

# Hiperplasia fibrosa asociada a prótesis con áreas simulando un papiloma oral ductal invertido

## *Denture hyperplasia with areas simulating oral inverted ductal papilloma*

Pablo Agustin Vargas, Danyel Elias da Cruz Perez, Jacks Jorge, Ana Lúcia Carrinho Ayrosa Rangel, Jorge Esquiche León, Oslei Paes de Almeida

División de Patología Oral, Facultad de Odontología de Piracicaba – UNICAMP, Piracicaba, São Paulo, Brasil

*Correspondencia / Address:*

Pablo Agustin Vargas, DDS, PhD

División de Patología Oral, Facultad de Odontología de Piracicaba/ UNICAMP

Caja postal 52 - CEP 13414-903

Piracicaba, São Paulo, Brasil

Tel.: +55-19-3412-5319

Fax: +55-19-3412-5218

E-mail: pavargas@fop.unicamp.br

Recibido / Received: 14-03-2004 Aceptado / Accepted: 12-08-2004

**Indexed in:**

-Index Medicus / MEDLINE / PubMed

-EMBASE, Excerpta Medica

-Índice Médico Español

-IBECs

Vargas PA, Perez DEC, Jorge J, Rangel ALCA, León JE, Almeida OE. Denture hyperplasia with areas simulating oral inverted ductal papilloma. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2005;10 Suppl2:E117-21.

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1698-4447

## RESUMEN

La hiperplasia fibrosa asociada a prótesis es una lesión reactiva de la mucosa oral, generalmente asociada a prótesis mal adaptadas. Son fácilmente diagnosticadas y en algunos casos pueden encontrarse variantes microscópicas distintas como es metaplasia ósea, oncocítica y escamosa. Estas alteraciones metaplásicas probablemente están relacionadas con el infiltrado linfocítico usualmente presente en estas lesiones. En este trabajo se reporta un caso de hiperplasia fibrosa asociada a prótesis conteniendo tejido glandular salival con alteraciones ductales imitando un papiloma oral ductal invertido.

**Palabras clave:** Hiperplasia fibrosa asociada a prótesis, metaplasia escamosa, papiloma oral ductal invertido.

## INTRODUCCION

Hiperplasia fibrosa asociada a prótesis, también llamada hiperplasia fibrosa inflamatoria, hiperplasia fibrosa inducida por prótesis y épulis fisurado, es la lesión más común de la cavidad oral (1). Es causada por el trauma crónico producido por prótesis mal adaptadas, involucrando comunmente la mucosa vestibular, donde los bordes de la dentadura entran en contacto con el tejido adyacente. Se caracteriza por una sobreproducción de tejido conjuntivo fibroso, delimitado por epitelio escamoso superficial e infiltrado en varios grados por células inflamatorias crónicas. Puede presentar metaplasia ósea, oncocítica y escamosa (2). La metaplasia oncocítica presente en la hiperplasia fibrosa asociada a prótesis puede estar relacionada con efectos linfocíticos sobre las células de los conductos salivales (2). Recientemente, durante nuestro examen histopatológico de rutina, fué observado un caso de hiperplasia fibrosa asociada a prótesis, la cual interesantemente presentaba áreas simulando un papiloma oral ductal

## SUMMARY

Denture hyperplasia is a reactive lesion of the oral mucosa, usually associated to an ill-fitting denture. This lesion is easily diagnosed and in some cases distinct microscopic variations such as osseous, oncocytic and squamous metaplasia may be found. These metaplastic alterations probably are associated with the lymphocytic infiltrate usually present in denture hyperplasia. We present a case of denture hyperplasia containing salivary gland tissue with ductal alterations mimicking an oral inverted ductal papilloma.

**Key words:** Denture hyperplasia, squamous metaplasia, oral inverted ductal papilloma.

## INTRODUCTION

Denture hyperplasia, also called fibrous inflammatory hyperplasia, denture-induced fibrous hyperplasia and epulis fissuratum, is the most common lesion of the oral cavity (1). It is caused by chronic trauma produced by ill-fitting denture, most commonly involving the vestibular mucosa, where denture edges contact the adjacent tissue. It is characterized by overproduction of fibrous connective tissue, lined by superficial squamous epithelium and infiltrated by chronic inflammatory cells in various degrees. Osseous, oncocytic and squamous metaplasia can be found (2). Oncocytic metaplasia associated with denture hyperplasia can be related to lymphocytic effects on ductal salivary cells (2). Recently, during our histopathological routine, a case of denture hyperplasia that presented interesting areas simulating an oral inverted ductal papilloma was observed. Therefore, the aim of this report is to describe these alterations and to discuss its probable origin.

invertido. Así, el objetivo del presente reporte es describir estas alteraciones y discutir el origen probable.

## CASO CLINICO

Una mujer de 69 años de edad se presentó en la Clínica de Diagnóstico Oral (Orocentro), Facultad de Odontología, Universidad Estatal de Campinas, Piracicaba, São Paulo, Brasil, quejándose de un nódulo doloroso con 10 años de evolución localizado en el piso anterior de la boca adyacente al proceso alveolar. La paciente era desdentada y usaba una prótesis total inferior. Clínicamente, la lesión era un nódulo blando, parcialmente ulcerado, bien circunscrito, midiendo 2 cm en su mayor diámetro. El diagnóstico clínico fue de hiperplasia fibrosa asociada a prótesis, siendo ésta completamente removida y enviada para análisis histopatológico.

Microscópicamente, estaba compuesta predominantemente por tejido conjuntivo denso con tres áreas mostrando proyecciones papilomatosas, las cuales ocupaban la luz de los conductos excretores de las glándulas salivales menores involucradas (figura 1). Estas áreas estaban constituidas por células basaloides, mezcladas con escasas células mucosecretoras, columnares y cuboidales, rodeadas por un infiltrado linfocítico (figura 2). Dos de las tres áreas estaban separados del tejido epitelial superficial por un estroma de tejido conjuntivo fibroso rodeado por un discreto infiltrado inflamatorio y el área restante mostraba continuidad con el epitelio de la mucosa. El tejido conjuntivo afectado mostró áreas de metaplasia escamosa ductal y oncócica y sialadenitis crónica inespecífica. No había evidencias de atípicas celulares. Realizamos un estudio inmunohistoquímico para citoqueratina 7 (clon OV-TL 12/30, Dako A/S, Denmark, dilución 1:400) y citoqueratina 14 (clon LL002, Novocastra, dilución 1:200) usando la técnica del complejo avidina-biotina (ABC). La inmunoreactividad para citoqueratina 7 fue predominante en las células luminales del tejido glandular hiperplásico (figura 3), mientras que para citoqueratina 14 fue expresada en células basales (figura 4). Basados en las características clínicas y microscópicas, diagnosticamos a la lesión como una hiperplasia fibrosa inflamatoria con áreas simulando un papiloma oral ductal invertido. Después de un año de seguimiento, no se ha detectado ninguna recurrencia.

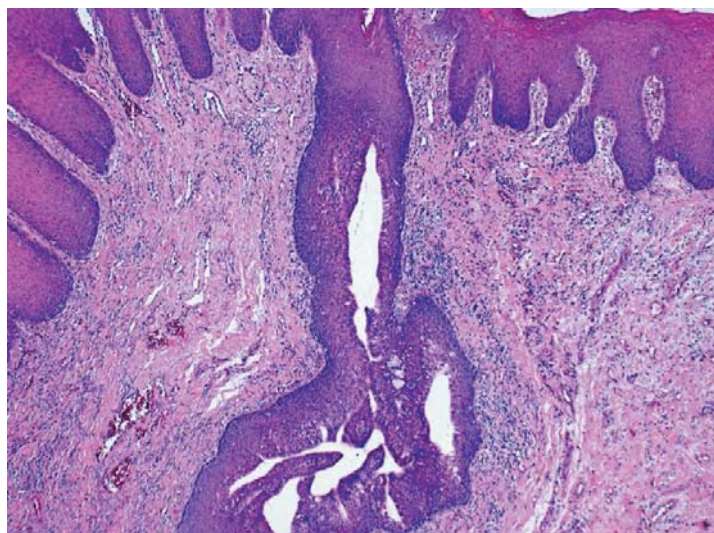
## CASE REPORT

A 69-year-old female presented to the Oral Diagnosis Clinic (Orocentro), School of Dentistry, State University of Campinas, Piracicaba, São Paulo, Brazil, complaining of a painful nodule located in the anterior floor of the mouth adjacent to alveolar ridge, with 10 years of history. The patient was edentulous and used a lower total prosthesis. Clinically, the lesion was a tender nodule, partially ulcerated, well circumscribed and 2.0 cm in the maximum dimension. The clinical diagnosis was denture hyperplasia, and the lesion was completely excised and referred to histopathological analysis.

Microscopically, it was composed predominantly by dense connective tissue with three areas showing papillomatous projections filling the lumen of excretory salivary ducts of minor salivary glands (Figure 1). These areas were constituted by basaloid cells with scattered mucous, columnar and cuboidal cells surrounded by lymphocytic infiltrate (Figure 2). Two out of the three areas were separated from the superficial squamous epithelium by stromal fibrous connective tissue surrounded by mild chronic inflammatory infiltrate, and one area was continuous with the mucosal epithelium. The connective tissue showed ductal squamous and oncocytic metaplasia and non-specific chronic sialadenitis. There were no evidences of cytological atypia. We performed an immunohistochemical study for cytokeratin 7 (OV-TL 12/30 clone, Dako A/S, Denmark, dilution 1:400) and cytokeratin 14 (LL002 clone, Novocastra, dilution 1:200) using the avidin-biotin complex (ABC) technique. Immunoreactivity for CK 7 was predominantly in the luminal cells of the hyperplastic glandular tissue (Figure 3), while CK 14 was expressed in the basal cells (Figure 4). Based on clinical and microscopical features we diagnosed the lesion as an inflammatory fibrous hyperplasia with areas simulating oral inverted ductal papilloma. After one year of follow-up, no recurrence has been detected.

**Fig. 1.** Vista microscópica de la hiperplasia fibrosa inflamatoria mostrando proyecciones papilomatosas las cuales llenan la luz del conducto excretor de la glándula salival menor, rodeado por infiltrado linfocítico (H&E, ampliación original x50).

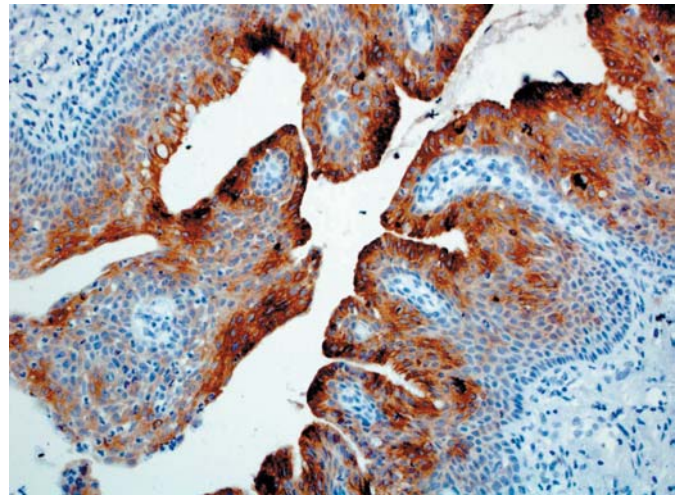
*Microscopical panoramic view of inflammatory fibrous hyperplasia showing papillomatous projections filling the lumen of excretory salivary duct of minor salivary gland, surrounded by lymphocytic infiltrate (H&E, original magnification x50).*



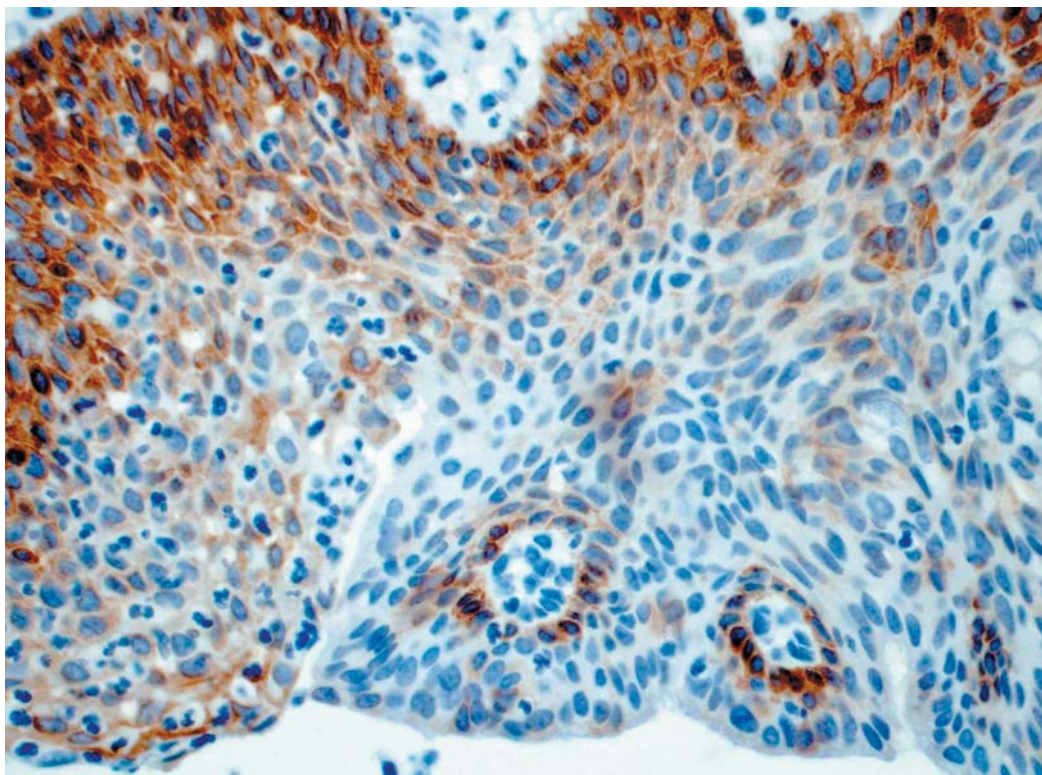




**Fig. 2.** Área simulando un papiloma oral ductal invertido, compuesto por células basaloides en la periferia, células mucosas dispersas y revestidas por células columnares y cuboidales (PAS, ampliación original x100).  
*Area simulating oral inverted ductal papilloma, composed by basaloid cells in the periphery, scattered mucous cells and a lining of columnar and cuboidal cells (PAS, original magnification x100).*



**Fig. 3.** Examen inmunohistoquímico de las proyecciones papilomatosas mostrando fuerte inmunorreactividad para citoqueratina 7 en las células luminales (ampliación original x200).  
*Immunohistochemistry of papillomatous projections showing strong immunoreactivity for Ck 7 in the luminal cells (Original magnification x200).*



**Fig. 4.** Similar a la figura 3, mostrando células basales y no luminales, las cuales presentan fuerte inmunoposividad para citoqueratina 14 (ampliación original x400).  
*Similar to figure 3, showing basal and non-luminal cells presenting strong immunopositivity for Ck 14 (Original magnification x400).*

## DISCUSION

Los papilomas ductales son tumores muy raros de glándulas salivales menores de la cavidad oral, los cuales incluyen papiloma ductal invertido, sialoadenoma papilífero y papiloma intraductal (3,4). Los papilomas nasales están asociados con

## DISCUSSION

Ductal papillomas are very rare tumors of the oral minor salivary glands, that include inverted ductal papilloma, sialadenoma papilliferum and intraductal papilloma (3,4). The nasal papillomas are associated with malignant changes, while oral ductal

cambios malignos, mientras que los papilomas orales ductales presentan un curso enteramente benigno (3). Hasta la fecha, 33 casos de papilomas orales ductales invertidos han sido publicados en la literatura inglesa (5). Los sitios más afectados fueron: labio (15 casos), mucosa bucal/mandibular (13 casos), paladar (3 casos), piso de boca (1 caso) y mucosa oral (1 caso). El rango de edad de los pacientes afectados varía de 28 a 77 años, habiendo predominio por el sexo masculino (2.2: 1) (4). El tiempo de evolución es variable y va desde varios meses hasta 29 años. Clínicamente, todas las lesiones se presentan como un nódulo submucoso (0.5-1.5 cm), con o sin una depresión central. Todos los papilomas orales ductales invertidos han sido tratados por excisión quirúrgica completa y no se ha detectado recurrencia alguna (3-12).

Según estudios inmunohistoquímicos y ultraestructurales, los papilomas orales ductales invertidos probablemente se originen de la transición entre la porción proximal del ducto excretorio de la glándula salivar menor y el epitelio de revestimiento de la mucosa, donde ocurre diferenciación escamosa (4,9). En glándulas salivales normales, la positividad para citoqueratina 14 es observada en las células basales de los ductos excretores (10,13), como se encuentra en las células basales del papiloma oral ductal invertido (10). Por otro lado, células lumenales normales presentan abundante expresión de citoqueratina 7 (13), mientras que dicha citoqueratina en el papiloma ductal invertido es ligeramente expresada. En nuestro caso observamos una fuerte expresión para citoqueratina 7 y 14 en células lumenales y basales, respectivamente. Parece ser que las células mucosas, escamosas y columnares del papiloma oral ductal invertido se originan a partir de células basales de los conductos excretores (4). En nuestro caso, había también células mucosas, escamosas y columnares además de células cuboidales mostrando proliferación intraductal.

La etiopatogénesis del papiloma oral ductal invertido permanece desconocida. Mediante estudios de hibridización *in situ* y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) fué reportada ausencia de DNA del virus papilomavirus humano (4). En un caso el paciente fumaba y bebía en exceso (3). En el presente caso el trauma crónico causó la hiperplasia fibrosa inflamatoria y también estimuló el desarrollo de áreas similares a papiloma ductal invertido. Nosotros presumimos que la presente lesión se desarrolló a partir de una metaplasia escamosa ductal que puede ser encontrada en la hiperplasia fibrosa inflamatoria (2). Si la lesión permanece por mucho tiempo, probablemente los tejidos glandulares hiperplásicos papilares se unan formando un verdadero papiloma oral ductal invertido, abriendo una nueva perspectiva sobre la etiogénesis de éste tumor.

El tratamiento de la hiperplasia fibrosa asociada a prótesis es la excisión quirúrgica y sustitución de la prótesis. Es importante el estudio histopatológico de todos los especímenes quirúrgicos para confirmar el diagnóstico clínico y como en el presente caso, los patólogos puedan reconocer variaciones histopatológicas interesantes en una lesión oral común.

papillomas present a full benign course (3). To date 33 cases of oral inverted ductal papillomas have been published in the English-language literature (5). Oral sites affected by inverted ductal papillomas in these 33 cases were the lip (15 cases), buccal mucosa/mandibular vestibule (13 cases), palate (3 cases), floor of the mouth (1 case), and the oral mucosa (1 case). Patients were aged between 28 and 77 years, with a male-to-female (2.2:1) predominance (4). Clinical duration of the lesion varies from several months to 29 years. Clinically, all lesions present as a submucosal nodule (0.5-1.5 cm), with or without a central punctum. All oral inverted ductal papillomas have been treated by complete surgical excision and no recurrences have been detected (3-12).

According to immunohistochemical and ultrastructural studies, oral inverted ductal papillomas probably originate at the junction of the proximal portion of the minor salivary gland excretory duct and the surface mucosal epithelium, where squamous differentiation occurs (4,9). In normal salivary gland, CK 14 is observed in basal cells of excretory ducts (10,13), as it is found in basal cells of oral inverted ductal papilloma (10). On the other hand, normal luminal cells present abundant expression of CK 7 (13), while in oral inverted ductal papilloma CK 7 is lightly expressed. We observed in our case, strong expressions of CKs 7 and 14 in luminal and basal cells, respectively. Moreover, mucous, squamous and columnar cells of the oral inverted ductal papilloma seem to originate of basal cells of excretory ducts (4). In our case, there were also mucous, squamous and columnar cells, besides cuboidal cells showing intraductal proliferation. The etiopathogenesis of oral inverted ductal papillomas remain unknown. Absence of human papillomavirus DNA was reported by *in situ* hybridisation and polymerase chain reaction techniques (4). In one case the patient was a heavy smoker and drinker (3). In the present case the chronic trauma caused the inflammatory fibrous hyperplasia, and also stimulated the development of areas similar to inverted ductal papilloma. We hypothesized that the present lesion developed from ductal squamous metaplasia that can be found in inflammatory fibrous hyperplasia (2). If the lesion remained for a long time, the papillary hyperplastic glandular tissues probably were to join, forming a true oral inverted ductal papilloma, opening a new perspective about ethiogenesis of this tumor.

Treatment of denture hyperplasia is surgical excision with substitution of the denture. It is important to direct all surgical specimens for histopathological studies to confirm or not the clinical diagnosis, and as in the present case the pathologists can recognize interesting histopathological variations in a common oral lesion.

**BIBLIOGRAFIA/REFERENCES**

1. Williams HK, Hey AA, Browne RM. The use by general dental practitioners of an oral pathology diagnostic service over a 20-year period: the Birmingham Dental Hospital experience. *Br Dent J* 1997;182:424-9.
2. Rangel ALCA, Jorge JJ, Vargas PA. Oncocytic metaplasia in denture hyperplasia. Is it a rare occurrence? *Oral Dis* 2002; 8:227-8.
3. Hegarty DJ, Hopper C, Speight PM. Inverted ductal papilloma of minor salivary glands. *J Oral Pathol Med* 1994;23:334-6.
4. Koutlas IG, Jessurun J, Iamaroon A. Immunohistochemical evaluation and in situ hybridization in a case of oral inverted ductal papilloma. *J Oral Maxillofac Surg* 1994;52:503-6.
5. Brannon RB, Sciubba JJ, Giuliani M. Ductal papillomas of salivary gland origin: a report of 19 cases and a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92:68-77.
6. Clark DB, Priddy RW, Swanson AE. Oral inverted ductal papilloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;69:487-90.
7. Ellis GL, Auclair PL. Ductal papillomas. In: Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR eds. *Surgical pathology of the salivary glands*. Philadelphia: WB Saunders; 1991. p. 238-51.
8. Franklin CD, Ong TK. Ductal papilloma of the minor salivary gland. *Histopathology* 1991;19: 180-2.
9. Scolyer RA, Rose B, Painter DM. Test and teach. Number 96: Part 1. Inverted duct papilloma of minor salivary gland origin. *Pathology* 1999;31:372, 423-4.
10. Sousa SOM, Sesso A, Araujo NS, Araujo VC. Inverted ductal papilloma of minor salivary gland origin: morphological aspects and cytokeratin expression. *Eur Arch Otorhinolaryngology* 1995;252:370-3.
11. White DK, Miller AS, McDaniel RK, Rothman BN. Inverted ductal papilloma. A distinctive lesion of minor salivary gland. *Cancer* 1982;49:519-24.
12. Wilson DF, Robinson BW. Oral inverted ductal papilloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984;57:520-3.
13. Su L, Morgan PR, Harrison DL, Wasseem A, Lane EB. Expression of keratin mRNAs and proteins in normal salivary gland epithelia and pleomorphic adenomas. *J Pathol* 1993;17:173-81.