



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**OSTEOPETROSIS. REVISIÓN DE LA LITERATURA
Y PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A :

LETICIA ROJAS GUZMÁN

DIRECTORA: MTRA. BEATRIZ CATALINA ALDAPE BARRIOS

MÉXICO, D. F.

2007



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, dedico este trabajo a las cuatro personas más importantes de mi vida. Mis dos pilares, mis **papás**, las personas que más me han apoyado no solo en la carrera, también en cada decisión que he tomado en mi vida, porque sin ustedes esto no hubiera sido posible, por su paciencia, su esfuerzo, su amor, su tiempo y por creer en mí. Mis hermanos Rosi y Mario, por aguantarme todo, por estar siempre con una sonrisa y una palabra de aliento, por estar ahí cuando los necesito. Los amo.
- ❖ A mi tercer hermano Alf, por estar siempre con nosotros, por su apoyo y ayuda en todo momento, por el cariño que ha demostrado tenernos y que es igualmente correspondido.
- ❖ A mi familia, mis tíos y mis primos, por estar ahí cuando más los he necesitado, por su cariño sincero, por todo su apoyo y ayuda. Los quiero mucho a todos. Son parte fundamental de mi vida.
- ❖ A mi mejor amigo y compañero de toda la carrera, mi apoyo incondicional, Bruno, por soportarme en mis malos momentos y compartir los buenos, por entenderme y por haberme acompañado todos estos años no solo en la carrera, también en mi vida y haber hecho de ella toda una experiencia. Sin ti esto no hubiera sido lo mismo. Te amo.
- ❖ A mis compañeros y grandes amigos, César, Guillermo, Jasmín, Rosa y Samantha por haber hecho de la carrera toda una aventura, por su apoyo y ayuda incondicional y por todos los momentos felices que me regalaron. Espero haberles correspondido. Los quiero mucho.
- ❖ A la familia Lemus Leal por su cariño, aliento y momentos compartidos, por estar a mi lado, por haberme tratado como un miembro más de su hermosa familia. Son y serán parte importante en mi vida.
- ❖ Y muy especialmente a Leonardo Rojas Díaz, por haberme dado el mejor ejemplo, por su tiempo, ayuda y enseñanzas. Te amo, te admiro y te extraño mucho.

Un agradecimiento por las facilidades otorgadas para la realización de la tesina:

Dr. John W. Hellstein, Clinical Professor
The University of Iowa College of Dentistry
Department of Oral Pathology, Radiology and Medicine

Education:

B.A., University of Missouri-Kansas City, 1977

D.D.S., University of Missouri-Kansas City, 1982

Certificate, general practice residency, U.S. Army Medical Department, Fort Riley, Kansas, 1983

M.S., stomatology, University of Iowa, 1991

Certificate, oral pathology, University of Iowa, 1991

Fellow, American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology, 1991

Boards:

Diplomate, American Board of Oral and Maxillofacial Pathology, 1993

Brief Professional Resume:

After serving 20 years in the army, Dr. Hellstein joined the faculty of the College of Dentistry in 2002. He is director of the Surgical Oral Pathology Laboratory and has a special interest in bisphosphonate (Bis-phosphy jaw) osteonecrosis of the jaw. Dr. Hellstein is a member of the ADA Expert Panel for that malady.

National or International Professional Appointments or Activities: Dr. Hellstein is a member of the American Dental Association, the American Dental Education Association, and he is a Fellow of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. He is a committee member of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology's Education Examination Committee.

- A mis profesores, quienes me otorgaron sus conocimientos y ayudaron en todo momento, y muy especialmente la MTRA Beatriz C. Aldape Barrios, por su tiempo, apoyo y conocimientos y al MTRO Víctor Moreno Maldonado, los mejores maestros que alguien puede tener. Mi admiración, respeto y cariño sincero.
- A la MVZ Rocío Rojas Guzmán por su valiosa e incondicional ayuda durante la redacción de esta tesina.

INDICE

	Página
INTRODUCCIÓN.....	7
ANTECEDENTES.....	10
OSTEOCLASTOS Y LA RESORCIÓN ÓSEA.....	13
DEFINICIÓN.....	19
SINONIMIA.....	20
CLASIFICACIÓN.....	20
Osteopetrosis Autosómica Recesiva Maligna.....	21
Osteopetrosis con acidosis tubular renal y calcificaciones cerebrales.....	23
Osteopetrosis intermedia autosómica recesiva.....	24
Osteopetrosis autosómica dominante.....	26
Osteopetrosis severa con pocos osteoclastos.....	28
Osteopetrosis infantil transitoria.....	29
CONDICIONES DE OSTEOPETROSIS HUMANA CON CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ADICIONALES SIN RELACIÓN A UNA RESORCIÓN ÓSEA DAÑADA	29
Osteopetrosis con anormalidades renales	29
Osteopetrosis con displasia ectodérmica anhidrótica, Inmunodeficiencia y linfedema.....	30
Osteopetrosis con tromboastenia de Glanzmann.....	31
Otros tipos.....	31
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	32
MANIFESTACIONES BUCALES.....	36
Osteopetrosis periapical focal.....	40
CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS.....	41
GENÉTICA DE LA OSTEOPETROSIS.....	43
HISTOPATOLOGÍA.....	48
DATOS DE LABORATORIO.....	48

DIAGNÓSTICO.....	49
TRATAMIENTO.....	49
PRONOSTICO.....	50
INCIDENCIA.....	50
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	50
Osteomalacia.....	50
Enfermedad de Paget.....	52
Hiperparatiroidismo.....	55
Acromegalia.....	56
Displasia craneomatafisal.....	59
Displasia craneometadiafisal tipo hueso Wormiano.....	62
Disosteoescrosis.....	63
Osteopatía estriada con esclerosis craneal.....	65
Displasia cementaria florida.....	67
CASO CLÍNICO.....	70
Imagen clínica.....	70
Imagen radiográfica.....	71
DISCUSIÓN... ..	74
CONCLUSIONES.....	76
GLOSARIO.....	78
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	88
REFERENCIAS DE IMÁGENES.....	89

INTRODUCCIÓN

La osteopetrosis, que debido a la imagen radiográfica también conocida como enfermedad del hueso de mármol y enfermedad de Albers-Schönberg entre muchos otros nombres es un trastorno hereditario, raro, que fue descrito por primera vez por el radiólogo alemán Heinrich Ernst Albers-Schönberg en 1904 reportando a un paciente masculino con múltiples fracturas y que se caracteriza por una esclerosis generalizada del esqueleto, por lo que los huesos se hacen más densos y a la vez más frágiles y propensos a fracturas múltiples. La osteopetrosis se considera una enfermedad rara, ya que no se presenta con mucha frecuencia.

La osteopetrosis es una enfermedad caracterizada en cada una de sus formas por un funcionamiento defectuoso de los osteoclastos, las células responsables de la resorción ósea, existe una formación normal de hueso pero no una adecuada resorción lo que provoca el aumento en la densidad ósea.

A lo largo del tiempo se han publicado diversas formas de clasificar la osteopetrosis, en las cuales se han mencionado diferentes subtipos de esta enfermedad, la osteopetrosis maligna infantil y la osteopetrosis del adulto son las más mencionadas por diversos autores, cada una con características clínicas y radiográficas claramente definidas.

La osteopetrosis autosómica dominante, llamada también benigna o del adulto, es la más común y generalmente es diagnosticada por un examen radiológico realizado con algún otro fin, ya que en muchas ocasiones se presenta de forma asintomática; el pronóstico de esos pacientes suele ser bueno. En contraste, la osteopetrosis autosómica recesiva, maligna o infantil

manifiesta a temprana edad y los pacientes suelen morir a los pocos años de vida por las complicaciones de esta enfermedad.

Se han hecho estudios para establecer la causa de la aparición de esta condición, encontrando mutaciones en diversos genes, los cuales son los responsables de las manifestaciones en los distintos tipos de la enfermedad. Las mutaciones se han encontrado en 11q12-13, [16p13](#) y [11q13.4](#).

Se conocen diferentes características clínicas de la osteopetrosis como fracturas frecuentes, estatura baja, anemia, problemas visuales y auditivos debidos a la compresión de los nervios por el exceso de mineralización ósea, entre muchas otras.

Dentro de las manifestaciones bucales, se encuentra una esclerosis de los maxilares, los cuales son propensos a fracturas, erupción dental retardada o falta de erupción, hipoplasia del esmalte, propensión a caries, diastemas y osteopetrosis periapical focal entre otras, es muy importante conocer estas características, ya que representan una problema en ciertas actividades odontológicas, como extracciones dentales, que pueden verse gravemente complicadas.

Se sabe que debido a las características óseas una complicación frecuente en la osteopetrosis es la osteomielitis, que muchas veces, si no es tratada adecuadamente puede ser muy peligrosa para el paciente, y que además en ocasiones la presencia de esta enfermedad, permite el hallazgo de osteopetrosis en pacientes asintomáticos.

Al examen radiográfico se muestra una imagen clásica en cuerpos costales denominada espina de "Rugger-Jersey", y una imagen descrita

como “hueso en hueso” en otros huesos del esqueleto además de la esclerosis ósea generalizada. La presencia de estas imágenes, además del examen clínico del paciente y familiares, permiten establecer el diagnóstico de osteopetrosis, pudiéndolo diferenciar de otros padecimientos como enfermedad de Paget, acromegalia, osteomalacia, entre otros.

Como tratamiento de esta enfermedad se ha utilizado trasplante de médula ósea, logrando resultados satisfactorios solo en algunos casos, se ha usado también dietas bajas en calcio, logrando cierta mejoría en los pacientes.

ANTECEDENTES

La osteopetrosis humana o enfermedad de Albers-Schönberg fue publicada en 1904 por el radiólogo alemán Heinrich Albers-Schönberg que le diera su nombre, quién describió a un hombre de 26 años con esclerosis generalizada del esqueleto con múltiples fracturas quien fallece a los 49 años por cuadro anémico. ^(1,2)



Fig.1 Heinrich Ernst Albers-Schönberg⁽¹⁾

En 1907 Albers-Schönberg, menciona la consanguinidad como un factor importante y que los matrimonios entre familiares son mencionados en varios reportes de casos.

Laurell y Wallgren en 1920 se impresionaron por las fracturas múltiples que presentan los pacientes, por lo que sugirieron el nombre de osteopetrosis ***fragilis generalisata***. ⁽³⁾

En 1921, una investigación de la literatura alemana descubrió otros 6 casos, y sus apariencias radiográficas fueron designadas como *marmóleas* (huesos de mármol). ⁽³⁾

Lorey y Reye reportaron en 1923 el caso de un niño quien murió a los seis años y medio; quien había sufrido necrosis en la mandíbula durante un año y dos meses antes de su muerte necrosis de la maxila se había ya establecido. Su hermana también padecía la enfermedad de hueso de mármol, la cual sufrió una infección similar. ⁽³⁾

La naturaleza petrificada de los huesos sugirió a Karshner en 1926 el nombre de osteopetrosis. (huesos pétreo-rocosos), ya que describía la alteración patológica primaria denominada, petrificación. ⁽³⁾

Pirie en 1930 menciona por primera vez el término de enfermedad marmórea. Pines en 1946 dijo que aproximadamente 148 casos habían sido reportados hasta ese tiempo y escribió un documento mencionando que las esclerosis óseas son causadas por envenenamiento por flúor, fósforo (Gerstel, 1936) y estroncio y que deben de ser diferenciados. ⁽¹⁾

Drukker en 1939 encontró en 121 casos una incidencia familiar en un 40% de los casos. ⁽³⁾

Bloom, en 1943 describió un caso de una mujer de 25 años de edad con supuración de un seno en el área infraorbital, la cual comenzó después de la extracción de los dientes maxilares derechos. Lewis, en 1949 reportó un caso de un niño de 9 años que fue referido al hospital por una osteomielitis de la mandíbula. Los rayos X revelaron huesos de mármol, el paciente tenía un conteo de eritrocitos de 3, 250, 000, lo que fue el hallazgo mas importante; se le realizó una secuestrectomía encontrando al hueso frágil y fácilmente fracturable.

El nombre de enfermedad del hueso de mármol / osteopetrosis fue introducido debido a la apariencia densa como roca del hueso (Worth HM,

1963). Se han sido descritas cuatro tipos de osteopetrosis (Bollerslev y Andersen 1988, Frattini 2000; Kornak 2001; Van Hul 2002) ⁽²⁾

En 1984 esta entidad fue considerada como una rara enfermedad metabólica y hereditaria, que se caracteriza por un aumento de la densidad ósea y que se presenta en varias formas tanto en humanos como en animales. Sin embargo, más recientemente se cree que la osteopetrosis o enfermedad de Albers-Schönberg, pertenece a un grupo heterogéneo de enfermedades óseas metabólicas, que presenta un incremento generalizado de la masa esquelética, es decir densidad ósea anormal, como consecuencia de una resorción ósea reducida y de alteración en el desarrollo y/o función de los osteoclastos. ⁽⁴⁾

OSTEOCLASTOS Y LA RESORCIÓN ÓSEA

Los osteoclastos son células multinucleadas grandes que aparecen en los sitios donde ocurre resorción ósea. Están apoyando directamente sobre la superficie ósea en proceso de resorción. Como consecuencia de su actividad, en el hueso justo por debajo del osteoclasto se forma una excavación poco profunda llamada **bahía o laguna de resorción (laguna de Howship)**.⁽⁵⁾

La porción de la célula en contacto directo con el hueso puede dividirse en dos partes, una región central que contiene muchos pliegues de la membrana plasmática a manera de vellosidades y que recibe el nombre de **borde desflechado, borde festoneado o borde en cepillo**, y un perímetro de citoplasma anular, **la zona clara**, que delimita más o menos la superficie ósea en resorción. La zona clara contiene abundantes micro filamentos, pero esencialmente carece de organelas.⁽⁵⁾

En el citoplasma, muy cerca del borde festoneado, hay una gran cantidad de mitocondrias y lisosomas. Los núcleos están típicamente en la parte de la célula más alejada de la superficie ósea. En esta misma región se ven perfiles de retículo endoplásmico rugoso y muchas vesículas.⁽⁵⁾

Algunas de las vesículas del osteoclasto, si no casi todas ellas, son lisosomas que surgen del aparato de Golgi. Su contenido se libera en el espacio extracelular a la altura de las hendiduras que hay entre los repliegues citoplasmáticos del borde festoneado. Una vez liberadas, estas enzimas hidrolíticas, entre las que se encuentra la colagenasa, digieren los componentes orgánicos de la matriz ósea. No obstante, antes de que pueda producirse la digestión, la matriz ósea tiene que ser descalcificada. La disolución de las sales de calcio es producto de la secreción de ácidos orgánicos por las membranas del borde festoneado. Además el pH bajo

favorece la acción de las hidrolasas ácidas .De acuerdo con esto, en el espacio extracelular entre el hueso y el osteoclasto se crea un ambiente local ácido. La zona clara adyacente al borde festoneado parece formar un compartimiento sellado frente al hueso en el cual se produce la descalcificación y la degradación focales de la matriz ósea. ⁽⁵⁾

A la altura del borde festoneado también hay abundantes fositas y vesículas cubiertas, lo cual indica actividad endocítica. Un aumento en la concentración de paratohormona promueve la resorción ósea y ejerce un efecto demostrable sobre la actividad osteoclástica. La calcitonina secretada por las células parafoliculares de la glándula tiroides tiene un efecto opuesto compensador y reduce la actividad de los osteoclastos. ⁽⁵⁾

Los osteoclastos derivan de células progenitoras hematopoyéticas mononucleares, a saber: CFU-M, una célula que da origen a linajes de granulocitos neutrófilos y de monolitos. Se cree que los osteoclastos se originan por fusión de células CFU-GM o células CFU-M. Tanto en su origen como en su función, los osteoclastos están íntimamente relacionados con los macrófagos. ⁽⁵⁾

Los osteoclastos son células multinucleadas, de citoplasma acidófilo y ricas en anhidrasa carbónica y fosfatasa ácida resistente al tartrato (**TRAP**). Son de mayor tamaño que los osteoblastos y se disponen sobre las superficies óseas de manera aislada o en grupos poco numerosos. Al igual que los osteoblastos son células polarizadas en la que los núcleos se sitúan en el extremo que se halla más alejado de la superficie ósea sobre la que asientan. Derivan de la célula madre hematopoyética a través de células formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos (CFU-GM). La proliferación de estas células es activada por el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF). El reclutamiento de los preosteoclastos a partir de las CFU-MG parece ser promovido por la IL-1, IL6 e IL-11. Los

preosteoclastos son células dotadas de un solo núcleo que se adhieren a las superficies óseas y al fusionarse entre sí dan lugar a los osteoclastos. Los preosteoclastos expresan en su membrana moléculas de adhesión pertenecientes a la familia de las caderinas que parecen intervenir en la fusión de estas células. ⁽⁶⁾

Los preosteoclastos de la médula ósea pueden dar lugar por fusión a los osteoclastos que remodelan el hueso esponjoso o pasar a la circulación. Para que estas células mononucleares circulantes puedan regresar por diapédesis al microambiente óseo deben adherirse a las células endoteliales. Se piensa que esta adhesión es posible porque los osteoclastos y sus precursores expresan en su membrana una proteína denominada anexina II. Dado que en el hueso cortical no existe médula ósea es probable que los osteoclastos que intervienen en su remodelación procedan de precursores circulantes que hayan emigrado del interior de los capilares sanguíneos de los conductos de Havers. La adhesión de los precursores de los osteoclastos a la matriz ósea tiene lugar en aquellos puntos donde ésta queda expuesta porque se separan entre sí las células de revestimiento al modificarse la conformación de su citoesqueleto. Las células de revestimiento son de origen osteoblástico y poseen receptores para la PTH por lo que se ha sugerido que esta hormona podría desencadenar el proceso. La adhesión de las células de estirpe osteoclástica a la matriz es posible porque expresan en su membrana moléculas de adhesión de la familia de las integrinas. La integrina $\alpha 2\beta 1$ interacciona con el colágeno y la integrina $\alpha v\beta 3$ con la vitronectina, osteopontina y sialoproteína ósea. ⁽⁶⁾

El estudio ultraestructural de los osteoclastos revela que sus organelas se concentran en el citoplasma peri nuclear donde los complejos de Golgi son abundantes. En el resto del citoplasma se observan abundantes mitocondrias y estructuras vesiculares de diversas densidades y tamaños. Es probable que algunas de estas estructuras vesiculares correspondan a

lisosomas ricos en TRAP y colagenasas. Las cisternas del retículo endoplásmico rugoso no son muy numerosas ni muy extensas. Es característico de estas células que la zona de su membrana que entra en relación con la matriz ósea se halle fruncida. Entre los plegamientos de la membrana y la matriz ósea existe un estrecho espacio poco denso a los electrones. A ambos lados de la zona de plegamiento la membrana se aplanan y se adhiere más íntimamente a la matriz. Así, el espacio comprendido entre la membrana fruncida y la matriz ósea queda convertido en un microambiente que se halla aislado del intersticio medular. El segmento de citoplasma adyacente a esta zona aplanada se halla libre de organelas por lo que se denomina zona clara. Esta zona contiene abundantes microfilamentos de actina que probablemente se relacionan con la capacidad de traslación de la célula. De hecho los osteoclastos a medida que reabsorben el hueso realizan un movimiento de vaivén. El territorio sobre el que se desplaza un osteoclasto durante el proceso de reabsorción es varias veces superior al de la superficie de la célula y se denomina dominio osteoclástico. La TRAP es capaz de desfosforilar la osteopontina y la sialoproteína ósea por lo que podría facilitar los movimientos de la célula al separarla de estas proteínas de la matriz. ⁽⁶⁾

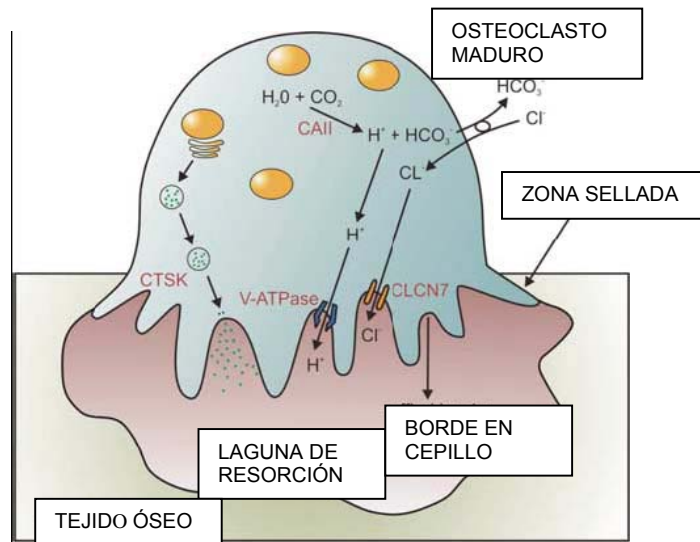


Fig.2: mecanismos implicados en la resorción ósea por parte de los osteoclastos. (11)

Los osteoclastos reabsorben el hueso en dos fases. Primero solubilizan el mineral y luego digieren la matriz orgánica. El mineral se solubiliza acidificando el microambiente creado entre la matriz ósea y la membrana fruncida del osteoclasto. La acidificación (pH=4) se logra bombeando hacia el hueso los iones H^+ . En el citoplasma de los osteoclastos la anhidrasa carbónica cataliza la reacción entre el CO_2 y el H_2O dando lugar a CO_3H_2 que se disocia en CO_3H^- y H^+ . El H^+ es bombeado activamente hacia la matriz ósea a través de la membrana plegada mediante una bomba de protones dotada de una ATPasa específica. El CO_3H^- es expulsado fuera de la célula a través de la superficie opuesta donde es intercambiado activamente por Cl^- . El Cl^- no se acumula en el interior del osteoclasto puesto que es expulsado hacia la matriz ósea a través de canales específicos situados en la membrana plegada. Una vez eliminado el mineral la matriz orgánica es digerida por colagenasas ácidas y otras

enzimas proteolíticas de origen lisosómico. Cuando se ha completado el proceso de reabsorción los osteoclastos mueren por apoptosis. Los núcleos se hacen más pequeños e hipercromáticos y se fragmentan hasta desaparecer y el citoplasma aumenta su acidofilia y se retrae. Estos restos celulares serán fagocitados por células macrofágicas. *In vitro* la apoptosis de los osteoclastos es promovida por factor de crecimiento tumoral beta (TGF- β).⁽⁶⁾

Se ha observado que ratones con alteraciones en los oncogenes c-src y c-fos desarrollan osteopetrosis por lo que estos genes parecen implicados en los mecanismos de control de la reabsorción. La calcitonina es capaz de inhibir funcionalmente a los osteoclastos a través de receptores específicos pero el papel de esta hormona en condiciones normales parece poco importante. Los osteoclastos carecen de receptores para la PTH. La actividad de reabsorción de los osteoclastos y la osteoclastogénesis parecen ser activadas por la IL-6 e IL-11 producidas por células de estirpe osteoblástica. La producción de IL-6 e IL-11 sería a su vez estimulada por hormonas (PTH, 1-25 dihidroxivitamina D3) y por factores locales (IL-1, factor de necrosis tumoral). Este modelo ofrece amplias posibilidades tanto para la regulación sistémica de la actividad reabsortiva como para la regulación local del acoplamiento entre reabsorción y formación ósea. Además de los descritos, existen otros mecanismos de regulación local de la actividad funcional de los osteoclastos. Así, el calcio liberado durante la reabsorción puede penetrar en el interior del osteoclasto a través de canales de Ca⁺⁺ situados en la membrana plegada e inhibir la actividad reabsortiva de estas células. Los factores de crecimiento de origen osteoblástico enterrados en la matriz y liberados durante la reabsorción parecen ser también importantes para el mantenimiento de la actividad funcional de los osteoclastos.⁽⁶⁾

DEFINICION

La osteopetrosis es un trastorno hereditario generalizado en el cual los huesos se hacen más densos de lo normal, se presenta de forma simétrica y presenta anomalías de la resorción ósea remodeladora. ⁽⁷⁾

Muchos trastornos hormonales, metabólicos, dietéticos o hereditarios pueden producir osteopetrosis. La etiología precisa de la enfermedad no se conoce aunque ha sido asociada con tres genes en los humanos (Van Hul 2002) se cree que la formación del hueso es normal y que la resorción ósea es reducida resultando en la presencia de tejido calcificado excesivo, la resorción anormal resulta en el patrón estructural normal del hueso siendo alterado las cortezas que son engrosadas y hay aumento de hueso trabecular individual, los espacios medulares se van cerrando lentamente afectando al tejido hematopoyético con la consecuencia de una anemia secundaria severa. ^(2,7)

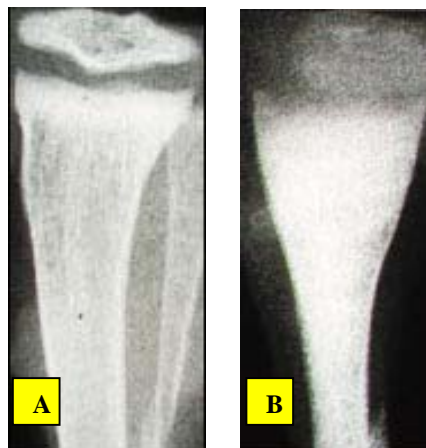


Fig.3 Comparación de un hueso normal (A) y uno con osteopetrosis (B) ^(III)

SINONIMIA

Muchos nombres han sido usados para describir el desorden hereditario óseo de osteopetrosis.

Por sus características sintomáticas la osteopetrosis también ha recibido las denominaciones de enfermedad de Albers-Schönberg, osteosclerosis congénita generalizada, huesos de marfil, huesos de mármol, enfermedad marmórea de los huesos, osteopatía hiperostótica esclerotizante, osteosis ebúrnea, huesos de yeso, osteosclerosis eburnizante eritémica. Estas denominaciones señalan la densidad y dureza del esqueleto y *osteoesclerosis fragilis generalisata* que hace referencia también a las consecuencias de estas alteraciones. ^(1, 2, 3)

CLASIFICACIÓN

Los diversos tipos se clasifican en base a su tipo de herencia, de la edad de inicio, de la severidad y de características clínicas secundarias. ⁽⁸⁾

Diversos autores han clasificado la osteopetrosis en diferente número de subtipos, algunos autores la clasifican solamente en osteopetrosis autosómica recesiva infantil y osteopetrosis autosómica dominante, Otros autores nos mencionan tres tipos; osteopetrosis maligna, osteopetrosis benigna y osteopetrosis intermedia. ⁽⁹⁾

También se ha dado una clasificación en donde se han descrito cuatro tipos de osteopetrosis; (Bollerslev y Andersen, 1988; Frattini, 2000; Kornak , 2001; Van Hul , 2002): ⁽²⁾

- Tipo maligno o infantil severo que es asociado con mutaciones en los genes TCIRG y el C1CN7.
- Osteopetrosis con acidosis tubular renal y calcificaciones cerebrales que se asocia a una deficiencia de la anhidrasa carbónica II (CA II)
- Tipo benigno del que el gen causante todavía necesita identificarse en la región del cromosoma 11q12-13
- Tipo intermedio

En estas formas, todos los síntomas clínicos son causados por o son secundarios al defecto en la resorción del hueso y el aumento consiguiente en masa del hueso. Además, se han descrito algunas familias y casos aislados en quienes la osteopetrosis ocurre en asociación con los síntomas clínicos sin relación al defecto de la resorción ósea. Los estudios genéticos contribuyeron a la comprensión de los mecanismos de la resorción osteoclástica del hueso por la identificación de un número de genes que alojaban la enfermedad que causaba mutaciones en varios tipos de osteopetrosis.⁽²⁾

Osteopetrosis autosómica recesiva maligna

También conocido como osteopetrosis infantil, es una forma poco frecuente pero severa de osteopetrosis con una incidencia media de 1:200,000 a 1:300,000. La incidencia más alta de 3.4:100,000 se encuentra en Costa Rica. En la literatura, se han reportado casos individuales así como familias con varios integrantes afectados. La condición es la más

comúnmente diagnosticada tan pronto después del nacimiento o dentro de los primeros años de vida con los síntomas severos de remodelación de hueso anormal, hematopoyesis deficiente, y la debilitación neurológica debido al estrechamiento del agujero, dando por resultado una reducción marcada de la esperanza de vida. Setenta y cinco por ciento de pacientes, cuando no son tratados, mueren alrededor de los 4 años de edad como consecuencia de infecciones recurrentes tales como osteomielitis y pancitopenia.⁽⁸⁾

La imagen radiológica muestra esclerosis difusa de la espina y de los huesos largos. Se observa ensanchamiento de la metáfisis de los huesos largos y una típica apariencia “hueso-en-hueso” en las falanges, los huesos largos, y los huesos pélvicos.⁽⁸⁾

El hueso esclerótico es muy frágil y propenso a fracturas. El engrosamiento óseo puede causar compresión del nervio facial, dando por resultado la debilitación visual y atrofia óptica, pérdida de oído, parálisis facial, y dificultades con la deglución y la alimentación.⁽⁸⁾

Sin embargo, aparte de los problemas visuales, estas manifestaciones clínicas son generalmente relativamente leves y menos obvias. Una gran cantidad de otras características clínicas ocurren en severidad variable, incluyendo la anemia causada por falla de la médula, nistagmus, palidez, hepatosplenomegalia, osteomielitis, hipertelorismo, retraso psicomotor, y congestión nasal. Las características menos comunes son macrocefalia, alteración en el crecimiento, hiperplasia gingival, y estrabismo.⁽⁸⁾



Fig.4. Imagen radiográfica de pacientes con osteopetrosis autosómica recesiva. Se observa esclerosis de la base del cráneo, cavidades obliteradas de la tibia (flechas), y apariencia de endo hueso (puntas de flecha).^(IV)

Osteopetrosis con acidosis tubular renal y calcificaciones cerebrales

Han sido reportadas algunas condiciones de osteopetrosis, en las cuales las características óseas adicionales no tienen relación con que ocurra un incremento de la masa ósea. Esta es asociada con acidosis tubular renal (MIM 259730, también conocida como Síndrome Guibaud-Vainsel o enfermedad del cerebro de mármol).⁽⁸⁾

Han sido descritas en la literatura más de cien familias con este tipo de osteopetrosis, y la mayoría de ellos son originarios de la región del mediterráneo y del medio oeste. El incremento de la densidad ósea empieza durante la niñez, pero esto no lleva a un daño severo en la médula ósea.⁽⁸⁾

Es un tipo autosómico recesivo de esta enfermedad que se manifiesta en la niñez temprana con fracturas, calcificaciones cerebrales, maloclusión dental, estatura corta y en la mayoría de los casos retraso mental. Los

hallazgos radiológicos son muy similares a los vistos en otros tipos de osteopetrosis. Las mutaciones en el gen *CAII*, producen protones necesarios para el ambiente ácido en la laguna de resorción de los osteoclastos, y se ha visto que es el responsable de esta forma de osteopetrosis. Todos los pacientes deficientes en *CAII* tienen mutaciones en la secuencia del código o en el sitio de empalme del gen *CAII*. Sin embargo es observada una heterogeneidad clínica considerable y por lo tanto es difícil de hacer una clara correlación genotipo-fenotipo. Esta familia es sobresaliente por que dos desordenes genéticos autosómicos recesivos separados cada uno, afectan una diferente subunidad de la V-ATPasa creando una copia de la deficiencia de *CAII*. Una mutación homocigota en el gen *TCIRG1* es el responsable de la osteopetrosis, mientras que la acidosis tubular renal es asociada con una mutación homocigota en el gen *ATP6V1B1*, codificando la isoforma específica del riñón de la subunidad B1 de la ATP-asa. Esto nos da una explicación genética diferente para la presencia de la osteopetrosis y la acidosis tubular renal. ^(2, 8)

Osteopetrosis autosómica recesiva intermedia

En 1923, se describió a una mujer de 43 años con a una forma menos severa de osteopetrosis autosómica recesiva con fracturas múltiples, parálisis facial unilateral, implicación dental, y anemia leve. Los pacientes presentan características radiológicas típicas de osteopetrosis con un aumento generalizado en densidad del hueso, apariencia de “hueso-en-hueso”, y engrosamiento y esclerosis de la calvaria; sin embargo, menos severo que lo observado en pacientes con osteopetrosis recesiva autosómica maligna. Las fracturas recurrentes también fueron observadas en la mayoría de los casos.

Clínicamente, osteomielitis, las anomalías dentales y la estatura corta son características importantes en este tipo de osteopetrosis, pero en un número significativo de pacientes están también presentes la anemia leve a moderada, hematopoyesis extramedular, prognatismo de la mandíbula, proptosis del globo ocular, y la sordera. ⁽⁸⁾

La osteopetrosis autosómica recesiva intermedia se distingue clínicamente de la osteopetrosis autosómica recesiva maligna porque el resultado es menos severo y la esperanza de vida es mucho más alta. ⁽⁸⁾



Fig.5.Imagen radiográfica de pacientes con osteopetrosis recesiva intermedia. Se observa una densidad ósea alta, esclerosis de las vértebras, falanges, (flechas), apariencia hueso en hueso (flechas dobles), y leve esclerosis del cráneo ^(IV)

Osteopetrosis autosómica dominante

Las formas autosómicas dominantes de osteopetrosis tienen una manifestación clínica tardía y presentan principalmente síntomas leves y un pronóstico benigno. Los pacientes son a menudo asintomáticos, y el diagnóstico es hecho con frecuencia por un examen radiográfico realizado con algún otro propósito. ⁽⁸⁾

La frecuencia de osteopetrosis autosómica dominante se ha estimado en 1:100,000 a 1:500,000, pero un estudio epidemiológico extenso y detallado realizado en Dinamarca reveló una frecuencia de >1: 20.000. La osteopetrosis autosómica dominante se caracteriza radiográficamente por una osteosclerosis difusa, generalizada, más pronunciada en la bóveda craneal. Este tipo no se asocia con un incremento al número de fracturas y es reportado que es de penetración completa. Se identificó un receptor lipoproteínico de baja densidad-relacionado a la proteína 5 gen (LRP5), que fue encontrado mutado en 2 familias danesas con osteopetrosis autosómica dominante tipo I. LRP5 es un importante mediador en la formación del hueso osteoclástico. Mutaciones en LRP5 han sido asociadas con desordenes con alta densidad ósea. El hallazgo molecular en osteopetrosis autosómica dominante tipo I de una mutación de LRP5 se ve en la activación Wnt lo que sugiere un incremento en la formación ósea más que una disminución en la resorción ósea. ⁽⁸⁾

Los pacientes con osteopetrosis autosómica dominante tienen una osteoesclerosis generalizada predominante en los extremos de los discos vertebrales (espina Rugger-Jersey), en las crestas iliacas (aparición “hueso-en-hueso”) y base del cráneo. Las características clínicas principales son osteomielitis, anemia con hematopoyesis extramedular, además de involucrar el nervio craneal. En contraste a osteopetrosis autosómica dominante tipo I,

este tipo de osteopetrosis autosómica dominante mostró un aumento en el número de fracturas y una penetración incompleta. (entre 75% y 90%). Aunque la osteopetrosis autosómica dominante tipo I fue aceptada en un principio como una forma de osteopetrosis, las familias con osteopetrosis autosómica dominante tipo II que han sido descritas muestran una gran variedad de fenotipos desde una condición asintomática en pacientes adultos hasta niños severamente afectados. Casi todos los casos con osteopetrosis autosómica dominante tipo II han sido asociados con mutaciones homocigotas en el gen CLcn7 el cual en la mayoría actúa en una forma negativa dominante. En unos casos de osteopetrosis autosómica dominante tipo II no hay mutaciones en la región del gen CLcn7. ⁽⁸⁾

En tanto que en la osteopetrosis autosómica dominante tipo I y tipo II el esqueleto axial y el cráneo son principalmente afectados, ha sido descrita otra variante de osteopetrosis autosómica dominante, la osteopetrosis autosómica dominante tipo III o “osteopetrosis centrífuga” en una familia vietnamita. Este subtipo es caracterizado por una esclerosis principalmente en el esqueleto apendicular y distal y en el cráneo, con menor grado el esqueleto axial, no hay datos ni análisis moleculares que hayan sido reportados en este tipo de osteopetrosis autosómica dominante. ⁽⁸⁾



Fig.6. Imagen radiográfica de pacientes con osteopetrosis autosómica dominante tipo II, en donde se observa Osteosclerosis, especialmente en las placas de extremo vertebrales (puntas de flecha), las crestas ilíacas (flecha), y la base del cráneo. ^(IV)

Además de estos subtipos de osteopetrosis que se han mencionado se han descrito algunos otros; los cuales se mencionan a continuación.

Osteopetrosis severa con pocos osteoclastos

A la fecha todos los genes identificados que causan osteopetrosis están involucrados en la función de los osteoclastos, esos tipos de osteopetrosis son caracterizados por numerosos osteoclastos pero disfuncionales, sin embargo, unos pocos casos osteopetróticos han sido reportados con una clara reducción en el número de osteoclastos sugiriendo otra variante de osteopetrosis (OMIM 259720). Flanagan, (2002) describió a dos niños sin relación alguna diagnosticados como osteopetrosis severa en los cuales los osteoclastos no fueron identificados en biopsias de médula ósea. Estudios *in vitro* mostraron que RANKL y CSF1 ayudan en el desarrollo osteoclástico de esos niños. Esto sugiere que la producción

deficiente de cualquiera de estos factores de crecimiento no es responsable para la enfermedad. ⁽⁸⁾

Osteopetrosis infantil transitoria

Las anomalías radiográficas de un niño con osteopetrosis asintomática provenientes de una biopsia se han resuelto espontáneamente para la edad de 28 meses. Las características únicas de este caso incluyen la pérdida de hallazgos físicos característicos, la presencia de hematopoyesis normal, la apariencia de osteoclastos normales en biopsia ósea y la resolución espontánea de las anomalías radiográficas un poco después del nacimiento; lo que diferenció esta osteopetrosis transitoria de una forma maligna. ⁽⁸⁾

CONDICIONES DE OSTEOPETROSIS HUMANA CON CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ADICIONALES SIN RELACIÓN A UNA RESORCIÓN ÓSEA DAÑADA.

Osteopetrosis con anomalías renales

En las formas severas de osteopetrosis son comunes las manifestaciones neurológicas, en la mayoría de los casos causadas por una compresión mecánica de los nervios craneales. Ha habido casos reportados de una asociación poco común de osteopetrosis con distrofia neuroaxonal infantil (MIM 600329). Además a una incrementada densidad ósea, se observa una acumulación de esferoides neuroaxonales en partes del sistema nervioso central. En todos los pacientes ha ocurrido una muerte temprana.

Se sugieren varias explicaciones para la poco común combinación de estos dos desordenes autosómicos recesivos. ⁽⁸⁾

La osteopetrosis severa en dos hermanos afectados de padres consanguíneos fue diagnosticada *in útero* basándose en la presencia del incremento de la densidad ósea, fracturas e hidrocefalia. Fueron observadas pérdida neuronal en la corteza, gliosis intensa, y numerosas inflamaciones axonales y esto sugirió que estas alteraciones cerebrales son el resultado de un paro en el desarrollo normal probablemente relacionado a isquemia. El estudio histológico del hueso también mostró ausencia de osteoclastos en un niño y una severa reducción en el número de osteoclastos en los otros niños. No se ha identificado la causa molecular de esta condición. ⁽⁸⁾

Osteopetrosis con displasia ectodérmica anhidrótica, inmunodeficiencia y linfodema.

El Síndrome de la displasia ectodérmica anhidrótica (EDA) es caracterizado por un desarrollo anormal de estructuras derivadas del ectodermo como pelo, dientes, uñas, glándulas sudoríparas y puede estar asociada con inmunodeficiencia (EDA-ID). Solo se han reportado cinco hombres presentando EDA-ID y características adicionales. Ellos también tenían osteopetrosis con hematopoyesis extramedular y linfodema de los miembros (OL-EDA-ID, MIM 300301) y todos ellos murieron muy jóvenes de infecciones severas. ⁽⁸⁾

Osteopetrosis con tromboastenia de Glanzmann

Fue descrito un paciente con esta enfermedad diagnosticado con un desorden hemorrágico con una variante tipo tromboastenia de Glanzmann. Este hombre era el segundo hijo de padres consanguíneos y su hermano murió debido a pérdida de sangre y anemia. Se especula que estos pacientes pueden tener una mutación en integrina $\beta 3$ pero no se han realizado estudios genéticos.⁽⁸⁾

Otros tipos

Finalmente hay también algunos reportes de casos raros que describen la asociación de osteopetrosis con degeneración muscular, Síndrome Dandy-Walker, poiquiloderma y craneosinostosis. Se necesitan análisis genéticos de esos pacientes para revelar si es un nuevo fenotipo clínico o es una asociación al azar.⁽⁸⁾

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas más serias de la osteopetrosis son la falta de reabsorción del cartílago calcificado durante el crecimiento endocondral, la reducción del espacio medular para el desarrollo de células de las series roja y blanca, y el depósito y mineralización excesivos del hueso. Estos defectos dan lugar a pacientes con estatura corta, altamente susceptibles a infección y hemorragia y que generalmente no participan en actividades bruscas dada la alta frecuencia de fracturas óseas.⁽⁷⁾



Fig. 7 Paciente en el que se observa el crecimiento del cráneo y abombamiento frontal.^(V)

Los pacientes con la forma más grave de osteopetrosis tienen síntomas que empiezan en la infancia con dificultades respiratorias y auditivas debidas al aumento de tamaño de los huesos de la cara y de la mastoides. Estos síntomas siguen a defectos funcionales de los nervios oculares y el trigémino cuando resultan comprimidos por esclerosis de los agujeros de la base del cráneo finalmente los pacientes desarrollan un cráneo más grande con abombamiento frontal prominente. Los huesos largos están acortados, son frágiles y presentan sustitución de la medula por hueso

denso. Esto conduce a disminución en el número de plaquetas, leucocitos y eritrocitos, lo cual produce una tendencia a hematomas espontáneos, infecciones múltiples y anemia. Los pacientes que padecen osteopetrosis grave mueren por las complicaciones de la depleción de la medula ósea antes de alcanzar los diez años de edad. Las manifestaciones clínicas de las dos formas de la enfermedad son diferentes y se pueden usar para distinguirlos.⁽⁷⁾

La osteopetrosis recesiva maligna es la forma más grave de la enfermedad y existe al nacimiento (tipo congénito o neonatal), y algunos casos se han reconocido *in útero*, o que se desarrollaron al principio de la vida (tipo lactante o de la infancia). En general, entre más temprano aparezca la enfermedad es más grave y muchos pacientes afectados nacen muertos o mueren poco después del nacimiento. La mayor parte de los huesos del esqueleto se encuentran afectados por el proceso esclerótico difuso en ambas formas de la enfermedad. Sin embargo de las dos formas puede existir una afección grave y menos extensa. En la enfermedad recesiva maligna, la manifestación clínica más común es la atrofia óptica (en más del 75% de los casos), seguida por hepatoesplenomegalia, estatura corta, frontales prominentes, fracturas, pérdida del oído, parálisis facial y *genu valgum*. La muerte en estos pacientes por lo regular es resultado de anemia o de infección secundaria. No se conocen pacientes que presenten esta forma de osteopetrosis y que hayan sobrevivido más de veinte años.⁽¹⁰⁾



Fig.8. *genu valgum*^(VI)

La osteopetrosis dominante benigna es un tipo mucho menos grave de enfermedad que por lo general se desarrolla algo después en la vida. Se puede esperar que los pacientes sobrevivan hasta la ancianidad.⁽¹⁰⁾

La afección de los huesos, la extensión y la gravedad, son similares a los de la enfermedad recesiva maligna. Casi la mitad de los pacientes con la forma benigna están totalmente asintomáticos. La manifestación clínica más común son las fracturas, que a menudo son múltiples, seguidas por dolor óseo, paresia de nervios craneales, incluidos el óptico y el facial, y osteomielitis.⁽¹⁰⁾

El que estén afectados los nervios craneales en ambos tipos de la enfermedad es el resultado del estrechamiento de los agujeros craneales por el depósito óseo lo que dan como resultado el choque de los nervios.⁽¹⁰⁾

Algunos pacientes sufren algias torácicas y en las extremidades. Puede haber retraso en la menarquia y flujo menstrual escaso, probablemente por compresión de la hipófisis.⁽¹⁾



Fig.9.Huesos faciales más densos de lo normal, visión alterada y parálisis facial evidente.^(VII)

MANIFESTACIONES BUCALES

La osteopetrosis puede afectar



Fig.10. Paciente con osteopetrosis, la cual evitó la erupción dental (VIII)

Una trastornada vitalidad del hueso parece predisponer hacia el desarrollo de una infección tanto periodontal como periapical. ⁽¹⁾

Los maxilares se encuentran afectados de la misma manera que los otros huesos del cuerpo. Por lo regular no se hace una distinción clara según el tipo de enfermedad, ya sea benigna o maligna. Es posible la aparición de diastemas a consecuencia del aumento de tamaño de la mandíbula. ^(10, 11)

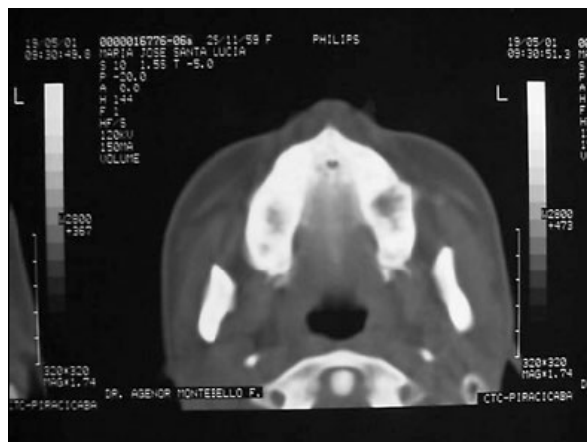


Fig.11.TAC de una paciente con osteopetrosis, se observa la intensa esclerosis de la mandíbula. ^(IX)

Al igual que en los demás huesos los traumatismos menores pueden fracturar los maxilares, especialmente la mandíbula .Por tal motivo las extracciones dentarias son muy peligrosas, ya que el hueso denso produce mayores dificultades mecánicas durante las extracciones dentarias y las complicaciones postoperatorias durante el proceso de cicatrización se ven incrementados como consecuencia de la irrigación sanguínea disminuida, así como la vitalidad reducida de los huesos escleróticos. ⁽¹⁾



Fig.12 Radiografía panorámica de un paciente con osteopetrosis donde se observa el aumento en la densidad ósea, dientes impactados y áreas ^(IX)

Los espacios medulares de los maxilares están muy reducidos de tal manera que existe una predilección marcada por el desarrollo de osteomielitis si la infección gana la entrada al hueso.La osteomielitis es una condición peligrosa para la vida es, considerada lo más frecuentemente en la mandíbula seguido por la maxila, el omóplato, y las extremidades. ⁽¹⁰⁾

La osteomielitis es una complicación bien reconocida de la osteopetrosis. Algunos pacientes que padecen osteopetrosis pueden ser asintomáticos y muchos casos pueden ser diagnosticados cuando los pacientes presentan osteomielitis. El diagnóstico de osteopetrosis esta

basado en una historia de numerosas fracturas y hallazgos radiográficos de osteosclerosis; aunque las características radiográficas son suficientes datos para el diagnóstico, este debe ser hecho con certeza. ⁽¹²⁾

La osteomielitis secundaria a la osteopetrosis tiende a ser refractaria debido a un suministro sanguíneo reducido acompañado de anemia y neutropenia. Hay pocos reportes de tratamientos exitosos, y en varios casos la osteomielitis termina sin resolverse. ⁽¹³⁾



Fig.13 Radiografía panorámica de un paciente con osteopetrosis y osteomielitis. ^(X)

El tratamiento de osteomielitis de los maxilares incluye incisión y drenaje, antibióticos, secuestrectomía, extracción dental, saucerización, eliminación de las corticales, resección de la mandíbula, y terapia de oxígeno hiperbárico. La resección y la terapia de oxígeno hiperbárico son los únicos métodos de tratamiento reportados que han sido exitosos cuando la osteomielitis es secundaria a la osteopetrosis. El método preferido de llenar el defecto maxilar son los obturadores. Injertos libres de hueso no son recomendados ya que el suministro de sangre hacia el injerto está comprometido. El uso de colgajo mio-óseo con una vascularización libre puede ser más favorable pero puede ser evitado debido a la falta de un sitio donador compatible. Por lo tanto cuando se detecte una osteomielitis en

mandíbula o maxila es necesario tener en cuenta la probable presencia de osteopetrosis, para lo cual es recomendable examinar a los familiares de estos pacientes así como tener planes dentales conservadores para prevenir una potencial osteomielitis intratable.⁽¹²⁾

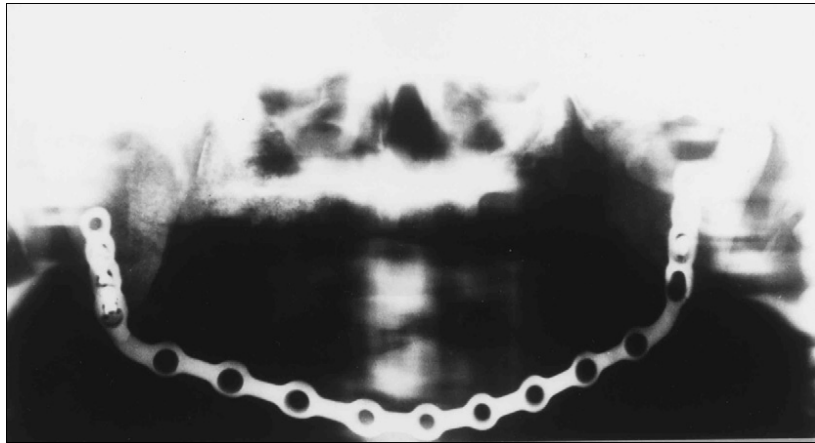


Fig.14. Imagen radiográfica del mismo paciente de la figura---después de la resección de la mandíbula y colocación de placa de titanio.^(x)

Los dientes son pobremente calcificados y con hipoplasia del esmalte, defectos dentinales microscópicos y problemas en el desarrollo radicular, las raíces son hipoplásicas y presentan obliteración de las cámaras pulpaes.^(1,10)

También se ha visto que los dientes son especialmente susceptibles a la caries dental, la estructura normal de los dientes es regular.⁽¹⁾

Osteopetrosis periapical focal

Esta lesión se presenta en adultos y no hay predilección por sexo. Se distingue del displasia ósea florida, debido a su ubicación posterior y falta de

predilección por raza, sexo y edad. Las radioopacidades bien localizadas que están por debajo de los ápices de dientes vitales sin caries, muestra osteopetrosis focales. La etiología es poco clara, ya que no existe inflamación pulpar. Los dientes son asintomáticos y resultan vitales a las pruebas pulpares. La lesión se detecta generalmente con radiografías periapicales o panorámicas de rutina. La radioopacidad carece por lo general de un halo radiolúcido, aunque está bien delimitado con respecto al hueso que la rodea.⁽¹⁾

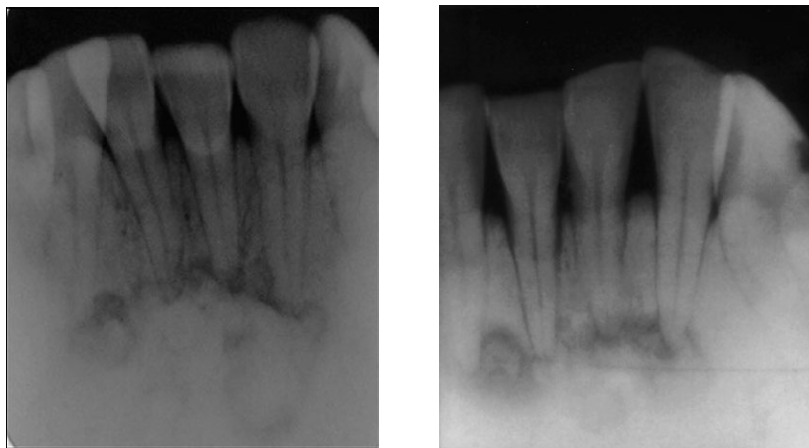


Fig.15. Radiografías periapicales de dos hermanas con osteopetrosis en donde se observan áreas radioopacas y radiolúcidas mezcladas.^(IX)

CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS

Las manifestaciones radiográficas son típicas e incluyen la clásica apariencia de “hueso dentro de hueso”, por la remodelación defectuosa de las metáfisis que producen engrosamiento cortical y obliteración del espacio medular .Por lo general hay aumento de la densidad ósea por la esclerosis difusa de todos los huesos. ⁽¹⁴⁾



Fig.16.Imagen radiográfica donde se observa la esclerosis ósea ^(XI)

La enfermedad se caracteriza por un aumento generalizado de la densidad ósea con obliteración de la arquitectura interna normal. Es particularmente grave en las áreas encondrales de los huesos largos. La parte cartilaginosa de los cuerpos costales presenta también un aumento de radioopacidad, inespecífica. Las cavidades sinusales están considerablemente reducidas de tamaño. Son frecuentes las fracturas de los huesos largos. Los dientes impactados no erupcionados son frecuentes en las formas graves de la enfermedad. ⁽⁷⁾

Existe otro signo característico de osteopetrosis autosómica dominante tipo II, llamado espina “Rugger-Jersey”, que se observa en la columna vertebral. ⁽⁹⁾

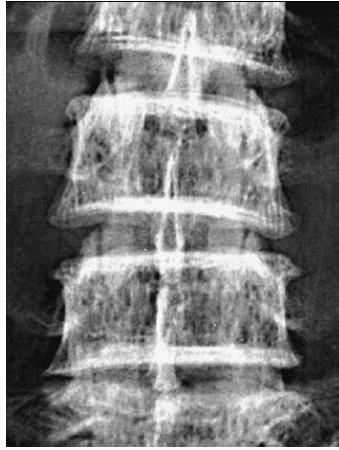


Fig.17. Imagen de Espina Rugger-Jersey. ^(XII)

GENÉTICA DE LA OSTEOPETROSIS

La osteopetrosis autosómica recesiva con acidosis tubular renal ha sido estudiada por alrededor de 20 años, y es causada por una deficiencia en la enzima anhidrasa carbónica tipo II (CAII), una enzima muy importante en el mantenimiento del equilibrio ácido-base de las células (Sly WS, 1983). Las anhidrasas carbónicas catalizan la reacción de CO_2 con H_2O para formar H_2CO_3 , los cuales se disocian para producir H^+ y CHO_3^- . CAII es ampliamente manifestada en los osteoclastos (Laitala y Väänänen) donde este es responsable de generar los protones usados para disolver el mineral en el compartimiento de resorción.⁽¹⁵⁾

Un número de mutaciones causadas en los genes por CAII ahora han sido encontradas en osteopetrosis con acidosis tubular renal e interesantemente varios pacientes son heterocigotos compuestos. Los portadores tienen actividad de CAII intermedia pero no se muestran en el fenotipo óseo. Actualmente doce mutaciones diferentes han sido reportadas, tres de las cuales están en más del 90 % de todos los pacientes (Hu PY, 1994). En muchos casos las mutaciones llevan a la producción de una enzima CAII truncada sin actividad catalítica, la cual es degradada rápidamente. Otros pacientes tienen mutaciones que causan cambios estructurales en la enzima, afectando la actividad catalítica, pero en algunos pacientes la actividad de la enzima residual está presente (Roth, 1992), la cual puede explicar la variabilidad en el fenotipo clínico. En osteoclastos, la reducción de la actividad de CAII lleva a la reducción en la acidificación extracelular y la inhibición de la resorción ósea (Laitala y Väänänen, 1994). La acidosis tubular renal y la calcificación cerebral asociada con esta enfermedad indica que CAII también tiene un importante, no redundante papel en estos tejidos.⁽¹⁵⁾

La acidificación extracelular es importante para una adecuada resorción ósea; ahora se sabe que dos genes con un papel importante en la acidificación del compartimiento de resorción, mutan en la osteopetrosis humana. Uno es el gen que codifica para un componente específico osteoclástico de V-ATPasa (Li, 1996), el otro gen codifica para el canal del CL CIC-7 el cual está altamente expresado en los osteoclastos y es importante para asegurar la secreción de ácido (Kornak, 2000).⁽¹⁵⁾

La participación del gen que impulsa el protón en la osteopetrosis fue el primero sugerido en estudios en la mutación en un ratón con osteopetrosis oc/oc. La región del genoma del ratón donde se encuentra el gen oc/oc contiene muchos genes los cuales tienen una similitud al de los humanos en el cromosoma humano 11q13, Heaney y colaboradores encontraron una relación de osteopetrosis maligna con 11q13 en familias beduinas (Heaney, 1998), estos defectos en el oc/oc en el mismo gen llegan a ser muy parecidos en los ratones y esos pacientes.⁽¹⁵⁾

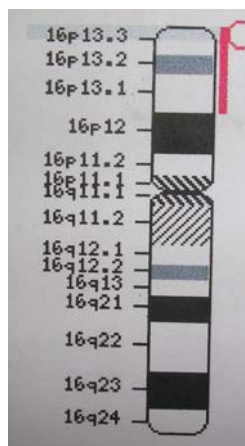


Fig.18 Localización de CIC-7 Osteopetrosis, recesiva; Osteopetrosis, autosómica dominante, tipo II, ^(XIII)

El protón osteoclástico que es impulsado es una V-ATPasa (Väänänen y es formada por 13 diferentes tipos de subunidades (28 subunidades en total), todas codifican para genes separados. Una complejidad es adicionada

por la expresión específica del tejido de isoformas de ciertas subunidades y unión alternativa. 570-kd contiene 8 tipos de subunidades e incluye la actividad ATP-asa, mientras que el sitio asociado a la membrana 260-kd consiste de 5 tipos de subunidades e incluye la vía de traslocación del protón(Alper,2002).En los osteoclastos la membrana asociada al lugar donde se impulsa el protón contiene una subunidad específica osteoclástica, $\alpha 3$ (también conocida como OC116, la cual es codificada por un gen (llamado TCIRG1 en humanos y ATP6l en ratón), mapeado al cromosoma 11q13(Li,1996) Cuando el ATP 6l está alterado en el ratón causa osteopetrosis severa (Li, 1996), este gen oc/oc es el primer candidato en la en osteopetrosis humana y en el ratón. ⁽¹⁵⁾

Ahora se sabe que el 50% de los pacientes con osteopetrosis maligna tienen mutaciones en TCIRG1 (Frattini, 2000, Kornak, 2000, Michigami, 2002, Sobacchi 2001). La ausencia de la subunidad $\alpha 3$ la cual es importante para el funcionamiento de la V-ATPasa en el borde rugoso (Toyomura 2000) conduce a una inhabilidad para acidificar el compartimiento de resorción. ⁽¹⁵⁾

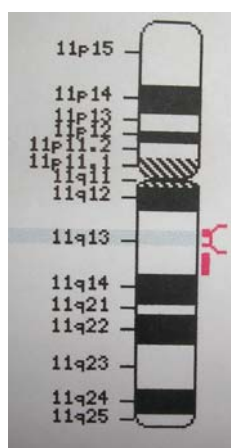


Fig.19 Localización de TCIRG1, Osteopetrosis recesiva ^(xiii)

Cleiren, 2001, Kornak, 2001 demostraron que aunque el gen CLCN7, puede encontrarse mutado en osteopetrosis, las mutaciones en TCIRG1 son

una causa mucho más común de osteopetrosis maligna. En contraste la osteopetrosis autonómica dominante II parece ser causada exclusivamente por mutaciones en CLCN7, (Cleiren, 2001).⁽¹⁵⁾

La posición del gen responsable para la osteopetrosis autonómica dominante ha sido recientemente localizada en el cromosoma 11q12-13 (Van Hul, 2002) Ahora se ha visto que dos familias con osteopetrosis autosómica dominante I sostienen una mutación idéntica en el gen LRP5 (Van hunn2003). LRP5 codifica al receptor de lipoproteína de baja densidad relacionado con la proteína 5, LRP5 el cual es altamente expresado incluso en los osteoblastos. La pérdida de la función de la mutación en LRP5 resulta en osteopenia, en el Síndrome pseudoglioma osteoporosis (Gon, 2001, Kato, 2002) .Sin embargo las mutaciones en la parte terminal amino, de Lrp5, como en el caso de osteopetrosis autosómica dominante I resultan en un hueso excesivo, está llegando a ser claro que las diferentes mutaciones en Lrp5 causan una variedad de fenotipos clínicos. Los mecanismos patogénéticos conducen a osteopetrosis autosómica dominante y otras osteoesclerosis .Los defectos osteoclasticos vistos en osteopetrosis autosómica dominante I pueden cambiar de ser secundarios a anormalidades osteoblasticas.⁽¹⁵⁾

Las mutaciones del canal de cloro, en el que se libera protones, y en el gen CAII, combinados explican la mayoría de las osteopetrosis humanas. Recientemente el gen GL, que codifica para una proteína GI con una función todavía desconocida ha sido encontrado mutado en un ratón con osteopetrosis letal, (gl/gl) en un paciente con osteopetrosis recesiva. (Hovi 2003). Las mutaciones en GL parecen ser raras posiblemente debido a que llevan a una forma muy severa de osteopetrosis resultando en le muerte perinatal. Otras mutaciones, específicamente aquellas que interfieren con la formación de osteoclastos normal resultan en formas de esta enfermedad

que se manifiestan con “pobres osteoclastos”, las cuales se han identificado. La osteopetrosis humana muestra la importancia de la acidificación extracelular en la resorción ósea osteoclástica. Sin embargo esto parece ser entendido si se pierde la formación de la barrera rugosa y entonces esto contribuye al fenotipo o es solamente una consecuencia de la pérdida de la secreción del protón. El ratón deficiente de $\alpha 3$ y CIC-7 será útil para ayudar a entender la formación de la barrera rugosa y su importancia en la función osteoclástica normal. ⁽¹⁵⁾



Fig 20. Localización de OSTM1 Osteopetrosis autosómica recesiva. Osteopetrosis asociada a la proteína 1 de membrana. ^(XIII)

HISTOPATOLOGÍA

El hueso es denso y esclerótico, reemplazándose la mayoría de los espacios medulares por hueso o tejido fibrosos.

En algunas formas, existe un número normal de osteoclastos, pero no presentan el borde en cepillo y la zona clara presentes en las células funcionales normales durante la reabsorción. En otras formas de la enfermedad, el número de osteoclastos está muy reducido. El hueso es algo avascular y en algunos casos se encuentran islotes de cartílago calcificado que normalmente son reabsorbidos durante el desarrollo.

DATOS DE LABORATORIO

Los pacientes manifiestan anemia debido al desplazamiento del tejido de la médula hematopoyética. A veces los nódulos linfáticos, el bazo y el hígado asumen la función hematopoyética, y por esta razón puede haber hepatomegalia. Se puede presentar un número de eritrocitos menor de 1 000, 000 por cm³ en los casos de osteopetrosis. Los niveles de calcio y fósforo en el suero por lo regular están dentro de los límites normales, igual que el nivel de la fosfatasa alcalina del suero. Se ha informado que en los pacientes que presentan osteopetrosis dominante benigna existe regularmente elevación en la fosfatasa ácida del suero.⁽¹⁰⁾

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de osteopetrosis se establece en base a la historia clínica, así como a la imagen radiográfica, la cual a veces es el dato que lo define. Un síndrome de genes contiguos ha sido descrito por Zannoli, 2000. Este consiste de un fenotipo vinder, obesidad, vértebras Rugger-Jersey y signos de enfermedad Scheuermann y mapas para el cromosoma 1p21. ⁽¹⁶⁾

TRATAMIENTO

La terapéutica debe dirigirse hacia la búsqueda y tratamiento de las complicaciones, mediante estudios frecuentes de campo y agudeza visual, y examen radiográfico periódico del agujero óptico. Pueden requerirse transfusiones para tratar la anemia y, en algunos pacientes, es útil la esplenectomía; a menudo, el tratamiento intenta controlar el componente hemático mediante corticosteroides sistémicos. ⁽¹⁴⁾

Debe iniciarse un programa de prevención dental, ya que el riesgo de osteomielitis es muy alto; este programa incluye exámenes dentales frecuentes, administración tópica y sistémica de flúor y programas de intensos de higiene bucal. ⁽¹⁴⁾

El tratamiento depende de la forma del trastorno. El trasplante de la médula ósea alogénica ha sido útil para aliviar alguno de los problemas hematológicos y neurológicos en algunas formas de esta enfermedad y ha contribuido a reestablecer una población de osteoclastos competentes. En otras formas los trasplantes de médula han sido de poca utilidad. El calcitriol por vía oral, combinado con una dieta deficiente el calcio, ha

proporcionado mejoría. La osteomielitis de los maxilares se ha tratado con éxito mediante oxígeno hiperbárico. En caso de formas graves, se hace necesaria la resección de porciones de la mandíbula. ⁽⁷⁾

PRONOSTICO

La osteopetrosis infantil tiene mal pronóstico ya que los pacientes pocas veces sobreviven hasta la adolescencia; las causas de muerte son las infecciones y la anemia. En la variedad del adulto, la enfermedad es variable e insidiosa; el compromiso óseo es similar al que se encuentra en el tipo recesivo, pero menos grave y con frecuencia no se establece el diagnóstico hasta que se producen fracturas patológicas. ⁽¹⁴⁾

INCIDENCIA

Como ya se había mencionado; la osteopetrosis es un trastorno congénito raro. Afecta a uno de cada 200,000 / 300,000 niños. La forma del adulto de la osteopetrosis ocurre en alrededor de 1:100,000 a 1:500,000. ⁽⁸⁾

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Osteomalacia

La deficiencia de vitamina D se manifiesta en forma de raquitismo en el niño en crecimiento y en forma de osteomalacia en el adulto, también conocida como raquitismo del adulto. Aunque el raquitismo fue descrito hace muchos siglos, su origen nutritivo no quedó bien establecido hasta este siglo. ⁽³⁾

En 1922, se demostró la existencia de una sustancia liposoluble, la vitamina D, en el aceite de hígado de bacalao (Mc Collum) demostrándose que poseía un efectivo preventivo y curativo sobre el raquitismo. Desde ese momento, ha quedado ampliamente demostrado que la vitamina D está íntimamente relacionada con el metabolismo del calcio y del fósforo, en especial lo que respecta a la calcificación. Eleva los niveles plasmáticos de calcio y del fosfato induciendo un sistema de transporte del calcio en los intestinos, e induce la movilización del hueso viejo mediante un proceso de mediatización celular. La paratohormona aumenta este proceso dependiente de la vitamina D. El examen clínico de los pacientes con hipervitaminosis e hipovitaminosis D ha mostrado alteraciones en los huesos y dientes. ⁽³⁾

A diferencia del raquitismo, en la osteomalacia sólo se afectan los huesos planos y la diáfisis de los huesos largos. La enfermedad se ve con mayor frecuencia en las mujeres posmenopáusicas con antecedentes de una ingestión baja de calcio y con baja exposición a la luz ultravioleta. Este trastorno es endémico en áreas de la India, Japón y China. La mala absorción también es una etiología común. ⁽³⁾

Dentro de los aspectos clínicos esencialmente existe una remodelación del hueso en ausencia de calcio adecuado, lo cual da como resultado agrandamiento y distorsión del esqueleto y aumento en la tendencia de las fracturas. Las deformidades pélvicas son comunes en las mujeres afectadas que han tenido muchos partos. ⁽³⁾

Dentro de las manifestaciones bucales, Taylor y Day informaron de una frecuencia del 50% de periodontitis intensa en una serie de 22 mujeres indias con osteomalacia, estos datos, son cuestionables en vista de la

prevalencia de enfermedad periodontal endémica en este grupo de población. ⁽³⁾

Radiográficamente hay deformidades asimétricas graves de los huesos que soportan peso como pelvis, columna vertebral y los huesos largos de las piernas. ⁽³⁾



Fig.21 Piernas arqueadas en un niño con raquitismo. ^(XIV)

Enfermedad de Paget

La osteítis deformante recibe su nombre de Sir James Paget quien en 1877 presentó una descripción de esta enfermedad. ⁽¹⁷⁾

Enfermedad del hueso de Paget (PDB; osteítis deformante) es un desorden común entre la población mayor de 50 años, caracterizado por anormal y excesiva remodelación ósea. Los pacientes con PDB son asintomáticos y la enfermedad es detectada incidentalmente por los hallazgos de altos niveles de fosfatasa alcalina o por algún hallazgo radiográfico anormal. ⁽¹⁷⁾

Las características radiográficas incluyen una fase inicial osteolítica, más común en el cráneo y huesos tubulares, posteriormente una fase osteoesclerótica, especialmente en el esqueleto axial. Un patrón típico es un hueso alargado con incremento en la densidad ósea radiográfica y trabécula agrandada. Comúnmente PDB es un proceso localizado en una o varias regiones del esqueleto, ocasionalmente es extendido y severo, produciendo grandes deformidades y anomalías óseas.⁽¹⁷⁾



Fig. 22. Deformación del rostro en una paciente con enfermedad de Paget^(XV)

Consiste en un aumento simultáneo de los mecanismos de reabsorción y de aposición de hueso. El proceso está dominado al principio por la reabsorción ósea, mediada principalmente por la hiperactividad de los osteoclastos; posteriormente hay una formación excesiva de hueso, con un aumento neto de volumen que contrasta con una disminución de la resistencia. La etiología de la enfermedad de Paget todavía es desconocida. La afectación del cráneo es habitual, conduciendo a un aumento del tamaño y la forma de la cabeza y del espesor de los huesos craneales, la invasión de los diversos agujeros puede conducir a compresión de la médula espinal y los nervios craneales y llevar a parálisis y pérdida de la visión y la audición. Los huesos más afectados son el sacro, la pelvis y vértebras lumbares^(17, 18)



Fig.23 Imagen en don se observa el crecimiento óseo en una paciente con enfermedad de Paget. ^(XV)

Dentro de los datos de laboratorio los niveles séricos de calcio y fósforo por lo regular están dentro de límites normales, incluso en los casos de osteítis deformante avanzada. Sin embargo, el nivel de la fosfatasa alcalina del suero puede estar elevado hasta límites extremos. Se ha informado de valores tan altos como más de 250 unidades Bodansky, en particular en pacientes que están en la fase osteoblástica de la enfermedad, cuando existe formación rápida de hueso nuevo y es poliostótica. De hecho no existe otra enfermedad del hueso en la cual el nivel de la fosfatasa alcalina del suero pueda estar tan elevado como en la enfermedad de Paget. En la enfermedad monostótica de la enfermedad, el nivel de fosfatasa alcalina rara vez es mayor de 50 unidades Bodansky. En la primera etapa de la enfermedad este nivel de fosfatasa puede no estar elevado de manera importante, aunque es simplemente una cuestión de tiempo el que esto ocurra. No está aumentado el nivel de la fosfatasa ácida. ⁽¹⁰⁾



Fig.24. Aumento de volumen en zona anterior de maxila por enfermedad de Paget. ^(XV)

Hiperparatiroidismo

El hiperparatiroidismo puede ser causado primariamente por secreción excesiva de hormona paratiroidea o secundariamente por enfermedad renal. En ambos casos, la hipercalcemia y la hipofosfatemia resultantes originan trastornos asociados en el metabolismo iónico, depleción de minerales óseos, cálculos renales, trastornos gastrointestinales y debilidad muscular. La hipercalcemia es la manifestación más común de hiperparatiroidismo y se diagnostica cuando el calcio sérico está por encima del intervalo normal. Un nivel de fosfato sérico descendido también es útil para confirmar el diagnóstico. Radiográficamente los cambios óseos consisten en una leve reducción generalizada de la densidad ósea o bien en áreas moteadas de radio transparencia con adelgazamiento de las láminas corticales y el hueso medular. ⁽⁷⁾

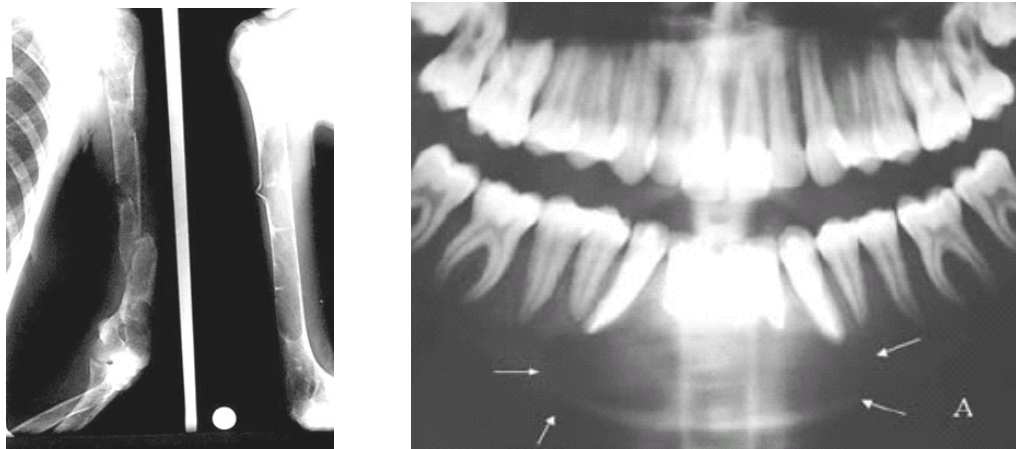


Fig.25 Radiografías de un paciente con hiperparatiroidismo^(XVI)

Acromegalia

La acromegalia es una enfermedad que se caracteriza por hipertrofia ósea y de los tejidos blandos, además de alteraciones metabólicas, secundarias e hipersecreción crónica de hormona de crecimiento después del cierre de las láminas epifisarias.⁽¹⁴⁾

En mas del 90 % de los casos la etiología es hipersecreción de hormona de crecimiento, por un adenoma hipofisario benigno o somatotropinoma; en ocasiones el tumor hipofisario también secreta prolactina u otras hormonas, como TSH u hormona adrenocorticotrópica (ACTH), junto con la hormona de crecimiento; los adenomas pueden originarse en localizaciones ectópicas a lo largo de la vía de migración de la bolsa de Rathke, pero son más frecuentes en la hipófisis. En general las concentraciones de hormona del crecimiento se correlacionan de modo proporcional al tamaño del adenoma y gravedad de la enfermedad.

⁽¹⁴⁾

La acromegalia aparece con mayor frecuencia en la cuarta década de la vida y presenta igual distribución por sexos, sin predominio racial o geográfico. Los pacientes más jóvenes tienen tumores más agresivos y desarrollan acromegalia de rápido reconocimiento clínico.⁽¹⁴⁾

Los signos y síntomas clínicos son resultado de los efectos locales de la masa pituitaria que se expande y los efectos de una secreción en exceso de la hormona de crecimiento. Los individuos se presentan con hiperhidrosis; debilidad muscular, parestesia, en especial síndrome del túnel carpal; dismenorrea y disminución de la libido. También se observa apnea del sueño, hipertensión y enfermedad cardíaca. Es frecuente la presencia de marcas en la piel. En los huesos faciales y huesos maxilares, se observa formación de hueso perióstico nuevo así como hiperplasia cartilaginosa y osificación. Los cambios bucofaciales resultantes incluyen formación de giba frontal, hipertrofia de hueso nasal y prognatismo mandibular. El aumento de tamaño de los senos paranasales así como la hipertrofia laríngea secundaria produce voz profunda, resonante, que es típica de la acromegalia. También se observa engrosamiento de los rasgos faciales, de manera secundaria a hiperplasia del tejido conectivo.⁽¹⁴⁾

Las manifestaciones bucales incluyen agrandamiento de maxilares y separación de los dientes por hipertrofia alveolar, la hiperplasia condilar, la formación simultánea de hueso de la región anterior de la mandíbula y un aumento del ángulo de ésta, produce maloclusión y prognatismo característico; por lo que frecuentemente se encuentra mordida cruzada posterior. En la mayor parte de los casos se observa engrosamiento de la mucosa bucal, aumento de tejido glandular salival, macroglosia y labios prominentes en algunos casos. Hay informes de un síndrome de dolor

por disfunción miofacial y anomalías del lenguaje concomitantes a las alteraciones de la estructura mandibular. ⁽¹⁴⁾



Fig.26. Facies acromegálica. ^(xvii)



Fig.27. Aumento de tamaño de las manos en un paciente acromegálico, comparado con una persona normal de la misma talla. ^(xvii)



Fig.28 Aumento de tamaño de los pies en un paciente con acromegalia, comparado con persona normal de la misma talla.^(XVII)

Displasia craneometafisal

Este desorden frecuentemente reportado erróneamente como enfermedad Pyle, es caracterizado por fascies. Patrones hereditarios autosómico dominante y menos frecuente autonómico recesivo. Una extrema variabilidad en la forma dominante no permite la diferenciación de la forma recesiva, la cual parece ser menos variable. Aunque casos recesivos generalmente parecen ser más severos que los en un caso esporádico esto no es posible distinguir clínicamente entre las dos formas.⁽¹⁹⁾

Un gen para la forma dominante ha sido mapeado para el cromosoma 5p15.2-p14.1. La forma recesiva ha sido mapeada para 6q21-q22.⁽¹⁹⁾

Generalmente dentro del primer año de vida, raramente en el nacimiento, la base de la nariz comienza a ensancharse y aparece gradualmente una protuberancia en el hueso que va extendiéndose bilateralmente sobre el puente nasal hacia los cigomáticos. Con la edad este patrón puede ser reversible. Incremento en la esclerosis del hueso cerca del lumen nasal lleva a una obstrucción dando como resultado una respiración bucal.⁽¹⁹⁾



Fig.29 Fémur de un hombre de 6 años que muestra apariencia de palo de golf y esclerosis diafisis mínima^(VI)

El sobrecrecimiento de hueso y la esclerosis en la base del cráneo resultan en una compresión variable de los nervios craneales VII y VIII. Parálisis del nervio facial periférico, dolor de cabeza o vértigo, ocurren aproximadamente en un 30% de los pacientes, hipertelorismo es una característica constante, y el nistagmus es común, raramente hay pérdida de la visión debido a atrofia óptica, esto sugiere invasión ósea en la foramina óptica. La cresta alveolar puede estar engrosada y una malposición dentaria. Ocasionalmente hay retardo en la erupción de los dientes permanentes. ⁽¹⁹⁾

Las alteraciones óseas en el hueso temporal y piramidal producen una mezcla de pérdida de la audición que llega a ser evidente en la infancia en aproximadamente la mitad de los casos. Otitis crónica media es común, su desarrollo es progresivo hasta que hay una pérdida moderada a severa de la audición por la cuarta década de la vida. ⁽¹⁹⁾

La hiperostosis y la esclerosis involucran las porciones occipital y frontal de la calvaria, la base del cráneo y menos frecuente de la mandíbula. Hay un incremento del depósito óseo en las paredes de los senos paranasales y una baja neumatización de las cavidades

mastoideas. Lo más marcado es la hiperostosis frontonasal. Los cuerpos costales son anchos y densos. Los huesos largos tienen un ensanchamiento en la metáfisis lo que les da una apariencia de palo de golf, lo que puede ser mínimo durante los primeros años de vida. En pacientes jóvenes se observa hiperostosis cortical de la diáfisis pero desaparece con la edad, los huesos tubulares cortos exhiben los mismos cambios que los que se ven en los huesos largos.⁽¹⁹⁾



Fig.30 Cráneo de un niño de 8 años que muestra hiperostosis fronto-occipital, esclerosis de la base del cráneo y huesos faciales, baja neumatización de los senos y los mastoides.^(VII)

Displasia craneometadiafisal tipo hueso Wormiano

Fue descrita por primera vez por Schwarz como un Síndrome que provoca esclerosis ligera en la base del cráneo, marcada protuberancia frontal y un moldeamiento anormal de huesos tubulares. Se reportaron

hermanos afectados, en los cuales existía consanguinidad parental demostrando una herencia autosómica recesiva. Clínicamente, la circunferencia del cráneo es grande. El cierre de la fontanela anterior es retardado. La frente es prominente, los ojos son relativamente grandes con fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, los huesos malares son hipoplásicos y la mandíbula está protruída. El paladar es alto y dos pacientes han tenido dientes natales. Hay un incremento en las caries e hipoplasia dental. Los miembros inferiores pueden estar curvados, y todos los pacientes tuvieron **coxa valga**. Un paciente tenía baja estatura, todos los pacientes tuvieron fracturas múltiples que causaron escoliosis severa, deformidad de la cavidad torácica y una pelvis deforme en un paciente adolescente.⁽¹⁹⁾



Fig.31. Paciente en el cual se nota el tamaño de la cabeza aumentada y protuberancia parietal.^(VII)

La corteza es delgada, los huesos osteoporóticos, en la infancia hay una osificación retardada en la cavidad craneal acusando una fontanela anterior muy grande y delgada de la calvaria con huesos wormianos, hay hiperostosis, y esclerosis leve en la base del cráneo, y en los maxilares. Los senos paranasales están obliterados. Se encontró

en algunos pacientes un incremento de los niveles de fosfatasa alcalina.
(19)

Disosteoescrosis

Descrito por primera vez por Ellis en 1933. Hermanos afectados y con sanguinidad parental indican heredabilidad autosómica recesiva. Sin embargo parece ser una forma recesiva ligada al X. (19)



Fig.32. Esclerosis de la bóveda craneal y la base del cráneo con una baja neumatización en un niño de 10 años. (VII)

La fontanela anterior tiende a permanecer abierta. Se presenta protuberancia frontal y parietal y mentón estrecho. Oligodoncia, dientes poco calcificados con erupción retardada, anquilosis, pérdida prematura de dientes.

Los dientes natales también se han encontrado. Durante la infancia temprana puede estar involucrado el nervio craneal así como atrofia óptica y parálisis facial. Algunos grados de espasticidad y reflejos exagerados se han observado. Algunos pacientes han manifestado retraso mental progresivo, ostoescrosis progresiva o calcificaciones

intracerebrales. Los pacientes son de estatura corta y hay una tendencia a fracturas óseas, los miembros son desproporcionalmente acortados en comparación al tronco. En algunos pacientes se ha observado **pectus carinatum**. En casos severos se ha encontrado atrofia macular de la piel.⁽¹⁹⁾

Radiográficamente la calvaria y la base del cráneo son más gruesas. Hay escleriosis de la cavidad orbital, senos paranasales ausentes y constricción de la foramina. Las clavículas, escápula y cuerpos costales están escleróticos, los cuerpos vertebrales están aplanadas e irregularmente densos.

Los huesos tubulares largos están curvados, en la diáfisis están ensanchados y acortados. La epífisis y la diáfisis están escleróticas pero las áreas submetafisiales son claras y su estructura trabecular es gruesa e irregular. Los huesos tubulares cortos muestran cambios similares. Los huesos iliacos están hipoplásicos y escleróticos. Se ha notado osteomielitis de la mandíbula.⁽¹⁹⁾



Fig.33. Esclerosis de diáfisis, epífisis y regiones metafisiales adyacentes; bajo modelamiento y fémur corto y trabeculado en metafisis anormal ^(VII)

Osteopatía estriada con esclerosis craneal

En 1924 el radiólogo alemán fue el primero en describir este síndrome. Se han reportado aproximadamente 45 individuos. La mayoría de los autores atribuyen este síndrome a una herencia autosómica dominante, con la transmisión de hombre a hombre siendo poco documentada. Se menciona una predilección por el sexo femenino de 2.5 a 1. ⁽¹⁹⁾



Fig.34 Estrías características presentes en la terminación proximal de cada fémur y numerosas áreas de condensación ósea en el acetábulo.^(VII)

El cráneo está generalmente alargado parietalmente. Esto es evidente al nacimiento y progresa lentamente, por lo que la circunferencia de la cabeza de un adulto está entre 60 y 65 cm. El rostro tiende a ser cuadrado. La obstrucción nasal puede ser evidente en la infancia, existe una protuberancia frontal, el puente nasal es ancho y los ojos parecen estar muy separados. Se ha visto anquilosis de la articulación temporomandibular. Existe pérdida de la audición en casi la mitad de los casos. Algunos pacientes parálisis facial; pueden estar afectados otros nervios craneales. Algunos investigadores han sugerido que el estrechamiento de la foramina craneal puede causar la parálisis; pero otros han sugerido que otros factores como un compromiso vascular están involucrados. En aproximadamente 20 % de los casos ocurre retraso mental moderado o leve, se puede encontrar también hidrocefalia.

En el 40% de los casos se ha observado úvula bífida. Cataratas y raíces cortas o dientes no erupcionados también han sido encontrados.⁽¹⁹⁾

Radiográficamente hay escoliosis e hiperostosis de la bóveda craneal y un incremento marcado en la densidad de la base craneal. Esto puede ser progresivo en la niñez o estacionaria en la edad adulta.⁽¹⁹⁾

La fontanela anterior tarda en cerrar. Los huesos largos y las crestas iliacas parecen tener estrías lineales uniformes y finas de ahí el nombre de osteopatía estriada. Esto es particularmente claro en la metáfisis. Estrías similares pueden presentarse paralelas a las costillas a lo largo del eje. Algunos tienen una densidad ósea incrementada general. Es común la espina bífida oculta en la región lumbar. Pocos pacientes tienen escoliosis. Las clavículas están algunas veces rectas con terminación ancha. Se ha descrito un solo caso con fracturas recurrentes.⁽¹⁹⁾

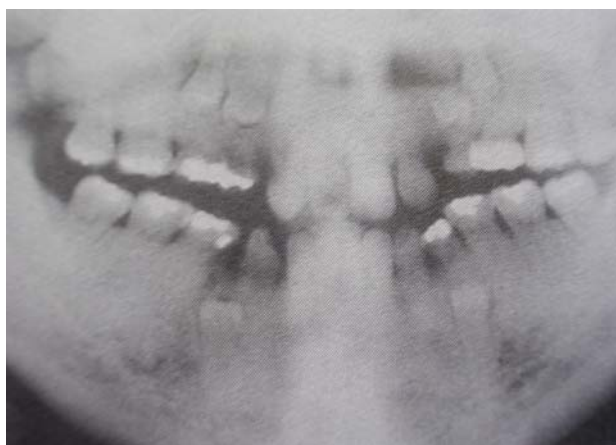


Fig.35.Raíces dentales cortas^(VII)



Fig. Áreas escleróticas muy marcadas en la bóveda craneal.^(VII)

Displasia cementaria florida

Áreas intraóseas difusa radioopacas y radiotransparentes asintomáticas de tejido osteocementario que involucran una o ambas arcadas.⁽⁷⁾

La displasia osteocementaria florida (DOCF) es una forma de DCP (displasia cementaria periapical) más extensa. Puede encontrarse a un cuadrante o afectar a todos los cuadrantes.⁽⁷⁾



Fig.37.Radiografía panorámica que muestra múltiples lesiones intraóseas mixtas radioopacas-radiotransparentes por toda la mandíbua ^(XVIII)

Los pacientes son con gran frecuencia mujeres afroamericanas, aunque se han descrito lesiones en mujeres de otros grupos étnicos. Es rara en hombres. Las lesiones que se encuentran en la evaluación radiográfica de rutina carecen generalmente de signos o síntomas externos. Los pacientes experimentarán dolor o molestia si las áreas afectadas resultan infectadas secundariamente como consecuencia de infección periapical o después de una extracción. Las áreas de hueso denso tienen vascularización reducida y son menos capaces de afrontar una infección transitoria habitual. En ocasiones, una vez que los pacientes se hacen edéntulos, algunos de los nódulos óseos escleróticos densos atraviesan la superficie porque no se reabsorben a la misma velocidad que el hueso alveolar vascularizado normalmente. Estos secuestros causan grandes molestias y actúan como una puerta de entrada para las bacterias, que pueden causar una osteomielitis aguda. ⁽⁷⁾

El aspecto radiográfico está constituido por lesiones intraóseas múltiples radiotransparentes/radioopacas. Las lesiones están distribuidas en forma difusa y contienen radioopacidades nodulares tenues que recuerdan nubes o bolas de algodón. Algunas áreas de mayor tamaño, exclusivamente radiotransparentes, pueden estar mezcladas entre las radioopacidades. Las lesiones ocupan la totalidad del espesor del hueso y se encuentran desde la cresta alveolar hasta el borde inferior de la mandíbula. A veces se presenta una lesión solitaria, por lo general en el área molar. Las lesiones de esta clase se han designado recientemente displasias osteocementarias focales. ⁽⁷⁾



Fig.38. Lesión solitaria mixta bien delimitada radioopaca-radiotransparente en la parte posterior de la mandíbula. ^(XVIII)

Las lesiones de la DOCF no se tratan a no ser que resulten infectadas secundariamente y produzcan osteomielitis de la zona. El tratamiento de la complicación osteomielítica consiste en desbridamiento, drenaje y antibióticos. ⁽⁷⁾

CASO CLÍNICO

- Mujer de 16 años
- Aparentemente saludable
- Su principal queja es su “mentón agrandado”
- No existe historia de fracturas ni osteomielitis
- Uso de lentes para leer
- Reporte de dolor bilateral por delante de los oídos
- Reporte de pérdida de la audición del lado derecho

Imagen clínica



Fig.39. Fotografía frontal, en donde se observa el tamaño aumentado de la mandíbula



Fig.40 Fotografía lateral, en donde se observa prognatismo mandibular

Imagen radiográfica



Fig.41 Radiografía panorámica donde se observa una densidad ósea aumentada, principalmente en la mandíbula





Fig.42.Radiografías laterales en donde se observa la esclerosis del cráneo



Fig.43.Radiografías periapicales de aleta mordible



Fig. 45. Radiografías oclusales donde se observa el aumento de la densidad ósea, así como presencia de diastemas.

DISCUSIÓN

Durante la realización de este trabajo, se encontró que varios autores mencionan sólo dos subtipos de osteopetrosis, pero en realidad se han descrito muchos otros, con diferentes características, y menos frecuentes, pero en las cuales se presenta siempre la esclerosis y densidad ósea aumentadas que es la característica principal de esta enfermedad.

Poco a poco se comienza a tomar interés en esta enfermedad, ya que en publicaciones antiguas era muy poca la información que existía sobre la osteopetrosis, o era todavía incierta en algunos aspectos sobretodo en lo que se refiere a genética, ya que las publicaciones que mencionan los genes en que existe la mutación, son las publicaciones más recientes.

En lo que respecta a los aspectos clínicos, se han observado y descrito una gran variedad de ellos, tanto generales, como bucales, se sabe incluso cuales son las complicaciones, específicamente hablando de la osteomielitis en los maxilares, la cual es mas frecuente en mandíbula, ya que se han publicado varios artículos en donde se refiere a pacientes que padecen osteomielitis como complicación de la osteopetrosis, incluso algunas veces se ha establecido el diagnóstico de osteopetrosis debido a la presencia de osteomielitis. Esto nos refleja lo importante que es hacer un examen detallado y minuciosos tanto clínico como radiográfico, además de una adecuada historia clínica.

Dentro de las características radiográficas, claramente establecidas, se mencionan una imagen denominada “hueso en hueso” debido a que se aprecia como si existiera un hueso dentro de otro hueso, observándose una delgada línea alrededor de los huesos que es visible en los huesos largos de

los pacientes. Se observa además la imagen denominada como “espina Rugged-Jersey” en la columna vertebral, además de la evidente esclerosis y aumento en la densidad ósea.

CONCLUSIONES

La osteopetrosis es una condición hereditaria, rara, de la cual a pesar de que fue descrita desde 1904 no se ha descrito mucho, pero poco a poco se han ido publicando avances sobre todo a nivel genético de los estudios realizados respecto a esta enfermedad. Se han descrito cada vez más manifestaciones clínicas, esto gracias a un diagnóstico veraz y al monitoreo de estos pacientes.

La realización de este trabajo es una revisión de la literatura y recopilación de información, que trata de aportar un marco general de todo lo que representa esta enfermedad, sus características clínicas, radiográficas y genéticas, contemplando los diferentes subtipos que se han descrito a través del tiempo, ya que, como se ha descrito han sido publicadas diferentes clasificaciones, en las que se mencionan distintos subtipos de la enfermedad.

Este trabajo, es una herramienta que ayuda al odontólogo a conocer sobre este padecimiento ya que esta enfermedad tiene tanto manifestaciones generales como bucales, siendo una complicación frecuente la osteomielitis, que el odontólogo debe tener en cuenta al momento de realizar los tratamientos dentales necesarios para así evitar correr riesgos que pudieran ser peligrosos para el paciente.

Es importante dar a conocer padecimientos como este, que amplíen así la visión del odontólogo, lo que permita establecer siempre un adecuado diagnóstico que nos lleve a un buen tratamiento, y así tratar de conservar la salud no solo buco-dental sino general de estos pacientes.

Existen muchas enfermedades de las cuales aún no se conoce mucho, quizá por su poca frecuencia de aparición, por el poco tiempo en que se ha detectado el trastorno o por desinterés, por lo cual es importante tratar de investigar todas esas enfermedades, para así ampliar nuestras opciones de diagnósticos presuntivos, al momento de establecer un diagnóstico definitivo.

GLOSARIO

Acidosis tubular renal.-Variante de la acidosis metabólica que resulta de trastornos de la función renal.

Actina.-Proteína de la miofibrilla, localizada en la banda I; actúa conjuntamente con partículas de miocina; es responsable de la contracción y relajación muscular.

Adenoma.-Tumor epitelial benigno en que las células forman estructuras glandulares o en el que las células provienen del epitelio glandular.

-algia.-Sufijo que denota una situación dolorosa.

Anemia.-Reducción por debajo del límite normal del número de eritrocitos por mm³, de la concentración de hemoglobina o del volumen de eritrocitos por 100 ml de sangre que acontece cuando se altera el equilibrio de la pérdida hemática (por hemorragia y destrucción) y la producción de la misma.

Anhidrasa carbónica.-Carbonato

Anquilosis.-Inmovilidad y consolidación de una articulación por enfermedad, lesión o procedimiento quirúrgico.

Apendicular.-Pertenece o relativo al apéndice vermicular; que pertenece a un apéndice.

Apnea.-Suspensión de la respiración.

Apoptosis.- Fragmentación de una célula en partículas recubiertas por una membrana que son luego eliminadas por fagocitosis.

Astroglia.- Los astrocitos considerados como tejido: antes llamado microglia.

Atrofia.- Agotamiento; disminución de las dimensiones de la célula, tejido, órganos o partes

Autosoma.- Cromosoma normalmente emparejado tanto en el sexo masculino como en el femenino, en contraposición con los cromosomas sexuales; en el hombre existen 22 pares de autosomas.

Autosómico,ca.- Pertenece o relativo a un autosoma.

Calcitonina.- Hormona polipeptídica (32 aminoácidos) elaborada por las células parafoliculares de la tiroides como respuesta a la hipercalcemia; disminuye la concentración de calcio y fósforo en el plasma, inhibe la resorción ósea y funciona como antagonista de la hormona paratiroidea.

Calvaria.- Parte superior semejante a cúpula del cráneo, que consiste en las porciones superiores de los huesos frontal, parietales y occipital.

Citoesqueleto.- Notable refuerzo interno del citoplasma de una célula, que consiste en tonofibrillas, velo terminal u otros microfilamentos.

Conducto de Havers.- Uno de los conductos que se anastomosan libremente del sistema de Havers del hueso compacto; conducto nutricio del hueso, espacio de Havers y conducto plasmático.

Congénito.-Que se presenta al nacer y por lo regular antes; denota estados que se advierten en el nacimiento, sea cual sea la etiología.

Coxa valga.- Deformidad de la cadera en la cual el ángulo formado por el eje de la cabeza y el cuello del fémur y el eje de la diáfisis presenta aumento importante.

Craneosinostosis.- Cierre prematuro de la suturas del cráneo.

Depleción.-Disminución de una cantidad de cierta sustancia o elemento.

Desfosforilación.-Eliminación del grupo PO₃ trivalente de las moléculas orgánicas.

Diáfisis.- Porción cilíndrica alargada, o cuerpo de un hueso largo, localizada entre los extremos que suelen ser articulares y mas anchos que las diáfisis; consta de un tubo de hueso compacto que rodea a la cavidad, medular.

Diapedesis.-Paso a través de las paredes vasculares intactas de elementos formes de la sangre, especialmente leucocitos.

Dismenorrea.-Menstruación dolorosa.

Encondral.-Sinónimo de endocondral.

Endémico.-Dícese de una enfermedad o agente etiológico que se presenta de forma constante o que suele prevalecer en una población o zona geográfica.

Endocondral.-Situado, formado o que ocurre dentro del cartílago.

Endocitosis.-Captación por una célula de material del medio que la rodea por invaginación de la membrana plasmática, incluye fagocitosis y pinocitosis.

Endotelio.-Capa de células epiteliales que revisten las cavidades del corazón, el lumen de los vasos sanguíneos y linfáticos y las cavidades serosas del cuerpo. Se origina en el mesodermo.

Enfermedad Scheuermann.- La enfermedad de Scheuermann o “cifosis juvenil” es una osteonecrosis de la apófisis anular de los cuerpos vertebrales. Es más frecuente en varones adolescentes. La mayoría de los niños con esta enfermedad presentan una mala postura, con o sin dolor de espalda. El dolor se relaciona con la actividad física y mejora con el reposo. El diagnóstico se sospecha por la exploración física (angulación en la espalda) y se confirma con estudios radiológicos. Para ser considerada una enfermedad de Scheuermann el niño tiene que tener irregularidades en los platillos vertebrales con un acuñamiento anterior de 5° en al menos 3 vértebras consecutivas. La enfermedad de Scheuermann habitualmente no requiere tratamiento aparte de ajustar su nivel de actividad física y observación.

Epífisis.-Extremo de un hueso largo, generalmente más ancho que la diáfisis, desarrollado a partir de un centro secundario de osificación.

Esclerosis.- Induración o dureza, especialmente endurecimiento de una parte por inflamación y en enfermedades de la sustancia fundamental.

Espasticidad.- Estado de hipertonicidad o de aumento del tono muscular del músculo, con exaltación de los reflejos tendinosos profundos.

Esqueleto axial.-Huesos del cráneo, columna vertebral, costillas y esternón.

Estrabismo.-Desviación de los ojos que el paciente no es capaz de vencer .Los ejes visuales asumen una posición relativa diferente entre sí, según lo requieran las condiciones fisiológicas.

Fenotipo.-Toda la constitución física, bioquímica y fisiológica de un individuo determinada tanto por medios genéticos como ambientales, en contraste con el genotipo.

Fosfatasa ácida.-Enzima de la clase hidrolasa que cataliza la reacción del monoéster ortofosfórico + H₂O = alcohol + ortofosfato, con actividad óptima a pH inferior a 7,0.La enzima se encuentra en bazo, hígado, médula ósea plasma y elementos hemáticos formes, y especialmente en la glándula prostática de los mamíferos. La determinación de la fosfatasa ácida es una importante prueba de diagnóstico. La enzima se encuentra notablemente elevada en el cáncer de próstata metastatizado. Ocurre una elevación moderada en la enfermedad de Paget, en el cáncer óseo y algunas otras patologías.

Fosfatasa alcalina.-Fosfatasa activa en medio alcalino; se encuentra en el plasma o en el suero sanguíneo, en el hueso, en el riñón, en la glándula mamaria, en el bazo, en el pulmón, en los leucocitos, en la corteza renal y en los túmulos seminíferos.

Genu valgum.-Rodilla valga. Piernas en X debido a que los tobillos se separan y las rodillas se juntan.

Gliosia.-Exceso de astroglia en las áreas lesionadas del sistema nervioso central.

Hepatoesplenomegalia.-Agrandamiento simultáneo del hígado y el bazo.

Heredabilidad.-Cualidad de ser heredado. Medida del alcance en que un fenotipo es influenciado por el genotipo.

Hidrocefalia.-Estado caracterizado por dilatación de los ventrículos cerebrales, que suele ser secundario a obstrucción de la vía del líquido cefalorraquídeo y que se acompaña de acumulación de líquido cefalorraquídeo dentro del cráneo; suele caracterizarse por crecimiento de la cabeza, prominencia de la frente, atrofia cerebral, deterioro mental y convulsiones.

Hiperhidrosis.-Perspiración excesiva.

Hiperostosis.- Hipertrofia del hueso; exostosis.

Hipertelorismo.-Aumento excesivo de la distancia entre dos órganos o partes.

Hiperplasia.-Multiplicación o aumento anormal en el número de células normales con una disposición normal dentro de un tejido.

Hipertrofia.-Agrandamiento o crecimiento excesivo de un órgano o de una parte de un órgano, debido a un aumento de tamaño de sus células constituyentes.

Hipoplasia.-Desarrollo incompleto o defectuoso de un órgano o tejido, es de un grado menos grave que la aplasia.

Integrinas.-Las integrinas son una superfamilia de [glicoproteínas](#) que participan mayormente en la unión de las células con la matriz extracelular. Aunque hay algunas que también participan en la unión célula-célula.

Lumen.- Cavidad o canal dentro de un tubo u órgano tubular; unidad de flujo luminoso.

Macrocefalia.-Excesivo tamaño de la cabeza.

Menarquia.-Establecimiento del principio de la función menstrual.

Monosomía.-Ausencia de un cromosoma de un par homólogo en el complemento de una célula por lo demás diploide.

Monosómico.- Pertenece o relativo a la monosomía o caracterizada por ella.

Neutropenia.-Disminución del número de leucocitos neutrófilos en la sangre.

Nistagmus.-Movimiento rítmico, rápido e involuntario de los glóbulos oculares, que puede ser horizontal, vertical, rotatorio o mixto, es decir de dos tipos.

Oligodoncia.-Ausencia de muchos dientes habitualmente asociada con un tamaño pequeño de los dientes existentes y otras anomalías.

Osteoesclerosis.-Endurecimiento o densidad anormal del hueso como en la osteítis ebúrnea y la condensante.

Osteomielitis.-Inflamación del hueso causada por un microorganismo piógeno. Puede quedarse localizada o extenderse por el hueso para abarcar médula, corteza, tejido esponjoso y periostio.

Osteopontina.-La osteopontina (OPN) es una citoquina con actividad proinflamatoria que participa en la inmunidad celular Th1. Está sintetizada por diversas células inmunes, como los monocitos/macrófagos activados, las células T activadas y las células natural killer activadas. La OPN tiene funciones proinflamatorias: función quimiotáctica, inducción de la proliferación de células B y producción de anticuerpos, y aumentar la supervivencia celular de células inflamatorias; así como funciones reparadores: está implicada en la reparación de tejidos y tiene un actividad antiinflamatoria, inhibiendo la producción del óxido nítrico.

Oxígeno hiperbárico.-Oxígeno bajo presión elevada, es decir el que se encuentra a una presión mayor que la de la atmósfera. Actúa como un auténtico fármaco, produciendo diferentes respuestas en función de las dosis y tiempos de su administración.

Palpebral.- Perteneiente o relativo a un párpado.

Pancitopenia.-Deficiencia de todos los elementos celulares de la sangre.

Paresia.-Parálisis ligera o incompleta.

Parestesia.-Sensación táctil anormal como ardor, picor, hormigueo, a menudo en ausencia de estímulo externo.

Pectus carinatum.-Conformación del tórax en la cual el esternón es prominente, debido a obstrucción de la respiración infantil o a raquitismo.

Poiquilodermia.-Trastorno caracterizado por cambios pigmentarios y atróficos de la piel, dándole un aspecto moteado.

Poliostótico, ca.-Pertenece o relativo a muchos huesos o que los afecta.

Prolactina.-Una de las hormonas (peso molecular de 23 000; 198 aminoácidos) segregada por células especiales de la hipófisis anterior, que estimula y mantiene la lactancia en los mamíferos después del parto, con preparación previa de las glándulas mamarias por otras hormonas, como estrógenos, progesterona, hormona del crecimiento, corticosteroides, e insulina.

Saucerización.- La excavación del tejido para formar una depresión poco profunda, generalmente se realiza para facilitar el drenaje de áreas infectadas de hueso. Una depresión

Secuestrectomía.-Extracción quirúrgica de un sequestro.

Sérico.-Pertenece o relativo al suero, o formado por éste.

Sialoproteína ósea.- Es una fosfoproteína no colágena muy abundante en el hueso. Es sintetizada tanto por osteoblastos como por algunos osteoclastos, si bien recientemente, gracias a la posibilidad de utilizar un inmunoensayo específico, se ha demostrado que refleja procesos asociados con la resorción ósea.

Síndrome de Dandy-Walker.-Hidrocefalia congénita causada por obstrucción de los agujeros de Magendie y Luschka.

Síndrome del túnel del carpo.-Complejo sintomático resultante de un traumatismo o compresión del nervio mediano en el túnel carpiano, con dolor y ardor o parestesias hormigueantes en los dedos y la mano, que a veces se extienden hasta el codo.

Tartrato.-Cualquier sal del ácido tartárico.

Unidades Bodansky.-Cantidad de fosfatasa alcalina que se requiere para liberar 1 mg de ion fosfato a partir del glicerol 2-fosfato, en una hora, a 37° C y bajo otras condiciones estandarizadas.

Vitronectina.-La vitronectina es una proteína adhesiva presente en el plasma y relacionada con la hemostasia al regular la coagulación y fibrinólisis.

Wormiano, na.-Se refiere a los huesos wormianos descritos por el anatomista danés Olaus Worm.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meléndez Franco María Luisa, Características clínicas y radiográficas de la osteopetrosis (enfermedad de Albers-Schöenberg) Universidad Autónoma de Guadalajara, Julio, 1987 Guadalajara.
2. Filho AM, Domingos A de C, Freitas DQ, Whaites, Osteopetrosis – a review and report of two cases, Oral Diseases, (2005) 11, 46–49. <http://www.blackwellmunksgaard.com>
3. Thoma K.H, Oral pathology, 5th edition, Londres, The C.V Mosby Company, 1960, Pp.619-626.
4. Steward C.G, Neurological aspects of osteopetrosis, Neuropathology and Applied Neurobiology, (2003), 29, 87–97
5. Ross M.H, Kaye G.I, Pawlina W. Histología, Texto y atlas color con biología celular y molecular, 4^a .ed. Argentina, Médica Panamericana, 2005. Pp.182-204
6. Junqueira L.C, Carneiro J. Histología básica 5a ed. Barcelona. Masson, 2000. Pp.455-473
7. Sapp J.P. Eversole L.R. Wysocki G.P, Patología oral y maxilofacial contemporánea, 2^a .ed. Elsevier, 2005
8. Balemans W, Wesenbeeck L.V, Van Hul W. A Clinical and molecular overview of the human osteopetroses. Calcif Tissue Int (2005) 77:263-274. https://www.springerlink.com/content/p70k6j70k5q22v07/resource_secured/?target=fulltext.pdf
9. Kazim S, Mahir U, Akin E, Hasan O. Type II autosomal dominant osteopetrosis. Rheumatol Int (2002) 22: 116–118. https://www.springerlink.com/content/bvvedyyjnh2fr6qq/resources_secured/?target=fulltext.pdf
10. Shafer W.G, Hine M.K, Levy B.M. Tratado de patología bucal. 4^a.ed. Cd. México: Nueva Editorial Interamericana, 1998. Pp.713-715.
11. Raspall G. Enfermedades maxilares y craneofaciales. Atlas clínico. España, Salvat Editores. 1990. Pp 40-41
12. Barry C.P, Ryan C.D, Stassen L.F.A. Osteomyelitis of the maxilla secondary to osteopetrosis: A Report of 2 Cases in Sisters. J Oral Maxillofac Surg 65:144-147, 2007
13. Satomura k, Kon M, Tokuyama R, Tomonari M, Takechi M, Yuasa T, Tatehara S, Nagayama M. Osteopetrosis complicated by osteomyelitis of the mandible: a case report including characterization of the osteopetrotic bone. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2007; 36: 86–93. <http://www.sciencedirect.com>
14. Regezi J.A, Sciobba J. Patología bucal. 2^a ed. Cd. México: Mc Graw Hill Interamericana. 1995. Pp.487-490
15. Helfrich M.H, Osteoclast diseases, microscopy research and technique 61:514–532 (2003). www.interscience.wiley.com.

16. Neville B.W, Damm D.D, White D.K, Waldron C.A. Color atlas of clinical oral pathology. U.Londres: Lea and Febiger, 1991. Pp.376-377
17. Rozin A, Bar-Shalom R, Ish-Shalom S. Paget's disease of bone or osteopetrosis?. Clin Rheumatol (2006) 25: 544–547. <https://www.springerlink.com/content/f8633v521q65mg30/resource-secured/?target=fulltext.pdf>
18. Bhaskar S. Synopsis of oral pathology. 7th.ed. St. Louis, Missouri, Mosby, 1986
19. Gorlin R.J, Cohen M.M, Levin L.S, Syndromes of the head and neck, 4th.ed. New York, Oxford University, 2001. Pp 281-304

REFERENCIAS DE IMÁGENES

- I. <http://clendening.kumc.edu/dc/pc/s.html>
- II. Balemans W, Wesenbeeck L.V, Van Hul W. A Clinical and molecular overview of the human osteopetroses. Calcif Tissue Int (2005) 77:263-274 <https://www.springerlink.com/content/p70k6j70k5q22v07/resources-secured/?target=fulltext.pdf>
- III. <http://images.google.com.mx/imgres?imgurl=http://www.nature.com/nature/journal/v409/n6822/images/409778aa.0.jpg&imgrefurl=http://www.nature.com/nature/journal/v409/n6822/full/409778a0.html&h=101&w=225&sz=7&hl=es&start=64&um=1&tbnid=U5mArRxGatCmoM:&tbnh=48&tbn>
- IV. Fattore A.D, Peruzzi B, Rucci N, Recchia I, Cappariello A, Longo M, Fortunati D, Ballanti P, Iacobini M, Luciani M, Devito R, Pinto R, Caniglia R, Lanino E, Messina C, Cesaro S, Letizia C, Bianchini G, Fryssira H, Grabowski P, Shaw N, Bishop N, Hughes D, Kapur R.P, Datta H.K, Taranta A, Fornari R, Migliaccio S, Teti A. Clinical, genetic, and cellular analysis of 49 osteopetrotic patients: implications for diagnosis and treatment. J Med Genet 2006;43: 315–325.
- V. <http://www.dental.mu.edu/oralpath/lesions/osteopetrosis/osteopetrosis.htm>
- VI. http://images.google.com.mx/imgres?imgurl=http://www.thachers.org/images/Kleg1.JPG&imgrefurl=http://www.thachers.org/rickets_photos.htm&h=326&w=193&sz=21&hl=es&start=3&um=1&tbnid=QFxo4eCWOQ_UJM:&tbnh=138&tbnw=82&prev=/images%3Fq%3DGENU%2Bvalum%26svnum%3D10%26um%3D1%26hl%3Des%26rlz%3D1T4GWYHes_MX205%26sa%3DN
- VII. Gorlin R.J, Cohen M.M, Levin L.S, Syndromes of the head and neck, 4th.ed. New York, Oxford University, 2001. Pp 281-304
- VIII. Neville B.W, Damm D.D, White D.K, Waldron C.A. Color atlas of clinical oral pathology. U.Londres: Lea and Febiger, 1991. Pp.376-377

- IX. Filho AM, Domingos A de C, Freitas DQ, Whaites, Osteopetrosis – a review and report of two cases, *Oral Diseases*, (2005) 11, 46–49. <http://www.blackwellmunksgaard.com>
- X. Satomura k, Kon M, Tokuyama R, Tomonari M, Takechi M, Yuasa T, Tatehara S, Nagayama M. Osteopetrosis complicated by osteomyelitis of the mandible: a case report including characterization of the osteopetrotic bone. *nt. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2007; 36: 86–93. <http://www.sciencedirect.com>
- XI. Steward C.G, *Neurological aspects of osteopetrosis, Neuropathology and Applied Neurobiology*, (2003), 29, 87–97
- XII. Rozin A, Bar-Shalom R, Ish-Shalom S. Paget’s disease of bone or osteopetrosis?. *Clin Rheumatol* (2006) 25: 544–547. <https://www.springerlink.com/content/f8633v521q65mg30/resource-secured/?target=fulltext.pdf>
- XIII. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=604517>
- XIV. www.fao.org/DOCREP/006/W0073S/w0073s0y.jpg&imgrefurl=http://www.fao.org/DOCREP/006/W0073S/w0073s0m.htm&h=302&w=200&sz=11&hl=es&start=11&um=1&tbnid=zdxgCzgSLLu6fM:&tbnh=116&tbnw=77&prev=/images%3Fq%3Dosteomalacia%26svnum%3D10%26um%3D1%26hl%3Des%26rlz%3D1T4GWYH_es_MX205%26sa%3DN
- XV. www.uv.es/medicinaoral/Docencia/atlas/Paget1FOTOS/Diapositiva10.JPG&imgrefurl=http://www.uv.es/medicinaoral/Docencia/atlas/Paget1FOTOS/paget.htm&h=539&w=719&sz=25&hl=es&start=25&um=1&tbnid=4FiUXD0mFQJfIM:&tbn
- XVI. www.medspain.com/fotodehoy/calcificaciones_ec...
- XVII. http://www.medilegis.com/BancoConocimiento/R/RepertorioV12-No1-Art-rev_acromegalia/Art_revision.htm
- XVIII. Sapp J.P.Eversole L.R. Wysocki G.P, *Patología oral y maxilofacial contemporánea*, 2ª .ed. Elsevier, 2005

.....