

DERLEME**Fokal Epitelyal Hiperplazi (Heck Hastalığı)**Nehir GENCER¹, İsmail ONGUN², Ayşegül TÜRKMEÑOĞLU³, Şehrazat EVİRGEN⁴*J Dent Fac Usak Univ, 2022; 1: 8-14***ÖZ****Fokal Epitelyal Hiperplazi (Heck Hastalığı)**

Multifokal papilloma veya Heck hastalığı olarak da adlandırılan fokal epitelyal hiperplazi (FEH), human papilloma virüslerin (HPV) yol açtığı sıklıkla oral mukozayı tutmasının yanı sıra nadiren genital ve anal mukozayı da tutan, nadir görülen iyi huylu lezyonlardır. Fokal epitelyal hiperplazi ilk olarak 1965 yılında Amerika Yerlilerinde tanımlanmıştır. Çoğunlukla çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. Kadınlarda görülme oranı erkeklerden fazladır. Vakaların %90'ından fazlasında HPV Tip 13 veya Tip 32 HPV izole edilmiştir. Fokal epitelyal hiperplazide çok sayıda, sınırları belirgin, sapsız, yumuşak, yüzeyden kabarık çapları 1-5 mm arasında değişen multipl papüller ve nodüller şeklinde görülür. Ayırıcı tanısında inflamatuvar fibröz hiperplazi, inflamatuvar papiller hiperplazi, verrüsiform ksantoma, verrüköz karsinoma, Cowden hastalığı, kondiloma aküminatum ve fokal dermal hipoplazi sendromu (Gorlin-Goltz sendromu) yer alır. Histopatolojik incelemede epitelde akantoz, retepeglerde kalınlaşma ve anastomoz vardır. FEH lezyonlarında çoğunlukla spontan gerileme görüldüğü için tedavi gerekmemektedir. Semptomatik olan ya da estetik kaygı oluşturan lezyonlar için topikal imikimod, intralezyonel ve sistemik interferon, CO₂ lazer, kriyocerrahi ve elektrocerrahi tedavileri kullanılmaktadır.

ANAHTAR KELİMELELER

Fokal Epitelyal Hiperplazi, Heck Hastalığı, HPV

GİRİŞ

Multifokal papilloma veya heck hastalığı olarak da adlandırılan fokal epitelyal hiperplazi (FEH), sıklıkla oral mukozayı tutmasının yanı sıra nadiren genital ve anal mukozayı da tutan, nadir görülen iyi huylu lezyonlardır. Genellikle asemptomatik olup bazen ağrı gibi semptomlara neden olur. Lezyonlar mukoza ile aynı renkte ya da daha beyaz renkte, multipl papüller şeklinde görülmektedir.

Fokal epitelyal hiperplazi ilk olarak 1965 yılında Amerika Yerlilerinde tanımlanmıştır.¹ Zamanla diğer bölgelerde ve etnik gruplarda da hastalığın bulunduğu

ABSTRACT**Focal Epithelial Hyperplasia (Heck Disease)**

Focal epithelial hyperplasia (FEH), also called multifocal papilloma or Heck's disease, is a rare benign lesion caused by human papilloma viruses (HPV), which often affects the oral mucosa as well as rarely the genital and anal mucosa. Focal epithelial hyperplasia was first described in 1965 in Native Americans. It is mostly seen in children and young adults. The incidence in women is higher than in men. HPV Type 13 or Type 32 HPV has been isolated in more than 90% of cases. In focal epithelial hyperplasia, it is seen as multiple papular and nodular, with distinct borders, sessile, soft, raised from the surface, with diameters ranging from 1-5 mm. Its differential diagnosis includes inflammatory fibrous hyperplasia, inflammatory papillary hyperplasia, verruciform xanthoma, verrucous carcinoma, Cowden's disease, condyloma acuminatum and focal dermal hypoplasia syndrome (Gorlin-Goltz syndrome). Histopathological examination reveals acanthosis of the epithelium, thickening of the retepegs and anastomosis. Since FEH lesions usually regress spontaneously, no treatment is required. Topical imiquimod, intralesional and systemic interferon, CO₂ laser, cryosurgery and electrosurgery treatments are used for lesions that are symptomatic or cause aesthetic concern.

KEYWORDS

Focal Epithelial Hyperplasia, Hecks's Disease, HPV

rapor edilmiştir.² Dünya çapında FEH nadirdir; ancak belirli etnik ve ırksal gruplar arasında daha sık görülmektedir. FEH, Kuzey, Orta ve Güney Amerika'da yaşayan Eskimolar ve Kızılderililer, Grönland ve Kuzey Kanada'dan Eskimolar ve Güney Afrika'daki Khoi-San soyundan gelenler arasında çok sık görülür. FEH'nin Eskimo popülasyonunda prevalansı %7 ila 36 arasında değişmektedir.³ Kolombiya'daki Embera-Chami topluluğunun çocukları arasında FEH prevalansı %13 olarak bildirilmiştir.⁴ Brezilya'daki Orta Amazonia'dan 587 Waimiri-Atroari Kızılderilisinin kesitsel bir çalışması, FEH'nin %21'e varan bir prevalans oranıyla ikinci en yaygın oral mukozal bozukluk olduğunu ve

¹ Arş. Gör., Uşak Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Uşak, Türkiye
ORCID: 0000-0003-0507-209X

² Arş. Gör., Uşak Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Uşak, Türkiye
ORCID: 0000-0003-1546-461X

³ Öğr. Gör., Uşak Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Uşak, Türkiye
ORCID: 0000-0001-5931-2517

⁴ Prof. Dr., Uşak Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Uşak, Türkiye
ORCID: 0000-0001-5760-0531

çocukların %13,3'ü, yetişkinlerin %8,6'sında tek oral mukozal hastalık olduğunu ortaya koymuştur. Bu toplulukta, FEH gelişimi ile ilişkili olabilecek içecek tüketimi, çiğneme alışkanlığı, tütün ve alkol kullanımı ile ilgili ortak bir alışkanlık tespit edilememiştir.⁵ Meksika'da yapılan retrospektif bir çalışmada, bir dermatoloji ünitesine katılan 1000 hastadan sadece dokuzunda FEH bulunmuştur.⁶ Meksika'da yapılan başka bir çalışmada FEH prevalansının sadece %0.026 olduğu bildirilmiştir.⁷ Çoğunlukla 3-13 yaş arası çocuklarda ve genç erişkinlerde görülmekle birlikte aynı aile içinde daha sık görülür.¹ Yetişkinlerde, immün yanıt gelişmiştir ve viral replikasyonları daha iyi kısıtlayabilir bu yüzden daha az görüldüğü ileri sürülmektedir.⁸ Birden fazla aile üyesinde eş zamanlı görülen FEH olgularında ailesel eğilim; genetik duyarlılık ve Human Papilloma Virüsü (HPV) bulaşı ile ilişkilendirilebilir.⁹ Hastalığa human papilloma virüs enfeksiyonu sebep olur ve vakaların %90'ından fazlasında Tip 13 veya Tip 32 HPV izole edilmiştir.¹⁰ Diğer HPV türleri (HPV tip 1, 6, 11, 16 ve 18) daha az sıklıkta görülmüştür.^{11,12} Hastalığa neden olan faktörleri belirlemek net değildir ancak genetik olarak HLA-DR4 aleline sahip olmanın bu hastalıkta önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.¹³ Son zamanlarda 17q25 kromozomunda yer alan TMC6 veya TMC8 genlerindeki mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir.¹⁴ HIV enfekte hastalarda da FEH lezyonları varlığı tespit edilmiştir.¹⁵ Bazı coğrafi bölgelerde bu hastalığın yoğun görülmesinin, ailesel yatkınlıkla birlikte genetik ve çevresel faktörlerin predispozan faktörler olduğuna dair görüşler de vardır. Ayrıca yetersiz beslenme, hijyenin ve sosyal koşulların da bu hastalıkla ilişkili olduğu belirtilmiştir.¹⁶ Kadınlarda görülme oranı erkeklerden fazladır (5:1).¹⁷ Kadınlarda daha yüksek insidansın kesin nedeni bilinmemektedir. Bazı yazarlar bunun bazı etnik gruplardaki kadınların yaşam koşullarıyla ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir, ancak bunu destekleyecek tutarlı bir kanıt yoktur.¹⁸ Literatürde bu konu ile ilgili yapılan çalışmalara baktığımızda, Garlick ve ark. tarafından yapılan çalışmada 4 vaka bildirilmiştir. Hastaların yaşları 6,13,16 ve 55'tir ve hastalar kadındır.¹⁹ Viraben ve ark. tarafından yapılan çalışmada 37 yaşında erkek, Moerman ve ark. tarafından yapılan çalışmada 39 yaşında erkek hasta bildirilmiştir.^{15,20}

Borboremo-Santos ve ark. tarafından yapılan çalışmada yaşları 3-17 arasında olan 3 erkek 2 kadın hasta bildirilmiştir.²¹ Köse ve ark. tarafından yapılan çalışmada 21 yaşında erkek hasta bildirilmiştir.²² Pfister ve ark. tarafından yapılan çalışmada hastanın yaşı 13 ve kadındır.²³

Fokal epitelyal hiperplazide, ağız mukozasının tüm bölgeleri etkilenebilir. Sıklıkla alt dudak mukozası daha sonra üst dudak mukozası, yanak, komissuralar, dil, damak nadiren de diş etleri ve farenks arka duvarında

görülebilmektedir.²⁴ Lezyonların formu karakteristik olarak çok sayıda, sınırları belirgin, sapsız, yumuşak, yüzeiden kabarık çapları 1-5 mm arasında değişen multipl papüller ve nodüler şekildedir.²⁵ Klinik muayenede, lezyonlara basınç uygulandığında belirginliği azalır.²⁶ Lezyonlar daha çok oral mukozada, nadir olarak da genital bölgede tutulum gösterir ve kronik karakterdedir.²⁷ Ağrıya sebep olan lezyonlar bildirilmiş olmasına rağmen genellikle asemptomatiktir.^{1,28} Lezyonlar birkaç yıl sürebilir, ancak malign hale gelmez ve sonunda spontan remisyona girme eğilimindedir.¹⁰

Ayırıcı tanısında inflamatuvar fibröz hiperplazi, inflamatuvar papiller hiperplazi, verrüsiform ksantoma, verrüköz karsinoma, Cowden hastalığı, kondiloma akuminatum ve fokal dermal hipoplazi sendromu (Gorlin-Goltz sendromu) yer alır.²⁹

İnflamatuvar fibröz hiperplazi veya epulis fissuratum, en sık uyumsuz protezlerin neden olduğu vestibüler alveol kretteki fibröz doku ve mukozanın hiperplastik olarak kalınlaşması ile oluşan bir lezyondur.³⁰ İnflamatuvar papiller hiperplazi ise hareketli protez kullanan hastalarda meydana gelen ve sert damak mukozasının küçük hiperplaziler halinde genişlemesi şeklinde gözlenen ağız lezyonlarıdır.³¹ Bu iki lezyonun protez kullanımına bağlı ortaya çıkması ve daha ileri yaş hastalarda görülmesi sebebiyle FEH'den ayrımı kolayca yapılabilmektedir.

Kondiloma akuminata, enfekte partner ile orogenital bulaş sonucu dil ventrali ve ağız tabanında oluşan papiller yüzeyle küme halindeki papüllerdir. FEH'de görülen lezyonlar ise sayıca daha fazladır, yerleşim yerleri daha tipiktir ve daha yassı görünümündedir. Çocukluk çağında daha sık görülebilmesi ve ayırıcı tanısında cinsel yolla bulaşan bir hastalık olan kondiloma akuminata bulunması nedenleri ile cinsel istismarın da dışlanması açısından FEH tanısının konulması önemlidir.³²

Cowden sendromunda, oral mukozada multipl papillomatöz papüller bulunur ancak bu lezyonlar FEH'de olduğu gibi HPV ile ilişkili değildir. Cowden sendromu yüksek malignite riski taşıyan, otozomal dominant nadir görülen bir hastalıktır. Beyin, uterus, tiroid, mukokutanöz dokular ve meme en sık tutulan organlardır.

Verrüsiform ksantoma, travmaya maruz kalan bölgelerde ortaya çıkan, pembe renkli ve tek lezyonlardır. FEH lezyonlarının multipl olması ve HPV etkeni ile ortaya çıkması nedeniyle farklılık gösterirler.

FEH lezyonlarının ayırıcı tanısı çizelgede gösterilmiştir (Tablo-1).

Tablo 1. FEH lezyonlarının belirli lezyonlarla ayırıcı tanısı

Lezyonlar	Ayırıcı Tanı
Kondiloma akuminata	Genellikle siğil benzeri kitlelerin küçük çoğalması
Verruca vulgaris	Genellikle siğil benzeri kitlelerin küçük çoğalması
Verrüsiform ksantoma	Genellikle pembe renkli olan tek lezyon, tahrişe veya travmaya maruz kalan bölgelerde görülmektedir.
Verrüköz karsinom	Skuamöz hücreli karsinomun bir varyantı olarak kabul edilen yavaş büyüyen siğil benzeri kitleler
Cowden sendromu	Tipik olarak multipl hamartomlarla ilişkili otozomal dominant durum, hastaların kanser geliştirme riski artar (özellikle tiroid ve meme)
Crohn hastalığı	Dudak şişmesi, sindirim mukozasında ülserler, alt karın ağrısı, anormal bağırsak alışkanlıkları ile ilişkili
Fokal dermal hipoplazi (Goltz-Gorlin sendromu)	Multipl nevoid bazal hücreli karsinom, iskelet anormallikleri ve keratokist oluşumu ile karakterize otozomal dominant geçişli
Skuamöz hücreli papillom	Genellikle siğil benzeri kitlelerin küçük çoğalması

Histopatolojik olarak epitel hiperplazi görülür. Büyük, vakuollü, glikojenden zengin ve multinükleer hücreler görülmektedir. Epitelde akantoz, retepeglerde kalınlaşma ve anastomoz vardır.²⁴⁻²⁹ Epitelin kalınlaşması ve fokal yükselmeleri, alta yatan dermisin tutulumu olmadan yukarı doğru uzayabilir. Bireysel hücrelerde balon dejenerasyonu, nükleer fragmantasyon ve sitoplazmik genişlemeyi içeren sitopatolojik değişiklikler vardır. Çekirdek şekli, 'mitosoid figürler' olarak adlandırılan mitozunkine benzer. Ek olarak, berrak bir sitoplazma ve eksik çekirdek ile karakterize edilen koilositler yaygındır, bunlar ağırlıklı olarak yüzeysel hücre katmanlarında görülmektedir, bazal tabakalarda meydana gelmez. Çok az inflamatuvar infiltrasyon vardır, ancak dilate kılcal damarlar mevcuttur. Diskeratoz, binükleasyon, ekzositoz ve bazal vakuolasyon zaman zaman gözlenmiştir.³⁴

FEH lezyonlarında çoğunlukla spontan gerileme görülmekle birlikte nadiren de olsa lezyonlarda ilerleme ile karşılaşılır. Spontan iyileşme görüldüğü için tedavi gerekmemektedir. Bununla birlikte semptomatik olan ya da estetik kaygı oluşturan lezyonlar için topikal imikimod, intralezyoner ve sistemik interferon, CO₂ lazer, kriyocerrahi, elektrocerrahi tedavileri kullanılmaktadır.³³

Cerrahi eksizyon FEH tedavisinde en sık kullanılan yöntemdir. Bununla birlikte, bu ameliyat sonrası kanamaya, ağrıya ve daha sonra skar dokusuna neden

olabilir. CO₂ lazer eksizyonun kanamaya, ağrıya veya skar dokusuna neden olma olasılığı daha düşüktür.³³

Topikal veya sistemik interferonun (antiviral etkisinden dolayı) FEH tedavisinde özellikle diffüz tutulum durumlarında potansiyel yararı olduğu bildirilmiştir. İnterferon alfa, interferon beta'dan daha etkili olabilir. İnterferon alfa, interferon beta'dan daha etkili olabilir. İnterferon alfa-2a (4.5 milyon IU, 14 hafta boyunca haftada üç kez), tedavinin kesilmesini takip eden 8 hafta içinde FEH lezyonlarının kısmi gerilemesine ve kaybolmasına neden olduğu bildirilmiştir.³⁴ Topikal interferon beta'nın FEH için etkili, invaziv olmayan, basit, pahalı olmayan bir tedavi olduğu öne sürülmüştür. 12 hafta boyunca günde beş kez topikal olarak interferon beta (fiblaferon jeli) verilen bir hastada, bu tedavinin bitiminden sonraki 7 ay boyunca nüks gözlenmemiştir.³³

Haftada üç kez uygulanan imiquimod (%5 krem) 3 ay sonra FEH lezyonlarının tam olarak düzelmesine ve 5 aylık takip süresince nüks olmamasına neden olmuştur.³³ Daha yakın zamanlarda, Imiquimod, FEH teşhisi konan iki kardeşi başarılı bir şekilde tedavi etmek için de kullanılmıştır.³³ Imiquimod, başlangıçta anogenital siğiller için kullanılan, daha sonra genital herpes, aktinik keratozlar, yüzeysel bazal hücreli karsinom, vulvar

hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak doğuştan gelen bağışıklık sistemini aktive eder ve monositlerden, makrofajlardan ve dendritik hücrelerden interferon- α (IFN- α), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interleükinler gibi sitokinlerin üretilmesine neden olur. Imiquimod ayrıca, doğal öldürücü hücrelerin, makrofajın, immüno globulinler üretmek ve viral olarak enfekte olmuş veya tümör hücrelerine karşı etki eden

Tablo 2. FEH hastalığındaki farklı tedavi yaklaşımları ve sonuçları

Tedavi	Sonuç	Yazar
Tedavi yok	1-3 yıllık takip süresi içinde tam çözüm	Mealey ve ark. ³⁴
Topikal interferon β	12 hafta sonra tam çözüm / 7 ay sonra nüks yok	Steinhoff ve ark. ³⁵
İnterferon α -2a	2 ay sonra kısmi çözüm	Köse ve ark. ²²
Tedavi yok	2 yıl sonra tam çözüm	Morrow ve ark. ³⁶
Tedavi yok	18 ay içinde 2/3 tam çözüm, 1/3'ü 3 yıldan fazla devam ediyor.	Nartey ve ark. ³⁷
%25 podofilin ve kriyoterapi	Yaklaşık 9 ay içinde tam çözüm / 6 ay sonra nüks yok	Cohen ve ark. ³⁸
CO ₂ lazer	Tam çözüm/18 ay sonra nüks yok	Luomanen ³⁹
Tedavi yok	Çözünürlük/18 ay sonra tekrarlama yok	Durso ve ark. ⁴⁰
Sadece en büyük kısmı biyopsi için cerrahi olarak çıkarıldı	Ameliyat yerinde nüks yok ve 24 ay sonra kalan lezyonlarda değişiklik yok	Martins ve ark. ⁴¹
CO ₂ lazer	2 hafta sonra çözüm / 20 ay sonra nüks yok	Bassioukas ve ark. ⁴²
En büyük lezyonun elektrodezikasyonu	Operasyon yerinde iyileşme	Michael ve ark. ⁴³
CO ₂ lazer	8 ay sonra nüks	Moerman ve ark. ⁴⁴
Tedavi yok	Kendiliğinden çözüldü ve 3 yıl sonra nüks etti	Viraben ve ark. ⁴⁵
Elektrokoagülasyon ve asitretin 25 mg/gün	1 ay sonra nüks	Vilmer ve ark. ⁴⁶
CO ₂ lazer ve interferon α -2b	Tam çözüm/2 yıl sonra tekrarlama yok	Akyol ve ark. ⁴⁷
Tedavi yok	2 ay sonra değişmeden	Landells ve ark. ⁴⁸
Imiquimod	3 ay sonra çözüm / 5 ay sonra nüks yok	Maschke ve ark. ⁴⁹
Cerrahi eksizyon	6 ay sonra nüks yok	Karadağ ve ark. ⁵⁰

intraepitelyal neoplazi, metastatik melanom ve Bowen hastalığı, gibi diğer birçok durum için başarıyla kullanılan topikal bir immün yanıt değiştiricidir. Imiquimod, doğuştan gelen ve edinilmiş yanıtı indükleyerek bağışıklık sistemini geliştirir. Imiquimod,

sitotoksik T-lenfositlerin işlevini aktive etmek için B-lenfositlerin proliferasyonunun ve farklılaşmasının uyarılmasını aktive eder.³³

Tedavisinde aşağıdaki çizelgedeki gibi çeşitli yöntemler kullanılmıştır (Tablo 2).

SONUÇ

FEH hastalığının klinik ve histopatolojik tanısı konulduktan sonra, lezyonların gerileyebileceği, aynı boyutta kalabileceği veya ilerleyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu sebeple hastalar asemptomatik olsalar bile rutin kontrollere çağırılmalıdır. Semptomu olan hastalarda eksizyon, elektrokoterizasyon ve CO₂ lazer gibi diğer tedavi seçenekleri düşünülmelidir.

REFERANSLAR

1. Archard, H. O., J. W. Heck, and H. R. Stanley. 1965. Focal epithelial hyperplasia; an unusual oral mucosa lesion found in Indian children. *Oral Surg.* 20:201-212.
2. Praetorius-Clausen F. Geographical aspects of oral focal epithelial hyperplasia. *Pathol Microbiol (Basel)*. 1973;39(3):204-13.
3. Clausen FP, Mogeltoft M, Roed-Petersen B, Pindborg JJ. Focal epithelial hyperplasia of the oral mucosa in a south-west Greenlandic population. *Scand J Dent Res* 1970; 78: 287–94.
4. Gonzalez LV, Gaviria AM, Sanclemente G, et al. Clinical, histopathological and virological findings in patients with focal epithelial hyperplasia from Colombia. *Int J Dermatol* 2005; 44: 274–9.
5. dos Santos PJ, Bessa CF, de Aguiar MC, do Carmo MA. Cross-sectional study of oral mucosal conditions among a central Amazonian Indian community, Brazil. *J Oral Pathol Med* 2004; 33: 7–12.
6. Ledesma-Montes C, Vega-Memije E, Garces-Ortiz M, Cardiel-Nieves M, Juarez-Luna C. Multifocal epithelial hyperplasia. Report of nine cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10: 394–401.
7. García-Corona CI, Vega Memije ME, Mosqueda Taylor A. Hiperplasia epitelial focal: comunicación de 30 casos. *Dermatol Rev Mex* 2000; 44: 262–7.
8. Akoğlu G, Metin A, Ceylan GG, Emre S, Akpolat D et. al. Focal epithelial hyperplasia associated with human papillomavirus 13 and common human leukocyte antigen alleles in a Turkish family. *Int J Dermatol.* 2015;54(2):174- 8.
9. Terezhalmay GT, Riley CK, Moore WS. Focal epithelial hyperplasia (Heck's disease). *Quintessence Int.* 2001;32(8):664-5.
10. Bennett LK, Hinshaw M. Heck's disease: diagnosis and susceptibility. *Pediatr Dermatol.* 2009;26:87– 9.
11. de Villiers EM, Neumann C, Le JY, Weidauer H, zur Hausen H. Infection of the oral mucosa with defined types of human papillomaviruses. *Med Microbiol Immunol.* 1986;174(6):287-94.
12. Syrjänen SM, Syrjänen KJ, Happonen RP, Lamberg MA. In situ DNA hybridization analysis of human papillomavirus (HPV) sequences in benign oral mucosal lesions. *Arch Dermatol Res.* 1987;279(8):543-9.
13. García-Corona C, Vega-Memije E, Mosqueda-Taylor A, Yamamoto-Furusho JK, Rodríguez-Carreón AA et al. Association of HLA-DR4 (DRB1*0404) with human papillomavirus infection in patients with focal epithelial hyperplasia. *Arch Dermatol.* 2004;140(10):1227-31.
14. Ramoz N, Taïeb A, Rueda LA, Montoya LS, Bouadjar B, et al. Evidence for a nonallelic heterogeneity of epidermodysplasia verruciformis with two susceptibility loci mapped to chromosome regions 2p21-p24 and 17q25. *J Invest Dermatol.* 2000;114(6):1148-53.
15. Viraben R, Aquilina C, Brousset P, Bazex J. Focal epithelial hyperplasia (Heck disease) associated with AIDS. *Dermatology.* 1996;193(3):261-2.
16. Carlos R, Sedano HO. Multifocal papilloma virus epithelial hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;77(6):631-5.
17. Ledesma-Montes C, Vega-Memije E, Garces-Ortiz M, Cardiel-Nieves M, Juarez-Luna C. Multifocal epithelial hyperplasia. Report of nine cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10: 394–401.
18. Segura-Saint-Gerons R, Toro-Rojas M, Ceballos-Salobrena A, Aparicio-Soria JL, Fuentes-Vaamonde H. Focal epithelial hyperplasia. A rare disease in our area. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10: 128–31.
19. Garlick JA, Calderon S, Buchner A, Mitrani-Rosenbaum S. Detection of human papillomavirus (HPV) DNA in focal epithelial hyperplasia. *J Oral Pathol Med.* 1989;18(3):172-7.
20. Moerman M, Danielides VG, Nousia CS, Van Wanzelee F, Forsyth R et. al. Recurrent focal epithelial hyperplasia due to HPV13 in an HIV-positive patient. *Dermatology.* 2001;203(4):339-41.
21. Borborema-Santos CM, Castro MM, Santos PJ, Talhari S, Astolfi-Filho S. Oral focal epithelial hyperplasia: report of five cases. *Braz Dent J.* 2006;17(1):79-82.
22. Köse O, Akar A, Safali M, Taştan HB, Kurumlu Z et. al. Focal epithelial hyperplasia treated with interferon alpha-2a. *J Dermatolog Treat.* 2001;12(2):111-3.
23. Pfister H, Hettich I, Runne U, Gissmann L, Chliff GN. Characterization of human papillomavirus type 13

from focal epithelial hyperplasia Heck lesions. *J Virol.* 1983;47(2):363-6.

24. Efeoğlu E, Sandallı P, Alatlı C, Fokal epitelyal hiperplazi (heck hastalığı) olgu bildirisi. *Ğ. Ü Diş Hek Fak Der* 1996; 30: 141 – 4.

25. Binder B, Wieland U, Smolle J. Focal epithelial hyperplasia (Heck disease) in a black child. *Pediatr Dermatol.* 2007;24(4):E31-2.

26. Hallmon WW, Waldrop TC, Houston GD. Focal epithelial hyperplasia (Heck's disease). A case report. *J Periodontol.* 1985;56(2):89- 92.

27. Korkmaz, Sinem, et al. "Erişkin bir Heck hastalığı olgusu." *Pamukkale Tıp Dergisi* 3 (2011): 158-162.

28. Steinhoff M, Metze D, Stockfleth E, Luger TA. Successful topical treatment of focal epithelial hyperplasia (Heck's disease) with interferonbeta. *Br J Dermatol.* 2001;144(5):10679.

29. Kapdan A, Aksoy S, Öztürk C. Fokal Epitelyal Hiperplazi (Heck Hastalığı): Olgu Raporu. *Süleyman Demirel Üniv Diş Hek Fak Derg.* 2011;3(1):76-81.

30. Özveri Koyuncu B, Tetik A, Çetingül E, Şimşek B. İnflamatuvar Fibröz Hiperplazi: 119 Olguluk Çalışma. *J Istanbul Univ Fac Dent.* 2014; 48(1): 1-8.

31. Türkoğlu K, Tuncer N, Çelebioğlu B. İnflamatuvar papiller hiperplazi olgusunun kriyocerrahi yöntemi ile tedavisi: olgu raporu. *Cumhuriyet Dent J.* 2009; 12(2): 135-138.

32. Yavuz E, Yılmaz S. Yetişkin Bir Hastada Rastlanan Fokal Epitelyal Hiperplazi. *Türkiye Klinikleri Diş Hekimliği Bilimleri Dergisi.* 2021; 27(4): 715 - 718.

33. Said AK, Leao JC, Fedele S, Porter SR. Focal epithelial hyperplasia – an update. *J Oral Pathol Med* (2013) 42: 435–442.

34. Artac H, Gokturk B, Bozdemir SE, et al. Late-onset adenosine deaminase deficiency presenting with Heck's disease. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 1033– 6.

35. Steinhoff M, Metze D, Stockfleth E, Luger TA. Successful topical treatment of focal epithelial hyperplasia (Heck's disease) with interferon-beta. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1067–9.

36. Gonzalez LV, Gaviria AM, Sanclemente G, et al. Clinical, histopathological and virological findings in patients with focal epithelial hyperplasia from Colombia. *Int J Dermatol* 2005; 44: 274– 9.

37. Nartey NO, Newman MA, Nyako EA. Focal epithelial hyperplasia: report of six cases from Ghana, West Africa. *J Clin Pediatr Dent* 2002; 27: 63– 6.

38. Cohen PR, Hebert AA, Adler-Storthz K. Focal epithelial hyperplasia: Heck disease. *Pediatr Dermatol* 1993; 10: 245– 51.

39. Luomanen M. Oral focal epithelial hyperplasia removed with CO₂ laser. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1990; 19: 205– 7.

40. Durso BC, Pinto JM, Jorge J Jr, de Almeida OP. Extensive focal epithelial hyperplasia: case report. *J Can Dent Assoc* 2005; 71: 769– 71.

41. Martins WD, de Lima AA, Vieira S. Focal epithelial hyperplasia (Heck's disease): report of a case in a girl of Brazilian Indian descent. *Int J Paediatr Dent* 2006; 16: 65– 8.

42. Bassioulas K, Danielides V, Georgiou I, Photos E, Zagorianakou P et.al. Oral focal epithelial hyperplasia. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 395– 7.

43. Michael EJ, Husain S, Zalar G, Nuovo G. Focal epithelial hyperplasia in an Ecuadorian girl. *Cutis* 1999; 64: 395– 6.

44. Moerman M, Danielides VG, Nousia CS, Van Wanzelee F, Forsyth, et.al. Recurrent focal epithelial hyperplasia due to HPV13 in an HIV-positive patient. *Dermatology* 2001; 203: 339– 41.

45. Viraben R, Aquilina C, Brousset P, Bazex J. Focal epithelial hyperplasia (Heck disease) associated with AIDS. *Dermatology* 1996; 193: 261–2.

46. Vilmer C, Cavelier-Balloy B, Pinquier L, Blanc F, Dubertret L. Focal epithelial hyperplasia and multifocal human papillomavirus infection in an HIV-seropositive man. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 497–8.

47. Akyol A, Anadolu R, Anadolu Y, Ekmekci P, Gurgey E et.al. Multifocal papillomavirus epithelial hyperplasia: successful treatment with CO₂ laser therapy combined with interferon alpha-2b. *Int J Dermatol* 2003; 42: 733–5.

48. Landells ID, Prendiville JS. Oral mucosal lesions in a Somali boy. *Pediatr Dermatol* 1994; 11: 274–6.

49. Maschke J, Brauns TC, Goos M. Imiquimod for the topical treatment of focal epithelial hyperplasia (Heck disease) in a child. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004; 2: 848– 50.

50. Özüpek F. , Karadağ N. , Geçör O. , Yolcu Ü. Fokal Epitelyal Hiperplazi –Heck Hastalığı: Olgu Sunumu. *Ata Diş Hek Fak Derg.* 2015; 25: 53-56.

Yazışma Adresi:

Nehir GENCER
Uşak Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Cumhuriyet
Mahallesi Kolej Sokak, No: 3
64200 Merkez/UŞAK
E-Posta: nehir.gencer@usak.edu.tr