



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

PROTEINOSIS LIPOIDE: MANIFESTACIONES ORALES.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

MARISOL SORIANO RAMÍREZ

TUTOR: Mtro. FRANCISCO GERMÁN VILLANUEVA SÁNCHEZ

ASESORA: Esp. LILIA ESPINOSA VICTORIA

MÉXICO, D.F.

2014



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.



Agradezco a la vida y a Dios por darme esta oportunidad, de cumplir un sueño que se hace realidad.

A mis padres Maricela y Marino, por darme la vida, por confiar en mí, por su apoyo incomparable por las palabras de aliento cuando más las necesitaba, por nunca dejarme caer.

A mis abuelos Flor y Tiburcio por su comprensión y su infinito apoyo por darme un ejemplo de vida tan hermoso, los llevo siempre en mi corazón.

A mi hermano Edgar y Karelia por siempre cuidarme y acompañarme en este viaje de la vida.

A mi familia y amigos, por los consejos, risas, lágrimas, por toda su ayuda y comprensión gracias.

A Maximiliano mi Ángel de la guarda, gracias por enseñarme lo que significa vivir.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Odontología, por abrirme sus puertas y darme la oportunidad de ser parte de ella infinitas gracias.

¡Caer está permitido; levantarse es obligatorio!



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVOS GENERALES	6
I-ASPECTOS GENERALES DEL TEJIDO CONECTIVO	7
A) Matriz extracelular	8
B) Fibras de colágeno	8
C) Fibras reticulares	10
D) Fibras elásticas	11
E) Glucoproteínas adhesivas	12
CÉLULAS	
A)-Fibroblastos	13
B) Células reticulares	14
C) Células mesenquimáticas	14
D) Adipocitos	15
E) Monocitos y macrófagos	16
F) linfocitos	16
G) Células plasmáticas	17
H) Granulocitos eosinófilos	18
I) Granulocitos neutrófilos	18
J) Mastocitos	19
II –ENFERMEDAD POR ALMACENAMIENTO LISOSOMAL	20
2.1-ECM1 Proteína de la Matriz Extracelular	24
2.2-Expresión de la proteína ECM1	24
2.3- Mutación de la proteína ECM1	25
III-ANATOMÍA	
3.1-Cavidad Oral	26
3.2- Lengua	32
3.3- Glándulas Salivales	38
3.4- Laringe	42
IV-PROTEINOSIS LIPOIDE	46
V-INCIDENCIA	47



VI- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	47
VII-MANIFESTACIONES ORALES	51
VIII-HISTOLÓGICAMENTE	58
IX-DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	61
X-DIAGNÓSTICO	62
XI-TRATAMIENTO	62
XII-TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO	64
CONCLUSIONES	75
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76



INTRODUCCIÓN

La Proteinosis Lipoide es una enfermedad autosómica recesiva multisistémico. Esta enfermedad inicialmente fue llamada “lipoidosis cutis y mucosa”, “Proteinosis lipoide cutis y mucosa”, “Enfermedad de Urbanch-White”, “Proteinosis lípidos”, “Hialinosis cuitis y mucosas”.

Está determinada por la infiltración de material hialino en piel, mucosa, y múltiples órganos internos. Histológicamente, hay depósitos de sustancia hialina y reduplicación de la membrana basal.

La prevalencia de esta enfermedad está dada en padres consanguíneos y aunque en México no se tiene un registro sobre la incidencia de esta enfermedad, existe la posibilidad que esté presente sobre todo en poblaciones aisladas en la provincia de México, ya que se tiene poco conocimiento sobre esta enfermedad, por lo que se tiene que enfatizar en las manifestaciones clínicas ,orales, dermatológicas y sistémicas que se presentan para poder llegar a un diagnóstico certero y así tener los conocimientos en como pueden ser afectados y al mismo tiempo como pueden ser tratados durante la consulta odontológica para ofrecer un tratamiento adecuado y tratar de minimizar las molestias que se presentan en la cavidad oral.



OBJETIVOS GENERALES

Mediante la revisión bibliográfica donde se muestran casos clínicos se pretende aportar información adicional a la que existe en la actualidad, para que el cirujano dentista de practica general tenga los conocimientos y la habilidad de identificar las características clínicas de la enfermedad de Proteinosis Lipoide, así como también las manifestaciones bucales que se presentan, ya que es clave al momento de diagnosticar dicha enfermedad.



I-ASPECTOS GENERALES DEL TEJIDO CONECTIVO

Al tejido conectivo también se le denomina tejido de sostén, ya que representa al esqueleto que sostiene a tejidos y órganos. Se conforma una masa coherente entre el sistema vascular sanguíneo y todos los epitelios, todo intercambio de sustancias se debe realizar a través de él. Se caracteriza por tener células y también sustancias extracelulares, en conjunto las sustancias extracelulares se denominan matriz extracelular, compuesta por fibras incluidas en una matriz amorfa que contienen líquido tisular. Las fibras del tejido conectivo se dividen en tres tipos de fibras de colágeno, reticulares y elásticas.¹

Sirve como medio de intercambio, ayuda a la defensa y protección del cuerpo y forma un sitio para el almacenamiento de grasa. Funciona también para el intercambio de dentritus metabólicos, nutrientes y oxígeno entre la sangre y muchas células del cuerpo.^{2, 3}

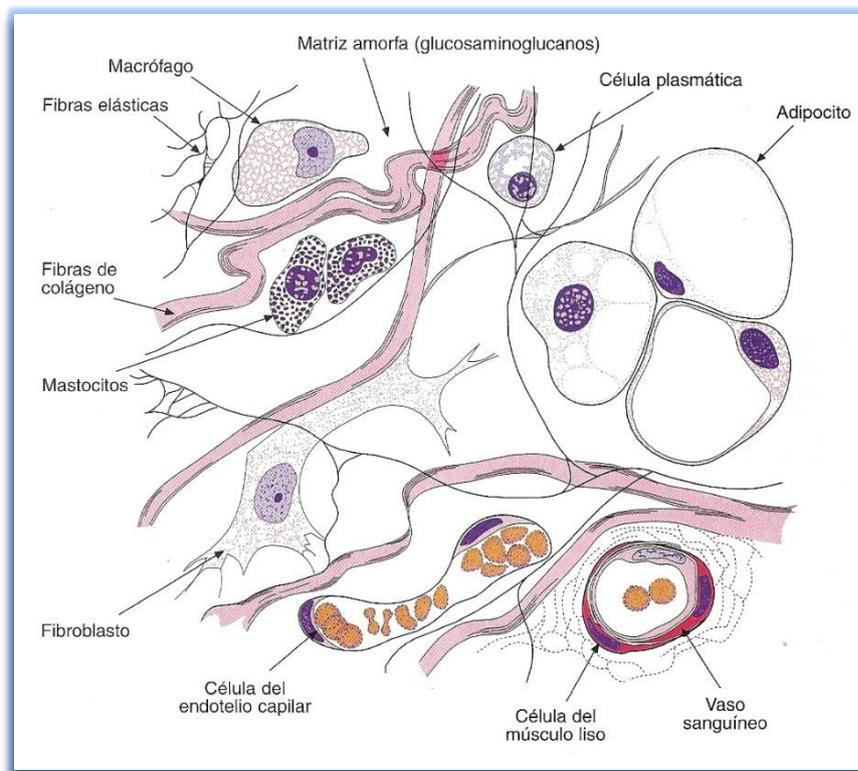


Fig.1.1. Dibujo esquemático de los principales componentes del tejido conectivo¹



A) Matriz extracelular (MEC)

Está compuesta por sustancia básica y fibras, resistentes a las fuerzas tanto de compresión como de estiramiento.²

Las fibras elásticas son la base de su resistencia debido a la tracción y elasticidad que presentan a la consistencia y contenido hídrico. La matriz amorfa es el medio de transporte de sustancias entre la sangre y las células de los tejidos, a la vez que amortigua y se opone a la presión. Las glucoproteínas adhesivas fijan las células a la matriz extracelular, actúan sobre la morfología de las células al influir sobre la organización del citoesqueleto, y atribuyen a orientar a las células migrantes, durante el proceso de desarrollo embrionario como, por ejemplo el proceso de cicatrización.^{1,2}

B) Fibras de colágeno

Son las más frecuentes del tejido conectivo, se presentan como hebras incoloras de recorrido ligeramente ondulado que se entrecruzan en todas direcciones. El grosor de las fibras es variable, se presentan fibras más gruesas, que están compuestas por fibras más delgadas denominadas **fibrillas**, que se mantienen unidas en paralelo mediante la matriz amorfa.¹

Las fibras de colágeno no son elásticas y poseen gran resistencia al estiramiento. Cada fibra está compuesta por subunidades finas, la llamada molécula **tropocolágeno**, compuesta por tres cadenas alfa entrelazadas.^{2,3}

En la actualidad se conocen más de 30 tipos de cadenas alfa, reconocidas por diferencias en la secuencia de aminoácidos y codificadas por su gen.

El **colágeno tipo I** es el que aparece en mayor cantidad en el organismo, forma parte de la dermis, los vasos sanguíneos, los tendones y los huesos.

El **colágeno tipo III** suele aparecer con el colágeno tipo I. también forma parte de las fibras reticulares. Los colágenos tipo I y III forman fibras



visibles con el microscopio óptico, mientras que la mayoría de los demás tipos de colágeno sólo se pueden detectar mediante la técnicas inmunohistoquímicas con anticuerpos marcados en esos tipos.

Los colágenos tipo I, II y III se denominan colágenos clásicos formadores de fibrillas en fibras reticulares. Representan el 80-90% del total de colágeno del organismo.

Los tipos de colágeno que no forman microfibrillas con bandas transversales ni fibras, incluyen el tipo IV Y VI.

EL **colágeno tipo IV** solo se encuentra en la lámina basal, donde las moléculas de tropocolágeno forman un reticulado tridimensional de tipo filamentoso.

El colágeno tipo VI es poco frecuente, forma reticulados filamentosos que rodean a nervios y vasos sanguíneos.

La función de las fibras de colágeno es fortalecer el tejido conectivo. Las fibras de colágeno son flexibles, lo que permite cierto movimiento del tejido conectivo y al mismo tiempo presenta resistencia a la tracción en sentido longitudinal.

El colágeno representa alrededor de la tercera parte del total de la proteína del organismo.^{1, 2,3}

Fibras de colágeno

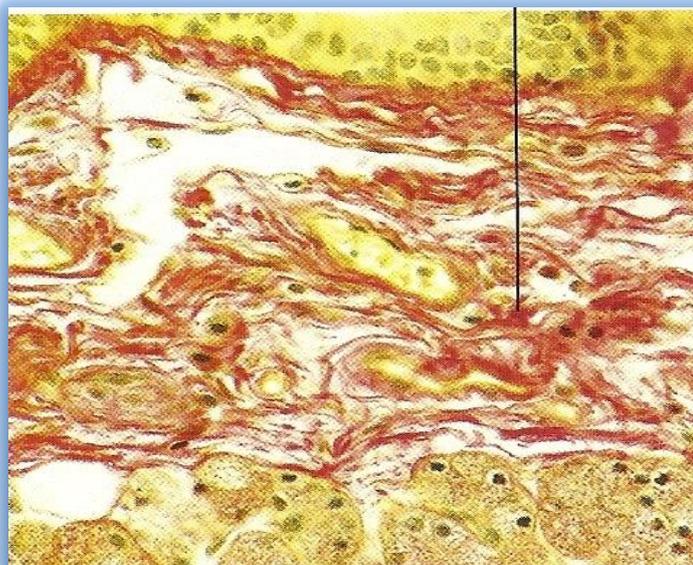


Fig. 1.2 Fotomicrografía del tejido conectivo¹



C) Fibras reticulares

Las fibras reticulares son muy delgadas y no forman haces como las fibras de colágeno, sino finas redes. Están compuestas en su mayor parte por colágeno tipo III pero también tipo I y tiene una cubierta de proteoglicanos. Las fibras reticulares se encuentran como finas redes muy relacionadas con las células. Así rodean a los adipocitos y las células musculares lisas, se encuentran por debajo del endotelio de los capilares, a los que proporcionan cierta rigidez. También forman el retículo del tejido linfoide y la médula ósea y rodean las células parenquimatosas de las glándulas. Forman parte de la lámina reticular de las membranas basales.¹

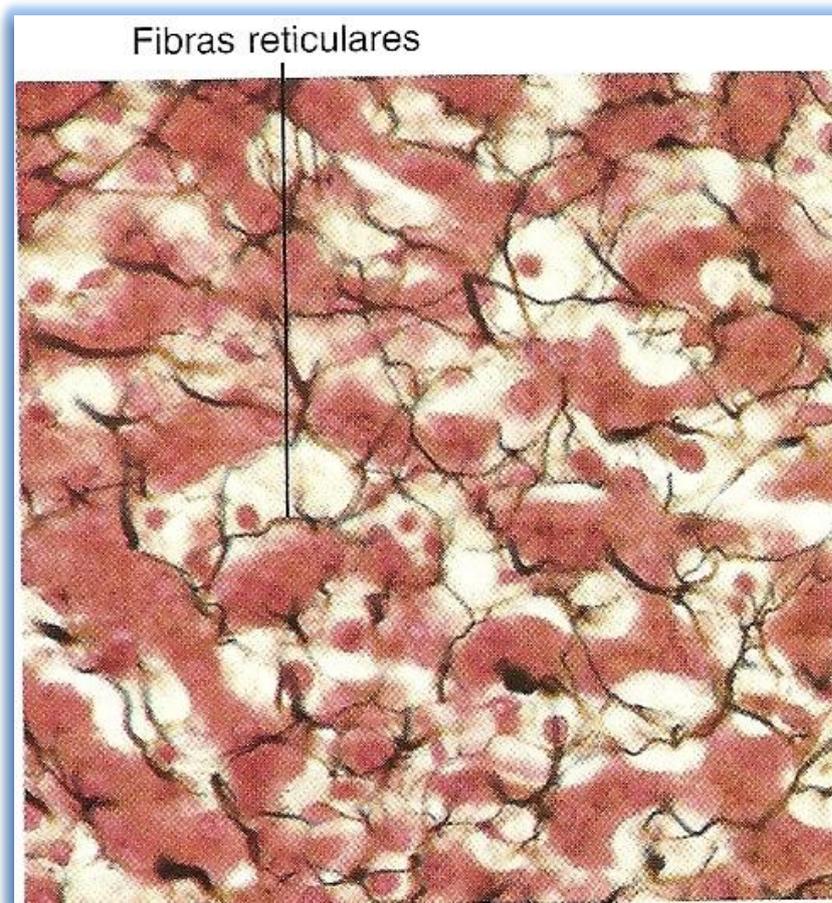


Fig. 1.3 Fotomicrografía de tejido hepático, donde se visualizan las fibras reticulares¹



D) Fibras Elásticas

Se distinguen como hebras muy delgadas, se ramifican y anastomosan para formar una red presentan una tonalidad amarillenta que solo se observan cuando se presentan en gran cantidad o son muy gruesas.

En los ligamentos elásticos las fibras se disponen en paralelo y son bastante más gruesas que en el tejido conectivo laxo además la **elastina** no solo se encuentra como fibra sino también como membranas. Las fibras elásticas contiene **microfibrillas** que se disponen en haces incluido en material amorfo, compuesto por la proteína **elastina**. Las primeras fibras elásticas inmaduras que se forman en el feto están compuestas solo por haces de microfibrillas, pero más tarde en la vida fetal aparece el componente amorfo (la elastina amorfa) en el centro de las fibras; cuando estas están totalmente desarrolladas la elastina representa más del 90% de la fibra. Entonces se ven las microfibrillas como una capa periférica alrededor de la elastina.

Las fibras elásticas se forman cuando determinadas células secretan moléculas de proteína denominada **tropoelastina**. Cuatro derivados de lisina de las moléculas de tropoelastina se unen entre sí, por un proceso caracterizado por la enzima lisiloxidasa, y forman un complejo unión transversal de la desmosina con cuatro ramificaciones, por la cual se mantienen unidas cuatro cadenas de la proteína elastina.

Las fibras elásticas se caracterizan por poder estirarse hasta casi 150% de la longitud original y retomar ésta cuando cesa su tracción como por ejemplo: distensión transitoria de las arterias, en los pulmones ya que se distienden durante la inspiración y se retrae durante la aspiración¹

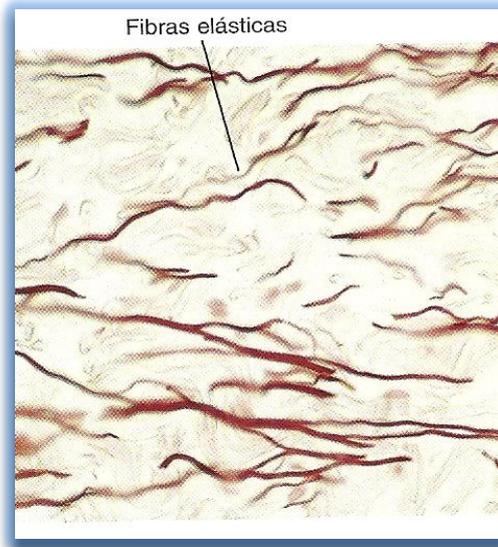


Fig. 1.4 Fotomicrografía de la dermis donde se muestran las fibras de Elastina¹

E) Glucoproteínas adhesivas

En el tejido conectivo se encuentran distintos tipos de glucoproteínas adhesivas, cuya función, entre otras es contribuir al anclaje de los epitelios a la matriz extracelular y formar parte de las láminas basales.

La fibronectina es una glucoproteína que adopta diferentes formas, todas codificadas por el mismo gen. Se encuentra en la matriz extracelular como fibrilla insoluble, en forma soluble en la sangre y en otros líquidos tisulares, cada molécula de fibronectina se compone de dos subunidades unidas mediante enlace disulfuro y en cada subunidad hay varios dominios globulares con sitio de unión para colágeno, heparina, fibrina que intervienen en la coagulación de sangre.

Correspondiente a la fibronectina, en el cartílago se encuentra una condronectina y en los huesos una osteonectina.

La laminina es una glucoproteína adhesiva que posee una estructura en forma de cruz y contribuye a la unión de los demás componentes de la lámina basal.

La laminina posee sitios de unión para colágeno tipo IV. Existen varias isoformas de laminina



La **entactina** forma parte de la lámina basal y se cree que une a la laminina con el colágeno tipo IV.

La **tenacina** solo se encuentra en escasa cantidad en individuos adultos, se cree que es importante en tejidos embrionarios, para la orientación de las migraciones celulares y el crecimiento de axones.¹

CÉLULAS

En el tejido conectivo existen diversos tipos celulares algunos exclusivos del tejido conectivo mientras que otros son células sanguíneas, que también pueden aparecer como componentes normales.

Los diversos tipos celulares se pueden dividir en dos categorías: **células fijas**, fibroblastos, células reticulares, células mesenquimáticas y adipocitos y las **células migrantes**, macrófagos, monocitos, células dendríticas, linfocitos, células plasmáticas, granulocitos eosinófilos, neutrófilos y mastocitos.¹

A) Fibroblastos

La célula más frecuente en el tejido conectivo se distingue como célula bastante grande, aplanada, ahusada con finas prolongaciones, presenta Retículo endoplasmático rugoso (RER) y un pequeño aparato de Golgi. Estos fibroblastos no son activos y también se denominan *fibrocitos* si se les estimula, por ejemplo, por cicatrización de heridas, el citoplasma aumenta en cantidad la estimulación también puede inducir la proliferación de los fibroblastos con divisiones mitóticas, es mediada por un factor de crecimiento fibrilar.

El Factor de Crecimiento Fibrilar (CFF) es creado por los macrófagos, entre otros, se une a receptores de superficie específico sobre los fibroblastos para ejercer un poderoso efecto mitógeno. En los casos de cicatrización algunos fibroblastos incluyen miofibroblastos se piensa que están en condiciones de contraerse y así desempeñar un papel en la contracción de la herida.¹



B) Células Reticulares

Se encuentran en el tejido y los órganos linfoides, donde están relacionadas con la red de las fibras reticulares, tienen forma similar a la de una estrella y forman una red celular. Los núcleos son grandes, ovales y claros, el citoplasma es abundante y algo basófilo. Su función principal consiste en producir las fibras reticulares ¹

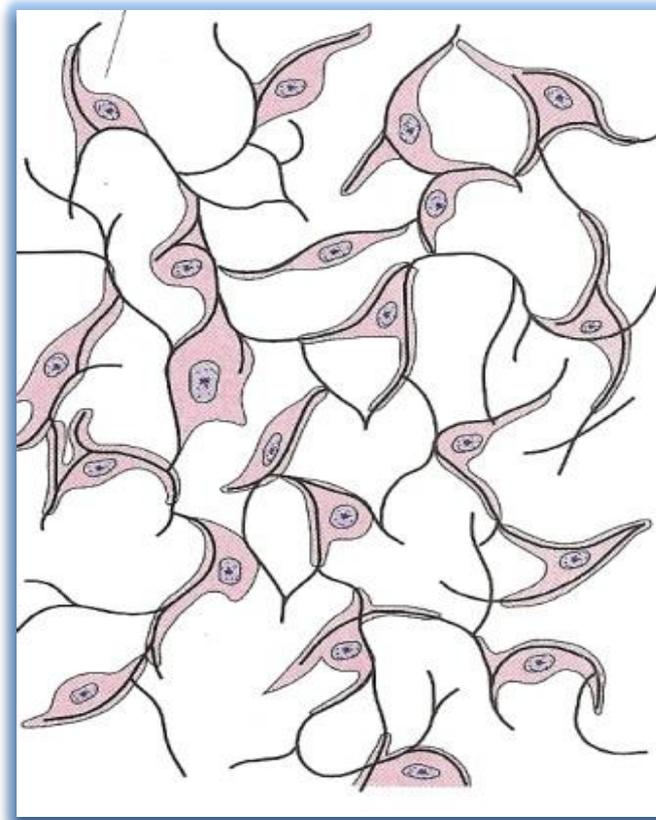


Fig.1.5 Dibujo esquemático de células reticulares ¹

C) Células Mesenquimáticas

El mesénquima es el tejido primitivo del feto que deriva del mesodermo y que contiene células poco diferenciadas, denominadas, células mesenquimáticas. Sintetizan matriz extracelular en el feto del mismo modo que los fibroblastos lo hacen durante el resto de la vida.



Se caracterizan por estar alrededor de los vasos sanguíneos, por lo que se denomina células perivasculares.¹

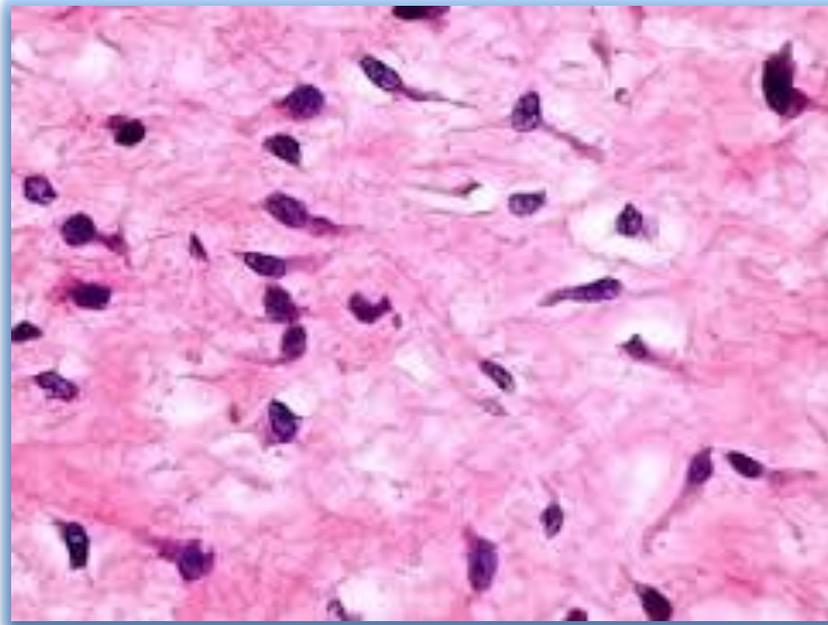


Fig. 1.6 Las células mesenquimáticas presentan delgadas prolongaciones¹

D) Adipocitos

Son células fijas al tejido conectivo laxo, cuya función es la de almacenar lípidos. Son células muy grandes, redondeadas con un borde muy fino de citoplasma que rodea una gran gota de lípidos almacenados, el núcleo está muy achatado y se ubica en una zona engrosada del reborde periférico de citoplasma. Cada adipocito está rodeado por una fina red de células reticulares, las células adiposas pueden estar aisladas pero es más frecuente que se encuentren en grupos reducidos en especial cerca de los vasos pequeños.¹

Funcionan en la síntesis y almacenamiento de triglicéridos

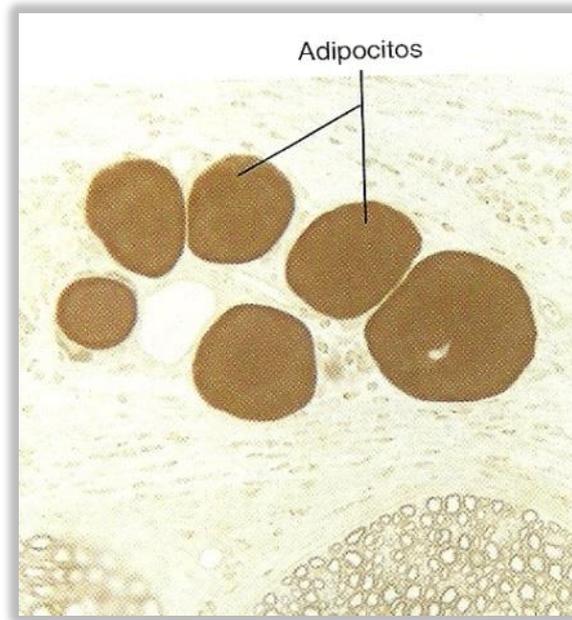


fig. 1.7 Fotomicrografía de adipocitos¹

E) Monocitos y macrófagos

Los **monocitos** se desarrollan de la médula ósea y se liberan en sangre después de alrededor de 24 horas de permanecer en el torrente sanguíneo los monocitos lo abandonan y atraviesan el endotelio de los capilares o las vénulas poscapilares hacia el tejido conectivo.

Los **macrófagos** presentan una función muy importante prepara las defensas del organismo contra partículas extrañas invasoras. Se originan a partir de monocitos, por lo que tienen una transformación de tamaño continua viven unos 2 meses. En ausencia de inflamación en el organismo están en un estadio de reposo relativo, por lo que se encuentran como macrófagos fijos o macrófagos libres, al momento de presentarse presenta una inflamación se estimulan a macrófagos activados¹

F) Linfocito

Son las células más pequeñas del tejido conectivo, el núcleo es redondeado y muy basófilo, rodeado por un angosto borde de citoplasma basófilo, presenta numerosos ribosomas libres, pero solo escaso (RER), un pequeño aparato de Golgi y pocas mitocondrias. Los linfocitos tienen



movimiento activo, pero no son fagocitos. Se encuentran en gran cantidad en los tejidos linfoides, en las mucosas del tracto digestivo y de las vísceras. Su cantidad aumenta en las reacciones inmunes del organismo, el papel de los linfocitos en el mecanismo inmune de defensa.¹

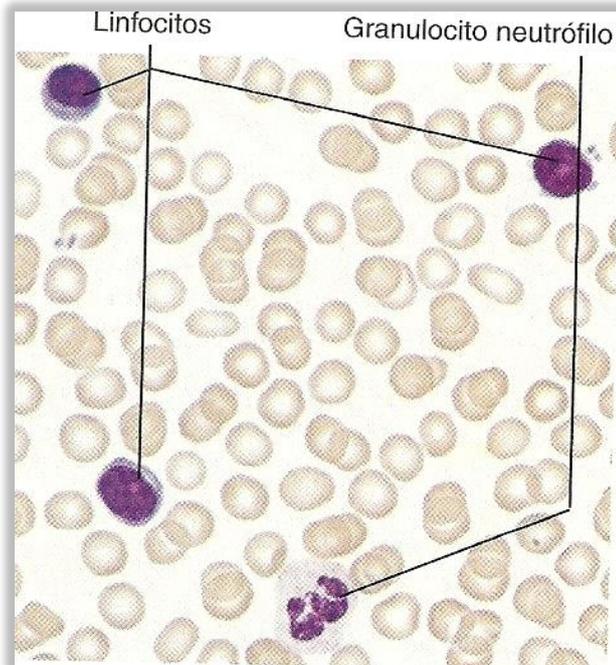


Fig. 1.8 Se muestran 3 linfocitos y un granulocito neutrófilo.¹

G) Células plasmáticas

Son ovaladas, el núcleo redondeado tiene localización excéntrica y contiene cúmulos gruesos de cromatina muy coloreados, ubicados sobre todo en la periferia del núcleo. Este patrón de cromatina semejante al de una esfera es característico de las células plasmáticas se desplazan lentamente y no tiene actividad fagocítica, se encuentran en gran cantidad de el tejido conectivo de la lámina propia del tubo digestivo y en el tejido linfoide, la mayor parte de los demás tejidos conectivos contiene muy escasas células plasmáticas, pero la cantidad se incrementa notablemente en las inflamaciones crónicas.

Las células plasmáticas se forman por diferenciación de linfocitos B, que se activan en presencia de una reacción inmune, sintetizan y secretan anticuerpos.¹



H) Granulocitos eosinófilos

Tienen un núcleo característico con dos lóbulos unidos por un fino filamento. Los granulocitos eosinófilos poseen movilidad y actividad fagocítica moderada, son abundantes en la lámina propia del tracto digestivo y de las vías aéreas, están relacionados con el fenómeno de hipersensibilidad, su principal lucha es contra parásitos.¹

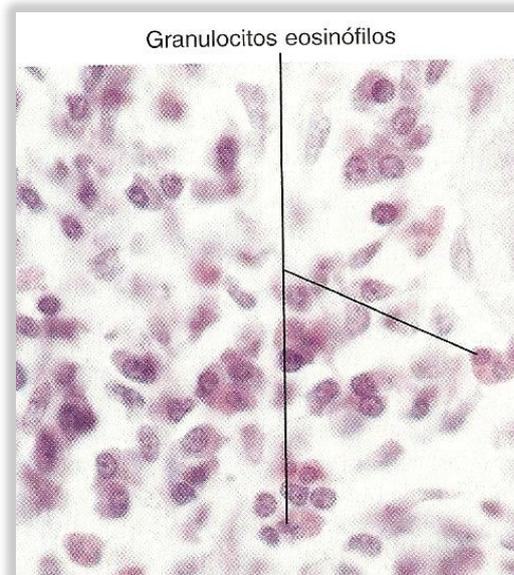


Fig. 1-9 Imagen de granulocito eosinófilo.¹

I) Granulocitos neutrófilos

En condiciones normales son muy escasos en el tejido conectivo, pero en frente de una reacción inflamatoria se presentan en grandes cantidades, ya que migran a la zona inflamada a través de las paredes de los capilares y de las vénulas poscapilares. Se visualizan como células grandes, con un núcleo dividido en lóbulos unidos entre sí mediante finas hebras de cromatina. El citoplasma contiene numerosos gránulos, en parte gránulos primarios grandes azurófilos y en partes pequeños **gránulos secundarios o específicos.**

Los granulocitos neutrófilos tienen gran movilidad activa y gran capacidad fagocítica, dado que junto con los macrófagos representan los “fagocitos profesionales”. Son especialmente efectivos en la fagocitosis de bacterias y su función más importante es la defensa contra las



infecciones bacterianas. Pueden liberar el contenido de los gránulos por exocitosis, con el daño o destrucción de las bacterias u otras células, son las primeras células que se presentan por una zona inflamada donde ayudan a los macrófagos residentes en la fase inicial de la inflamación. Los granulocitos neutrófilos circulan 10 hrs por el torrente sanguíneo y luego lo abandonan, los restos son eliminados por macrófagos.¹

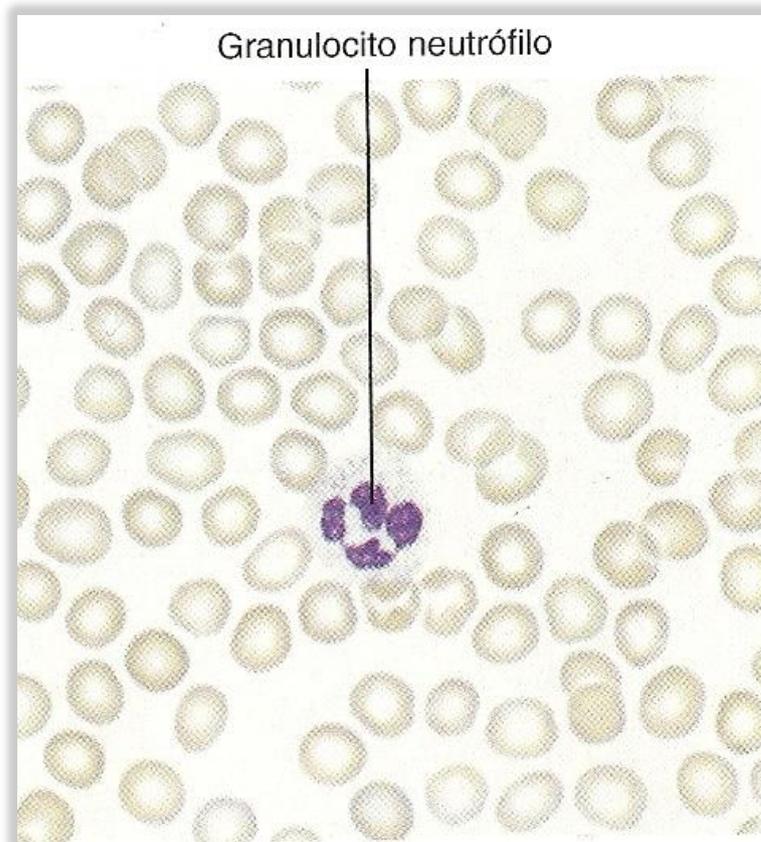


Fig. 1.10 Extendido de sangre que muestra un granulocito neutrófilo.¹

J) Mastocitos

Se forman durante la hematopoyesis en la médula ósea a partir de estadios inmaduros que se liberan del torrente sanguíneo cuando aún no están diferenciados totalmente, y pasan al tejido conectivo donde completan la diferenciación. Estos son siempre móviles y se encuentran en la mayor parte de los tejidos conectivos, donde se encuentran



alrededor de los vasos de pequeño calibre. Se encuentran cantidades importantes de mastocitos en la piel, en mucosas del tracto digestivo y vías aéreas. Presentan sustancias que son mediadores con la inflamación y las reacciones inmunes histamina y heparina.^{1,2}

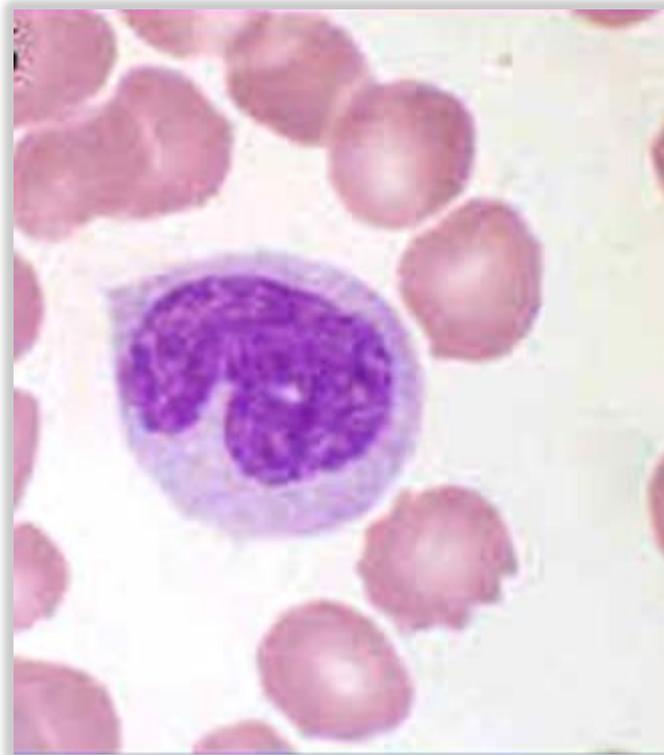


Fig. 1.11 Mastocitos¹

II- ENFERMEDAD POR ALMACENAMIENTO LISOSOMAL

Las enfermedades de depósito lisosomal (lisosomosis) son un grupo heterogéneo de aproximadamente cincuenta enfermedades, muchas de las cuales tienen su primera manifestación en la niñez.⁶

Las manifestaciones clínicas son variables y muchas de ellas son de carácter progresivo hacia el deterioro e irreversibles. Muchos de estos pacientes mueren muy temprano, otros llegan a la vida adulta, con expectativa de vida menor, muchos de ellos, con molestias y discapacidad relacionadas con la extensión y afectación orgánica de la enfermedad.



Los lisosomas son componentes claves de aparato digestivo celular. Contienen una diversidad de enzimas hidrolíticas que están implicadas en la degradación de sustratos complejos, con dos funciones especiales. En primer lugar, funcionan en el entorno ácido del lisosoma. En segundo lugar son una categoría especial de proteínas secretoras destinadas para los orgánulos intercelulares, la cual requiere un proceso especial en el aparato de Golgi.

Las enzimas lisosómicas se sintetizan en el retículo endoplasmático y se transportan al aparato de Golgi. Dentro de éste sufren una serie de modificaciones tras la traducción, una de ellas es la unión de grupos -manosa-6-fosfato terminales a algunas de las cadenas laterales de oligosacáridos.

Las enzimas lisosómicas se ligan a receptores y de este modo se separan de las numerosas proteínas secretoras adicionales existentes en el Golgi. En consecuencia producen la separación de pequeñas vesículas de transporte que contienen las enzimas ligadas al receptor del Golgi y se fusionan con los lisosomas. Por tanto, las enzimas están marcadas para llegar a su destino intracelular y las vesículas se recuperan en el aparato de Golgi.

Los errores de origen genético de este mecanismo dan lugar a un tipo de enfermedad de depósito lisosómico.^{4, 5}

Cuando existe una deficiencia hereditaria de una enzima lisosómica funcional, el catabolismo de su sustrato es incompleta y se produce la acumulación de un metabolito insoluble parcialmente degradado dentro de los lisosomas. Estos orgánulos repletos de macromoléculas digeridas de forma incompleta se hacen grandes y aparecen en cantidad suficiente para interferir con las funciones celulares normales, lo que genera los llamados trastornos por depósito lisosómico.

Estas moléculas de gran tamaño pueden derivar del recambio de los organelos intracelulares que entran en los lisosomas por la autofagocitosis o pueden adquirirse del exterior de las células por fagocitosis.



Con la deficiencia heredada en la enzima lisosómica, el catabolismo del sustrato permanece incompleto, llevando la acumulación de metabolitos insolubles parcialmente degradados dentro de los lisosomas.

Se han identificado 40 enfermedades del depósito lisosomal, resultado de la ausencia funcional de una enzima o proteína implicada en su función.

Además de por “falta de enzimas”, las enfermedades por depósito lisosómico se puede deber a la falta de una proteína esencial para la función normal del lisosoma. Ejemplos son:

- Ausencia de un activador de enzima o proteína protectora.
- Ausencia de una proteína activadora de sustrato. En algunos casos las proteínas que reaccionan con el sustrato para facilitar su hidrólisis pueden faltar o ser defectuosas.
- Ausencia de proteína de transporte necesaria para la eliminación del material digerido de los lisosomas.⁴

Las características más comunes en la mayoría de las enfermedades de este grupo son:

- Transmisión autosómica recesiva
- Habitualmente afecta a lactantes y niños pequeños
- Almacenamiento de metabolitos intermedios insolubles en el sistema mononuclear fagocítico, dando lugar a hepatoesplenomegalia
- Afectación frecuente del SNC con daño neuronal asociado
- Disfunciones celulares, causadas no solamente por el depósito de material no digerido, sino también por una de acontecimientos desencadenados

La mayor parte de estos trastornos son muy infrecuentes. La enfermedad por almacenamiento lisosómico se clasifica en función del material que se retiene en estos orgánulos.^{4, 5}

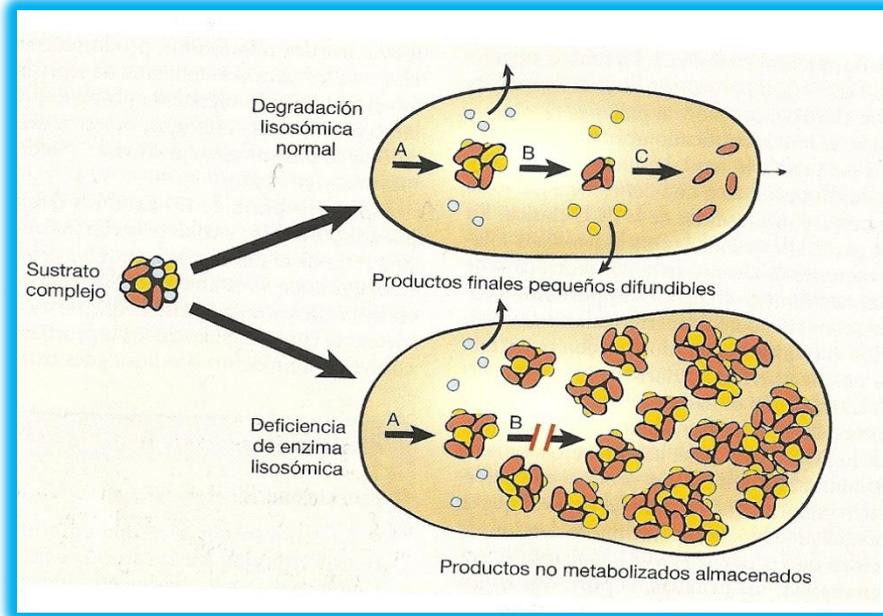


Fig. 2.1 Patogenia por almacenamiento lisosomal²

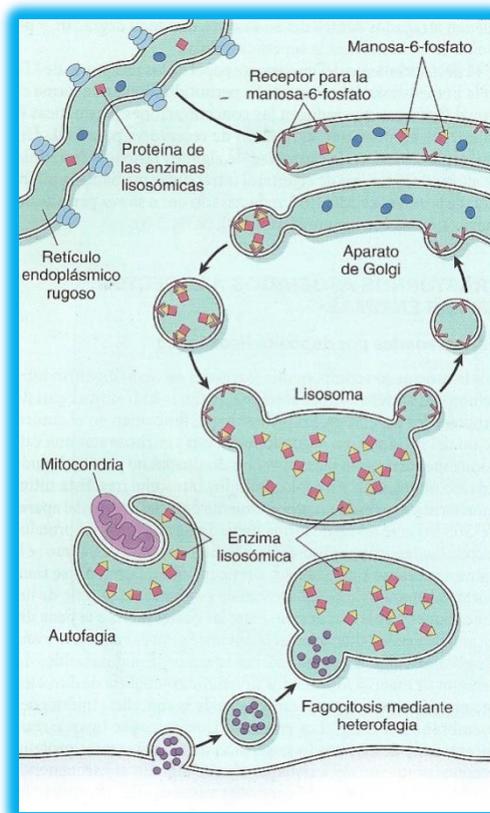


Fig. 2.2 Síntesis y transporte de las enzimas lisosómicas.²



2.1 ECM1 proteína de la matriz extracelular

Este gen codifica una proteína soluble de la membrana basal y es parte de estructuras tipo red que contiene perlecan, colágeno tipo IV y laminina. Está implicado en la formación de hueso endocondral, la angiogénesis y la biología tumoral. También interactúa con una variedad de proteínas extracelulares y estructurales, contribuyendo al mantenimiento de la integridad de la piel y la homeostasis.⁷

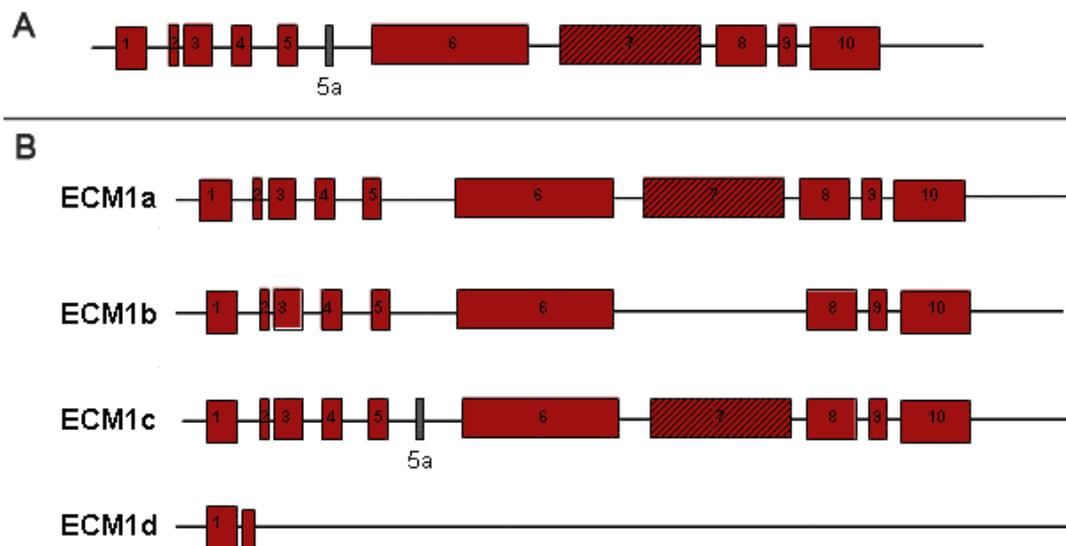


Fig. 3.1 – ECM1⁸

2.2 EXPRESION DE PROTEINA

ECM1 a- Se expresa ampliamente en hígado, intestino pulmón, ovario, próstata, testículo, músculo esquelético, páncreas, riñón, placenta, corazón, los queratinocitos basales, vasos sanguíneos dérmicos, folículos pilosos y glándulas sudoríparas

ECM1 b- Es detectable en amígdalas, la capa espinosa y granulares de epidermis

ECM1 c- Se expresa en la capa basal de la epidermis

ECM1 d- Patrón de expresión desconocido.⁸

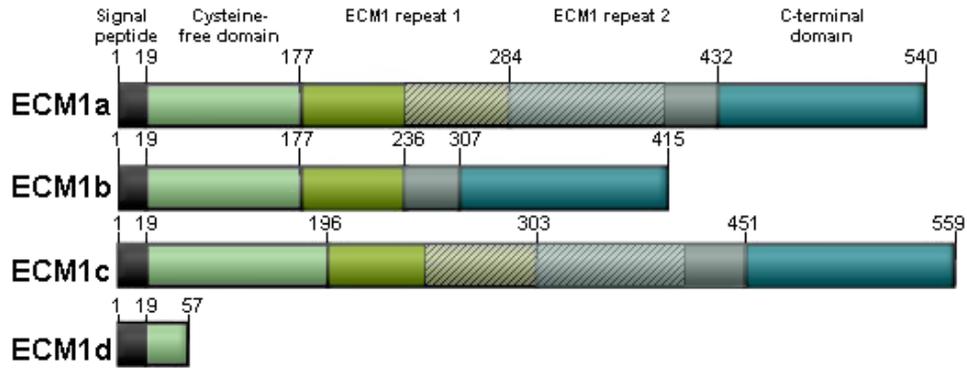


Fig.3-2 Representación gráfica de ECM1 y sus cuatro variantes de empalme. 8

2.3 MUTACIÓN

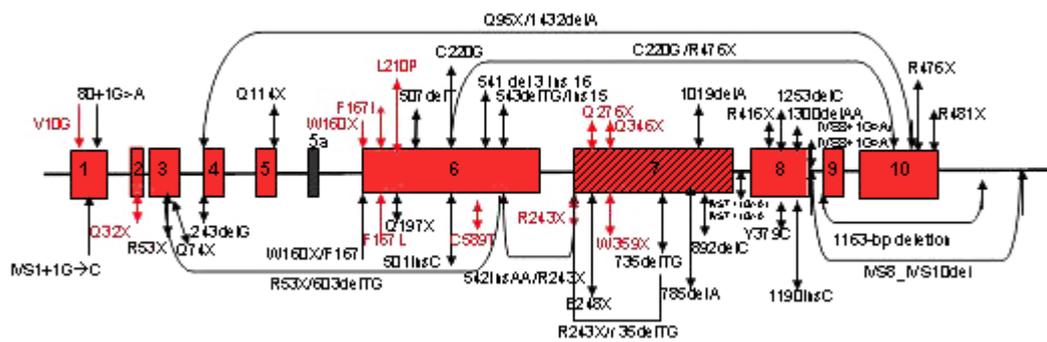


Fig. 3-3 Mutaciones en ECM1.



III-ANATOMÍA

3.1-CAVIDAD ORAL

Es una cavidad ovoide de dimensiones variables, se le consideran seis paredes: la anterior y las laterales son formadas por la cara profunda de las encías y piezas dentarias; el techo está formado por el paladar, que a su vez le separa de las cavidades nasales; el suelo circunscrito por la cavidad del cuerpo de la mandíbula, está ocupada por la lengua y el surco alveololingual; la pared posterior virtual corresponde al istmo de las fauces, por el cual la boca se comunica con la porción oral de la cavidad faríngea.⁹

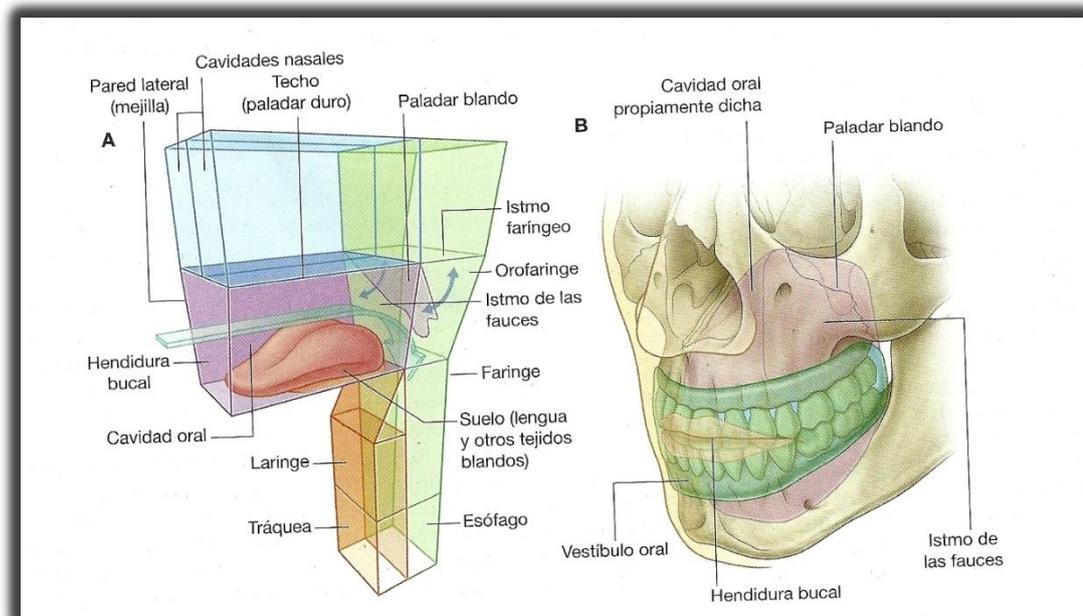


Fig. 4.1 Cavidad oral⁹

PARED SUPERIOR

El paladar es cóncavo en ambos sentidos; sus dos tercios ventrales poseen un esqueleto óseo, en tanto que el dorsal es membranoso. Se le llama, respectivamente *paladar duro* y *paladar blando*. Solo el primero forma parte del techo de la cavidad oral, el segundo, también se llamado velo del paladar, separa parcialmente las porciones oral y nasal de la faringe.^{9, 10}



PALADAR DURO

Se proyecta sobre la columna vertebral en el nivel de la segunda vértebra cervical. Su esqueleto está formado el proceso palatino maxilar, articulándose dorsalmente con la lámina horizontal del palatino. Revestido por mucoperiostio, muy adherente y rico en vasos y nervios, sobre todo en su porción dorsal. Esta parte del paladar también es rico en glándulas tipo mucoso.

En la línea media presenta un rafé más pálido que se inicia ventralmente por una pequeña elevación, llamada papila *incisiva*, en cuyo centro se abre el orificio inferior del canal incisivo. De los lados de la papila parten unas crestas transversales u oblicuas, llamadas pliegues palatinos transversales que se pierden en la encía.^{9,10}

PALADAR BLANDO

Es una estructura fibromuscular que prolonga en sentido dorsocaudal al paladar duro, formando un tabique móvil, que en reposo es casi vertical.

De forma cuadrilátera, cuyo eje mayor es transversal, el paladar blando presenta una *cara inferior* o bucal en cuya línea se prolonga el rafé del paladar duro; a los lados se observan pequeños orificios por donde desembocan numerosas glándulas palatinas. *La cara superior o nasal*, más estrecha y prolongada hacia el piso de las cavidades nasales, presentan una elevación ventrodorsal causada por los músculos de la úvula.

El *borde anterior* se inserta en el posterior del paladar duro. Los bordes laterales se confunden con las estructuras vecinas desde el extremo dorsal de la encía superior, pasando por el ala pterigoidea medial, hasta la pared lateral de la faringe.

Borde posterior libre, en la línea media presenta una prolongación cónica o cilíndrica llamada úvula palatina, de cuya base parten a cada lado dos pliegues arqueados y divergentes entre sí. El pliegue ventral, arco palatogloso, se extiende en dirección caudolateroventral hasta la base de la lengua, limitando con ella y su homónimo, el istmo de las fauces.



El arco dorsal, llamado *arco palatofaríngeo* se dirige en sentido dorsocaudal y se desvanece en la pared de la faringe. Con el lado del arco opuesto limita el istmo nasofaríngeo. Los dos arcos del mismo lado limitan entre sí la fosa tonsilar.

El paladar blando tiene un esqueleto fibroso formado por numerosos músculos; todo ello está revestido por una mucosa integrada por epitelio escamoso estratificado.

El esqueleto fibroso constituye una membrana formada por la expansión tendinosa del tensor; llamada *aponeurosis palatina*, se inserta ventralmente en el borde del paladar duro.¹⁰

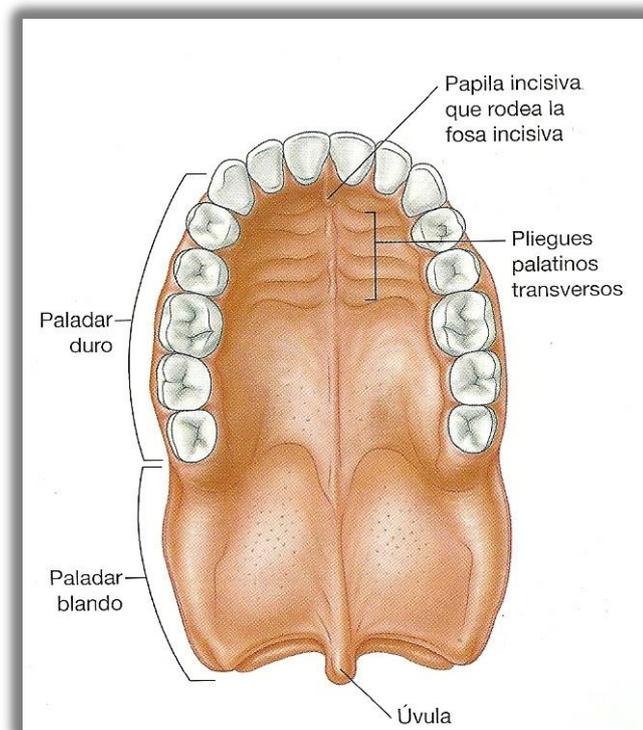


Fig. 4.2 paladar.⁹

MÚSCULOS DEL PALADAR BLANDO

Son cinco músculos los que presenta el paladar blando: palatogloso, palatofaríngeo, músculo de la úvula, elevador del velo palatino y tensor del velo palatino.¹⁰



Palatogloso

Se origina en la cara bucal de la aponeurosis y termina en el borde de la lengua. Su contracción aproxima los arcos de correspondientes, ya que constriñen el istmo de las fauces en tanto que separa la cavidad oral de la faringe.¹⁰

Palatofaríngeo

Se origina en el borde posterior del paladar duro, la cara nasal de la aponeurosis palatina, el gancho pterigoideo y la tuba auditiva. A partir de ahí los fascículos convergen para formar el cuerpo muscular, que ocupa el espesor del arco palatofaríngeo.

La contracción del palatofaríngeo, al aproximar los arcos correspondientes, tiende a constreñir el istmo de nasofaríngeo, mientras propicia la elevación de la faringe y la laringe durante la deglución.⁹

Músculo de la úvula

Pequeño y cilindroide, situado a los lados del plano medio de la cara nasal del paladar blando. Originando la espina nasal posterior del palatino y en la aponeurosis palatina, termina en la cara profunda del vértice de la úvula. Al contraerse el músculo, eleva la úvula, con lo que disminuye la posibilidad de desencadenar el reflejo nauseoso.⁹

Elevador del velo palatino

Se origina en la superficie inferior de la porción petrosa del temporal, ventral al conducto carotideo, en la vaina carotídea y en el cartílago de la tuba auditiva. Su contracción, además de elevar el paladar blando y tornarlo horizontal durante la fonación y la ingesta de líquidos contribuye con el tensor para dilatar la tuba auditiva.⁹



Tensor del velo palatino

Se origina en la fosa escafoidea, en la raíz del ala pterigoidemedial, en la superficie exterior del ala mayor del esfenoides y en la cara ventrolateral de la tuba auditiva. Desciende y se prolonga por un tendón, gracias a una pequeña bolsa sinovial, se apoya en el gancho pterigoideo, para cambiar de dirección y tornarse horizontal. Sus fibras se fijan en la cara bucal de la aponeurosis palatina.

Tensa al paladar blando, además de dilatar la tuba auditiva, permitiendo el paso del aire al oído medio y consecuentemente igualar la presión que del exterior actúa sobre la membrana timpánica .⁵

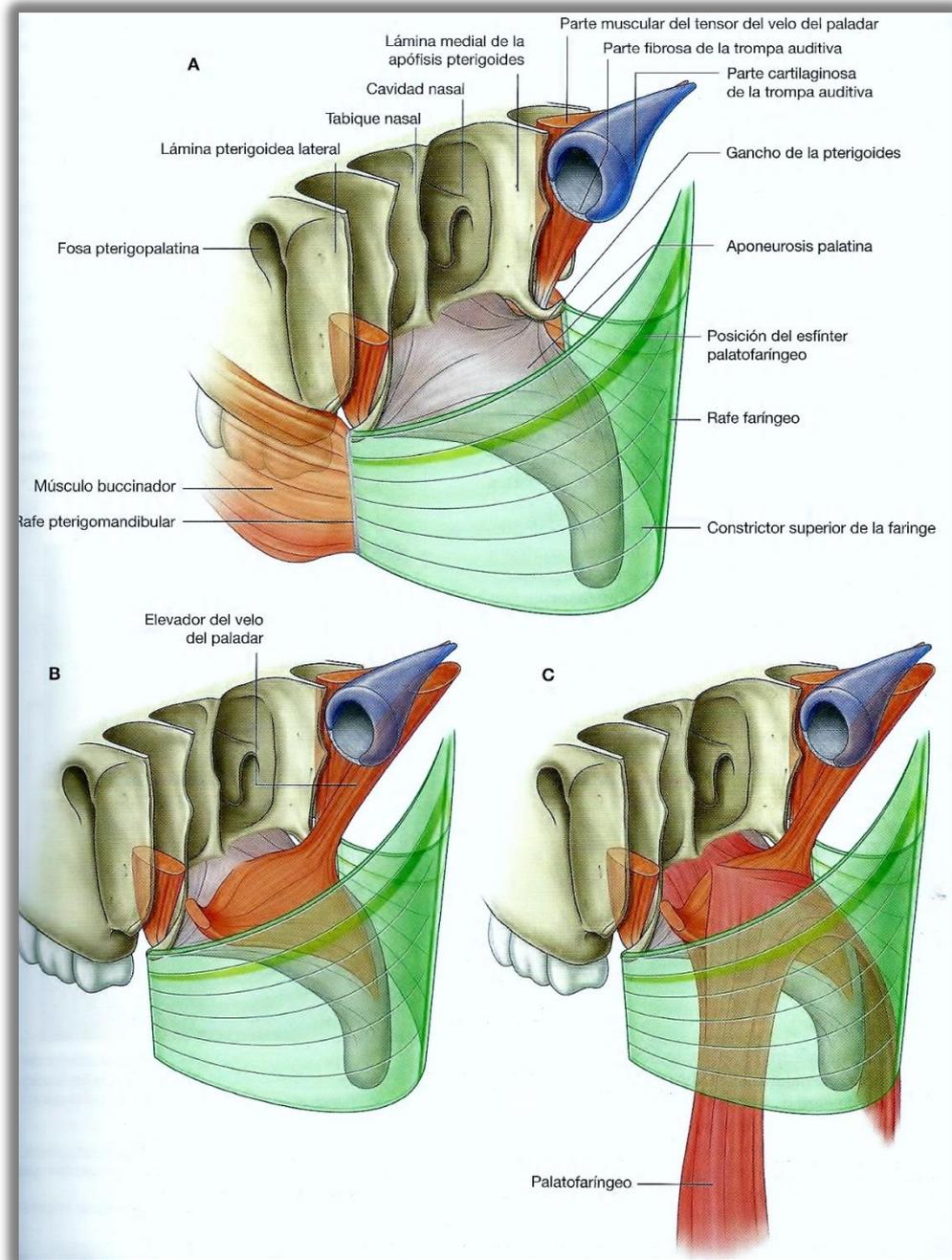


Fig. 4.3 A. Músculo tensor del velo del paladar, B Músculo elevador del velo del paladar, C Músculo palatofaríngeo.



PARED POSTERIOR

En reposo esta pared es virtual y corresponde al istmo de las fauces. Es el nombre que se emplea a la porción posterior de la boca entre el velo del palatino y la base de la lengua.⁹

PARED INFERIOR

En el piso de boca se distinguen dos partes anatomofuncionalmente muy diferentes: este último está comprendido entre la lengua y el arco dental inferior.⁹

3.2 Lengua

Órgano muscular móvil que en estado de reposo descansa en el piso de la boca y ocupa la concavidad del arco dental inferior. Interviene en la digestión al empujar el bolo alimenticio hacia la faringe, modula la voz e interviene en la succión y silbido además es el asiento más importante de sentido del gusto.

Su cuerpo es de contorno semioval, de ápice ventral, aplanado en sentido vertical; presenta una cara superior libre, dos bordes laterales y una cara inferior por cuya mitad dorsal se une al hioides. Esta última porción junto con la base, forman un segmento adherente llamado raíz de la lengua.

La *cara superior o dorso*: *ligeramente* convexa en sentido transversal, en tanto que longitudinal describe una curvatura más pronunciada, de tal modo que sus dos tercios ventrales se orienta francamente en sentido craneal.¹⁰

Papilas

La superficie superior de la parte oral de la lengua está cubierta por papilas.

- Las **papilas filiformes** son pequeñas proyecciones de la mucosa con forma de como que terminan en uno o más puntos.



- Las **papilas fungiformes** son más redondeadas y grandes que las papilas filiformes, y tienden a contraerse a lo largo el borde de la lengua.
- Las papilas, más grandes son las **circunvaladas**, que son papilas cilíndricas con terminaciones romas en invaginaciones en la superficie de la lengua, solo hay cerca de 8 a 12 papilas circunvaladas en la única línea con forma de V inmediatamente anterior al surco terminal de la lengua.
- Las **papilas foliadas** son pliegues lineales de mucosa sobre las caras de la lengua cerca del surco terminal de la lengua.
Las papilas aumenten la zona de contacto entre la superficie de la lengua y el contenido de la cavidad oral, todas excepto las papilas **filiformes** tienen botones gustativos en sus superficies.¹⁰

Superficie inferior de la lengua

Esta parte carece de papilas, pero tiene pliegues mucosos lineales. Un único pliegue mediano (frenillo de la lengua) se continúa con la mucosa que cubre el suelo de la cavidad oral, y este sobre el borde inferior de un tabique sagital de la línea media, que internamente separa los lados derecho e izquierdo de la lengua.

Sobre cada cara del frenillo hay una vena lingual, y lateral a cada vena hay un pliegue fimbriado rugoso.¹⁰

Superficie Faríngea

La mucosa que cubre la superficie faríngea de la lengua tiene un contorno irregular debido a que hay pequeños nódulos de tejido linfático en la submucosa. Estos nódulos en conjunto son la **amígdala lingual**.¹⁰

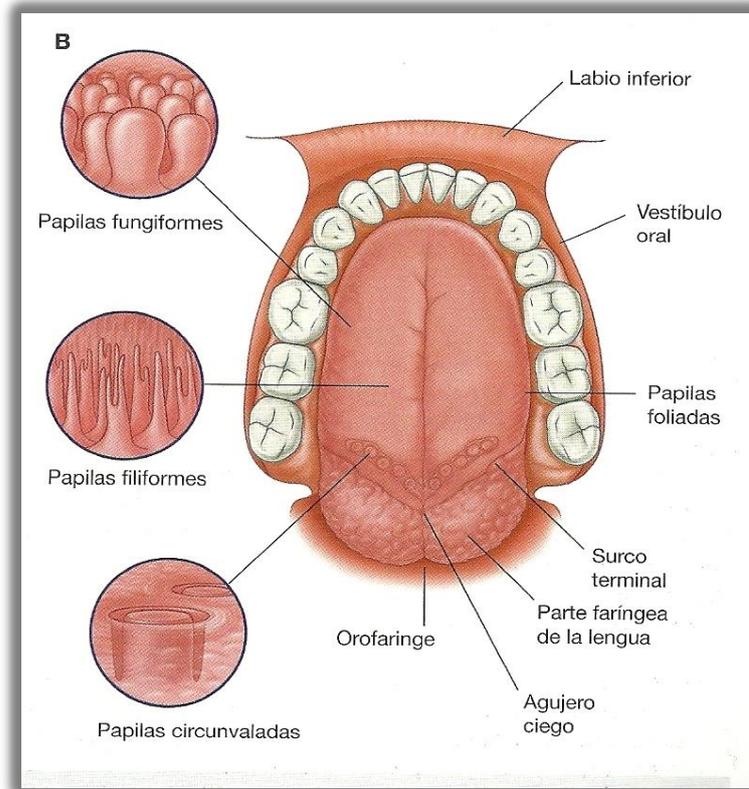


Fig. 4.4 Lengua A .corte parasagital. B. visión superior.⁹

Músculos

La lengua está dividida completamente en una mitad izquierda y otra derecha por un tabique sagital medio compuesto por tejido conjuntivo. Todos los músculos son pares hay músculos intrínsecos y extrínsecos. Excepto el palatogloso que se encuentra inervado por el nervio vago (X), todos los demás están inervados por el nervio hipogloso (XII).¹⁰

Músculos Intrínsecos

Se originan e insertan dentro de la lengua. Se dividen en longitudinal superior, longitudinal inferior, transverso y vertical estos modifican la forma de la lengua

- Alargándola y acortándola.
- Rizando y desrizando su punta y sus bordes.
- Aplastando y dando vueltas a su superficie.



Trabajando en pares o en un lado cada vez, los músculos intrínsecos de la lengua contribuyen a la precisión que los movimientos de la lengua requieren para hablar, comer y tragar.¹⁰

Músculos extrínsecos

Se originan en estructuras externas a la lengua y se insertan en la lengua. Hay cuatro músculos extrínsecos principales en cada lado, el geniogloso, hipogloso, estilogloso y palatogloso. Estos músculos propulsan, retraen, deprimen y elevan la lengua.¹⁰

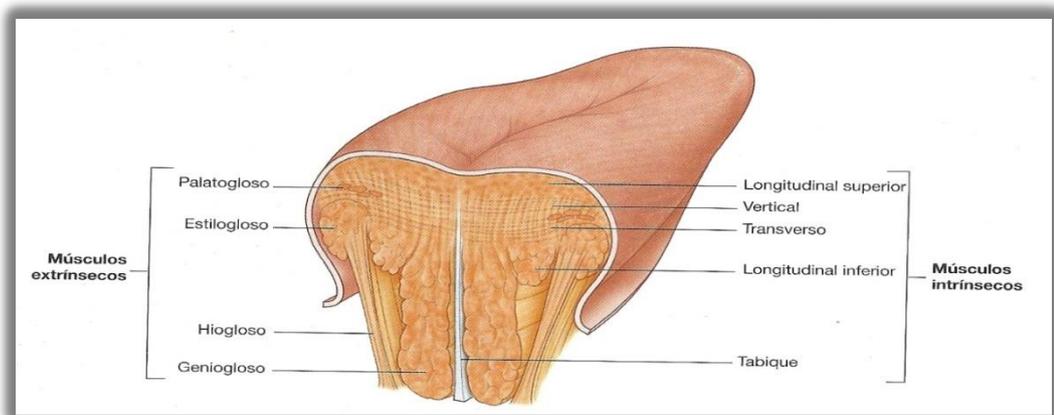


Fig. 4.5 Músculo de la lengua.⁹

Geniogloso

Músculos finos, con forma de abanico contribuye a la estructura de la lengua. Se encuentran en cada lado del tabique de la línea media que separa la lengua en mitad derecha e izquierda.

Estos músculos se originan en los tubérculos mentonianos superiores, en la superficie posterior de la sínfisis mandibular, inmediatamente superior al origen de los músculos geniohioideos desde los tubérculos mentonianos inferiores.

- Deprimen la parte central de la lengua



- Propulsan la parte anterior de la lengua fuera de la hendidura bucal (al sacar la lengua)

Como la mayoría de los músculos de la lengua, los músculos genioglosos están inervados por el nervio hipogloso (XII).¹⁰

Hiogloso

Son músculos cuadrangulares finos laterales a los músculos genioglosos, se origina en toda la longitud del asta mayor y de la parte adyacente del cuerpo del hioides.

Este músculo deprime la lengua y está inervado por el nervio hipogloso (XII).

Es importante en el suelo de la cavidad oral

- La arteria lingual, procedente de la arteria carótida externa, en el cuello entra en la lengua debajo del hiogloso entre el hiogloso y el geniogloso.
- El nervio hipogloso (XII) y el nervio lingual procedentes del cuello y la fosa infratemporal de la cabeza, respectivamente, entran en la lengua sobre la superficie externa del hiogloso.¹⁰

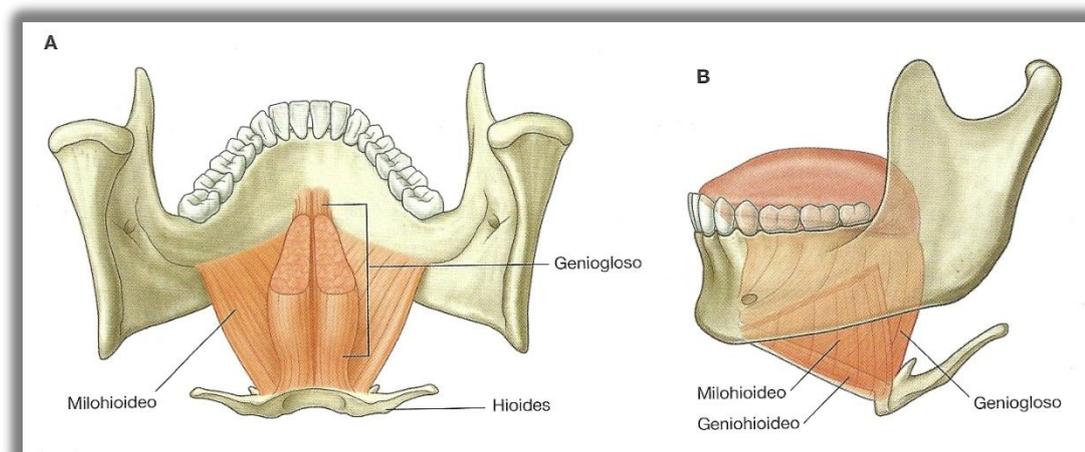


Fig. 4.6 Músculos geniogloso A. visión posterior B. visión lateral.⁹

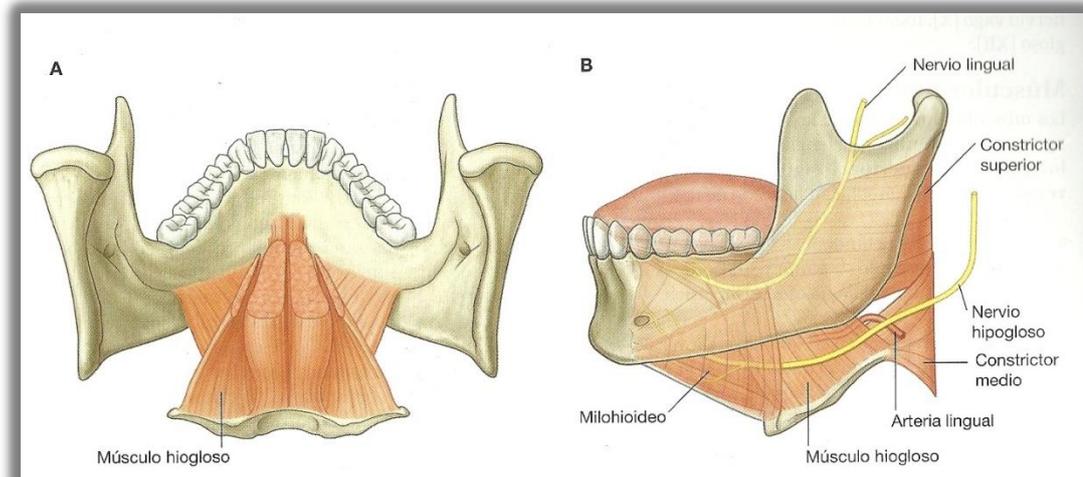


Fig. 4.7 Músculos hiogloso A. visión posterior B. Visión lateral.⁹

Estiloglosos

Se originan en la superficie anterior de las apófisis estiloides de los huesos temporales, de aquí cada músculo se dirige inferior y medialmente hacia el hueco que hay entre los músculos constrictor medio, constrictor superior y milohioideo para entrar en las superficie lateral de la lengua, donde se une con el borde superior de los músculos hiogloso e intrínsecos.

Los músculos estiloglosos retraen la lengua y llevan hacia atrás la lengua superiormente, están inervados por el nervio hipogloso (XII).¹⁰

PALATOGLOSO

Son músculos del paladar blando y de la lengua. Se originan en la superficie inferior de la aponeurosis palatina y se dirige anteriormente hacia la cara lateral de la lengua

- Elevan la parte posterior de la lengua
- Mueven los arcos palatoglosos de la mucosa hacia la línea media
- Deprimen el paladar blando

Estos movimientos facilitan el cierre del istmo de las fauces y como resultado se separa la cavidad oral de la orofaringe, se encuentran inervados por el nervio vago(X).¹⁰

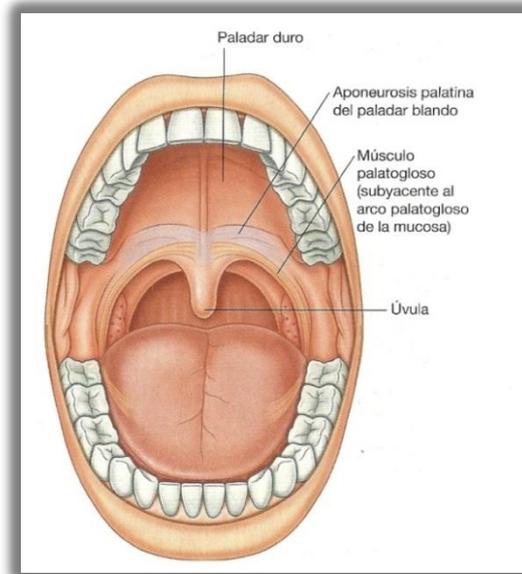


Fig. 4.8 Músculo palatogloso. ⁹

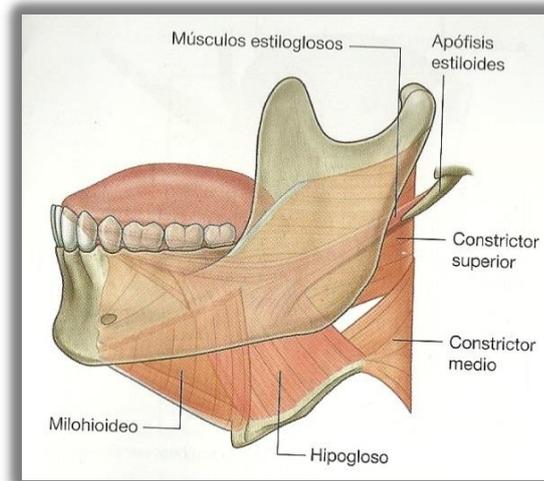


Fig. 4.9 Músculo estilolinguales. ⁹

3.3 Glándulas Salivales

Desembocan o secretan en la cavidad oral, la mayoría son glándulas pequeñas que se encuentran en la submucosa o la mucosa del epitelio oral que recubre la lengua, el paladar, las mejillas y los labios, se proyectan a través de pequeños conductos. Además de estas pequeñas glándulas, hay glándulas mucho más grandes que incluyen las parótidas, submandibulares y sublinguales. ^{9,10}



Glándula Parótida

Esta glándula está completamente fuera de los límites de la cavidad oral, en un surco poco profundo con forma triangular.

- El músculo esternocleidomastoideo por detrás.
- La rama de la mandíbula en la parte frontal
- Por arriba, la base del surco está formada por el meato acústico externo y la parte posterior de arco cigomático.

La glándula normalmente se extiende en dirección anterior sobre el músculo masetero e inferiormente sobre el vientre posterior del músculo digástrico.

El conducto masetero discurre anteriormente sobre la superficie externa del músculo masetero y a continuación gira para entrar en el músculo buccinador de la mejilla y abrirse en la cavidad oral en la zona adyacente a la corona del segundo molar superior.^{9, 10}

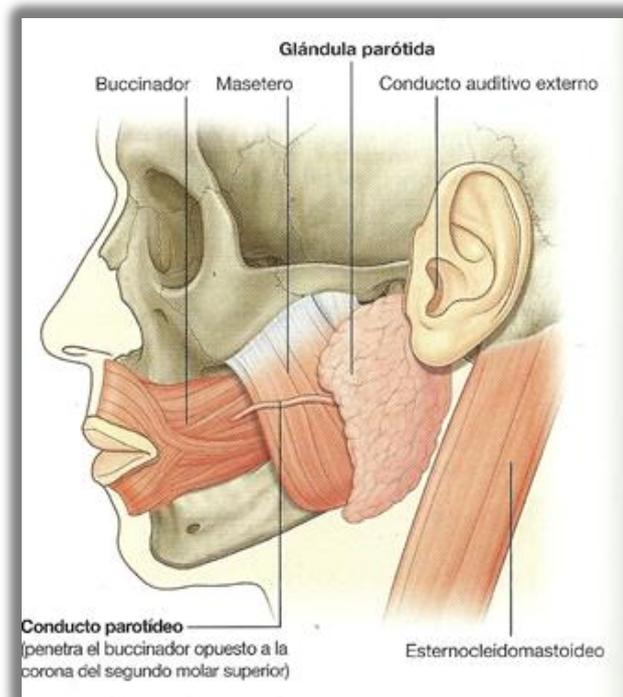


Fig. 4.14 Glándula parótida.⁹



Glándulas Submandibulares

Las glándulas submandibulares alargadas son más pequeñas que las glándulas parotídeas, pero más grandes que las glándulas sublinguales.

Tienen forma de garfio

- El brazo más largo en forma de garfio se dirige directamente hacia delante en el plano horizontal, por debajo del músculo milohioideo, y es, por tanto, externo a los límites de la cavidad oral. La parte superficial más grande de la glándula se apoya directamente contra una impresión poco profunda de la cara medial de la mandíbula inferior a la línea milohioidea.
- El brazo más pequeño del garfio de la glándula da la vuelta alrededor del borde posterior del músculo, milohioideo para entrar y colocarse dentro del suelo de la cavidad oral, donde se encuentra lateral a la raíz de la lengua sobre la superficie lateral del músculo hiogloso.

El conducto submandibular emerge desde la cara medial de la parte más profunda de la glándula en la cavidad oral, y se dirige hacia adelante para abrirse sobre la cima de una papila sublingual (caruncúla sublingual), pequeña al lado de la base del frenillo de la lengua.

El nervio lingual da la vuelta por debajo del conducto submandibular, cruzando primero la cara lateral y después la cara medial del conducto, luego desciende anteriormente hacia el suelo de la cavidad oral y después asciende hasta la lengua.^{9, 10}

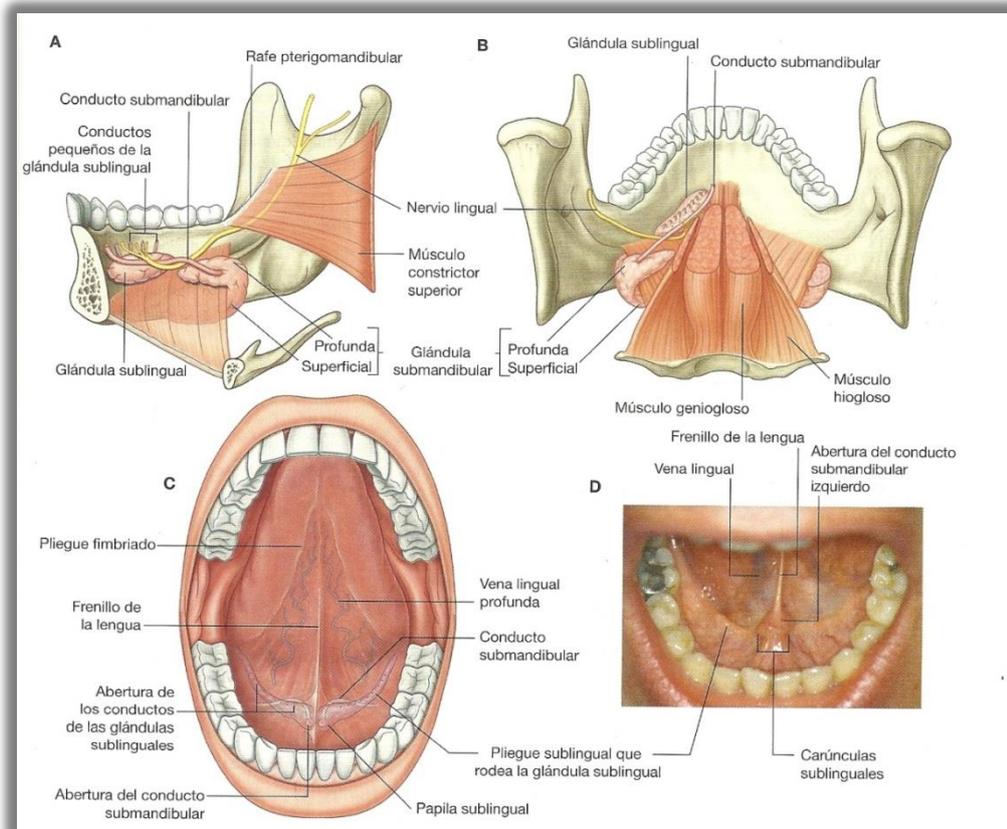


Fig. 4.15 Glándulas submandibular y sublingual A. Visión medial B. visión posterior, C. Visión anterior, D. Visión anteroposterior.

Glándulas Sublinguales

Son las más pequeñas de los tres pares principales de glándulas salivales. Tienen forma de almendra y están inmediatamente laterales al conducto submandibular, y se asocian con el nervio lingual en el suelo de la cavidad oral.

Cada glándula sublingual descansa directamente sobre la superficie medial de la mandíbula.

El borde superior de la glándula sublingual forma un pliegue alargado de mucosa (pliegue sublingual), que se extiende desde de la cara posterolateral del suelo de la cavidad oral hasta la papila sublingual al lado de la base del frenillo de la lengua en la línea media anteriormente.

La glándula sublingual drena en la cavidad oral a través de numerosos conductos pequeños (conductos submandibulares menores) que se abren



en la cresta del pliegue sublingual. En ocasiones, la parte más anterior de la glándula drena a través de un conducto (conducto sublingual mayor), que finaliza junto con el conducto submandibular en la carúncula sublingual.^{9, 10}

3.4 Laringe

Se encuentra situada en la parte media anterior del cuello, delante de la faringe, debajo de hioides, encima de la tráquea y a nivel de la quinta, sexta y séptima vértebra cervicales. Está formada por nueve cartílagos: tres impares y medios (tiroides, cricoides y epiglotico), en contraposición con tres pares y laterales (aritenoides, corniculados y cuneiforme)

Conformación Interna de la Laringe

Topográficamente en la laringe es posible distinguir:

- **Espacio supraglótico:** corresponde a toda la zona comprendida entre el vestíbulo laríngeo hasta las cuerdas vocales.
- **Espacio glótico o glotis:** espacio triangular de base posterior que queda entre los bordes libres de ambas cuerdas vocales, cuando éstas están separadas.
- **Espacio infraglótico:** zona comprendida por debajo de las cuerdas vocales, cara interna del cartílago tiroides y borde inferior del cartílago cricoides.

Los pliegues vocales conocidos como cuerdas vocales (dos superiores o verdaderas y dos inferiores o falsas) se insertan: por delante, en la cara interna del cartílago tiroides (posición fija) y por detrás, en la apófisis o proceso vocal de los cartílagos aritenoides (posición móvil).^{9, 10, 34}

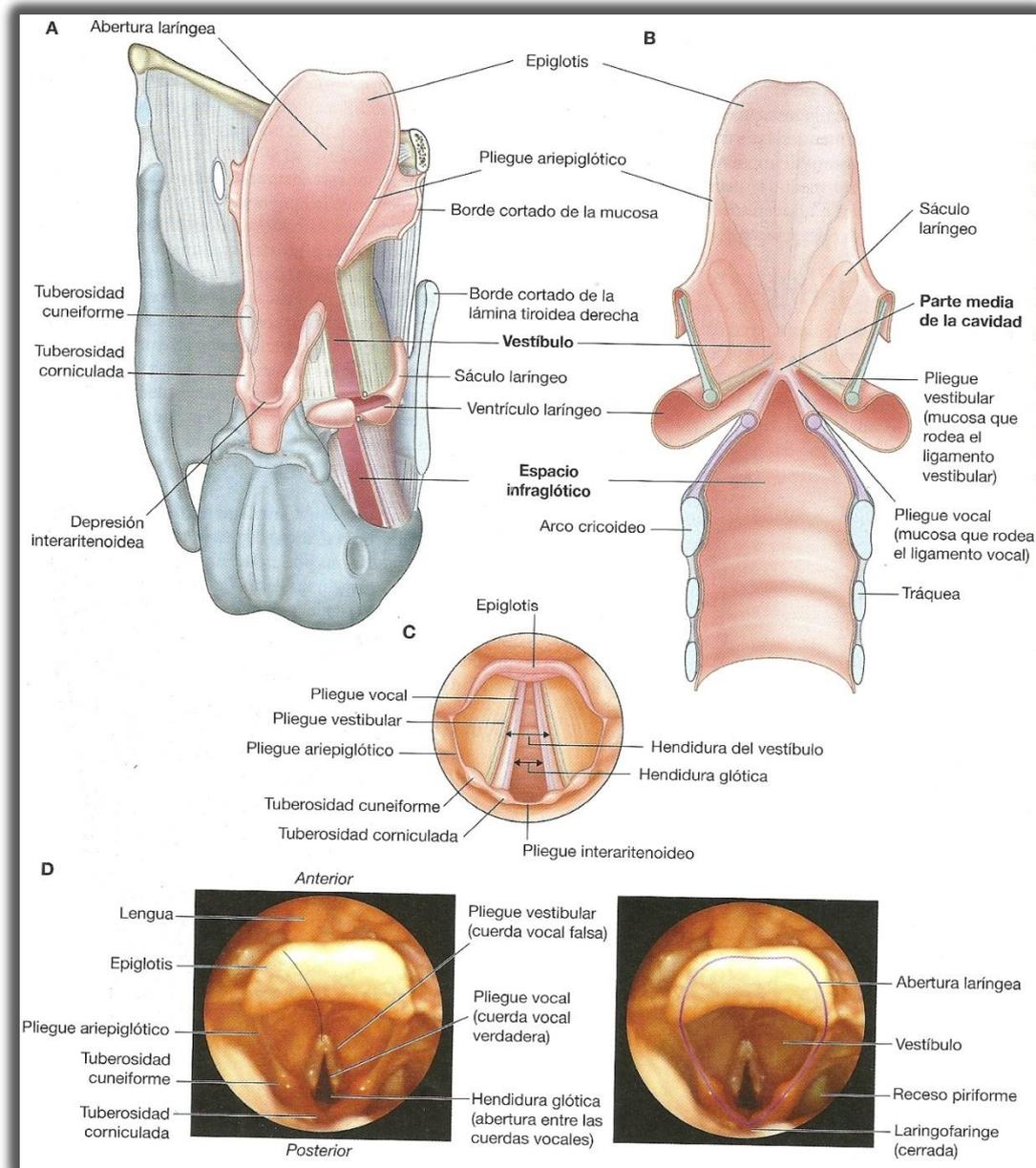


Fig. 4.27 Cavidad laríngea A. Visión posterolateral. B. Visión posterior C. Visión superior a través de la abertura laríngea.

VOCALES

Son músculos alargados laterales y paralelos a cada ligamento vocal. Las fibras de cada músculo se unen posteriormente a la superficie lateral de la apófisis vocal y a la depresión adyacente sobre la superficie anterolateral del cartílago aritenoides y anteriormente se insertan a lo largo del ligamento vocal hasta el ángulo tiroideo.



Los músculos vocales ajustan la tensión de los pliegues vocales y están inervados por las ramas laríngeas recurrentes del nervio vago (X).⁹

FUNCIÓN DE LA LARINGE

Proporciona un mecanismo para producir sonidos. Los ajustes de tamaño de la cavidad central de la laringe se producen debido a cambios de las dimensiones de la hendidura glótica, la hendidura del vestíbulo, el vestíbulo y la abertura laríngea. Estos cambios se deben a las acciones musculares y a mecanismo laríngeos.

Respiración

Durante la respiración en reposo, la abertura laríngea el vestíbulo, la hendidura glótica está abierta. Los cartílagos aritenoides están en abducción y la hendidura glótica tiene forma triangular durante la inspiración forzada, los cartílagos aritenoides rotan lateralmente, sobre todo por la acción de los músculos cricoaritenoides, posteriores. Como consecuencia, los pliegues vocales están en abducción y la hendidura glótica se ensancha en forma romboidea, lo que aumenta eficazmente el diámetro de las vías aéreas laríngeas.

Fonación

Durante la fonación, los cartílagos aritenoides y los pliegues vocales están en aducción y el aire se esfuerza a través de la hendidura glótica cerrada. Esta acción produce la vibración de los pliegues vocales contra el lado opuesto y origina los sonidos, que pueden modificarse por las partes superiores de las vías aéreas y la cavidad oral. Los músculos vocales y cricotiroideo pueden ajustar la tensión de los pliegues vocales.

Cierre forzado

Se produce cuando se retiene el aire en la cavidad torácica para estabilizar el tronco, por ejemplo durante los levantamientos bruscos, o como parte de los mecanismos para aumentar la presión intraabdominal. Durante el cierre forzado, la hendidura glótica está completamente cerrada, así como la hendidura del vestíbulo y las partes inferiores del vestíbulo, el resultado es el cierre completo y forzado de las vías aéreas.



Deglución

En la deglución la hendidura glótica, la hendidura del vestíbulo y el vestibulo están cerrados y la abertura laríngea se estrecha. Además, la laringe se mueve hacia arriba y hacia delante. Esto hace que la epiglotis oscile hacia abajo con respecto al cartílago aritenoides y se estreche eficazmente o se cierre la abertura laríngea.

El movimiento hacia arriba y hacia delante de la laringe también abre el esófago, que está unido a la parte posterior de la lámina del cartílago cricoides. Todas estas acciones juntas evitan que los sólidos y los líquidos entren en las vías aéreas y facilitan sus movimientos hacia el esófago a través de la fosa piriforme.

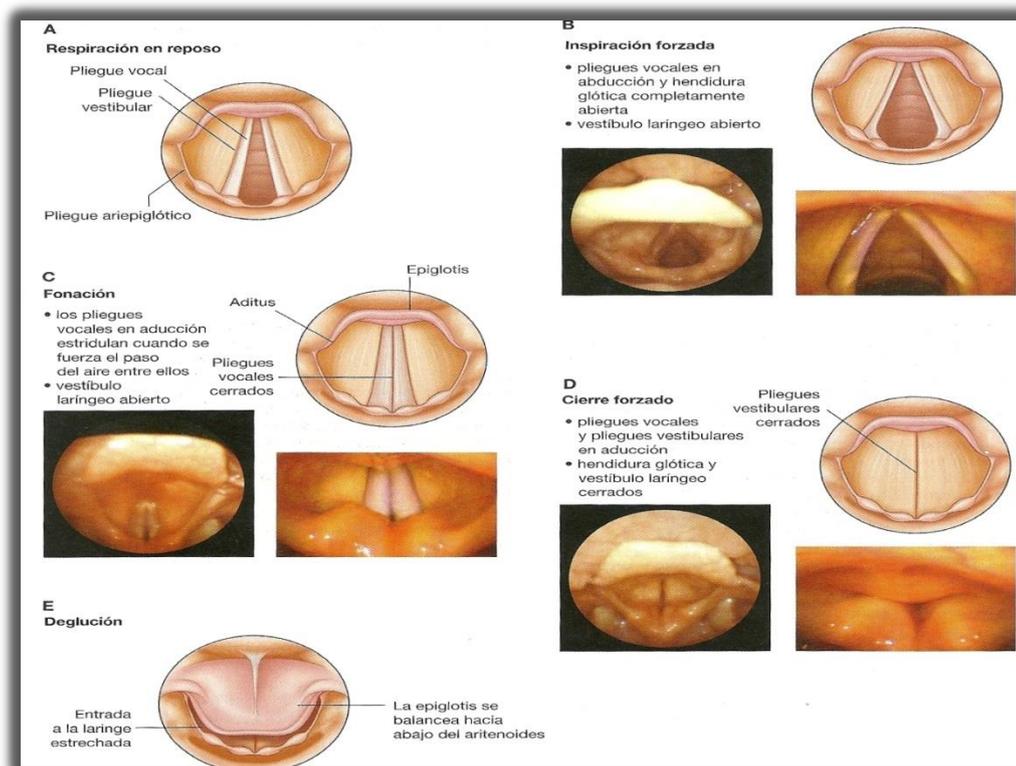


Fig. 4.31 Función de la laringe. A. Respiración en reposo, B. Inspiración forzada, Fonación .D. Cierre forzado, E. Deglución.



IV-PROTEINOSIS LIPOIDE

Fue reportada por primera vez por Seibman. El gen responsable se introdujo en la mitad del siglo XVII, más tarde fue descrita por el doctor Urbanch y Wiethe en 1929 dermatólogo y otorrinolaringólogo respectivamente, inicialmente fue llamada “lipoidosis cutis y mucosa”, “proteinosis lipóide cutis y mucosa”, “enfermedad de Urbanch- Withe” “proteinosis lípidos”, “hialinosis cutis y mucosas”..

Proteinosis lipóide es una enfermedad autosómica recesiva, multisistémico, la cual se caracteriza por engrosamiento generalizado de la piel, mucosas y ciertas vísceras. Las manifestaciones clásicas incluyen pápulas reborde del párpado y la infiltración de la laringe que conducen a la ronquera. El trastorno es clínicamente heterogéneo, con individuos afectados presentan diferentes grados de cicatrices en la piel y la infiltración, las señales variables de ronquera y dificultad respiratoria y en algunos casos anomalías neurológicas tales como la epilepsia del lóbulo temporal. Histológicamente hay depósitos de material hialino, interrupción de proteínas y reduplicación de la membrana basal .¹¹

Se presenta como una enfermedad de almacenamiento lisosomal debido a un defecto en enzimas individuales o múltiples. Puede presentarse debido a una alteración en la síntesis de colágeno, por presentar una disminución de colágeno tipo I y tipo III y presentar un aumento de colágeno tipo IV, por incremento de colágeno fibroso y a una subproducción de colágenos de la membrana basal que se depositan en piel y en otros órganos.

La enfermedad de Proteinosis Lipóide puede manifestarse a consecuencia de la pérdida de la función en la matriz extracelular ECM1 en el cromosoma 1q21. ECM1 es una glucoproteína que se une a proteoglicanos está presente en la membrana basal, como factor de crecimiento y proteína fibrilar. ¹²

Esta proteína puede estimular vasos sanguíneos, proliferación de células endoteliales y la angiogénesis es capaz de influir en la diferenciación de



queratinocitos, al igual que en la homeostasis de la piel y en los procesos de cicatrización, después de ser secretada en la dermis.¹³

ECM1 actúa como un “pegamento biológico” mediante la unión de glucosaminoglucanos y factores de crecimiento de proteínas, regula la membrana basal e intersticial de fibras de colágeno.^{11, 12,13}

V-INCIDENCIA

La Proteinosis Lipoide es un enfermedad infrecuente con aproximadamente sólo 300 casos reportados a nivel mundial hasta ahora, incluyendo tanto pacientes vivos y especímenes de cadáver, los detalles de la etiopatogenia, el curso de la enfermedad, modalidades de tratamiento cuenta con sistemas prolongados de seguimiento y el pronóstico aún son discutibles. Se sugiere que los factores de riesgo para la predisposición sea la consanguinidad de los padres.

Es más frecuente en ciertas áreas, tales como la providencia cabo norte de Sudáfrica.^{12,16}

VI-CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

Las manifestaciones clínicas de Proteinosis lipoide son:

- Disfonía, se presenta a una edad temprana por el acúmulo de material hialino en las cuerdas vocales provocando una alteración de la voz en cualquiera de sus cualidades que sobreviene por trastornos localizados en las cuerdas vocales o por incoordinaciones musculares-vocales-respiratorias que tiene por consecuencia una mala técnica vocal.
- Brotes recurrentes de vesículas, máculas, pápulas, nódulos en la piel, las cuales pueden presentarse con sangre, además de manifestarse en cualquier parte del cuerpo como: cara, axila, cuello, manos, cuero cabelludo, escroto
- Alopecia difusa
- Afectación a las glándulas **Zeiss** la cual se encuentra localizada en el margen del párpado del ojo, en la misma área del párpado



cerca del área de las pestañas se encuentra la glándula **Moll** que se localiza en el borde del párpado del ojo y la glándula **Meibomian** que también se ve afectada se encuentra en la parte superior e inferior del párpado la obstrucción de salida de los conductos lagrimales tiene como consecuencia la formación de pequeños quistes así como: madarosis, triquiasis, distriquia.

- Depósitos hialinos en la conjuntiva, Córnea, trabécula y retina esto presentando una disminución de la vista.
- Pápulas en los márgenes superiores e inferiores palpebrales también conocido como “moniliformes blephorosis” es el signo universal de la enfermedad.
- Distrofia de uñas como ampollas hemorrágicas en las muñecas, dedos es una manifestación frecuente.

La flexibilidad de las extremidades como rodilla, codos y mucosa bucal se ven afectadas.^{12, 14, 17}

Manifestaciones extra cutáneas como:

- Epilepsia
- Pérdida de la memoria, comportamiento esquizofrénico
- Retraso mental
- Cambios emocionales.



Fig. 5.1 Manifestaciones cutáneas. ¹²



Fig. 5.2 Pápulas en márgenes palpebrales. ¹⁷



Fig. 5.3 Depósitos hialinos en conjuntivo. ¹⁷



Fig.5.4 Uñas hipertróficas.¹²



Fig. 5.5 Alopecia difusa.¹²



Fig. 5.6 Lesiones en extremidades.¹⁷



VII-MANIFESTACIONES ORALES

En la **exploración intraoral** se manifiesta microstomía, debido a que se ve afectada la elasticidad de la piel que se requiere para una apertura normal, la cual oscila entre 40 y 54 mm de la cavidad oral en personas adultas. La deficiencia de elasticidad está dada por la afectación a la dermis la cual es una capa profunda del tejido conjuntivo, en la que hay abundantes fibras de colágeno y elastina que la dan la consistencia y elasticidad característica de la piel.

Manifestando en la paciente queilitis angular presentando estados inflamatorios de la submucosa labial o comisuras labiales, la cual puede evolucionar en pacientes dentados y desdentados, se considera que la disminución de la dimensión vertical oclusiva es la causa más frecuente, en especial de la queilitis angular. Esta disminución de la altura facial facilita la formación de pliegues laterales profundos que son bañados con saliva de forma constante, lo que crea un ambiente de humedad propicio para la colonización por *Cándida*, lesión característica que se manifiesta como fisuras profundas y dolorosas cubiertas por una membrana blanquecina.⁴³

En la **exploración de tejido blando** se observaron mucosas pálidas, aumento de volumen, depresiones con depósitos de nódulos los cuales son lesiones redondeadas, circunscritas, profundas y dependiendo de su localización pueden ser palpables o no. Los nódulos son normalmente benignos e indoloros, aunque pueden afectar al funcionamiento de la masticación, fonación y deglución.

Hay presencia de estomatitis aftosa la cual se manifiesta como máculas de forma redonda u oval que se ulceran, son dolorosas, recurrentes, con una sensación molesta de picazón, quemazón o dolor en el sitio en que aparecerá la ulceración. La localización más común es sobre la mucosa bucal no queratinizada de revestimiento (mucosa labial, palatina, bucal, y piso de boca).^{18,33}



Las posibles causas de las lesiones que se pueden presentar en la cavidad oral pueden ser:

1. Factores locales y bucales: alergia al laurilsulfato sódico en el dentífrico, traumatismos, disfunción de la glándula salival.

2. Causas microbianas, Bacteriana: Streptococcus, Stafilococcus mutans, Treponema, pallidum, la Neisseria gonorrhoeae, Mycobacterium tuberculosis y bacteroides gramnegativas anaeróbicas Viral: herpes 6 humano, herpes simple, citomegalovirus, Epstein-Barr, varicela zóster. Especialmente en pacientes inmunodeprimidos Candida albicans, criptococcus, histoplasmosis, aspergillus y micormicosis.

3. Factores y enfermedades sistémicas: enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, neutropenia cíclica y autoinmune, infección por el VIH, síndrome de las úlceras bucales y genitales con inflamación del cartílago (MAGIC), síndrome de fiebre periódica, aftosis, faringitis, adenitis (PFAPA), síndrome de Reiter, estrés, lupus eritematoso sistémico, anormalidades hematológicas, influencias hormonales, enfermedad celíaca, colitis ulcerativa idiopática.

4. Enfermedades nutricionales y alérgicas: alergias a dentífricos, alergias alimentarias, déficit de ácido fólico, hierro, selenio y cinc, enteropatía sensible al gluten, déficit de vitaminas B₁, B₂, B₆ y B₁₂.

5. Factores genéticos: enfermedades inmunológicas, disfunción localizada de células T, citotoxicidad celular anticuerpo-dependiente.³⁴

La **lengua** presenta macroglosia una condición donde en posición de reposo protruye más allá del reborde alveolar. En la cual hay un aumento en la cantidad de tejido, ya que se encuentra constituida por glándulas, vasos y nervios.



Características clínicas. Se observa un agrandamiento de la lengua que adquiere aspecto festoneado y una forma ancha y plana, desencadenando prognatismo mandibular, maloclusión clase III con o sin mordida cruzada, inclinación vestibular de los dientes posteriores, curva de Spee acentuada en el arco superior e invertida en el inferior, aumento de la dimensión transversal de los arcos y asimetría, diastemas en los arcos superior o inferior, glositis debido a respiración oral excesiva. Se presenta depapilada debido que está conformada por tejido conjuntivo tapizada por epitelio estratificado plano muy queratinizado, por lo que presenta sensibilidad gustativa, sensación de ardor.^{12, 15}

Características funcionales. Se presentan dificultades para articular fonemas principalmente alveolares y labiodentales, así como para comer y deglutir, inestabilidad en la mecánica ortodóncica o procedimientos quirúrgicos. Puede haber obstrucciones de la vía aérea como apnea obstructiva del sueño o de la orofaringe, lo que puede conducir a hipoventilación alveolar y luego hipoxia e hipercapnia, también se observan en algunos casos sialorrea y capacidad para llevar la lengua al mentón o a la punta de la nariz.

Debido a la hipertrofia y engrosamiento sus movimientos son limitados, la restricción para poder sobresalir de la cavidad bucal es mínima.

La lengua es importante en la masticación ya que empuja los alimentos contra los dientes; en la deglución, llevando a los alimentos hacia la faringe y más tarde hacia el esófago.

El **piso de boca** presenta un color amarillento, nódulos y en algunos casos úlceras

El **frenillo bucal** es corto y con una consistencia fibrosa, dando restricción en los movimientos, por lo que se ve afectada la deglución y la fonación.



A la palpación tanto bucal como de la mucosa se identificó una consistencia fibrosa y nodular.^{15, 16, 19}

Los pacientes afectados con la enfermedad de Proteinosis Lipoide presentan **afectación en las glándulas salivales** generalmente las glándulas **submandibulares y parótida** debido al material hialino que las rodea produciendo **xerostomía**, esto se puede identificar después de corroborar la secreción mínima de saliva.

La secreción normal de la saliva oscila entre 800 y 1500ml con un promedio de 1000 ml al día.^{19, 23}

La saliva tiene dos tipos principales de secreción 1) secreción serosa rica en tiamina enzima destinada a digerir almidones y 2) secreción mucosa con abundante mucina la cual tiene la función de lubricar y dar protección a la superficie de la lengua.^{35, 36}

El pH bucal presenta normalmente valores muy cercanos a la neutralidad. Ya que un pH ácido resultaría perjudica, tanto para los tejidos blandos, por facilitar la formación de úlceras como para los tejidos dentarios, ya que favorecería su desmineralización el pH de la cavidad bucal oscila entre 6 y 7 por debajo de 5.5 y 5.0 es potencialmente dañino para el esmalte y la dentina.³⁷

La función de la saliva en relación con la higiene bucal es fundamental cada minuto se secreta 0.5ml de saliva casi toda ella de tipo mucoso, durante el sueño resulta baja. Esta secreción desempeña un papel muy importante en la conservación, de los tejidos bucales sanos ya que la boca tiene grandes cantidades de bacterias patógenas que pueden destruir con facilidad sus tejidos y provocar caries dentales la saliva ayuda a evitar este deterioro de varias formas.

En primer lugar:

El propio flujo salival ayuda a lavar y arrastrar los gérmenes patógenos y partículas alimenticias que les proporcionan el sostén metabólico.

En segundo lugar:

La saliva contiene varios factores que destruyen las bacterias, entre ellos iones tiocinato y distintas enzimas proteolíticas (la más importante es la



lisozimica) que : 1) atacan a las bacterias 2) favorecen la penetración en las bacterias de los iones tiocinato para que puedan ejercer su acción bactericida y 3) dirigen las partículas alimenticias, contribuyendo así a la eliminación del sustrato metabólico utilizando por la flora bucal .

En tercer lugar:

La saliva suele contener cantidades significativas de anticuerpos que destruyen a las bacterias bucales, incluidas algunas de las causantes de las caries dentales .por tanto en ausencia de la salivación, los tejidos se ulceran se infectan y las caries aparecen de inmediato.^{35, 36}

Preparación del bolo alimenticio: el alto contenido de las secreciones parotídeas humedece los alimentos, a la vez que las mucinas sintetizadas por las glándulas submaxilares, sublinguales y menores o accesorias recubren, facilitando la masticación, la fonación del bolo alimenticio y su deglución.

Función digestiva: la enzima más abundante en la saliva mixta es la amilasa salival o ptilina, producida por células serosas o seromucosas de la parótida y la submaxilar. Esta enzima desdobla el almidón y lo transforma en hidratos de carbono soluble. Su principal importancia consiste en la degradación de restos alimenticios ricos en almidón que pueden quedar retenidos alrededor de los dientes contribuyendo así, a la acción limpiadora de la saliva.

Función gustativa: la saliva es el medio a través del cual las partículas sápidas (responsables del sabor) de los alimentos pueden alcanzar los corpúsculos gustativos y estimularlos químicamente, la saliva parcial de las glándulas de von Ebner tienen especial importancia, ya que se vierten en proximidad directa con las papilas linguales caliciformes y foliadas, que tiene una gran concentración de corpúsculos gustativos.



Entre las causas que producen trastornos en la sensación del gusto se mencionan las alteraciones de la flora bacteriana oral, daño en los corpúsculos gustativos y trastornos salivales.

La sensibilidad gustativa es menos cuando disminuye el flujo salival debido a la edad avanzada, a la ingesta de determinados medicamentos o al establecimiento de ciertas patologías de las glándulas salivales.

Película adquirida

Es una delgada película de material orgánico que cubre las piezas dentarias. Esta película proteica cuya composición aún no está bien esclarecida le da un efecto protector a las piezas dentarias ya que se presenta un menor grado de desmineralización disminuyen las lesiones cervicales que provocan erosión dentaria.

Participación de la saliva en los mecanismos de protección y defensa

Las mucinas se concentran sobre la superficie de la mucosa y proporciona una barrera efectiva contra la desecación y las agresiones producidas por agentes irritantes, como alimentos muy duros o muy calientes, prótesis en mal estado etc.

La película salival rica en mucinas, que recubren toda la superficie bucal, facilitan los movimientos linguales y la correcta fonación. La presencia de dicha película salival también limita la permeabilidad de la mucosa bucal, así mismo ejerce una función atemperante cuando se ingiere alimentos muy frío o muy calientes, cuya presencia en boca produce un aumento rápido del flujo salival que contribuye a moderar dichas temperaturas y evitar el daño de la mucosa.

La saliva tiene la capacidad de disminuir el tiempo de hemorragia de los tejidos bucales, también facilita la fácil cicatrización de las heridas bucales. ^{3, 36, 37}



Los tejidos gingivales presentan hipertrofia los cuales se manifiestan en forma de nódulos, también hay presencia de bolsas periodontales con una profundidad mayor a 5mm, por lo que los pacientes tiene una deficiencia en la higiene bucal incrementando el riesgo de enfermedades periodontales debido al acúmulo de placa dentobacteriana y de cálculo dental.

En los exámenes de tejido duro se manifestaron caries múltiples, lo cual se puede atribuir a la hiposalivación y en algunos casos se menciona agenesia dental .^{12, 16 18}



Fig. 6.1 Limite de apertura .¹²



Fig. 6.2 .Movimientos limitados de la lengua .¹²



Fig. 6.3 Hipertrofia de úvula. ¹⁵



Fig. 6.4 Hiperplasia gingival. ¹⁸

VIII-HISTOLÓGICAMENTE

Las áreas de ulceración y formación seudomembrosa que fueron comprobadas histológicamente mediante biopsia insicional, las cuales fueron tomadas de la zona afectada donde se presenta mayor flexibilidad como son las articulaciones.

Fueron teñidas con hematoxilina y eosina, ácido peryódico de Schiff, (PAS), se encontraron pequeñas acúmulos del epitelio mucoso y un depósito generalizado de material hialino esto fue encontrado en la lámina propia especialmente alrededor de los vasos sanguíneos, glándulas y dermis.



En las muestras histológicas de los diferentes pacientes se puede observar un aumento de neutrófilos, leucocitos polimorfonucleares, leucocitos eosinófilos así como incremento de granulocitos eosinófilos.²⁰

25

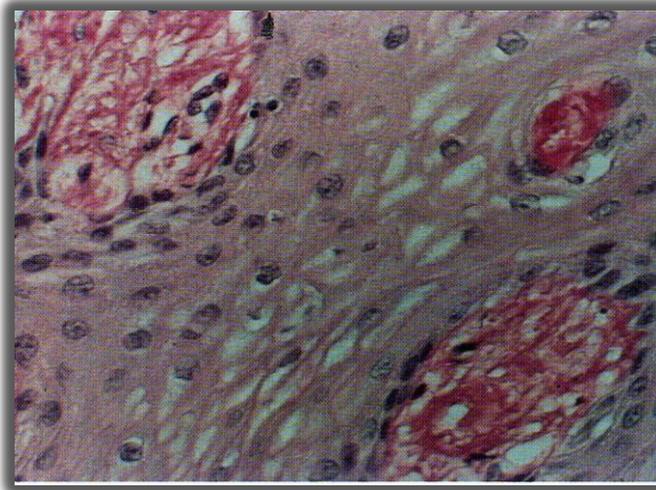


Fig.7.1 Muestra vasos sanguíneos donde se observa la afinidad de depósitos hialinos.²⁰

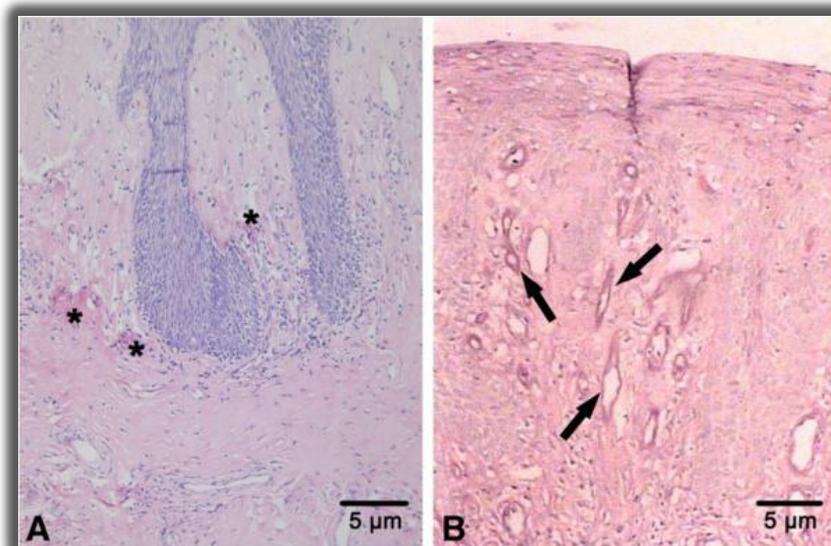


Fig. 7.2 A. Acúmulo del epitelio mucoso y depósitos de materiales de tipo hialino A lo largo de la lámina propia en la lengua (por hematoxilina y eosina); Materiales B. hialino – alrededor de vasos sanguíneos.²⁰

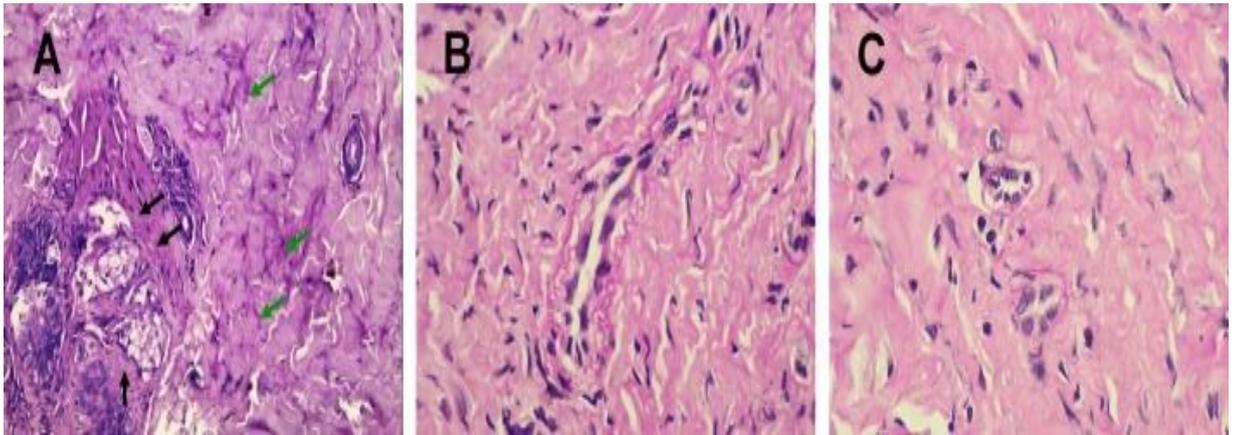


Fig. 7.3 A) Depósito de material hialino alrededor de las glándulas sebáceas, B) Material hialino alrededor de vasos sanguíneos y C) material hialino alrededor de glándulas sebáceas .
20



IX-DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La condición más cercana que se asemeja a la enfermedad de proteinosis lipóide es *Protoporfiria eritropoyetina (PPE)*. La cual va a presentar síntomas similares en la piel, pero se va a diferenciar por la falta de manifestaciones orales. El aumento de los valores de protoporfirina en eritrocitos es la clave de la diferenciación.

La diferenciación clínica puede hacerse por falta de fotosensibilidad y la presencia de lesiones en la piel en las áreas no expuestas a sol.

En la PPE, habitualmente existe la escasez de una enzima (una proteína que ayuda a convertir un producto químico en otro), denominada ferroquelatasa (FECH), que añade hierro a la protoporfirina para formar hem. Como resultado de esta falta de enzima, aumentan los niveles de protoporfirina en la sangre. Cuando la sangre pasa por la piel, la protoporfirina puede absorber energía de la luz solar. Esto desencadena una reacción química que puede dañar los tejidos de alrededor. Las terminaciones nerviosas de la piel interpretan este hecho como picor, ardor o quemazón dolorosa, y si se afectan los vasos sanguíneos, éstos pueden aumentar ligeramente su permeabilidad causando hinchazón. Otro diagnóstico diferencial incluye ***mixedema*** liquen el cual es un trastorno idiopático crónico enmarcado entre las mucinosis cutáneas, caracterizado por la presencia de pápulas liquenoides, nódulos o placas en cualquier localización, debido a un depósito de mucina en la dermis, en ausencia de difusión tiroidea y gammopatía monoclonal.

Amiloidosis es una enfermedad de etiología desconocida, que se caracteriza por el depósito de una sustancia amorfa (amiloidea) en los espacios extracelulares de diversos órganos y tejidos, condicionando alteraciones funcionales y estructurales, según la localización e intensidad del depósito.

Finalmente los ***Xantomas*** que cutáneos son una expresión de depósitos de lípidos en la piel; pueden ser normolipémicos o dislipémicos, producidos por un defecto genético primario o por alguna alteración



metabólica. Las manifestaciones cutáneas de las xantomatosis se presentan con diversas características y son la expresión morfológica del tipo de lipoidosis que se desarrolla.

La diferenciación de las distintas enfermedades mencionadas anteriormente se manifiesta por la ausencia de las manifestaciones bucales y el engrosamiento de las cuerdas vocales causando disfonía.^{38, 39, 40, 41}

X-DIAGNÓSTICO

Para llegar al diagnóstico de Proteinosis Lipoide es necesario realizar un examen histopatológico, realizando una biopsia incisional tomando una muestra de las lesiones cutáneas, en donde posteriormente se podrá observar el acúmulo de material hialino.

Una vez que los pacientes presentan disfonía, es necesario realizar un examen de laringoscopia, el cual nos permitirá visualizar el interior de la garganta, donde se encuentra la laringe y así poder afirmar si hay un engrosamiento de las cuerdas vocales, lo cual provocara un estrechamiento de la garganta, obstrucciones de vías respiratorias, dificultades de fonación o determinación molecular de la afectación del gen.^{20, 23, 22}

XI-TRATAMIENTO

Hasta el día de hoy no hay un tratamiento definitivo para esta enfermedad, dado que es muy infrecuente, en la revisión de la literatura se mencionan diferentes tratamientos que se han empleado con un grado variable de éxito que incluyen:

Glucocorticoide tópico se utilizan para tratar lesiones inflamatorias de la piel. Los corticosteroides inhiben distintos componentes de la reacción inflamatoria; no son curativos y cuando se suspenden, puede producirse una exacerbación. Por lo general, están indicados para aliviar los



síntomas y suprimir los signos del trastorno, las aplicaciones tópicas con corticosteroides deben aplicarse como máximo 2 veces al día.

Sulfóxido de dimetilo oral: El cual es un componente efectivo para disminuir el dolor de manera rápida, bloqueando las fibras conductoras de los nervios que producen dolor reduciendo la inflamación e hinchazón al reducir químicos inflamatorios. Mejora el suministro de sangre a las áreas de heridas dilatando los vasos sanguíneos, incrementando la entrega de oxígeno y reduciendo los coágulos plaquetarios en sangre, estimula los procesos de cicatrización.

Etretinato: es el éster etílico de un análogo aromático del ácido retinoico. El mecanismo de acción es desconocido; sin embargo, la mejoría se evidencia por la disminución de las escamas, del eritema y del engrosamiento de las lesiones.

La excreción es principalmente biliar, en menor grado, renal. La vida media terminal es de unos 120 días, determinada luego de seis meses de terapia.

La dosificación debe ser individualizada; sin embargo, puede seguirse el siguiente esquema orientativo. Inicial: 0,75mg a 1mg por kilogramo de peso corporal, vía oral, divididos en varias tomas. Mantenimiento: 0,5 a 0,75mg por kilogramo de peso corporal, vía oral; puede iniciarse después de obtenida la respuesta inicial, en general, 8 a 16 semanas desde el comienzo del tratamiento.

Un tratamiento diferente que se ha utilizado hasta el momento es la inyección local de betametasona compuesto y la aplicación oral de hidrocortisona han aliviado dramáticamente los síntomas del paciente, tales como la mucosa engrosada y anafilaxia recurrente, y el tratamiento ha sido tolerado pero no se ha tenido un éxito absoluto por lo que el tratamiento sigue en investigación.^{20, 22, 23}



Tratamientos Quirúrgicos

Las opciones quirúrgicas incluyen la blefaroplastia, laser terapia, dermoabrasión, por lesiones en piel, microlaringoscopia y disección de las cuerdas vocales para aliviar los problemas de disfonía en casos más graves se requiere de traqueotomía ya que se han reportado casos en donde los pacientes debido al incremento de material hialino en las cuerdas vocales presenta dificultad para respirar. Aunque estos procedimientos no son del todo exitosos ya que disponen de la progresión de la enfermedad así como el aumento de material patológico.

12, 13, 16

XII-TRATAMIENTO ODONTÓLOGICO

El paciente que presenta la enfermedad de Proteinosis lipoide se ve afectado severamente en la cavidad oral y no hay un tratamiento definitivo y exitoso debido a que las lesiones en boca son recurrentes, pero podemos prescribir un tratamiento paleativo que consta en :

En el tratamiento de *Queilitis angular* para su tratamiento se recomienda el uso de Nistatina en crema (aplicar en la zona 3 a 4 veces al día), Clotrimazol en crema (aplicar en la zona 2 a 3 veces al día) o Ketoconazol en crema (aplicar una vez al día).

- Clotrimazol oral y nistatina suspensión oral; por su alto contenido de azúcar y el corto tiempo de contacto con la mucosa oral, lo hace menos efectivo.
- Otros medicamentos utilizados son Straconazol y Flucanol en dosis de 200 mg/día, los que permiten un rápido alivio de los síntomas.
- Soluciones orales de Anfotericina B en concentración de 0.1 mg/mL enjuagues 3 ó 4 veces al día.
- Enjuagues alcalinos: agua bicarbonatada
- Gluconato de clorexidina al 0.2 %. ^{43,}



La disolución y absorción de ketoconazol requiere de acidez gástrica y quienes utilizan antiácidos, anticolinérgicos y bloqueadores de H₂ de histamina deben permitir que transcurran al menos dos horas entre cualquiera de estos medicamentos y la dosis del ketoconazol.

El fluconazol interactúa con otros medicamentos y debe prescribirse con cautela a personas que toman anticoagulantes, fenitoína, ciclosporina y algunos hipoglucemiantes de uso oral. La administración del ketoconazol y algunos antihistamínicos se acompaña a veces de arritmias ventriculares y otros fenómenos cardiovasculares graves.³⁸

Tratamiento para la **xerostomía**. Estos pacientes deben estar en constante control con su médico y a su vez se recomiendan las visitas al odontólogo cada 4 meses. Dentro de los cuidados bucales tenemos:

- a. Reforzar las técnicas de higiene bucal.
 - b. Uso de pastas dentales que contengan fluoruros que se aplicarán con el cepillo dental y permanecerán en la boca de 2 a 3 minutos antes de escupir.
 - c. Aplicaciones diarias en cubetas individuales de geles de fluoruro de sodio al 1% o gel de fluorofosfato acidulado al 1%.
 - d. Ingesta frecuente de líquidos no azucarados, ni ácidos.
 - e. Uso de gomas de mascar que contengan xylitol.
-
- a. Uso de enjuagues bucales con soluciones salinas, bicarbonato de sodio, clorhexidina al 0.12% dos veces al día o clorhexidina en gel al 1% una vez al día. materiales más idóneos.

Estimulación del flujo salival: Se puede recomendar el uso de medicamentos en los casos que sea posible y en interconsulta con el médico tratante. De no ser posible se recomienda el uso de saliva artificial.



Se han hecho intentos para tratar la xerostomía con medicamentos parasimpaticomiméticos como la cevimelia. También con la pilocarpina en una dosis de 5mg cada 8 horas durante 12 semanas, pero se ha tenido poco éxito debido a que no se ha encontrado una forma farmacéutica adecuada para su suministro, ni una posología de liberación programada; por otra parte la sobredosis de estos fármacos ocasiona importantes efectos adversos parasimpáticos como disminución del volumen urinario y de la motilidad gastrointestinal, aumento de la frecuencia cardiaca, dilatación pupilar, boca y ojos secos, disminución de la sudoración y por lo tanto intolerancia al calor.⁴⁴

Otros métodos empleados para mejorar la secreción salival son:

Hervir nopales y agregar un ahoja de menta, yerbabuena o perejil, congelar agua en cubitos triturarla y usarla, disolver en la boca fruta ácida (duraznos, nectarina, chabacanos) dulces ácidos sin azúcar, masticar chicle sin azúcar.⁴⁴

Cuidado de los tejidos blandos:

La alteración más común es la mucositis para ésta se recomienda:

- a. Cuidados de higiene bucal, uso de enjuagues de clorhexidina al 0.12%.
- b. Alimentación balanceada con la toma adicional de vitaminas B y C.
- c. Ingerir por lo menos 2 litros de agua al día para promover la hidratación.
- d. Uso de enjuagues bucales con el hidrocloreuro de difenhidramina (Benadryl) y Subsalicilato De Bismuto - Oral (Kaopectate o Maalox), por su acción suavizante y calmante.
- e. Para aliviar el dolor Xilocaina viscosa al 2% 15 a 20 minutos antes de comer. En casos severos, se puede prescribir acetaminofén con codeina (Acuten) cada 6 horas.



Cuidado de los tejidos duros:

- Tomar radiografías dentoalveolar cada 3 a 4 meses para observar la presencia de Caries interproximales.
- Realizar tratamiento odontológico necesario como; endodoncias, restauraciones, prótesis de forma planificada y seleccionando los materiales más idóneos.

Tratamiento de úlceras: los pacientes con presencia de úlceras experimentan diversos episodios al año en los que las lesiones se curan en un período comprendido entre 5-10 días. Estos pacientes pueden requerir sólo tratamiento paliativo del dolor. Sin embargo, el paciente que experimenta múltiples episodios cada mes y/o presenta síntomas de dolor intenso y dificultad para las funciones del sistema estomatognático (hablar, comer, beber, masticar y deglutir), debería ser considerado para un tratamiento farmacológico más amplio como

Protectores de mucosa:

- Carboximetilcelulosa. (Orabase)
- Aceite Ozonizado (Oleozon)
- Bálsamo de Shostakovky.
- Crema de Aloe.

Esteroides tópicos:

Hydrocortisona sódica succinato 2.5 mg (Corlan)

Triamcinolona 0.1% en carboxymethylcellulose (Adcortyl en Orabase)

Betametazona (Betnesol)

Aerosoles:



El dipropionato de beclometazona (Beconase spray)

Colutorios Antisépticos:

- bencidamina
- Gluconato de Chlorhexidina.
- Pasta de carboximetilcelulosa. (Orabase).^{37, 38, 42}

En los pacientes cuyos síntomas no se alivian con la primera línea de tratamiento o cuyos signos y síntomas justifican una modalidad de tratamiento más agresiva, la prednisona debe ser considerada. Es un agente antiinflamatorio e inmunodepresor que puede utilizarse en combinación con geles tópicos y enjuagues. El tratamiento sistémico con prednisona debe iniciarse en una única dosis de 1,0 mg/kg al día y debe ser reducida después de 1-2 semanas.³⁴

El uso de la prednisona presenta efectos colaterales potencialmente importantes, entre los que se incluyen insomnio, nerviosismo, aumento del apetito, indigestión, diabetes mellitus, hirsutismo, dolores articulares y glaucoma^{34, 38, 44}

Sin embargo, diversos estudios han encontrado que la importancia de los efectos colaterales no es importante, especialmente cuando la prednisona se combina con la azatioprina y no se utiliza durante períodos largos de tiempo en el tratamiento de la EAR. La mayoría de los efectos adversos de los fármacos se relacionan con el tratamiento realizado durante más de 2 semanas y puede ser minimizado reduciendo las dosis de la medicación.

El importante potencial de los efectos colaterales de la azatioprina incluye trombocitopenia, leucopenia, infecciones secundarias, anemia, náuseas, vómitos, anorexia, diarreas, y enfermedades linforreticulares y otras enfermedades malignas después de tratamientos de duración prolongada.



La seguridad y la eficacia en relación con el medicamento se han demostrado cuando la azatioprina se toma con una dosis inicial de 50,0 mg al día durante una semana y posteriormente se incrementa la dosis a no más de 2,5 mg/kg al día con monitorización cuidadosa de un recuento celular de sangre completo y recuento plaquetario. La azatioprina, utilizada sola en forma tópica o sistémicamente con dexametasona tópica, ha sido también referenciada por resolver las lesiones de la EAR.^{34,38}

Otras opciones de tratamiento. Son convertir la úlcera en una herida con el uso de cauterización química, electro cauterización o láser. Se ha sugerido la utilización de los ultrasonidos porque proporcionan un efecto beneficioso en las lesiones. El control del estrés, la relajación y el entrenamiento en la creación de imágenes son algunas opciones terapéuticas adicionales que han demostrado algunos beneficios clínicos.³⁴

Tratamiento complementario

El tratamiento de soporte para las lesiones persistentes y dolorosas de la incluye analgésicos tópicos, líquidos y proteínas, vitaminas y suplementos minerales. Para muchos pacientes, las lesiones aftosas dolorosas impiden la masticación y la deglución, por tanto los pacientes deben ser estimulados para mantener la ingestión líquida y nutricional. Suplementos dietéticos, pueden estar indicados en los casos graves. Los alimentos y las bebidas que exacerban el dolor deben evitarse: alimentos ácidos, alimentos crujientes, duros y difíciles de masticar; alimentos picantes y salados; frutas y líquidos cítricos, y bebidas alcohólicas.^{34,38,44}

Los anestésicos tópicos se utilizan de forma amplia en el tratamiento de los dolorosos síntomas. Las molestias bucales pueden ser aliviadas con los anestésicos bucales, como el clorhidrato de lidocaína viscosa al 2% (xilocaína, Astra), el elixir de difenhidramina (Benadryl, Parke-Davis), el hidrocloreto de diclonina (Dyclone, Astra), y el sucralfato (Carafate, Hoechst-Marion-Roussel).



Actualmente algunos estudios utilizan como medicina alternativa tratamientos con preparados entre los cuales esta el uso de:

Fitoterapia: Colutorios con Caléndula, Llantén mayor, Manzanilla o Romerillo 3 veces al día. Aplicar en las lesiones crema de Manzanilla, crema de Llantén mayor, Aloe crema (25% ó 50%) o frotar el cristal de la Sábila 3 veces al día.

Propóleos: Después de limpiar el área afectada con agua destilada, aplicar tintura de propóleos al 5%, 2 ó 3 veces al día durante 7 días o indicar en forma de colutorios antes de las comidas (por su poder anestésico) disolviendo el propóleos en agua destilada,
Laserterapia (Ozonoterapia).^{34, 38}

Prevención de tejido gingival

Es de suma importancia que comience con la enseñanza de métodos de higiene bucal que incluyen; dar al paciente las técnicas de cepillado dental, el uso de hilo dental, y otros medios auxiliares, con el fin de eliminar la mayor cantidad de placa dentobacteriana. El mantenimiento y control de los tejidos periodontales es de gran importancia, por lo tanto el monitoreo de estos pacientes por parte del odontólogo debe ser periódico y constante, con reforzamiento de las técnicas de higiene bucal, la prescripción de pastas dentales especiales, con sabores suaves y alto contenido de fluoruro, aplicaciones tópicas de fluoruros, soluciones especiales como saliva artificial u otros, enjuagues bucales sin contenido de alcohol.^{34,38, 44}



Cuadro –Digluconato De Clorhexidina.⁴⁴

PRESENTACIÓN	COMPOSICIÓN	INDICACIONES
Enjuague bucal	Digluconato de clorhexidina al 0.12%	Treinta minutos después del cepillado dental hacer un enjuague con 10 mL a 15 mL de solución. Retenerlo por un minuto. No ingerir líquido ni alimento hasta media hora después; no enjuagarse después de su aplicación. No se ingiere
Aerosol dental	Digluconato de clorhexidina al 0.12%	Aplicar de 3 a 5 pulsaciones directamente sobre la zona 2-3 veces/día. No enjuagarse inmediatamente después de la aplicación, ni ingerir líquido o alimento hasta media hora después
Gel bioadhesivo	Digluconato de clorhexidina al 0.2%	Aplicar el gel, dos o tres veces al día, directamente sobre la zona afectada. No enjuagarse inmediatamente después del uso, ni ingerir líquido o alimento hasta media hora después. No se ingiere
Pasta dental	Digluconato de clorhexidina al 0.12%	Cepillado dental por 2 a 3 minutos, 3 veces al día

Tratamiento de caries

La prevención de caries dental en pacientes con Proteinosis Lipoide debe ser la protección del esmalte y una disminución tanto de la flora patogénica como del substrato cariogénico. La mayoría de los tratamientos están basados en las terapias tópicas con fluoruros para incrementar la resistencia del esmalte frente al ataque ácido. Es necesario especificar agentes y métodos tales como barnices fluorurados, selladores de fosas y fisuras, resinas y amalgamas.^{34, 39}

Profilaxis Antimicrobiana

En el pasado hablar de profilaxis bacteriana en odontología, era sinónimo de hablar de prevención de endocarditis infecciosa y el uso de antimicrobianos, en particular la penicilina o sus derivados. Los avances tecnológicos, médicos, los cambios sociales y culturales, hacen que el odontólogo desarrolle un concepto profiláctico más amplio, ya que debe enfrentar un número mayor de condiciones clínicas y variedades microbianas que exigen la prevención de la implantación y desarrollo no solo de bacterias si no de hongos y virus.



Los pacientes inmunológicamente deprimidos de manera primaria o adquirida requerirán de apoyo antimicrobiano para prevenir infecciones secundarias agregadas que compliquen su estado sistémico o malogren algún resultado terapéutico.

Los procedimientos dentales invasivos pueden ocasionar cuadros infecciosos cutáneo-mucosos, óseo o dentales con la consecuente complicación clínica que se manifiesta en abscesos, pérdida dentaria, de la estructura protésica y de implantes. Así mismo pueden provocar infecciones sistémicas en pacientes susceptibles o en personas con alteraciones del sistema inmune, en personas con alteraciones endocárdicas, portadores de prótesis óseas, articulares, o de válvulas cardíacas protésicas, e los que se facilita una septicemia.^{44, 45}

Regimen Profiláctico para procedimientos dentales recomendación de la AHA.⁴⁴

SITUACIÓN	AGENTE	ADULTOS	NIÑOS
		Dosis única 30 a 60 minutos antes del procedimiento	
Oral	Amoxicilina	2 g	50 mg/kg
Incapaz de tomar medicamento oral	Ampicilina	2g IM o IV	50 mg/kg IM o IV
Alérgico a penicilina	Cefalexina*	2 g	50 mg/kg
	Clindamicina o azitromicina	600 mg	20 mg/kg
	claritromicina	500 mg	15 mg/kg
Alérgico a penicilina e incapaz de tomar medicamento oral	Cefazolin	1 g IM o IV	50 mg/kg IM o IV
	Ceftriaxona** Clindamicina	600 mg IM o IV	20 mg/kg IM o IV

* U otra cefalosporina oral de primera o segunda generación en dosis equivalente para adultos o pediátrica.
** Las cefalosporinas no deben ser utilizadas en un individuo con historia de anafilaxis, angioedema o urticaria con penicilinas.

En personas con peligro de infección local o sistémica, está siempre indicada la profilaxis antimicrobiana en todos los procedimientos invasivos, a pesar de que algunos de ellos se consideren de bajo riesgo.



En el sujeto sano la profilaxis sólo está recomendada en caso de exodoncia de diente incluido, cirugía periapical, ósea, implantaria, injerto óseo.

Factores de riesgo de infección focal en pacientes inmunodeprimidos.⁴⁴

PROCEDIMIENTOS DE BAJO RIESGO	PROCEDIMIENTOS DE ALTO RIESGO
Utilización de grapas para aislamiento absoluto (dique de goma)	Extracciones
Profilaxis periodontal e implantaria	Reimplantes dentarios (intencionales y traumáticos)
Sondeo periodontal	Biopsias
Mantenimiento periodontal	Incisiones para drenajes
Aplicación y retirada de suturas quirúrgicas	Injertos óseos
Remoción de pilares de implantes	Raspado y alisado radicular
Endodoncia	Cirugía periodontal
Procedimientos y colocación de bandas de ortodoncia	Cirugía mucogingival
Colocación de aparatos removibles de ortodoncia	Cirugía endodóntica apicectomía
Toma de impresiones	Procedimientos de tallado que incluyan sangrado
Colocación de hilo retractor	Cirugía preprotésica
Anestesia intraligamentaria	Reducción de fracturas maxilares
Técnicas de anestesia troncular	Cirugía de las glándulas salivales
	Cirugía oncológica máxilo facial

*De acuerdo a las sociedades españolas.



Situaciones asociadas con alto riesgo de endocarditis en las que se recomienda profilaxis antimicrobiana en procedimientos dentales.^{44,45}

Pacientes con riesgo de infección local o sistémica
Artropatías inflamatorias. Artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico.
Inmunosupresión por enfermedad, por fármacos, transplantes o radioterapia
Diabetes mellitus I
Protocolos de endocarditis infecciosa por endocarditis previa, prótesis valvulares, cardiopatías congénitas, derivaciones quirúrgicas, valvulopatías adquiridas, cardiomiopatía hipertrófica, prolapso mitral, soplos sostenidos y Síndrome de Marfan
Protocolos de prótesis osteoarticular: Menos de 2 años tras implantación y haber sufrido una infección previa en la prótesis.
Desnutrición
Hemofilia
Injertos
Insuficiencia renal o hepática no controladas, esplenectomizados



Conclusiones

Se puede concluir que por la poca incidencia de la enfermedad de Proteinosis Lipoide, no se ha generado un tratamiento exitoso en donde todos los síntomas sean eliminados por completo, debido a que el material hialino sigue en constante crecimiento afectando continuamente a la piel, cavidad bucal y al organismo ya que también se ve afectada la cicatrización.

Por lo que es indispensable que los pacientes con esta enfermedad tengan el asesoramiento necesario para poder tener una calidad de vida adecuada así mismo es indispensable que el odontólogo trabaje en interconsultas con el médico, dermatólogo, otorrinolaringólogo para poder ofrecer un mejor tratamiento al paciente.

Dado que la enfermedad involucra extensivamente la cavidad oral en mucosa, dientes, glándulas salivales movimientos articulares, es importante que el odontólogo se familiarice con las manifestaciones que presenta esta enfermedad para poder brindar una atención adecuada en el consultorio dental.

Así mismo poder instruir al paciente con medidas preventivas necesaria como profilaxis dentales la cual es de suma importancia para prevenir los agentes predisponentes, o en su defecto algún tratamiento que el permita disminuir la molestia presenté en la cavidad oral, a fin de que las complicaciones orales de la enfermedad no deterioren aún más la calidad de vida. Hasta el momento los pacientes con Proteinosis Lipoide han sido tratados con esteroides orales, sulfóxido de dimetilo oral (DMSO) y heparina intralesional, así como D-penicilamina y acitretina ,un tratamiento diferente que se ha utilizado hasta el momento es la inyección local de betametasona compuesto y la aplicación oral de hidrocortisona han aliviado dramáticamente los síntomas del paciente, tales como la mucosa engrosada , anafilaxia recurrente y el tratamiento ha sido tolerado, pero no se ha tenido un éxitos absoluto por lo que el tratamiento sigue en investigación .



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Geneser F., **Histología sobre bases moleculares**, 3^{ed.} editorial Medica Panamericana, 2000, Pp. 197-218.
- 2- Gartner LP, James L, Garnet **histología texto y atlas**, editorial McGraw-hilli interamericana, 1997, Pp. 96-113
- 3- Gómez de Ferraris ME., Campos MA, Histología, **Embriología e Ingeniería Tisular Bucodental**, 3^{ed.}, editorial Medica Panamericana, 2009, Pp. 62-65
- 4-Kumar V, ContranR, Robbins S. **Patología estructural y funcional** .8^aed Madrid Elsevier, 2010. Pp 149-150.
- 5-Rubin M, Strayer S. **Patología Fundamentos clínico patológicos en medicina**. 6^{ed.}, editorial wolter kluwer, 2012, Pp 242
- 6- Wílliam Márquez P. Adriana Linares B. **Enfermedades de depósito Lisosomal**. Fundación hospital la misericordia .Universidad Nacional de colombia
www.scp.com.co/precop/precop_files/...4.../deposito_lisosomal.pdf
18/07/14 4:00
- 7- **ECM1 extracellular matrix protein 1 [Homo sapiens (human)]**
Gene ID: 1893, updated on 11-Sep-2014 (NCB)
- 8- Atlas of Genetic and Cytogenetics in Oncology and Hematology. **ECM1 (Extracellular matrix protein 1)**. <http://atlasgeneticsoncology.org/>
- 9-Richard L.Drake, A. Wayne Vogl, Adam W.M.Mitchell. **Gray Anatomía para estudiantes**, 2^{ed.}, editorial Elsevier, 2010, Pp 997-1008, 1030-10516-
- 10-Fuentes S., Lara S, **Corpus Anatomía Humana General** ,1^{ed} Edición México, Ed. Trillas,1997, vol II, Pp.848-884
- 11-OMIM Entry-#247100-LIPOID PROTEINOSIS OF URBACH AND WIETHE.



12-Mainali S, Nayak R, Gaur S. **oral finding in a child with lipoid proteinosis:A case report and review.** J Indian Soc Pedod Prev Dent2011; 29:62-7[PubMed - indexed for MEDLINE]

13- Zhang R, Liu Y, Xue Y, Wang Y, Wang X, Shi S, Cai T¹, Wang Q . Treatment of lipoid proteinosis due to the p.C220G mutation in ECM1, a major allele in Chinese patients. **J Transl Med.** 2014 Apr 4; 12:85. doi: 10.1186/1479-5876-12-85. [PubMed - indexed for MEDLINE]

14-Kushal Naha,B Ananthakrishna Shastry,Kavitha Saravu, Sumit Bhatia.**Lipoid Proteinosis Mimicking Congenital Immunodeficiency:A case Report.** Australasian Medical JournalAMJ 2011, 4,3,155-159.

15-Sergio Sargentín Neto, Jonas Dantas Batista, Antonio Francisco Durighetto Junior. **A case of oral recurrent ulcerative lesions in a patient with lipoid proteinosis (Urbach-Wiethe disease).**British Journal of oral and maxillofacial surgery 48 (2010) 654-655. [PubMed - indexed for MEDLINE]

16-Ravi Prakash SM¹, Verma S, Sumalatha MN, Chattopadhyay S. **Oral manifestations of lipoid proteinosis: A case report and literature review.** Saudi Dent J. 2013 Apr; 25(2):91-4. doi: 10.1016/j.sdentj.2012.12.004. Epub 2013 Feb 20 [PubMed - indexed for MEDLINE]

17-Abtahi SM, Kianersi F, Abtahi MA, Abtahi SH, Zahed A, Fesharaki HR, Abtahi ZA, Baradaran S, Mazloumi M, Naghiabadi . **Urbach-wiethe syndrome and the ophthalmologist: review of the literature and introduction of the first instance of bilateral uveitis.** Case Rep Med. 2012; 2012:281516. doi: 10.1155/2012/281516. Epub 2012 Jul 31. [PubMed - indexed for MEDLINE]

18-Israel H. **Gingival lesions in lipoid proteinosis.** J Periodontol. 1992 Jun; 63(6):561-4. [PubMed - indexed for MEDLINE]



- 19- Roopa Shamsundar R, Sunita S, Chaitanya Babu, Sudha VM. **Lipoid proteinosis. J.oral and maxilla facial pathology.** vol 13 Issue 2 de jul-dec 2009. [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 20- Bakry OA, Samaka RM, Houla NS, Basha MA. **Two Egyptian cases of lipoid proteinosis successfully treated with acitretin.** J Dermatol Case Rep. 2014 Mar 31; 8(1):29-34. doi: 10.3315/jdcr.2014.1168. eCollection 2014. [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 21-Mondejar R¹, Garcia-Moreno JM², Rubio R³, Solano F³, Delgado M³, Garcia-Bravo B⁴, Rios-Martin JJ⁵, Martinez-Mir A⁶, Lucas M³. **Clinical and molecular study of the extracellular matrix protein 1 gene in a spanish family with lipoid proteinosis.** J Clin Neurol. 2014 Jan; 10(1):64-8. doi: 10.3988/jcn.2014.10.1.64. Epub 2014 Jan 6. [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 22- Scully C¹, Langdon J, Evans J. Marathon of eponyms: **21 Urbach-Wiethe disease (Lipoid proteinosis) Oral Dis.** 2011 Oct; 17(7):729-30. doi: 10.1111/j.1601-0825.2009.01553.x. [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 23- Srivalli M¹, Qaiyum HA, Moorthy PN. **Lipoid proteinosis of the larynx in siblings: exploring new modalities of treatment.** Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2009 Jan; 61(Suppl 1):59-61. doi: 10.1007/s12070-009-0020-x. Epub 2009 Mar 21 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 24- Vedamurthy M. **Lipoid proteinosis in siblings.** Dermatol Online J. 2003 Dec; 9(5):13. [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 25- Izadi F, Mahjoubi F, Farhadi M, Tavakoli MM, Samanian S. **A novel missense mutation in exon 7 of the ECM1 gene in an Iranian lipoid proteinosis patient.** Genet Mol Res. 2012 Nov 14; 11(4):3955-60. doi: 10.4238/2012.November.14.2 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 26- Han Z, Ni J, Smits P, Underhill CB, Xie B, Chen Y, Liu N, Tylzanowski P, Parmelee D, Feng P, Ding I, Gao F, Gentz R, Huylebroeck D, Merregaert J, Zhang L. **Extracellular matrix protein 1 (ECM1)**



has angiogenic properties and is expressed by breast tumor cells.

FASEB J. 2001 Apr; 15(6):988-94.

PMID: 11292659 [PubMed - indexed for MEDLINE]

27- Han B¹, Zhang X, Liu Q, Chen X, Zhu X. **Homozygous missense mutation in the ECM1 gene in Chinese siblings with lipoid proteinosis.** Acta Derm Venereol. 2007; 87(5):387-9. [PubMed - indexed for MEDLINE]

28- Hamada T, Wessagowit V, South AP, Ashton GH, Chan I, Oyama N, Siri wattana A, Jewhasuchin P, Charuwichitratana S, Thappa DM, Jeevankumar B, Lenane P, Krafchik B, Kulthanan K, Shimizu H, Kaya TI, Erdal ME, Paradisi M, Paller AS, Seishima M, Hashimoto T, McGrath JA. **Extracellular matrix protein 1 gene (ECM1) mutations in lipoid proteinosis and genotype-phenotype correlation.** J Invest Dermatol. 2003 Mar; 120(3):345-50. Erratum in: J Invest Dermatol. 2004 Oct; 123(4):805.

PMID: 12603844 [PubMed - indexed for MEDLINE]

29-Hamada T¹, McLean WH, Ramsay M, Ashton GH, Nanda A, Jenkins T, Edelstein I, South AP, Bleck O, Wessagowit V, Mallipeddi R, Orchard GE, Wan H, Dopping-Hepenstal PJ, Mellerio JE, Whittock NV, Munro CS, van Steensel MA, Steijlen PM, Ni J, Zhang L, Hashimoto T, Eady RA, McGrath JA. **Lipoid proteinosis maps to 1q21 and is caused by mutations in the extracellular matrix protein 1 gene (ECM1).** Hum Mol Genet. 2002 Apr 1; 11(7):833-40.

30-Gündüz O, Sahiner N, Atasoy P, Senyücel C

Acitretin treatment for lipoid proteinosis. Case Rep Dermatol Med. 2012; 2012:324506. doi: 10.1155/2012/324506. Epub 2012 Aug 9.

PMID: 23259080 [PubMed]

31-Nayak S, Acharjya B. Lipoid proteinosis **in a six-year-old child.** Indian Dermatol Online J 2012; 3:25-7.

32-Eugene A, Baver, MD, Daniel J, Cruz MD, and Arthur, Elseb MD. **Lipoid**



Proteinosis; in vivo and in vitro Evidence for Lysosomal Storage Disease.

The journal of investigative Dermatology, 76:119-125, 1981.vol 76 No2

33-www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342006000100010&lang 25/08/14 5:00pm

34-YUNI J.Salinas M; Ronald E, Millán; Juan C, Leon M.**Estomatitis aftoss recidivivantes: conducta odontológica/Recurrent aphthous stomatitis:** dentinst behavior

35 -Guyton A. JhonE. **Tratados de Fisiología Médica.** Ed interamericana .McGraw-hill. 1997

36 -Kim E, Scott B, HeddwenL, Susan M, **GANONG Fisiologia medica.** 24^{ed.} McGraw-Hill 2012.

37-Manss F.Arturo, **SISTEMA ESTOMATOGNÁTICO: Fisiología y sus correlaciones clínicas – biológicas.**1^{ed} editorialripano2011.

38-MalcolcolmA.Lynch, D.D.DS, MD. Medicina Bucal De Burket.9^{ed.} McGraw-HILL interamericana 1996.

39- R Sarabia Ochoa (1), R Vera Berón (1), P Sarduy Fernández (2), AA Boué (2), SH Nam CHa (1)Anatomia patológica COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE ALBACETE, (2) Cirugía General y Digestiva Hospital General de Villarrobledo, Liquen mexidematosos/mucinosi papulosa localizada

40-**<http://www.cilad.org/archivos/Rondon/1/Capitulo37.pdf>** 25/09/14
4:00

41-www.fm.unt.edu.ar/Servicios/publicaciones/.../vol.../pagina03-07.pdf 25/09/14

42-M,Valicena; LA, **Escalona.Manejo Terapeutico del paciente con Xerostomia** Acta odontol. Venez; 39(1);70-79; 2001-01

SciELO Venezuela



43-Dra. Eneida García López,1 Antonio O. Blanco Ruiz, 1 Luis Orlando Rodríguez García,2 Delis Reyes Fundora3 y Jorge Sotres Vázquez 3 Queilitis. Revisión bibliográfica **versión On-line** ISSN 1561-297XRev Cubana Estomatol v.41 n.2 Ciudad de La Habana Mayo-ago. 2004 6/10/14 5:00

44-Espinosa Maria T. **Farmacología y Terapéutica en odontología fundamentos y guía práctica**, primera edición, editorial medica panamericana 2012.

45-Castellanos L.,Díaz LM, Gay O. **Medicina en Odontología Manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas**. 2^{ed}. Editorial el manual moderno 2002.