



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MANIFESTACIONES BUCALES DE LA
HIPOFOSFATASIA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ESTEFANIA MAEL DOBLADO CALCANELO

TUTOR: C.D. FERNANDO TENORIO ROCHA

MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A la Universidad Nacional Autónoma de México

A la Facultad de Odontología por encontrar en ella mi verdadera vocación.

Al Dr. Fernando Tenorio por su apoyo y participación en la elaboración de este trabajo.

A mis angelitos: Celia Altamirano Campos

Beatriz Ballesteros Smith

Ricardo Calcaneo Palavicini

Alejandro Doblado Viguera

A mi mamá, María Elena Calcaneo por ser la mejor de este mundo, por su apoyo y sus consejos en todo momento. Este logro también es tuyo, te adoro.

A Lalo, simplemente por ser mi hermanito al que quiero muchísimo y el que ha estado conmigo siempre.

A mi papá, Eduardo Doblado

A mi tía Celia y a mis primos Claudia y Daniel, por su gran ayuda y a mis tíos Mario y Güicho.

A Marco, por estar conmigo en los últimos años de la carrera. Por tu apoyo en todo momento y por formar parte de esto, te amo.

Y a mis amigos, Carlita, Fati, Daniel, Hamed y Rich que han hecho aún mejor la escuela y con los que he pasado muy buenos momentos.

Índice

Introducción	5
1 Antecedentes	7
2.1 Tejido óseo.....	7
2 Hipofosfatasa	10
3.1 Definición.....	10
3.2 Epidemiología.....	11
3.3 Mortalidad.....	11
3.4 Fosfatasa alcalina.....	11
3.5 Etiología de la hipofosfatasa.....	15
3.6 Efecto dominante de las mutaciones de TNAP.....	16
3.7 Genética y bioquímica.....	17
3.8 Criterios diagnósticos.....	19
3.9 Clasificación.....	21
3.9.1 Hipofosfatasa perinatal.....	21
3.9.2 Hipofosfatasa infantil.....	22
3.9.3 Hipofosfatasa de la niñez.....	24
3.9.4 Hipofosfatasa del adulto.....	25
3.9.5 Odontohipofosfatasa.....	26
3.9.6 Pseudohipofosfatasa.....	27
3.10 Patología.....	27
3.11 Métodos de diagnóstico.....	28
3.11.1 Diagnóstico diferencial.....	28
3.11.2 Análisis de laboratorio.....	32
3.11.3 Estudio genético.....	33
3.12 Tratamiento.....	34
3.13 Pronóstico.....	35
3 Manifestaciones bucales	36
4.1 Características radiográficas.....	37
4.2 Características histopatológicas.....	38
4.3 Tratamiento y pronóstico.....	40
4 Conclusión	41
5 Bibliografía	42

Índice de figuras

Figura 1. Esquema de las estructuras del hueso.....	8
Figura 2. Células óseas.....	9
Figura 3. Hipofosfatasa severa letal.....	22
Figura 4. Mineralización deteriorada y extremidades cortas.....	22
Figura 5. Radiografía de cráneo donde se aprecia la falta de osificación.....	24
Figura 6. Falta de calcificación en los extremos metafisarios de los huesos.....	25
Figura 7. Osificación defectuosa.....	26
Figura 8. Neonato con acondrogénesis.....	28
Figura 9. Radiografía oclusal de lesión crónica por histiocitosis.....	29
Figura 10. Exfoliación temprana de un molar en paciente con neutropenia cíclica.....	29
Figura 11. Paciente con osteogénesis imperfecta.....	30
Figura 12. Imagen radiográfica de raquitismo.....	30
Figura 13. Paciente con periodontitis agresiva.....	31
Figura 14. Destrucción en los tejidos periodontales en pacientes con síndrome de papillon-lefèvre.....	31
Figura 15. Pérdida prematura de los incisivos inferiores.....	36
Figura 16. Ortopantomografía que muestra la pérdida de incisivos inferiores.....	38

Índice de tablas

Tabla 1. Clasificación de las enzimas.....	13
Tabla 2. Enzimas utilizadas para el diagnóstico clínico.....	14
Tabla 3. Seis formas clínicas de la hipofosfatasa.....	20
Tabla 4. Diagnóstico diferencial.....	28

Introducción

Los trastornos intrínsecos del hueso en los cuales se produce una matriz aparentemente anormal pero con mineralización anormal, son en extremos raros y no muy bien comprendidos. Estas enfermedades se deben a supuestas anomalías en la colágena u otras proteínas en la matriz, o a una actividad enzimática aberrante, esencial para la mineralización ósea.

Dentro del grupo de las enfermedades con una actividad enzimática anormal, se encuentra la hipofosfatasa.

La hipofosfatasa es un trastorno metabólico de origen hereditario, que se caracteriza por tres rasgos sobresalientes: Mineralización anormal de los huesos, actividad disminuida de fosfatasa alcalina en suero o en tejidos y excreción urinaria aumentada de fosfoetanolamina. Esta enfermedad puede manifestarse de forma autosómica recesiva o de forma autosómica dominante. Cuando se presenta la enfermedad de forma recesiva, suele ser grave y desencadena un pronóstico desfavorable, sin embargo, en la forma dominante, la hipofosfatasa es leve aunque los patrones genéticos son menos claros.

La gravedad de la enfermedad es muy variable y fluctúa desde la muerte intrauterina a causa de hipomineralización esquelética hasta la pérdida prematura de dientes como única manifestación en algunos pacientes. La causa de esta pérdida proviene de las alteraciones a nivel de hueso y en las estructuras dentales.

Este desorden afecta a 1 de 100 000 nacimientos cuando el paciente presenta hipofosfatasa severa. La incidencia de la forma moderada es baja con relación a la forma severa. La hipofosfatasa en su forma perinatal es mortal, por lo cual la mortalidad es mayor al 50% en los pacientes.

La realización de los análisis clínicos adecuados determinan el diagnóstico y el curso de la enfermedad, así como también el pronóstico, el cual puede ser

favorable en la forma adulta y desfavorable en la forma neonatal y de estos datos dependerá la elección del tratamiento.

1. Antecedentes

1.1 Tejido óseo

El tejido óseo es uno de los más resistentes y rígidos del cuerpo humano. Es el constituyente principal del esqueleto, sirve de soporte a las partes blandas y protege órganos vitales, como los contenidos en el cráneo, el tórax y la columna vertebral. Aloja y protege la médula ósea, generadora de las células sanguíneas. Proporciona apoyo a los músculos esqueléticos, transformando sus contracciones en movimientos útiles, y constituye un sistema de palancas que amplía las fuerzas generadas en la contracción muscular. ¹

Además de cumplir estas funciones, los huesos actúan como depósitos de calcio, fosfato y otros iones, almacenándolos o liberándolos de forma controlada para mantener constante su concentración en los líquidos orgánicos (líquido intersticial, sangre y linfa).¹

Existen dos tipos de tejido óseo: una capa externa dura de revestimiento de hueso compacto (denso), y un tipo abierto de tejido, hueso esponjoso (trabecular).²

La superficie externa del hueso compacto, excepto en las superficies articulares, está cubierta por una capa de tejido conjuntivo llamada periostio. El endostio reviste la cavidad medular y cubre al hueso esponjoso que la reviste. Cada una de estas capas tiene la capacidad histogénica para formar hueso.²

El tejido óseo es un tipo especializado de tejido conjuntivo formado por células y material intercelular calcificado, la matriz ósea. ^{1,2,3,4}

El principal componente orgánico, las fibras colágenas, forman un almacén de refuerzo, las cuales se unen en haces mediante una sustancia de cemento. Las sales inorgánicas encargadas de dar dureza y rigidez al hueso incluyen fosfato de calcio, carbonato de calcio y pequeñas cantidades de fluoruro de calcio y fluoruro

de magnesio. El mineral óseo, cuyo principal componente es la hidroxiapatita está dentro de las fibrillas colágenas como cristales de apatita.²

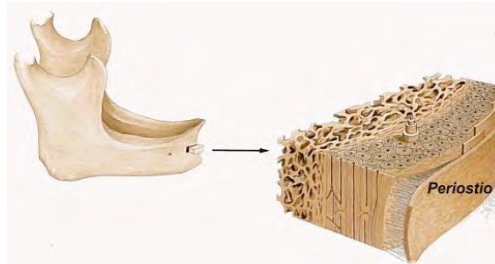


Fig.1. Esquema de las estructuras del hueso³

Se reconocen cuatro tipos de células del hueso:

Células osteoprogenitoras

Estas células constituyen una población de células madre derivadas del mesénquima, que tiene la capacidad para dividirse por mitosis y para diferenciarse después en células óseas maduras. Son células fusiformes con núcleos ovales o alargados y citoplasma escaso. Se encuentran cerca de las superficies óseas.^{1,2}

Osteoblastos

Estas células se relacionan con la formación de hueso y se encuentran de manera invariable en la periferia de los huesos en crecimiento, donde se está depositando la matriz ósea, estas células están en contacto unas con otras mediante prolongaciones cortas y delgadas. La matriz ósea recién formada, adyacente a los osteoblastos activos y que no está todavía calcificada, recibe el nombre de sustancia osteoide.^{1,2}

Osteocitos

Al quedar aprisionada en la matriz dura, la célula osteógena original, ahora llamada osteocito, no tiene oportunidad de dividirse o de secretar matriz en cantidades apreciables. El osteocito ocupa una pequeña cavidad o laguna en la matriz, pero no está aislada de los demás. Los osteocitos no se dividen, según lo prueba el hecho de que siempre se encuentra una sola célula en cada laguna.²

Osteoclastos

Los osteoclastos se forman por la fusión de monocitos; su función es destruir el tejido óseo. Dichas células son móviles, gigantes, ampliamente ramificadas con partes dilatadas que contienen 6-50 núcleos o más.¹ Al tiempo que la matriz ósea es depositada por los osteoblastos es erosionada por los osteoclastos. Estas células grandes son un tipo de macrófago. Como los demás macrófagos, se desarrollan a partir de los monocitos que se originan en el tejido hematopoyético de la médula ósea. Los osteoclastos, de forma completa o por medio de sus partes, aparecen a menudo elevados y separados de la matriz, pudiendo colocarse sobre los osteoblastos y sobre otros osteoclastos.²

En la matriz ósea tiene lugar la mineralización, caracterizada por el depósito de iones inorgánicos, principalmente fosfato cálcico.¹

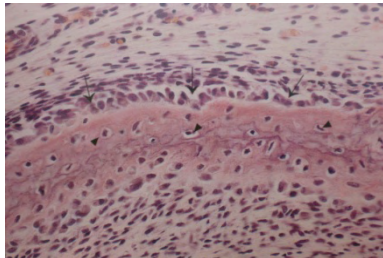


Fig.2. Células óseas⁴

2. Hipofosfatasa

2.1 Definición

La hipofosfatasa es un trastorno raro hereditario caracterizado por la mineralización del hueso por raquitismo en la niñez y la osteomalacia en adultos. con niveles séricos de fosfatasa alcalina paradójicamente bajos, en presencia de metabolismo normal de vitamina D y hormona paratiroidea.^{5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25}

La hipofosfatasa primero fue identificada como entidad separada por Rathbun en 1948, aunque haya informes anteriores del caso.^{6,24}

La fosfatasa alcalina esquelética es una enzima necesaria para formar hueso normal, esta divide el pirofosfato que es un inhibidor de la mineralización, lo que permite la mineralización normal de la matriz ósea. Existen cuatro isómeros distintos de la fosfatasa alcalina; sólo uno se encuentra en el hueso, así como en el hígado y riñones, por lo que se conoce como fosfatasa alcalina hística inespecífica (fosfatasa alcalina "ósea").^{26,27}

La gravedad de la enfermedad es muy variable y fluctúa desde la muerte intrauterina a causa de hipomineralización esquelética intensa, hasta la pérdida prematura de dientes como única manifestación en algunos adultos. Los casos graves son heredados de manera autosómica recesiva, pero los patrones genéticos son menos claros para las formas mas leves, también se puede presentar de manera autosómica dominante o bien de localización en la región cromosómica 1p36. 1-34 en la forma infantil.^{5,6,7,8,13,15,16,18,22,24,28,29}

A la hipofosfatasa también se le conoce como:

- v Enfermedad de Rathbun.^{21,24,25,30}
- v Fosfoetanolaminuria.³⁰
- v Hops (Hypophosphatasia).^{21,30}

2.2 Epidemiología

La prevalencia de la hipofosfatasa severa se estima en 1 / 100 000, en base a los registros del hospital pediátrico en E.U. La incidencia en la forma moderada es menos frecuente que en la severa, debido al número de pacientes con formas dominantes que llevan las mismas mutaciones que los encontrados en la hipofosfatasa recesiva.⁷ El desorden es especialmente frecuente en las familias inhatas de Mennonite de Manitoba, Canadá, en donde 1 de 2500 recién nacidos manifiesta enfermedad severa y cerca de 1 de 25 individuos es un portador.^{6,7,24}

2.3 Mortalidad

La forma perinatal es considerada letal puesto que en esta forma la mortalidad es mayor al 50%. Los pacientes que presentan otras formas de hipofosfatasa aumentan la tasa de morbilidad. Los pacientes con hipofosfatasa de la niñez tienden a presentar deformaciones raquílicas ocasionando que en los adultos se incremente la morbilidad por fracturas.^{15,27}

2.4 Fosfatasa alcalina

El colágeno es la proteína estructural de la matriz orgánica del hueso, en su interior se encuentran cristales de hidroxapatita, esta unión y la calcificación del hueso se hallan controladas por las proteínas no colágenas específicamente las glicoproteínas y proteoglicanos teniendo gran participación y un papel clave en la fisiología de este tejido con una capacidad de fijación de iones, una de estas proteínas no colágenas es la fosfatasa alcalina (ALP), producida por los osteoblastos.^{13,31} Es una enzima glucoproteica que libera fosfato inorgánico a partir de ésteres fosfóricos con un pH óptimo de 8.6, incrementando la

concentración de iones fosfato necesarios para la mineralización de la matriz orgánica y bloquea la acción inhibidora de los ésteres fosfóricos sobre la mineralización.³¹

La fosfatasa alcalina además de encontrarse en osteoblastos, se halla en otras células del periodonto como fibroblastos y neutrófilos. Los estudios trasversales revelan que en concentraciones de esta enzima en el líquido del surco gingival de sitios enfermos, son significativamente superiores a las de sitios sanos. Sólo un estudio longitudinal relacionó concentraciones de ALP de la boca en su conjunto con la progresión de la periodontitis. Dicho estudio no fue publicado.¹³

Papel fisiológico de la fosfatasa alcalina:

En la mineralización esta enzima

- v Favorece o inhibe el depósito de mineral en la matriz osteoide.
- v Favorece o inhibe la maduración y crecimiento del mineral.
- v Tiene actividad enzimática.³¹

Casi todas las funciones biológicas se realizan a partir de reacciones químicas catalizadas por las enzimas, la regulación de las actividades enzimáticas permite al metabolismo adaptarse rápidamente a los cambios.³²

Según el genoma humano se estima que una cuarta parte de los genes humanos codifican enzimas que catalizan reacciones metabólicas, la mayoría de las enzimas son específicas tanto para el tipo de reacción que catalizan como para el sustrato, esta especificidad está determinada químicamente por los residuos aminoácidos que se encuentran en el centro catalítico de la enzima.³²

El sistema de nomenclatura de la Unión Internacional de Bioquímica clasifica a las enzimas en base a la reacción química que catalizan.

Clase	Reacción	Enzima
Oxidorreductasa	Catalizan la transferencia de electrones por Oxido- reducción	Deshidrogenasa Peroxidasa
Transferasa	Transferencias de grupos diferentes al H	Hexocinasa Transaminasa
Liasas	Rupturas de enlaces entre carbono y carbono uniones	Anhidrasa carbónica
Isomerasa	Interconversiones de un isómero	Triosa fosfato-isomerasa fosfoglucomutasa
Hidrolasa	Ruptura de enlace por medio de la introducción de una molécula de agua	Fosfatasa alcalina, Tripsina
Ligasa	Utiliza la energía de la hidrólisis del ATP	Piruvato- carboxilasa

Tabla 1. Clasificación de las enzimas.³²

La fosfatasa alcalina como enzima pertenece a las hidrolasas que catalizan la transferencia de grupo fosfato inorgánico, pero la molécula aceptora es exclusivamente el agua. Algunas enzimas son útiles en el diagnóstico clínico de enfermedades, de las cuales se mencionan en el siguiente cuadro:

Enzima	Tejido	Diagnóstico
Amilasa	Páncreas, glándulas salivales	Pancreatitis aguda Obstrucción biliar
Lipasa	Páncreas	Pancreatitis aguda Obstrucción biliar
Fosfatasa alcalina	Osteoblasto	Enfermedades óseas
Fosfatasa ácida	Próstata	Cáncer de próstata

Tabla 2. Enzimas utilizadas para el diagnóstico clínico³²

La diversidad de los sustratos sobre los que actúan las enzimas es enorme, lo que se refleja en que el genoma humano que contienen mas de 5,000 genes que codifican enzimas así, no es sorprendente que existan cientos de defectos enzimáticos en el ser humano denominados enzimopatias, por lo que la hipofosfatasa es una de las enzimopatias debida a una mutación genética.³³

Los osteoblastos como células formadoras de hueso

La célula precursora es el preostoblasto que deriva de una célula mesenquimatososa, los osteoblastos maduros sintetizan colágeno de tipo 1 osteocalcina o proteína ósea, proteína de adhesión celular, proteoglicanos y

proteínas relacionadas con el crecimiento y controlan la mineralización ósea, la función y actividad de los osteoblastos se hallan alteradas por las hormonas del crecimiento. El 2,3 dihidroxicolecalciferol estimula la síntesis de fosfatasa alcalina. Los marcadores bioquímicos en suero que reflejan la función osteoblástica son la fosfatasa alcalina específica del hueso y diente.

En los humanos existen 4 isoenzimas formadoras de fosfatasa alcalina, fosfatasa no específica tisular, fosfatasa intestinal, fosfatasa placentaria y fosfatasa placentaria.³³

La fosfatasa no específica tisular se encuentra en medula, hígado, riñón y otros tejidos, los desordenes genéticos de esta enzima dan origen a una hipofosfatasa. Algunos autores indican que el inmunoreactivamiento de la fosfatasa alcalina del hueso en suero refleja severidad de la enfermedad.^{5,6}

2.5 Etiología de la hipofosfatasa

Es causada por la deficiencia de fosfatasa alcalina inespecífica de tejido (hueso, hígado y riñón) (*tissue nonspecific ALP, TNSALP*) que, si bien se encuentra en todo el organismo, sólo produce anomalías óseas. Los niveles y funciones de otras isoenzimas de la fosfatasa alcalina (célula germinal, intestinal, placentaria) son normales. El defecto de la fosfatasa alcalina permite la acumulación de sus principales sustratos naturales, fosfoetanolamina (*phosphoethanolamine, PEA*) pirofosfato inorgánico (*inorganic pyrophosphate, PPI*) y pirodoxal 5'- fosfato (*pyridoxal 5'- phosphate, PLP*). La acumulación de PPI interfiere en la mineralización debido a su acción como inhibidor potente del crecimiento de los cristales de hidroxiapatita.^{5,6,13,21,22,29}

La enfermedad es debida a las mutaciones en el hígado, hueso y riñón en el gene que codifica a la fosfatasa alcalina en tejido no específico. Estas mutaciones

ocasionan una deficiencia de fosfatasa alcalina que produce mineralización anormal del hueso, anomalías esqueléticas e hipoplasia del cemento.^{13,16,29}

TNAP es una fosfomonoesterasa de 507 residuos, anclados en su término carboxilo a una membrana plasmática por una mitad de fosfatidilinositol-glicano. La enzima es fisiológicamente activa en su forma dimérica y los substratos extracelulares, el piridoxal - 5' - fosfato (PLP), fosfoetanolamina (PEA) y pirofosfatos inorgánicos (PPi). El gene de TNAP (fosfomonoesterasa) está situado en el cromosoma 1p36.1 y consiste en 12 exones distribuidos sobre 50kb. El gene está conforme a la alta heterogeneidad alélica y más de 190 mutaciones distintas han sido descritas. La mayor parte (el 79%) son mutaciones sin sentido. Esta variedad de mutaciones da lugar a una variable expresividad clínica y en una gran cantidad de genotipos heterocigóticos compuestos.^{7,21,34}

2.6 Efecto dominante de las mutaciones de TNAP

La transmisión dominante de la hipofosfatasa ha sido sugerida en base a los datos de laboratorio. Recientemente, las mutaciones responsables de esta condición fueron identificadas. In vitro, estas mutaciones fueron demostradas para inhibir el monómero normal en el heterodímero hecho de las proteínas del mutante y del normal, dando por resultado niveles disminuidos de actividad de la fosfatasa alcalina.⁷

En vez del 50% esperado en heterocigotos, las actividades de la fosfatasa alcalina fueron encontradas para extenderse a partir del 20% hasta el 40% del tipo severo. La inhibición in vitro más fuerte fue encontrada con las mutaciones D361V y G46V, dos mutaciones responsables de la forma prenatal benigna de hipofosfatasa. Padres de pacientes afectados con hipofosfatasa prenatal benigno presentan síntomas leves (sobre todo pérdida de dientes prematura) o simplemente no presentan ninguna afección. Éste es también el caso de familias con

hipofosfatasa leve debido a mutaciones dominantes sin sentido. Así mismo, la dominación es a veces difícil de demostrar usando análisis familiar, desde la expresión de la enfermedad que puede ser altamente variable, con padres de algunos hijos afectados que muestra parcial o extremadamente algunos síntomas de la enfermedad.^{7,20,21}

Esto puede ser atribuible a la mejora progresiva de pacientes afectados de la infancia a la edad adulta y a los factores epigenéticos implicados en la expresión variable de la enfermedad. Es posible que en particular las etapas de los requisitos de la fosfatasa alcalina estén más allá de la capacidad de la célula heterocigótica, dando por resultado síntomas de hipofosfatasa. Entonces, los requisitos de la AP pueden ser menos importantes y llenados por la célula heterocigótica, que puede explicar la mejora en pacientes adultos. Es también posible que la fosfatasa alcalina materna desempeña un papel de vía intercambios materno-fetal, según lo sugerido por la forma benigna prenatal que parece ser observada solamente cuando la mutación se hereda de la madre.^{7,19}

2.7 Genética y bioquímica

Las fosfatasas alcalinas humanas comparten la característica de hidrolizar los sustratos artificiales del fosfoéster en pH alcalino. Constituyen un sistema de formas moleculares múltiples que originan por lo menos tres diversos genes y múltiples modificaciones post translación. En la hipofosfatasa se localiza en cromosoma 2q34~37. La isoenzima del hueso juega un papel importante en la calcificación y la producción varía con el índice de la mineralización del hueso. Las posibles funciones pueden incluir la fuente de fosfato inorgánico con la hidrólisis del fosfoéster para la mineralización del pirofosfato, un inhibidor de la calcificación y el almacenaje del fosfato inorgánico. Aunque patológicamente sea similar el raquitismo por deficiencia de vitamina-D a la hipofosfatasa, se distingue claramente por desorden de la matriz del hueso más que en la mineralización del

hueso, pues la mineralización secundaria está intacta. Por otra parte, el metabolismo de la vitamina D es normal en este desorden. La actividad ácida de la fosfatasa, es un marcador de la función osteoclastica, que también es normal.⁶

El déficit en la fosfatasa alcalina del tejido se refleja en la actividad total disminuida en el suero, un compuesto de varias fracciones de la isoenzima. Los tipos hereditarios recesivos y dominantes se han observado en la hipofosfatasa. La frecuencia de la consanguinidad y la tasa de la repetición para la hipofosfatasa infantil son claramente indicativas de un modo recesivo, la hipofosfatasa es una condición autosómica dominante. Ahora se ha demostrado que todas las formas clínicas de hipofosfatasa, con la excepción posible de la pseudohipofosfatasa, pueden resultar de las mutaciones sin sentido de tejido-no específico o, raramente, de las mutaciones en la fosfatasa alcalina. Sin embargo, sigue habiendo la base genética exacta para la mayoría de los casos.⁶

Entre 10,000 y 1,000,000 nucleótidos por célula humana y por día sufren daño debido a procesos químicos espontáneos debido a reacciones con mutágenos químicos, naturales o sintéticos del ambiente, por exposiciones a las radiaciones ionizantes o ultravioletas, una parte de este daño es reparada, pero no en su totalidad, aunque el daño es reconocida y eliminado es posible que el mecanismo de reparación no lea con exactitud la cadena complementaria trayendo como consecuencia mutaciones al introducir bases equivocadas, por lo tanto los cambios de nucleótidos producidos por el daño al DNA y su reparación resulta a menudo en mutaciones permanentes.³³

Un estudio realizado en mujeres de ascendencia japonesa de entre 52 años de edad con hipofosfatasa, presentando una excreción urinaria de fosfoetanolamina y severo daño periodontal, utilizando un estudio de DNA de leucocitos periféricos, se observó que los fragmentos del DNA exón 5 revelaron una movilidad anormal, esta anomalía fue encontrada en la madre pero no detectada en el padre de los miembros del estudio, revelando una transición de citosina a timina en el

nucleótido de la posición 571 en el exón 5. Esta mutación resulta en una sustitución de alanina 115 con valina esto revela que fue una mutación hereditaria autosomal dominante de esta enzima.²¹

2.8 Criterios diagnósticos

Deficiencia de fosfatasa alcalina inespecífica de tejido (hueso, hígado, riñón) que, si bien se encuentra en todo el organismo, solo produce anormalidades óseas. Los niveles y funciones de otras isoenzimas de la fosfatasa alcalina (célula germinal, intestinal, placentaria) son normales. Se presenta osificación irregular e incompleta del cartílago y del hueso en crecimiento, aumento en sangre y orina de los niveles de fosfoetanolamina, pirofosfato inorgánico 3 y piridoxal - 5'-fosfato. La acumulación de pirofosfato inorgánico interfiere en la mineralización debido a su acción como inhibidor potente del crecimiento de los cristales de hidroxapatita, valores bajos de vitamina B6 así como también hipercalcemia, transitoria o permanente; los métodos de exploración con imagenología de los maxilares, cráneo y esqueleto esta indicado.^{5,6,8,10,11,13,15,18,21,24,25,26,28,34}

Dependiendo de la edad de diagnóstico, son reconocidas seis formas clínicas actualmente:

- v Perinatal
 - o Letal
 - o benigna
- v Infantil
- v Niñez
- v Adulto
- v Odontohipofosfatasia
- v Pseudohipofosfatasia

#

Forma Clínica	Herencia	Síntomas en hueso	Síntomas dentales	Diagnóstico clínico
Perinatal (Letal)	AR	Hipomineralización Osteocondral	Na	Radiografías y ultrasonido.
Perinatal (Benigno)	AD	Curvatura de los huesos largos.	Na	Ultrasonido y examen clínico.
Infantil	AR	Craneosinostosis Hypomineralización Raquitismo Hipercalcúria	Pérdida prematura de dientes deciduos	Examen clínico y Biología (Actividad en suero AP, PEA y PLP)
Niñez	AR (frecuente) AD (raro)	Baja estatura Deformidad en esqueleto Defecto al andar Dolor de huesos y Fracturas	Pérdida prematura de dientes deciduos	Radiografía, ultrasonido y examen clínico.
Adulto	AR o AD	Fracturas: metatarsal, tibia. Osteoartritis	+/-	Radiografías y ultrasonido.
Odontohipofosfatasa	AR o AD	Pérdida de hueso alveolar	Exfoliación (incisivos) Reducción de espesor de la dentina. Amplias cámaras pulpaes. Caries dental.	Examen clínico y Biología (Actividad en suero AP, PEA y PLP)
Seudohipofosfatasa	Na	Raquitismo	Perdida prematura de dientes.	Radiografías.

Tabla. 3. Seis formas clínicas de la hipofosfatasa⁷.

AR - Autosómico Recesivo.

AD - Autosómico Dominante.

Na - No aplica.

No todos los pacientes pueden ser clasificados clínicamente.^{5,6,7,8,10,17,34}

Algunos autores clasifican a pacientes con este trastorno en solamente dos tipos:

- v Severo y
- v Leve.⁶

2.9 Clasificación

2.9.1 Hipofosfatasa perinatal

Esta forma clínica de la enfermedad se pone de manifiesto durante el embarazo y a menudo se complica con polihidramnios que incluye muerte intrauterina,^{5,18,24} ocurre una mineralización en útero.^{6,7}

En la forma letal se acortan las extremidades, los huesos largos están deformados, ocurriendo una deformidad en los huesos del cráneo. Los polihidramnios se han observado con frecuencia en embarazos con hipofosfatasa.^{24,25}

Radiográficamente se observan huesos escleróticos y pequeños en la base del cráneo así como una zona membranosa. Las costillas son pequeñas, finas y deformes. Las vértebras implicadas se encuentran no calcificadas de forma redondeadas, algunas densas y otras aplanadas. Los problemas escleróticos también se observan en las costillas y otros huesos tubulares. En algunos niños hay agenesia casi total de todos los huesos. En otros, las metáfisis son perforadas. El eje del cúbito y la fíbula puede resaltar a través de la piel, los puntos pueden estar presentes en los codos y las rodillas. La clavícula es el hueso menos afectado. En el nacimiento, el resultado depende del grado del compromiso pulmonar y neurológico, pero el fallecimiento ocurre generalmente en los primeros días.^{6,7}

La forma benigna prenatal es detectada en el útero⁴ y a pesar de los síntomas, existe una mejoría espontánea de defectos óseos, los pacientes manifiestan reducción de las extremidades y a menudo deformidades de los huesos largos, el ultrasonido revelan mejora progresiva de las deformidades del esqueleto y la mineralización en el tercer trimestre del embarazo.^{5,6,7,8,19}

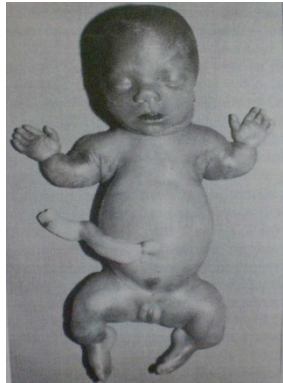


Fig.3. Hipofosfatasa severa letal⁶



Fig.4. Mineralización deteriorada y extremidades cortas⁶

2.9.2 Hipofosfatasa infantil

Las características clínicas de los pacientes pueden parecer normales en el nacimiento,⁴ sin embargo, los signos clínicos de la hipofosfatasa aparecen durante los primeros seis meses,^{7,8,10,17,28} presentando complicaciones respiratorias debido a deformidades raquílicas. A pesar de la presencia de una fontanela abierta con aumento de tamaño y craneosinostosis prematura; un hallazgo que puede dar lugar es un aumento de la presión intracraneal.^{6,7}

Las suturas craneales membranosas se ensanchan con frecuencia y un cierto grado de prominencia ocular se aprecia en las órbitas que puede ser evidente dentro de los primeros meses de la vida. La circunferencia principal también

aumenta lentamente, mientras que la fusión prematura de la sutura se fija por dentro.^{6,7,18,24}

Radiográficamente: Existe una deficiencia en la mineralización esquelética, en ocasiones con osificación irregular de la metáfisis. Aparecen en ellas profundos defectos segmentarios que constituyen el carácter diagnóstico más importante de la enfermedad. Las suturas craneales son amplias y se pueden cerrar prematuramente.^{6,7,28}

La Hipercalcemia también está presente, explicando en parte una historia de irritabilidad, mala alimentación, anorexia, vómito, convulsiones, hipotonía, polidipsia, poliuria, deshidratación, y estreñimiento. Los episodios de fiebre son inexplicables, se pueden observar huesos blandos y problemas respiratorios.^{6,7,8,15,24,28}

La función renal se puede deteriorar por hipercalciuria y nefrocalcinosis así como también por el aumento de la excreción de calcio.⁵ Las fracturas traumáticas se encuentran con frecuencia y la mortalidad puede ser tan alta como el 40%.⁴ La causa inmediata de la muerte entre los neonatos es atribuible a una lesión renal resultante de la hipercalcemia o de una insuficiencia pulmonar o cardíaca secundaria a un defectuoso desarrollo del tórax.^{8,14}

En los lactantes que sobreviven, a menudo hay una espontánea mejora de la mineralización y la remisión de características clínicas, con la excepción de la craneosinostosis.^{6,7}

Aunque las suturas aparezcan ensanchadas y membranosas, la actividad intensa de la mineralización puede ser perceptible por la escintigrafía nuclear.⁶

El raquitismo produce retraso para caminar y una marcha de pato, estatura corta y dolicocefalia con prominencia frontal.^{5,7,10}

También son comunes, la ampliación de las articulaciones y la pérdida prematura de dientes temporales. La enfermedad a menudo mejora durante la pubertad, pero puede experimentar recurrencias en la vida adulta.^{5,6,7}



Fig.5. Radiografía de cráneo donde se aprecia falta de osificación²⁸.

2.9.3 Hipofosfatasia de la niñez

Aparece después de los seis meses de edad,⁸ es una condición más leve que presenta pérdida prematura de los dientes y a menudo raquitismo con arqueamiento de las piernas, ensanchamiento de los extremos de los huesos largos y raquitismo en el segundo y tercer año de la vida.

Esta forma del trastorno puede manifestarse clínicamente con debilidad o retraso al andar, dolor en las extremidades fracturas y aumento en la tensión arterial y presión intracraneal.^{6,7,8,28}

La complicación a tratar más seria de este grupo es la craneosinostosis. Todas las suturas están implicadas, pero la eminencia ocular que resulta de las órbitas puede ser absolutamente característica. Otras muestras oculares incluyen las queratopatías y calcificación conjuntival causada por la hipercalcemia. La remisión espontánea de la enfermedad en el hueso es común pero puede volver a aparecer

a mediados o finales de la edad adulta. Esta etapa afecta principalmente al tejido de soporte del diente y suele producirse durante el segundo o tercer año de vida, y en la fase adulta es frecuente que se desarrollen lesiones periodontales.^{6,7,10,15}



Fig.6. Falta de calcificación en los extremos metafisiarios de los huesos.^{28,35.}

2.9.4 Hipofosfatasa del adulto

Esta forma se manifiesta en adultos jóvenes y es leve pero la osteomalacia puede producir pseudofracturas, dolor óseo severo, y susceptibilidad creciente a la fractura traumática. Dolor en extremidades se provoca por fracturas metatarsianas ocasionadas por sobrecarga, siendo dolorosas y llevan largo tiempo en cicatrizar,^{5,26} así como también fracturas en Pelvis, fracturas vertebrales que son indistinguibles de la osteoporosis y de raquitismo infantil. En huesos largos como el fémur es el sitio frecuente de las seudofracturas que puede llegar a extenderse hasta provocar la pérdida de la movilidad. En este grupo, un hueso puede ayudar a la identificación y la aclaración de las fuentes del dolor. Hay también una predilección para la condrocalcinosis que provoca artritis^{2.4.} y osteoartropatías

que son más evidentes en etapas posteriores de la vida, acompañadas a su vez de la pérdida prematura de dientes.^{6,7,10,15,17,20,24}



Fig.7. Se observa osificación defectuosa⁶

2.9.5 Odontohipofosfatasa

Esta forma de hipofosfatasa se presenta cuando únicamente existen anomalías de tipo dental y no se asocia con trastornos en sistema óseo, descartando la presencia de raquitismo y osteomalacia por medio de estudios radiográficos y biopsias.³⁶ Se caracteriza por la exfoliación prematura de dientes, y / o presencia de procesos severos de caries. Los dientes anteriores deciduos pueden resultar los más afectados, por lo tanto lo más frecuente es la pérdida de incisivos centrales. Las radiografías muestran hueso alveolar reducido y agrandamiento de la cámara pulpar.⁷

Aunque la única característica clínica en cavidad bucal es la pérdida de estructuras dentales, los resultados bioquímicos son generalmente indistinguibles de las de pacientes con formas leves de hipofosfatasa.

Algunos pacientes con odontohipofosfatasa presentan relación con enfermedad periodontal muy severa.³⁶ La odontohipofosfatasa debe considerarse

en cualquier paciente con un historial de la primera pérdida inexplicable o anormal de los dientes ante un examen dental de rutina.^{6,7,27,30,36}

2.9.6 Pseudohipofosfatasa

Es una variante muy rara, la cual se asemeja a la hipofosfatasa infantil. Se desarrolla a causa de la mutación del gen TNSALP. Estos pacientes presentan niveles elevados de pirofosfato inorgánico, piridoxal 5'-fosfato y fosfoetanolamina en orina y sangre, mientras que los niveles de fosfatasa alcalina en suero se encuentran normales, pero no en la superficie celular trayendo como consecuencia que no se pueda cumplir con su función.^{6,7,27,30,36}

La forma prenatal de la enfermedad es la más severa pero con un curso más benigno con la desventaja de no poder llevar a cabo una clasificación clínica adecuada.⁴

2.10 Patología

En el niño, en la histomorfometría del hueso se observa un exceso marcado de volumen osteóide y un perfil osteomalacico de la tetraciclina en los estudios. La fosfatasa alcalina del hueso es generalmente imperceptible y al microscopio electrónico, la arquitectura de los osteoblastos subcelulares es normal y su matriz vesicular asociada. Las biopsias de la cresta iliaca en adultos demuestran cambios menos dramáticos y más variables. La severidad de la osteomalacia, según lo medido por el volumen osteóide relativo, se correlaciona inverso con la cantidad de fosfatasa alcalina perceptible y con la concentración de actividad de la fosfatasa alcalina del suero.⁴

2.11 Métodos de diagnóstico

Además de exámenes clínicos y radiográficos, el diagnóstico también se obtiene gracias al análisis de laboratorio, y desde los años 90's la biología molecular se ha convertido en un auxiliar muy eficaz.

3.11.1 Diagnóstico diferencial ^{15,16,17}
§ Acondrogenesis
§ Histiocitosis de células de Langerhans
§ Neutropenia cíclica
§ Osteogénesis imperfecta
§ Periodontitis agresiva
§ Raquitismo
§ Síndrome de Papillon-Lefèvre

Tabla 4. Diagnóstico diferencial

Acondrogénesis

Transtorno hereditario causado por hipoplasia ósea. Se observan extremidades cortas.³⁷



Fig.8. Neonato con acondrogénesis³⁸

Histiocitosis de células de Langerhans

Probable proliferación neoplásica de células histiocíticas de tipo Langerhans, con un amplio espectro de comportamiento biológico que oscila desde una lesión aislada de la mandíbula, gingivitis y movilidad de las piezas dentales hasta lesiones óseas de distribución difusa en combinación con lesiones de órganos y otros tejidos blandos.^{15,16,17,25,39}



Fig.9. Radiografía oclusal de lesión crónica por histiocitosis¹⁶

Neutropenia cíclica

Enfermedad idiopática en la que se producen defectos episódicos de la maduración de los neutrófilos en la médula ósea, con disminución periódica de los neutrófilos circulantes. Suele observarse enfermedad periodontal prematura y pérdida de hueso alveolar.^{16,17,25,40}



Fig.10. Exfoliación temprana de un molar en paciente con neutropenia cíclica.¹⁵

Osteogénesis imperfecta

Gama de enfermedades del hueso debidas a una alteración fundamental de la formación de la matriz de tejido conjuntivo del hueso, que conduce a una incapacidad de la matriz para mineralizarse totalmente, una tendencia a múltiples fracturas óseas, ojos con escleróticas azules y dentinogénesis imperfecta asociada.^{16,17}



Fig.11. Paciente con osteogénesis imperfecta²⁸

Raquitismo

Enfermedad causada por la deficiencia de vitamina D generalmente durante la lactancia y la infancia. Es caracterizada por defectos de la mineralización de los huesos y cartílagos e hipoplasia del esmalte.²⁹



Fig.12. Imagen radiográfica de raquitismo.⁴¹

Periodontitis Agresiva

Enfermedad de rápida progresión en personas por lo demás sanas, ausencia de grandes acumulaciones de placa y cálculo y antecedentes familiares de enfermedad agresiva que señala un rasgo genético.^{12,13}



Fig.13. Paciente con periodontitis agresiva.¹⁵

Síndrome de Papillon-Lefèvre

Es un trastorno autosómico recesivo raro, caracterizado por hiperqueratosis palmoplantar, destrucción grave de los tejidos periodontales, tanto en dientes temporales como permanentes y calcificaciones meníngeas.^{13,15,25,39}

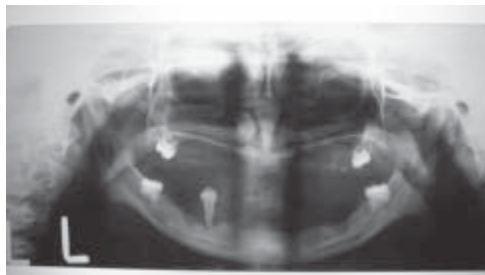


Fig.14. La imagen muestra destrucción en los tejidos periodontales⁴²

2.11.2 Análisis de laboratorio

La actividad total de la AP en suero se reduce en la hipofosfatasa y puede haber aumento o niveles normales de calcio y fósforo en suero.^{5,6,7} Así, que el diagnóstico se puede sugerir a individuos en quién la actividad del AP en suero es claramente y constantemente anormal. Generalmente cuanto más severa la enfermedad, baja el nivel de actividad de la AP en suero apropiado para la edad. Sin embargo, la actividad de la AP es solamente un indicador de diagnóstico ya que otras condiciones pueden también demostrar esta deficiencia: embarazo temprano, la administración de una droga, hipotiroidismo, anemia, etc. También la AP en suero varía dramáticamente con la edad y el sexo.

Niveles altos de fosfoetanolamina (PAE) en orina apoya el diagnóstico de hipofosfatasa pero no es patognomónico.^{5,6,8,10,11,13,15,18,26,28,34}

Algunos pacientes con enfermedades metabólicas del hueso y con hipofosfatasa pueden presentar niveles normales en la excreción de PAE. De hecho, existe la demostración que la PAE es también un substrato natural de la TNAP in vivo.

Piridoxal creciente 5' - el fosfato (PLP) puede ser un marcador sensible para la hipofosfatasa. Los portadores heterocigóticos de las formas severas son clínicamente normales. Pero a menudo de la demostración la actividad de la AP en suero se ve disminuida y aumenta en orina la PAE.

Pese a datos clínicos y radiográficos de raquitismo y osteomalacia. La hormona paratiroidea, la 25-hidroxivitamina D y la 1,25-dihidroxivitamina D en suero tiene valores normales. La elevación de piridoxal 5'-fosfato es específica de la enfermedad e incluso puede presentarse en individuos asintomáticos con hijos gravemente afectados. Dado que la vitamina B6 aumenta los niveles de PLP, se suspenderán los suplementos de esta vitamina una semana antes de realizar los estudios.⁵

Para confirmar el diagnóstico, debe realizarse una prueba de orina de 24h para medir fosfoetanolamina, un sustrato de la fosfatasa alcalina hística inespecífica, cuya excreción siempre se eleva en personas con hipofosfatasa.²⁶

La prueba genética prenatal mediante biopsia de vellosidades coriónicas está disponible para la forma infantil de la enfermedad y es realizado por pocos laboratorios.^{7,26}

Parece que el análisis de la mutación es más confiable que el análisis de AP por biopsia de vellosidad coriónica por lo menos para la detección del heterocigoto, Cuando son bajos los valores del AP pueden ser malinterpretados. Los diagnósticos prenatales y postnatales se han reportado usando polimorfismos ligados o intragénicos.⁷

En embarazos los síntomas clínicos son detectados por ultrasonido pero no, el historial familiar de la hipofosfatasa, el diagnóstico prenatal por análisis de mutación sigue siendo posible. Sin embargo, tales análisis son difíciles, debido al tiempo requerido por la secuencia de los genes ALPL y puede no siempre producir un resultado.⁷

2.11.3 Estudio genético

El estudio genético de la hipofosfatasa es complicado por la herencia que puede ser autosómico dominante o autosómico recesivo, la existencia de la forma benigna prenatal que es poco frecuente, la expresión variable de la enfermedad en heterocigotos, el efecto probable del gen ALPL del polimorfismo, y del efecto posible de mutaciones y polimorfismos de otros genes que pueden modificar el fenotipo de la hipofosfatasa (modificadores de genes).^{5,7}

Las formas severas de la enfermedad (perinatal e infantil) se transmiten como rasgo autosómico recesivo, mientras que ambas transmisiones; autosómico recesivo y autosómico dominante se han demostrado clínicamente en formas más leves. Por lo tanto, el riesgo de reincidencia en la forma severa es de 25%; en formas moderadas debe ser 25% (transmisión recesiva), el 50% (transmisión

dominante) o el resto (menos del 50%) a causa de la expresividad variable de la forma dominante. Las mutaciones detectadas en las formas dominantes y responsables por la hipofosfatasa moderada son también encontradas en la hipofosfatasa recesiva severa, asociado a otras mutaciones. Estas mutaciones tienen un efecto negativo dominante debido a la inhibición de la actividad del AP del heterodímero mutante, o debido al secuestro intracitoplásmico del heterodímero. La prueba a los familiares de los pacientes son útiles puesto que los heterocigotos pueden expresar una forma leve de la enfermedad. En vista de la frecuencia de la enfermedad, la prueba en esposos de portadores no es primordial a menos que haya una historia de consanguinidad.⁷

2.12 Tratamiento

Es sintomático.¹⁵ No hay tratamiento médico establecido para esta enfermedad,^{5,6,7,10,14,17,26} pero los tratamientos sintomáticos están comenzando a ser utilizados además del ortopédico. Tratamientos con cinc y magnesio (iones catalíticos de la enzima), y piridoxal 5' - el fosfato se reporta como una opción para pacientes con esta condición. Sin embargo, la alta heterogeneidad clínica y el hecho de que la enfermedad sea rara hacen ensayos clínicos controlados casi imposibles. Los resultados preliminares sugieren que la restricción dietética del fosfato podría ser ideal en la hipofosfatasa. Los antiinflamatorios no esteroides mejoran perceptiblemente las características clínicas de la enfermedad. de la niñez, especialmente en vista de el dolor y a la inflamación metabólica secundaria como resultado de la enfermedad.⁷ Teriparatida (la hormona humana recombinante paratiroidea PTH 1-34) ha sido utilizada con éxito para mejorar las fracturas de tensión metatarsianas en la hipofosfatasa del adulto, es utilizada en pacientes con osteoporosis, pero se desconoce su eficacia a largo plazo.^{7,26} La administración de fosfatasa alcalina y de fósforo no ha tenido éxito.¹⁵ A diferencia de otras formas de raquitismo y osteomalacia, se evitarán los suplementos de calcio y vitamina D, ya que pueden agravar la hipercalcemia y la

hipercalciuria. En ocasiones, dosis grandes de vitamina D generan mejoría parcial, aunque con este método se puede provocar hipercalcemia y calcinosis de tejido blando.¹⁷

Se ha utilizado una dieta baja en calcio, glucocorticoides y calcitonina en un pequeño número de pacientes, con respuestas variables. Dado que la cicatrización de las fracturas es deficiente, la colocación de clavos intramedulares es mejor para la reparación de fracturas agudas y para la prevención profiláctica de las fracturas.⁵

Finalmente, la terapia del reemplazo de la enzima usando una enzima sustituta que apunta el tejido mineralizado debe ser el desafío más prometedor de los próximos años.⁷

Son de gran valor el consejo genético a la familia y el diagnóstico oportuno.¹⁷

2.13 Pronóstico

La forma perinatal es casi siempre mortal dentro de días o semanas, y alrededor de una mitad de pacientes con la forma infantil muere por complicaciones respiratorias. En los estudios de longevidad no se reportan casos de las formas infantil y de la niñez. Los pacientes afectados con la hipofosfatasa del adulto y odontohipofosfatasa pueden tener una vida normal.⁷

3. Manifestaciones bucales

La dentición retardada, pérdida prematura de dientes deciduos y la pérdida espontánea de dientes permanentes son características de la hipofosfatasa. Estas características pueden ser los únicos signos clínicos de enfermedad, así, para dar origen al término “Odontohipofosfatasa”⁶

Una de las primeras manifestaciones de la enfermedad en los pacientes moderadamente afectados es la pérdida de los dientes primarios anteriores que pueden caer espontáneamente o aflojarse tras un traumatismo relativamente insignificante.^{5,7}

Puede haber caída de los dientes en pacientes tan levemente afectados que puede no existir evidencia radiográfica de la enfermedad.¹³

Los dientes más frecuentemente perdidos son los incisivos centrales y laterales primarios inferiores, luego los incisivos superiores y muy raramente los posteriores.^{5,6,7,8,9,10,11,13,14,15,16,17,18,21,25,26,28,29}

Los dientes pueden estar excesivamente extraídos y con movilidad dentro del alveolo sin evidencia de alteración gingival o periodontal.^{8,10,15}

En las denticiones primaria y secundaria se identifican hiperplasia del esmalte así como también caries.^{7,17}



Fig.15. Pérdida prematura de los incisivos inferiores¹⁰

3.1 Características Radiográficas

Características radiológicas de los maxilares

Es evidente una radiolucidez generalizada de la mandíbula y el maxilar. El hueso cortical y la lámina dura son delgados y el hueso alveolar con predilección por la porción anterior de mandíbula y maxilar se encuentra poco calcificado y puede aparecer defectuoso.^{6,8,10,11,15,17,18}

Cambios radiológicos asociados con los dientes

Tanto en dentición temporal como permanente tienen una capa fina de esmalte, aunque puede conservarse normal, amplias cámaras pulpaes y conductos radiculares, así mismo se puede observar hipoplasia o aplasia de cemento en la superficie de la raíz. Los dientes también pueden ser hipoplásicos.^{6,8,10,11,15,16,17,18}

En algunos niños se encuentra evidencia radiográfica de pérdida ósea a partir de la cresta alveolar.^{6,8,10,11}

Si los niños con hipofosfatasa infantil sobreviven, la exfoliación prematura de los dientes deciduos es vista frecuentemente.¹⁰

La forma de la niñez se detecta en una edad posterior y tiene generalmente una amplia gama de la expresión clínica. Una de las características más constantes es la pérdida prematura de los dientes primarios sin evidencia de una respuesta inflamatoria significativa. Los dientes incisivo deciduos se afectan generalmente primero y pueden ser los únicos dientes implicados. En algunos pacientes, ésta puede ser la única expresión de la enfermedad.^{5,4,7,29}

La forma adulta es típicamente leve. Los pacientes tienen a menudo una historia de la pérdida prematura de su dentición primaria o permanente y muchos de estos pacientes son desdentados.¹⁷

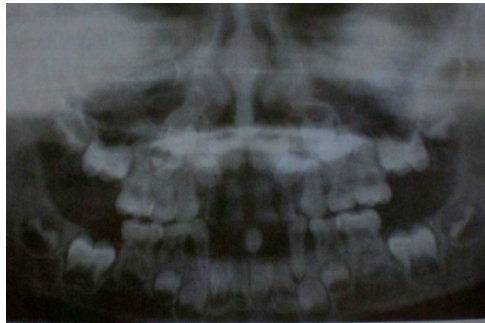


Fig.16. La ortopantomografía muestra la pérdida de los incisivos inferiores¹⁰.

3.2 Características histopatológicas

La examinación histopatológica de un diente primario o permanente que ha sido exfoliado de un paciente afectado, muestra a menudo una ausencia o una reducción marcada del cemento que cubre la superficie de la raíz. La cantidad reducida de cemento se atribuye a la pérdida del diente debido a la inhabilidad de las fibras periodontales del ligamento para ligar al diente y mantenerlo en su posición normal, también se ve reducido el grosor de la dentina.

El cemento puede faltar en gran parte de la superficie de la raíz o puede existir en pequeñas zonas diseminadas. Las fibras periodontales son escasas y subdesarrolladas.^{10,29,32,34}

La dentina posee túbulos normales con una moderada cantidad de dentina interglobular y osteodentina que evidencia células incluidas, particularmente en las porciones radiculares del diente.^{6,10}

Estudios histoquímicos utilizados en el método de Lowry y colaboradores indican que la actividad de la fosfatasa alcalina en el tejido pulpar de los pacientes es muy baja en comparación con los individuos normales.⁶

La formación de cemento es casi completamente eliminado en la hipofosfatasa, no solo cemento acelular si no también cemento celular. En un estudio realizado se encontró que pacientes con esta enfermedad presentan cemento celular mientras que el cemento acelular es nulo. Así mismo, se observa un bloqueo en la formación de cemento acelular y no continuación en la formación de matriz de cemento celular.¹⁰

Debido al defecto del cemento en dientes con HPP las fibras de colágeno del ligamento periodontal, no son conectadas con la raíz vía fibras de Sharpey. En la mayoría de los lugares, el ligamento periodontal es separado de la dentina por unos 5 nanómetros de ancho, una capa del grosor de un electrón que no contiene material fibrilar.¹⁰

Ocasionalmente esta capa parece ser puente para las fibras de colágeno individual. El hecho que la formación de tejido duro es especialmente comprometido en el área periodontal (donde la capacidad cementogénica está presente) y no en la región pulpar, sugiere que la homeostasis mineral en los dos tejidos es regulada diferentemente.¹⁰

La diferencia entre los 2 tejidos puede ser quizá a causa de las diferencias en la regulación de PPI. La concentración de esta molécula en dientes normales fue en efecto más alta en el ligamento periodontal que en la pulpa. Estos datos, coinciden con la expresión y actividad de la enzima PPI generadora NPPi en el ligamento periodontal el cual fue más alto comparado con el de la pulpa.¹⁰

Esto sugeriría que mecanismos regulatorios diferentes operan por mineralización en estos dos tejidos. Esta propiedad de la pulpa, pudiera ser de gran ayuda en el contexto de su capacidad de reparación.¹⁰

3.3 Tratamiento y pronóstico

Los resultados son generalmente indistinguibles de las de pacientes con formas leves de la hipofosfatasa (adultos y infancia). La odontohipofosfatasa debe considerarse en cualquier paciente con un historial de la primera pérdida inexplicada o anormal de los dientes tras realizar el examen dental.⁵

Los tratamientos protésicos se indican para sustituir los dientes que faltan, pero el resultado satisfactorio no es siempre posible porque el hueso alveolar es hipoplástico.¹⁰

4. Conclusión

La hipofosfatasa es una enfermedad hereditaria caracterizada por valores séricos subnormales de fosfatasa alcalina, presencia de fosfoetanolamina en orina y sangre, anomalías esqueléticas y caída prematura de los dientes. La fosfatasa alcalina sérica siempre está disminuida y no guarda relación con la gravedad o fluctuación de los síntomas.

La forma más común de transmisión, es autosómica recesiva, sin embargo, se han descrito algunas formas autosómicas dominantes.

La gravedad de la enfermedad varía considerablemente. Cuanto antes haga su aparición la enfermedad, más graves son las manifestaciones y peor es el pronóstico.

Es de suma importancia poder identificar el diagnóstico por medio de estudios de laboratorio, radiológicos y clínicos así como también conocer el diagnóstico diferencial de esta enfermedad, para elegir el tratamiento adecuado dependiendo el curso de la enfermedad.

Como tratamiento, las dosis altas de vitamina D producen mejora parcial, sin embargo, se debe evitar esta opción ya que puede provocar hipercalcemia y calcinosis.

Es vano el tratamiento periodontal para la hipofosfatasa, cuando existe movilidad dental, lo más comfortable para el paciente es la realización de la extracción y posteriormente optar por un tratamiento protésico o prostodòntico.

5. Bibliografía

- 1.- Junqueira L. C., Carneiro J. Histología básica, 4ª ed. Barcelona, Edit. Masson, S. A. 1996 Pp. 121 – 127.
- 2.- Lesson T. S. Lesson C. R. Paparo A. A Texto Atlas de Histología, 2ª ed. México, Edit. Interamericana Mc. Graw Hill, 1990. Pp. 167 – 172.
- 3.- Moore K. L. Dalley A. F. Anatomía con orientación clínica, 4ª ed. México D.F. Edit. Médica panamericana, 2002. Pp. 14 – 19.
- 4.- Vegue J. b. Atlas de histología y organografía microscópica, 2a ed. España, Edit. Médica panamericana, 2204. Pp.64
- 5.- Harrison, Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jamerson, Principios de Medicina Interna Vol. II, 16ª ed. Edit. Mc Graw Hill Interamericana. 2006. Pp. 222 y 2513.
- 6.- Gorlin Robert J. Cohen, Hennekam, Syndromes of the head and neck, 4ª ed. Edit. Oxford University press. 2001. Pp. 161-163.
- 7.- Mornet E. Hypophosphatasia Orphanet Journal of rare diseases 2007 2:40.
- 8.- Thoma, Patología Oral, Barcelona España, edit. Salvat. 1973. Pp. 702-705.
- 9.- El manual Merck de diagnóstico y tratamiento, 11a ed. Edit. Elsevier. 2007. Pp. 2626.
- 10.- Neville, Damm, Allen, Bouquot. Oral and Maxillofacial Pathology, 3a Ed. USA. Edit. Saunders. 2002. Pp. 845-847.
- 11.- Van den Bos T, Handoko G, Niehof A, Ryan LM, Coburn SP, White MP. Beertsen W. Cementum and Dentin in hypophosphatasia. J Des Res. 2005 Nov; 84 (11):1021-5.
- 12.- Genco R. Periodontics, Medicine, Surgery and Implants. USA .Edit. Elsevier Mosby. 2004. Pp. 832.
- 13.- Carranza Fermín A., Newman Michael G., Takei Henry H. Periontología Clínica. 9ª ed. México. Edit. Mc Graw Hill Interamericana, 2004. Pp. 182- 184, 430, 528 y 529.
- 14.- Uribe Esquivel Misael, Tratado de Medicina Interna II. 2ª ed. México. Edit. Medica Panamericana 1995. Pp. 1570.

15.- Laskaris George, Atlas de Enfermedades Orales. 3ª ed. España. Edit. Masson. 2005. 18, 19, 26, 298.

16.- Sapp J. Philip, Wysocki George P. Eversole Lewis R. Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea. 2a ed. España. Edit. Elsevier. 2005. Pp. 27, 105, 115, 116.

17.- Regezi Joseph A. Sciubba James, Patología Bucal, correlaciones clinicopatológicas. 3ª ed. Edit. Mc Graw Hill Interamericana. 2000. Pp. 71, 375, 376, 427, 435, 481, 482.

18.- White Stuart C. Pharoah Michael J. Radiología Oral principios e interpretación. 4ª ed. Edit. Elsevier Science. 2002. Pp. 482 y 483.

19.- Brun-Heath I, Chabrol E, Fox M, Drexler K, Petit C, Taillandier A, De Mazancourt P, Serre J-L, Mornet E. A case of lethal hypophosphatasia providing new insights into the perinatal benign form of hypophosphatasia and expression of the ALPL gene. Clin Genet 2008; 73: 245–250.

20.- Mornet E. Hypophosphatasia: The Mutations in the Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Gene. Université de Versailles–Saint Quentin en Yvelines, Versailles, France. 15:309.315 2000.

21.- Watanabe H, Hashimoto-Uoshima M, Goseki-Sone M, Orimo H, Ishikawa I. A novel point mutation (C571T) in the tissue-non-specific alkaline phosphatase gene in a case of adult-type hypophosphatasia. Oral Dis. 2001 Nov; 7 (6): 331-5.

22.- Hu JC-C, Plaetke R, Mornet E, Zhang C, Sun X, Thomas HF, Simmer JP. Characterization of a family with dominant hypophosphatasia. Eur J Oral Sci 2000; 108: 189-194.

23.- Girschick HJ, Schneider P, Haubitz I, Hiort O, Collmann H, Beer M, YS Shin and HW Seyberth. Effective NSAID treatment indicates that hyperprostaglandinism is affecting the clinical severity of childhood hypophosphatasia. Orphanet Journal of Rare Diseases 2006, 1:24

24.- Luna C. E., Domínguez P M, Álvarez N. R. Hipofosfatasa. Presentación de un caso. Rev Cubana Ortop Traumatol 2001; 15 (1-2): 87-9

25.- Paganellí, Fontana y Porta. Influences of Systemic diseases on periodontitis in children and adolescents. Periodontol 2000. 2001;26:92-112.

26.- Mc Pheel S. J. Papadakis M. A. Diagnóstico clínico y tratamiento Lange 2008. 47ª ed. España. Edit. Mc Graw Hill. Pp. 999.

- 27.- Merik V. alteraciones de las fosfatasa Alcalinas en Pediatría. Endocrinología Infantil. Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Universidad de Chile. Medwabe 2005. 4:1-7.
- 28.- Pedrosa C. S. Casanova R. Diagnostico por Imagen – Tratado de radiología clínica vol. III: Sistema muscoesqueletico. 2ª ed. Edit. Mc Graw Hill Interamericana. 2004. Pp. 87 y 88.
- 29.- Hu JC, Simmer JP. Developmental biology and genetics of dental malformations. Orthod Craniofac Res. 2007 May; 10 (2): 45-52.
- 30.- Mornet E. Hypophosphatasia. France. Orphanet Encyclopedia. Université de Versailles-Saint Quentin en Yveliens, Versailles, 2004:1-7.
- 31.- Tresguerres J. A. F., Fisiología Humana, 3a ed. Madrid España. Edit. Mc Graw Hill. 2005. Pp. 986.
- 32.- Baynes J. W., Domiczak m. H. Bioquímica médica, 2ª ed. España. Edit. Eisevier mosloy, 2006. Pp. 53 – 58.
- 33.- Nussbaum R. L. McInnes R. R. Willard h. F. Genética en medicina, Thompson and Thompson, 7a ed. España, edit. Eisevier masson, 2008. Pp. 43, 177 y 178.
- 34.- Neville, Damm, Allen, Waldron. Color atlas of clinical oral pathology, Honk-Kong. 1991. Pp. 46 y 47.
- 35.- Edeiken Jack, Hodes Philip J. Diagnóstico Radiológico de las enfermedades de los huesos. 3ª ed. Edit. Panamericana. 1982. Pp. 432 – 435.
- 36.- Davies T, Cole R. Neutrophil Alkaline Phosphatase (NAP) score in the diagnosis of hypophosphatasia. Clínica-Chimica-acta.dec 2000; 302(1-2): 49-57.
- 37.- Dorland, Diccionario enciclopédico ilustrado de medicina. 27ª ed. Madrid. Edit. Interamericana Mc Graw Hill. 1992. Pp. 34.
- 38.- Taner M. Z., Kurdoglu M., Taskiran C, Onan M. A., Gunaydin G, and Himmetoglu O. Prenatal diagnosis of achondrogenesis type I: a case report. Cases J. 2008; 1:406.
- 39.- Oh T-J, Eber R, Wang H-L. Periodontal diseases in the child and adolescent. J Clin Periodontol 2002; 29: 400-410.
- 40.- Strassburg M, Gerdt K. Mucosa Oral, Atlas a color de enfermedades.3ª ed. Madrid España, Edit. Marban 2001. Pp. 503.

41.- Zambrano M, Nikitakis NG, Sanchez-Quevedo MC, Sauk J.J, Sedano H, Rivera H.

Oral and dental manifestations of vitamin D–dependent rickets type I: report of a pediatric case. *Oral Radiol Endod.* 2003 Jun;95(6):705-9.

42.- Subramaniam P., Mathew S., Gupta K. K. Papillon–Lefèvre syndrome: A case report March 31, 2009.