



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

HIPOFOSFATASIA Y SUS EFECTOS EN DENTICIÓN
PRIMARIA.

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:

SHARON BERENICE REYES GARCÍA

TUTOR: Esp. ROBERTO DE JESÚS MORA VERA



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.

En primer lugar gracias a la Universidad Nacional Autónoma de México por abrirme sus puertas y regalarme el eterno orgullo de ser parte de la máxima casa de estudios.

Gracias a la Facultad de Odontología porque gracias a que me abrió sus puertas, comprendí que el destino esta forjado, que las oportunidades son infinitas cuando algo es para ti, por brindarme conocimientos y la pasión por mi carrera.

A mi Padre, Eduardo Reyes, jamás terminaré de agradecerte lo que has hecho por mí, eres mi héroe, gracias por tomarme de la mano y nunca soltarme, por todos tus sacrificios, tus consejos y tu amor. Todo lo que soy es gracias a ti. Te amo papi.

A mi madre, Elsa García, gracias por estar para mí en todo momento en desvelos, enfermedades, alegrías y triunfos. Por tu ayuda e incondicional apoyo en todos los sentidos, por llorar y reír conmigo. Todo te lo debo a ti. Te amo Mamishu.

A Jocelyn, mi hermana, no hay mejor cómplice que tú, gracias por tu ayuda, tus consejos y tus sacrificios, por estar cuando nadie más estaba, espero ser siempre tu maestra y motivación para cumplir tus metas, te amo mi chefcita.

A mis abuelos, Carlos y María por regalarme su amor y su cariño, por siempre estar orgullosos de mí, por las grandes enseñanzas que me han regalado. A mi abuela Georgina, sin ti nada de esto sería posible, gracias por tu amor y tu apoyo en todo momento. A los tres, gracias, los amo abuelitos.

A mis tías, tíos y primos, porque aunque sabían que yo estaba aprendiendo, confiaron en mí y pusieron su salud bucal o las de sus pequeños en mis manos. A todos los quiero y les agradeceré siempre.

A David Espinosa, gracias por ser ese gran ser humano que me ha apoyado tanto personal como profesionalmente, por compartir la pasión por la Odontología, por ser mi equipo durante 4 años de la carrera y por haber llegado hasta aquí conmigo. Te amo.

A los amigos que la carrera me regaló, con los que compartí experiencias únicas y los amigos que han estado desde antes de iniciar mi carrera, gracias a todos.

Dr. Roberto Mora, gracias por apoyarme en la realización de este trabajo, por ser un excelente profesor y una gran persona.

Gracias a todos los profesores que me acompañaron en la carrera, por compartirme su conocimiento y su amor a la Odontología.

Y por último pero no menos importante, a mis pacientes, gracias porque sin ustedes mi formación académica no sería la misma, por confiar en mí y permitirme regalarles una sonrisa.

Índice

| | |
|-----------------------------------------------------|----|
| INTRODUCCIÓN | 6 |
| OBJETIVO | 7 |
| | |
| 1. ANTECEDENTES | 8 |
| | |
| 2. FOSFATASA ALCALINA | 10 |
| 2.1 Generalidades..... | 10 |
| 2.2 Clasificación..... | 10 |
| 2.3 Funciones..... | 11 |
| | |
| 3. HIPOFOSFATASIA | 12 |
| 3.1 Etiología..... | 12 |
| 3.2 Sinonimia..... | 15 |
| 3.3 Prevalencia e incidencia..... | 15 |
| 3.4 Mortalidad..... | 16 |
| 3.5 Aspectos genéticos..... | 16 |
| | |
| 4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS | 18 |
| 4.1 Generalidades..... | 18 |
| 4.2 Clasificación..... | 20 |
| 4.2.1 Tipo perinatal..... | 20 |
| 4.2.2 Tipo prenatal benigna..... | 23 |
| 4.2.3 Tipo infantil o lactante..... | 24 |
| 4.2.4 Tipo infantojuvenil..... | 25 |
| 4.2.5 Pseudohipofosfatasa..... | 27 |
| 4.2.5 Odontohipofosfatasa..... | 27 |

HIPOFOSFATASIA Y SUS EFECTOS EN DENTICIÓN PRIMARIA

| | |
|------------------------------------------|----|
| 5. PATOLOGÍA | 29 |
| 6. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO | 29 |
| 6.1 Diagnóstico diferencial..... | 31 |
| 6.1.1 Neutropenia cíclica..... | 32 |
| 6.1.2 Síndrome Papillon Lefèvre..... | 33 |
| 6.1.3 Síndrome Haim-Munk..... | 34 |
| 6.1.4 Síndrome Chediak-Higashi..... | 35 |
| 6.1.5 Osteogénesis imperfecta..... | 36 |
| 6.1.6 Dentinogénesis imperfecta..... | 37 |
| 6.1.7 Periodontitis agresiva..... | 38 |
| 6.1.8 Displasia campomélica..... | 39 |
| 6.1.9 Condrodisplasia..... | 40 |
| 6.1.10 Acondrogénesis..... | 41 |
| 6.1.11 Raquitismo..... | 42 |
| 6.1.12 Osteomalacia..... | 43 |
| 7. TRATAMIENTO SISTÉMICO | 44 |
| 8. Pronóstico | 46 |
| 9. Manifestaciones bucales | 47 |
| 9.1 Características clínicas..... | 47 |
| 9.2 Características radiográficas..... | 52 |
| 10. MANEJO ODONTOLÓGICO | 54 |
| CONCLUSIONES | 57 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 58 |

INTRODUCCIÓN

La fosfatasa alcalina, es una enzima hidrolasa que se encarga de eliminar grupos fosfato de varios tipos de moléculas como son, los nucleótidos y las proteínas y como su nombre lo sugiere, suelen ser más efectivas en un medio alcalino.⁴

En la hipofosfatasa (HPP) hay una disminución o incluso pérdida de la secreción de la fosfatasa alcalina, esta enfermedad es producida por mutaciones que generan pérdida de función del gen ALPL que codifica la isoenzima no específica de tejido de la fosfatasa alcalina TNSALP (Tissue non-specific alkaline phosphatase).

La Hipofosfatasa se desarrolla en los cromosomas no sexuales y se puede manifestar tanto en hombres como en mujeres con las mismas probabilidades y puede ser de herencia dominante o recesiva.^{19, 8}

Las manifestaciones clínicas están condicionadas principalmente por las complicaciones esqueléticas y generalmente hay una correlación directa entre la edad en la que se manifiesta y la severidad con que se presenta, ya que a menor edad, mayor será el riesgo de muerte o de complicaciones severas.

Clínicamente la hipofosfatasa se ha clasificado según la edad en la que se manifiestan los síntomas en seis distintos tipos: Perinatal, Prenatal Benigna, Infantil o lactante, Infantojuvenil, Pseudohipofosfatasa y Odontohipofosfatasa.

HIPOFOSFATASIA Y SUS EFECTOS EN DENTICIÓN PRIMARIA

El diagnóstico temprano de esta enfermedad, se basa en una correcta historia clínica y una buena anamnesis, con el fin de reconocer los primeros signos y síntomas, aún cuando las formas de mínima o nula expresión sean la infantil y la juvenil.

En pacientes con manifestaciones clínicas asociadas a HPP y niveles bajos de la actividad total de fosfatasa alcalina, es necesario descartar otras patologías cuyo fenotipo pueda ser similar al de hipofosfatasia.

Para establecer un diagnóstico definitivo se requiere del apoyo de diferentes estudios, pero sobre todo constatar la enfermedad a nivel molecular.

La hipofosfatasia al ser una enfermedad que comparte signos y síntomas con otras enfermedades es difícil de diagnosticar, sin embargo es importante conocer cómo se manifiesta bucalmente ya que las anomalías dentales, en particular las relacionadas con la formación de dentina y esmalte suelen ser progresivas y aceleran la pérdida de dientes.

OBJETIVO

Realizar una revisión bibliográfica para destacar las características clínicas y patológicas de la hipofosfatasia y su injerencia en la dentición del paciente pediátrico y adolescente.

1. ANTECEDENTES

En el año 1946 el Dr. John Campbell Rathbun (1915-1972) quien entonces trabajaba para el hospital de niños enfermos de Toronto, Canadá, reportó una serie de signos y síntomas en uno de sus pacientes con 3 semanas de nacido, (el cual al momento del nacimiento no manifestaba complicaciones), entre los cuales destacaban convulsiones epilépticas, osteopenia, fracturas y dolor al ser sostenido.

A los dos meses de nacido el paciente pierde la vida y es en este momento cuando se inicia la investigación sobre las afecciones que mostraba el paciente.

Después de una serie de pruebas, la necropsia practicada arrojó niveles paradójicamente bajos de actividad de fosfatasa alcalina (ALP) en la sangre y en diversos tejidos.

Por consiguiente, en 1948 Rathbun escribe el primer artículo para la Asociación Médica Americana donde reportó esta nueva "anomalía del desarrollo" como hipofosfatasia.¹

Aunque todos los estudios se atribuyen a Rathbun, existen reportes previos en los que se habían detectado pacientes con síntomas que años más tarde serían descritos como característicos de la hipofosfatasia, siendo el Dr. Hunhue en 1929, el primero en identificar síntomas de este tipo en uno de sus pacientes. Chown, médico canadiense, describió en 1935, nefrocalcinosis en un paciente en estado postmortem.

Después de una serie de estudios se hizo evidente que se trataba de una enfermedad de tipo hereditario, siendo Macey en 1940 el que descubriera esto, tras recibir a un par de hermanos con hipofosfatasia, con severo raquitismo en la infancia y múltiples fracturas en la vida adulta.

HIPOFOSFATASIA Y SUS EFECTOS EN DENTICIÓN PRIMARIA

Es en el año de 1953 cuando Sobel, encuentra grandes avances para el diagnóstico de este síndrome, notando en sus pacientes la pérdida prematura de dientes y una fuerte hipersensibilidad a la vitamina D.

En 1954 Fraser y Mc Cance descubren de manera simultánea, la actividad de la fosfoetanolamina en la excreción de orina, estableciéndolo como un factor determinante de esta enfermedad.²

Scaglione en 1956 reportó que los pacientes con fosfatasa alcalina en baja actividad, deberían de presentar valores normales en hígado, jugo duodenal y osteoblastos.

Autores como Ritchie, Haupt, Kjeliman, Beumer, Brittain, Kop y Rao examinaron los detalles específicos de las manifestaciones bucales.³

En 1988, se dio a conocer la secuencia de nucleótidos del gen TNSALP (responsable de la enfermedad) y ese mismo año, por medio de investigaciones basadas en dicha secuencia se descubre también, la primera mutación identificada de dicho gen, hasta el día de hoy se conocen más de 300 mutaciones de este gen.^{1,18}

2. FOSFATASA ALCALINA

2.1 Generalidades

La fosfatasa alcalina, es una enzima hidrolasa que se encarga de eliminar grupos fosfato de varios tipos de moléculas como son, los nucleótidos y las proteínas y como su nombre lo sugiere, suelen ser más efectivas en un medio alcalino.⁴

La fosfatasa alcalina es procedente de la ruptura normal de las células de la sangre y de otros tejidos y muchas de ellas no tienen un papel metabólico en el plasma, excepto aquellas que están relacionadas con la coagulación y el sistema de complemento.⁴

2.2 Clasificación

Las fosfatasas de la sangre son de dos tipos entre las cuales se encuentra la fosfatasa alcalina (ALP) y la fosfatasa ácida.

La fosfatasa alcalina tiene un pH óptimo de aproximadamente 9 y pueden ser de origen específico o inespecífico.⁵ La determinación del tipo de fosfatasa alcalina es esencial para poder reconocer las enfermedades de los huesos.

El fosfato orgánico (Ppi), constituye un sustrato de la fosfatasa alcalina y sus niveles se verán elevados en sangre y orina en la hipofosfatasia, ya que actúa como un inhibidor del crecimiento en la fase de mineralización calcio-fosfato.⁴

HIPOFOSFATASIA Y SUS EFECTOS EN DENTICIÓN PRIMARIA

La fosfatasa alcalina se encuentra en células del periodonto como osteoblastos, fibroblastos y neutrófilos. Esta enzima se encuentra en concentraciones elevadas en el surco gingival y suele estar en mayor cantidad cuando hay sitios enfermos.⁵

En las enfermedades óseas, el nivel sérico de la fosfatasa alcalina depende totalmente de la naturaleza de las lesiones en los huesos.

En la hipofosfatasa hay una disminución o incluso pérdida de la secreción de la fosfatasa alcalina, sin embargo los osteoblastos se encontrarán en niveles normales.

En esta enfermedad la actividad del fosfato se ve marcadamente reducido en periostio y en los empalmes costocondrales.⁴

2.3 Funciones

- Une al colágeno tipo I y prepara a la matriz esquelética para que logre su mineralización, con el fin de depositar calcio y fósforo en forma de hidroxiapatita.
- Aumenta la concentración de fosfato inorgánico, lo cual facilita el depósito de fosfato cálcico en forma de hidroxiapatita.
- Inactiva a los inhibidores de la mineralización y transporta calcio a las células.⁶

3. HIPOFOSFATASIA

3.1 Etiología

Esta enfermedad es producida por mutaciones que generan pérdida de función del gen ALPL que codifica la isoenzima no específica de tejido de la fosfatasa alcalina TNSALP (Tissue non-specific alkaline phosphatase)

La fosfatasa alcalina (FA) es una proteína con amplia distribución en la naturaleza. En el ser humano existen 4 de las isoenzimas de la FA que son codificadas por distintos genes. Tres de éstas, se expresan principalmente en tejidos específicos, como son: intestino, placenta y células germinales. La cuarta isoenzima se expresa en todo el organismo pero con mayor concentración en hígado, riñón y hueso por lo que se denomina FA no específica de tejido (TNSALP) cuyo gen se encuentra en el cromosoma 1.^{10, 8}

Esta enzima actúa como una fosfatasa, lo que significa que elimina grupos de átomos de oxígeno y fósforo (grupos de fosfato) de otras moléculas que son esenciales para el proceso de mineralización, proceso a través del cual el calcio y el fósforo se depositan en huesos y dientes en desarrollo.

Los genes codifican proteínas que en muchas ocasiones tienen un papel importante en determinadas funciones del organismo. Si se produce una mutación en un gen, la proteína resultante puede ser no funcional o simplemente estar ausente.^{9, 29}

En pacientes que manifiestan la enfermedad se han encontrado hasta 300 mutaciones en el gen ALPL. La mayoría de estas mutaciones, como consecuencia, insertan o eliminan material genético en el gen ALPL o bien cambian la forma en que el gen trabaja para construir la enzima.¹³

HIPOFOSFATASIA Y SUS EFECTOS EN DENTICIÓN PRIMARIA

Las mutaciones de ALPL que eliminan casi por completo la actividad de TNSALP suelen dar como resultado las formas más graves de hipofosfatasia.

Mientras que las mutaciones que reducen pero no eliminan la actividad de la enzima, a menudo son responsables de formas más leves de la enfermedad.¹⁸

Siendo consecuencia de la alteración genética:

- Niveles bajos de fosfatasa alcalina en sangre, considerando que los valores regulares en pacientes pediátricos son distintos dependiendo la edad y sexo del paciente (tabla 1)⁸

| NIÑAS | | NIÑOS | |
|-----------------|-------------|-----------------|-------------|
| De 1 a 3 años: | 104-345 U/L | De 1 a 3 años | 108-317 U/L |
| De 4 a 6 años | 93-309 U/L | De 4 a 6 años | 96-297 U/L |
| De 7 a 9 años | 86-315 U/L | De 7 a 9 años | 69-325 U/L |
| De 10 a 12 años | 42-362 U/L | De 10 a 12 años | 51-332 U/L |
| De 13 a 15 años | 74-390 U/L | De 13 a 15 años | 50-162 U/L |
| De 16 a 18 años | 52-171 U/L | De 16 a 18 años | 47-119 U/L |

Tabla 1 Valores normales de fosfatasa alcalina en pacientes pediátricos.

HIPOFOSFATASIA Y SUS EFECTOS EN DENTICIÓN PRIMARIA

Los valores disminuidos de fosfatasa alcalina deben considerarse como sospecha de hipofosfatasia dependiendo del género y la edad, cuando se encuentren por debajo de las siguientes cifras (tabla 2)⁸:

| Edad | Niños | Niñas |
|--------------|--------------|--------------|
| 1–3 | ≤125 | ≤125 |
| 4–11 | ≤150 | ≤150 |
| 12–13 | ≤160 | ≤110 |
| 14–15 | ≤130 | ≤55 |
| 16–19 | ≤60 | ≤40 |
| ≥20 | ≤40 | ≤40 |

Tabla 2 Rango de valores para diagnóstico

Los niveles subnormales de fosfatasa alcalina, también se acompañan del aumento de otros tres sustratos fosforados, los cuales no son degradados por los tejidos de los pacientes y si se encuentran elevados en sangre se presume que la enfermedad está manifestándose. Estos son, la fosfoetanol-amina la cual es excretada en la orina, así como el aumento de piroxidal sérico actuando como la forma activa de Vitamina B6 en el cuerpo.

Es posible también encontrar pirofosfato inorgánico al cual se le atribuye ser un poderoso inhibidor de la mineralización.^{8,9}

3.2 Sinonimia

A la hipofosfatasa se le conoce con distintos nombres como:

- Enfermedad de Rathbun.
- Fosfoetanolaminuria
- HOPS * por su nombre en inglés (hypophosphatasia)
- HPP, como abreviatura de hipofosfatasa.^{1,9,22}

3.3 Prevalencia e Incidencia

De acuerdo a la serie de pruebas moleculares que se han realizado en distintas partes del mundo, la prevalencia de la hipofosfatasa en sus formas más severas en Europa es de aproximadamente 1 caso por cada 300,000 personas, mientras que en su forma moderada es notablemente más alta que las formas severas, siendo aproximadamente 1 caso por cada 630,000 personas.

En este continente, actualmente se reportan entre 80 y 100 casos conocidos, de los cuales, la mayoría manifestó las formas más severas (perinatal o infantil) lo que nos lleva a concluir que estas formas son en gran medida mal diagnosticadas.

En Asia, principalmente en Japón, la prevalencia de formas graves de hipofosfatasa se estima que es de aproximadamente 2-3 casos por cada 100,000 nacidos.²⁴

HIPOFOSFATASIA Y SUS EFECTOS EN DENTICIÓN PRIMARIA

Mientras que la hipofosfatasa en América del Norte se estima en aproximadamente 1 en cada 100,000 nacimientos.¹⁸

Actualmente no existen reportes de la enfermedad en Oceanía y en individuos de origen africano es prácticamente inexistente.²³

Concluyendo así que, los países europeos muestran la mayor cantidad de incidencia de dicha enfermedad, desconociéndose el factor que influye en dichas cifras a diferencia de otras partes del mundo.¹⁸

La Hipofosfatasa es una enfermedad que se desarrolla en los cromosomas no sexuales y se puede manifestar tanto en hombres como en mujeres con las mismas probabilidades.^{19, 8}

3.4 Mortalidad

La forma perinatal es considerada letal, ya que reflejada en cifras, la mortalidad es mayor al 50% al momento del nacimiento, sin embargo individuos que presentan otras formas de hipofosfatasa, aumentan la morbilidad dependiendo de sus manifestaciones.⁶

3.5 Aspectos genéticos

Como se ha mencionado anteriormente la enfermedad está directamente relacionada con una complicación hereditaria, que puede ser causada por un gen dominante o uno recesivo.¹⁹

La hipofosfatasa será de tipo autosómico dominante, si ambos padres son heterocigotos a la enfermedad y sigue estrictos patrones:

HIPOFOSFATASIA Y SUS EFECTOS EN DENTICIÓN PRIMARIA

- Uno de los padres del paciente afectado sea portador de la enfermedad.
- En una pareja de portadores el 25% de los hijos se verán afectados, siendo el 50% portadores y 25% sanos, pero en cada embarazo existirá 25% de probabilidad para el gen afectado.
- Individuos de cualquier sexo son afectados.
- No brinca generaciones, es decir, los individuos afectados se encuentran ubicados en varias generaciones y atrás de un afectado se observa uno que también lo está, a esto se le conoce como “herencia vertical”.²⁵

Para que se exprese un carácter recesivo, se requiere que el genotipo sea homocigoto, esto quiere decir que cada uno de los genes recesivos de un individuo afectado ha sido aportado, uno por cada progenitor. Se presentan las siguientes características en el tipo recesivo¹⁸:

- Los padres del afectado son fenotípicamente sanos, pero genéticamente afectados (portadores).
- Los afectados se encuentran por lo general en una misma generación por lo que se conoce como “herencia horizontal”
- En los hijos de una pareja de portadores 50% serán portadores y 25% sanos
- Individuos de cualquier sexo son portadores.²⁵

4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS

4.1 Generalidades

Los informes sobre pacientes con hipofosfatasia han permitido mediante diversos estudios delimitar el trastorno en su forma clínica, radiológica, bioquímica y patológica.

Genco menciona que es una enfermedad familiar en la cual son desarrolladas malformaciones esqueléticas (típicas de raquitismo y osteomalacia), con presencia normal de vitamina D.²⁶

En el esqueleto en general, tienden a ser menos pronunciadas en comparación con las pruebas sanguíneas, de manera que se ha descrito que los huesos largos presentan niveles inadecuados de mineralización, y las extremidades tienden a ser más cortas de lo normal, las suturas se observan anormalmente amplias como resultado de la falta de mineralización craneal.¹⁷

Radiográficamente, los huesos se observan escleróticos, costillas delgadas y deformes, las vértebras se observan unidas de forma irregular, algunas más densas y otras presentan severa fragilidad.

En niños, algunos huesos no completan su formación debido a la falta de mineralización, produciendo como resultado, protuberancias en la piel, siendo la clavícula el hueso más afectado.^{9, 10, 18}

Según la forma clínica de la enfermedad, puede aparecer craneosinostosis e hipertensión endocraneal, que como consecuencia puede llevar a lesiones cerebrales.

Los riñones son órganos que pueden ser gravemente afectados, debido a la acumulación de calcio y nefrolitiasis.⁹

HIPOFOSFATASIA Y SUS EFECTOS EN DENTICIÓN PRIMARIA

La gravedad de la enfermedad es muy variable pudiendo fluctuar desde la muerte intrauterina, a incluso presentar únicamente pérdida dental hasta la vida adulta.¹⁸

Los signos más reconocibles de esta enfermedad son la fiebre idiopática y las convulsiones, también se pueden presentar vómitos. Es observable la poca ganancia de peso y el aumento del tamaño de las epífisis de los huesos.¹¹

En caso de que esta enfermedad sea detectada durante el embarazo y el paciente sobreviva a la lactancia, se manifiestan entonces, deformidades óseas y enanismo, sin llegar a afectar el desarrollo mental del paciente.

La pérdida dental (antes mencionada) como manifestación, se asocia a la falta de mineralización en el hueso alveolar y a la ausencia de formación de cemento radicular.^{12, 19}

Las manifestaciones clínicas estarán condicionadas principalmente por las complicaciones esqueléticas y generalmente hay una correlación directa entre la edad en la que se manifieste y la severidad con que ésta se manifiesta, ya que a menor edad, mayor será el riesgo de muerte o de complicaciones severas.¹⁸

No todos los pacientes pueden ser diagnosticados clínicamente, es por eso que algunos autores clasifican a pacientes con esta enfermedad en solamente dos tipos:

- Leve
- Severa⁵

Clínicamente la hipofosfatasa se ha clasificado según la edad en la que se manifiestan los síntomas en seis distintos tipos:

4.2 Clasificación

- Perinatal
- Prenatal Benigna
- Infantil o lactante
- Infantojuvenil
- Pseudohipofosfatasa
- Odontohipofosfatasa¹⁵

4.2.1 Tipo perinatal

Siendo de herencia autosómica recesiva, es la forma más grave de las manifestaciones, resultando en la ausencia casi total de mineralización, principalmente en cráneo y caja torácica, es letal en el 100% (fig. 1)⁷ de los casos, resultando en la muerte intrauterina en la mayoría de los casos, o sobreviviendo solo unas horas posteriores al nacimiento.

La muerte de estos pacientes se encuentra asociada principalmente a fallas respiratorias como causa de la marcada hipocalcificación de las estructuras óseas.^{7, 11}

Los signos iniciales, varían, dependiendo del grado de severidad y pueden desarrollarse en distintos sistemas del cuerpo, determinando diferentes formas de expresión en cada uno de ellos:

HIPOFOSFATASIA Y SUS EFECTOS EN DENTICIÓN PRIMARIA

- Sistema respiratorio

Su principal característica, es la dificultad respiratoria, debida principalmente a la hipoplasia pulmonar, también conocida como "pulmón raquítrico" debiéndose principalmente a la delgadez que presentan las costillas por falta de mineralización, además de una marcada hipotonía.

Debido a la falta de capacidad respiratoria, estos pacientes requieren de ventilación mecánica para poder prolongar su tiempo de vida.

- Sistema neurológico

Los únicos signos neurológicos actualmente reportados son las convulsiones, siendo de carácter severo y resistente a las terapias médicas convencionales.

- Sistema metabólico:

Los pacientes presentan hipercalcemia con temblores, manifestándose de forma asociada hipercalciuria; que puede llevar a dificultades en la alimentación y vómitos espontáneos.⁷

Esta forma suele ser complicada ya que en la mayoría de los casos, los neonatos presentan nefrocalcinosis temprana debido a los altos índices de calcio tanto en sangre como en orina.¹¹

Cianosis, irritabilidad, fiebre inexplicable, miotimia, bradicardia y anemia son otros de los síntomas que se asocian a un mal pronóstico, siendo la última la causante de hemorragia intracraneal y llevando a los pacientes a una muerte súbita inexplicada.

En las formas más graves se puede observar color azul conjuntival en los neonatos.¹¹

Los hallazgos radiográficos son patognomónicos, siendo éstos, herramientas para descartar otro tipo de enfermedades como lo son: la Osteogénesis imperfecta severa y las displasias esqueléticas; sin embargo estos hallazgos varían entre pacientes, en ocasiones casi todos los huesos aparecen hipomineralizados, mientras que en otros se presentan algunas formas de mineralización, dificultando su diagnóstico.

Los huesos de la bóveda craneal se observan únicamente calcificados en el centro (fig. 2), lo que sugiere una gran amplitud entre las suturas, resultando no funcionales .¹⁵



Fig. 1 Hipofosfatasa severa letal

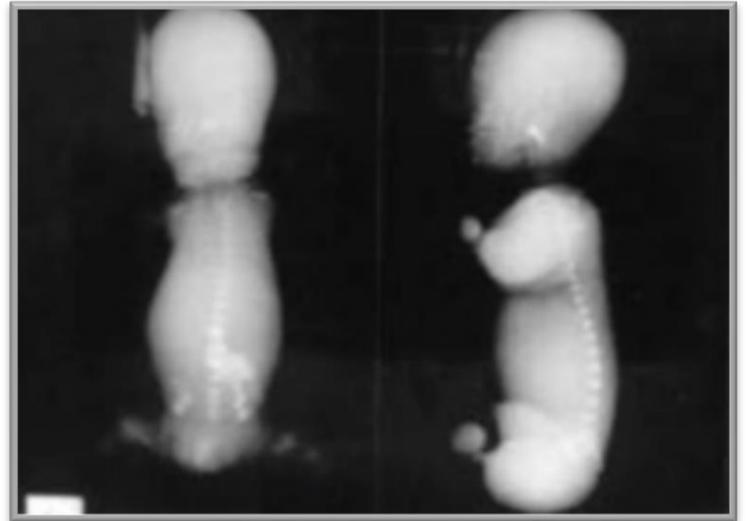


Fig. 2 Falta generalizada de osificación craneal, caja torácica pequeña, extremidades cortas

4.2.2 Tipo prenatal benigna

De herencia autosómica dominante, la forma prenatal benigna puede ser detectada a través de los signos ecográficos intrauterinos ya observables a partir del segundo trimestre, presentando mejoras espontáneas de las posibles alteraciones óseas, posteriores al parto, siendo su curso más favorable.¹³

Se manifiesta principalmente por enfermedad esquelética de mineralización escasa, en el útero se observa apiñamiento fetal, acortamiento de las extremidades (fig. 3)¹⁵ y deformación de huesos largos.

Los estudios ecográficos han demostrado que la mejora progresiva de la mineralización y las deformaciones óseas, así como las extremidades acortadas se presentan durante el tercer trimestre del embarazo (fig. 4).¹³

Actualmente se desconoce la evolución natural de la enfermedad en periodos de largo plazo.⁹



Fig. 3. Mineralización deteriorada, extremidades cortas



Fig. 4. Extremidades cortas

4.2.3 Tipo infantil o del lactante

Los pacientes no presentan signos ni síntomas al nacer, sin embargo ésta forma se manifiesta antes de los 6 meses de edad, siendo de tipo autosómico recesivo, es la forma con pronóstico más variable ya que se describe en función de la gravedad de las manifestaciones clínicas, entre las cuales destacan: las complicaciones respiratorias, fontanelas abiertas, craneosinostosis prematura, siendo resultado de la importante presión intracraneal, además presentan deformidades de tipo raquíptico principalmente en el pecho e hipercalcemia, lo cual detona en irritabilidad en el paciente, es observable el acortamiento de los pies, anorexia, vomito e hipotonía.¹¹

Manifiesta una importante deshidratación, que se traduce en polidipsia y poliuria, con evidente depresión del sistema inmunológico.

Pueden llegar a presentarse manifestaciones neurológicas, como convulsiones, siendo estos pacientes en los que se presume un peor pronóstico.¹⁰

El considerable aumento de calcio en estos pacientes, produce daño renal severo y bucalmente se presenta pérdida prematura de los dientes deciduos.

Los estudios indican que el 50% de niños que lo presentan mueren de manera abrupta debido a la falta de mineralización que eventualmente se traduce en las complicaciones respiratorias, mientras que los niños que sobreviven a las manifestaciones de este tipo, logran una mejoría en el proceso de mineralización ósea y disminución de los problemas clínicos, exceptuando el cierre prematuro de las suturas craneales.⁹

Como consecuencia en el periodo de desarrollo, se observará estatura muy por debajo del promedio y retraso en la marcha, como consecuencia de la deformidad genu varo en miembros inferiores (fig. 5)¹⁷.

Las convulsiones que llegan a persistir son tratadas con piridoxal (forma activa de la vitamina B6).¹¹

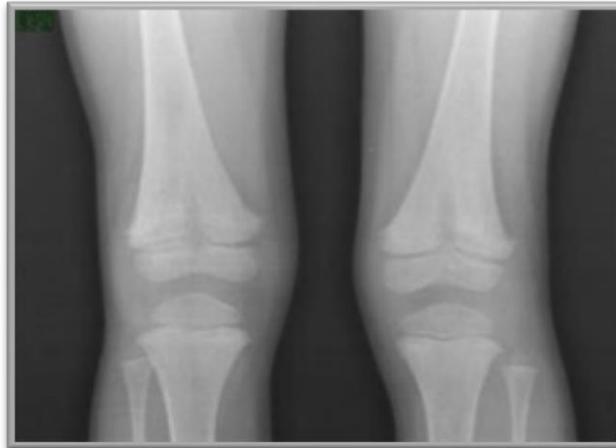


Fig. 5. Miembros inferiores afectados

4.2.4 Tipo infanto-juvenil

Se manifiesta después de los 6 meses de vida, pero antes de la adultez, siendo su herencia de tipo dominante y recesiva; similar a la forma infantil pero con amplia expresividad, actualmente clasificada entre moderada y severa.¹⁰

La pérdida prematura de uno o varios dientes de dentición decidua es invariable, pudiendo manifestarse en la pérdida total de la dentición temporal en sus formas más graves (fig. 6)⁹.

Los jóvenes presentan deformidades óseas, las cuales incluyen deformidades en el cráneo, pero a diferencia de la infantil, no presenta craneosinostosis.

En miembros inferiores manifiestan deformidad genu varo (fig. 7)¹⁵ y rodillas valgus, así como, articulaciones agrandadas, que reflejan dolores esqueléticos importantes, además de debilidad muscular que puede causar rigidez y como consecuencia dificultad en la marcha, resultando en un caminar conocido como “marcha de pato”.¹⁸

En estos pacientes radiográficamente se observan cámaras pulpares y conductos radiculares agrandados, dando como resultado “dientes en concha”.

Los pacientes llegan a presentar osteoporosis y osteopenia, que en conjunto con la hinchazón de la articulación, causan dolores considerables en los jóvenes.

Su pronóstico se considera dependiendo totalmente de la gravedad de las manifestaciones clínicas, En ocasiones las alteraciones óseas pueden desaparecer de manera espontánea tras la pubertad, debido a la fusión de las placas de crecimiento, pudiendo reaparecer en la edad adulta.¹⁵

Los dientes permanentes evolucionan bien en un principio, pero los problemas dentales y esqueléticos de igual manera pueden reaparecer.¹⁸



Fig. 6. Pérdida dental prematura



Fig. 7. Deformidad Genu varo

4.2.5 Pseudohipofosfatasa

Forma descrita por primera vez por Scriver y Cameron ²⁷ es un raro trastorno en el que el niño presenta el fenotipo de la hipofosfatasa juvenil y una elevación de la concentración urinaria de fosfoetanolamina, pero la actividad plasmática de fosfatasa alcalina es normal, sin embargo el cuadro clínico es bastante similar al de la hipofosfatasa juvenil.²⁷

En este tipo, la actividad de fosfatasa alcalina in vitro es normal pero presenta un déficit de actividad in vivo, las fosfatasas alcalinas no específicas son secuestradas por la célula, por lo que no están en la superficie celular y no pueden realizar su función, lo que produce que se manifieste como hipofosfatasa.⁹

En estos pacientes se encuentran elevados los niveles de fosfoetanolamina, pirofosfato inorgánico y piridoxal 5' en sangre y orina.²⁷

4.2.6 Odontohipofosfatasa

Se presenta sólo cuando la anomalía clínica es exclusivamente dental, se caracteriza principalmente por exfoliación prematura de todos los dientes primarios y/o caries dental severa y suelen no asociarse a problemas de tipo esquelético. (fig. 8) ²²

Los dientes que suelen tener mayor afectación son los anteriores, los cuales al ser observados tienen una transparencia notable.²⁷

Es frecuente la pérdida de los incisivos, que por lo general comienza con los inferiores seguidos por los superiores. Raramente los dientes posteriores se ven afectados, aunque pueden estar considerablemente



Fig. 8. Exfoliación dental prematura sin evidencia de gingivitis

extruidos y presentar severa movilidad dentro del alveólo pero sin evidencia de alteraciones gingivales o periodontales.²²

La exfoliación se produce sin dolor ni derramamiento de sangre y con la raíz intacta, consecuencia de la deficiente mineralización del cemento que impide la unión correcta al ligamento periodontal. (fig. 9)¹⁴

Radiográficamente se observa, notable reducción de hueso alveolar y cámaras pulpares agrandadas, así como, pérdida ósea a nivel de la cresta.

En algunos casos pueden verse relacionados con enfermedad periodontal severa, sin llegar a ser un hecho consistente de la enfermedad.²¹

No tiene un periodo de tiempo exacto para su manifestación, puede comenzar a cualquier edad tras el inicio de la dentición, sus manifestaciones clínicas son menos graves y tiene un mejor pronóstico.

Su herencia puede ser tanto dominante como de tipo recesivo.

Aunque la pérdida dental es la única característica observable en cavidad bucal, los resultados bioquímicos son indistinguibles de los pacientes con formas leves de hipofosfatasa.^{17, 19, 22}

Esta forma de hipofosfatasa debe ser considerada en cualquier paciente con un historial de pérdida dental inexplicable o anormal ante un examen dental de rutina.¹⁷



Fig. 9. Canino inferior exfoliado, raíz intacta

5 PATOLOGÍA

En los niños, que presentan la enfermedad, es necesario realizar una histomorfometría, la cual invariablemente arrojará un exceso marcado de volumen osteoide, la fosfatasa alcalina será casi imperceptible en el hueso microscópicamente y la arquitectura de los osteoblastos subcelulares es normal.¹¹

La severidad del reblandecimiento óseo (osteomalacia) se correlaciona inverso con la actividad de la fosfatasa alcalina perceptible y con la concentración de esta última en suero.¹⁸

6 CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

El diagnóstico temprano de esta enfermedad, se basa en una correcta historia clínica y una buena anamnesis, con el fin de reconocer los primeros signos y síntomas, aún cuando las formas de mínima o nula expresión sean la infantil y la juvenil, durante la historia clínica se debe tomar en cuenta pérdidas prematuras de dientes durante la infancia del paciente u otros miembros de la familia y durante el interrogatorio es común detectar problemas óseos, raquitismo, osteomalacia, fracturas, osteopenia, osteoporosis, dolor, debilidad muscular y craneosinostosis.

Pueden existir otros signos clínicos, como debilidad muscular y dolor crónico, nefrocalcinosis, hipercalciuria, insuficiencia respiratoria y trastornos neurológicos (ataques epilépticos o retraso del desarrollo motor).⁹

El primer escalón diagnóstico debe ser la determinación de la actividad total de la fosfatasa alcalina, se debe tomar en cuenta que en las formas más leves, la actividad de fosfatasa alcalina es casi normal, estando

HIPOFOSFATASIA Y SUS EFECTOS EN DENTICIÓN PRIMARIA

ligeramente por debajo de los valores de un paciente sano; Además de que existen otras afecciones y múltiples condiciones que pueden cursar con una actividad baja o total de fosfatasa alcalina.¹⁰

En pacientes con manifestaciones clínicas asociadas a HPP y niveles bajos de la actividad total de fosfatasa alcalina, es necesario descartar otras patologías cuyo fenotipo pueda ser similar al de hipofosfatasia.

Para establecer un diagnóstico definitivo se requiere del apoyo de diferentes estudios, pero sobre todo constatar la enfermedad a nivel molecular.^{10, 15}

La primera línea de diagnóstico siempre serán las pruebas bioquímicas, en las que se verá reflejada la disminución de valores séricos y tisulares de la actividad de TNSALP y el aumento de sus sustratos en orina, en algunas ocasiones es observable el aumento de calcio en la orina, siendo este último más frecuente en las formas tempranas que en las tardías.¹⁵

Para confirmar el diagnóstico se debe realizar una prueba de orina de 24 horas para medir la fosfoetanolamina, cuya excreción siempre se ve elevada en estos pacientes.

Radiográficamente se observaran alteraciones óseas como fracturas y pseudofracturas principalmente en la forma juvenil y puede ayudar a la detección de craneosinostosis en las formas prenatal e infantil.

Para las pruebas diferenciales histopatológicas se requiere de biopsias y pruebas medulares, para detectar cantidades considerables de osteoide.

Dentro de las pruebas genéticas se encuentra el análisis de mutación TNSALP, que brinda la información crucial para entender los patrones de herencia, así como, el riesgo de recurrencia de HPP en un embarazo futuro.

Un diagnóstico genético prenatal es importante en familias en las que se haya diagnosticado la enfermedad en alguno de los padres, ya que existe la posibilidad de que haya sido adquirida.⁹

6.1 Diagnóstico diferencial

Debido a que la enfermedad presenta signos y síntomas similares a otras, es necesario realizar un diagnóstico diferencial, el cual depende de la edad en la que se manifieste la enfermedad.^{9, 10}. La pérdida dental prematura puede estar asociada a neutropenia cíclica, síndrome Papillon-Lefèvre, síndrome Haim-Munk, síndrome Chediak-Higashi, dentinogénesis imperfecta o periodontitis agresiva.

En el periodo prenatal, la Osteogénesis imperfecta tipo III (deformante y moderado) es el principal diagnóstico diferencial, así como la displasia campomélica y las condrodisplasias, con defecto de la mineralización ósea. Después del nacimiento, el diagnóstico diferencial se basa en otras causas de hipercalcemia.

Durante la infancia, la hipofosfatasa, clínica y radiológicamente, puede ser fácilmente confundida con Acondrogénesis, otras formas de raquitismo, osteomalacia y suele asociarse a situaciones más comunes como trauma o negligencia familiar.^{9, 15}

Para confirmar el diagnóstico es necesario realizar pruebas de laboratorio, sin embargo se deben descartar otras enfermedades que pueden estar asociadas a la disminución de la fosfatasa alcalina, como: hipotiroidismo, anemia grave, enfermedad celíaca, déficit de magnesio o zinc, intoxicación por vitamina D o metales pesados y la enfermedad de Wilson.⁹

6.1.1 Neutropenia cíclica

Enfermedad idiopática que produce defectos episódicos en la maduración de los neutrófilos de la medula ósea, resultando en la disminución periódica de los neutrófilos circulantes, aunque el número de neutrófilos totales es bajo, su función es normal.

Se presenta aproximadamente cada 21 días con un rango de 14 a 36 días con una duración total de 3 a 6 días. Durante el periodo en el que existen pocos neutrófilos circulantes, el paciente es susceptible a las infecciones.

Se observa enfermedad periodontal (lo cual lleva a las pérdidas dentales prematuras) y radiográficamente, pérdida de hueso alveolar (fig. 10).²⁸

A diferencia de la hipofosfatasa, esta enfermedad es fácilmente diagnosticada al realizar una biometría hemática, ya que el recuento de neutrófilos estará por debajo del rango normal (menos de 200 neutrófilos totales) y clínicamente los pacientes presentarán ganglios linfáticos inflamados, queilitis y estomatitis



Fig. 10. Exfoliación prematura causada por neutropenia

6.1.2 Síndrome Papillon Lefèvre

Trastorno autosómico recesivo, cursa con destrucción grave de los tejidos periodontales en ambas denticiones y calcificaciones meníngeas.

El desarrollo y la erupción de la dentición primaria, se producen de forma normal, aunque con el crecimiento, la encía se inflama y sangra.

La periodontitis destructiva por lo general comienza después de la erupción del último molar, ocasionando bolsas periodontales que anteceden a la exfoliación dentaria prematura, una vez que todos los dientes primarios han sido exfoliados, la encía vuelve a su aspecto normal hasta la erupción de la dentición permanente, periodo en el cual se reanuda la periodontitis y la mayoría de los dientes permanentes se exfolian antes de los 14 años (fig. 11) ²⁹.

A diferencia de la hipofosfatasa, este síndrome cursa con hiperqueratosis palmoplantar que acompaña la destrucción de los tejidos bucodentales. ^{9, 29}



Fig. 11. Exfoliación prematura causada Papillon- Lefèvre

6.1.3 Síndrome Haim-Munk

Al igual que el síndrome papillon-lefèvre es caracterizado por hiperqueratosis palmoplantar, acroosteólisis (osteólisis de falanges distales), eritema y periodontitis agresiva (fig. 12) ⁹.

Es de herencia autosómica recesiva y es causado por mutaciones en el mismo gen (CTSC) que el síndrome Papillon Lefèvre, a diferencia de éste y de la hipofosfatasa, se observa onicogriposis (uñas gruesas y en forma de gancho), pie plano, aracnodactilia (dedos largos) y acroosteolisis (pérdida de hueso en la punta de dedos de manos y pies) ⁹



Fig. 12. Periodontitis agresiva relacionada a Síndrome Haim-Munk.

6.1.4 Síndrome Chediak-Higashi

Trastorno de inmunodeficiencia autosómico recesivo, que implica defectos en las células fagocíticas, caracterizado por infecciones recurrentes y enfermedad periodontal, que provoca pérdidas prematuras de la dentición primaria, se distingue de la hipofosfatasa y otros síndromes, como: albinismo oculocutáneo (fig. 13) con disminución de la pigmentación, ictericia y cambios neurológicos.⁹



Fig. 13. Albinismo oculocutáneo

6.1.5 Osteogénesis imperfecta

Enfermedad ósea que se caracteriza por formación defectuosa de la matriz y ausencia de mineralización, existe fragilidad muscular con tendencia a fracturas óseas, ojos con escleróticas azules (fig. 14) ²⁸ y estrechamente asociada a dentinogénesis imperfecta (50% de los pacientes la presentan).

Radiográficamente presentan extremidades acortadas y deformadas, dentalmente se muestran coronas bulbosas, obliteración pulpar y raíces acortadas.

Se distingue de la hipofosfatasa ya que en la mandíbula se observarán radiotransparencias uniloculares similares a quistes óseos traumáticos y defectos en la audición.^{9, 28,29}



Fig. 14. Escleróticas azules

6.1.6 Dentinogénesis imperfecta

Defecto hereditario autosómico dominante que consiste en dientes opalescentes, constituidos por dentina formada de manera irregular e hipomineralizada, lo cual puede llevar a la pérdida prematura de los dientes. Afecta a ambas denticiones y aunque el esmalte es normal se rompe con facilidad exponiendo la dentina masticatoria e incisiva que suele sufrir un rápido desgaste funcional, el tipo I se asocia a Osteogénesis imperfecta, también se presentan escleróticas azules (fig. 15) ²⁸.

A diferencia de la hipofosfatasa, en estos pacientes no se observarán extremidades acortadas o deformes y al realizar estudios de laboratorio, éstos arrojarán cifras normales. ²⁸



Fig. 15. Dentinogénesis imperfecta tipo I

6.1.7 Periodontitis agresiva

Enfermedad de rápida progresión, en pacientes aparentemente sanos, se manifiesta sin grandes acumulaciones de placa o cálculo, por lo general existen antecedentes genéticos de familiares con ésta enfermedad.

Se observa rápida pérdida de inserción y destrucción ósea, puede presentarse de forma localizada o generalizada, ambas pueden comprometer la salud de la dentición primaria y permanente como resultado de la severa destrucción de tejido periodontal.

Se distingue de la hipofosfatasa ya que no existen deformaciones óseas, la mayoría de las pérdidas dentales cursan con sangrado y no existe evidencia de valores alterados en biometría hemática o química sanguínea (fig. 16).^{9, 26,30}



Fig. 16. Radiografía incisivos con periodontitis agresiva

6.1.8 Displasia campomérica

Trastorno genético que afecta el desarrollo del esqueleto y el sistema reproductivo, su nombre hace referencia al encorvamiento de los huesos de las extremidades. Este trastorno es de herencia autosómica dominante, pero en la mayoría de los casos es de 'novo' en la familia, es decir, otros miembros de la familia no tienen la enfermedad, existe flacidez en las paredes de la tráquea, lo que ocasiona dificultad respiratoria.

Es distinguible de la hipofosfatasia por los rasgos faciales (fig.17) ¹⁵ que éstos pacientes presentan: mentón pequeño, exoftalmos, cara plana y cabeza más grande al resto del cuerpo. ^{15,31}

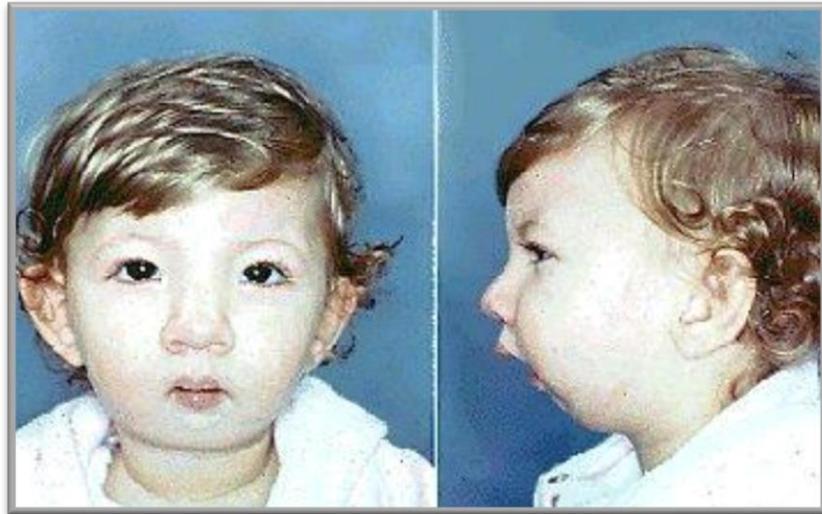


Fig. 17. Rasgos faciales displasia campomérica

6.1. 9 Condrodisplasia

Trastorno caracterizado por estatura moderadamente baja, con extremidades cortas, piernas arqueadas (fig. 18) ¹⁰ y alteración de la marcha. Diagnosticada generalmente entre el segundo y tercer año de vida y se transmite por herencia autosómica dominante, bucalmente puede no estar bien desarrollado el maxilar o la mandíbula, con susceptibilidad a anodoncia. ^{10, 15}



Fig. 18. Miembros inferiores arqueados

6.1.10 Acondrogénesis

Es un trastorno hereditario con un patrón autosómico recesivo, caracterizado por hipoplasia ósea y afectación del cartílago en general, de la que resultan extremidades muy cortas, cabeza y cuello normales. La frecuencia de aparición es escasa, casi siempre se presenta debido a una mutación nueva por lo que no se hereda de los progenitores.

Por lo general el diagnóstico diferencial se basa únicamente, en el aspecto óseo, ya que no son distinguibles manifestaciones bucales, debido a que los pacientes que nacen con esta enfermedad, generalmente mueren a los pocos días de nacidos (fig. 19).³²



Fig. 19. Neonato con Acondrogénesis

6.1.11 Raquitismo

Trastorno causado por deficiencia de vitamina D, manifestándose 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 en las niñas se presenta deformidad pélvica. El raquitismo también puede ocurrir cuando la vitamina D está dentro del rango asociado con la máxima absorción de calcio, pero la ingesta de calcio es baja (fig. 20) ³².

Este es un diagnóstico diferencial de la hipofosfatasa, debido, a que en algunas ocasiones, en los estudios de laboratorio se observara una baja actividad de fosfatasa alcalina, sin embargo es distinguible en estudios genéticos debido a que el gen afectado no es el mismo y dentalmente se diferencia por la presencia de abscesos en dientes sin evidencia de caries o aparentemente sanos. ³²

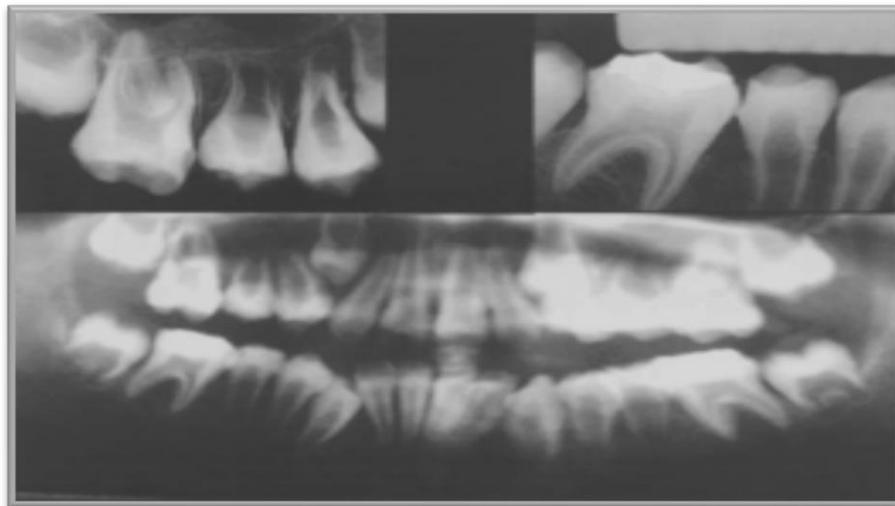


Fig. 20. Radiografías raquitismo

6.1.12 Osteomalacia

Trastorno caracterizado por “ablandamiento” óseo (debido a una falta de mineralización), dolor, hipersensibilidad y debilidad muscular, fracturas óseas, arqueamiento de miembros inferiores y afecta principalmente a huesos planos y largos (fig. 21) ¹⁰. Al igual que en la hipofosfatasa y el raquitismo, puede estar elevada la fosfatasa alcalina, se observa hipomineralización y pérdidas dentales, sin embargo suelen ser localizadas. A diferencia de la hipofosfatasa, la osteomalacia cursa con dolores óseos intensos, concentrándose principalmente en la región pélvica y en los huesos largos, este dolor suele aumentar con la presión y la carga y se manifiesta con mayor frecuencia durante la noche. ^{10, 32}



Fig. 21. Radiografía pélvica de paciente con osteomalacia

7 TRATAMIENTO SISTÉMICO

El tratamiento debe ser multidisciplinario e individualizado según las características y gravedad de las manifestaciones clínicas, al no existir un tratamiento específico para la enfermedad ⁵, este se basa principalmente en el control de los síntomas ¹⁰. El zinc, el magnesio y el piridoxal 5' se reportan como una opción para pacientes con esta condición. ¹¹

Sin embargo, la alta variabilidad clínica entre pacientes y el hecho de que la enfermedad sea poco común, resulta en ensayos clínicos controlados casi imposibles. Los resultados preliminares sugieren que la restricción dietética del fosfato podría ser ideal como tratamiento de la hipofosfatasa.

Los antiinflamatorios no esteroideos mejoran las características clínicas de la enfermedad, actuando especialmente en el dolor y la inflamación metabólica secundaria, resultado de la enfermedad, además de las calcificaciones extrarticulares ¹⁰.

La hormona Teriparatida (hormona humana recombinante paratiroidea), es utilizada en jóvenes como auxiliar para mejorar las fracturas por tensión repetitiva del hueso, ésta hormona es utilizada con éxito en pacientes con osteoporosis, sin embargo se desconoce su eficacia a largo plazo. ^{10, 33}

Actualmente no es posible utilizar fosfatasa alcalina o fósforo como tratamiento, ya que los estudios no arrojan resultados favorables. ²⁹

HIPOFOSFATASIA Y SUS EFECTOS EN DENTICIÓN PRIMARIA

A diferencia de otras formas de raquitismo y osteomalacia, se evitarán los suplementos de calcio y vitamina D, ya que pueden agravar la hipercalcemia y la hipercalciuria, en ocasiones, dosis grandes de vitamina D generan mejoría parcial, aunque con este método se puede provocar calcinosis de tejido blando.³⁴

Se ha utilizado una dieta baja en calcio, glucocorticoides y calcitonina en un pequeño número de pacientes, con respuestas variables. Dado que la cicatrización de las fracturas es deficiente, la colocación de clavos intramedulares es mejor para la reparación de fracturas agudas y para la prevención profiláctica de las fracturas.^{34, 35}

El fluoruro de sodio por vía sistémica (3,25mg/ml) estabiliza las funciones y detiene la actividad de la enfermedad al introducir el TNSALP en forma de suero. Sin embargo, se requieren de grandes cantidades para obtener resultados favorables, lo que podría llevar a una mineralización no equitativa del sistema óseo y disminuir la calidad del hueso, por lo que no es recomendable para la hipofosfatasa.

El impacto funcional de la HPP está determinado principalmente por las afecciones musculoesqueléticas, neurológicas y pulmonares, por lo que es importante la participación de médicos rehabilitadores y fisioterapeutas.¹⁰

En ocasiones es necesario recurrir a tratamientos quirúrgicos, como en el caso de la craneosinostosis o fracturas que no puedan tratarse de manera convencional.^{9,10}

HIPOFOSFATASIA Y SUS EFECTOS EN DENTICIÓN PRIMARIA

En 2015 en Japón, fue aprobada la terapia de remplazo enzimático (asfotasa alfa, glucoproteína recombinante de fusión) para tratar la hipofosfatasia de inicio pediátrico, cuyos resultados resultaron bastante favorables, ayudando a disminuir el índice de fracturas e hipomineralización, el nombre comercial de la asfotasa alfa es Strensiq y únicamente se utiliza en forma inyectable, la pauta posológica recomendada de asfotasa alfa es de 2 mg/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea tres veces por semana, o una pauta posológica de 1 mg/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea seis veces por semana ^{23,36}

Para elegir el tratamiento adecuado es importante determinar qué pacientes son apropiados para dichos tratamientos conociendo sus riesgos y beneficios, comprender y organizar la terapia y su seguimiento necesario, para evaluar la respuesta del paciente para que el tratamiento sea seguro y efectivo. ²³

Se estima que en un futuro, la terapia génica con el trasplante de médula ósea podría curar la HPP. ²³

8 PRONÓSTICO

La forma perinatal es casi siempre mortal los primeros días o semanas, y alrededor de la mitad de pacientes con la forma infantil muere por complicaciones respiratorias. En los estudios de longevidad no se reportan casos de las formas infantil y de la niñez. Los pacientes afectados con la hipofosfatasia del tipo infantojuvenil y odontohipofosfatasia pueden tener una vida normal. ^{7, 8,15}

9 MANIFESTACIONES BUCALES

9.1 Características clínicas

La erupción retardada, la pérdida prematura de dientes deciduos y la pérdida espontánea de dientes permanentes son características importantes de la hipofosfatasa, si se manifiestan como único signo clínico nos dará la pauta para ser diagnosticada como “odontohipofosfatasa”, siendo este el tipo de hipofosfatasa con mayor relevancia en el campo odontológico.⁵

Una de las primeras manifestaciones de la enfermedad en los pacientes pediátricos moderadamente afectados, es la pérdida de los dientes primarios anteriores los cuales tienden a exfoliarse espontáneamente o presentar movilidad severa tras un traumatismo relativamente insignificante. Incluso puede existir pérdida dental en pacientes tan levemente afectados que no existe evidencia de la enfermedad al someter al paciente a estudios radiográficos (fig. 22).^{18, 30}

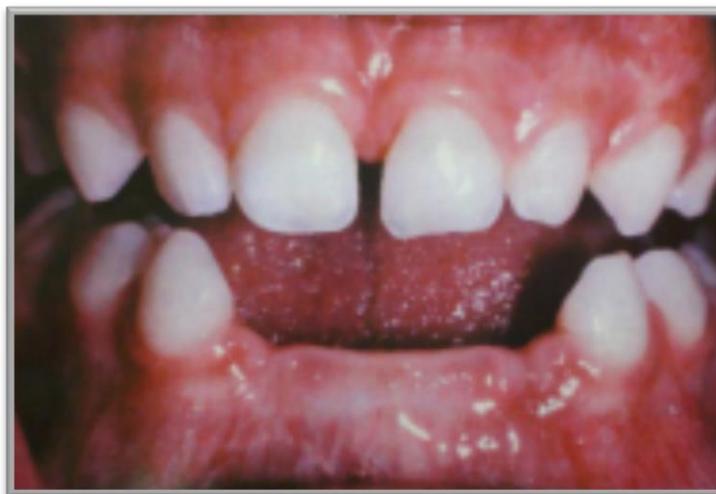


Fig. 22. Pérdida prematura de incisivos inferiores

HIPOFOSFATASIA Y SUS EFECTOS EN DENTICIÓN PRIMARIA

Los dientes que suelen exfoliarse con mayor frecuencia son los incisivos centrales y laterales primarios inferiores, luego los incisivos superiores y muy raramente los posteriores.^{1,2,9,19,18}

Los dientes se observan excesivamente extruidos y con gran movilidad dentro del alvéolo, no existiendo evidencia de enfermedad gingival, periodontal o sangrado.^{10,28,29} 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.^{5,10}

Tanto en dentición primaria como secundaria frecuentemente se identifican hipoplasia del esmalte en los dientes presentes en boca, debido principalmente a la falta de mineralización que provoca la enfermedad.^{28,29,34}

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 radicular. En un comparativo a través de un análisis de microscopio de dientes primarios, de pacientes con hipofosfatasa y dientes de pacientes sanos, se encuentra que la parte acelular y celular del cemento radicular están afectados y la dentina únicamente presenta diferencia en el contenido mineral.¹²

En la forma juvenil, las 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, sin embargo los dientes posteriores permanentes normalmente forman suficiente cemento y no se pierden prematuramente.³³

HIPOFOSFATASIA Y SUS EFECTOS EN DENTICIÓN PRIMARIA

También existe afectación del hueso alveolar, la cual se presenta con mayor frecuencia en la zona anterior de la mandíbula, causando defectos en el cemento, lo que provoca afectación del ligamento periodontal.²⁸ La hipercalcemia puede provocar falta de apetito y problemas de alimentación deficiente.⁹

Debido a la prevalencia de planos oclusales desiguales, causa de las pérdidas prematuras, la limpieza de los dientes en erupción es más complicada y es más probable que estos dientes se vean afectados por la caries dental, es por ello que se debe tener un buen control de placa con estos pacientes.²⁰

Independientemente de la forma o grado de severidad, la HPP está asociada con primeras lesiones bucodentales, las cuales son consecuencia de una estructura anormal del hueso alveolar y / o del diente y pueden dar lugar a la reabsorción de raíz y hueso, anquilosis severa, caries de los dientes primarios y pérdida dental permanente.¹⁶

Un diente primario que ha sido exfoliado de un paciente afectado, muestra a menudo una ausencia o una reducción marcada del cemento radicular. La cantidad reducida de cemento se atribuye a la pérdida del diente debido a que las fibras periodontales son escasas, subdesarrolladas y no pueden mantener al diente en su posición normal.²⁶

HIPOFOSFATASIA Y SUS EFECTOS EN DENTICIÓN PRIMARIA

En pacientes con hipofosfatasa la destrucción del periodonto es causada por una bacteria presente en un proceso inflamatorio similar al de la periodontitis adulta, debido a que el ligamento periodontal es más susceptible a la invasión bacteriana, es común observar la presencia de placa subgingival (por microorganismos como *Eubacterium saburreum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, etc.) y en caso de no eliminar este factor, puede conllevar a la destrucción periodontal, sin embargo los signos clínicos de la inflamación gingival son mínimos.³⁰

La actividad de la fosfatasa alcalina en el tejido pulpar de los pacientes, es muy baja en comparación con los individuos normales, y el grosor de la dentina está notablemente disminuido.^{18, 19,22}

| | |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hueso alveolar | <ul style="list-style-type: none"> • Resorción ósea y dental • Anquilosis / reincorporación de los dientes deciduos |
| Dentición | <ul style="list-style-type: none"> • Anormalidades en la erupción dental • Erupción tardía |
| Cemento | Pérdida temprana y espontánea de los dientes primarios (antes de los 3 años) y posiblemente de los dientes permanentes. |
| Dentina - complejo de pulpar | <ul style="list-style-type: none"> • Anomalías de estructura y color • Formación de dentina tardía: paredes delgadas de dentina • Excesiva producción de dentina: obliteración gradual de la pulpa • Cámaras pulpares amplias / Obliteración pulpar |
| Esmalte | <ul style="list-style-type: none"> • Anomalías de la estructura y el color Hipoplasia del esmalte • Esmalte delgado |
| Anatomía dental | <ul style="list-style-type: none"> • Anomalías en la forma del diente • Pequeñas coronas bulbosas con marcada constricción del cuello • Raíces cortas |

Tabla 4. Anomalías dentales en la hipofosfatasa³⁵

9.2 Características radiográficas

Tanto en dentición temporal como permanente, se observa una capa fina de esmalte, amplias cámaras pulpaes y conductos radiculares, algunas veces puede dar al diente aspecto de “cáscara” y en ocasiones el esmalte puede conservarse normal (fig. 23).^{5,29}

El hueso cortical y la lámina dura son delgados, mientras que el hueso alveolar, principalmente en la porción anterior de mandíbula y maxilar, se encuentra poco calcificado y puede aparecer defectuoso. En algunos niños se encuentra evidencia radiográfica de pérdida ósea a partir de la cresta alveolar.^{5,8,9}

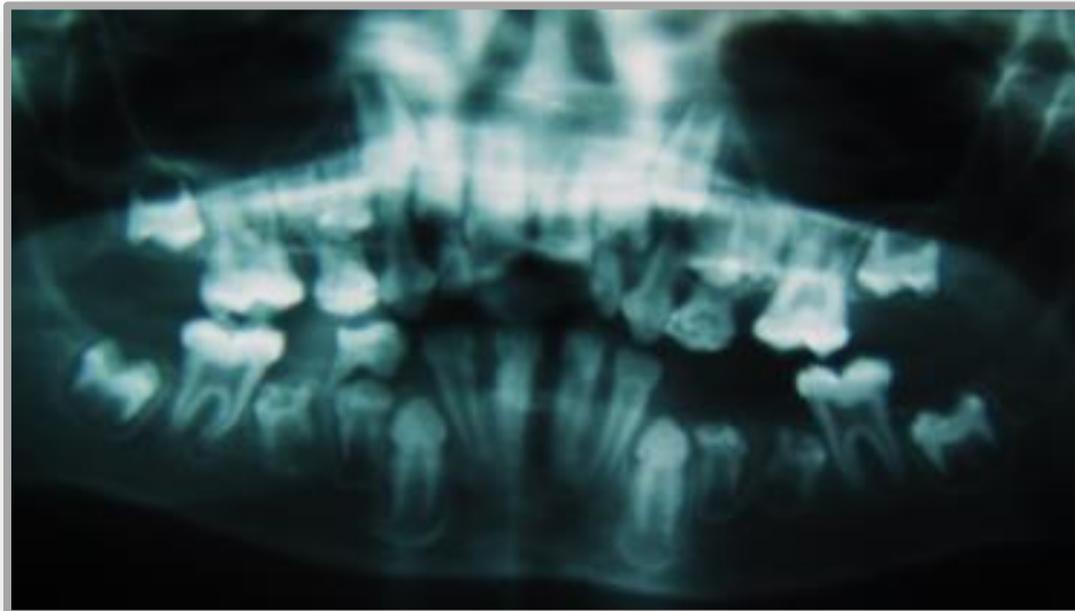


Fig. 23. Radiografía panorámica, se observan cámaras pulpaes alargadas y coronas anormales

HIPOFOSFATASIA Y SUS EFECTOS EN DENTICIÓN PRIMARIA

El grosor de la dentina se observará reducido y con forma irregular, presentando grandes túbulos dentinarios y zonas de dentina interglobular; deficiente calcificación del cemento radicular y es muy común que los dientes de la primera dentición se observen con dentinogénesis imperfecta.

En pacientes con dentición mixta es común observar los denominados “dientes en concha”.^{35,36}

En cuanto a la forma de la corona dentaria se observan ciertas anomalías tales como: disminución del tamaño, aspecto bulboso y presencia de una menor capa de esmalte que no llega a la porción cervical, aunque también es común la constricción en la porción cervical.³⁵

Debido a la falta de mineralización ósea en radiografías (principalmente panorámicas) es común observar fracturas patológicas múltiples, teniendo mayor prevalencia, la mandíbula.^{5,10,20}

10. MANEJO ODONTOLÓGICO

Comúnmente la dentición primaria se ve más afectada que la dentición permanente, es decir, la pérdida prematura de la dentición primaria no siempre va seguida de la dentición permanente.

Es importante realizar una correcta historia clínica y anamnesis, ya que nos encontraremos no solo signos como la pérdida dental, sino también podremos observar grados leves de desnutrición debido a la dificultad que los pacientes tienen para alimentarse, los aspectos óseos y presencia de numerosas caries y restauraciones. Estos parámetros nos darán la pauta para diagnosticar un paciente con esta enfermedad, siempre apoyado, de los estudios de laboratorio necesarios.³⁵

La hipofosfatasa al ser una enfermedad que comparte signos y síntomas con otras enfermedades es difícil de diagnosticar, sin embargo es importante conocer cómo se manifiesta bucalmente ya que las anomalías dentales, en particular las relacionadas con la formación de dentina y esmalte, suelen ser progresivas y aceleran la pérdida de dientes.^{10,14}

Si bien la caries y, sobre todo, la alveólisis temprana llegan a ser inevitables, las medidas preventivas habituales pueden retrasar la progresión de la enfermedad. La detección clínica y radiológica (panorámica) temprana es muy importante para prevenir pérdida dental y retención de placa bacteriana que da lugar a caries y enfermedad periodontal.³⁵

En pacientes pediátricos, los padres juegan un rol importante en la prevención, la cual implica un cuidado bucal riguroso y constante. Las principales medidas de prevención serán: controles de placa constantes por parte del odontólogo, una correcta técnica de cepillado apoyada por los padres, y pastas dentales con fluoruro (1500 ppm), evitando su ingesta en pacientes menores a 3 años.^{20,28,35}

Los cepillos interdentes, los aeropiladores dentales y el uso de hilo dental también son valiosos. Es importante minimizar la ingesta de productos azucarados, ya que incrementaran el riesgo a caries.³⁵

Para evitar que la movilidad dental empeore, podría indicarse la ferulización de los dientes con ligera movilidad, sólo en casos en los que los dientes adyacentes no presenten dicha movilidad. Pero cuando ésta movilidad sea excesiva se realizará la extracción de dichos dientes tanto si son de dentición primaria como si son dientes secundarios. Se han reportado casos de extrusiones dentales sin movilidad, en estos casos será necesario realizar ajustes oclusales para no generar futuros problemas en la articulación temporomandibular.²⁰

En los niños y jóvenes la dentición comprometida y perdida, puede perjudicar el habla y la nutrición además de la estética, pudiendo desarrollarse otro tipo de problemas de índole psicológica y social.^{19,20,21}

Los dientes con afectación importante por caries se intentarán conservar si es posible para su posterior restauración por medio de tratamiento pulpar, en dientes con ápices cerrados, y luego la restauración con obturaciones o coronas según las necesidades del diente y la edad del paciente.^{19,20,35}

En casos en los que se pierdan todos los dientes primarios, se puede recurrir a las prótesis totales, únicamente en pacientes mayores de 3 años, ya que a esta edad tienen el reflejo de deglución completamente desarrollado, este tipo de tratamientos es el que conlleva mayores cuidados principalmente de los padres, ya que el niño no contará con la madurez suficiente, ni la capacidad de conocer los riesgos de la pérdida dental, estas prótesis deben de acompañar el crecimiento óseo del paciente.

Si la pérdida dental se desarrolla en la segunda dentición se puede recurrir a prótesis removibles, el pronóstico inicial es poco satisfactorio por lo que en edades adultas y ante la pérdida dentaria, se podrán plantear otro tipo de tratamientos alternativos como implantes, sin embargo no todos los pacientes serán candidatos, esto dependerá la severidad con que la enfermedad se esté manifestando en la vida adulta ya que por lo general el hueso continuará hipomineralizado.³⁵

El cirujano dentista cumple un rol importante en el diagnóstico de esta enfermedad, al tener manifestaciones dentales de gran relevancia, los pacientes pueden acudir primero a consulta dental, antes de acudir con un especialista, es por ello que las interconsultas con médicos especialistas, son de suma importancia, para implementar el tratamiento multidisciplinario que estos pacientes requieren.^{18,23}

CONCLUSIONES

La hipofosfatasa (HPP) es un defecto sistémico, sin predilección por género que se puede manifestar en cualquier etapa de la vida, afectando de diferentes formas según la edad del paciente que la presenta. La severidad de su expresión es variable, en rangos que van desde la muerte en el útero hasta problemas dentales en la etapa de la adolescencia.

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 deben tener claras las características de cada una de éstas enfermedades, esto hace que el diagnóstico diferencial sea complicado, sin embargo actualmente existen diversos métodos, principalmente estudios de laboratorio que demuestran valores bajos de fosfatasa alcalina en suero, presentes en los pacientes de acuerdo a la edad y fosfoetanolamina en orina. Así como, estudios más específicos, de tipo genético.

El rol del cirujano dentista es muy importante en el diagnóstico y manejo de este trastorno, debido a que, la pérdida dental prematura es un signo característico de la HPP. En los tipos más leves, los efectos en la dentición pueden ser la única expresión clínica, de tal manera que el desconocimiento de sus síntomas puede llevar a que progrese y sea diagnosticada cuando la pérdida dental sea avanzada.

Para el manejo exitoso de este trastorno, el cirujano dentista deberá trabajar en conjunto con otros especialistas, ya que el tratamiento suele ser farmacológico, restaurativo y funcional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mumm S, Jones J, Finnegan P, Whyte MP. Historical Vignette: Hypophosphatasia: Molecular diagnosis of Rathbun's original case. *J Bone Miner Res.* 2001;16(9):1724–7.
2. Jowsey J, Phil D. Methabolic disenses of bone. Vol. I in *clinical Orthopaedics*. Toronto. Saunders Co.: Editorial W.V; 1987.
3. Schafer W. *Tratado de patología*. 4a ed. México, D.F.: Editorial Interamericana; 1986.
4. Bernard H. *Diagnostico y tratamientos clínicos por el laboratorio*. 9a. Edición. Barcelona, España.: Editorial Mason; 1993. 269-271 p.
5. Gorlin R, Cohen M. *Syndromes of the head and neck*. 6th Ed. USA: Oxford University Press; 2011. 161-164 p.
6. Medwave. *Alteraciones de la fosfatasa alcalina en pediatría* [Internet]. Abril 5. 2013. Available from: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Congresos/1401>
7. Santana SM, Rodriguez VF. Hipofosfatasia congénita perinatal: Presentación de tres casos , consideraciones sobre el modo de herencia. 2016;44:601–4.
8. Caballero Mora FJ, Martos Moreno GÁ, García Esparza E, Argente J. Hipofosfatasia infantil. *An Pediatr.* 2012;76(6):368–9.

HIPOFOSFATASIA Y SUS EFECTOS EN DENTICIÓN PRIMARIA

9. Bloch-Zupan A. Hypophosphatasia: diagnosis and clinical signs - a dental surgeon perspective. *Int J Paediatr Dent.* 2016;26(6):426–38.
10. Martos-Moreno GA, Calzada J, Couce ML, Argente J. Hypophosphatasia: Clinical manifestations, diagnostic recommendations and therapeutic options. *An Pediatr.* 2018;88(6).
11. Baujat G, Michot C, Le Quan Sang KH, Cormier-Daire V. Perinatal and infantile hypophosphatasia: clinical features and treatment. *Arch Pediatr.* 2017;24(5).
12. Okawa R, Miura J, Kokomoto K, Kubota T, Kitaoka T, Ozono K, et al. Early exfoliation of permanent tooth in patient with hypophosphatasia. *Pediatr Dent J.* 2017;27(3):173–8.
13. Matsushita M, Kitoh H, Michigami T, Tachikawa K, Ishiguro N. Benign prenatal hypophosphatasia: A treatable disease not to be missed. *Pediatr Radiol.* 2014;44(3):340–3.
14. Harrison, Kasper, et al. *Principios de Medicina Interna Vol. II, 16ª ed.* Edit. Mc Graw Hill Interamericana. 2006. Pp. 222 y 2513.
15. Acosta M, Rodríguez G, Mena J. Hipofosfatasa. *Colombiana R.* 2016;11:98–101.
16. Barbería Leache E. *Odontopediatría. 2a.ed.* Barcelona, España: Editorial Masson, 2002. Pp. 107-109.

17. Haliloglu B, Guran T, Atay Z, Abali S, Mornet E, Bereket A, et al. Infantile loss of teeth: Odontohypophosphatasia or childhood hypophosphatasia . Eur J Pediatr. 2013;172(6):851–3.
18. Whyte MP. Hypophosphatasia: An overview For 2017. Bone Reports. 2017;102(2016):15–25.
19. Okawa R, Nakano K, Matsumoto M, Kawabata K, Ooshima T. Oral manifestations of patients with hypophosphatasia. Pediatr Dent J. 2012;22(2):155–62
20. Gómez C, García DN, Hipofosfatasa JM. Hipofosfatasa y talasemia menor , una asociación poco odontológicas sobre un caso clínico. 2016;13:193–8.
21. Mori M, DeArme y SL, Weber TJ, Kishnani PS. Case series: Odontohypophosphatasia or missed diagnosis of childhood/adult-onset hypophosphatasia? – Call for a long-term follow-up of premature loss of primary teeth. Bone Reports. 2016;5:228–32.
22. Manohar B, Mathur L, Pillai R, Shetty N, Bhatia A. Odontohypophosphatasia - A Case Report. J Carcinog Mutagen. 2010;01(02):2–4.
23. White R, et al. Hypophosphatasia. J.Pediatr. 2014; 148: 753-758.
24. Greenberg B, et al. Hypophosphatasia: case report. Genomics. 2013;17: pp 215-217.

HIPOFOSFATASIA Y SUS EFECTOS EN DENTICIÓN PRIMARIA

25. Martínez y Martínez R. La Salud del niño y el adolescente. 5ª ed. México: Manual moderno, 2007. 562-566.
26. Genco R. Periodontics, Medicine, Surgery, and Implants. USA: Elsevier Mosby, 2007. 831-833.
27. McDonald R, et al. Odontología para el niño y el adolescente. 9ª edición. Buenos Aires. Amolca; 2014. p91.
28. Sapp J. Philip, et al. Patología oral y maxilofacial contemporánea. 2ª edición. España. Edit. Elsevier; 2005. P 27, 105, 115.
29. Laskaris, George. Atlas de enfermedades orales. 3ª ed. España. Edit. Masson; 2005. p. 18, 19, 26.
30. Carranza F, Newman M. Periodontología clínica. 9ª ed. México. Edit. Mc Graw-Hill Interamericana; 2004. p 182-184
31. Unger S, Scherer G & Superti-Furga A. Campomelic dysplasia. GeneReviews. (Internet) March 9, 2013. Available from:
<https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/11882/displasia-campomelica>
32. Dorland, G. Diccionario Enciclopédico Ilustrado de medicina. 27a.ed. Madrid. Edit. Interamericana Mc Graw Hill. 2012
33. Mc Pheel S. J. Papadakis M. A. Diagnóstico clínico y tratamiento Lange. 47ª ed. España. Edit. Mc Graw Hill; 2008.
34. Regezi Joseph A. Sciubba James, Patología Bucal, correlaciones clinicopatológicas. 3ª ed. Edit. Mc Graw Hill Interamericana. 2010.



HIPOFOSFATASIA Y SUS EFECTOS EN DENTICIÓN PRIMARIA



35. Bloch-Zupan A, Vaysse F. Hypophosphatasie : atteintes buccale et dentaire. Arch Pediatr [Internet]. 2017;24(5):5S80-5S84.

36. EMA. Xarelto. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto 1. Agencia Eur Medicam [Internet]. 2014;1–33. Available from: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf