



305
21
Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

HIPOFOSFATASIA

TESINA

No be
Presente

QUE PRESENTA:

ERICK XAVIER VAZQUEZ KRASOWSKY

PARA OBTENER EL TITULO DE:

CIRUJANO DENTISTA

Directora de Tesina

MTRA. BEATRIZ C. ALDAPE BARRIOS



FACULTAD DE
ODONTOLOGIA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D.F.

1997



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 mis padres Sandra Krasowsky y Javier Vazquez ,con cariño por el apoyo y ejemplo .

A mis hermanos Yuri y Ulises como base de superación.

A mi novia Alejandra MacGregor .

A mi Directora de tesina Mtra. Beatriz C. Aldape Barrios.

A mis maestros y sinodales.

Gracias Señor por dejarme llegar hasta aquí.

INDICE

	Páginas.
I.- INTRODUCCION.	1.
II.- ANTECEDENTES HISTORICOS.	2.
III.- CARACTERISTICAS CLINICAS.	3.
IV.- DIAGNOSTICOS DE LABORATORIO.	6.
V.- HISTOPATOLOGIA.	7.
VI.- PROCESO DE CALCIFICACION.	7.
VII.- CARACTERISTICAS BIOQUIMICAS.	8.
DEL FOSFATO.	
VIII.- DEFECTOS BIOQUIMICOS.	10.
IX.- ASPECTOS GENETICOS.	12.
X.- CLASIFICACION.	13.
Perinatal.	14.
Infantil.	14.
Juvenil.	15.
Adulta.	15.
Seudohipofosfatasia.	16.
XI.- MANIFESTACIONES BUCALES.	16.
Diagnóstico diferencial.	16.
Signos y Síntomas.	17.
Características clínicas.	17.
Características Radiográficas.	18.
Características Histológicas.	19.
Manifestaciones Periodontales.	22.
XII.- TRATAMIENTO.	23.
Tratamiento Dental.	24.
XIII.- GLOSARIO.	25.
XIV.- TABLAS.	28.
XV.- BIBLIOGRAFIA.	29.

INDICE DE FIGURAS.

Páginas.

Figura 1. Hipofosfatasa severa letal. Véase extremidades cortas.	4.
Figura 2. Pérdida prematura de los dientes deciduos, comúnmente afectando la región anterior.	15.
Figura 3. Pérdida prematura de los dientes anteriores mandibulares.	17.
Figura 4. Radiografía panorámica que muestra la pérdida de dientes anteriores mandibulares.	18.
Figura 5. 6. Cámaras pulpares extremadamente grandes en la dentición primaria, confiriendo el aspecto de dientes en cáscara, en algunos pacientes, mientras que en otros se observa un grado menor de agrandamiento pulpar. (Según Baer, Paul N.:Hipo-osfatasa periodontal 2:209-215,1964).	19.
Figura 7. Notar ausencia de cemento.	20.
Figura 8. Corte histológico con ausencia de cemento.	20.
Figura 9. 9 A. Incisivo superior deciduo en un paciente con hipofosfatasa exfoliado. La raíz dental demostró mal intento de cemento-génesis indicada por el material granular basófilo localizado entre la dentina y las fibras periodontales.	20.
Figura 10. Sección de raíz de un incisivo primario espontáneamente exfoliado. La mayor parte de la superficie de la raíz carecía de cemento, tal como puede verse en la porción inferior de la microfotografía. Se encontraron pequeños islotes de cemento diseminados por la superficie de la raíz, tal como puede verse en la porción superior. (Cortesía de Dr. Robert J. Gorlin).	21.
Figura 11. Véase defectos de osificación en metáfisis medias y angulación en las tibias.	21.
Figura 12. Micrografía electrónica de diente exfoliado que muestra la ausencia de cemento asociado con la superficie radicular.	22.
Figura 13. Sección que muestra ausencia de cemento. La placa se ha depositado sobre dentina como resultado de la pérdida de la adhesión de fibras periodontales.	22.

INDICE DE TABLAS.

Páginas.

Tabla 1. Signos en porcentajes de aparición en los diferentes tipos. (Datos proporcionados por, HG Terheggen, A Wischermann, <i>Monatschr Kinderheilkd</i> 132:512, 1984.	28.
--	-----

Introducción.

La hipofosfatasa es uno de los múltiples desordenes que se asocia a osteogénesis imperfecta, es una enfermedad metabólica debida a una disfunción ósea que se caracteriza por una disminución de la fosfatasa alcalina, con mineralización anómala de los huesos y una elevada concentración de etanolaminofosfato.

La alteración ósea es parecida a la del raquitismo, y es una enfermedad familiar con deformidades esqueléticas típicas del raquitismo y la osteomalacia que se desarrolla a pesar de la presencia de un metabolismo normal de la vitamina D, la hormona paratiroidea y el mineral óseo. Fué descrita por Rathbun en 1948 como una enfermedad hereditaria con una característica autosómica recesiva.

La gravedad de la enfermedad este directamente relacionada con los niveles de fosfatasa alcalina en suero y los hallazgos clínicos son atribuibles a defectos en la formación de hueso y de cemento, asinostosis prematura del cráneo, o a hipercalcemia, que es un rasgo frecuente pero no constante. Cuanto antes haga su aparición la enfermedad, más graves son las manifestaciones y peor es el pronóstico, puede aparecer intrauterinamente, los productos nacen a menudo muertos con una inadecuada osificación craneal y torácica.

Existen cuatro tipos clínicos de hipofosfatasa:

- A) Forma perinatal; que ocurre "in utero".
- B) Forma infantil; de nacimiento o antes de los seis meses.
- C) Forma juvenil; que aparece después de los seis meses de edad.
- D) Forma adulta ; que se diagnostica en individuos con aspecto normal.

La prevalencia estimada en los diferentes tipos de hipofosfatasa ocurre en 1:100,000. Dándose con mayor frecuencia en la forma juvenil y adulta, los síntomas se caracterizan por esclerosis durante la infancia, osteogénesis imperfecta, e infinidad de fracturas, dependiendo de la severidad de la enfermedad se dan las diferentes características clínicas. Las manifestaciones bucales relacionadas con esta patología son la movilidad y pérdida prematura de las piezas dentarias, correspondientes a la primera dentición, específicamente los dientes anteriores. Puede existir enfermedad periodontal, pero no parece ser un hecho consistente de esta enfermedad.

Radiográficamente los dientes primarios poseen grandes cámaras pulpares y canales radiculares, pérdida ósea a partir de la cresta alveolar, cantidad irregular de dentina y el cemento puede faltar en gran parte de la superficie de la raíz, o bien, puede existir en pequeñas zonas diseminadas.

Las características histológicas de los huesos maxilares son similares a las que se hallan en el raquitismo y la osteomalacia.

No se conoce hasta ahora tratamiento específico. Como tratamiento terapéutico se utiliza la vitamina D.

Antecedentes históricos.

Esta enfermedad fue descrita por primera vez en 1948, por Rathbun; existen reportes dispersos de que indudablemente era la misma entidad que existía desde hace 20 años a esa fecha. Aunque Rathbun denominó a la enfermedad *hipofosfatasemia*, retrospectivamente parecen haber sido descritos otros casos con anterioridad.

Los aspectos históricos cubren en detalle las revisiones de Fraser y Currarino,. Huhne en 1929 describió a un paciente con síndrome claramente reconocible como hipofosfatasa. Chown en 1935 describe dos pacientes aislados con nefrocalcinosis en el estadio postmortem. Kubatsch en 1938 describió un paciente con "islas" de hueso en el cráneo, cuyos padres presentaban evidencia de sinostosis. Los valores de fosfatasa alcalina no se encuentran reportados en ninguno de estos casos. Anspach en 1939 noto hipercalcemia en un niño con cambios patognomónicos en los huesos, incluyendo sinostosis prematura.

Las concentraciones de fosfatasa alcalina en suero en niños es determinada en el número de ocasiones, que son muy pocas, con una singular excepción en la infancia temprana. Macey, en 1940, describió dos hermanos con hipofosfatasa, que presentaron severo raquitismo en la infancia, y numerosas fracturas en la edad adulta. Rathbun, en su clásica descripción de el síndrome, reporto que la actividad de la fosfatasa alcalina es menor en hueso, mucosa intestinal, y riñón. Sobel ,en 1953, encontró grandes avances sobre el conocimiento de este síndrome. En sus pacientes notó la pérdida prematura de dientes como parte del síndrome y observó que el suero

no inhibía la actividad normal del suero. Encontró baja actividad de fosfatasa alcalina en hueso, cartílago, hígado y en dientes y una fuerte hipersensibilidad a la vitamina D.

Fraser, así como Mc Cance, descubrieron simultáneamente en 1954 que la excreción de fosfatoetanolamina en orina era un factor integral de esta enfermedad. Ellos mostraron que los parientes de estos pacientes tenían valores menores de fosfatasa alcalina. Fraser, encontró que la fosfoetanolamina podría aparecer en el plasma de pacientes y en la orina de manera normal en parientes de los pacientes con hipofosfatasa. Fraser mostró que el cartílago de ratas raquíticas podría calcificar en el suero de pacientes con hipofosfatasa, pero el cartílago costochondral y el osteoide de los pacientes no calcificaba en suero de personas normales o en un medio sintético conteniendo concentraciones de iones de calcio y fosfato. Scaglione en 1956 reportó que los pacientes con baja actividad de la fosfatasa activa en hueso, deberían sin embargo tener actividad normal de fosfato en hígado, jugo duodenal, y desde luego de los osteoblastos en el tejido. en 1958, Kretchmer reportó ausencia de fosfatasa alcalina en leucocitos de un paciente y cantidades normales en su madre. Se ha encontrado que esta enfermedad generalmente es característica de sociedades menonitas del sureste húngaro de Canadá; es un raro desorden que afecta a 0.001% de los individuos. (Jowsey, Jenifer. D. Phil. Methabolic Disenses of Bone. Vol. I. In Clinical Orthopaedics. Editorial W. V. Saunders Co. Philadelphia. London. Toronto. 1977).

Una de las investigaciones, es la de Bruckner, que hizo hincapié en los hallazgos dentales en este trastorno que observaron en una serie de casos. Ritchie, Haupt, Kjellman, Beumer, Brittain, Kop y Rao examinaron los detalles específicos de las manifestaciones bucales de la hipofosfatasa. (Schafer William. tratado de patología. 4ª de. editorial interamericana. México D. F. 1986).

Características clínicas :

Es una anomalía específica genética que se caracteriza por una disminución de las fosfatasas alcalinas del suero con mineralización anómala de los huesos, y elevada eliminación de etanolaminofosfato. La alteración ósea es parecida al raquitismo, con ensanchamiento del límite Epífiso- diafisario y típico "rosario" raquítico. Propenden fracturas fáciles con mal pronóstico y tratamiento. Algunos pacientes presentan escleróticas azules (lo que se asemeja a la osteogénesis imperfecta). En los niños son frecuentes los eventos convulsivos. Además de la intensa disminución de fosfatasa alcalina en suero (menos del 25 % del valor normal) y de la eliminación urinaria de etanolaminofosfato, a menudo se comprueba hipercalcemia. (P. Farreras Valenti. Medicina Interna. tomo II. Editorial Marin, S.A.).

Las características morfológicas principales de las formas de los lactantes e infantil de la enfermedad, consiste en raquitismo y defectos de la mineralización ósea con un compromiso particular de los huesos del cráneo. Debido a la interrupción del desarrollo de los huesos del cráneo, las fontanelas hacen protrusión y a menudo se asocian con craneoestenosis. La osificación endocondral se encuentra retardada, la metafisis y la matriz ósea frecuentemente son indiferenciables de las observadas en el raquitismo fosfato- deficiente desde el punto de vista histológico. Sin embargo, la mayor frecuencia de formación de hueso subperióstico a veces diferencia esta enfermedad de otras lesiones raquiticas. (Kissane. John. M. Anderson. W . A. D. Patología. 8ª ed. Junin 831 Buenos Aires, 1986).

Las características clínicas de la hipofosfatasa son probablemente todas atribuibles a la formación de hueso verdadero, a sinostosis prematura del cráneo, o a la hipercalcemia que es frecuente pero no un factor constante. Desde que comienzan las principales características de la enfermedad generalizada del hueso, inadecuada formación de hueso maduro, las manifestaciones clínicas son mucho mas severas que las fases tempranas de la enfermedad. Cuando esta aparece en útero, los productos generalmente nacen muertos y con una falta inadecuada de soporte óseo en cráneo y cavidades torácicas. (fig. 1).



Fig.1. Hipofosfatasa severa letal. Véase extremidades cortas.

Las deformidades esqueléticas del raquitismo y osteomalacia se desarrollan a pesar de la presencia de un metabolismo normal de la vitamina D, de la hormona paratiroidea y del mineral óseo. El defecto primario se cree que es una falta de la cantidad normal de fosfatasa alcalina en las vesículas de la matriz ósea, lo que retarda o inhibe la nucleación de los cristales del mineral óseo. (Rose Louis, F. and Kaye Donald. Internal Medicine for Dentistry. 2ª ed. editorial C. V. Mosby Company. 1992).

La fosfatasa alcalina esta disminuida en huesos, riñón, mucosa intestinal e hígado; la fosfatemia se presenta como normal; la mayoría de los enfermos muestra lesiones en los riñones, y las lesiones óseas son indistinguibles del raquitismo por el depósito de tejido osteoide que algunos autores consideran como anormal. En los riñones se observan nefrocalcinosis con depósitos de calcio en el tejido intersticial y dentro de los túbulos. Las paratiroides y las glándulas suprarrenales son normales. (Correa Pelayo. Texto de Patología. editorial La Prensa Médica Mexicana S.A. 7ª ed. México D.F. 1986)

La sinostosis prematura puede anticiparse en la infancia por la ausencia de hueso radiológicamente demostrable sobre áreas largas del cráneo, dando la apariencia de suturas anchas que separan las placas de hueso. Como el síndrome de oxicefalia yacrocefalosindasia, estas áreas presentan de hecho osteoide no calcificado sin fibras septales. Conforme estos se calcifican, puede ocurrir exoftalmia, y un incremento de la presión intracraneal, convulsiones, daño cerebral severo y muerte si no se practica una descompresión quirúrgica.

La hipercalcemia es común, especialmente en infantes, y también se agrega la hipercalcinuria, la hipercalcemia provoca nauseas y vomito en los pacientes.

Cuatro casos se observaron en adultos, en dos hermanos con raquitismo presente desde los 4 años seguido de un período aparentemente normal de salud por un par de años. Los pacientes finalmente se presentaron a atención médica con pseudofracturas, una de las cuales evidenciaba una craneostosis en la infancia. En el tercer paciente adulto se sospechó de raquitismo desde la infancia. el cuarto padeció de osteoporosis, hipofosfatasa y fosfoetanolaminuria.

Diagnósticos de Laboratorio.

Los diagnósticos de laboratorio consisten en : 1. demostración de valores bajos normales de fosfatasa alcalina en suero de pacientes de acuerdo a la edad ; 2. características histológicas de la lesión ósea; 3. demostración de fosfoetanolamina en orina. estas características no se observan en la orina de pacientes normales.

Análisis clínicos podrían permitir el reconocimiento de hipofosfatasa en personas sin ningún signo o síntoma de la enfermedad. números relativos de pacientes podrían tener niveles bajos de fosfato en suero y fosfoetanolamina en orina. Estos pacientes presumiblemente son heterocigotos a la hipofosfatasa.

Concentración de fosfatasa alcalina.-

La concentración normal de fosfatasa alcalina en el suero es de 2 a 4 unidades Bodansky; o de 3 a 13 unidades King Armstrong. La mayoría de los autores piensan que el nivel normal de la fosfatasa alcalina sérica es de origen osteoblástico. La demostración de que el hueso es rico en fosfatasa alcalina y de que el plasma o suero normales contienen la misma enzima o una similar llevo al estudio de los niveles de fosfatasa alcalina en pacientes con enfermedades óseas caracterizadas por un aumento de la actividad osteoblástica.

Métodos de análisis de la fosfatasa alcalina.-

Originalmente la fosfatasa alcalina total del suero se ha analizado por el método de Kay y Bodansky, en el cual se utilizaba el b-glicerofosfato como sustrato y el fosfato inorgánico liberado se media como una función del tiempo. Este método fue desplazado por el de King amstrong, en el cual el fenil- fosfato era convertido por la enzima en fenol mas fosfato. El fenol liberado podía medirse por espectrofotometría. Este método ha sido ahora en gran parte reemplazado por uno que utiliza el P- nitrofenil-fosfato, que es incoloro y es desdoblado por la fosfatasa alcalina en el anión P- nitrofenóxido, fuertemente cromogénico a un pH alcalino (Bernard, Henry, John, M. D., Diagnósticos y Tratamientos Clínicos por el Laboratorio. Editorial Salvat Medicina. Ediciones Científicas y Tecnológicas S.A. 9ª ed. 1993).

Histopatología:

Las imágenes histológicas son indiscutiblemente como las de raquitismo. Los defectos de osificación de cartilago aparecen, como raquitismo, como un ensanchamiento de las zonas provisionales de calcificación, disrupción de las columnas normales de células, y un fracaso de la calcificación de cartilago degenerativo.

Los defectos en la membrana del hueso, son histológicamente comparables con osteoide sin calcificar debido a la ausencia de placas de hueso en el cráneo.

El primer paso de la remodelación, es claramente la destrucción ósea que esta indicada histológicamente con la presencia de osteoclastos. Estos son extremadamente raros en el hueso durante raquitismo y osteomalacia activas.

En este tipo de alteración, los osteoblastos y osteoclastos se encuentran en número y apariencia normal. La fosfatasa alcalina es deficiente en los fibroblastos, así una deficiencia ocurre igual en células blancas. (Bolande, Robert, P. M. D. Cellular Aspects of Developmental Pathology. Edit. Lea and Febiger. Philadelphia U.S.A. 1967)

Las biopsias de hueso muestra un incremento en la cantidad de resorción ósea que cuenta con una proporción de la hipercalcemia y de hiper calciuria. La resorción es la responsable del grado de inactividad secundaria durante el dolor y las fracturas, antes de que se exprese la hipofosfatasa como tal. (Jowsey, Jenifer, D. Phil. Metabolic Disenses of Bone. Vol. I. In Clinical Orthopaedics. editorial W. B. Saunders Company. Philadelphia. London. Toronto. 1977)

Proceso de Calcificación.

A ciencia cierta no se sabe como se encuentran relacionados los procesos bioquímicos (decremento de la actividad de la fosfatasa alcalina en suero, niveles elevados de fosfoetanolamina en plasma y orina, y ocasionalmente concentraciones de calcio elevadas en orina).

La formación ósea comienza con el depósito de matriz en aposición de cartilago óseo, o con la formación de nuevos sitios intramembranosos. El osteoide se deposita por el osteoblasto, que contiene fosfatasa alcalina. Cierta fosfatasa alcalina del osteoblasto es liberada en los fluidos

circundantes. En ausencia de un trastorno de hígado, la fosfatasa alcalina en suero se encuentra en concentraciones paralelas y funciona como un índice de el número de actividad osteoblástica.

El depósito de minerales en el osteoide probablemente empieza con una formación de un complejo de calcio y fósforo, que en una probabilidad es CaHPO_4 . La formación de este complejo depende en parte de la actividad de el Ca alrededor de el osteoide. Una vez formado es espontáneamente arraigado a el pH fisiológico de la estructura de hidroxiapatita del hueso. La importancia de esta calcificación "in vivo" ocurre de acuerdo a la actividad de $\text{Ca}^{++}\text{XHPO}_4$ en suero que se requieren para la precipitación espontanea.

Robinson notó que la presencia de fosfatasa alcalina se encontraba en todas las áreas en donde ocurría la calcificación. Sugirió que la acción de la fosfatasa para liberar fosfato inorgánico en el sitio de calcificación, aumentando la producción de calcio con iones de fosfato iniciaba la cristalización.

Otras dos teorías se propuestas explican el lugar de la fosfatasa en la formación de hueso. sugirieron que no tiene un rol directo en la calcificación pero se asocia con la formación de matriz orgánica. (Stanbury John B. M. D. The Methabolic Basis of Inherited Diseases. Mc Graw Hill Book Company, New York, Toronto London. 1960).

Características Bioquímicas del Fosfato.

La mayoría del suministro del fosfato se encuentra en los huesos, y prácticamente, con excepción de 1 a 1.5 milimoles por litro de fluidos extracelulares, es intracelular. El fosfato inorgánico se comporta como una base. En los valores extracelulares de pH, aproximadamente el 80% de los iones de fosfato se encuentran unidos a un solo protón; el otro 20% se encuentra unido a dos. La concentración de iones inorgánicos es baja, pero intra y extracelularmente, el fosfato no forma parte cuantitativamente importante en el sistema buffer del cuerpo.

- **Función:** La principal función del fosfato esta en permitir las uniones entre los sustratos y las enzimas, y facilitar la transferencia de energía entre moléculas. Los componentes tisulares estructurales que contienen fosfato son las nucleoproteínas y los fosfolípidos presentes en la membrana celular en grandes cantidades. Las deficiencias de fosfato tienen efecto sobre el hueso similar a la deficiencia de calcio, en adición la movilización de hueso, resultado de la deficiencia de fosfato podría incrementar los niveles de calcio en plasma y orina.
- **Requerimiento:** El requerimiento normal de fosfato en adultos esta dado en 30 milimoles por día. Aproximadamente 2.5 a 3 gramos por día son requeridos durante el embarazo y la lactancia. Los principales alimentos con contenido de fosfato son los derivados de la leche y el hueso; el fosfato en la dieta se encuentra en forma de nucleoproteínas, fosfolípidos y fosfoproteínas.
- **Absorción:** Durante la digestión, el fosfato inorgánico es liberado en muchos tipos de fosfatasas (encontrando a la fosfatasa alcalina y la fosfatasa ácida). La absorción del fosfato esta marcadamente influenciada por la presencia de calcio y magnesio, y por los diversos factores que alteran su absorción.
- **Excreción:** El fosfato inorgánico en sangre existe en forma de una doble carga de iones fosfato monohidrogenado y cargas simples de iones de dihidrógeno- fosfato, que se encuentran en una proporción de 4:1. Este es filtrado por el glomérulo y reabsorbido por el túbulo proximal (del 80 al 85% de los iones de fosfato filtrados son reabsorbidos). La cantidad de fosfato excretado depende de la cantidad de filtración glomerular contra la cantidad reabsorbida. La hormona paratiroidea decremente la absorción del fosfato e incrementa su excreción. La retención del fosfato se encuentra ligada con la acidosis debido a la acumulación de fosfatasa ácida en el cuerpo. El incremento esta aparentemente relacionado con el fosfato calcio en los huesos y también con la destrucción tisular que esta usualmente asociada con las condiciones causantes de acidosis que liberan los contenidos celulares.
- **Excesos y Deficiencias:** Un incremento en la excreción urinaria de fosfato y un decremento en las concentraciones en suero, es característica de enfermedades como la hipofosfatermia familiar y raquitismo resistentes a la vitamina D. Un decremento de la fosfatasa alcalina y la presencia de fosfoetanolamina en plasma y orina es característico de la hipofosfatasa (Morehead Robert P., Human Pathology. Mc Graw Hill Book Company. New York, Toronto, Sidney, London, 1965).

Defectos Bioquímicos de Hipofosfatasa.

En pacientes con hipofosfatasa la principal característica es la disminución de fosfatasa alcalina en niveles inferiores a los normales por un error congénito del metabolismo. La fosfatasa alcalina es una enzima plasmática no funcional de la cual se conocen cuatro isoenzimas:

- isoenzima biliar o intestinal
- isoenzima ósea
- isoenzima hepática
- isoenzima uterina o de Regan (placentaria)

** recordando que una isoenzima es una enzima que cumple las mismas funciones catalíticas que las demás, pero tiene diferentes características fisicoquímicas e inmunológicas.*

(Profesor José Ricardo Masip Charnié, Médico Cirujano. Universidad del Norte. 16 de Febrero de 1996).

En hipofosfatasa, las isoenzimas intestinal y placentaria, localizadas en el cromosoma 2 se encuentran intactas; pero las llamadas "inespecíficas" o "hígado, riñón y hueso" se encuentran usualmente deficientes. La isoenzima ósea juega un rol importante en la calcificación y esta producción varía de acuerdo a la cantidad de mineralización (Gorlin, Robert J., Cohen Michael, Levin Stefan. Syndromes of the Head and Neck. New York, University of Oxford, 1990, 3ª ed.)

Un inhibidor de la fosfatasa alcalina no se encontró en el suero de los pacientes. La fosfoetanolamina se encuentra aislada en orina y plasma de los pacientes y en algunos parientes. Esta fosfoetanolamina es el sustrato verdadero de la fosfatasa alcalina en hueso; no se encuentra en cantidades normales en suero y orina. La fosfoetanolamina es un constituyente normal del tejido cerebral; hace su aparición con aminoácidos en orina de pacientes con trastornos de hígado y entroblastosis fetal.

La aparición de hipercalcemia e hipercalciuria en hipofosfatasa lleva la posibilidad de retención de hidrógeno y nefrocalcinosis. La hipercalcemia podría resultar de terapias con dosis moderadas de vitamina D o por hiperabsorción de calcio. (Stanbury John B. M. D. The Metabolic Basis of Inherited Diseases. Mc Graw Hill Book Company, New York, Toronto London. 1960).

A pesar de que el cartílago raquíal (probablemente el osteoide no calcificado en la osteomalacia) , normalmente termina su calcificación en concentraciones normales de iones de calcio y fosfato, lo que no ocurre en pacientes con hipofosfatasa. En este síndrome el nivel de fósforo en el suero es normal, así como el nivel de calcio, el cual frecuentemente se encuentra

elevado, a pesar de la presencia de raquitismo histológico. Además, Fraser, demostró que el cartilago raquial podría calcificarse en suero de un paciente con hipofosfatasa. Esto demuestra la diferencia que existe en los defectos de calcificación cuando existe baja actividad de el calcio circulante y los iones de fosfato.

La posibilidad puede existir, aunque se sabe que el calcio debe estar presente en una forma compleja no ionizada. Esto se apoya en la observación de que la vitamina D en determinada cantidad eleva rápidamente la concentración de calcio sérico en pacientes con hipofosfatasa.

Anning, demostró que la vitamina D podría incrementar en forma significativa la concentración de calcio no ionizado capaz de difundirse. Por otra parte si la calcificación depende de la actividad de el fosfato localizado en los sitios de osteoide y esto es dependiente de la fosfatasa, la alteración puede involucrar un descenso en la cantidad de iones efectivos.

Este síndrome provee una evidencia clínica fuerte de que la fosfatasa alcalina juega un papel importante en los procesos de calcificación. Desde que el osteoide esta presente en abundancia esto aparece como el fosfato que no es requerido para su formación.

La hipofosfatasa se asocia a un aumento de la eliminación de la fosfoetanolamina y de los niveles circulantes de piridoxal-5'-fosfato. El origen metabólico de la fosfoetanolamina no se conoce. La concentración de piridoxal-5'-fosfato, no se eleva dentro de la célula, y el aumento extracelular concuerda con la función ectoenzimática de la fosfatasa alcalina; se desconoce si la anomalía del metabolismo del piridoxal-5'-fosfato contribuye con los trastornos clínicos de la hipofosfatasa.

El fosfato inorgánico (PPi), constituye un sustrato de la fosfatasa alcalina, lo que explica el aumento de sus niveles en orina y plasma y el aumento en la incidencia del depósito de pirofosfato calcio de la hipofosfatasa. El PPi actúa como inhibidor del crecimiento de la fase mineral calcio-fosfato, por lo cual una concentración excesiva de PPi puede provocar raquitismo y osteomalacia.

(Harrison, Principios de Medicina Interna, Editorial Interamericana Mc Graw Hill, 12ª ed. 1991)

Aspectos Genéticos de Hipofosfatasia.

Un análisis de los aspectos genéticos de la hipofosfatasia por Steinberg, estimó que la incidencia de este síndrome es del 28 % de los casos, sus notas no evidenciaron que se encuentra ligado al sexo, pero encontró que las hembras son significativamente más afectadas, que los machos. Basándose en los valores de fosfatasa en suero encontró los siguientes análisis: Los niveles de fosfato sérico son menores de 70 % de los pacientes afectados. Asumiendo que esta enfermedad es transmitida por un rasgo autosomal recesivo (y todos los parientes de los pacientes eran heterocigotos para hipofosfatasia). Dos terceras partes de los parientes de los enfermos clínicos son heterocigotos, y aproximadamente el 50 % tienen valores bajos de fosfatasa en suero.

Steinberg encontró una gran frecuencia de la enfermedad en las últimas generaciones y concluyó que es posible que la herencia no este involucrada en esta enfermedad. El análisis el cual Steinberg estudiaba, no incluía datos de la fosfoetanolamina. De todos los estudios que realizó, encontró que no existe una verdadera evidencia que el defecto de fosfatasa y del metabolismo de fosfoetanolamina sean acarreados por el mismo gen , pero esto podría ser una evidencia sugestiva. (Stanbury, John, B., M.D. Wyngaarden James, B., Fredrickson Donald; The Methabolic Basis of Inherited Disease. Mc. Graw Hill Book Company. Ny. Toronto London, 1960.)

La mayor parte de la evidencia sugiere que la hipofosfatasa se hereda de un rasgo autosómico recesivo (Steinberg), se considera como una enfermedad familiar. Entre los padres de pacientes con la enfermedad, alrededor del 70 % evidencian concentraciones séricas de fosfatasa alcalina bajas. Si los elevados valores de fosfoetanolamina son también indicativos del estado del portador, entonces alrededor del 81 % de los supuestos heterocigotos pueden ser detectados utilizando ambas pruebas. (Fraser). Se conocen otras familias diagnosticadas por Silverman y Witkop, en las que existe evidencia de un padre y de que los descendientes de este poseen valores altos de fosfoetanolamina, pero el otro padre y los parientes del padre dan valores normales para estas pruebas. Considerando las variaciones en cuanto a gravedad, estas excepciones a una modalidad de herencia de tipo recesivo podrían ser ocasionalmente esperadas. Sin embargo sugieren que pueden existir formas dominantes de la enfermedad. (Gortin, Robert, J., y Goldman Henry M. Patología Oral. Edit. Sarvat Editores. S. A. 1983. Barcelona.).

Modelos recesivos y dominantes han sido observados en diferentes tipos de hipofosfatasia. La frecuencia consanguínea y recurrencia en hipofosfatasia infantil esta claramente indicada en un modo recesivo. Pero las sugerencias de que la hipofosfatasia es una condición autosomal dominante se toma como base de la forma adulta.

La disponibilidad de las pruebas de clonación de cDNA de las enzimas inespecificas tisulares de la fosfatasa alcalina permiten el mapa molecular de este desorden y las características básicas de esta enfermedad. (Gorlin Robert J., Cohen Michael, Jr., Levin Stefan. Syndromes of the Head and Neck. New York. Oxford. Oxford University Press. 1990. 3ª ed.) .

Muchos defectos genéticos han sido mapeados conociendo el gen que se encuentra implicado en la enfermedad, mientras que en otros la localización se ha realizado de forma indirecta utilizando marcadores ligados al defecto. Los métodos de mapeo empleado incluyen: hibridación "in situ", hibridosomáticos, ligamento genético o anomalías cromosómicas, estos utilizados en forma individual o combinada.

Los aspectos clínicos del mapa genético conllevan un creciente interés desde los distintos campos de investigación biomédica. Los genes relacionados con las enfermedades hereditarias han sido mapeados. Para los procesos en los que el producto protéico es conocido, el gen ha podido ser clonado y es posible identificar la patología molecular para lo cual la hipofosfatasia ha sido reconocida en el cromosoma 1 y específicamente en 1p36.1-p34. (Domarus, Von. A. Medicina Interna. Editorial Doyma. 12ª ed. 1992. Barcelona. España.)

CLASIFICACION.

4 tipos de hipofosfatasia son reconocidos generalmente, dependiendo de la severidad y de la edad existiendo diferentes sintomas.

1. Perinatal.
2. Infantil.
3. Juvenil.
4. Adulta.

PERINATAL.

La forma perinatal presenta las mas severas manifestaciones. La calcificación dispareja ocurre "in utero". Es usualmente diagnosticada en el nacimiento, y los infantes rara vez sobreviven por mas de pocas horas después del nacimiento. La muerte es característica por problemas respiratorios. Existe marcada hipocalcificación en las estructuras esqueléticas observadas. Las extremidades son cortas, los huesos largos se encuentran deformados, y la bóveda craneal no se mineraliza correctamente.(fig 1). Con frecuencia se observan polihidramnios en hipofosfatasia prenatal. La radiografías muestran pequeños y escleróticos huesos en la base del cráneo y una membrana calvaria, las costillas son pequeñas, chicas y deformes. Zonas escleróticas son observadas en las costillas y otros huesos tubulares.

INFANTIL.

Los recién nacidos son afectados por hipofosfatasia infantil que aparece normalmente al nacer o antes de los 6 meses de edad. Los enfermos presentan interrupción del crecimiento. Vómito, anorexia e hipotonía, polidipsia y poliuria, así como, deshidratación y constipación. Malformaciones esqueléticas que sugieren trastornos de raquitismo; estas malformaciones incluyen acortamientos óseos.

Deformaciones de costillas predisponen a estos pacientes a neumonías, y deformaciones craneales causan incrementos de presión intracraneal. Nefrocalcinosis y nefrolitiasis producen problemas en estos infantes. Se encuentra presente hipercalcemia. Los síntomas principales en los lactantes son : convulsiones espasmódicas, detención del crecimiento ponderal, disnea, cianosis, calcinosis renal, e insuficiencia de la calcificación de la bóveda craneal y esqueleto torácico. La causa inmediata de la muerte es atribuible a una lesión renal resultante de la hipercalcemia o de una insuficiencia pulmonar o cardiaca, consecuencia de un desarrollo defectuosos del tórax. La mortalidad es mayor del 40%.

Radiografías marcan reducidos grados de osificación con una preponderancia de hipomineralización del osteoide. Si estos infantes sobreviven, presentan perdidas prematuras de dientes temporales. Aproximadamente el 60 al 70% de todos los individuos con defecto metabólico mueren en el estadio neonatal. Presentan pérdida prematura de dientes deciduos. (fig 2).



Fig.2. Pérdida prematura de dientes deciduos, comúnmente afectando la región anterior.

JUVENIL.

La forma juvenil es detectada en una edad posterior a los seis meses de edad y presenta gran cantidad de expresiones clínicas. Una de las características más consistentes es la pérdida prematura de los dientes primarios sin ninguna evidencia de una inflamación significativa responsable. Los dientes incisivos temporales son primeramente los más afectados y son los únicos dientes involucrados. En algunos pacientes, esta puede ser la única expresión de esta enfermedad. Los dientes presentan pulpas alargadas en muchas instancias, y un significativo decremento de hueso alveolar. Pacientes mayormente afectados presentan fontanelas abiertas con prematura fusión de suturas craneales. Estas fusiones provocan incrementos de la presión intracraneal y subsecuente daño cerebral. Presentan ostensibles alteraciones en los huesos parecidas al raquitismo verdadero, con arqueamiento de las piernas, ensanchamiento de los extremos de los huesos largos y rosarios raquíuticos.

ADULTA.

La forma adulta es típicamente leve, se diagnostica a menudo fortuitamente en individuos de aspecto normal en los que el examen radiográfico revela pequeñas alteraciones tales como pseudofracturas. Los pacientes presentan pérdida prematura de los dientes primarios o permanentes, y algunos de estos pacientes son edentulos. Esta enfermedad generalmente empieza con la pérdida de los dientes y es seguida por fracturas recurrentes secundarias de la osteomalasia, se describe un caracter hereditario autosómico dominante en algunos casos. Presentan fracturas en los huesos metatarsianos de los pies y esto podría ser una señal de la condición, o un número incrementado de fracturas asociadas con traumas menores que alertan los inicios clínicos de la enfermedad. Existe una predilección de condrocalcinosis y una marcada osteartropatía evidente en la vida adulta.

SEUDOHIPOFOSFATASIA.

Esta es una variación de la hipofosfatasa que implica un nivel de fosfatasa alcalina en suero normal, en presencia de un elevado nivel de fosfoetanolamina urinaria.

Es síntoma oral primordial es la pérdida prematura de los dientes caducos anteriores, que a menudo aparecen transparentes. Las otras manifestaciones orales son similares a la hipofosfatasa. Esta enfermedad parece ser hereditaria y fué descrita por Scriver y Cameron como una enfermedad semejante a la hipofosfatasa.

MANIFESTACIONES BUCALES .*DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.*

El diagnostico diferencial incluye otras condiciones resultantes de la pérdida prematura de los dientes.

- Osteomielitis.
- Leucemia.
- Agranulocitosis.
- Acrodinia.
- Reticuloendoteliosis.
- Periodontosis juvenil.
- Neutropenia ciclica.
- Síndrome del papiloma Lefvrvre.
- Displasia dentinaria.
- Odontogénesis imperfecta.
- Dentinogénesis imperfecta.
- Deficiencias de vitamina D.
- Raquitismo resistente a la vitamina D.

SIGNOS Y SINTOMAS.

El primer signo de la enfermedad es la pérdida espontánea de los dientes primarios sin resorción de las raíces. Pueden presentar pérdida espontánea o presentar movilidad tras un traumatismo relativamente insignificante (Sobel, Bruckner, Baer y Pimstone). Puede haber caída de los dientes en pacientes tan levemente afectados que pueden no existir evidencias radiográficas de la enfermedad. Las anomalías dentales solo se observan en el tipo juvenil. (fig 3).

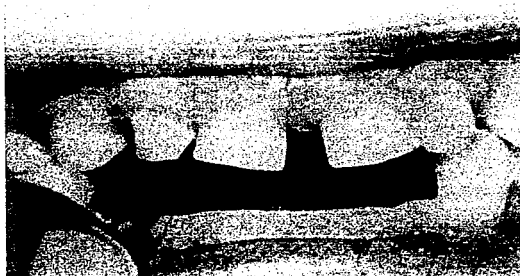


Fig. 3. Pérdida prematura de los dientes anteriores mandibulares.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

Los hallazgos clínicos son probablemente atribuibles a defectos en la formación del hueso y del cemento. Los dientes más frecuentemente perdidos son los incisivos centrales y laterales mandibulares primarios, luego los incisivos maxilares, y, muy raramente los posteriores (Pimstone). Los dientes pueden estar excesivamente extruidos y presentan movilidad dentro de el alvéolo sin evidencia de clásica alteración gingival o periodontal. Existen diversos informes de gingivitis; sin embargo, no parece ser un hecho consistente de la enfermedad.

CARACTERISTICAS RADIOGRAFICAS.

Los dientes primarios presentan grandes cámaras pulpaes y canales radiculares, algunos en grado tal que parecen dientes con vaina o " aspecto de cascara ". En algunos niños se encuentra evidencia radiográfica de pérdida ósea a partir de la cresta alveolar. (fig 4, 5, 6).



Fig.4. Radiografía panorámica que muestra la pérdida de dientes anteriores mandibulares. (Cortesía del Dr. Jackie Banahan)



Fig. 5.

Cámaras pulpares extremadamente grandes en la dentición primaria, confiriendo el aspecto de dientes en cáscara, en algunos pacientes, mientras que en otros se observa un grado menor de agrandamiento pulpar. (Según Baer, Paul N. : Hipofosfatasia, peiodontal 2:209-215, 1964).



Fig.6

CARCTERISTICAS HISTOLOGICAS.

La alteración mas llamativa consiste en la reducción en el grosor de la dentina, en hipocementogénesis y pocas fibras periodontales que demuestran adherencia cemental. El cemento puede faltar en gran parte de la superficie de la raíz o puede existir en pequeñas zonas diseminadas (cementogénesis imperfecta).(fig 7,8). Las fibras periodontales son escasas y subdesarrolladas. De tal manera que no hay adherencia funcional sana entre el diente y el hueso mediante el ligamento parodontal. Esta falta de adherencia interviene en la exfoliación temprana de los dientes deciduos.

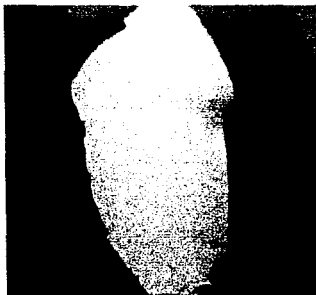


Fig. 7. Notar ausencia de cemento.

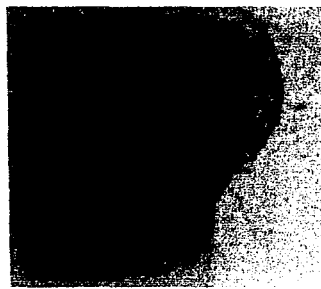


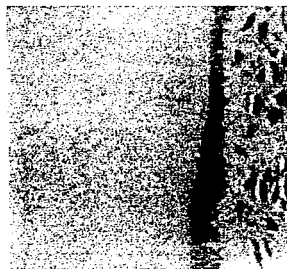
Fig.8. Corte histológico con ausencia de cemento

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. Estudios histoquímicos utilizando el método de Lowry indican la actividad de la fosfatasa alcalina en el tejido pulpar. (fig 9). Fig 9,9 A . Incisivo superior deciduo de un paciente con hipofosfatasa exfoliado. La raíz dental demostró mal intento de cementogénesis indicada por el material granular basófilo localizado entre la dentina y las fibras periodontales.

Fig 9.



Fig 9 A.



El cuadro histológico presente en el hueso es el del raquitismo verdadero. Las zonas de calcificación provisional aparecen ensanchadas, el cartilago desorganizado con la disposición columnar normal de las células cartilaginosas distorsionadas; Existe una falta de calcificación del cartilago en degeneración. Amplias zonas de osteoide parecen estar revestidas de osteoblasto en el hueso aposicional y subperióstico.(fig 10,11,12,13).



Fig.10. Sección de raíz de un incisivo primario espontáneamente exfoliado. La mayor parte de la superficie de la raíz carecía de cemento, tal como puede verse en la porción inferior de la microfotografía. Se encontraron pequeños islotes de cemento diseminados por la superficie de la raíz, tal como puede verse en la porción superior. (Cortesía del Dr. Robert J. Gorlin)



Fig.11. Véase defectos de osificación en metafisis medias y angulación en las tibias.



Fig.12. Micrografía electrónica de diente exfoliado que muestra la ausencia de cemento asociado con la superficie radicular.



Fig. 13 Sección que muestra ausencia de cemento. La placa se ha depositado sobre la dentina como un resultado de la pérdida de la adhesión de fibras periodontales.

MANIFESTACIONES PERIODONTALES.

Casos severos han sido reportados desde 1948 describiendo el factor periodontal y otras manifestaciones de hipofosfatasa. (Bruckner 1962; Baer 1964; Baysal 1965 ; Pimstone 1966; McCormick y Ripa 1968; Casson 1969; Houpt 1970; Beumer 1973; Brittain 1976; Jedrychowski y Duperon 1979; y recientemente Fung 1983).

Las características periodontales generalmente se asocian a severa inflamación gingival clínica asociada a la exfoliación de los órganos dentales; Pérdida del hueso alveolar que se encuentra limitada generalmente a los dientes anteriores primarios. Las fibras del ligamento periodontal se encuentran ocasionalmente adheridas a la superficie de la raíz. Donde el cemento se encuentra ausente, las fibras de colágena del ligamento se encuentran ausentes también , y no aparecen para conectarse con las fibras de colágena de la dentina adyacente.

Pruebas microbiológicas en pacientes con al enfermedad, han demostrado la presencia de microorganismos, esencialmente bacterias como " *bact. Intermedius*, *Cap. ochracea*" y "*Eubacterium saburreum* " como formas predominantes en la placa subgingival. Investigaciones en la función neutrófila han demostrado anomalías en la quimiotaxis leucocitaria. La destrucción periodontal en pacientes con hipofosfatasa podría resultar de la misma manera como ocurre en una simple periodontitis (Page y Baab 1985).

TRATAMIENTO.

Las medidas terapéuticas por lo general no tienen éxito. La vitamina D en altas dosis ha dado como resultado una mejoría parcial, pero puede conducir al depósito de calcio en muchos tejidos incluidos los riñones. Bongivanni informó que la administración de grandes dosis bucales de fosfato dan como resultado una mejoría moderada de la calcificación del hueso como se juzga por métodos radiológicos.

El tratamiento es esencialmente sintomático, debido a que los niveles de fosfatasa alcalina no pueden ser corregidos. Básicamente las fracturas son tratadas con cirugía ortopédica seguidas de rehabilitación. Ampliaciones protésicas están indicadas para reemplazar los dientes faltantes, pero resultados satisfactorios no siempre son posibles debido a la hipoplasia del hueso alveolar.

Se han utilizado métodos de tratamiento pero estos han tenido un éxito muy reducido. Dentro de estos se incluye la administración de vitamina D y C, Extracto de la glándula tiroidea, hormona de crecimiento, cortisona, y dietas altas en fosfato. (Brittain 1976).

El pronóstico del tratamiento depende de los signos y síntomas de la enfermedad; los tipos perinatal e infantil solo presentan una leve mejoría; la forma adulta es compatible usualmente con la vida en su totalidad.

TRATAMIENTO DENTAL.

Si el odontólogo observa estos signos el paciente debe de ser enviado a tratamiento médico. Es vital tener precaución durante la operaciones dentales para evitar fracturas de mandíbula en las áreas hipocalcificadas. Las manifestaciones orales de la hipofosfatasia suelen remitir con el tratamiento del trastorno.

El tratamiento dental es paliativo. El pronóstico de los dientes deciduos, especialmente los incisivos y caninos es pobre. Por razones estéticas, o por mantener espacios, los pacientes requieren de prótesis dentales y dentaduras parciales.

GLOSARIO.

•TODAS LAS PALABRAS HAN SIDO ANOTADAS POR ORDEN DE APARICION.

1.OSTEOGÉNESIS :. (de osteo-, y *genesis*, engendrar).f. Formación de hueso; desarrollo de los huesos.

2.RAQUITISMO :.m. Enfermedad sobre todo de la primera infancia y comienzos de la segunda, por deficiencia de la vitamina D. Son típicas las deformidades causadas por calcificación deficiente del cartílago en crecimiento y hueso neoformado.

3.OSTEOMALACIA: Enfermedad adquirida dependiente de hipovitaminosis D en el adulto, que dificulta la calcificación de la sustancia osteoide. Se observa reblandecimiento de los huesos, cuya flexibilidad y fragilidad hacen imposible la consumación de sus funciones. Hay insuficiencia en la formación de hueso nuevo y resorción gradual del cortical y el esponjoso.

4.AUTOSOMICO: Adj. Relativo o conserniente a un cromosoma no sexual.

5.HIPERCALCEMIA: f. Calcemia superior a la normal de 10 mg por 100ml.

6.NEFROCALCINOSIS: F. Insuficiencia renal con precipitación del fosfato cálcico en los túbulos renales en el hiperparatoroidismo.

7.SINOSTOSIS: (de sin-, *osteos*, hueso). f. Unión entre huesos vecinos, normalmente separados, por materia ósea.

8.COSTOCONDAL: Adj. Perteneciente a una costilla y a su cartílago.

9.OSTEOIDE: (de osteo-, forma). m. Matriz hialina joven de hueso verdadero en la que se depositan las sales de calcio. / Parecido a hueso; óseo.

10.CRANEOESTENOSIS: (cráneo + gr. *skhisis*, hendidura). F. fisura congénita del cráneo.

11.NEFROCALCINOSIS: (nefro- + calcio + -osis).f. Estado de insuficiencia renal, debido a la precipitación de fosfato cálcico en los túbulos del riñon.

12.OXICEFALIA : (oxi- + gr.*kephalée*, cabeza). F. transtorno en el que la parte alta de la cabeza termina en punta o es cónica a causa de un cierre prematuro de las suturas coronal y lambdaidea.

13.EXOFTALMIA: (ex- +gr. *ophthalmós*, ojo).f. y m. Protrusión anormal del globo ocular.

14.HIPERCALCINURIA : f. hipercalciuria. f. Exceso de calcio en la orina.

15.HETEROCIGOTOS: (hetero- + cigoto). m . individuo que posee alelos diferentes en relación con un carácter dado.

16.OSTEOBLASTO: (osteo- + gr. *blastós*,germen). m . Célula que se origina a partir de un fibroblasto y que al madurar se dedica ala producción de hueso.

17.OSTEOCLASTO : (osteo- + gr.*klán*,romper) m. Gran célula multinuclear que tiene actividad en la absorción y la remoción de hueso; los osteoclastos se vuelven muy activos en presencia de hormona paratiroidea, producen aumento de la resorción de hueso y la liberación de sales óseas, hacia el líquido extracelular.

18.FIBROBLASTO: (fibro+ gr.*blastós*, germen) m. Célula de tejido conectivo;célula alargada y plana con prolongación citoplasmatica en cada extremo, que posee núcleo vesicular,plano y ovalado. Los fibroblastos, que se diferencian en condroblastos,colagenoblastos, y osteoblastos forman los tejidos fibrosos en el cuerpo, tendones y aponeurosis y brindan sostén y unión a los tejidos.

19.BIOPSIA: (bio- + gr.*ópsis*,visión) f. Extirpación y examen, usualmente microscópico, de tejido de un cuerpo vivo para establecer un diagnóstico preciso.

20.GLOMERULO: (NA,*glomerulus*),(lat. *Glomerulus*, dim de *glomus*,esfera)m. mechón o acúmulo. El término se emplea en la nomenclatura anatómica para designar en general a las estructuras de este tipo, como las compuestas por vasos sanguíneos o fibras nerviosas. Aisladamente para designar a los glomérulos renales.

21.ACIDOSIS: f. Estado patológico que resulta de la acumulación de ácido o depleción de la reserva alcalina (contenido de bicarbonato) en la sangre y los tejidos corporales. Se caracteriza por aumento de la concentración de iones hidrógeno (disminución de pH).

22.ISOENZIMA: f. isozima. De Regan. Antígeno relacionado con tumores. Es idéntico a la fosfatasa alcalina placentaria.

23.RAQUIA: .adj. raquídeo. Perteneciente o relativo a la espina dorsal.

24.HIBRIDACION: f. En genética molecular, creación de híbridos RNA-DNA por reacción de una fracción de RNA marcada radiactivamente con DNA-desnaturalizado, de modo que el RNA guarda relación con el DNA complementario.

25.PERINATAL: (peri- + lat. *Natus*,nando). Adj. Perteneciente o relativo al periodo inmediatamente anterior o posterior al parto, o que ocurre durante el mismo.

26.POLIHIDRAMINO: (poli- + gr. *hýdoor*, agua + aminos) m. hidraminos. Exceso de líquido amniótico.

27.ANOREXIA: (gr. inapetencia) f. falta o pérdida de apetito.

28.HIPOTONIA: (hipo- + gr. *tónos*, tono + -ia) f. Estado de disminución del tono de los músculos esqueléticos; disminución de la resistencia de los músculos al estiramiento pasivo.

29.POLIDIPSIA: (poli- + gr. *dipsa*,sed + -ia) f. Sed excesiva que persiste durante periodos largos, como en el caso de diabetes sacarina.

30.POLIURIA: (poli- + gr.*óuron*,orina + -ia) f. Eliminación de grandes cantidades de orina en un lapso determinado; es una característica de diabetes.

31.NEFROLITIASIS: (nefro- + litiasis) f. Formación o presencia de cálculos en el riñón.

32.DISNEA: (gr. *dyspnoia*, dificultad para respirar) f. respiración difícil o laboriosa.

33.FONTANELAS: (del it. *fontannella*, fuentecita) f. espacio sin osificar del cráneo del niño.

34.CONDROCALCINOSIS: (condro- + lat. *Calx*,cal + -osis) f. Presencia de sales cálcicas, especialmente de pirofosfato cálcico, en las estructuras cartilaginosas en una o unas articulaciones; cuando se acompaña de ataques de síntomas semejante a la gota, se llama pseudogota.

35.OSTEOMIELITIS: (osteo- + gr. *mýelos*,médula) f. Inflamación del hueso causada por un microorganismo piógeno. Puede quedarse localizada o extenderse por el hueso para acabar médula, corteza,tejido poroso y periostio.

36.AGRANULOCITOSIS: f. conjunto de síntomas caracterizados por disminución notable del número de granulocitos y por lesiones en garganta y otras mucosas, del aparato gastrointestinal y la piel.

37.ACRODINIA: (acro- + gr. *odyné*,dolor + -ia) f. Enfermedad de lactantes y de la primera infancia caracterizada por dolor, tumefacción y coloración rosada de los dedos de las manos y los pies, y apatía, irritabilidad,fallo de crecimiento, erupciones generalizadas inconstantes,sudoración profusa,fotofobia, pérdida de los dientes, y a veces coloración escarlata de mejillas y punta de la nariz. Una posible causa es la repetida ingestión o contacto con el mercurio y otro factor puede ser la predisposición individual.

38.RETICULOENDOTELIOSI: .f. Hiperplasia del tejido reticuloendotelial.

39.DENTINOGENESIS: (dentina + gr. *génesis*,formación) f. Proceso de formación de la dentina. Imperfecta: trastorno hereditario caracterizado por formación defectuosa y calcificación de la dentina, lo cual aporta un aspecto pardo y opalescente a los dientes. Se transmite como rasgo autosómico dominante.

40.EXTRUSION: f. Acción y efecto de extridui o empujar hacia fuera. En odontología: Estado de un diente cuando tiende a estar demasiado lejos en dirección oclusal.

41.TERAPEUTICA: (gr. *therapéia*,servicio prestado a los enfermos) f. tratamiento de las enfermedades, Ciencia o arte de la curación.

42.PALIATIVO: (lat.*palliatur*,supino de *palliare*, disimular,encubrir) Se aplica al medicamento o agente que alivia pero no cura; Sintomático.

TABLAS.

Tabla (1).

SIGNOS	NEONATAL (%)	INFANTIL (%)	JUVENIL (%)	ADULTA (%)
	N=47	N=90	N=108	N=17
Morbilidad	100	40	1	—
Deformaciones Oseas	89	59	48	60
Alteraciones Respiratorias	74	15	—	—
Cianosis	59	9	NA	—
Fracturas	30	23	—	—
Signos Raquíticos	30	69	4	60
Rosario Raquítico	23	47	46	18
Suturas Craneales Engrosadas	23	54	26	—
Neumonía	17	22	4	—
Nefrocalcinosis	11	27	4	—
Hipercalcemia	6	28	5	6
Hipotonia Muscular	6	28	10	—
Vómito	4	42	6	—
Craneosinostosis Pérdida	NA	40	26	12
Temprana Dental	NA	29	78	53
Retardado	NA	19	35	53
Constipación	NA	10	1	—
Escleras Azules	?	9	—	—
Dolor Óseo	NA	6	14	65
Pseudofracturas	NA	—	—	100
Osteoporosis	—	—	—	53

Datos proporcionados por HG Terheggen, A Wischermann, *Monatschr Kinderheilkd* 132: 512, 1984.

BIBLIOGRAFIAS :ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- MOREHEAD, ROBERT P. Human Pathology. Edit : Mc Graw Hill Book Company. New York, Toronto, Sydney, London. 1965.
- JOWSEY JENIFER, D. PHIL. Metabolic disenses of Bone. Vol. 1. In Clinical orthopaedics. Edit: W.B. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto. 1977.
- HARRISON'S . Principles of Internal Medicine. Eleventh Edition. Edit: Mc Graw-Hill Book Company. 1987.
- CORREA , PELAYO. Texto de Patología. Edit: La Prensa Médica Mexicana, S.A. /ma edición. México D.F. 1986.
- PARDO MINDAN F.J. Anatomía Patológica Genrral. Edit : Mosby / Doyma Libros. España. 1995.
- BOLANDE, ROBERT.P.M.D. Cellular Aspects of Developmental Pathology. Edit : Lea and Febiger. Philadelphia. U.S.A. 1967.
- CECIL. Tratado de Medicina Interna. Edit: Interamericana McGraw-Hill. 18va Edición. Vol. 2 1984.
- WOOD, NORMAN K. Differential Diagnosis of Oral lesions. Edit : The C.V. Mosby Company. 2cond Edition. 1980.
- DOMARUS VON A. Medicina Interna. Edit : Doyma. Duodécima Edición. Barcelona España. 1992.
- STANBURY, JOHN B.M.D. The Metabolic Basis Of Inherited Disease. Edit : McGraw-Hill Book Company. New York, Toronto, London. 1990.
- BERNARD HENRY JOHN, M.D. Diagnóstico Y tratamiento Clínicos por el laboratorio. Edit: Salvat Medicina. Ediciones científicas y Técnicas S.A. 9na Edición 1993.
- NEVILLE BRADW, DDS, Oral and Maxilofacial Pathology. Edit : W.B. Saunders Philadelphia, Pennsylvania. 1995.
- SHAFER, WILLIAM. Tratado de Patología Bucal. 4ta Edición. Edit: Interamericana. México D.F. 1986.
- CAWSON RODERICK A. Color Atlas of Oral Disease. Edit : Wolfe. 2cond Edition. U.S.A. 1994.
- EVERSOLE , LEWIS R. Patología bucal Diagnóstico y tratamiento. Edit : Médica Panamericana. Junín 831 Buenos Aires. 1983.
- DUNCAN, GARFIELD G. Diseases of Metabolism. Edit : W.B. Saunders Company. Philadelphia And London. 4th Edition. 1959.

- ROSE, LOUIS F. Internal Medicine for Dentistry. Edit : The C.V.Mosby Company, 2cond edition. 1992.
- GORLIN, ROBERT J. Patología Oral. Edit : Salvat Editores, S.A. Barcelona 1983.
- BOYD, WILLIAM L.C.M.D. Introducción al Estúdio de las Enfermedades. Edit : Limusa, Noriega Editores. México. 1990.
- KISSANE, JOHN M. "Anderson's Pathology". Edit : The C.V.Mosby Company. St. Louis, Baltimore, Philadelphia. Toronto. 9th edition. 1990.
- KISSANE, JOHN M. Patología. Edit : Médica Panamericana, Junín 831 Buenos Aires. 8va edición. 1986.
- ROBBINS STANLEY Patología Humana. Edit : Interamericana. México D.F. 1987.
- HARRISON. Principios de Medicina Interna. Edit : Interamericana McGraw Hill. 12va edición. 1991.
- GORLIN, ROBERT J. Syndromes of the Head and Neck. Edit : New York Oxford, Oxford Universisty Press. 3rd Edition 1990.
- ROBIN A. Drugs,Diseases and the Periodontium. Edit: Oxford University press. Oxford,New York, Tokio. 1992.