



CASO CLÍNICO



Caño Gómez, Noelia
Residente del Máster en Cirugía Bucal e Implantología. Hospital Virgen de La Paloma. Madrid.

Martínez-Rodríguez, Natalia
Profesora del Máster de Cirugía Bucal e Implantología. Hospital Virgen de La Paloma. Madrid.

Martínez-González, Sandra
Profesora del Máster de Cirugía Bucal e Implantología. Hospital Virgen de La Paloma. Madrid.

De Nova García, Joaquín
Profesor Titular de Odontopediatría. Facultad de Odontología. UCM.

Martínez-González, José M^a.
Profesor Titular de Cirugía Maxilofacial. Facultad de Odontología. UCM.

Indexada en / Indexed in:

- IME
- IBECS
- LATINDEX
- GOOGLE ACADÉMICO

Correspondencia:

José M^a Martínez-González
Facultad de Odontología. UCM
Pza. Ramón y Cajal s/n
28040 Madrid
jmargo@ucm.es
Tel.: 913 941 967

Fecha de recepción: 18 de julio de 2016.
Fecha de aceptación para su publicación:
10 de octubre de 2016.

HIPOFOSFATASIA y Talasemia menor, una asociación poco frecuente: consideraciones odontológicas sobre un caso clínico

Caño Gómez, N., Martínez-Rodríguez, N., Martínez-González, S., De Nova García, J., Martínez-González, J. M^a. Hipofosfatasa y talasemia menor, una asociación poco frecuente: consideraciones odontológicas sobre un caso clínico. *Cient. Dent.* 2016; 13; 3: 193-198.

RESUMEN

Introducción: La hipofosfatasa es un trastorno raro hereditario caracterizado por un defecto en la mineralización del hueso y de los dientes y una disminución de la fosfatasa alcalina sérica que cursa con una mineralización anómala del hueso, exfoliación prematura de los dientes y atrofia ósea severa. Mientras que las talasemias son un grupo de anemias hereditarias caracterizadas por la disminución de la síntesis de cadenas polipeptídicas de la hemoglobina que cursan con desarrollo puberal tardío, fragilidad ósea, insuficiencia cardíaca y anemia.

El objetivo de la presente publicación es exponer un caso clínico con la asociación de ambas enfermedades y evaluar su manejo odontoestomatológico.

Caso clínico: Se presenta el caso de una mujer de 55 años remitida por problemas de estabilidad en su prótesis inferior. La paciente ha sido diagnosticada de hipofosfatasa en forma adulta y talasemia menor con antecedentes quirúrgicos de cesárea y seis intervenciones por fracturas. Tras valorar las diferentes opciones terapéuticas y una vez informada y habiendo obtenido el consentimiento por parte de la paciente se procedió a la adaptación de su prótesis inferior mediante el ajuste con dos locators.

Conclusiones: La hipofosfatasa es una enfermedad rara que debe estar en conocimiento de los profesionales de la salud bucodental.

PALABRAS CLAVE

Hipofosfatasa; Talasemia menor; Manifestaciones orales; Manejo odontológico.

HYPOPHOSPHATASIA and THALASSEMIA menor a rare association: considerations in dentistry on a clinical case

ABSTRACT

Introduction: The hypophosphatasia is a rare inherited disorder characterized by a defect in the mineralization of bone and teeth and a decrease in serum alkaline phosphatase that causes abnormal bone mineralization, premature exfoliation of teeth and severe bone atrophy. While the thalassemias are a group of inherited anemias characterized by decreased synthesis of polypeptide chains of hemoglobin that course with late puberal development, brittle bones, heart failure and anemia.

The purpose of this publication is to present a case with the association of both diseases and to evaluate its dental management.

Case Report: a case report of a 55 year old woman referred by stability problems in the lower denture. The patient has been diagnosed in adult form of hypophosphatasia and β -thalassemia minor. She refers having been subjected to a caesarean and six surgical interventions for bone fractures. After assessing the different therapeutic options and having obtained the informed consent from the patient, her lower overdenture was adapted adding two locators.

Conclusions: hypophosphatasia is a rare disease that should be in the knowledge of the professionals of the oral health.

KEY WORDS

Hypophosphatasia; β -thalassemia minor; Oral manifestations; Dental management.

INTRODUCCIÓN

La hipofosfatasa (HPP), descrita en 1948 por Rathbun, es un trastorno raro hereditario caracterizado por el defecto en la mineralización del hueso y los dientes además de, la disminución de la fosfatasa alcalina sérica (ALP). Está causada por un defecto metabólico de la isoenzima, fosfatasa alcalina no específica de tejido (FANET) expresada en el hígado y el riñón^{1,2}.

Dependiendo de la edad en la que se produce el diagnóstico de HPP y la severidad de los síntomas se reconocen seis formas distintas que afectan a neonatos, niños, adultos y otra forma que sólo afecta a la dentición, denominada "odontohipofosfatasa"³.

En el primer grupo se encuadran las formas denominadas: neonatal letal, neonatal benigna y del lactante. La primera es la forma más grave de la HPP, presentando una supervivencia de días o meses, falleciendo por las complicaciones respiratorias debidas a la presencia de tórax raquíptico o pulmón hipoplásico. Las otras dos son compatibles con la vida, si bien la mineralización deficiente de los huesos tendrá sus consecuencias durante el crecimiento.

Las formas infantiles de HPP también conllevan alteraciones esqueléticas tales como deformidades óseas, baja estatura, marcha de pato, retraso del crecimiento, hipertensión intracranial, defectos óseos y la presencia de múltiples fracturas.

Las formas del adulto, se presentan en la edad mediana asociada a la aparición de fracturas por estrés, condrocalcinosis y osteoartropatía tardía.

En algunos pacientes pueden existir antecedentes de exfoliación temprana de su dentición temporal, y todos comparten la pérdida prematura de la dentición temporal o permanente.

Una última forma clínica menos severa, es la Odontohipofosfatasa que puede afectar tanto a niños como adultos. Su principal característica son las alteraciones a nivel dental como pérdida prematura de dientes, movilidad excesiva sin causa aparente, grandes caries; radiológicamente se distingue una disminución del hueso alveolar y la presencia de cámaras pulpares y conductos radiculares ensanchados. Normalmente no está relacionada con anomalías óseas^{1,4,5}.

El diagnóstico de la HPP, se basa en los datos clínicos, radiológicos y análisis tanto sanguíneos como de orina, aunque ocasionalmente se pueden realizar análisis genéticos para identificar las mutaciones en el gen ALPL¹.

Hasta el momento, no existe tratamiento curativo para la HPP, aunque se utilizan tratamientos sintomáticos tales como la administración de AINEs y ortopédicos en casos de fracturas y deformidades óseas⁶⁻⁸.

Las Talasemias, también denominadas "anemias mediterráneas", son un grupo de anemias hereditarias caracterizadas por una disminución de la síntesis de una o más de las cadenas polipeptídicas de la hemoglobina.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 55 años de edad remitida por antecedentes de tratamiento implantológico mandibular, mediante cuatro implantes y una sobredentadura. Tras la colocación de la prótesis, refiere que se produjo el fracaso de dos de ellos con compromiso de la estabilidad protésica, motivo por el que solicitó la consulta.

Entre sus antecedentes médicos y odontológicos figura haber sido diagnosticada a los 25 años de Hipofosfatasa, sin antecedentes familiares, y de β -Talasemia menor. Así mismo, refiere menarquía tardía, a los 17 años y menopausia a los 49 años. Dentro de los antecedentes quirúrgicos, comenta haber sido sometida a una cesárea y seis intervenciones por fracturas: dos tibiales a los 3 años de edad, supuestamente por caída, a los 39 años fracturas bilaterales en ambos carpos, fisuras costales espontáneas en 2^a, 3^a y 5^a costilla y fracturas patológicas a los 51 y 53 años en fémur izquierdo y derecho, respectivamente (Figuras 1-3).



Figura 1. Secuelas cicatriciales por fracturas patológicas en fémur derecho.



Figura 2. Secuelas cicatriciales en tibia izquierda.



Figura 3. Deformidad por fractura en carpo izquierdo.

Desde un punto de vista odontológico, recuerda la exfoliación prematura de su dentición temporal, y pérdida total de la dentición definitiva a los 17 años.

La paciente aporta estudio genético realizado en el Zentrum Medizinische Gentik Würzburg, que confirma la mutación en el gen ALPL.

También aporta analítica de sangre en la que destaca un incremento ligero en los hematíes y de la amplitud de distribución eritrocitaria, así como una ligera disminución de la hemoglobina, volumen corpuscular medio y hemoglobina corpuscular media.

Los valores sobre la actividad ósea se encuentran normales en relación al calcio: 9,7 mg/dl; fósforo aumentado: 5,7 mg/dl (valores normales: 2,7-4,5 mg/dl); y una disminución marcada de la fosfatasa alcalina: 9,0 UI/L (valores normales: 45-129 UI/L).

En el momento actual, se encuentra bajo tratamiento farmacológico con Hidroflerol® (vitamina D) y Natecal D Flas® (calcio carbonato y colesteciferol).

En el examen físico, se observa una baja talla esquelética de 143 centímetros; extremidades superiores e inferiores cortas y arqueadas con engrosamiento de las articulaciones, tobillo y rodillas fundamentalmente; hiperlaxitud ligamentosa que sobre todo se observa en los dedos de las manos y pies (figura 4).



Figura 4. Hiperlaxitud ligamentosa.

El aspecto cráneo facial es el de ensanchamiento frontal con una desproporción entre los 1/3 faciales, 1/3 superior: 63 mm; 1/3 medio: 49 mm; 1/3 inferior: 68 mm (Figura 5).

A nivel intraoral, la paciente es portadora de una prótesis completa convencional superior, con adecuada estabilidad. Esta situación, contrasta con la presencia de dos implantes inferiores en la región anterior e inestabilidad protésica (Figura 6).

Se decidió hacer radiografías para ver el estado de los implantes y ante el resultado satisfactorio, se le propuso hacer una conexión mediante la colocación de dos locator (Figura 7).

Tras realizar la adaptación, la paciente observó una clara mejoría, por lo que se le aconsejó realizar el seguimiento, mediante controles semestrales.



Figura 5. Aspecto desproporcionado de los tercios faciales.



Figura 6. Aspecto clínico intraoral.

DISCUSIÓN

Se presenta el caso clínico de una paciente con una de las denominadas enfermedades raras, Hipofosfatasa, asociada a otra algo más frecuente, como la β -Talasemia menor. En la primera las alteraciones odontológicas son evidentes y de gran repercusión, mientras que la segunda comparte las alteraciones del esqueleto óseo y que serán comentadas más adelante.

La prevalencia de las formas graves de HPP se estima en 1/100.000 en América y 1/300.000 en Europa; sin embargo la de las formas leves se considera que podría ser mayor y di-

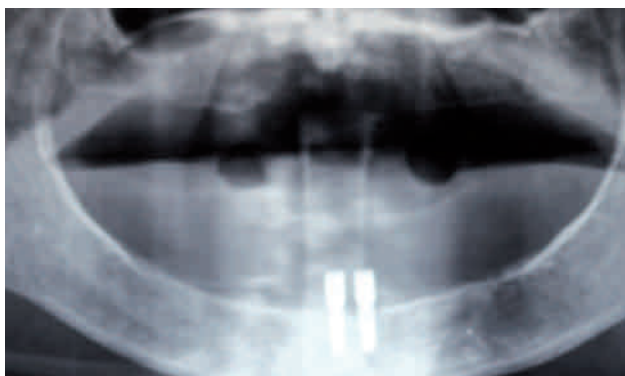


Figura 7. Radiografía panorámica con adecuada respuesta de los implantes.

fácilmente cuantificable debido a la gran variedad de los síntomas y los numerosos casos que no están correctamente diagnosticados^{4,5}. Autores como Mornet y cols.,⁵ consideran que podría alcanzar una prevalencia de 1/6.370.

En relación a las alteraciones odontológicas de los pacientes con HPP, lo más habitual es la pérdida prematura de los dientes temporales, antes de los cinco años de edad, así como la dentición definitiva.

En el caso que se presenta se dieron estas dos circunstancias, llegando a los 17 años con un estado de edentulismo total que fue rehabilitado con prótesis completas.

Para explicar los diferentes factores que condicionan esta pérdida, existen diferentes estudios que tratan de aportar aspectos patogénicos y fisiopatológicos sobre los cambios en la dentición de estos pacientes.

Su principal causa es la displasia o aplasia del cemento radicular aunque también se le atribuye a una mineralización irregular de la dentina y al agrandamiento de las cámaras pulpares^{10,11}. Dicha pérdida prematura suele ocurrir al año de la erupción del diente en formas más graves, mientras que en las formas leves o moderadas, la exfoliación prematura de la dentición afecta sólo a la dentición temporal, principalmente a los dientes anteriores. Esta pérdida prematura de la dentición temporal no provocaría una erupción precoz de la dentición permanente sino que sería retardada en el tiempo. Además, los dientes deciduos exfoliados de forma prematura presentarían una leve reabsorción radicular¹². Como expone Whyte¹³, los dientes se deslizan fuera de los alveolos dentales sin dolor, sin sangrado y sorprendentemente con sus raíces casi intactas. Otros autores como Lepe y cols.,¹⁴ añaden que muchas veces esa raíz del diente deciduo no ha llegado a formarse.

Van den Bos y cols.,¹⁵ realizaron un estudio microscópico y químico comparando dientes de niños con HPP con dientes de pacientes sanos. Concluyeron que el cemento radicular se afectaba tanto en su formación celular como la acelular, siendo la región de cemento celular más coronal la más alterada, por lo que posteriormente se comprometería la inserción periodontal de los dientes y provocaría la exfoliación prematura de los dientes. Por el contrario, en el caso de la dentina, no se registraron diferencias en contenidos minerales de los dientes de pacientes con HPP y de los casos control.

El defecto en la mineralización del cemento radicular favorecería una inserción periodontal comprometida de los dientes por lo que se produciría una movilidad excesiva de los mismos, con mínimos o nulos signos de gingivitis y/o periodontitis ni traumatismos asociados¹⁶.

En esta línea, Lepe y cols.,¹⁴ estudiaron durante 15 años a tres pacientes con HPP y concluyeron con que los cambios periodontales sufridos en estos pacientes, fueron similares a los cambios esperados en la población general.

Otros autores como Whyte¹³, encontró cambios en la dentina, tales como túbulos dentinarios agrandados y un menor número; además de la excesiva cantidad de predentina y eficiente calcificación del cemento radicular.

Para Luder, la cementogénesis es sensible a la deficiencia de isoenzima de fosfatasa alcalina no específica de tejido (TNALP), mientras que para la dentinogénesis y el crecimiento correcto de las raíces dentales sería menos vulnerable, planteando la cuestión de, si el TNALP además de favorecer a la mineralización de los tejidos duros también afectaría a la formación dental¹⁷.

En cuanto a la mineralización del esmalte no hay informes concluyentes de defectos en el esmalte en pacientes con HPP, aunque hay autores como Reibel y cols.,¹² quienes encontraron una marcada hipoplasia del esmalte que provocaría la coloración amarillenta oscura de los dientes permanentes como la que se observa en los casos de displasia dentinaria.

Radiográficamente se encuentran cámaras pulpares ensanchadas y conductos radiculares con paredes dentales delgadas, sobre todo en la dentición temporal que sugiere dentinogénesis imperfecta^{10,12}. Además es muy frecuente encontrarse con dientes tratados con endodoncias viendo los denominados "Dientes en concha".

En cuanto a la forma de la corona dentaria, Reibel y cols.,¹² observaron ciertas anomalías tales como: disminución del tamaño, aspecto bulboso y presencia de una menor capa de esmalte que no llegaba a la porción cervical. En algunos dientes también observaron una constricción en la porción cervical.

Un segundo aspecto importante en estos pacientes es el defecto en la mineralización ósea que conlleva a una fragilidad que ocasiona en muchos de ellos el desarrollo de fracturas patológicas múltiples, como queda demostrado en el caso que se presenta.

Aunque no se sabe claramente cuál es el papel de la fosfatasa alcalina en la mineralización de los huesos, diferentes estudios sobre la HPP sugieren una displasia osteoblástica, y un trastorno óseo con aumento del pirofosfato inorgánico (PPI) en plasma, aumento del piridoxal 5 Fosfato (PLP) y aumento de la fosfoetanolamina (PEA), lo que perjudica el depósito de hidroxiapatita¹³.

El caso de HPP que se alude en este trabajo, puede tener como factor agravante de sus fracturas, la β -TM. En las Talasemias, la actividad excesiva de la médula ósea puede causar el ensanchamiento y el agrandamiento de algunos huesos, especialmente los de la cabeza y del rostro.

Los huesos largos tienden a debilitarse y fracturarse con gran facilidad. Los niños que padecen ciertas talasemias pueden crecer con más lentitud y llegar a la pubertad más tarde de lo normal, como ha ocurrido en esta paciente.

En 2008, en una revisión realizada por Di Matteo y cols.,¹⁸ sobre alteraciones óseas maxilofaciales en pacientes afectos de Talasemias, advierten del desarrollo de osteopenia y osteoporosis, con un riesgo incrementado de fracturas.

Aunque la HPP tiene reconocido su origen, comparte en muchos aspectos ciertas similitudes con pacientes de Osteogénesis Imperfecta (OI), tales como dentinogénesis y tendencia a las fracturas. En ocasiones los pacientes de HPP, pueden ser etiquetados de forma errónea de OI.

Este aspecto es importante, por cuanto que los tratamientos farmacológicos de sostén de la enfermedad son distintos. En el caso de la OI, muchos de ellos están controlados con bifosfonatos, circunstancia que los profesionales de la Odontoesmatología conocen por sus posibles efectos adversos. En los pacientes con HPP no se prescriben los bifosfonatos, dado que el consenso se basa en la administración de vitamina D y suplementos de calcio; circunstancia ésta, que se da en el caso clínico que se presenta.

Así pues la importancia de esta doble asociación de enfermedades, pero fundamentalmente la HPP, debería estar presente en el conocimiento de todos los profesionales de la salud bucodental.

Los tratamientos y revisiones odontológicas deberían instaurarse a edades tempranas, educando a los familiares y al paciente en unos hábitos higiénicos saludables para controlar el acúmulo de placa dental y evitar la evolución hacia la aparición de grandes caries y afectación periodontal intentando así frenar la pérdida de los dientes.

Para evitar un empeoramiento de la ligera movilidad dental, podría indicarse la ferulización de los dientes con ligera movilidad a los dientes adyacentes sin movilidad. Pero cuando esta movilidad sea excesiva se realizará la extracción de dichos dientes tanto si son temporales como si son definitivos y se sustituirán con prótesis provisionales y/o definitivas. En los niños y adultos la dentición comprometida y perdida, puede perjudicar el habla y la nutrición además de la estética, pudiendo degenerar en otro tipo de problemas de índole psicológica y social.

Los dientes con afectación importante por caries se intentarán conservar si es posible su posterior restauración por medio de la realización de endodoncias y luego su restauración con obturaciones, pernos o coronas según las necesidades del diente.

A pesar de todo ello, el pronóstico inicial es poco satisfactorio por lo que en edades adultas y ante la pérdida dentaria, se podrán plantear alternativas como los tratamientos con implantes.



BIBLIOGRAFÍA

1. Hollis A, Arundel P, High A, Balmer R. Current concepts in hypophosphatasia: case report and literature review. *Int J Paediatr Dent* 2013; 23 (3): 153-9.
2. Mornet E. Molecular genetics of hypophosphatasia and phenotype-genotype correlations. *Subcell Biochem* 2015; 76: 25-43
3. Suvarna GS, Nadiger RK, Guttal SS, Shetty O. Prosthetic rehabilitation of hypophosphatasia with precision attachment retained unconventional partial denture: a case report. *J Clin Diagn Res* 2014; 8 (12): ZD08-10
4. Bianchi ML. Hypophosphatasia: an overview of the disease and its treatment. *Osteoporos Int* 2015; 26 (12): 2743-57
5. Mornet E. Hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 40-51
6. Mornet E, Nunes ME. Hypophosphatasia. *Gene Reviews*. 4, 2016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1150>
7. Sutton RA, Mumm S, Coburn SP, Ericson KL, Whyte MP. "Atypical femoral fractures" during bisphosphonate exposure in adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2012; 27 (5): 987-94
8. Demirbilek H, Alanay Y, Alikashioglu A, Topcu M, Mornet E, Gönç N, et al. Hypophosphatasia presenting with pyridoxine-responsive seizures, hypercalcemia and pseudotumor cerebri: case report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012; 4 (1): 34-8
9. Dolai TK, Nataraj KS, Sinha N, Mishra S, Bhattacharya M, Ghosh MK. Prevalence of iron deficiency in thalassemia minor: a study from tertiary hospital. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2012; 28 (1): 7-9
10. McKee MD, Hoac B, Addison WN, Barros NM, Millán JL, Chaussain C. Extracellular matrix mineralization in periodontal tissues: noncollagenous matrix proteins, enzymes, and relationship to hypophosphatasia and X-linked hypophosphatemia. *Periodontol* 2000 2013; 63 (1): 102-22
11. Foster BL, Ramnitz MS, Gafni RI, Burke AB, Boyce AM, Lee JS, et al. Rare bone diseases and their dental, oral and craniofacial manifestations. *J Dent Res* 2014; 93 (7 Suppl): 7S-19S
12. Reibel A, Manière MC, Clauss F, Droz D, Alembik Y, Mornet E, et al. Orofacial phenotype and genotype findings in all subtypes of hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 21 (4): 6-16
13. Whyte MP. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12 (4): 233-46
14. Lepe X, Rothwell BR, Banich S, Page RC. Absence of adult dental anomalies in familial hypophosphatasia. *J Periodontol Res* 1997; 32 (4): 375-80
15. Van den Bos T, Handoko G, Niehof A, Ryan LM, Coburn SP, Whyte MP, et al. Cementum and dentin in hypophosphatasia. *J Dent Res* 2005; 84 (11): 1021-5
16. Lynch CD, Ziada HM, Buckley LA, O'Sullivan VR, Aherne T, Aherne S. Prosthodontic rehabilitation of hypophosphatasia using dental implants: a review of the literature and two case reports. *J Oral Rehabil* 2009; 36 (6): 462-8
17. Luder HU. Malformations of the tooth root in humans. *Front Physiol* 2015; 6: article 307.
18. Di Matteo R, Liuzza F, Manicone PF, Raffaelli L, Berardi D, Perfetti G, et al. Bone and maxillofacial abnormalities in thalassemia: a review of the literature. *J Biol Regul Homeost Agents* 2008; 22 (4): 211-6