hiperplasia epitelial multifocal em mucosa jugal esquerda.

Fonte: Arquivo pessoal (2023).

### **Características histopatológicas**

A HEF é histopatologicamente caracterizada por modificações no tecido epitelial, manifestando-se por uma notável acantose na superfície, resultando em cristas epiteliais mais largas, confluentes e, por vezes, com formato de clava ou "taco de golfe". Queratinócitos superficiais podem apresentar coilocitoses, semelhantes às observadas em outras infecções pelo HPV<sup>16</sup>.

O aumento da espessura do epitélio é acompanhado por projeções epiteliais anastomosadas, células mitosoides, grandes e arredondadas, com corpos cromáticos intranucleares semelhantes a células mitóticas, podem estar presentes na HEF<sup>16</sup>. A análise também revela partículas virais no núcleo e citoplasma, com a presença de HPV confirmada por técnicas como

hibridização *in situ* (ISH) de DNA, imuno-histoquímica<sup>17</sup> e reação em cadeia da polimerase (PCR)<sup>16,18</sup>.

Essas características morfológicas são fundamentais para distinguir a HEF de outras lesões papilomatosas<sup>16,17,18</sup>, ressaltando sua ligação com a infecção pelo HPV e sua morfologia única em comparação a outras condições semelhantes.

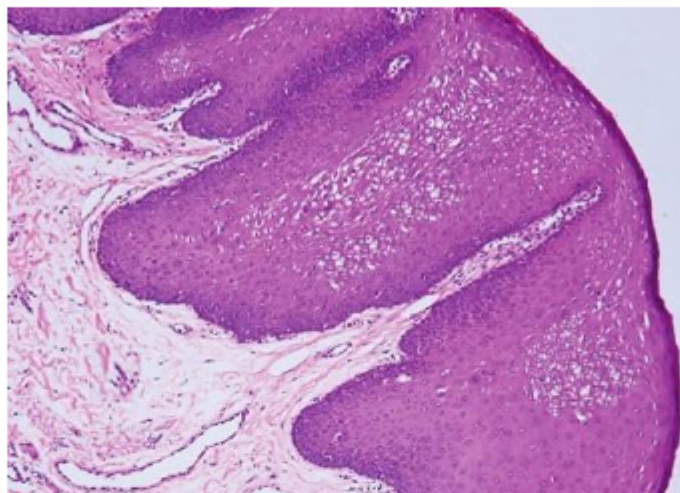


Figura 3 - Acentuada acantose do epitélio com cristas epiteliais amplas e alongadas.

Fonte: Arquivo pessoal (2023).

### Diagnóstico

O diagnóstico da doença de Heck é comumente realizado por meio de manobras semiotécnicas, incluindo a inspeção e palpação das lesões, juntamente com a realização de uma biópsia<sup>19</sup>. Nesse contexto, a biópsia desempenha um papel crucial, permitindo a visualização das características histopatológicas das lesões, proporcionando uma base sólida para uma avaliação mais precisa, conclusiva, abrangente, eficaz e detalhada dessa lesão<sup>14,15,19</sup>.

O diagnóstico diferencial da HEF é crucial devido à semelhança clínica com diversas condições. Entre essas, destacam-se o condiloma acuminado, carcinoma verrucoso, papiloma escamoso, xantoma verruciforme, mucocelo, hiperplasia fibrosa inflamatória, hiperplasia inflamatória papilar, doença de Cowden<sup>9,10,19,20</sup>. O conhecimento do clínico é fundamental para realizar uma diferenciação eficaz entre essas condições, sendo essencial para um diagnóstico preciso.

Em casos mais desafiadores, onde o diagnóstico diferencial é complexo, técnicas avançadas, como análise de PCR para determinar os subtipos específicos do vírus, desempenham um papel crucial. A determinação do tipo específico de HPV é cuidadosamente realizado utilizando técnicas de biologia molecular, tais como hibridização *in situ*<sup>17</sup> ou reação em cadeia da polimerase<sup>16,18</sup>, proporcionando uma abordagem abrangente no diagnóstico e caracterização da infecção.



## Tratamento

Diante da significativa prevalência da doença de Heck em crianças, após uma revisão detalhada de inúmeros casos relacionados às opções de tratamento para esse público específico, a abordagem preferencial é a adoção de uma postura de monitoramento atento. Nesse contexto pediátrico, essa estratégia é respaldada pela tendência natural de resolução espontânea da condição, eliminando a necessidade de submeter as crianças a intervenções terapêuticas e medicamentos mais agressivos<sup>7,13</sup>.

Em adultos, dada a natureza comum da lesão que geralmente é assintomática e apresenta tendência à regressão espontânea, também se torna dispensável a adoção de abordagens terapêuticas ativas<sup>13,21</sup>. O acompanhamento regular do paciente é suficiente para monitorar a evolução do quadro. No entanto, outras estratégias conservadoras podem ser consideradas, como a administração de suplementos vitamínicos, o uso de agentes ceratinolíticos tópicos, a aplicação de tretinoína oral e a utilização de interferon beta<sup>7,13,22,23</sup>.

Opções terapêuticas mais assertivas podem ser consideradas, especialmente diante de lesões com impacto estético desfavorável e em situações em que o tratamento conservador não alcança resultados satisfatórios<sup>13</sup>. Procedimentos como a excisão cirúrgica convencional ou empregando diversas fontes de energia, além de métodos de ablação a laser de CO<sub>2</sub> e eletrocauterização, têm sido adotados com sucesso, registrando elevadas taxas de eficácia<sup>7,13,19,23,24</sup>.

## Conclusão

Embora a hiperplasia epitelial focal seja uma lesão benigna e, geralmente, assintomática, a necessidade de uma compreensão abrangente das características clínicas, etiológicas e das opções de tratamento é destacada. Esse conhecimento é essencial para possibilitar o manejo correto da patologia, permitindo uma abordagem eficaz, mesmo em casos nos quais a manifestação é sutil ou ausente de sintomas clínicos evidentes. O diagnóstico precoce e o entendimento profundo desses aspectos contribuem para estratégias terapêuticas mais informadas e, conseqüentemente, melhores resultados no tratamento da HEF.

## Abstract

*Objective: The purpose of this study is to provide a comprehensive analysis of the clinical, etiological, and histopathological characteristics of focal epithelial hyperplasia, as well as to address diagnostic methods and treatment options. Materials and methods: A search for scientific articles published from 2013 to 2023 was conducted using the Scientific Electronic Library Online (SciELO), US National Library of Medicine (PubMed) and ScienceDirect databases. Articles were collected in English and Portuguese, using the following keywords: "focal epithelial hyperplasia", "Heck's disease", "multifocal epithelial hyperplasia", "focal epithelial hyperplasia", "Heck's disease," and "multifocal epithelial hyperplasia". Conclusion: Focal epithelial*

*hyperplasia, also called Heck's disease, is a rare benign lesion in the oral mucosa associated with human papillomavirus (HPV) infection. Its asymptomatic nature highlights the need for vigilance for early diagnosis. A comprehensive understanding of the clinical, etiological, and treatment features is essential for effective management of this condition.*

*Keywords: Focal epithelial hyperplasia; Heck's disease; Multifocal epithelial hyperplasia.*

## Referências

1. Syrjänen S. Oral manifestations of human papillomavirus infections. *European Journal of Oral Sciences*. 2018 Sep 3;126(S1):49–66.
2. Orrù G, Mameli A, Demontis C, Rossi P, Ratto D, Occhinegro A, et al. Oral human papilloma virus infection: an overview of clinical-laboratory diagnosis and treatment. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* [Internet]. 2019 Sep 1;23(18):8148–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31599444>.
3. Nalli G, Mastrotta P, María Gabriela García, Tatti S, Verdú S. Detection of Oral Human Papillomavirus (HPV) and its Clinical Importance. *DOAJ (DOAJ: Directory of Open Access Journals)* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Dec 5];23(1):51–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8918636>.
4. Wierzbicka M, Klusmann JP, San Giorgi MR, Wuerdemann N, Dikkers FG. Oral and laryngeal HPV infection: Incidence, prevalence and risk factors, with special regard to concurrent infection in head, neck and genitals. *Vaccine*. 2021 Apr;39(17):2344–50.
5. 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*. 2023 Feb 8;15(4):1096.
6. Bendtsen SK, Jakobsen KK, Carlander ALF, Grønhøj C, von Buchwald C. Focal Epithelial Hyperplasia. *Viruses*. 2021 Aug 2;13(8):1529.
7. Sreebala N, LNU B, Sindgi F. Laser Excision of Focal Epithelial Hyperplasia (Heck's Disease): A Rare Case Report. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2018;11(6):526–8.
8. Rother ET. Systematic literature review X narrative review. *Acta Paulista de Enfermagem* [Internet]. 2007 Jun;20(2):v–vi. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-21002007000200001&script=sci\\_arttext&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-21002007000200001&script=sci_arttext&lng=en)
9. Guledgud M, Patil K, Sanjay C, Penumatsa B. Oral multifocal epithelial hyperplasia: An unusual entity. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*. 2019;9(4):253.
10. Javad Sarabadani, Nasim Chiniforush, Yasaman Yazdandoust. Diode Laser Excision of Focal Epithelial Hyperplasia (Heck's Disease): A Case Report. 2022 Feb 10;13(1):e6–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9131295>.
11. 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 reports* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2023 Dec 6];42:52–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38053542>.
12. Sethi S, Ali A, Ju X, Antonsson A, Logan R, Jamieson L. An update on Heck's disease—a systematic review. *Journal of Public Health*. 2021 Jan 27.
13. Sethi S, Ali A, Ju X, Antonsson A, Logan R, Jamieson L. An update on Heck's disease—a systematic review. *Journal of Public Health*. 2021 Jan 27.
14. Hall C, McCullough M, Angel C, Manton D. Multifocal epithelial hyperplasia: a case report of a family of Somalian descent living in Australia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2020 Apr 15];109(1):e20–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S107921040900674X>.
15. Liu N, Li Y, Zhou Y, Zeng X. Focal epithelial hyperplasia (Heck's disease) in two Chinese females. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2012 Aug;41(8):1001–4.



16. Sujita Khanal, Cole ET, Joh J, Ghim S, A. Bennett Jenson, N. Shesh, et al. Human papillomavirus detection in histologic samples of multifocal epithelial hyperplasia: a novel demographic presentation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology*. 2015 Dec 1;120(6):733–43.
17. Piña AR., Fonseca FP., Pontes FS.-C., Pontes H.-R., Pires FR., Mosqueda-Taylor A, et al. Benign epithelial oral lesions - association with human papillomavirus. *Medicina Oral, Patologia Oral Y Cirugia Bucal* [Internet]. 2019 May 1;24(3):e290–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31011139>.
18. Brehm MA, Gordon K, Firan M, Rady P, Agim N. Case Report of Focal Epithelial Hyperplasia (Heck's Disease) with Polymerase Chain Reaction Detection of Human Papillomavirus 13. *Pediatric Dermatology*. 2016 Apr 13;33(3):e224–5.
19. Galanakis A. Focal epithelial hyperplasia in a human immuno-deficiency virus patient treated with laser surgery. *World Journal of Clinical Cases*. 2014;2(7):293.
20. Dos santos RF, Marinho SA, Agripino GG, De oliveira JFCD, De carvalho SHG, De santana sarmento DJ. Focal Epithelial Hyperplasia: A Case Report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2023 Dec 6];120(2):e80.
21. Tian X, Li Z, Dan H, Zeng X, Chen Q, Wang J. Photodynamic therapy in focal epithelial hyperplasia. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2023 Dec 7];44:103757.
22. Barroso AIR, Bandeira LEC, Varejão LC, Neto GDOP, Carvalho HMP, De Sá JL. Hiperplasia Epitelial Focal / Focal epithelial hyperplasia. *Brazilian Journal of Development*. 2021 Dec 29;7(12):115595–602.
23. Pila PR, Pila PM, Pila PR. Focal Epithelial Hyperplasia: A Case Report. *Medisur*. 2014;12(1):100-105. 2014 Dec 7;12;(2):94-101.
24. Rodrigues Santana N, Nunes Nogueira Neto J, Leite Ribeiro P, Almeida Sarmento V, Carvalho Dantas JF. Hiperplasia epitelial focal. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*. 2022 May 5;21(1):138–41.

#### **Endereço para correspondência:**

Ricardo Anderson de Oliveira Vasconcelos  
 Faculdade Paulo Picanço (FACPP) – Departamento de Patologia Oral  
 Endereço: Rua Joaquim Sá, 900, Dionísio Torres, Fortaleza, Ceará, Brasil. CEP: 60135-218.  
 Telefone: +55 (85) 99861-9484.  
 E-mail: [vasconcelos.rao@gmail.com](mailto:vasconcelos.rao@gmail.com)

*Recebido em: 07/12/2023. Aceito: 14/12/2023.*