



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**MANIFESTACIONES BUCALES EN PACIENTES CON
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:

ROSA BLANCA AYALA CARMONA

TUTORA: MTRA. AMALIA CRUZ CHÁVEZ

MÉXICO, D.F.

2008



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, por haber forjado mi futuro y darme la oportunidad de llegar a este momento.

A la Maestra Amalia Cruz Chávez, gracias por su orientación, dedicación y paciencia para la realización de este trabajo.

A mi abuelo, por su apoyo durante los años escolares y de toda mi vida, este trabajo es también un logro para ti.

A mis padres, gracias por su fuerza, dedicación y apoyo incondicional.

A mis hermanas Berenice y Carolina, por alentarme a seguir adelante y ser mejor cada día.

A mi amor, mi proa, timonel, mi barco y todo, mi brújula y mi norte, mi puerto y mi soporte, gracias por tu apoyo, tu compañía y por compartir tu vida conmigo. Con mucho cariño. Te amo.

A mi tía Rita Garmona, por estar a mi lado en los momentos difíciles e importantes de la familia.



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	6
2. PROPÓSITO.....	7
3. OBJETIVOS.....	7
4. HIPOFOSFATASIA	
4.1 Generalidades	8
4.2 Sinonimia.....	10
4.3 Patofisiología.....	11
4.4 Aspectos genéticos	11
4.5 Epidemiología	14
4.5.1 Mortalidad	15
5. FOSFATASAS	
5.1 Definición.....	16
5.2 Clasificación.....	16
5.3 Funciones.....	19
5.4 Bioquímica del fosfato.....	19



6. CLASIFICACIÓN DE LA HIPOFOSFATASIA

6.1 Perinatal	22
6.2 Neonatal.....	23
5.5 Infantil.....	23
5.6 Juvenil.....	24
5.7 Adulta.....	25
5.8 Odontohipofosfatasa.....	25
5.9 Pseudohipofosfatasa.....	26

7. MANIFESTACIONES BUCALES DE LA HIPOFOSFATASIA

7.1 Manifestaciones bucales.....	33
7.2. Periodontitis como manifestación de enfermedad sistémica.....	37

8. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

8.1 Diagnóstico.....	43
8.2 Diagnóstico diferencial.....	44



9. TRATAMIENTO DE LA HIPOFOSFATASIA

9.1 Tratamiento sistémico48

9.2 Tratamiento odontológico.....48

9.3 Pronóstico49

10. CONCLUSIONES50

11. FUENTES DE INFORMACIÓN52



1. INTRODUCCIÓN

Varias enfermedades de etiología genética, se han asociado con la destrucción grave y prematura de los tejidos bucales. Incluida en esta categoría se encuentra la Hipofosfatasa, que trae como resultado la pérdida temprana de la dentición y graves problemas sistémicos en muchos casos.

Esta enfermedad se describe como un desorden genético el cual se caracteriza por la presencia de niveles bajos de fosfatasa alcalina, que ocasiona una falta de mineralización en los huesos y deficiencias en las estructuras dentales y adyacentes. La afectación se relaciona con la forma autosómica recesiva, sin embargo pueden presentarse algunas formas autosómicas dominantes. Entre más temprano aparezcan los síntomas de la enfermedad, más graves son las manifestaciones y peor el pronóstico.

La realización de análisis clínicos podrían permitirnos el reconocimiento de la hipofosfatasa en personas que no presentan ningún signo o síntoma de la enfermedad. Una de las características principales para el diagnóstico es la presencia de fosfoetanolamina en la orina de los pacientes y los bajos niveles de fosfatasa alcalina.

Es primordial llevar a cabo un diagnóstico diferencial con otras condiciones resultantes de enfermedades óseas y que a su vez se pueden relacionar con la pérdida de estructuras bucales como en el caso de hipofosfatasa, para no confundirla con otras enfermedades.

Es importante que el Cirujano Dentista tenga conocimiento de la existencia de enfermedades genéticas que cursan con signos y síntomas orales para



realizar un diagnóstico de presunción, que deberá confirmarse mediante técnicas apropiadas y de este modo, ofrecer un tratamiento adecuado.

2. PROPÓSITO

Que el Cirujano Dentista de práctica general conozca las manifestaciones bucales que pueden presentar algunas enfermedades sistémicas como la hipofosfatasa, para así poder diagnosticarlas y remitirlas posteriormente con el especialista adecuado.

3. OBJETIVOS

1. Conocer las manifestaciones bucales presentes en pacientes con hipofosfatasa, como la falta de mineralización ósea o los defectos en el cemento dental.
2. Conocer la importancia que tiene el realizar una buena historia clínica para poder detectar signos y síntomas de enfermedades sistémicas que se puedan relacionar con la presencia de enfermedades peridontales.



realizar un diagnóstico de presunción, que deberá confirmarse mediante técnicas apropiadas y de este modo, ofrecer un tratamiento adecuado.

2. PROPÓSITO

Que el Cirujano Dentista de práctica general conozca las manifestaciones bucales que pueden presentar algunas enfermedades sistémicas como la hipofosfatasia, para así poder diagnosticarlas y remitirlas posteriormente con el especialista adecuado.

3. OBJETIVOS

1. Conocer las manifestaciones bucales presentes en pacientes con hipofosfatasia, como la falta de mineralización ósea o los defectos en el cemento dental.
2. Conocer la importancia que tiene el realizar una buena historia clínica para poder detectar signos y síntomas de enfermedades sistémicas que se puedan relacionar con la presencia de enfermedades peridontales.



realizar un diagnóstico de presunción, que deberá confirmarse mediante técnicas apropiadas y de este modo, ofrecer un tratamiento adecuado.

2. PROPÓSITO

Que el Cirujano Dentista de práctica general conozca las manifestaciones bucales que pueden presentar algunas enfermedades sistémicas como la hipofosfatasia, para así poder diagnosticarlas y remitirlas posteriormente con el especialista adecuado.

3. OBJETIVOS

1. Conocer las manifestaciones bucales presentes en pacientes con hipofosfatasia, como la falta de mineralización ósea o los defectos en el cemento dental.
2. Conocer la importancia que tiene el realizar una buena historia clínica para poder detectar signos y síntomas de enfermedades sistémicas que se puedan relacionar con la presencia de enfermedades peridontales.



4. HIPOFOSFATASIA

4.1 Generalidades

La hipofosfatasa es un trastorno raro causado por mutaciones en el gen de la fosfatasa alcalina tisular inespecífica que produce una mineralización anormal del hueso, anomalías esqueléticas e hipoplasia del cemento.^{1,2}

Genco menciona que es una enfermedad familiar en la cual se desarrollan deformidades esqueléticas típicas de raquitismo y osteomalacia, en presencia de metabolismo normal de vitamina D, hormona paratiroidea y mineralización ósea.³

La hipofosfatasa es causada por la mutación del gen codificado para las fosfatasas alcalinas no específicas, traduciéndose en la disminución de su actividad provocando una acumulación de sustratos endógenos como el pirofosfato, el piridoxal 5'-fosfato y la fosfoetanolamina. Lo cual produce una mineralización defectuosa del hueso debido a la imposibilidad de aumentar el fosfato en la matriz para el depósito de hidroxiapatita.⁴

En la hipofosfatasa la forma más común de transmisión es autosómica recesiva, sin embargo, se han descrito algunas formas autosómicas dominantes. Los huesos largos muestran niveles inadecuados de mineralización. Se han reconocido suturas osteoides anormalmente amplias. Los estudios de química sanguínea indican concentración reducida de fosfatasa alcalina, con hallazgo concomitante de fosfoetanolamina detectable en orina. La concentración de fosfatasa alcalina en los tejidos también disminuye en esta afección.^{5,6}

En el esqueleto, las lesiones tienden a ser menos pronunciadas, pero pueden observarse anomalías estructurales en los huesos largos, incluyendo



osificación irregular de la metáfisis junto con alteraciones típicas de raquitismo.⁶

El tipo adulto, aunque es poco común, se caracteriza por dolor óseo, fracturas de la pelvis o de los hueso largos y las fracturas vertebrales son indistinguibles de las de osteoporosis y de raquitismo infantil. Los niveles de calcio y fosfato en plasma son normales así como la actividad paratiroidea.^{5,7,8}

Los pacientes con hipofosfatasia presentan extremidades cortas, la cavidad craneal muestra fallas en la mineralización. Las radiografías muestran huesos escleróticos, las costillas son pequeñas, delgadas y deformes. Las vértebras se encuentran unidas irregularmente, algunas densas, bordeadas o frágiles. Se han observado parches escleróticos en las costillas y en otros huesos tubulares.

En los niños algunos huesos no se forman debido a la falta de mineralización. Se puede producir protuberancias en la piel. La clavícula es el hueso más afectado. En nacimientos vivos los resultados dependen de la extensión pulmonar y neurológica que estén comprometidos, los cuales se presentan unos días después del nacimiento.⁹

Según la forma clínica de la enfermedad pueden aparecer craneosinostosis, hipertensión endocraneal y una posterior lesión cerebral, anomalías óseas, fracturas por traumatismo, nefrocalcinosis y nefrolitiasis, hipercalcemia e insuficiencia respiratoria.¹⁰

La gravedad de la enfermedad es muy variable y fluctúa desde la muerte intrauterina a causa de hipomineralización esquelética intensa en un extremo, hasta la pérdida prematura de dientes como única manifestación en algunos adultos.¹⁰



La enfermedad es causada por la deficiencia de fosfatasa alcalina tisular inespecífica (TNSALP por sus siglas en inglés) la cual ocasiona anomalías óseas. Los niveles y funciones de otras isoenzimas de la fosfatasa alcalina (célula germinal, intestinal, placentaria) son normales.¹⁰

Las alteraciones más frecuentes en la enfermedad son: disminución de los valores de fosfatasa alcalina en suero, huesos, hígado, riñones y un aumento de la excreción urinaria de fosfoetanolamina (PEA) y de pirofosfato inorgánico.^{11,12}

En los casos infantiles, el niño puede tener fiebre, convulsiones y muerte prematuramente. La hipofosfatasa suele manifestarse con vómitos, escasa ganancia de peso y aumento del tamaño de las epífisis como el que se observa en el raquitismo. Los pacientes que sobreviven a la lactancia presentan deformidades óseas y enanismo, aunque su desarrollo mental es normal.^{7,13}

Esta enfermedad se caracteriza por cambios de raquitismo en la niñez u osteomalacia en la forma adulta, presentando ausencia de cemento dental y pérdida prematura de los dientes. La afectación es para la condición homocigótica, se hereda de ambos padres heterocigotos a la enfermedad.^{9,14}

4.2 Sinonimia

A la Hipofosfatasa se le conoce con diferentes nombres como:

- Enfermedad de Rathbun
- Fosfoetanolaminuria
- HOPS (Hypophosphatasia)¹⁵



El término hipofosfatasa fue descrito por primera vez en 1948 por Rathbun, cuando presenta a un niño que muere de una forma severa de Rickets, el cual presentaba los niveles de la fosfatasa alcalina bajos. Siguiendo las revisiones (Currarino y Fraser 1957, Rasmussen 1968), Schneider y Corcoran fueron los primeros en proponer un desorden hereditario.^{2,16}

4.3 Patofisiología

La fosfatasa alcalina se presenta en cuatro isómeros, cada uno de ellos con lugar propio. El cuarto isómero es conocido como fosfatasa alcalina tisular inespecífica (TNSALP) que se localiza en los huesos, hígado (epitelio de los conductos biliares), riñón, placenta, intestino y otros tejidos musculares. La enzima es fisiológicamente activa y está localizada en el cromosoma 1p36.1. Los pacientes con hipofosfatasa tienen defectos en la mineralización del hueso por la deficiencia de fosfatasa alcalina, debido a que su actividad se encuentra reducida.¹⁷

4.4 Aspectos genéticos

La enfermedad está relacionada con una complicación hereditaria, producida por un gen autosómico dominante o recesivo. La existencia de una forma poco común de enfermedad perinatal es la expresión variable causada por un heterocigoto, con probable efecto en otros genes que regulan los diferentes fenotipos de hipofosfatasa, excepto en casos muy raros donde se



encuentran formas severas de la enfermedad, (perinatal e infantil) que son transmitidas por un gen autosómico recesivo. ¹⁵

En la hipofosfatasa de tipo autosómico dominante, si ambos padres son heterocigotos a la enfermedad, el 75% de los hijos se mostrarán afectados y 25% sanos (homocigotos normales); uno de cada tres hijos afectados será homocigoto dominante. En el caso de un heterocigoto y un homocigoto normal, el 50% de la progenie recibe el gen mutado y se encuentra afectado, los hijos afectados son heterocigotos. ¹⁸

Las características que se presentan en el tipo autosómico dominante son los siguientes:

- ◆ Uno de los padres del paciente afectado tendrá la enfermedad
- ◆ Hay 50% en cada embarazo, por lo que 50% de los hijos estarán afectados
- ◆ Individuos de cualquier sexo son afectados
- ◆ No se brinca generaciones. Los individuos afectados se encuentran ubicados por lo general en varias generaciones y atrás de un afectado se observa siempre otro que asimismo lo está, por lo que también se llama “herencia vertical” ¹⁸

Existe una variación para las genealogías del rasgo autosómico dominante y es que cuando una mutación ha ocurrido en alguna de las células germinales de alguno de los padres, éstos, aunque sanos, podrán tener un hijo afectado. En estos casos sólo habrá un afectado en la hermandad, pero en la descendencia del sujeto portador de la mutación, sus hijos podrán encontrarse afectados. ¹⁸



La influencia de la hipofosfatasa en la condición autosómico dominante del homocigoto está compuesto de un heterocigoto que es letal y está presente en la información genética manifestándose hasta la edad adulta.⁹

Las sugerencias de que la hipofosfatasa es una condición autosómica dominante, se toma como base de la forma adulta. La disponibilidad de las pruebas de clonación de DNA de las enzimas inespecíficas tisulares de la fosfatasa alcalina permite el mapa molecular de este desorden y las características básicas de esta enfermedad.¹⁹

Para que se exprese un carácter recesivo, se requiere un genotipo homocigoto, es decir, cada uno de los genes recesivos de un individuo afectado ha sido aportado, uno por cada progenitor; en caso de que el gen recesivo determine una característica negativa, los padres serán heterocigotos o portadores.¹⁸

Se presentan las siguientes características en el tipo recesivo:

- ◆ Los padres del individuo afectado son fenotípicamente sanos, pero portadores (heterocigotos)
- ◆ Los individuos afectados se encuentran ubicados por lo general en una sola hermandad, por lo que también se llama “herencia horizontal”
- ◆ En una pareja de portadores, 25% de sus hijos serán afectados; 50% serán portadores y 25% sanos (homocigotos dominantes): pero en cada embarazo habrá 25% de riesgo para el homocigoto recesivo (afectado)
- ◆ La consanguinidad de los padres es frecuente, pero no es una característica necesaria
- ◆ Individuos de cualquier sexo son afectados.¹⁸



La frecuencia de consanguinidad y la recurrencia de datos indicativos de la forma infantil de hipofosfatasa, es un claro indicativo de la forma recesiva de la enfermedad. 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.^{5,20}

Los aspectos clínicos del mapa genético conllevan un creciente interés desde los distintos campos de la investigación biomédica. Los genes que se relacionan con las enfermedades hereditarias han sido mapeados. Los procesos en los que el producto genético es conocido, el gen ha podido ser clonado y se identifica la patología molecular para lo cual la hipofosfatasa ha sido reconocida en el cromosoma 1, específicamente en 1p36.1-p34 en el caso de hipofosfatasa infantil. El compuesto heterocigoto en el gen TNSALP puede ser causante de hipofosfatasa de tipo juvenil y adulta.^{17,20}

4.5 Epidemiología

El desorden de la forma severa de hipofosfatasa, es prevalente especialmente en familias consanguíneas de Menonitas, en Manitoba, Canadá, donde 1 de 25 recién nacidos manifiestan esta forma severa de hipofosfatasa y 1 de 25 individuos son portadores de la enfermedad.¹⁹



4.5.1 Mortalidad

La forma perinatal es considerada letal puesto que en esta forma la mortalidad es mayor al 50%. Individuos con otras formas de hipofosfatasa aumentan la tasa de morbilidad. Los pacientes con la forma juvenil tienen a presentar deformaciones raquílicas ocasionando que en los adultos se incremente la morbilidad por fracturas.⁴



5. FOSFATASAS

5.1 Definición

La fosfatasa alcalina (ALP) recibe el nombre de orto-fosfórico-monoéster hidrolasa. Es una enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos de fosfatos de varios tipos de moléculas como nucleótidos, proteínas y alcaloides. Como sugiere su nombre, las fosfatasas alcalinas son más efectivas en un entorno alcalino.²¹

La fosfatasa alcalina procede de la ruptura normal de las células sanguíneas y de otros tejidos, muchas de ellas no tienen un papel metabólico en el plasma excepto las enzimas relacionadas con la coagulación y con el sistema del complemento. La fosfatasa es una enzima clasificada dentro de las hidrolasas.²¹

5.2 Clasificación

Las fosfatasas de la sangre, denominadas también, fosfomonosterasas, incluyen dos tipos principales: fosfatasa alcalina (ALP) y fosfatasa ácida (FAC). La fosfatasa alcalina tiene un pH óptimo de aproximadamente 9, mientras que la fosfatasa ácida tiene su actividad óptima a un pH de aproximadamente 5. Las fosfatasas alcalinas pueden ser de origen específico o inespecífico. Las específicas se producen en el intestino, placenta y en las células germinales y son codificadas por tres genes que están en racimo, en el mismo cromosoma, muy cercanos.²¹



Las fosfatasas no específicas son las que derivan del hueso, hígado y riñón codificadas por el gen de las fosfatasas alcalinas no específicas tisulares (que están en un cromosoma distinto al de las ALP específicas, pero que en la célula se ubican en la superficie celular). La determinación de fosfatasa alcalina es útil para reconocer las enfermedades de los huesos.^{9,21}

Originalmente la fosfatasa alcalina total del suero se ha analizado utilizando el método de Kay y Bodansky, en el cual se utiliza B-glicerofosfato como sustrato y el fosfato inorgánico liberado se medía como una función del tiempo. Este método fue desplazado por el de King-Amstrong, en el cual el fenilfosfato era convertido por la enzima en fenol+fosfato. El fenol liberado podía medirse por espectrofotometría. Este método ha sido en gran parte reemplazado por uno que utiliza el p-nitrofenil-fosfato, que es incoloro y desdoblado por la ALP en el anión p-nitrofenóxido, fuertemente cromogénico a un pH alcalino. Se mide a 405 nm.²¹

La hipofosfatasa se asocia con el aumento en la eliminación de fosfoetanolamina y de los niveles circundantes del piridoxal 5'-fosfato. La fosfoetanolamina se encuentra presente en la orina de las personas con hipofosfatasa y en enfermedades como hipotiroidismo y escorbuto. La medición de los niveles de fosfoetanolamina presentes en orina sirven para determinar signos asintomáticos de la enfermedad. La concentración del piridoxal5'-fosfato no se eleva dentro de la célula, y el aumento extracelular concuerda con la función de la fosfatasa alcalina.^{14,22}

El fosfato inorgánico (PPi) constituye un sustrato de la fosfatasa alcalina, lo que explica el aumento de sus niveles en orina y en plasma y el aumento de la incidencia del depósito de pirofosfato cálcico en hipofosfatasa. El fosfato orgánico actúa como inhibidor del crecimiento de la fase mineral calcio-fosfato.²²



La fosfatasa alcalina se encuentra en muchas células del periodonto como los osteoblastos, fibroblastos y neutrófilos. Los estudios transversales revelan que las concentraciones de esta enzima en el líquido del surco gingival de los sitios enfermos son significativamente superiores a las de sitios sanos.²³

En las enfermedades óseas, el nivel sérico de fosfatasa alcalina depende de la naturaleza de las lesiones de los huesos. En la hipofosfatasa se presenta una disminución o falta de la secreción de fosfatasa alcalina. Los osteoblastos se encuentran de forma normal. En esta enfermedad, el fosfato activo en huesos es marcadamente reducido en la metáfisis, periostio y en el empalme costocondral.^{9,24}

Las fosfatasas ácidas (FAC), que inicialmente fueron demostradas en 1925, en la orina, han sido encontradas de forma predominante en la orina del hombre, ya que el tejido prostático contiene esta enzima en una concentración elevada. Otra fosfatasa ácida distinguible de la encontrada en la próstata existe en los eritrocitos y plaquetas.²¹

Se observan niveles elevados de fosfatasa ácida en el suero de pacientes con enfermedades prostáticas como carcinoma prostático metastatizante, la determinación de la fosfatasa ácida es de utilidad en el diagnóstico de la enfermedad. Los eritrocitos también pueden liberar fosfatasa ácida en el suero, las elevaciones mínimas de los niveles de la enzima pueden reflejar un origen de este tipo más que el de la próstata, por lo que se ha realizado un esfuerzo para distinguir la FAC prostática de las isoenzimas de los eritrocitos y de otro origen basándose en el efecto de diversos inhibidores sobre las enzimas de plaquetas y eritrocitos.



La fosfatasa ácida liberada de las plaquetas se parece a la enzima prostática en su respuesta frente a los inhibidores. La fosfatasa ácida también puede estar elevada en las enfermedades del hueso, tales como enfermedad de Paget, y en cánceres como el de mama que metastatiza en el hueso. La fosfatasa ácida presente en estos procesos suele ser resistente al ácido tartárico y se cree que se origina en los osteoclastos.²¹

5.3 Funciones

La fosfatasa alcalina de origen no específico tiene las siguientes funciones:

- une el colágeno tipo I preparando a la matriz esquelética para que se mineralice y deposite calcio y fósforo en forma de hidroxapatita
- hidroliza el fosfato orgánico, aumentando la concentración de fosfato inorgánico, lo que facilita el depósito de fosfato cálcico en forma de hidroxapatita
- transporta, a su vez, fosfato inorgánico y calcio a la célula y, por otro lado, inactivan el pirofosfato y otros inhibidores de la mineralización, al suprimir la molécula fosfato de la hidroxapatita.⁴

5.4 Bioquímica del fosfato

El fosfato puede ser el constituyente dinámico individual más importante que se requiere para la actividad celular. Casi todas las funciones corporales son realizadas por los enlaces del fosfato de alta energía del adenosintrifosfato (ATP). Además, es el principal anión y amortiguador del líquido intracelular.²⁵



La mayoría del suministro del fosfato se encuentra en los huesos, (alrededor del 85% del depósito corporal del fosfato), a excepción de 1 a 1.5 milimoles por litro de fluidos extracelulares, es intracelular. En el plasma, el fosfato existe sobre todo en forma inorgánica, y su mayor parte se encuentra en forma libre (no unido a proteína). El contenido inorgánico de fosfato del líquido extracelular es un determinante principal del fosfato inorgánico intracelular, que es el origen del fosfato para ATP. El déficit del fosfato intracelular puede causar reducción de la producción de energía celular y, por lo tanto, disfunción celular generalizada. El comportamiento del fosfato inorgánico es de tipo base, en los valores de pH extracelulares el 80% de los iones se encuentran unidos a un solo protón, mientras que el 20% se une a dos. La concentración de los iones orgánicos es baja, pero intra y extracelularmente el fosfato no forma parte cuantitativamente importante en el sistema buffer del cuerpo.^{8,25}

La principal función del fosfato es permitir las uniones entre los sustratos y las enzimas, además de facilitar la transferencia energética entre las moléculas. Los componentes estructurales que contienen fosfato son las nucleoproteínas y los fosfolípidos presentes en la membrana celular en grandes cantidades. Las deficiencias de fosfato tienen un efecto sobre el hueso, similares a la que se presentan por la deficiencia de calcio en el plasma y la orina.⁸

El requerimiento normal del fosfato en adultos se encuentra contenido en milimoles, siendo 30 milimoles los que requiere un adulto por día. En el embarazo y la lactancia se requiere de 2.5 a 3 gramos por día. Los principales alimentos que contienen fosfato son los que se derivan de la leche; en la dieta, se encuentra en forma de nucleoproteínas, fosfolípidos y



fosfoproteínas. Durante la digestión, el fosfato inorgánico se libera en diferentes tipos de fosfatasas (alcalina y ácida). La absorción del fosfato está influenciada por la presencia de calcio y magnesio.⁸

En la excreción de las fosfatasas, el fosfato inorgánico se encuentra en forma de doble carga de iones fosfato monohidrogenado y cargas simples de iones de hidrógeno-fosfato, que se encuentran en una proporción 4:1. El fosfato es filtrado por el glomérulo y reabsorbido por el túbulo proximal (del 80 al 85% del fosfato filtrado es reabsorbido).⁸

La excreción normal del fosfato es de 1 200 mg/día (800 mg en orina y 400 mg en heces). El aparato gastrointestinal es un componente pasivo del equilibrio del fosfato externo, en tanto que en el riñón se regula estrechamente.²⁵

La cantidad de fosfato que se excreta depende de la cantidad de filtración glomerular en relación a la cantidad que se reabsorbe. La retención del fosfato está ligada a la acidez que se presenta en el cuerpo debido a la acumulación de fosfatasa ácida. El incremento de fosfatasa ácida, se encuentra relacionado con el fosfato de calcio en los huesos y con la destrucción tisular asociada, a su vez, con las condiciones causantes de la acidosis que liberan los contenidos celulares.⁸

Un incremento en la excreción urinaria del fosfato y su deficiencia en las concentraciones en el suero va a ser característico de enfermedades como Hipofosfatemia Familiar y Raquitismo resistente a la vitamina D. Un déficit de la fosfatasa alcalina y la presencia de fosfoetanolamina en el plasma y orina va a ser característico de Hipofosfatasa.⁸



6. CLASIFICACIÓN DE LA HIPOFOSFATASIA

6.1 Forma perinatal

La forma perinatal es considerada letal. Los pacientes muestran un deterioro marcado en la mineralización de hueso en el útero. Tienen proyecciones osteocondrales (espolones) salientes de los antebrazos o piernas (Shoat *et al.* 1992). Estos espolones son frecuentemente diagnóstico de hipofosfatasia. Algunos infantes sobreviven pocos días porque tienen complicaciones respiratorias debido a los pulmones hipoplásicos, y deformidades raquílicas en el pecho. Otros síntomas incluyen apnea.^{15,17}

Las manifestaciones esqueléticas de las formas perinatales que la mayoría de los pacientes muestran radiográficamente, en algunos huesos, son una marcada variabilidad en el grado de osificación, huesos inusualmente densos, redondos y aplanados, las vértebras del cuerpo presentan una forma de mariposa y generalmente son pequeñas.¹⁷

En un mismo paciente se pueden presentar las diferentes formas de afectación antes mencionadas, por lo que no todos los pacientes presentan los huesos afectados de la misma manera. Se observa de forma común una variación en la forma del femoral y se observan proyecciones osteocondrales en la fíbula (peroné) y la ulna (cúbito). Posiblemente las características clínicas de la forma más severa de la enfermedad son ocasionadas por la forma autosómica recesiva.¹⁷

6.2 Forma Neonatal

Se presenta después del nacimiento. Los niños gravemente afectados nacen muertos o fallecen poco después. Llamen la atención por ser pequeños, con extremidades cortas y arqueadas, articulaciones engrosadas y huesos craneales blandos. En el transcurso de unos días sufren entre otros síntomas irritabilidad, dificultad respiratoria y fiebre.¹⁶

6.3 Forma Infantil

Los pacientes tienen un nacimiento normal, sin embargo, los signos clínicos aparecen durante los primeros seis meses de vida, presentando complicaciones respiratorias, fontanelas abiertas, craneosinostosis prematura como resultado a un incremento en la presión intracraneal, deformidades raquílicas en el pecho e hipercalcemia lo que explica un historial de irritabilidad, pies cortos, anorexia, vómito, hipotonía, polidipsia, poliuria, deshidratación y depresión del sistema inmunológico.^{15,17}



Fig. 1 Extremidades cortas y arqueadas en hipofosfatasa infantil¹⁶

Hay un incremento en la secreción de calcio produciendo un daño renal. Además de presentar pérdida prematura de los dientes deciduos.^{15,16}

Los niños que sobreviven experimentan una mejoría en la mineralización ósea y disminución en los problemas clínicos con la excepción de craneosinostosis. Las secuelas tardías consisten en corta estatura, piernas arqueadas, retraso de la marcha, y craneosinostosis. Además de convulsiones por la falta de piridoxal.^{4,16}

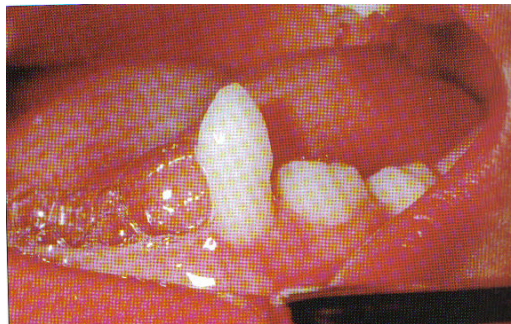


Fig. 2 Pérdida prematura de dientes²⁶

6.4 Forma juvenil

Se caracteriza por manifestaciones moderadas de la enfermedad, semejante a la forma infantil. El cráneo no presenta craneosinostosis. Presentan ambos brazos ensanchados, alargamiento de muñecas, así como dedos y tobillos, un cráneo dolicocefálico, además de deformaciones esqueléticas, debilidad al caminar signos de hipertensión intracraneal, dificultad para hablar. Tienen un historial de fracturas en huesos, el dolor y rigidez es habitual en ellos. El dolor de los huesos es un síntoma frecuente. Presentan debilidad muscular en las extremidades especialmente en los muslos de acuerdo a una miopatía no progresiva.^{15,16,27}



6.5 Forma Adulta

Se presenta durante la segunda década de vida. Entre los primeros síntomas se presenta dolor de pies, fractura en los metatarsos, dolores de piernas y pseudofracturas del fémur y osteoartritis de por vida. Se caracteriza fundamentalmente por desmineralización ósea y a menudo existe una historia familiar de hipofosfatasa ^{15,16}.

6.6 Odontohipofosfatasa

Se presenta solo cuando la anomalía clínica es de tipo dental con estudios radiográficos o biopsias óseas para descartar Enfermedad de Rickets u Osteomalacia. Se caracteriza por una exfoliación prematura de todos los dientes primarios, y/o severa caries dental. A menudo no están asociadas con anomalías en el sistema esquelético.²⁷

Los dientes anteriores deciduos son más susceptibles a verse afectados con la frecuente pérdida de los dientes incisivos. Las radiografías muestran una reducción del hueso alveolar y agrandamiento de la cámara pulpar.¹⁵

Algunos casos de odontohipofosfatasa presentan relación con enfermedad periodontal muy severa. La odontohipofosfatasa puede ser considerada en todos los pacientes con un historial de una inexplicable pérdida dental temprana.^{4,15,27}



6.7 Pseudohipofosfatasa

La pseudohipofosfatasa es similar a la hipofosfatasa infantil. Es particularmente interesante, pero especialmente una forma rara de hipofosfatasa. Se desarrolla como una consecuencia de la mutación del gen TNSALP. En estos pacientes, se encuentran elevados los niveles de fosfoetanolamina, pirifosfato inorgánico y el piridoxal 5'-fosfato en sangre y orina. Presenta actividad normal de los niveles de fosfatasa alcalina *in vitro*; *in vivo* las fosfatasas alcalinas no específica son secuestradas por la célula, por lo que no están en la superficie celular y no pueden cumplir su labor.^{4,14,15,27}

La hipofosfatasa es una enfermedad poco frecuente, por lo que a continuación, se presentan algunos casos clínicos, con el fin de identificar los signos y síntomas más comunes en esta enfermedad.

Casos clínicos

Se presenta un paciente con hipofosfatasa en el Hospital Pediátrico Docente "Eliseo Noel Caamaño" en Bolondrón Matanzas, Cuba, bajo la supervisión de Dra. Elsa Luna Ceballo.¹⁶

Caso 1

Paciente prematura, sexo femenino, procedencia rural, de 19 días de edad, nacida de parto extrahospitalario, ingresada en el Hospital Pediátrico por presentar dificultad respiratoria, polipnea, secreción nasal serosa y fiebre de 38°C. Al examen físico se encontró talla baja, extremidades cortas y arqueadas con engrosamiento de articulaciones fundamentalmente muñecas, tobillos y rodillas, cráneo blando, frente amplia, nariz en silla de montar, caja torácica estrecha e hipotonía generalizada.¹⁶



Al examen de laboratorio se encontraron los siguientes resultados: Hb 11 g/L; fosfatasa alcalina en suero: disminuida, calcio en sangre: aumentado; fósforo en sangre: normal; eritrosedimentación: acelerada.

En los estudios radiológicos se encontraron una rarefacción ósea generalizada, caja torácica estrecha, costillas cortas con expansión y concavidad de sus extremidades anteriores, arqueamiento de huesos largos, ensanchamiento y deformidad en copa de las metáfisis con mineralización irregular de las mismas, centros de osificación de contornos irregulares y pobremente calcificados. La radiografía de cráneo muestra una disminución de la mineralización ósea con suturas y fontanelas amplias.¹⁶

Discusión

El examen físico de esta paciente, asociado a los exámenes de laboratorio, demuestra la característica disminución de la actividad de la fosfatasa alcalina y los típicos hallazgos radiológicos los que son compatibles con el diagnóstico de una hipofosfatasa.¹⁶

Los pacientes que tienen el tipo más severo de este trastorno, generalmente, mueren en los primeros seis meses de vida, debido a la insuficiencia respiratoria. En el caso presentado, la temprana edad a la que se presenta la enfermedad, asociado a la estrechez de la caja torácica y los síntomas de dificultad respiratoria de rápida aparición, hacen que el pronóstico sea sombrío.¹⁶



Caso 2

Se presenta un caso clínico de hipofosfatasa en un varón de 2 años en el Complejo Hospitalario de Móstoles, España, bajo la supervisión de M. Salomé Albi Rodríguez y colaboradores.⁴

Se presenta un niño de 2 años 11 meses a consulta por movilidad dentaria y pérdida temprana de dientes, no refiere la existencia de ningún traumatismo previo. En la historia familiar destaca la presencia de un tío materno que presentó problemas periodontales que se iniciaron a los 20 años de edad. A la exploración física presenta ausencia, por caída previa, del diente 51 movilidad importante de los incisivos inferiores y del incisivo superior central con exposición de más de un tercio de su raíz, además de diversas caries sin signos de inflamación gingival ni otras alteraciones de la mucosa, el resto de la exploración por aparatos es normal con un peso y talla dentro de los normales.⁴

Exploraciones complementarias: Hitachi con iones normales: Calcio 9.8 mg/dl (N:8.7-11); Fosfatasa Alcalina: 168 U/l (N: 185-990); fracción alcalina termoestable 9% (N:20-30), Excreción Urinaria de fosfoetanolamina (PEP) 8950 u/mg creatinina; PTH intacta RIA: 31 pg/ml (N:9-55); Vitamina D: 18 ng/ml (N:15-10,0); Función renal normal; Calciuria 2.6 mg/kg/d (N:<4).⁴

Se realizó el diagnóstico de hipofosfatasa en base a los exámenes de laboratorio y el niño se mantuvo bajo observación médica.

A continuación, se describen tres casos de hipofosfatasa del adulto con distinto patrón de afectación en una misma familia. En los 2 casos se presentaron fracturas vertebrales y periféricas, observándose valores bajos de masa ósea y datos histológicos de osteoporosis con afectación trabecular



predominante y trastornos leves de mineralización. En ambos casos la utilización de glucocorticoides inhalados puede haber desempeñado un papel precipitante del cuadro clínico ya que su madre presentaba valores de masa ósea normales y la única manifestación clínica fue la pérdida precoz de todas las piezas dentales.²⁸

Caso1

Mujer de 24 años de edad, asmática en tratamiento con glucocorticoides inhalados de forma crónica, excepcionalmente por vía oral, que consultó por dorsalgia y cifosis. Entre sus antecedentes destacaban fractura de ambos antebrazos a los 14 años por caída desde su altura y fractura de un metacarpiano 6 meses antes de la consulta. La exploración general fue normal, excepto la referida cifosis. Talla 167cm y peso 66 kg. El estudio radiológico reveló la presencia de osteopenia y fractura de la séptima vértebra dorsal.²⁸

El estudio densitométrico puso de manifiesto valores bajos para su edad y sexo tanto en la columna lumbar (L2-L4) como en el cuello del fémur. Los estudios analíticos que incluyeron hemograma, bioquímica general de sangre, proteinograma y hormonas tiroideas fueron normales. En el estudio metabólico óseo destacó la presencia de valores bajos de osteocalcina, fosfatasa alcalina total y leucocitaria, así como la fosfatasa alcalina ósea determinada por radioinmunoanálisis específico (2.85ug/dl); N:3.4-19.8). La eliminación de fosfoetanolamina en orina de 24 h fue de 1.178umol/g de creatinina (N:42-146) En la biopsia ósea transiliaca, se observó una marcada pérdida de hueso trabecular con abundantes ribetes de osteoide laminar, de 3-4 laminillas de espesor, sin presencia de osteoblastos o con osteoblastos inactivos y sólo se mostraron dos marcajes dobles con tetraciclinas.²⁸



Caso 2

Varón de 23 años de edad, asmático con consumo crónico de glucocorticoesteroides inhalados, con historia de fractura a los 21 años y de 2 metatarsianos un año antes, en ambos casos con un traumatismo mínimo.

El paciente se encontraba asintomático, practicaba ciclismo (20 000 km/ año) y en la exploración sólo destacaba discreta ictericia (diagnóstico previo de enfermedad de Gilbert. Talla 183 cm y peso 76,2 kg. El estudio radiológico reveló la presencia de osteopenia con acuñaamiento anterior de la sexta vértebra dorsal y biconcavidades en 2 vértebras lumbares.²⁸

Los valores de masa ósea fueron bajos a nivel lumbar y normales en el cuello del fémur. Los únicos parámetros analíticos alterados fueron la bilirrubina total (83.5 mg/dl), bajas concentraciones de fosfatasa alcalina y un valor ligeramente elevado de piridoxal5'-fosfato (34nmol/l; N:10-30). La biopsia ósea mostró discreta pérdida de hueso trabecular, con marcada tunelización del hueso cortical e hiperosteoidosis (4-5 laminillas de espesor). No se pudo realizar marcaje con tetraciclinas por alergia a las mismas.²⁸

Caso 3

Mujer de 49 años, con historia ginecológica normal (5 embarazos, un aborto precoz y reglas normales), asintomática y que refería pérdida total de la dentadura a los 30 años, sin ningún antecedente de fractura. La exploración general fue normal. Talla 165 cm y peso de 57.6 kg. En la radiografía de columna vertebral se observaron mínimos signos osteoartríticos degenerativos. La densitometría ósea fue normal y los datos analíticos mostraron únicamente una disminución de la fosfatasa alcalina.²⁸



El propósito del estudio fue la paciente número uno, siendo diagnosticados su hermano y su madre -casos 2 y 3- al realizar el estudio familiar. Su padre y otros 2 hermanos presentaron concentraciones de fosfatasa alcalina (164, 138 y 107 U/l) y pruebas complementarias normales.²⁸

Discusión

La incidencia de la hipofosfatasa del adulto es desconocida aunque, teniendo en cuenta que sólo se han publicado 60 casos, es muy probable que ésta sea más baja que la infantil o que, debido a la alta frecuencia de formas asintomáticas, ésta no se diagnostica.²⁸

La característica fundamental es la disminución de la fosfatasa alcalina no órgano-específica (hígado, riñón y hueso en plasma) y la fosfatasa alcalina leucocitaria, siendo normales las isoenzimas intestinal, placentaria y germinal.^{28,29}

Este trastorno se ha vinculado a un defecto genético localizado en la región 1p36.1-34. También se encuentra un aumento de diversos compuestos fosfóricos como fosfoetanolamina, piridoxal 5'-fosfato y los pirofosfatos inorgánicos, sustratos naturales de la fosfatasa alcalina. La repercusión histológica ósea característica es un defecto de la mineralización ósea con hiperosteoidosis, disminución del número de osteoblastos y escasos marcajes de tetraciclinas con una masa ósea variable.²⁸

Como ya se mencionó, la presencia clínica se limita a la aparición de fracturas espontáneas o con traumatismos mínimos y/o trastornos en la dentición. En esta familia la presunción diagnóstica surgió con el caso 1, la confirmación se fundamentó con la presencia de fosfatasa alcalina



leucocitaria baja y aumento de la fosfoetanolamina en la orina y con el estudio familiar.²⁸

La heterogenicidad de las manifestaciones clínicas de esta enfermedad queda claramente reflejada en esta familia en la que los sujetos afectados presentaron cuadros clínicos diferentes entre sí en la función de la existencia de otros factores de riesgo metabólico óseo. Algunos autores sugieren una mayor incidencia y gravedad de hipofosfatasa en mujeres, sobre todo después de la menopausia, dado que ésta actuaría como factor desencadenante, poniendo de manifiesto una enfermedad latente.²⁸

En relación con el tratamiento se cree importante enfatizar que no existe un tratamiento específico universalmente aceptado para hipofosfatasa del adulto. Se ha descrito el uso de vitamina D (aunque se debe administrar con precaución, porque puede inducir hipercalcemia e hipercalciuria y calcificaciones ectópicas), suplementos de fosfato oral, aplicación de PTH (hormona paratiroidea) y flúor.²⁸

En estos pacientes, según el tipo de afectación histológica, se optó por el tratamiento con flúor y vitamina D en el caso 1, ciclos de Frost con fosfato oral y calcitonina nasal en el caso 2, y únicamente medidas generales, hasta que se instaure la menopausia en el caso 3.²⁸

7. MANIFESTACIONES BUCALES DE LA HIPOFOSFATASIA

7.1 Manifestaciones bucales

Signos y Síntomas

Las anomalías dentales sólo se observan en el tipo juvenil de hipofosfatasa con la pérdida prematura de los dientes primarios estos dientes muestran pocos signos de resorción.^{3,30,31}

Los dientes que frecuentemente se pierden son los incisivos centrales y laterales primarios de la mandíbula, seguidos de los incisivos del maxilar, y raramente, de los dientes posteriores.¹⁹

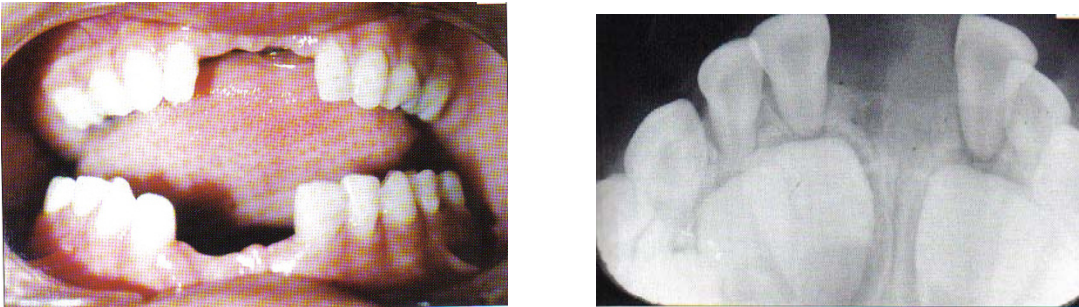


Fig. 3,4 Pérdida prematura de dientes incisivos primarios¹⁹

Signos adicionales de hipofosfatasa juvenil son la pérdida del hueso alveolar, la falta de fibras de inserción periodontal y la reducción o ausencia completa de cemento.^{3,30,31}

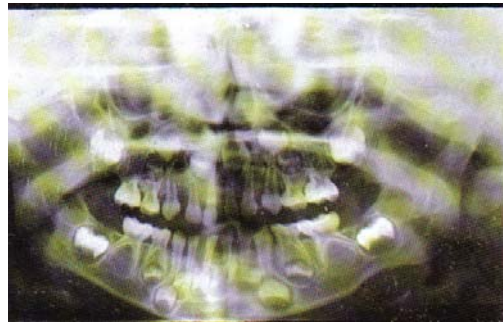


Fig. 5 Hipofosfatasa, extensa pérdida de hueso alveolar⁷

Características Clínicas

El impacto clínico de la hipofosfatasa predominantemente son las anomalías del cráneo y de la dentición, sin embargo, la severidad de la expresión es marcadamente variable en rangos desde la muerte en el útero a problemas dentales en la etapa adulta.²⁷

La pérdida prematura de dientes primarios ocurre con la mínima presencia de fractura dental causada por aplasia, hipoplasia o displasia del cemento dental. Es común la destrucción del cemento causada por una infección periodontal. Los incisivos inferiores son los primeros en perderse y ocasionalmente el total de los dientes son exfoliados.²⁷

En un comparativo de dientes de niños con hipofosfatasa con niños sanos, se encuentra, a través de un análisis de microscopio, que la parte acelular y celular del cemento está afectada. En cuanto a la dentina, presenta diferencia en el contenido mineral.³²

Los defectos del cemento asociados a hipofosfatasa han suministrado un modelo único para el estudio de la enfermedad periodontal en relación a su patogénesis. Gottlieb concluye que las bacterias y las bajas defensas son factores para presentar defectos en el cemento y toman un rol determinante en un sitio específico en la susceptibilidad para un caso temprano de periodontitis.²

En los pacientes de la forma juvenil, que presentan alteraciones dentales, la pérdida de los dientes primarios de forma espontánea sin reabsorción radicular y la movilidad ante el más mínimo traumatismo son los más característicos. Este cuadro clínico es debido a una incapacidad del cemento para formarse sobre los dientes. A su vez, los dientes permanentes también suelen afectarse.³³

De forma característica, se presenta una formación y erupción retrasadas de la dentición. La pérdida prematura de los dientes temporales en la forma lactante puede relacionarse con la ausencia del cemento dental. Los dientes deciduos posteriores y los dientes permanentes normalmente forman suficiente cemento y no se pierden prematuramente.^{34,35}



Fig.6 Pérdida de dientes deciduos anteriores carentes de cemento celular en un varón con 2 años de evolución³⁵

La afectación del hueso alveolar se presenta particularmente en la zona anterior de la mandíbula, puede ocurrir de forma mecánica causando defectos en el cemento lo que provoca afectación del ligamento periodontal.²⁷

Características Radiográficas

La radiografía dental nos muestra un alargamiento en la cámara pulpar y conductos radiculares alargados, además de dar al diente algunas veces aspecto de “cáscara”. Aunque el esmalte se conserva normal. El grosor de la dentina está reducido y presenta formación irregular, presentando grandes túbulos dentinales así como muchas zonas de dentina interglobular. Se presentan dientes con hipoplasia del esmalte, calcificaciones irregulares y resorción del hueso alveolar.^{3,15,27,30,31,33,34}



Fig. 7 En la radiografía se confirma la pérdida de hueso alveolar³⁶



7.2 Periodontitis como manifestación de enfermedad sistémica

Varias enfermedades de etiología genética, se han asociado con la destrucción grave y prematura del periodonto. Incluida en esta categoría se encuentra la hipofosfatasa, que trae como resultado la pérdida temprana de la dentición primaria y graves problemas sistémicos en muchos casos. Este raro defecto genético, actúa principalmente como factor modificador intrínseco, ya que los intentos por controlar los factores locales generalmente no tienen éxito y la longevidad dental se prolonga sólo un poco más de lo habitual.³⁷

El papel de los factores genéticos en la enfermedad periodontal es difícil de evaluar basándose en la evidencia actual. Sin embargo, la Hipofosfatasa puede modificar profundamente la respuesta de los tejidos frente a los factores irritantes locales y llevar a la pérdida prematura de los dientes debido a la gravedad de la destrucción periodontal.³⁷

La mayoría de las observaciones de los efectos sobre el periodonto es el resultado de casos publicados y son pocos los estudios realizados para investigar la naturaleza exacta del efecto de las afecciones específicas sobre los tejidos periodontales. Las manifestaciones clínicas de muchos trastornos pueden confundirse con formas agresivas de periodontitis con pérdida rápida de inserción y potencial para la pérdida temprana de dientes.¹

La introducción de la periodontitis agresiva en el sistema de clasificación, abre la posibilidad de superposición y confusión entre periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas y las formas agresiva y crónica de la enfermedad.¹



Actualmente la periodontitis como manifestación de enfermedad sistémica, es un diagnóstico aplicable cuando la enfermedad general es el factor predisponente principal, y factores locales como grandes cantidades de placa y cálculo no son evidentes. ¹

La clasificación reciente de la enfermedad periodontal se basa en la opinión internacional respecto a las enfermedades que afectan los tejidos periodontales. Dicha clasificación se presentó y analizó en el International Workshop for the Classification of Periodontal Diseases en 1999, organizada por la Academy of Periodontology (AAP).¹

A continuación se presenta la clasificación general de enfermedades periodontales, en donde se considera a la Periodontitis como manifestación de una enfermedad sistémica.

Enfermedades gingivales

Enfermedades gingivales inducidas por placa

Enfermedades gingivales no inducidas por placa

Periodontitis crónica

Localizada

Generalizada

Periodontitis agresiva

Localizada

Generalizada

Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas

Enfermedades periodontales necrosantes

Gingivitis ulcerativa necrosante (GUN)

Periodontitis ulcerativa necrosante (PUN)

Absesos del periodoncio

Abseso gingival

Abseso periodontal

Abseso pericoronario

Periodontitis relacionada con lesiones endodónticas

Lesión endodóntica-periodontal

Lesión periodontal-endodóntica

Lesión combinada

Malformaciones o lesiones congénitas o adquiridas

Factores localizados relacionados con un diente que predisponen a enfermedades gingivales inducidas por placa o periodontitis

Deformidades mucogingivales y lesiones en torno a dientes

Deformidades mucogingivales y lesiones en bordes desdentados

Trauma oclusal

Fig 8. Clasificación de enfermedades y lesiones periodontales¹

Así mismo como manifestación de enfermedad sistémica, engloba los siguientes síndromes y enfermedades, entre los que se encuentra presente la hipofosfatasa.

Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas

La periodontitis puede observarse como manifestación de las siguientes enfermedades sistémicas:

1. Trastornos hematológicos
 - a. Neutropenia adquirida
 - b. Leucemias
 - c. Otras
2. Trastornos genéticos
 - a. Neutropenia familiar y cíclica
 - b. Síndrome de Down
 - c. Síndromes de deficiencia de adhesión de leucocitos
 - d. Síndrome de Papillon-Lefevre
 - e. Síndrome de Chediak-Higashi
 - f. Síndromes de histiocitosis
 - g. Enfermedad de almacenamiento de glucógeno
 - h. Agranulocitosis genética infantil
 - i. Síndrome de Cohen
 - j. Síndrome de Ehlers-Danlos (tipos IV y VIII AD)
 - k. **Hipofosfatasa**
 - l. Otros
3. No especificadas de otro modo

Fig. 9. Enfermedades sistémicas relacionadas con Periodontitis¹

La clasificación anterior nos permite tener una noción del vínculo entre la periodontitis y enfermedades sistémicas que son poco comunes.



Es posible que en la hipofosfatasa las células responsables para la mineralización y la formación metabólica del calcio (cementoblastos, cementocitos) estén disminuidas o hayan perdido la habilidad de proveer suficiente mineralización al cemento.³⁸

Algunas hipótesis provenientes de Bab et al. (1985-1986) basadas en el reporte de 3 casos clínicos en niños, sugieren que la destrucción del periodonto es causada por una bacteria presente en un proceso inflamatorio similar al de la periodontitis adulta. Estos autores discutieron que el ligamento periodontal es más susceptible a la invasión bacteriana, el mismo proceso sería responsable de la destrucción periodontal que usualmente se observa en pacientes con periodontitis.³⁸

La falta de fibras periodontales (a consecuencia de la ausencia de fibras colágenas y del cemento en esta zona) da como resultado una falta en la adherencia del diente con el hueso, provocando la exfoliación temprana de los dientes.²¹

Con la presencia de placa subgingival (debido a los microorganismos presentes como *Eubacterium saburreum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, etc.) es probable que se presente la destrucción periodontal, no obstante los signos clínicos de la inflamación gingival son mínimos.³⁹

La pérdida de hueso está limitada a los dientes anteriores primarios. Existe una reducción en el grosor de la dentina, aunque posee túbulos normales con la presencia de dentina interglobular y osteodentina.²¹

En los estudios histoquímicos, utilizando el método de Lowry, se indica la actividad en el tejido pulpar de la fosfatasa alcalina, por ello las cámaras pulpares presentan un agrandamiento en la dentición primaria.²¹

Aunque la presentación de la enfermedad periodontal es universal, los factores que la causan no son regulares. Algunas formas de periodontitis (periodontitis agresiva) afectan a personas jóvenes y se caracterizan por una pronunciada pérdida de tejido de soporte periodontal y una progresión rápida de la enfermedad.^{8,40}

Signos y Síntomas

Se presenta una pérdida significativa de tejido periodontal como resultado de la falta de mineralización en el hueso alveolar.

La periodontitis se caracteriza por la rápida y severa destrucción de los tejidos periodontales. Usualmente la mayoría de los dientes de las personas que presentan este tipo de periodontitis están afectados. La periodontitis muestra una progresión rápida, los dientes afectados presentan movilidad debido a la pérdida severa del tejido de soporte siendo eventualmente perdidos.^{33,40}

Características Radiográficas

Radiográficamente se observa pérdida de hueso alveolar tanto maxilar como mandibular, siendo más común en la zona de incisivos y molares.³³

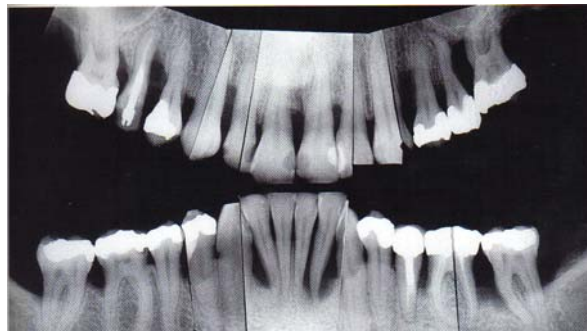


Fig. 10 Las radiografías confirman la pérdida ósea, en algunos casos hasta la raíz³⁶



8. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE LA HIPOFOSFATASIA

8.1 Diagnóstico

El diagnóstico de hipofosfatasa se basa en estudios de laboratorio principalmente, además del examen radiográfico.

Exámenes de Laboratorio

Consisten en demostración de valores bajos de fosfatasa alcalina en suero de pacientes de acuerdo a la edad. Así como características histológicas de la lesión ósea, demostración de fosfoetanolamina en orina misma que no se observa en pacientes normales.²¹

Análisis clínicos podrían permitir el reconocimiento de hipofosfatasa en personas sin ningún signo ni síntoma de la enfermedad. Números relativos de pacientes podrían tener niveles de fosfato en suero y fosfoetanolamina en orina, estos pacientes presumiblemente son heterocigotos a la hipofosfatasa.²¹

La normalidad de fosfatasa alcalina en el suero se expresa en unidades y según la técnica empleada se denominan King-Amstrong (3.0-15U), Bodasky (1.4-4.0), Bassey-Lowry (0.8-3.0), U. Internacionales (21-85), presentando valores más altos en niños que en adultos.²³

La demostración de que el hueso es rico en fosfatasa alcalina y de que el plasma o suero normales contienen la misma enzima o un similar llevó al estudio de los niveles de fosfatasa alcalina en pacientes con enfermedades óseas caracterizadas por un aumento de la actividad osteoblástica.²¹



El total de la actividad de la fosfatasa alcalina es marcadamente reducido en la hipofosfatasa. El incremento de los niveles de la fosfaetanolamina (PEA) en la orina es un diagnóstico de esta enfermedad, pero no es patonogmónico. Se deben considerar otras condiciones incluyendo una enfermedad metabólica severa de los huesos. El incremento del pirodoxal 5'-fosfato es una marca de hipofosfatasa.¹⁵

8.2 Diagnóstico diferencial

La hipofosfatasa puede relacionarse con otras condiciones resultantes de la pérdida prematura de los dientes y enfermedades óseas, por lo que es importante hacer un diagnóstico diferencial con las siguientes enfermedades:

- Acondrogénesis
- Acrodinia
- Dentinogénesis Imperfecta
- Displasia Dentinaria
- Osteogénesis Imperfecta
- Osteomalacia
- Raquitismo
- Raquitismo resistente de vitamina D

Acondrogénesis

Es un trastorno hereditario causado por hipoplasia ósea, de la que resultan extremidades muy cortas. La cabeza y el tronco son normales.⁴¹



Acrodinia

Es una enfermedad de la infancia caracterizada por dolor, edema y coloración rosada de los dedos de los pies y de las manos, además de la pérdida de dientes.⁴¹

Dentinogénesis Imperfecta

Es un trastorno hereditario transmitido como tendencia autosómica dominante que afecta el desarrollo de los dientes. Se caracteriza por la formación de una dentina opalescente, lo que resulta en un cambio de color de los dientes que varía de azul oscuro a marrón. La formación de la dentina es defectuosa con un bajo contenido mineral.⁴¹

Afecta tanto a los dientes deciduos como a los permanentes, los dientes deciduos pueden presentar hipoplasia y exposiciones pulpares. A pesar de que el esmalte es normal, tanto en su estructura como en su composición química, se fractura con facilidad, lo que origina un desgaste rápido. Las cámaras pulpares y conductos radiculares son muy grandes.^{6,35}

Displasia Dentinaria

Es un trastorno aparentemente hereditario, de la formación de la dentina, caracterizado por la apariencia anormal de la dentina. El trastorno se ha dividido en tipo I, displasia de la dentina radicular, y tipo II, displasia de la dentina coronal.^{6,34,41}

Los dientes suelen presentar un patrón de erupción normal, aunque a veces se ha descrito una erupción retardada. Los dientes afectados suelen presentar un aumento de movilidad y pueden desprenderse prematuramente.



Las raíces de los dientes son por lo general cortas, romas, abultadas, cónicas o ausentes. Los molares mandibulares tienen frecuentemente raíces características en forma de W.³⁴

En la dentición temporal los dientes pueden presentar obliteración pulpar. En el tipo I, ambas denticiones (decidua y permanente) se encuentran afectadas; las pulpas coronales en el tipo II suelen ser grandes y llenas de glóbulos de dentina anormal. En ausencia de caries dental pueden observarse radiotransparencias periapicales que representan absesos, granulomas o quistes.^{6,34,41}

Osteogénesis Imperfecta

La osteogénesis imperfecta es una enfermedad ósea caracterizada por formación defectuosa de la matriz y ausencia de mineralización. Las radiografías muestran extremidades acortadas y deformadas, con grandes áreas de radiotransparencias de tipo quístico. Es un trastorno de los huesos debido a una defectuosa biosíntesis del colágeno tipo I caracterizado por una fragilidad ósea que se traduce en huesos que se fracturan fácilmente.^{34,41}

Es un grupo heterogéneo de alteraciones genéticas y hereditarias del tejido conjuntivo. Algunos pacientes presentan numerosas fracturas, debidas a la fragilidad ósea y mueren en el periodo neonatal; en otras la fragilidad ósea es leve y viven largo tiempo. La pérdida temprana de pelo en una persona con antecedentes familiares de huesos frágiles, sugiere la presencia del trastorno. La osteogénesis imperfecta se puede heredar de forma autosómica recesiva o dominante, y en el recién nacido se caracteriza por fragilidad ósea severa, fracturas múltiples y deformidad esquelética progresiva.⁶



Osteomalacia

Trastorno caracterizado por ablandamiento de los huesos (a causa de trastornos de la mineralización), dolor, hipersensibilidad, debilidad muscular, anorexia y pérdida de peso. ⁴¹

Se presenta en adultos. Existe un remodelado óseo en ausencia de calcio, con resultado de un ablandamiento y distorsión del esqueleto y tendencia a la fractura. Se afectan fundamentalmente los huesos planos y las diáfisis de los huesos largos. ⁴²

Raquitismo (Enfermedad de Rickets)

Trastorno causado por deficiencia de vitamina D, especialmente durante la lactancia o la infancia. Se caracteriza por deformación de los huesos, falta de mineralización ósea, cierre retrasado de las fontanelas, dolor muscular, y formaciones nodulares a los lados de los huesos. ⁴¹

Raquitismo resistente de vitamina D

Trastorno casi indistinguible del raquitismo ordinario desde el punto de vista clínico, pero no responde a la dosis grande de vitamina D. Presenta una disminución en el crecimiento y una baja estatura, hay alteraciones en los dientes y estructuras de soporte, formándose dentina globular e hipocalcificada. ^{44,41}



9. TRATAMIENTO DE LA HIPOFOSFATASIA

9.1 Tratamiento sistémico

La terapia específica para tratar hipofosfatasia no ha demostrado suficientes avances. El tratamiento a base de zinc y magnesio, han sido empleados sin presentar éxito. Es importante evitar la administración de Vitamina D, ya que puede provocar hipercalcemia.^{4,9,27}

En otras enfermedades metabólicas del hueso, el fluoruro de sodio estabiliza las funciones y detiene la actividad de la enfermedad al introducir el TNSALP en forma de suero. Sin embargo, una excesiva cantidad de fluoruro puede producir la mineralización no equitativa del sistema óseo y disminuir la calidad del hueso, por lo que no es recomendable para hipofosfatasia.²¹

9.2 Tratamiento odontológico

Tratamiento Dental

Si el odontólogo observa signos de hipofosfatasia, el paciente deberá ser enviado a tratamiento médico. Es vital tener precaución durante las operaciones dentales para evitar fracturas de mandíbula en las áreas hipocalcificadas.³⁰

Por razones estéticas y funcionales, los pacientes requieren de un tratamiento protésico o prostodoncico¹¹.



Tratamiento periodontal

El tratamiento periodontal se basa en la motivación, instrucción y control de la higiene. Los controles de placa estrictos son de gran importancia, además de las citas de mantenimiento frecuentes. En la dentición primaria, este tipo de tratamiento no funciona ya que los dientes generalmente se pierden. Se sugiere la extracción de dientes con movilidad severas. Las manifestaciones periodontales de la hipofosfatasa se limitan a la primera dentición en la mayoría de los casos.^{1,3,36}

9.3 Pronóstico

El pronóstico para los dientes deciduos, especialmente incisivos y caninos, es pobre, por lo que los niños requieren un mantenedor de espacio. El pronóstico para la dentición permanente es generalmente favorable.^{14,27}



10. CONCLUSIONES

La hipofosfatasa es un defecto genético causada por la deficiencia de fosfatasa alcalina. La forma más común de transmisión es autosómica recesiva, sin embargo, se han descrito algunas formas autosómicas dominantes.

Las alteraciones más frecuentes en la enfermedad son: disminución de los valores de fosfatasa alcalina en suero, huesos, hígado y riñones, aumento en los niveles de fosfoetanolamina y anomalías óseas.

La Hipofosfatasa puede modificar profundamente la respuesta de los tejidos frente a los factores irritantes locales y llevar a la pérdida prematura de los dientes debido a la gravedad de la destrucción periodontal.

El impacto clínico de la hipofosfatasa son las anomalías del cráneo y de la dentición, sin embargo, la severidad de la expresión es variable en rangos que van desde la muerte en el útero hasta problemas dentales en la etapa adulta.

La hipofosfatasa puede relacionarse con otras condiciones resultantes de la pérdida prematura de los dientes y enfermedades óseas, con las que se pueden confundir frecuentemente, por lo que se debe tener presente las características de cada una de estas enfermedades.



El diagnóstico de hipofosfatasa se basa en estudios de laboratorio principalmente, que demuestren los valores bajos de fosfatasa alcalina en suero presentes en los pacientes de acuerdo a la edad. Así como la demostración de fosfoetanolamina en orina.

El tratamiento para hipofosfatasa no ha demostrado suficientes avances. El tratamiento a base de zinc y magnesio, así como de piridoxal 5'-fosfato han sido empleados sin presentar éxito. Es importante evitar la administración de Vitamina D, ya que puede provocar hipercalcemia.

Actualmente la periodontitis como manifestación de enfermedad sistémica es un diagnóstico que se aplica cuando la enfermedad sistémica (hipofosfatasa) es el factor predisponente principal, y factores locales como grandes cantidades de placa y cálculo no son evidentes.



11. FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Carranza FA. Periodontología Clínica. 9a.ed. México: Editorial McGraw Hill Interamericana, 2002. Pp.67-72,182,430,528,594.
2. Chapple ILC. Hypophosphatasia: dental aspects and mode of inheritance. J Clin periodontal.1993; 20:615-622.
3. Genco R. Periodontics, Medicine, Surgery, and Implants. USA: Elsevier Mosby, 2004.Pp. 831-833.
4. Meriq V. Alteraciones de las Fosfatasas Alcalinas en Pediatría. Endocrinología Infantil. Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Universidad de Chile. Medwave. 2005; 4:1-7.
5. Harold J. Oral Manifestations of Systemic Disease. 2a.ed. Grait Britain: Bailliere Tindall, 1990.Pp.637-639.
6. Regezzi J. Patología Bucal. 4a.ed. México: Editorial Interamericana Mc Graw Hill, 1991. Pp. 427,501-506.
7. Fattorusso V. Vademecum Clínico del Diagnóstico al Tratamiento. 8a.ed. Colombia: Libreria el Ateneo, 1992. Pp.2227-22289.
8. Morehead R. Human Patology. New York: Mc Graw Hill Book Company, 1993. Pp. 340-344.



9. Gorlin R., Cohen M. Syndromes of the Head and Neck. 4a.ed. USA: Oxford University Press, 2001, Pp.161-164
10. Kasper D., Braunwald E. Harrison Principios de Medicina Interna vol. II. 13ª.ed. Madrid, España: Interamericana Mc Graw Hill, 1994.Pp. 2511-2514.
11. Laskaris G. Color Atlas of Oral Diseases. España: Editorial Elsevier, 2005. Pp.18-19.
12. Riacho Moral J.A. Manual Práctico de Osteoporosis y Enfermedades del Sistema del Metabolismo Mineral.Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Madrid, 2004.Pp. 343-348.
13. Beers MH. El Manual de Merck de Diagnóstico y Tratamiento.10a.ed. Madrid, España: Editorial Harcourt, 1999.Pp.2227, 2228.
14. Seymour R A. Drugs, Diseases and the Periodontum. Hong Kong: Oxford University Press, 1992 Pp.25-27.
15. Mornet E. Hypophosphatasia. France: Orphanet Encyclopedia. Université de Versailles-Saint Quentin en Yvelines, Versailles, 2004;1-7.
16. Luna Ceballos E., Domínguez ME, Álvarez Nuñez R. Hipofosfatasa. Presentación de un caso. Cuba: Revista Cubana Ortopedia y Traumatología. 2001; 15 (1-2):87-9.
17. Plotkin H. Hypophosphatasia. University of Nebraska School of Medicine, 2008;1:1-8.



18. Martinez y Martinez R. La Salud del Niño y del Adolescente. 5a.ed. México: Manual Moderno, 2005.Pp. 562-566.
19. Gorlin R, Cohen M. Syndromes of the Head and Neck. 3a.ed. USA:Oxford University Press, 1990. Pp. 161-163.
20. Domarus V. Medicina Interna. 13a.ed. Barcelona España: Editorial Doyma, 1992.Pp. 569-572.
21. Bernard H. Diagnóstico y Tratamiento Clínicos por el Laboratorio. 9a.ed. Barcelona España: Editorial Mason. 1993. Pp. 269-271
22. Kasper D., Braunwald E. Harrison Principios de Medicina Interna. 16a.ed. Madrid España: Interamericaca Mc Graw Hill, 2006. Pp. 1346-1350.
23. Angel M. Interpretación clínica del laboratorio. 5a.ed. Colombia: Editorial Médica Panamericana, 1996. Pp. 311,312.
24. Lynch M. Métodos de laboratorio. 2a.ed. Nueva editorial Panamericana, México, 1996. Pp. 341-343.
25. Allien R. Medicina Interna. 4a.ed. México: Mc Graw Hill, 2001. Pp. 453-455.
26. Scully C., Richard W, et.al. A Color Atlas Orofacial Health and Diseases in Children and Adolescents. 2a.ed. London: by Martin Dunitz., 2002. Pp.30.



27. Davies T, Cole R. Neutrophil Alkaline Posphatase (NAP) score in the diagnosis of hypophosphatasia. CLINICA-CHIMICA-ACTA.DEC 2000; 302(1-2): 49-57.
28. Barreto S., Gómez C. Hipofosfatasa del adulto: Presentación de tres casos. Unidad de Metabolismo Óseo y Mineral. Instituto Reina Sofía de Investigación. Hospital Central de Asturias. Departamento de medicina. Universidad de Oviedo. Med Clin (Barc) 1996; 107:464-466
29. Whyte MP. Hypophosphatasia. En: Favus MJ, editor. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Nueva York: Raven Press, 1993; 288-290
30. Rose L.F. Medicina Interna en Odontología. España: Salvat Editores, 1992. Pp. 1316-1318.
31. Genco R. Contemporary periodontics. USA: The C.V. Mosby Company, 1990. Pp. 258-260.
32. Van den Bos T, Handoko G. Cementum and Dentin in Hypophosphatasia. 1993;3:7-14
33. Barbería Leache E. Odontopediatría. 2a.ed. Barcelona, España: Editorial Masson, 2002. Pp. 107-109.
34. Sapp PJ. Patología oral y maxilofacial. España: Editorial Elseiver. 2005. Pp. 25-28.



35. Neville BW. Color atlas of Clinical Oral Pathology. Honk Kong : Lea and Febiger. 1991. Pp.45-47.
36. Wolf H. Atlas en Color de Odontología. Periodoncia. 3a.ed. Barcelona, España: Masson, 2005. Pp. 112,113,118.
37. Segura PR., Major MA. Periodontología y Periodoncia. Buenos Aires: Editorial Panamericana, 1992. Pp. 176-178.
38. Plagmann H-C, Kocher T. Periodontal manifestation of hypophosphatasia. A family case report. J Clin Periodontol 1994;21:710-716.
39. Grossi S. Assessment of Risk for periodontal Disease. I. Risk Indicators for Attachment Loss. J. Periodontol 1994;65(3)260-267.
40. Albandar JM, Tinoco M.B. Global Epidemiology of Periodontal Diseases in Children and Young Persons. Periodontology 2000.2002;29:153-176
41. Dorland. Diccionario Enciclopédico Ilustrado de medicina. 27a.ed. Madrid: Interamericana Mc Graw Hill, 1992. Pp. 34, 36, 56, 464, 511, 1265, 1518.
42. Bagán J.V., Ceballos S. Medicina oral. Barcelona, España: Masson, 1995. Pp.601- 603.