

Enfermedad de Heck: Caso atípico en un adolescente sano originario de Ecuador

Heck's disease: Atypical case in a healthy adolescent from Ecuador

Cristopher Buele¹, Christian Campoverde^{2,3} y María de Lourdes Rodríguez^{4,5}

¹Programa de Postgrado de Endodoncia, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

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

³Servicio de Pediatría, Infectología Pediátrica, Hospital Santa Inés. Cuenca, Ecuador.

⁴Cátedra de Microbiología Oral y Clínica de Diagnóstico, Prevención, Urgencias, Facultad de Odontología, Universidad de Cuenca. Cuenca, Ecuador.

⁵Grupo de Investigación en Rehabilitación Oral (GIRO), Facultad de Odontología, Universidad de Cuenca. Cuenca, Ecuador.

No hubo fuentes de financiamiento de ninguna entidad.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Los autores han obtenido el consentimiento informado de los padres (tutores) autorizando la publicación de imágenes y/o información personal del paciente.

Recibido: 17 de agosto de 2024 / Aceptado: 4 de marzo de 2025

Resumen

La enfermedad de Heck, o hiperplasia epitelial focal o multifocal, es una patología oral benigna con prevalencia variable según la región geográfica y grupo étnico; su etiología es multifactorial, principalmente asociada a los genotipos 13 y 32 del virus papiloma humano. En los últimos diez años se han documentado casos esporádicos con presencia de genotipos no clásicos y de alto riesgo oncogénico. Se comunica un caso atípico de enfermedad de Heck positivo para tres genotipos (56, 61, 74) no convencionales y con diferente comportamiento biológico en un adolescente sano originario de Ecuador. Los criterios clínicos e histológicos son claves en el diagnóstico definitivo de esta entidad.

Palabras clave: Enfermedad de Heck; virus papiloma humano; VPH; genotipo; Ecuador.

Abstract

Heck's disease, or focal or multifocal epithelial hyperplasia, is a benign oral pathology with variable prevalence according to geographic region and ethnic group; its etiology is multifactorial, mainly associated with genotypes 13 and 32 of human papilloma virus. In the last ten years, sporadic cases have been documented with the presence of non-classical genotypes and high oncogenic risk. An atypical case of Heck's disease positive for three non-conventional genotypes (56, 61, 74) and with different biological behavior in a healthy adolescent from Ecuador is reported. Clinical and histological criteria are key in the definitive diagnosis of this entity.

Keywords: Heck's disease; human papilloma virus; HPV infection; genotype; Ecuador.

Introducción

La enfermedad de Heck (EH), también conocida como hiperplasia epitelial focal (HEF) o multifocal (HEM), es una enfermedad oral, benigna y relativamente rara¹⁻³, de etiología multifactorial, clínica bimodal, con dos posibles patrones de presentación (papulonodular y papilomatosa), y prevalencia variable según la región geográfica, aunque más común en niños indígenas de las Américas⁴. Su etiología es principalmente asociada a la infección por los genotipos 13

y 32 del virus papiloma humano (VPH). Sin embargo, en los últimos años se ha informado un número creciente de casos de EH por genotipos de VPH distintos a los clásicos y de riesgo biológico cuestionable^{5,6}.

Si bien, el origen de la EH es viral, su expresión estaría condicionada por factores genéticos, raciales, sociales y de hábitos. Entre los factores sociales se destaca un bajo estrato socioeconómico, desnutrición y hacinamiento^{5,7,8}. Hábitos como compartir alimentos, utensilios de cocina e instrumentos de higiene oral favorecerían la transmisión de la enfermedad^{3,5,9}; específicamente el VPH-13 se diseminaría fácilmente a

Correspondencia a:

María de Lourdes Rodríguez Coyago.
maria.rodriguezc84@ucuenca.edu.ec.

través de la saliva⁵. Otros determinantes ambientales como una higiene oral deficiente e inmunodeficiencias adquiridas han mostrado asociación con HEF^{6,9}. A nivel genético/racial, la portación de un locus de antígeno leucocitario humano DR^{2,8-10}, e inmunodeficiencias primarias como el déficit de adenosina deaminasa que provoca inmunodeficiencia combinada severa, también se han vinculado con esta entidad⁵. Aún se desconoce si los genotipos virales no clásicos están involucrados en la génesis de EH, o solo se agregan a lesiones preexistentes.

Se presenta un caso atípico de EH positivo para tres genotipos de VPH con distinto riesgo oncogénico (alto: genotipo 56, moderado: genotipo 61, y bajo: genotipo 74), en un adolescente masculino con edad, género, procedencia y etnia no acorde a la epidemiología global de esta enfermedad^{8,11}.

Caso clínico

Adolescente masculino de 12 años, de etnia mestiza y procedente de una zona urbana de la provincia del Azuay

(Ecuador); sin antecedentes patológicos de relevancia, es derivado a consulta estomatológica por múltiples lesiones papulosas y vegetativas asintomáticas en la mucosa oral. El interrogatorio dirigido e indirecto (realizado a padres) informó historia familiar de infección oral por VPH en un primo hermano y hermano menor (9 años) con portación de lesiones similares en apariencia y distribución en la mucosa bucal de evolución imprecisa; madre y padre sin lesiones. El examen físico general no demostró signos de anormalidad. El examen físico intraoral evidenció lesiones papulosas planas y confluyentes, localizadas en el tercio comisural izquierdo del bermellón del labio inferior y tercio medio de la mucosa labial inferior con borramiento transitorio tras estiramiento del labio (Figura 1-A); lesiones verrugosas se identificaron en tercio medio de la mucosa yugal izquierda y derecha en relación directa con plano de oclusión (Figuras 1-B y 1-C).

Ante el dato familiar, se realizó un examen físico intraoral del hermano menor del paciente, encontrándose lesiones similares en aspecto (papulonodulares), distribuidas en la mucosa yugal, labial y borde de la lengua en forma asimétrica (Figuras 2-A y 2-B).

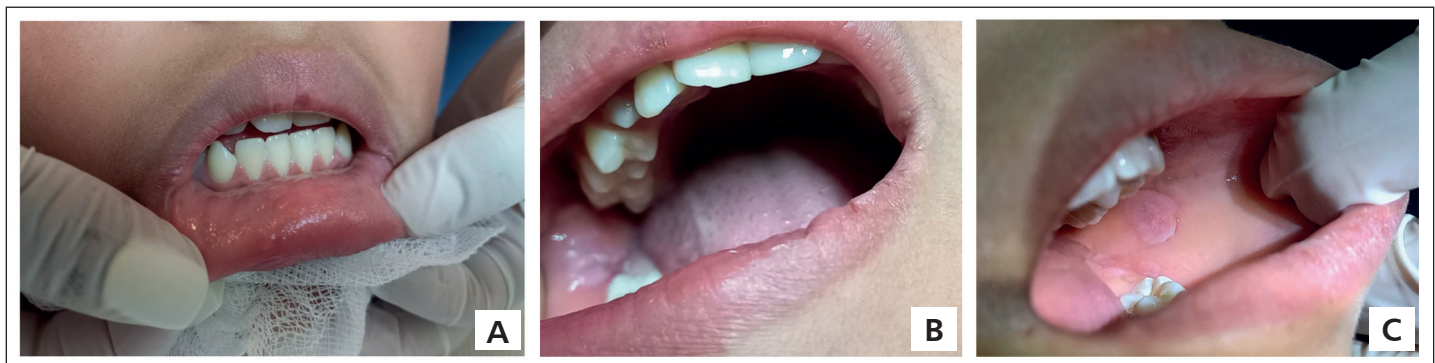


Figura 1. Lesiones orales del paciente caso: Presencia de pápulas planas en la cara mucosa del labio inferior a nivel de tercio medio (A), además de lesiones verrugosas de aproximadamente 2 y 1,5 cm de diámetro, que comprometen tercio medio de la mucosa yugal derecha e izquierda, respectivamente, en relación directa con plano de oclusión (B, C).

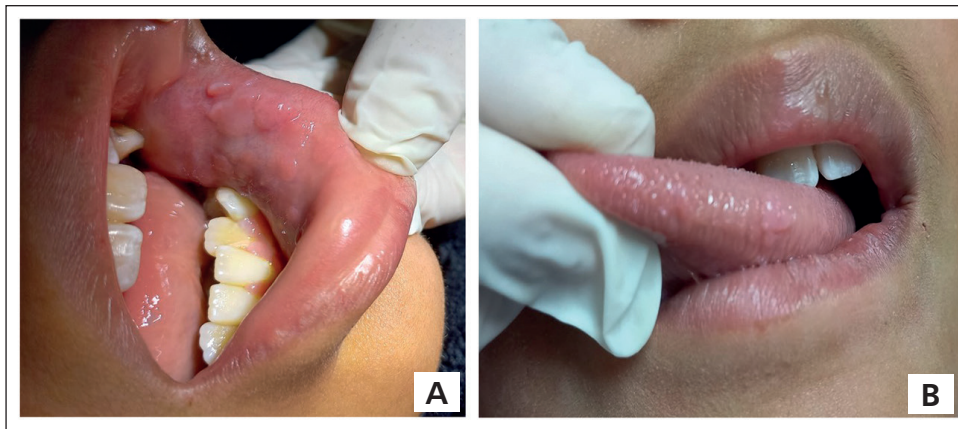


Figura 2. Lesiones orales del familiar directo de paciente caso. A: Presencia de múltiples pápulas planas y lesiones papulonodulares que comprometen cara mucosa del labio inferior en zona central y tercio comisural izquierdo; algunas pápulas planas aisladas comprometiéndolo línea de Klein y parte de bermellón inferior en su tercio comisural derecho. B: Presencia de varias lesiones papulares planas a nivel de borde izquierdo de la lengua en sus tercios anterior y medio.

Ante los datos obtenidos en la anamnesis y examen físico, se plantearon los siguientes diagnósticos diferenciales: HEM, papiloma escamoso múltiple, y condiloma acuminado. El análisis clínico nos llevó a priorizar el diagnóstico de HEM como primera hipótesis, dado el patrón familiar de las lesiones, y la presentación papulonodular dominante que afectaba, exclusivamente, la mucosa de revestimiento. Se realizó una biopsia excisional de la lesión verrugosa procedente de la mucosa yugal izquierda para su estudio histopatológico y genotipificación por el método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) más hibridación. Para este último paso se empleó la prueba *High+Low PapillomaStrip*, que permite en un solo ensayo, la detección cualitativa e individual de 37 genotipos (18 de bajo riesgo y 19 de medio y alto riesgo oncogénico) de VPH en muestras de ADN procedentes de frotis o biopsias.

El estudio anatomopatológico demostró, con tinción de hematoxilina y eosina (HE), un epitelio escamoso estratificado hiperplásico con hiperparaqueratosis, acantosis, papilomatosis (Figura 3-A) y degeneración

epitelial, con presencia de células vacuoladas grandes con hiper cromasia nuclear (coilocitos) (Figura 3-B y 3-C), y algunos cuerpos mitosoides (Figura 3-C); cuadro informado como una HEF. La genotipificación demostró positividad para los genotipos 56, 61 y 74 del VPH. Sin embargo, no se pudo descartar VPH-13 y 32, ya que el kit empleado en la genotipificación no contenía sondas para dichos genotipos. De hecho, el estudio molecular del hermano menor del paciente caso dio negativo para los genotipos evaluados con la prueba molecular utilizada.

Tras los resultados del estudio patológico y molecular, el caso fue confirmado como un cuadro atípico de EH. Previo consentimiento informado, se indicó manejo terapéutico basado en ablación láser de diodo, e inmunomodulación complementaria con methisoprinol, además de una dieta rica en fibra, antioxidantes, suplementación probiótica, y optimización de los hábitos de higiene bucodental^{9,12-15}. El paciente ha asistido a controles con intervalos de tres meses, sin registrarse recidivas hasta el momento.

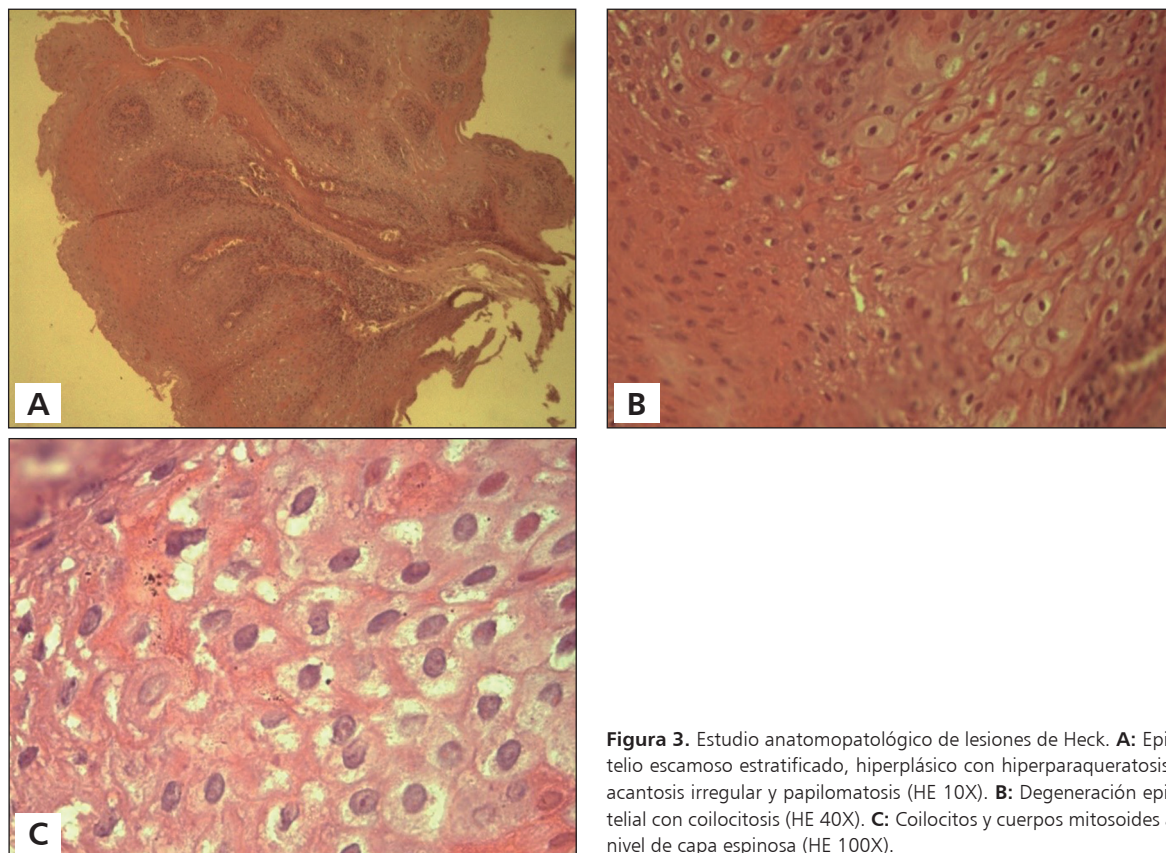


Figura 3. Estudio anatomopatológico de lesiones de Heck. **A:** Epitelio escamoso estratificado, hiperplásico con hiperparaqueratosis, acantosis irregular y papilomatosis (HE 10X). **B:** Degeneración epitelial con coilocitosis (HE 40X). **C:** Coilocitos y cuerpos mitosoides a nivel de capa espinosa (HE 100X).

Discusión

La EH, conocida también como HEF o HEM, es una patología viral benigna, vinculada a genotipos de VPH no oncogénicos, de lenta evolución, asintomática y prevalencia variable según la región geográfica, desde 0,02% en países como Argentina hasta 32% en niños nahuatlacas o aztecas en México^{4,5}. En base a evidencia fuerte, la EH demuestra predominancia étnica, con mayor frecuencia en tribus amerindias de América del Sur, aunque otras regiones como Norte de África, Europa y Canadá, también han sido documentadas. Es una condición más frecuente en mujeres, con una edad promedio al diagnóstico de 23,1 años, aunque, se han reportado casos entre los tres y noventa años^{4,5,7}.

El caso comunicado se diagnosticó en un niño ecuatoriano, de procedencia urbana y etnia mestiza; si bien, esta presentación no es concordante con la epidemiología de esta enfermedad, la cual se concentra en población indígena⁵, se ha reportado una prevalencia de 1,6% para HEF en población mestiza mexicana^{5,16}.

En base a series publicadas de casos, la HEF se diagnostica frecuentemente entre la primera y segunda década de vida¹⁷, lo cual es coincidente con el caso presentado, y si bien, la EH ha sido asociada con la pobreza, nuestro paciente pertenecía a una clase media. Por otro lado, el caso tenía historia familiar positiva para infección por VPH, coincidiendo con estudios que le atribuyen a esta patología una presentación familiar vinculada a hábitos como compartir alimentos o utensilios de cocina e higiene oral deficiente¹⁶⁻¹⁸. Sin embargo, este caso informado se contrapone a los resultados de una reciente revisión sistemática sobre esta enfermedad, que detectó un ligero predominio de la HEF en el sexo femenino⁵. Mientras que, Liu y cols.¹⁹, también reportaron un caso atípico de HEM en un niño chino de 12 años, siendo esta una enfermedad extremadamente rara en países asiáticos^{3,19}.

Investigaciones anteriores han enfatizado la asociación entre la etnia y vínculos genéticos con la EH, así, Sethi y cols.⁵ describen poblaciones de nativos americanos, Inuits, con presencia de HEM, en la que más del 80% portaba un locus de antígeno leucocitario humano (HLA)-DR positivo; en efecto, el subtipo DR4 del HLA ha sido asociado con una susceptibilidad genética a la enfermedad. Esto explica la mayor prevalencia de la EH en áreas endémicas, así como la afectación a múltiples miembros de una misma familia⁴. Se ha hipotetizado que este subtipo HLA no se uniría con suficiente afinidad a los péptidos de VPH-13 o 32, incrementando de esta forma, la susceptibilidad a la infección⁴.

Del espectro de lesiones orales asociadas a VPH, la más frecuente es la EH (51%), seguido del papiloma de células escamosas (25%), verruga vulgar (13%) y condiloma acuminado (9%)²⁰. Las distintas presentaciones

clínicas varían según la protección de la vacuna contra VPH, la cual está principalmente dirigida a genotipos de alto riesgo, mientras la HEF está mayormente vinculada con VPH-13 y 32, no contenidos en la vacuna¹⁶.

El diagnóstico de la EH es fundamentalmente clínico, aunque es esencial el estudio histopatológico para confirmar la infección viral, evidenciando el efecto citopático, traducible en una degeneración epitelial con coilocitosis y células mitosoides^{10,21}. Este último signo se considera el sello histopatológico de la HEF, no existiendo en otras formas de infección oral por VPH como papiloma escamoso, verruga vulgar, y condiloma oral^{22,23}. En efecto, según Gonzáles y cols., y Jayasooriya y cols., la biopsia es el estándar de oro para el diagnóstico de HEF. En este caso comunicado, la histopatología concuerda con la informada por otros autores^{8,22,23}.

La genotipificación por PCR o hibridación *in situ* tiene importancia en el pronóstico y vigilancia epidemiológica. Los genotipos encontrados con mayor frecuencia en las lesiones de Heck son los VPH-13 y 32, de bajo riesgo oncogénico; sin embargo, en la última década, se han descrito otros como VPH-18/40/16/6 y 11^{5,6,19}. En el caso clínico presentado, la genotipificación con PCR fue positiva para VPH-56/61 y 74 (de alto, moderado y bajo riesgo oncogénico; respectivamente). Giuliano y cols., reportaron que VPH-56 es reconocida como una cepa de tipo carcinogénico, sin embargo, por sí sola no llegaría a ser precursora del cáncer orofaríngeo, como la cepa VPH-16, que se ha encontrado entre 85 y 96% de los casos de este tipo de cáncer¹¹. De acuerdo con este estudio, también hay un mayor riesgo de cáncer orofaríngeo en caso de presentar genotipos de VPH de bajo riesgo oncogénico en infecciones orales, pues 6,6% de los participantes tenía cualquier tipo de ellos, y el 2% tenía una infección prevalente por genotipos de alto riesgo, como VPH-56 y VPH-61¹¹. De tal manera, la detección y tratamiento oportuno del VPH puede prevenir el cáncer orofaríngeo principalmente en hombres jóvenes, grupo de mayor riesgo en que la incidencia ha aumentado significativamente en los últimos 20 años²⁴.

Sobre el diagnóstico diferencial de la HEF, se debe considerar varias entidades con presentación clínica similar. En niños, 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 y síndrome de Gorlin y Golts^{10,25}. 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, caracterizado por pápulas planas confluyentes que experimentaban borramiento transitorio tras el estiramiento de la mucosa (Figura 1-A).

Con respecto al pronóstico, no hay datos claros sobre la evolución y recurrencia de esta enfermedad. Said y cols. sugieren que las lesiones de HEF pueden progresar e incrementar en tamaño, permanecer sin cambios, persistir o experimentar una regresión espontánea con resolución en meses o años²⁵. En el año 2000 se publicó el primer caso de HEF de larga evolución asociado a VPH-24 que evolucionó a un carcinoma, sin embargo, la precisión del diagnóstico clínico de dicho caso es dudosa²⁶.

Dado que la EH es una entidad que tiende a la resolución espontánea, varios expertos recomiendan no dar tratamiento en pacientes pediátricos, a menos que las lesiones afecten la estética, estado mental y función masticatoria del paciente^{6,23}. Según una revisión sistemática sobre el tema, publicada recientemente, la recomendación en niños es “esperar y observar”, evitando exponer al menor a terapias muchas veces dolorosas e incómodas⁵. Sin embargo, las lesiones de HEF pueden también persistir por diez a treinta años²³. 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 (Figuras: 1-B, 1-C), además del compromiso estético, por la presencia de lesiones papulosas en tercios comisurales de bermellón inferior (Figura: 1-B)^{6,9,25}.

Consideramos el caso actual como inusual, por no encajar dentro de las características sociodemográficas y patogénicas de EH^{17,27}. El genotipo VPH-56 es frecuentemente encontrado en cáncer cervical e infección por

VIH; VPH-61 en mujeres con lesiones precancerosas VPH positivas; y VPH-74 en infecciones VPH mediadas²⁸⁻³¹. Cabe resaltar que los genotipos virales detectados provienen de una única lesión analizada. Dada la presentación diseminada de la EH, existen limitaciones técnicas en la toma de muestra en niños, además del costo del análisis molecular en más de una muestra. Por último, se destaca la fortaleza diagnóstica de este estudio, logrando demostrar que la EH puede estar asociada a otros genotipos VPH, generando un cambio de paradigma en el manejo a largo plazo de esta entidad.

Conclusión

La enfermedad de Heck es una afección oral de etiopatogenia multifactorial, de presentación endémica y familiar múltiple, clásicamente asociada a la infección por VPH-13 y 32, aunque otras cepas también han sido reportadas en lesiones de Heck. El presente caso se considera inusual, ya que fue positivo para los genotipos VPH-56, 61 y 74, que no han sido documentados en esta patología. Los criterios clínicos y epidemiológicos son claves en el diagnóstico presuntivo de HEF, siendo la histopatología el estudio confirmatorio, a través de la detección de cuerpos mitosoides. La terapia es opcional, sin embargo, debe considerarse dada la emergencia creciente de casos de EH con positividad para cepas virales de riesgo biológico cuestionable, como una medida dirigida a reducir la incidencia del cáncer orofaríngeo asociado a VPH.

Referencias bibliográficas

- Al Aboud AM, Nigam PK. Wart. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Fecha de acceso: citado 27 de febrero de 2024. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431047/>
- 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: e204951. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.4951
- 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: 151402. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2019.151402
- Betz S J. HPV-related papillary lesions of the oral mucosa: a review. *Head Neck Pathol* 2019; 13: 80-90. doi: 10.1007/s12105-019-01003-7
- Sethi S, Ali A, Ju X, Antonsson A, Logan R, Jamieson L. An update on Heck's disease-a systematic review. *J Public Health* 2022; 44: 269-85. doi: 10.1093/pubmed/fdaa256
- 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: 699. doi: 10.1186/s12903-023-03282-7
- Padayachee A, van Wyk C W. Human papillomavirus (HPV) DNA in focal epithelial hyperplasia by in situ hybridization. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol* 1991; 20: 210-4. doi: 10.1111/j.1600-0714.1991.tb00420.x
- Omer M, Trepanowski N, Yumeen S, Mirza F N, Goldbach H S, Joshupura 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
- 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: e6. doi: 10.34172/jlms.2022.06
- Mansouri Z, Bakhtiari S, Noormohamadi R. Extensive focal epithelial hyperplasia: a case report. *Iran J Pathol* 2015; 10: 300-5.
- Giuliano A R, Felsher 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: 783-95. doi: 10.1001/jamaoto.2024.0018
- Nayak V N, Uma K, Girish H C, Murgod S, Shyamala K, Naik R B. Pseudoepitheliomatous hyperplasia in oral lesions: a review. *J Int Oral Health* 2015; 7: 148-52.
- Mortazavi H, Safi Y, Baharvand M, Jafari S, Anbari F, Rahmani S. Oral white lesions: an updated clinical diagnostic decision tree. *Dent J* 2019; 7:15. doi: 10.3390/dj7010015
- Wessels I, Maywald M, Rink L. Zinc as a gatekeeper of immune function. *Nutrients* 2017; 9:1286. doi: 10.3390/nu9121286
- Yadav M K, Kumari I, Singh B, Sharma K

- K, Tiwari S K. Probiotics, prebiotics and synbiotics: safe options for next-generation therapeutics. *Appl Microbiol Biotechnol* 2022; 106: 505-21. doi: 10.1007/s00253-021-11646-8
16. Ledesma-Montes C, Garcés-Ortiz M, Hernández-Guerrero J C. Clinicopathological and immunocytochemical study of multifocal epithelial hyperplasia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 2211-7. doi: 10.1016/j.joms.2006.11.035
17. Borborema-Santos C M, de Castro M M, Santos P J B, Talhari S, Astolfi-Filho S. Oral focal epithelial hyperplasia: report of five cases. *Braz Dent J* 2006; 17: 79-82. doi: 10.1590/s0103-64402006000100018
18. Saunders N R, 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: 550-2. doi: 10.1097/INF.0b013e3181cf854c
19. 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: 905-8. doi: 10.1097/SCS.0b013e3182869aa2
20. Di Spirito F, Pantaleo G, Di Palo M P, Amato A, Raimondo A, Amato M. Oral human papillomavirus benign lesions and HPV-related cancer in healthy children: a systematic review. *Cancers* 2023; 15: 1096. doi: 10.3390/cancers15041096
21. Eshghi G, Khezrian L, Ghasemi-Basir A, Babaee-Kiadehi H. Focal epithelial hyperplasia (Heck's disease): a case report from Iran. *Iran J Dermatol* 2014; 17: 76-8. https://www.iranjd.ir/article_99632_15047083d92e0992e172df0c6fd4e4e3.pdf
22. Vera-Iglesias E, García-Arpa M, Sánchez-Caminero P, Romero-Aguilera G, Cortina de la Calle P. Hiperplasia epitelial focal. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2007; 98: 621-3.
23. Harris-Ricardo J, Fortich-Mesa N. Caso severo de manifestaciones bucales de la hiperplasia epitelial focal. *Rev Científica Salud Uninorte* 2012; 28: 445-50. <https://www.redalyc.org/pdf/817/81724961012.pdf>
24. Montero P H. Cáncer de cabeza y cuello asociado a virus papiloma humano: prevención, diagnóstico y tratamiento. *Rev Médica Clínica Las Condes* 2018; 29: 419-26. doi: 10.1016/j.rmcl.2018.07.001
25. Said A K, Leao J C, Fedele S, Porter S R. Focal epithelial hyperplasia - an update. *J Oral Pathol Med* 2013; 42: 435-42. doi: 10.1111/jop.12009
26. Jablonska S. Demonstration of HPV 24 in long-standing Heck's disease with malignant transformation. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 235-6.
27. Kumaraswamy K L, Vidhya M. Human papilloma virus and oral infections: an update. *J Cancer Res Ther* 2011; 7: 120-7. doi: 10.4103/0973-1482.82915
28. Derbie A, Mekonnen D, Nibret E, Maier M, Woldeamanuel Y, Abebe T. Human papillomavirus genotype distribution in Ethiopia: an updated systematic review. *Viol J* 2022; 19: 13. doi: 10.1186/s12985-022-01741-1
29. Clifford G M, 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: 1228-35. doi: 10.1093/cid/cix135
30. 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: 65-72. doi: 10.1007/s00705-017-3556-1
31. Nejo Y T, Olaleye D O, Odaibo G N. Molecular characterisation of genital human papillomavirus among women in Southwestern, Nigeria. *PloS One* 2019; 14: e0224748. doi: 10.1371/journal.pone.0224748