



Universidad
Nacional
de Córdoba



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ESCUELA DE POSGRADO

**“ENFERMEDADES LISOSOMALES Y AFECCIONES NEURO
DEGENERATIVAS HEREDITARIAS. CORRELACIÓN BIO-
PATOLÓGICA BUCAL”**

TESISTA:

OD. PERLA KRUPNIK DE HIDALGO

DIRECTOR:

PROF. DRA. LUISA TIEMANN DE BORGARELLO

CÓRDOBA, 1980



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
CATEDRA DE ODONTOPEDIATRIA

"ENFERMEDADES LISOSOMALES
Y AFECCIONES NEURO DEGENERATIVAS HEREDI-
TARIAS.-CORRELACION BIO-PATOLOGICA BUCAL-"

T
D27
K94
Duplicado
010525

TESIS
por
Perla KRUPNIK de HIDALGO



año 1980

INVOCACION

"Dios, llena mi alma de amor por el arte y por todas las criaturas. Aparta de mí la tentación de que la sed de lucro y la búsqueda de la gloria me influencien en el ejercicio de mi profesión. Sostén la fuerza de mi corazón para que esté siempre dispuesto a servir al pobre y al rico, al amigo y al enemigo, al justo y al injusto.

Haz que no vea más que al hombre en aquél que sufre. Haz que mi espíritu permanezca claro en toda circunstancia; pues grande y sublime es la ciencia que tiene por objeto conservar la salud y la vida de todas las criaturas.

Haz que mis enfermos tengan confianza en mí y en mi arte y que sigan mis consejos y prescripciones. Aleja de sus lechos a los charlatanes, al ejército de parientes con sus mil consejos y a los vigilantes que siempre lo saben todo; es una casta peligrosa, que hace fracasar por vanidad las mejores intenciones.

Concédeme, Dios mío, indulgencia y paciencia con los enfermos obstinados y groseros.

Haz que sea moderado en todo, pero insaciable en mi amor por la ciencia. Aleja de mí la idea de que lo puedo todo. Dame la fuerza, la voluntad y la oportunidad de ampliar cada vez más mis conocimientos, a fin de que pueda procurar mayores beneficios a quienes sufren.

¡Amén!"

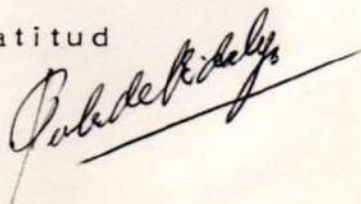
Moisés Ben-Maimónides, el Español.

A todos los niños.

Al Centro de Estudio de las Metabopatías Congénitas. (Ce. Me. Co.).

A las Doctoras Raquel D. de Kremer e Irma M. de Levstein.

Mi gratitud



Madrina de Tesis:

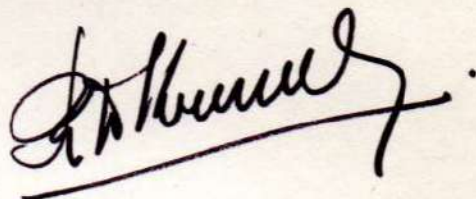
Sra. Profesora:

Dra. Luisa Tiemann de Borgarello

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'L. Tiemann de Borgarello', written in a cursive style with a horizontal line underneath.

CERTIFICO haber suministrado a la Sra. Odontóloga Perla Krupnik de Hidalgo el material casufstico que figura en este trabajo de Tesis a los fines especfficos de investigación odontológica en las Enfermedades Hereditarias. Las definiciones o presunciones diagnósticas mencionadas en el texto fueron dirigidas, realizadas u orientadas en el Centro de Estudio de las Metabopatfas Congénitas (Ce.Me.Co.), Cátedra de Pediatría y Neonatología. Universidad Nacional de Córdoba. Hospital de Niños de Córdoba.

En Córdoba, a dos días del mes de febrero de un mil novecientos ochenta y uno.

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'Raquel D. de Kremer', written in a cursive style with a long horizontal stroke at the end.

Raquel D. de Kremer
Doctora en Medicina y Cirugía
Directora del Centro de Estudio de las Metabopatfas Congénitas.

CERTIFICO que el material de Microscopía Electrónica que figura en el presente trabajo de Tesis, fue realizado en el Departamento de Microscopía Electrónica de la Cátedra de Anatomía y Fisiología Patológicas (Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba), bajo mi supervisión.



Dr. Ernesto HLIBA
Prof. Titular Anat. Patológica
Fac. de Ciencias Químicas

CERTIFICO que las microfotografías ópticas que ilustran el trabajo de Tesis "Enfermedades lisosomales y afecciones neurodegenerativas hereditarias. -Correlación bio-patológica bucal-" fueron obtenidas de preparaciones microscópicas confeccionadas en la Cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Córdoba, a mi cargo y bajo mi supervisión.

Córdoba, diecinueve de febrero de 1981.



A handwritten signature in dark ink, appearing to read "Héctor Gendelman".

Prof. Dr. Héctor Gendelman

PROLOGO

Nuestra trayectoria en la práctica odontopediátrica comprendió la atención del niño sano, es decir, de presencia psicossomática normal, y porque esto era así, la patología habitual de aquéllos, poco tenía que ver con la que presentaba otro tipo de paciente: el niño impedido física y mentalmente.

El desconocimiento de la atención del niño invalidado mantuvo una actitud expectante durante mucho tiempo, que se alentaba por la necesidad anímica de proporcionar a este tipo de pacientes alguna alternativa de mejoramiento y no descartarlos absolutamente por lo que como seres humanos significaban.

La inquietud se comenzó a concretar a través de una experiencia que iniciamos en niños afectados por cardiopatías congénitas (41), en los cuales, una patología dentaria peculiar pudo ser reconocida. Igualmente, en niños con síndromes genéticos por alteraciones cromosómicas que nos sorprendieron al correlacionarlas con las manifestaciones bucales (42). Estas observaciones previas, nos hicieron persistir y ampliar nuestra relación con el Hospital de Niños de Córdoba, y en esta instancia transmitimos nuestra inquietud al grupo médico dedicado a la investigación de patologías de origen hereditario. A partir de allí comenzamos la tarea en el Centro de Estudio de las Metabolopatías Congénitas (Ce. Me. Co.), que funciona en el antedicho nosocomio, organismo que depende de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba a través de su cátedra de Pediatría y Neonatología, y como ente de coparticipación la Secretaría de Salud Pública de la Provincia de Córdoba en su dependencia del Hospital de Niños de Córdoba. Este centro es dirigido por la Dra. Raquel D. de Kremer y tiene como colaboradores a Irma M. de Levstein, médica especialista en Neurología, y a las bioquímicas Ana P. de Capra, Catalina D. de Boldini, Alejandra Braceras, y al médico oftalmólogo Natalio Bainstein. A ellos deseo testimoniar mi más sincero y profundo agradecimiento, como guías para introducirme al conocimiento de patologías tan complejas como los Errores Congénitos del Metabolismo. Mi reconocimiento se extiende por haber comprendido las dificultades y esfuerzos que

Luis Braceras

un trabajo de la naturaleza elegida puede ofrecer, como en mi caso, a un profesional de un área tan diferente.

En lugar destacado de mi gratitud y reiterativamente, debo volver sobre la persona de la Doctora Raquel D. de Kremer, científica de manifiesta y probada vocación, quien durante horas y días dedicara su valioso tiempo para la revisión y corrección de esta Tesis.


El trabajo multidisciplinario también se nutrió y fue posible por el inestimable auxilio científico prestado por las cátedras de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología y por el Departamento de Microscopía Electrónica de la cátedra de Anatomía y Fisiología Patológicas, Facultad de Ciencias Médicas, a cargo del Profesor Dr. Ernesto Hlibba.

A todos ellos, y por su servicio a causa más noble que la que puede constituir mi halago personal, como es, o puede ser, la de sentir y aliviar el dolor humano, les expreso mi agradecimiento. Quiero también hacerlo extensivo al Dr. Jorge Vinacur, por su generoso apoyo y estímulo que durante tanto tiempo me brindara; al personal de la cátedra de Radiología y Fisioterapia de la Facultad de Odontología. Al Sr. José Duarte, quien con su consecuente tarea lograra el material fotográfico del presente trabajo; y a los integrantes de la cátedra de Odontopediatría, a mis amigas y colegas por su ayuda desinteresada, por su tolerancia, así como a todas las personas que de una u otra manera han colaborado en su realización.

A las Bibliotecas de las Facultades de Ciencias Médicas y Odontología, dejo expresada mi gratitud por la contribución que implica su existencia.

Finalmente, deseo testimoniar mi reconocimiento a la Sra. Profesora Dra. Luisa Tiemann de Borgarello por haberme estimulado siempre, en la elaboración de este trabajo de Tesis.

Perla Krupnik de Hidalgo
Odontóloga



Córdoba, febrero de 1981.-

INDICE

hoja

CAPITULO I:

- 1. Objetivos 1
- 1.1. Objetivos generales 1
- 1.2. Objetivos específicos 1

CAPITULO II:

- 2. Introducción 2
- 2.1. Antecedentes históricos y culturales 2
- 2.2. Aspectos odontológicos 5
- 2.2.1. Odontopediatría y malformaciones congénitas 5

CAPITULO III:

- 3. Revisión bibliográfica 7
- 3.1. Patrones de herencia en el hombre 7
- 3.1.1. Herencia autosómica dominante 7
- 3.1.2. Herencia autosómica recesiva 8
- 3.1.3. Herencia recesiva unida al Cromosoma X 8
- 3.1.4. Herencia dominante unida al Cromosoma X 8
- 3.1.5. Herencia multifactorial 9
- 3.2. Resumen conceptual de la patología a nivel Molecular de los Errores Congénitos del Metabolismo 9
- 3.2.1. Errores Congénitos del Metabolismo en General 9
- 3.2.2. Consecuencias de los Defectos Metabólicos 10
- 3.2.3. Concepto de patología lisosomal 12
- 3.3. Clasificación de las enfermedades de acumulación lisosomal 13
- 3.3.1. Mucopolisacaridosis 14
- 3.3.2. Otras enfermedades de acumulación lisosomal 27

CAPITULO IV:

- 4. Material y métodos 34
- 4.1. Población de estudio 34
- 4.2. Métodos 36
- 4.3. Procedimientos 42

CAPITULO V:

- 5. Resultados 47
- 5.1. Descripción clínica, radiográfica e histopatológica de la población estudiada 47
- 5.2. Glosario: Microscopía óptica y electrónica 48

CAPITULO VI:	222
- Discusión	
CAPITULO VII:	
- Resumen	246
CAPITULO VIII:	
- Conclusiones	250
CAPITULO IX:	
- Bibliografía	251

CAPITULO I

CAPITULO 1

1. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1.1. Objetivos generales.

- 1.1.1. Integrar la Odontopediatría a un capítulo de Investigación Aplicada de las Ciencias Médicas. Por ser las Enfermedades Metabólicas Hereditarias un área en desarrollo en nuestro medio, su selección tuvo el propósito de:
- 1.1.2. Lograr mayor experiencia clínica, bioquímica, histopatológica, genética y terapéutica en el campo de la Patología Molecular.
- 1.1.3. Transmitir estos conocimientos a la actividad docente, a los fines de crear actitudes de comprensión y desarrollo en las nuevas concepciones de la Biopatología Humana.

1.2. Objetivos específicos.

- 1.2.1. Describir las alteraciones bucales en las Enfermedades Metabólicas Hereditarias, referidas en esta instancia a las de origen predominantemente lisosomal, reconocidas en nuestro medio.
- 1.2.2. Establecer la correlación clínica-bioquímica con los hallazgos histopatológicos, ópticos y/o ultraestructurales, a través de la biopsia gingival y determinar el valor del procedimiento, ya sea en las nosologías definidas como en aquellas de origen desconocido.

CAPITULO II

2. INTRODUCCION

2.1. Antecedentes históricos y culturales

"La herencia no es como se cree comunmente, una simple semejanza entre antepasados y descendientes. La herencia, aparece como un fenómeno de continuidad, que asegura de generación en generación, la estabilidad del tipo y en el individuo mismo, la unidad de su personalidad", se ha dicho: "que la historia de un ser es dominada por un genotipo y está constituida por su fenotipo". La herencia no es fatal, sino que se reduce a fijar los límites entre los cuales el tipo puede nacer. Estas variaciones dependen del medio que puede obrar sobre los caracteres dominantes y recesivos, atenuando unos, o reforzando otros y transformando al individuo" (7) Marcel Bergeron.

Las Ciencias Médicas han alcanzado en los últimos años progresos reales referidos al extraordinario desarrollo y por ende comprensión de patologías en su nivel molecular, siendo la Neuroquímica y la Genética las que más contribuyeron a esclarecer muchas afecciones vinculadas al sistema nervioso central, algunas de las cuales, ya tienen tratamiento.

El estudio de la Genética Humana, dice Penrose (15) es del interés de todos. "Una persona puede vivir feliz sin haber tenido ocasión de pensar jamás acerca del origen de los animales o las plantas, pero difícilmente pueda dejar de reflexionar alguna vez, acerca del suyo propio".

El creciente interés por la Genética en las disciplinas médicas, tiene su origen en varios hechos trascendentes, entre los cuales podemos mencionar la disminución de la morbilidad y mortalidad atribuibles al control de procesos infecciosos; a la desnutrición, por carencia de nutrientes esenciales, al desarrollo de una metodología más específica destinada a lograr precisiones diagnósticas.

En cambio, se ha producido un aumento real de la morbilidad y mortalidad imputables a factores genéticos. En los últimos veinte años, las anomalías genéticas, como causa de mortalidad infantil han aumentado de 5% a 20% (11). Clow y colaboradores han demostrado que la enfermedad genética es causa del 25% a 30% de todas las admisiones a Hospita-

les Pediátricos importantes (14).

La interrelación de estos factores, trajo aparejada la posibilidad de aplicación de tratamientos racionales para patologías, hasta ahora, sólo susceptibles de terapia paliativa y abrieron las perspectivas del Consejo Genético, área de un beneficio práctico inmediato.

La Genética (2), (82) como Ciencia, conoce su origen en los trabajos realizados por Gregorio Mendel en 1865, pero es a partir del año 1900, con el redescubrimiento de las investigaciones de este monje, que cobran vigor científico y de este modo nace esta nueva disciplina.

Como coetáneos de Mendel, surgieron otros investigadores, (18) F. Galton (1822-1911) quien aplicó una metodología científica para tratar de explicar los mecanismos de la herencia, sus observaciones le permitieron visualizar la importancia de la consanguinidad parental en la transmisión de las enfermedades, como asimismo destacó la trascendencia que tiene en genética el estudio de los mellizos; Sutton y Boveri en 1902 sugirieron que los cromosomas eran las estructuras físicas que actuaban como mensajeras de la herencia, y que el número de cromosomas era característico de cada especie. Además, los citólogos, observaron que el ciclo que experimentan los cromosomas en la meiosis de las células germinativas, estaba relacionado con los fenómenos hereditarios. La demostración experimental de la teoría cromosómica de la herencia, (18) corresponde a Boveri y Balter, aunque fueron Morgan y colaboradores quienes asignaron a los genes o unidades hereditarias su localización dentro de los cromosomas. A partir de entonces, los aportes de la investigación experimental sobre la herencia se multiplicaron, obligando a la separación de la Biología, para constituirse en una disciplina autónoma denominada por Bateson en 1906: Genética.

La Genética, establece básicamente su desarrollo a través de la Citología dando origen a la Citogenética (2), (82). En las tres últimas décadas la Química se incorpora como marcador del aprendizaje a nivel molecular, recibiendo por ello denominaciones pertinentes como Genética Molecular, Genética Bioquímica, Ingeniería Genética, etcétera.

En el campo médico, Garrod (82) (1858-1936), considerado el padre de la Genética Médica, por su extraordinaria visión prospectiva de

los fenómenos de la herencia humana a través de observaciones eminentemente clínicas en enfermedades tales como la Alcaptonuria, Albinismo, Cistinuria y Pentosuria, emitió la teoría de que tales afecciones se deben a fallas en los metabolismos, e introdujo por primera vez, el concepto de "Errores Congénitos del Metabolismo". Su concepción fue básicamente confirmada en las décadas posteriores al 40, lo que permitió la comprensión de los mecanismos de producción de tales patologías, sobre todo, aquellas que producen retardo mental.

El conocimiento alcanzado por las enfermedades metabólicas hereditarias nos permitió comprender, entre otros aspectos, las causas racionales de muchos de los retardos mentales que afectan a los niños, ya que estas patologías, generalmente se expresan con diversos grados de deterioro psicomotor. La deficiencia mental, o retardo mental, son designaciones de varios fenómenos complejos, vinculados a las más diversas causas, pero que tienen un común denominador: inteligencia inadecuada o insuficientemente desarrollada. Este problema ha sido designado (54) con múltiples denominaciones tales como oligofrenia, imbecilidad, idiocia, hipofrenia, debilidad mental o atraso mental.

No se trata de una enfermedad única, dice Krynski (54), sino de un complejo conjunto de síndromes, cuyo único denominador común es la insuficiencia intelectual; por lo tanto, el problema de la deficiencia mental abarca una enorme gama de los más diversos aspectos, desde los desórdenes médicos y biológicos, hasta problemas sociales, laborales y previsionales.

La Asociación Americana de Deficiencia Mental (53), (65) la definió como "todos los grados de defecto mental que llevan a un desarrollo mental insuficiente, dando como resultante que el niño afectado no puede competir en términos de igualdad con los compañeros normales, o es incapaz de cuidar de sí mismo con la prudencia normal".

El retardo mental, constituye estadísticamente, una de las más importantes afecciones crónicas de la infancia, y solamente las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y el reumatismo, tienen prevalencia sobre esta condición mórbida. Es, según Krynski (54) diez veces más frecuente que la diabetes, veinte veces más que la tuberculosis y veinti-

cinco veces más que la poliomielitis.

El Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (O. M. S.) (13) estableció que, de modo general, los índices encontrados hasta ahora, demuestran que del 1 % al 3 % de la población mundial, está constituida por deficientes mentales.

Se calcula en forma aproximada, por las escasas estadísticas disponibles, que de los niños con retardo mental, el 20 a 25 % de los casos se deben a causas genéticas o genéticamente influenciadas (14).

Tal vez, un efecto aun más devastante que la morbimortalidad, sea el profundo impacto psicosocial que el nacimiento de un niño con tales condiciones puede tener sobre la familia, y en la comunidad. La culpa, ansiedad, desesperación, frustración de deseos y ambiciones de individuos en cuya familia nació un niño con una enfermedad hereditaria y defectos congénitos, puede llevar a la ruptura de la familia, a sobrellevar el estigma a lo largo de la vida, a alterar estilos de vida, destruyendo el núcleo básico de nuestra sociedad (11).

A título de ejemplo, en nuestro medio, el seguro médico, niega la incorporación del sistema, de los niños que hayan nacido con alguna patología genética, debido al alto costo que ella implica.

2.2. Aspectos odontológicos.

2.2.1. Odontopediatría y malformaciones congénitas.

La Odontología, se ha incorporado en forma paulatina al estudio de este capítulo de la biología humana, dado que un número muy importante de patologías, que tienen su expresión en la cavidad bucal, están asociadas a procesos genéticos básicos (80).

Los avances en genética médica, permitieron conocer mejor, y por ende ofrecer soluciones racionales a los problemas odontológicos que estas enfermedades presentaban.

En este sentido nuestros aportes previos significaron una experiencia introductora a patologías de tal naturaleza, presentando los siguientes trabajos: "Estudio clínico de la boca de niños con cardiopatías", (41) y "Estudio clínico-radiográfico y tratamiento odontopediátrico de algunos síndromes hereditarios en niños" (42).

En 1961, se realizó el Primer Simposium sobre Genética en relación con la salud dental organizado por la A. D. A. (American Dental Association) (93), a partir de ese evento, el intercambio de información entre los investigadores dentales y genetistas fue progresivo.

Durante los últimos diez años, los desórdenes hereditarios con anomalías dento-maxilo-faciales, fueron creciendo, no sólo en número, sino en definiciones nosológicas. Los programas enunciados han permitido a autores como Sedano y colaboradores (80) agrupar síndromes teniendo en cuenta las estructuras bucodentales afectadas, de las cuales mencionaremos como ejemplos las entidades más representativas de cada grupo.

a). - Síndromes sistémicos hereditarios que afectan solamente los tejidos dentarios calcificados: Amelogénesis Imperfecta, Dentinogénesis Imperfecta, Displasia Dentaria Radicular.

b). - Síndromes sistémicos hereditarios con compromiso dentario: Raquitismo Hipofosfatémico Vitamino D-Resistente, Incontinencia Pigmenti, Displasia Oculo-Dento-Osea.

c). - Síndromes sistémicos hereditarios con compromiso de tejidos blandos orales y periorales: Síndrome de Fabry, Acrodermatitis Enteropática, Neurofibromatosis.

d). - Síndromes sistémicos hereditarios con compromiso de huesos maxilares: Síndrome de Carpenter, Disostosis Mandíbulo-Facial, Síndrome de Marfan, Mucopolisacaridosis I, II.

e). - Síndromes sistémicos asociados con fisuras faciales: Síndrome de Meckel, Síndrome Otopalotodigital.

f). - Síndromes hereditarios sistémicos con compromiso de múltiples estructuras orales: Displasia Cleidocraneal, Síndrome de Gardner, Osteogénesis Imperfecta, Mucopolisacaridosis III, IV, etcétera.

CAPITULO III

3. REVISION BIBLIOGRAFICA

3.1. Patrones de herencia en el hombre.

Las células de todos los individuos normales contienen 46 cromosomas o 23 pares, 22 de esos pares son comunes, o sea son los mismos en ambos sexos, y se los llama autosomas (18),(82). El otro par es el par de cromosomas sexuales, consiste en dos cromosomas X en la mujer, y un cromosoma X y un cromosoma Y en el hombre. Un cromosoma de cada par proviene de la madre y otro del padre. Cuando el óvulo y el espermatozoide se forman, por el proceso de meiosis, los cromosomas se dividen, de manera que uno de cada par está en el óvulo o en el espermatozoide dando un número total de 23 cromosomas. En cada cromosoma hay cientos de genes, y en el caso de los autosomas cada gen es cruzado con el gen correspondiente para las mismas características con el cromosoma del otro par. Por lo tanto, los genes, así como los cromosomas existen de a pares.

El cromosoma X contiene una carga completa de genes, pero no hay genes correspondientes en el cromosoma Y. Este cromosoma tiene algunos genes, particularmente aquellos que corresponden a las características del desarrollo sexual masculino, pero éstos no tienen su correspondencia en el cromosoma X. En la mujer, sin embargo, los genes transportados por el cromosoma X están presentes en pares, mientras que en el hombre no lo están.

La diferencia entre los sexos tiene implicancias importantes, particularmente en aquellas enfermedades vinculadas a genes del cromosoma X (herencia ligada al X).

Estas patologías se producen en base a un defecto en un único gen.

3.1.1. Herencia autosómica dominante. (72), (82)

El gen para estas enfermedades está localizado en uno de los 22 autosomas, y el término dominante, implica que el gen mutante predomine sobre su contraparte normal. La dominancia autosómica se transmite de generación en generación por individuos afectados en ambos sexos por igual.

Ejemplos de esta forma de herencia son la Acondroplasia, Corea de Huntington, Neurofibromatosis, Poliquistosis renal y la Osteogénesis Imperfecta.

3.1.2. Herencia autosómica recesiva.

En esta forma de herencia, los genes también están localizados en los autosomas, pero no dominan sobre el gen normal presente en el mismo par. Por lo tanto, para que una enfermedad autosómica recesiva se manifieste clínicamente, ambos genes del par deben ser anormales. Esto implica que uno de los genes anormales provenga del padre, y el otro gen de la madre, quienes se consideran portadores de la enfermedad. Los portadores que tienen un gen normal y otro gen para la enfermedad, son en general, normales. Ejemplo de enfermedad autosómica recesiva: Fibrosis Quística, Anemia de Células Falciformes, -Talasemia, Enfermedad de Tay-Sachs.

3.1.3. Herencia recesiva unida al cromosoma X.

Un gen recesivo unido al cromosoma X, no se manifiesta en la medida que está balanceado por un gen normal, en el otro cromosoma X, por lo tanto estas mujeres serán clínicamente normales. Los hombres, por otra parte no tienen genes en el cromosoma Y que puedan cruzarse con aquellos del cromosoma X. Por lo tanto, todos los genes del cromosoma X del hombre, sean dominantes o recesivos, pueden ejercer completamente su efecto. Ejemplo de estas enfermedades son: Hemofilia A y B, Distrofia muscular de Duchéne, Anemia Hemolítica por Déficit de Glucosa 6-Fosfato Dehidrogenasa.

3.1.4. Herencia dominante unida al cromosoma X.

En esta situación, el efecto se hace manifiesto tanto en los hombres, como en mujeres, dado que el gen mutante sólo necesita estar presente para hacerse manifiesto. Esta situación, se diferencia de la herencia autosómica dominante por la ausencia de transmisión de hombre a hombre. Los ejemplos son enfermedades muy raras, tal como el Pseudo Hipoparatiroidismo o algunos defectos del ciclo de la urea. En general son síndromes graves, más en el hombre que en la mujer, asociados muchas

veces con muerte en el primer mes de vida.

3.1.5. Herencia Multifactorial. (72), (82)

Existe un número de enfermedades aisladas más comunes, que no pueden ser atribuidas al efecto de un solo gen mutante, sino que se adscriben al efecto aditivo de varios genes mutantes, y factores del medio ambiente.

Dentro de las malformaciones de este grupo se incluyen defectos del Tuboneural, algunas Cardiopatías congénitas, etc.

3.2. Resumen conceptual de la patología a nivel molecular de los Errores Congénitos del Metabolismo.

3.2.1. Errores Congénitos del Metabolismo en general.

La designación de Errores Congénitos del Metabolismo fue introducida en 1902 por Sir Archibald Garrod como se mencionó anteriormente, en la publicación sobre sus estudios de Alcaptonuria.

Garrod, introdujo el concepto que un gen, o unidad hereditaria controla la síntesis de una unidad de proteína o enzima e interpretó a los errores del metabolismo como resultantes de un defecto en una enzima específica que conduce a un "bloqueo" de la secuencia metabólica normal.

Los trabajos de Garrod fueron prácticamente ignorados por genetistas por el término de una generación, pero hoy es ya reconocido en la historia de la Genética y de las enfermedades hereditarias.

El principio, "un gen-una enzima" emergió como precepto biológico a partir de los trabajos de Beadle y Tatum (5), sobre los estudios del color del ojo en la mosca de la fruta. *Drosophila*.

El concepto un gen-una enzima desarrollado a partir de dichas experiencias, ha sido expresado por Tatum (87) en la siguiente forma:

1.- Todos los procesos bioquímicos en todos los organismos están bajo control genético.

2.- Estos procesos bioquímicos se resuelven en series de reacciones individuales sucesivas.

3.- Cada reacción bioquímica está bajo control de un diferente gen.

4. - La mutación a nivel de un gen estructural causa cambios en la estructura de una proteína específica. La mutación a nivel de un gen control altera la función de uno o más genes estructurales y por consiguiente altera la cantidad de una o más proteínas sin que cambien su estructura.

3.2.2. Consecuencias de los Defectos Metabólicos. (82)

1. - Incapacidad de formación de un producto específico.

En presencia de un bloqueo metabólico, el producto se reducirá en cantidad, o bien puede estar ausente. En algunas circunstancias, la falta de formación de un producto específico explica las manifestaciones clínicas de la enfermedad y puede ser el elemento de diagnóstico más importante, ejemplo: en la enfermedad de Von Gierke* la ausencia de glucosa 6-fosfatasa, conduce a la hipoglucemia. En uno de los tipos de Albinismo, el defecto en la actividad de la tirosinas, conduce a un fallo en la formación de melanina.

2. - Acumulación de precursores de la reacción bloqueada.

Como el enunciado lo indica, una acumulación de precursores lleva a una excesiva producción de sustancias derivadas desde esos precursores a través de vías metabólicas de menor importancia.

En ciertas circunstancias, los compuestos acumulados son solubles, y se excretan (como ácido homogentísico en la alcaptonuria), o pasan a los distintos fluidos biológicos (como los cetoácidos derivados de aminoácidos de cadena ramificada, ejemplo: en el Maple Syrup). Otras veces, el compuesto precursor no es soluble, atesorándose en distintos tejidos, las lipidosis, mucopolidosis y enfermedades lisosomales sirven como ejemplo a este grupo.

Este tipo de enfermedades son predominantemente autosómicas recesivas (71), (62) o recesivas ligadas al cromosoma X. Los padres de un niño afectado tienen un significativo riesgo de recurrencia de tener hijos afectados. (72)

Aunque muchos de los errores congénitos del metabolismo llamados por Desnick (16) "experimentos de la naturaleza", se supongan individualmente muy raros, en conjunto, ellos no lo son tanto así. Con la nueva metodología diagnóstica y los programas de detección masivos o de p_o

*Gierke

blación, algunos de estos desórdenes son significativamente más frecuentes, que lo que se admitía antes. Sin embargo, no hay dudas de que un número importante de estos niños permanecen aún sin diagnóstico (72).

Debe enfatizarse sobre la importancia del diagnóstico preciso de la enfermedad metabólica y el significativo riesgo de recurrencia que presentan estas patologías. "Sin un diagnóstico preciso, dice Nadler (71), no podría darse nunca un Consejo Genético adecuado". Un número creciente de estas patologías, alguna vez consideradas sin ayuda posible, tienen ahora apoyo terapéutico, y cuanto más precoz sea el tratamiento, menor será la posibilidad de retardo mental significativo o muerte (25), (27). Aun cuando el número de estos niños es pequeño, es necesario tener presente el costo social, económico-financiero y afectivo del retardo mental o la muerte, en un país en desarrollo. La dieta terapéutica altamente exitosa, de la Fenilcetonuria y de la Galactosemia son un ejemplo de esto (72).

Más recientemente, la terapéutica con coenzimas como la Vitamina B 12, una variedad de Acidemia Metil Malónica, o la Piridoxina, en la Homocistinuria, han demostrado óptimos beneficios en casos seleccionados (25).

El éxito de la mayoría de los regímenes de tratamiento, es contingente con la aplicación de maniobras terapéuticas precoces, lo que destaca la importancia del diagnóstico hecho al comienzo de la vida. Sin embargo, para la mayoría de los Errores Congénitos del Metabolismo no hay aún, tratamiento efectivo. El diagnóstico tiene igual importancia, en estos casos, con el objeto de brindar Consejo Genético.

En algunos de los Errores Congénitos del Metabolismo, el defecto metabólico subyacente puede demostrarse durante el embarazo (71). Estos diagnósticos prenatales son fácilmente realizables en la mayoría de las enfermedades lisosomales. La metodología diagnóstica para las Enfermedades Congénitas del Metabolismo, debería aplicarse a un número mayor de niños que el que se tiene hecho hasta ahora. La importancia de reconocer en un niño dado, tal enfermedad, es tan crítica, que nosotros sentimos que deben profundizarse las investigaciones en esta área, una vez hecho el diagnóstico de un Error del Metabolismo, recién se habrá dado

el primer paso, en el reconocimiento del problema.

3.2.3. Concepto de Patología Lisosomal.

El desarrollo de técnicas químicas, enzimáticas, la microscopía electrónica, así como la técnica de los cultivos de tejidos, permitieron identificar en qué cromosoma y en qué región del mismo, se encuentran los genes alterados. Los individuos que presentan estas alteraciones a nivel genético, manifiestan a nivel molecular la ausencia o deficiencia de una enzima lisosomal, a nivel metabólico. El déficit de la actividad enzimática (8), (16), (59), produce un bloqueo del substrato (elemento a ser metabolizado) y su acumulación, a la vez que un déficit de los productos finales del metabolismo por debajo del nivel en que hubiera actuado la enzima. Estas enzimas integran un sistema que es capaz de degradar la mayoría de las macromoléculas intracelulares o extracelulares.

Han sido localizadas en un complejo aparato, formado por membranas y organelas citoplasmáticas llamado aparato lisosomal (16), (17), (52).

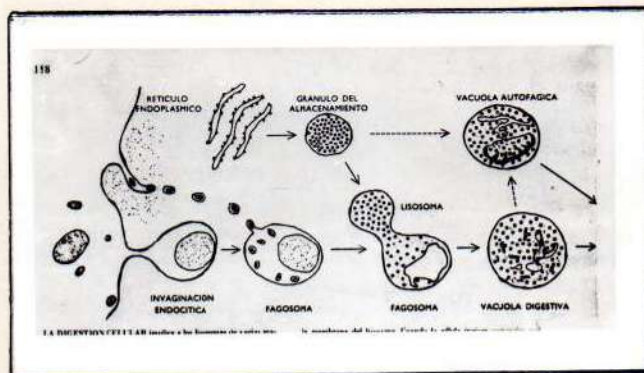


Fig. 1.- Aparato lisosomal: representación esquemática de la estructura y función del lisosoma. (Adaptado de De Duve).

Las funciones del aparato lisosomal son: la captación, digestión y disminución de macromoléculas y organelas. Este proceso de digestión intracelular permite la reutilización de moléculas esenciales y la conservación de energía (16).

En el citoplasma celular, sitio donde se encuentra el aparato lisosomal existen vacuolas, que contienen componentes celulares que deben

ser degradados, además, otras vacuolas, contienen materiales extraños que fueron asimilados por la célula a través de mecanismos de pinocitosis y fagocitosis (endocitosis) que se unirán a los lisosomas (lisosomas primarios) para formar los lisosomas secundarios.

En este momento, las enzimas cumplen su acción lítica dirigiendo estos materiales para producir pequeñas moléculas, parte de las cuales podrá ser reutilizada por la célula y otra parte (cuerpos residuales) será eliminada al espacio extracelular (exocitosis). (16), (17).

Los lisosomas primarios, pueden unirse a la membrana de la célula, y a través de la exocitosis liberar sus enzimas al espacio extracelular, donde ejercerán sus efectos líticos. Al existir un defecto genético que causa el déficit de una enzima del aparato lisosomal, el lisosoma secundario aumenta su tamaño, dado que el material que ordinariamente se hubiera degradado, va siendo acumulado.

A través de la microscopía electrónica se observa un sistema lisosomal hipertrofiado característico, por ejemplo, en la enfermedad de Tay-Sachs. Esta situación, constituye la base por la cual, dice Kolodny (52), a estas patologías se las llama enfermedades lisosomales o de acumulación lisosomal.

La función celular en presencia de hipertrofia de lisosomas, se ve comprometida. Además, dado que, la distribución de los productos que no pueden ser degradados varía entre distintos tejidos u órganos del individuo. Aquellos tejidos que presentan la mayor concentración de productos no degradables, serán los más afectados.

La existencia de Instituciones con personal experto en el asesoramiento y tratamiento de estos niños, surge como necesidad para su mejor cuidado. Sin embargo, sólo con un escrutinio cuidadoso por parte de un equipo de salud, es que tales niños alcanzarán dichas facilidades.

3.3. Clasificación de las enfermedades de acumulación lisosomal: (Tabla 1 y Tabla 2).

Las patologías lisosomales actualmente reconocidas, se encuentran detalladas en las Tablas 1 y 2. Corresponden a adaptaciones portero-cientos a Mc Kusick (67) y Kolodny (52), respectivamente.

En razón de que las Mucopolisacaridososis son un grupo de enferme

dades clínica, bioquímica y enzimáticamente bien definidas desde un tiempo atrás, es que la revisión descriptiva de cada una de las patologías trata de reunir los elementos más importantes para una mejor evaluación e interpretación de los casos clínicos estudiados.

El segundo grupo (Tabla 2) representa una versión actualizada de las patologías lisosomales, cuyas definiciones clínicas, bioquímicas, heterogéneamente genéticas y las múltiples variantes, aun siguen en descripción, por cuyo motivo, sólo analizaremos aquellas entidades que concuerden con un diagnóstico de certeza o altamente presuntivo de algunos de nuestros pacientes.

Por ser la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea una entidad hasta el presente no englobada en los dos grandes grupos de las Tablas 1 y 2, su revisión se considerará en renglón aparte.

Dado que las estructuras bucales constituyen el aspecto que más atañe a nuestro interés, su descripción bibliográfica respectiva, figurará en ítem separado. Nos limitaremos entonces, a realizar el análisis de aquellas enfermedades cuyas patologías coinciden con los casos clínicos que describiremos en Capítulo 5 - Resultados.

3.3.1. Mucopolisacaridosis. Definición.

Los M. P. S. * son un grupo de enfermedades hereditarias caracterizadas por la acumulación excesiva y excreción anormal de glicosaminoglicanos** que producen alteraciones relacionadas con el tejido conectivo, pues se acumulan tanto en éste como en las células de varios sistemas orgánicos: Sistema nervioso, cardiovascular, retículoendotelial, endocrino y esquelético. (22), (36), (38), (44), (45).

Nomenclatura: Se han sugerido muchos nombres para el grupo de enfermedades que actualmente denominamos Mucopolisacaridosis, éstos sólo tienen un interés histórico. Hurler las denominó Disostosis Múltiple, Condroosteodistrofia, Síndrome de Pfaundler-Hurler, Ellis y otros, introdujeron el término "Gargoilismo", debido a una supuesta semejanza de estos pacientes con las gargolas de ciertas Catedrales, pero indudablemente-

*) En adelante Mucopolisacaridosis se abreviará M. P. S.

**) En adelante Glicosaminoglicanos se abreviará G. A. G.

te este término encierra una profunda connotación psicológica desagradable para las familias que tienen uno o más niños afectados.

Historia: (67). La primera descripción ordenada fue la de Charles Hunter en 1917, Hurler en 1919 publicó algunos casos a instancias del profesor Meinhard Von Pfaundler, Morquio y Brailsford independientemente las estudiaron en el año 1929. Durante muchos años, solamente pocos investigadores distingufan los pacientes con síndrome de Hunter y Hurler.

A partir del año 1940, el carácter hereditario de estas enfermedades se fue esclareciendo. En 1952 Brante estudió el síndrome de Hurler y lo clasificó como una M.P.S. Fue él quien sugirió el término después de haber aislado el dermatansulfato del hígado de dos pacientes en quienes diagnosticó la enfermedad.

El hallazgo de mucopolisacariduria por Dorfman y Lorenz en 1957, permitió afirmar la naturaleza metabólica de este complejo grupo de enfermedades.

Scheie y col. en 1962 describieron mucopolisacariduria en adultos normales con problemas articulares.

Sanfilippo y otros, en 1963, encontraron un exceso de heparansulfato en la orina de niños que presentaban un crecimiento óseo normal y retardo mental severo, Maroteaux y col. en el mismo año, encontraron mucopolisacariduria e inteligencia normal en niños prácticamente indistinguibles de los pacientes con el síndrome de Hurler.

Van Hoof y Hers en 1964, señalaron que los hallazgos ultraestructurales del hígado de los pacientes con enfermedad de Hurler eran indicativos de un desorden lisosomal. Danes y Bearn en 1965, demostraron la presencia de acúmulos metacromáticos en el citoplasma del cultivo de fibroblastos tomados de la piel de los pacientes con enfermedad de Hurler.

En 1966, Mc Kusick (67) agrupó las M.P.S. en seis tipos, basándose en hallazgos clínicos, modo de herencia, y el M.P.S. excretado por la orina. De acuerdo con esta clasificación los síndromes de Hurler, Hunter, Sanfilippo, Morquio, Scheie, Maroteaux-Lamy, correspondían a los M.P.S. tipos I al VI, respectivamente. A partir de 1960, Neufeld y col. usando cultivos de tejidos y diversas técnicas bioquímicas, demostraron que los factores correctivos específicos eran diferentes en estas enferme

dades, pero que la enfermedad de Hurler y Scheie, aunque clínicamente diferentes, eran causadas por deficiencias de la misma enzima, por lo que se designaron M. P. S. I Hurler y M. P. S. I Scheie, respectivamente.

Estó, junto a la descripción hecha por Sly y colab. de una nueva entidad producida por la carencia de β -glucuronidasa, permitió a Mc Kusick (67) en el año 1972 modificar su clasificación original, incorporando una nueva entidad que llamó M. P. S. VII.

Se ha demostrado también que dos enzimas diferentes pueden causar la enfermedad de Sanfilippo, por lo que ese síndrome fue dividido en M. P. S. III A y M. P. S. III B, de acuerdo con la naturaleza de la deficiencia enzimática. Mc Kusick (67) consideró que la M. P. S. V, antes síndrome de Scheie, podría permanecer vacante.

La enfermedad de Maroteau^{*}-Lamy se dividió en la forma clásica M. P. S. VI A y en una forma que es muy rara y leve, M. P. S. VI B.

Dado que estas entidades podrían subdividirse con el hallazgo de algunos factores correctivos, se cree que la clasificación establecida por Mc Kusick debe ser considerada temporaria.

Di Ferrante, ^{*} en 1978, describió una nueva entidad a la cual denominó M. P. S. VIII. Estos pacientes presentaban deformidades esqueléticas, similares al síndrome de Morquio, pero con retardo mental y sin opacidades corneales. La orina de estos pacientes contenía excesiva cantidad de queratansulfato y heparansulfato. El factor correctivo deficiente era la N-acetilglucosamina 6-Sulfato-sulfatasa.

Todas las M. P. S. conocidas son Errores Congénitos del Metabolismo de los glucosaminoglicanos (G. A. G.), resultado de una degradación menor de estos complejos polisacáridos. El defecto genético se produce por la ausencia o disminución de actividad de las enzimas específicas comprendidas en la degradación de los G. A. G.

Las funciones enzimáticas parecen ser primeramente lisosómicas, y son más activas en los niveles de pH ácido encontrados en los lisosomas.

^{*}) Citado por Hortwitz (44)

* MAROTEAUX

TABLA I. - ENFERMEDADES DE ACUMULACION L ISOSOMAL
 -LAS MUCOPOLISACARIDOSIS - (Clasificación, año 1979) Adaptada de Mc Kusick

Tipo	Síndrome	Manifestaciones clínicas	M. P. S. urinarios exsivios	Sustancia deficiente	Genética
I H	Hurler	Opacidades corneales precoces y deformaciones esqueléticas, retardo mental severo, hepatoesplenomegalia.	DS, HS	α -L-Iduronidasa	AR
I S	Scheie	Inteligencia normal, rigidez articular, opacidades corneales, insuficiencia aórtica	DS, HS	α -L-Iduronidasa	AR
I H/S	Compuesto Hurler-Scheie	Fenotipo intermedio entre MPS I H y I S.	DS, HS	α -L-Iduronidasa	Complejo genético de los genes MPS I H y I S
II	Hunter	Grave: faltar opacidades corneales, muerte sobreviene antes de los 15 años. Benigno: Sordera, supervivencia hasta 30-60 años. Inteligencia regular.	DS, HS	Factor conectivo de Hunter	XR
III A	Sanfilippo A	Retardo mental severo, dismorfia leve.	HS	Heparan-N-Sulfato Sulfatasa	AR
III B	Sanfilippo B	Efectos somáticos leves y graves en el S. N.	HS	N-acetil- α -D-gluco-saminidasa	AR
IV	Morquio (clásica)	Graves alteraciones óseas características, opacidades corneales insuficiencia aórtica. Inteligencia normal.	QS	N-acetilhexosamina 6-sulfato-sulfatasa	AR
IV B	Morquio (variante)	Disostosis múltiples moderadas. Talla baja, opacidades corneales. Inteligencia normal.	QS	β -Galactosidasa	Probable AR
V	Vacante				
VI	Maroteaux-Lamy	Deformidades esqueléticas severas, opacidades corneales, inteligencia normal.	DS	Arilsulfatasa B	AR
VII	Carencia en -glucuronidasa, SLY	Retardo mental variable y deformidades esqueléticas.	DS, HS	β -Glucuronidasa	AR
VIII	Carencia en N-acetyl-glucosamina 6 sulfato sulfatasa.	Deformidades esqueléticas como en MPS IV pero con retardo mental.	QS, HS	N-acetyl glucosamina-6 sulfato sulfatasa	Probable AR

NOTA: DS, dermatansulfato; HS, heparansulfato; QS, queratansulfato; AR, autosómico recesivo; XR, autosómico dominante; X, cromosoma X.

Mucopolisacaridosis: I (Síndrome de Hurler) - (M.P.S. I). (12), (67), (80)
(82)

Este síndrome se presenta en la primera infancia o al principio de la segunda. El niño se desarrolla normalmente durante unos meses y progresivamente se va deteriorando física y mentalmente.

Aspecto físico:

Talla baja: nanismo. Cráneo grande, frente prominente, escafocefalia e hidrocefalia poco frecuente. Pelo grueso y áspero. Cejas y pestañas toscas y densas. Opacidades corneales frecuentes, degeneración de la córnea, hipertelorismo, párpados gruesos, megalocórnea y colobomas del iris. Puente nasal aplanado y ancho, narinas anchas, frecuentes rinitis. Orejas de implantación baja, hipoacusia o sordera frecuentes. Cuello corto y ancho.

A menudo se presentan soplos cardíacos, agrandamiento cardíaco secundario a la insuficiencia congestiva.

Protuberancia de abdomen, hernia umbilical e inguinal y hepatoesplenomegalia.

Piel áspera, pálida y cubierta con un fino lanugo.

Manos toscas con dedos cortos y engrosados. Contracturas con restricción de la extensión articular (mano en garra), cifosis lumbar con giba, genu valgum, coxa valga, pie plano, y pie equinovaro.

Sistema nervioso:

Retardo psicomotor severo.

Radiología:

Aplastamiento y deformación de las vértebras. Hiperostosis craneal. Silla turca larga y poco profunda. Huesos largos con cortical afinada y engrosamiento de la diáfisis. Costillas anchas y espatuladas.

Laboratorio:

Excesiva excreción de M. P. S. en la orina. Específicamente dermatán-sulfato y heparansulfato.

Inclusiones metacromáticas en linfocitos circulantes y en cultivo de fibroblastos.

Genética:

Herencia autosómica recesiva. La consanguinidad es común entre los progenitores.

El heterocigota se puede identificar por la coloración de metacromasia en cultivo de fibroblastos.

Estructuras orales: (12), (29), (30)

La boca habitualmente está entreabierta. Hay macroglosia y labios engrosados.

La lengua, protruye a través de la mordida abierta. Los re bordes alveolares son generalmente hipertróficos e hiperplásicos, y los dientes pequeños, espigados y ampliamente espaciados. La erupción dentaria está retardada. Ocasionalmente los segundos molares temporarios y molares permanentes, están ubicados en una posición distal. Encía hiperplásica e hipertrófica. Se describe la formación de quistes dentígeros que producen la destrucción del hueso que rodea a los gérmenes de los molares permanentes. Estas lesiones óseas serían folículos dentarios dilatados y aumentados de volumen por el depósito de dermatansulfato. La mandíbula es característicamente corta y ancha, y la rama ascendente corta y angosta. Los cóndilos (38) están a menudo limitados en sus movimientos y modificados en su morfología.

Mucopolisacaridosis II. Síndrome de Hunter (M.P.S. II). (19), (60)

En la M.P.S. II (se conocen dos formas alélicas) o sea causadas por diferentes mutaciones en el mismo locus, relacionado con el cromosoma X. Se distingue clínicamente de la M.P.S. I por la falta de opacidades corneales, supervivencia más prolongada, genéticamente por herencia recesiva ligada al sexo y bioquímicamente por diferenciación del tipo de excreción urinaria de M.P.S., y por la deficiencia de un factor correctivo diferente. Se consideran, de acuerdo a Mc Kusick (67) dos formas alélicas, basándose en el mayor o menor compromiso neurológico. En la forma grave o tipo A, hay una regresión mental más rápida que en la forma leve o tipo B.

Aspecto físico:

Cráneo grande, sutura sagital prominente. Retinitis pigmentaria atípica, edema de papila, hipertriosis, párpados engrosados, pestañas y cejas densas. No presentan opacidades corneanas.

Nariz amplia, puente nasal aplanado y ancho; narinas grandes, frecuentes rinitis. Sordera progresiva. Voz ronca. Cuello corto y ancho. Trastornos respiratorios a repetición. Cardiomegalia, soplos sistólicos y diastólicos, insuficiencia aórtica.

Abdomen prominente, hernia umbilical y hepatoesplenomegalia. Talla baja. Manos "en pala" con dedos cortos y gruesos. Contracturas y rigideces articulares.

Hirsutismo y lesiones nodulares de piel.

Sistema nervioso:

El grado de compromiso neurológico es menor y de progreso más lento, retardo psicomotor.

Radiología:

Cuerpos vertebrales de la zona lumbar afectados, adoptando la forma de "cuña". No se observa giba lumbar. Ensan-

chamiento del cuerpo costal en la zona medial, pérdida de la tubulación de los huesos tubulares.

Lesiones óseas semejantes a las de la M.P.S. I, pero menos severas.

Laboratorio:

Los pacientes con M.P.S. II excretan por orina cantidades excesivas de dermatansulfato y heparansulfato en cantidades iguales (50:50).

Genética:

Herencia recesiva ligada al cromosoma X.

En el cultivo de fibroblastos de piel de las madres de los afectados se observan inclusiones metacromáticas citoplasmáticas.

Estructuras orales: (74)

Lengua grande, se hace evidente en la segunda infancia. Labios gruesos.

Rasgos buco-dentales similares al Síndrome de Hurler.

Mucopolisacaridosis III. Síndrome de Sanfilippo (M. P. S. III).

En 1958 Meyer y colaboradores, describieron e identificaron la excreción urinaria de heparansulfato en un grupo de pacientes. (27), (36), (44).

En 1963, Sanfilippo y colaboradores, reconocieron que éstos pacientes que excretaban solamente heparansulfato representaban otra variante de las M. P. S. Mc Kusick (66) distingue dos formas, los Síndromes de Sanfilippo A y B. que son clínica y radiológicamente indiferenciables.

Legun (57) ha estudiado tres entidades clínicamente iguales, pero genéticamente distintas de la enfermedad de Sanfilippo, las formas A, B y C.

Aspecto clínico:

Altura normal o ligeramente reducida. Rasgos faciales levemente grotescos. Puente nasal deprimido.

No se han encontrado opacidades corneales al examen con la lámpara de hendidura. Es frecuente hallar en estos casos retinitis pigmentaria.

Hepatoesplenomegalia leve o moderada. Ocasionalmente se presentan hernias inguinales o umbilicales.

Rigidez de las articulaciones como en la M. P. S. I y II, pero menos intensas.

Sistema nervioso:

La inteligencia se perturba de tal modo que en la edad escolar la oligofrenia es evidente, y pasados los 10 años es francamente visible.

Paciente extremadamente agresivo.

Radiología:

Aumento de espesor y densidad de la parte posterior de la bóveda craneal.

Costillas moderadamente hipertrofiadas. Hipoplasia de los cuerpos vertebrales. Extremidades distales del radio y cú-

bito, bilateralmente afiladas. Retraso en el desarrollo de los huesos del carpo.

Laboratorio:

Los pacientes con M. P. S. III, excretan grandes cantidades de heparansulfato por orina. La enzima deficiente en el Síndrome de Sanfilippo A es heparansulfatosulfatasa, y la enzima deficiente en el síndrome de Sanfilippo B es N-acetil- α -D-glucosaminidasa.

Genética:

La M. P. S. III, se hereda con carácter autosómico recesivo, varones y mujeres se hallan afectados con la misma frecuencia. Los padres son normales, en algunos casos se han presentado rasgos de consanguinidad parental.

Estructuras orales: (61), (79)

Labios gruesos. La boca frecuentemente permanece abierta, es común la respiración bucal. La lengua es hipotrófica. Primera dentición normal; en la segunda los dientes son pequeños, espaciados e irregularmente implantados. Recientemente, ha sido descrito que en este síndrome, se produce una obliteración generalizada de las cámaras pulpares, y conductos radiculares, por el depósito irregular de dentina secundaria.

Mucopolisacaridosis IV, Síndrome de Morquio. (M. P. S. IV). (67)

En 1929 esta afección fue descripta independientemente por Morquio en Uruguay y Brailsford en Inglaterra.

Los niños afectados excretan por orina un M. P. S. queratansulfato.

Aspecto clínico:

Desarrollo psicomotor normal durante el primer año. Segundo año, o tercer año de vida, marcha torpe, retraso del crecimiento, genu valgo, pies planos.

Después de los cinco o seis años el crecimiento se retrasa más. Nanismo (talla máxima 0,85 a 1,00 m).

Piel laxa, engrosada, firme, inelástica.

No hay una facies específica. Muchos pacientes muestran un suave hipentelorismo ocular. Puente nasal levemente deprimido.

La cabeza parece descansar directamente en los hombros, debido al acortamiento del cuello.

No hay opacidades corneales. Las hernias suelen ser frecuentes.

Sistema nervioso:

Inteligencia normal, es frecuente una paraplejía espástica.

Radiología:

Platispondilia universal. Vértebras torácicas de forma ovoide.

Las cabezas femorales desaparecen. Costillas espatuladas, esternón prominente. Menor dimensión de los huesos largos.

Laboratorio:

Excreción urinaria aumentada de queratansulfato, doble o triple de los valores normales.

Genética:

Se hereda con carácter autosómico recesivo.

Estructuras orales: (31)

Boca ancha, mandíbula prominente, dientes muy espaciados. Dientes primarios y permanentes presentan coronas grisáceas con esmalte hipoplásico.

Esmalte delgado, por lo tanto hay tendencia a la fractura; los dientes son vulnerables a las caries. Los molares tienen cúspides puntiagudas.

Mucopolisacaridosis VI. Síndrome de Maroteaux-Lamy. (M.P.S. VI).

(34), (67), (84)

Maroteaux y Lamy (1963) fueron los primeros en describir esta enfermedad en un paciente con un Fenotipo Hurleriano, pero con inteligencia normal. Se reconocen una forma leve y otra severa que representan probablemente mutaciones alélicas.

Aspecto clínico: (29)

Retraso en el crecimiento observado a los dos o tres años.

Estatura disminuida: nanismo.

Facies anormal, frente prominente, puente nasal deprimido, hipertelorismo significativo, opacidades corneales. Cejas prominentes, en algunos casos, sordera. Macrocefalia. Genu valgo, cifosis lumbar, protrusión anterior del esternón. Limitación de los movimientos articulares. Mano en garra. Síndrome del túnel carpiano.

Graves anomalías cardíacas con soplos indicadores de invasión valvular.

Sistema nervioso:

Inteligencia dentro de los límites normales.

Radiología:

Silla turca en forma de zapato.

Suturas lambdoideas fusionadas.

Costillas anormalmente anchas y cortas.

Vértebra cervicales pequeñas e irregulares.

Laboratorio:

Dermatansulfato es excretado en abundancia en la orina, sin embargo su excreción disminuye con la edad.

Genética:

Se hereda con carácter autosómico recesivo.

Estructuras orales: (67)

Los dientes presentan entre sí marcados diastemas como resultado de la macroglosia.

Los molares inferiores permanentes sufren un retardo en la erupción y pueden tener una posición angulada en la mandíbula, y los no erupcionados pueden estar rodeados por áreas radiolúcidas que representan probablemente acúmulos de dermatansulfato en los folículos dentarios.

La altura de la mandíbula está reducida, varias piezas dentarias intruidas se hallan desplazadas hacia el borde inferior de la mandíbula. En varios sitios el borde inferior de la mandíbula está casi perforado por las raíces dentales.

3.3.2. Otras enfermedades de acumulación lisosomal: (Tabla 2)

Hay un grupo de enfermedades lisosomales que presentan aspectos fenotípicos y bioquímicos que, por una parte se superponen parcialmente a los de las M.P.S. y por otra a las esfingolipidosis. Caffey, citado por Mc Kusick (67) describió lesiones óseas perinatales y neonatales características del síndrome de Hurler, es decir que son entidades nosológicas que tienen aspectos clínicos de los M.P.S. (vértebras lumbares en pico, opacidades corneales y trastornos propios de las esfingolipidosis (mancha rojo cereza).

O'Brien y col. (77) introdujeron el término "gangliosidosis generalizada", a causa de haber encontrado en el hígado y en el bazo, excesivas cantidades de gangliósidos G.M.1 y exceso de los mismos en el cerebro. Susuki (85) en 1968 identificó el M.P.S. como queratansulfato, así, la enfermedad es una gangliosidosis cerebral y M.P.S. visceral combinadas. Se produce una acumulación intracelular del material lipídico dentro del Sistema Nervioso Central. Menkes, (69) lo llamó Gangliosidosis, a fin de destacar la localización de estos lípidos en el interior de las células ganglionares del neuroeje. - Los gangliósidos se encuentran principalmente en las áreas nucleares de la materia gris y están presentes en la mielina sólo en pequeñas cantidades. Están compuestos de esfingosina, hexosa, hexosamina, ácidos grasos y ácido neuramínico.

TABLA 2. - ENFERMEDADES DE ACUMULACION LISOSOMAL.

Adaptada de Kolodny (52)

Enfermedad	Déficit Enzimático	Principales Metabolitos acumulados	Manifestaciones clínicas
Glicogenosis: Tipo 2 - Enf. de Pompe	α -Glucosidasa	Glicógeno	Marcada hipotonía, macroglosia-cardiomegalia.
ESFINGOLIPIDOSIS: GANGLIOSIDOSIS G. M. 1 Tipo I: Infantil Enf. de LANDING Tipo II: Juvenil	β -Galactosidasa A, B, C. β -Galactosidasa B y C	Gangliósido G. M. 1 Galactosa con oligosacárido. Igual al tipo I	Dismorfia, retardo psicomotor, lesiones óseas, hipotonía, el 50% de los pacientes presentan mancha rojo-cereza. Manifestaciones más atenuadas.
GANGLIOSIDOSIS G. M. 2: Tipo I: Tay-Sachs Tipo II: Sandhoff	Hexosaminidasa A Hexosaminidasa A y B	Gangliósido G. M. 2 Gangliósido G. M. 2 Globósido	Severo retardo psicomotor Mancha rojo-cereza. Profundo deterioro neurológico, posición de batracio. Mancha rojo-cereza, facies inexpresiva, reborde alveolar engrosado.
SULFATIDOSIS: Leucodistrofia Metacromática. Enf. de Niemann Pick	Aril Sulfatasa A Esfingomielinasa	Galactosilsulfátido Esfingomielina	Deterioro neurológico, progresivo, debilidad, incoordinación, espasticidad. Retardo psicomotor severo. Mancha rojo-cereza. 50%
GAUCHER: Tipo I: Forma crónica Tipo II: Forma infantil Tipo III: Forma juvenil Enf. de Krabbe Enf. de Fabry Enf. de Farber	β -Glucosidasa β -Galactosidasa Galactocerebrósido α -Galactosidasa Ceramidasa	Glucocerebrósido Glucocerebrósido Galactocerebrósido Trihexosa Ceramida Ceramida	<u>Crónica</u> : Afección progresiva, complicación de las vísceras, pero no del S. N. a parece al nacer o en la infancia. <u>Infantil</u> : Afecta el S. N., espasticidad, esplenomegalia acentuada, deterioro psicomotor. <u>Juvenil</u> : más leve. Características de varias otras encefalopatías de la infancia. Lesiones vasculares de la piel. Falla renal es causa de muerte. Retardo psicomotor severo. Irritabilidad, tumefacción eritematosa en las muñecas, llanto ronco.
MUCOLIPIDOSIS: Tipo I Tipo II: I-Cell Enf. de Leroy Tipo III: Polidistrofia pseudo-hurleriana Tipo IV Otras enfermedades de carbohidratos complejos	Probablemente grupo enzimático heterogéneo. Desconocido Desconocido, probablemente heterogenicidad Desconocido	M. P. S. Glicolípido Similar a I-cell Similar a I-cell	Fenotipo pseudo-hurleriano. Alteraciones esqueléticas severas que dan una marcada dismorfia, retardo psicomotor, enfás hiperplásicas. Leve retardo mental, disostosis múltiples, restricción de movimientos articulares. Opacidades corneales.
GLICOPROTEINOSIS: Manosidosis	α -Manosidasa A y B	Manosa conteniendo oligosacáridos y glicopéptidos.	Hepatoesplenomegalia. Linfocitos vacuolados. Células espumosas en médula. Retardo mental severo, facie pseudo-hurleriana, infecciones recurrentes, pérdida de la audición, hiperplasia gingival.
FUCOSIDOSIS	α -1 Fucosidasa	Fucosa conteniendo glicolípidos, glicoproteínas y G. A. G.	La forma precoz es grave, alteraciones esqueléticas en vértebras, deterioro psicomotor, cardiomegalia.
Aspartilglicosaminuria Otras enfermedades lisosomales de acumulación Enf. de Wolman Deficiencia de Fosfatasa ácida	Aspartilglicosaminamida hidrolasa Lipasa ácida Fosfatasa ácida lisosomal	Aspartil-2-deoxi-2-acetamidaglicosil-amina. Esteres de Colesterol Triglicéridos Esteres de fosfatasa	Severo retardo mental, cara angosta, cuello corto, asimetría crónica, escoliosis, hiperactividad. Mala absorción de lípidos, vómitos, detención en el crecimiento y calcificación de las adrenales. Vómitos, hipotonía opistótonos, ceguera y muerte en temprana infancia.

Gangliosidosis G.M. 2 - Tipo 2 - Enfermedad de Sandhoff. (20), (21), (82).

La enfermedad de Sandhoff, es una enfermedad del metabolismo de los esfingolípidos que produce la acumulación en el Sistema Nervioso del gangliósido G.M. 2 o N-acetilgalactosamil, glucosil-ceramida. Comienza alrededor de los seis a nueve meses. El cuadro clínico es semejante a la enfermedad de Tay-Sachs, de la que se distingue por el ensayo enzimático. En la enfermedad de Tay-Sachs la hexosaminidasa A es deficiente.

En la enfermedad de Sandhoff ambas hexosaminidasas A y B son deficientes.

Manifestaciones clínicas:

Posición de batracio-hipotonía axial, con nuca colgante.

Hipertonía de miembros, manos en semiflexión.

Hiperacusia, no hay hepatoesplenomegalia.

Sistema nervioso:

Profundo deterioro neurológico, convulsiones tónico-clónicas.

Radiología:

No se observaron lesiones óseas.

Laboratorio:

Deficiencia total en -D. N-acetil-hexosaminidasa A y B.

Genética:

Se transmite en forma hereditaria autosómica recesiva.

Lipidosis Glucosil-Ceramida: (Enfermedad de Gaucher). (66), (82)

Afección familiar caracterizada por acumulación de cerebrósidos en el sistema reticuloendotelial.

Fue descripta por primera vez en 1882 por Gaucher.

Se conocen tres formas de la enfermedad.

Tipo I: Forma crónica o adulta.

Tipo II: Forma aguda o infantil.

Tipo III: Forma subaguda o juvenil.

Los tres tipos de enfermedad de Gaucher, tienen algunos rasgos comunes; Hepatoesplenomegalia, la presencia de células de Gaucher en la médula ósea y elevada concentración de fosfatasa ácida sérica.

Tipo I: Crónica o adulta. - Es la más frecuente. Se manifiesta en el nacimiento o en la primera infancia.

Afección progresiva con notable complicación de las vísceras o está afectado el sistema nervioso; inteligencia normal. Hepatoesplenomegalia.

En la segunda infancia puede presentarse dolor de piernas, brazos y espalda. Desarrollo pondo-estatural disminuido.

Dificultades respiratorias.

Color de la piel: palidez y pigmentación amarillenta en cara y miembros inferiores.

Hemorragias frecuentes.

Anemia microcítica.

Leucopenia.

Tipo II: Aguda o infantil. - Comienza entre los 4 a 5 meses de edad.

Convulsiones. Disfunción progresiva del Sistema Nervioso Central, apatía y retardo mental, trismus, disfagia, estridor laríngeo, hiporreflexia.

Anemia.

Estrabismo.

Espasticidad progresiva.

Signos bulbares, considerable dificultad para tragar.

Esplenomegalia acentuada.

Hígado y ganglios linfáticos no suelen agrandarse.

Infiltraciones pulmonares debidas a aspiración.

Ocasionalmente mancha retiniana rojo cereza.

El examen radiológico revela rarefacción en los extremos inferiores de los fémures.

Anemia y trombocitopenia.

Fosfatasa ácida elevada en suero.

Tipo III: Subaguda o juvenil. - Anormalidades hematológicas.

Hepatoesplenomegalia.

Lesiones óseas.

Pigmentación de la piel.

Anormalidades neurológicas.

Muerte ocurre después de dos años de edad.

Estructuras orales:

No se describen en cavidad bucal rasgos característicos de la enfermedad en ninguno de los tres tipos.

Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea, (68), (91)

De la heterogénea idiocia amaurótica familiar dos grupos se han definido sobre bases clínicas, bioquímicas y ultraestructurales: el primero integrado por enfermedades con un metabolismo anormal de los gangliosidos (Tay-Sachs, Sandhoff, Gangliosidos GM 1). Al segundo grupo pertenece el Síndrome de Batten o Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea, que se caracteriza por la acumulación intracitoplasmática de material autofluorescente cuyos principales componentes serían dos sustancias de almacenamiento denominada ceroide y lipofuscina, pigmentos liposolubles de color a amarillo marrón que provocarían una distorsión de la geometría celular, dando lugar a un metabolismo celular menos eficiente. Hay cuatro subgrupos: Tipo I, II, III y IV, cuyas diferencias se detallan en Tabla 3.

La Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea es una entidad cuyo diagnóstico se establece hasta la fecha, por los hallazgos ópticos, hay metacromasia en los cultivos de fibroblastos de piel, y electrónicos, pues se han encontrado cuerpos curvilíneos no solamente en el sistema nervioso central y autónomo, sino en las células de cada órgano examinado.

Aspecto clínico:

Comienzo precoz, antes de los 18 meses.

Microcefalia.

Pérdida de visión.

Sistema nervioso:

Deterioro psicomotor con ataxia, frecuentes crisis mioclonicas.

Genética:

Herencia autosómica recesiva.

Estructuras orales:

No se conocen hasta el momento rasgos bucales patognómicos de este síndrome.

TABLA 3. Comparación de las principales características clínicas de las gangliosidosis y de las ceroidolipofuscinos (mrc: mancha rojo cereza; ao: atrofia óptica; rp: retinitis pigmentaria)

	Gangliosidosis					Ceroidolipofuscinos				
	GM2		GM1		GM3	Tipo I		Tipo II	Tipo III	Tipo IV
	Tipo I	Tipo II	Tipo I	Tipo II	GM3	0, 5-5 a.	2-5 a.	5-10 a.	+10 a.	
Edad de comienzo	3-6 m.	3-6 m.	2-6 a.	connatal	6-20 m.	connatal	0, 5-5 a.	2-5 a.	5-10 a.	+10 a.
Edad muerte (años)	2-5	2-5	5-15	0, 5-2	3-10	3, 5 m.	5-10	5-10	12-20	20-50
Deterioro psíquico	+	+	+	++	+	++	++	++	+	+
Aspecto facies	muñeca	muñeca	normal	tipo Hurler	normal	tipo Hurler	normal	normal	normal	normal
Cráneo	macro	macro	normal	a veces macro	normal	normal	micro	a veces micro	normal	normal
Macroglosia	--	--	--	+	--	+	-	+	--	--
Córnea	normal	normal	normal	opaca	normal	normal	normal	normal	normal	normal
Ceguera	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fondo de ojo	mrc 90%	mrc	rp, ao	mrc 50%	--	--	ao	ao	ao, rp	ao
Crisis epilépticas	+	+	+	++	+	+	±	++	+	±
Alteraciones motoras	+	+	+	++	++	++	+	+	+	+
Alteraciones óseas	--	--	--	++	±	--	--	--	--	--
Hepatosplenomegalia	--	--	--	++	--	+	--	--	--	--
Linfocitos vacuolados	--	--	--	++	++	--	±	±	±	--
Células espumosas	--	--	--	+	+	--	--	--	--	--

CAPITULO IV

4. MATERIAL Y METODOS

4.1. Población de estudio.

Se estudiaron cincuenta y cinco pacientes pertenecientes al "Centro de Estudio de las Metabolopatías Congénitas, Ce.Me.Co.", Cátedra de Pediatría y Neonatología, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba, Hospital de Niños de Córdoba.

Las edades oscilaron entre los dos meses de vida y los diecisiete años de edad. Los niños eran de raza caucásica, procedentes de la ciudad de Córdoba, provincia de Córdoba, zona noroeste y regiones limítrofes.

En general, los progenitores eran de bajo nivel socio-cultural, no obstante en la mayoría de los casos pudo efectuarse una correcta historia de antecedentes genéticos, perinatales y de la infancia de los pacientes.

Los diagnósticos que tenían estos niños en oportunidad de la consulta odontológica se detallan en la Tabla 4. - La población de estudio se circunscribió a doce niños que presentaban diagnóstico de corteza de enfermedad lisosomal, ocho niños de quienes no se tenían diagnósticos, pero se sospechaba la posibilidad de una patología lisosomal. A este número se sumaron los estudios efectuados a treinta y cinco niños con otras patologías hereditarias y congénitas demostrables de no ser lisosomales y el caso control, niño sano a quien se le efectuó biopsia gingival en oportunidad de realizarle una extracción dentaria. De tal manera, que el número de niños en quienes se completaron los estudios fueron cincuenta y seis.

TABLA 4. - POBLACION DE ESTUDIO.

<u>Enfermedad</u>	<u>Número de pacientes</u>	
<u>Mucopolisacaridosis (M. P. S.)</u>		
Hurler	1	
Hunter	2	
Sanfilippo	2	(7)
Morquio	1	
Maroteaux-Lamy	1	
<u>Gangliosidosis</u>		
GM 2-Tipo II (Sandhoff)	3	(3)
<u>Lipidosis</u>		
Enfermedad de Gaucher, Tipo II: Infantil.	1	(1)
<u>Lipofuscinosis neuronal ceroidea</u>	1	(1)
<u>Encefalopatías con fenotipo hurleriano</u>	8	(0)
<u>Otras patologías no lisosomales*</u>	35	(35)
<u>Caso control</u>	1	(1)
TOTAL	56	(56)

*) Hereditarias: Raquitismo Hipofosfatémico Vitamino D-Resistente, Incontinencia Pigmenti, Osteogénesis Imperfecta, Oftalmoplejía Plus, Rubins tein-Taybee, Diabetes Infantil, Distrofia Miotónica de Steinert, Síndrome de Down, Síndrome de Turner, Síndrome de Fanconi, Síndrome Polimalformativo, Acidemia Isovalérica, etc.

Congénita: Embriopatía Rubeólica de Gregg.

4.2. Métodos.

4.2.1. Recolección de datos.

Los datos se consignaron en fichas precodificadas que se diseñaron para este estudio (pág. 38 a 41).

4.2.2. Examen de la cavidad bucal.

Se utilizó instrumental de exploración (espejo, pinza, explorador) con aislamiento relativo. (66)

4.2.3. Examen radiográfico.

Se tomaron radiografías con distintas técnicas de acuerdo a lo que la conducta y el grado de deterioro psicomotor permitía.

4.2.3.1. Radiografías intrabucales. (35)

a) Técnica periapical de Dieck, con aparato de rayos Siemens (Kv. 60, MA 7) utilizando al efecto películas ultrarrápidas de 2x3 en niños hasta cuatro años de edad, y 3x4 en los niños mayores.

b) Técnica oclusal ántero-superior, y oclusal ántero-inferior con película 3x4.

4.2.3.2. Radiografías extrabucales. (35)

a) Técnica lateral de perfil, empleando chasis y pantalla reforzadora, película 24x30.

b) Técnica panorámica, con aparato Panex-E, obteniendo Elipsopan tomografías o con aparato Ortopantomógrafo, obteniendo Ortopantomografías.

c) Radiografía del carpo, con aparato Pieker, película 18x24 con chasis y pantalla reforzadora.

4.2.4. Fotografías.

Se documentó fotográficamente cada caso, sectorizando las regiones del cuerpo más significativas.

En boca se documentó, en forma selectiva, maxilar superior e inferior, tipo de oclusión, lengua y en algunos niños la intervención quirúrgica efectuada.

4.2.5. Técnica de biopsia gingival y fijación del material.

El instrumental específico, medicamentos y soluciones fijadoras empleadas se señalan en la Fig. 2.

El material obtenido por biopsia de la mucosa gingival se dividió en dos porciones, destinadas, una para estudio de Microscopía Óptica, y otra para Microscopía Electrónica. La primera fracción fue fijada en formol al 10%, la perteneciente a Microscopía Electrónica se fijó en glutaraldehído-paraformaldehído, en buffer collidina a pH 7.2 (47). Esta última se conservó a 4°C hasta su procesamiento.

Las piezas con sus correspondientes datos identificatorios fueron llevadas a los respectivos laboratorios de estudio, acompañadas de las elaboraciones diagnósticas, presuntivas o de certeza efectuadas en Ce. Me. Co. y las notas bibliográficas necesarias a cada caso en particular.

4.2.6. Procesamiento del material de biopsia para el estudio de Microscopía Óptica.

De acuerdo a lo descrito en 4.2.5., el material obtenido después de haber sido fijado en solución de formol-alcohol, fue incluido en parafina procediéndose a realizar cortes con micrótopo de deslizamiento "Reichert", efectuando luego la coloración con hematoxilina-eosina.

Reacciones de histoquímica: PAS.

Fotomicrografías con Microscopio Orthoplan y Cámara Automática Orthomat - Película AGFA.

4.2.7. Procesamiento del material de biopsia para el estudio de Microscopía Electrónica.

Inmediatamente de extraído el material, de acuerdo a lo expresado en 4.2.5., se sumergió en una solución de glutaraldehído-paraformaldehído en buffer collidina 0,2M a pH 7,2 (Karnovsky) (47) durante dos horas como mínimo a 4°C.

Posteriormente se lavó en el mismo buffer fijándose después en tetróxido de osmio al 2% en buffer collidina 0,2M durante dos horas a temperatura ambiente.

Previo lavado se deshidrataron en acetona de graduación creciente y se incluyeron en Epon y Araldita. La polimerización se efectuó a 60°C durante 24-48 hs. Las Secciones obtenidas en un ultramicrótopo Porter Blum MT1 con cuchilla de cristal fueron contrastadas con acetato de uranio y citrato de plomo (Reynolds) (77) y observados en un microscopio electrónico Siemens Elmiskop 1 a magnificaciones que oscilaron entre 2000 y 40000X.

OTRAS PATOLOGIAS DEL NIÑO:

- 0 = Normal
- 1 = Malformaciones externas
- 2 = Malformaciones internas
- 3 = Psiconeurológicas
- 4 = Respiratorias
- 5 = Endócrinas
- 6 = Urinarias
- 7 = Dermopatías
- 8 = Otros

CAVIDAD BUCAL:

Labio superior: Frenillo:
 Labio inferior: Frenillo:
 Comisuras: Carrillos:
 Lengua:
 Piso de boca: Frenillo:
 Paladar duro:
 Paladar blando: Itsmo de las fauces:
 Glándulas salivales: Conductos:
 Cantidad saliva: Calidad:

ERUPCION:

Actual:
 Color: Pigmentación:

DENTADURA PRIMARIA

DENTADURA PERMANENTE

C:
 A:
 O:

HIPOPLASIA:

DENTADURA PRIMARIA

DENTADURA PERMANENTE

.....

HIPOCALCIFICACION:

DENTADURA PRIMARIA

DENTADURA PERMANENTE

.....

.....

TRAUMATISMOS DENTARIOS:

Supernumerarios:

Cantidad

0 = No hay
1 = Hay
9 = S/D

Zona:

Forma:

Posición:

ANODONCIA:

Cantidad

0 = No hay
1 = Hay
9 = S/D

DENTADURA PRIMARIA

DENTADURA PERMANENTE

.....

OCLUSION:

SECTOR ANTERIOR

SECTOR POSTERIOR

.....

HABITOS:

0 = No hay

1 = Succión dedo

2 = Succión chupete y/o mamadera

3 = Interposición lingual

4 = Deglución

5 = Respirador bucal

PERIODONCIA:

Encfa { Papilar
Marginal
Adherente

Mucosa alveolar:

Higiene bucal: Cepillado:

Biopsia { M. O.: Elemento: Zona:
M. E.:

Exámenes complementarios: (Laboratorio, anátomo-patológico, radiográfico):
.....
.....
.....
.....
.....

DIAGNOSTICO:
.....
.....

OBSERVACIONES:
.....
.....
.....

4.3. Procedimientos.

Los niños que ingresaron a este estudio recibieron asistencia primaria de pediatras clínicos, siendo derivados para estudio neurológico y eventualmente genético y metabólico al "Centro de Estudio de las Metabolologías Congénitas, Ce.Me.Co." Hospital de Niños de Córdoba.

En Ce.Me.Co. se efectuaron, a través de programas individuales los estudios clínicos, radiológicos y bioquímicos concernientes a cada caso en particular. Con el mismo criterio se indicaron ocasionalmente biopsias de diferentes tejidos, piel conjuntiva, hígado, etc., a los fines de investigar las patologías probablemente involucradas en su espectro de los distintos hallazgos.

Algunos niños recibieron asistencia ambulatoria, otros fueron hospitalizados (Hospital de Niños), y un tercer grupo de niños impedidos fue asistido en su domicilio.

En la Cátedra de Odontopediatría, Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Córdoba se destinó un día por semana para la atención exclusiva de los niños con problemas congénitos. Esto fue necesario, debido a las dificultades planteadas por la asistencia de estos pacientes, ya que el tratamiento odontológico de los niños con retardo mental o impedidos requiere mayor dedicación, paciencia y comprensión.

Se observaron complejos problemas de aceptación emocional e intelectual, tanto en los niños como en sus familiares y la disminución racional de estas influencias exigieron un período importante de entrenamiento.

Los niños que permanecieron hospitalizados, fueron asistidos en su cama, similar atención recibieron los niños postrados en su domicilio. Las dificultades que planteó este tipo de atención odontológica era básicamente de infraestructura sanitaria. La movilización de material e instrumental fue dificultosa, pudiendo realizarse solamente intervenciones menores, obturaciones, extracciones dentarias, etc. Fue manifiesta la ausencia de orientación y vigilancia sanitaria de la familia, siendo evidente la necesidad de visitas al hogar por parte de trabajadoras sociales y enfermeras.

En todos los pacientes se efectuó recolección de datos brindados por los progenitores, con lo que se completó la primera parte de la ficha empleada.

La segunda parte surgió de la observación clínica de la cavidad bucal en cada caso, teniendo en cuenta las limitaciones impuestas por el tipo de pacientes, la mayoría con retardo mental de grado variable. Los movimientos incoordinados de cabeza, cuello y lengua, tornaron esta tarea laboriosa, en relación a lo que acontecía con los niños de cociente intelectual normal.

El examen odontológico comprendió la técnica habitual. El instrumental utilizado fue el corriente, es decir: espejo bucal, pinza para algodón y explorador de punta fina con una buena fuente de luz y con el empleo en algunos casos, de bloques de mordida de goma de Mc Kesson, que permiten estabilizar la boca en posición abierta, y un protector metálico para el dedo. El aislamiento relativo con rollos de algodón no pudo ser utilizado en buena parte de los pacientes, debido a la intensa contractura de los músculos masticadores al forzar la abertura bucal. El examen de los tejidos blandos comprendió: labios, mucosa bucal, paladar, piso de la cavidad bucal, istmo de las fauces y lengua. Los tejidos gingivales fueron observados tan prolijamente como lo permitía el paciente, valorando en particular la encía marginal, adherente y papilar, la altura de las inserciones de los frenillos laterales, labial y lingual. Se inspeccionó el compromiso gingival en los pacientes con enfermedad periodontal. El control de la oclusión se efectuó en aquellos niños que permitían este tipo de comprobación. Se prosiguió con la observación de los dientes para determinar forma, tamaño y anomalías estructurales, particularmente hipoplasia e hipocalcificación, localización y extensión de las mismas. Luego se verificó la presencia, ubicación y consecuencias de las caries, así como las restauraciones existentes y elementos extraídos.

En algunos pacientes ambulatorios se realizaron estudios radiográficos, intra o extrabucales con las técnicas descriptas anteriormente. En varios niños se practicaron con fines complementarios del estudio, radiografías del carpo, en razón de determinar la edad ósea y compararla con los "standards" de Greulich y Payle. (38)

La tabla de Nolla se utilizó para la determinación de la edad dentaria del paciente, relacionándola con la edad cronológica. Sin embargo, estos estudios no pudieron efectuarse sistemáticamente en todos los niños,

debido a las dificultades obvias que presentan los pacientes impedidos.

La práctica de la biopsia gingival se determinó en el caso que el paciente en estudio estuviera comprendido bajo alguna de las dos circunstancias siguientes definidas por Ce. Me. Co.

1º.- Pertenecer al grupo de enfermos con una patología lisosomal específica, cuyo diagnóstico era definitivo.

2º.- Corresponder a la serie de niños donde los datos clínicos y/o bioquímicos, genéticos, etc. hacían altamente probable la presunción de esas mismas patologías.

En la mayoría de los niños no fue posible realizar biopsia gingival en la primera sesión, debido a que éstos presentaban cuadros neurológicos que exigieron la administración de anticonvulsivantes o miorelajantes como premedicación, antes de efectuar dicho procedimiento.

En una segunda sesión, y dispuesto en nuestra mesa de trabajo el instrumental y materiales requeridos, se procedió a:

1.- Pincelar con tintura de Metafén la región a escindir, así como los tejidos vecinos.

2.- Anestésiar la mucosa con Spray o pomada de Xylocaina.

3.- Anestésiar la región (zona ántero superior) con anestesia infiltrativa hasta obtener una franca zona de isquemia.

4.- Manteniendo tensa la fibromucosa con los dedos de la mano izquierda, los cuales al mismo tiempo apartaban los labios, se trazó una incisión con bisturí en forma de media luna, llegando en profundidad hasta la submucosa y abarcando en longitud el equivalente a la distancia mesiodistal de un elemento dentario ántero-superior.

5.- Con tijera curva para encía, se desprendió el trozo de tejido y tomándolo con la pinza de disección se subdividió dicha porción de tejido a fin de incluir una parte en la solución de formol-alcohol, y el resto en un frasco donde se mezclaron la solución de glutaraldehído al 2,5 %, y la solución buffer stock de collidina.

6.- Se comprimieron fuertemente los bordes de la herida con gasa estéril.

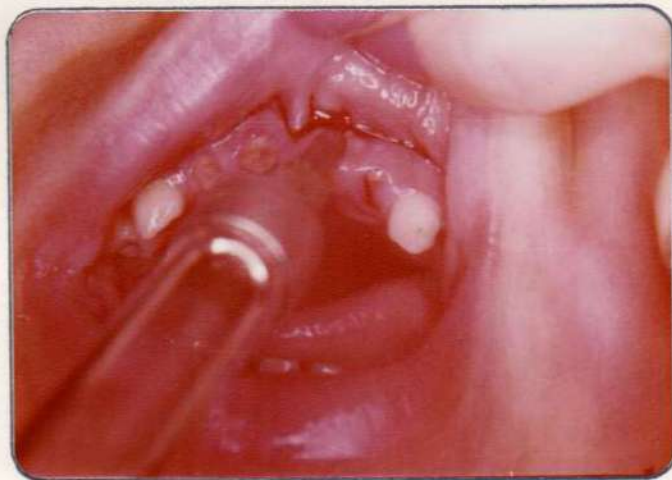
7.- Se prescribieron indicaciones post-operatorias recomendando:

- a) La ingestión de un analgésico de uso frecuente para el niño.
- b) Evitar succión o mordida de los labios.
- c) Alimentación habitual.

En consultas ulteriores se efectuó tratamiento sintomático, para algunos problemas dentarios en los casos que lo requerían, continuándose el seguimiento a través de Ce.Me.Co.



Fig. 2. - Mesa Clínica para Biopsia Gingival.



a)



b)

Fig. 3. - a) y b): Técnica de biopsia gingival.

CAPITULO V



5. RESULTADOS

5.1. Descripción clínica, radiográfica e histopatológica de la población estudiada.

5.2. Glosario: Microscopía Óptica y Microscopía Electrónica.

GLOSARIO

MICROSCOPIA OPTICA

A	Epitelio
C	Tejido conjuntivo
E	Histiocitos
I	Proceso inflamatorio
F	Fibroblastos

MICROSCOPIA ELECTRONICA

N	Núcleo
Nu	Nucleolo
Ei	Espacio intercelular
G	Aparato de Golgi
Gl	Glucógeno
D	Desmosomas
C	Capilar
V	Vacuola
F	Fibroblastos
E	Endotelio
L. C.	Luz capilar
P	Polimorfonuclear
ER	Eritrocito
Z	Zebra
P	Pericito
F. C.	Fibras colágenas
L. I.	Linfocito
M	Mitocondria
R. E.	Retículo endoplasmático

CASO CONTROL.- Pac.: T. C.

Antecedentes:

Embarazo normal. Parto por cesárea. Presentación de nalga. A término. Peso al nacimiento 3 Kg. 600. Alimentación materna hasta 4 meses. Enfermedades propias de la infancia.

Historia familiar:

La paciente es el segundo embarazo de un matrimonio no consanguíneo. Edad de la madre al parto: 26 años, sana. Edad del padre 31 años, sano. Hermandad compuesta por dos hermanos. Una hermana con fisura labio alveolar, de 11 años, un varón de 3 años.

Examen físico:

Paciente de sexo femenino, de 7 años, 3 meses de edad. Peso 25 Kg. Talla: 1,25 metros.

Perímetro craneal: 52 cms.

Cráneo: aspecto normal.

Facies: aspecto armónico.

Ojos: color celeste.

Orejas: implantación normal.

Cabellos: castaño oscuro, abundante y fino.

Desarrollo esquelético: normal.

Manos: normales.

Estudio neurológico:

Desarrollo neurológico normal.

Examen bioquímico:

No excreta M. P. S., ni Gangliósidos.

Cavidad bucal:

Labios: normales.

Abertura bucal: normalmente amplia.

Lengua: normal.

Arcadas: armónicas.

Mucosas: color rosado claro.

Encía: color rosado claro, encía papilar, marginal y adherente; sanas.

Erupción: dentro de límites normales. Coexistían elementos de la serie primaria y permanente. Se exfoliaron los incisivos laterales inferiores. Se encontraban erupcionados los cuatro primeros molares permanentes, los incisivos centrales inferiores y en vías de erupción los incisivos centrales superiores, notándose un marcado diastema fisiológico interincisivo.

No había hipoplasia ni hipocalcificación. Los primeros molares inferiores estaban restaurados, no hemos detectado caries ni elementos extraídos. La ortopantomografía mostró los gérmenes dentarios de la serie permanente en distintos estados de calcificación, para los primeros y segundos Premolares superiores e inferiores les correspondía el estado 6 y 5 respectivamente, de Nolla, para los segundos Molares superiores e inferiores el estado 5. No había supernumerarios ni anodoncia.

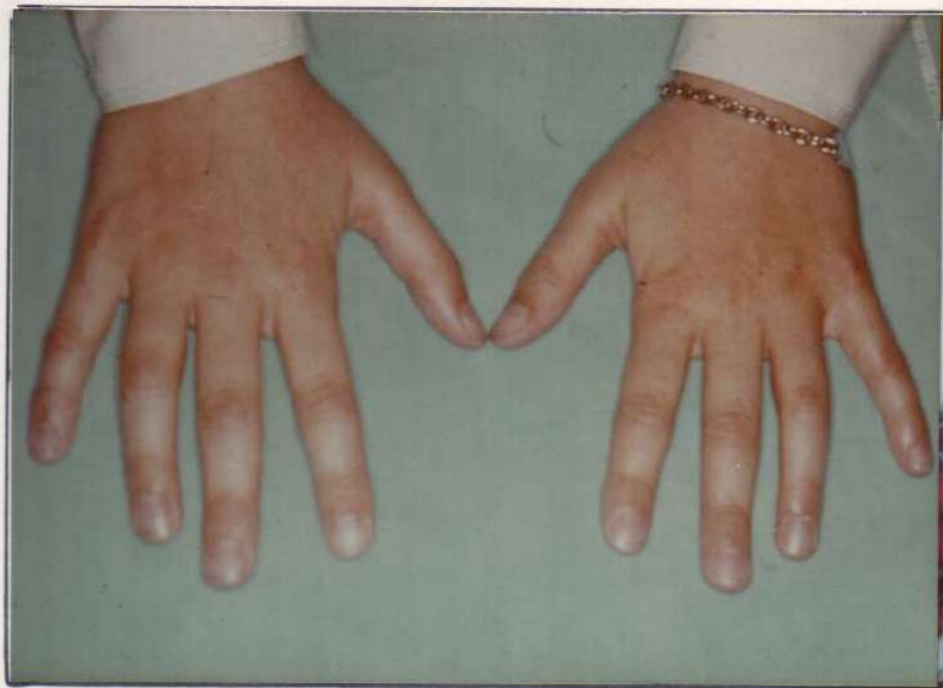
Oclusión: ligera mordida cruzada lado derecho.

Higiene bucal: correcta.



Fig. 4.-a)

b)



c)

Fig. 4.- Niño normal. Aspecto facial y de extremidades.
a) Frente; b) Perfil; c) Manos.



Fig. 5.- Elementos permanentes en erupción.
Contactos prematuros de caninos primarios.
Mordida cruzada.



Fig. 6.- Maxilar superior, arcada amplia y bien conformada.



Fig. 7.- Maxilar inferior, primeros molares permanentes obturados, exfoliación de incisivos laterales.



Fig. 8.- Ortopantomograffa.

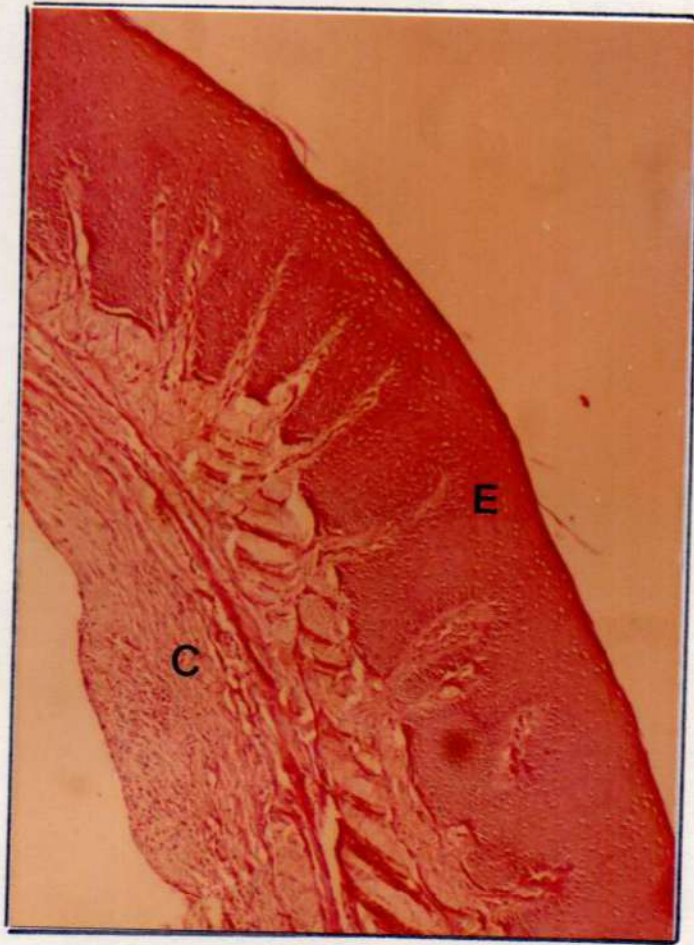


Fig. 9.-

Control T.C. : Microscopía óptica de biopsia de encéfalo normal.

Fig. 9. Aspectos del epitelio pavimentosoestratificado, tejido conjuntivo fibrocolágeno normal.

Hematoxilina-Eosina 40X.

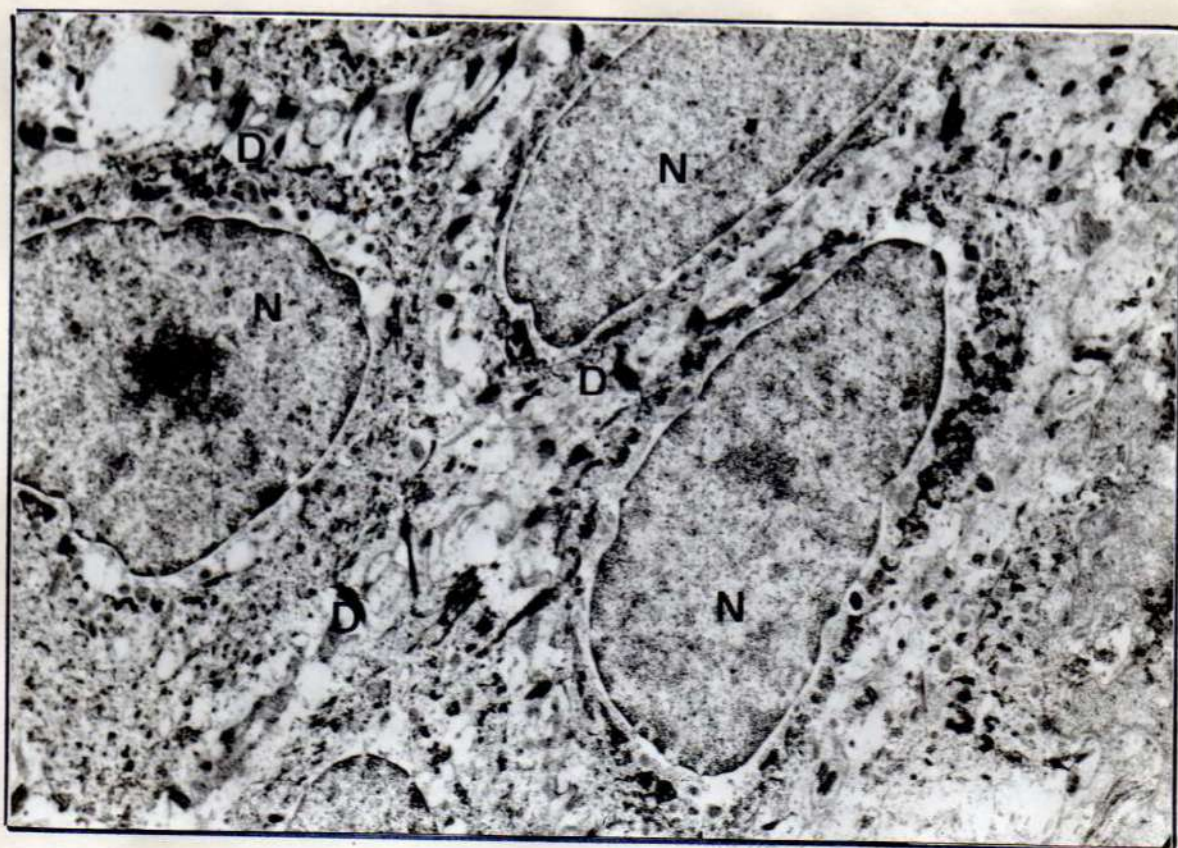


Fig. 10.-

Control T. C. Microscopía electrónica de biopsia de encía normal.

Fig. 10.- Epitelio gingival con características nucleares normales. Espacio intercelular con los desmosomas correspondientes.

Magnificación original 6.000 X

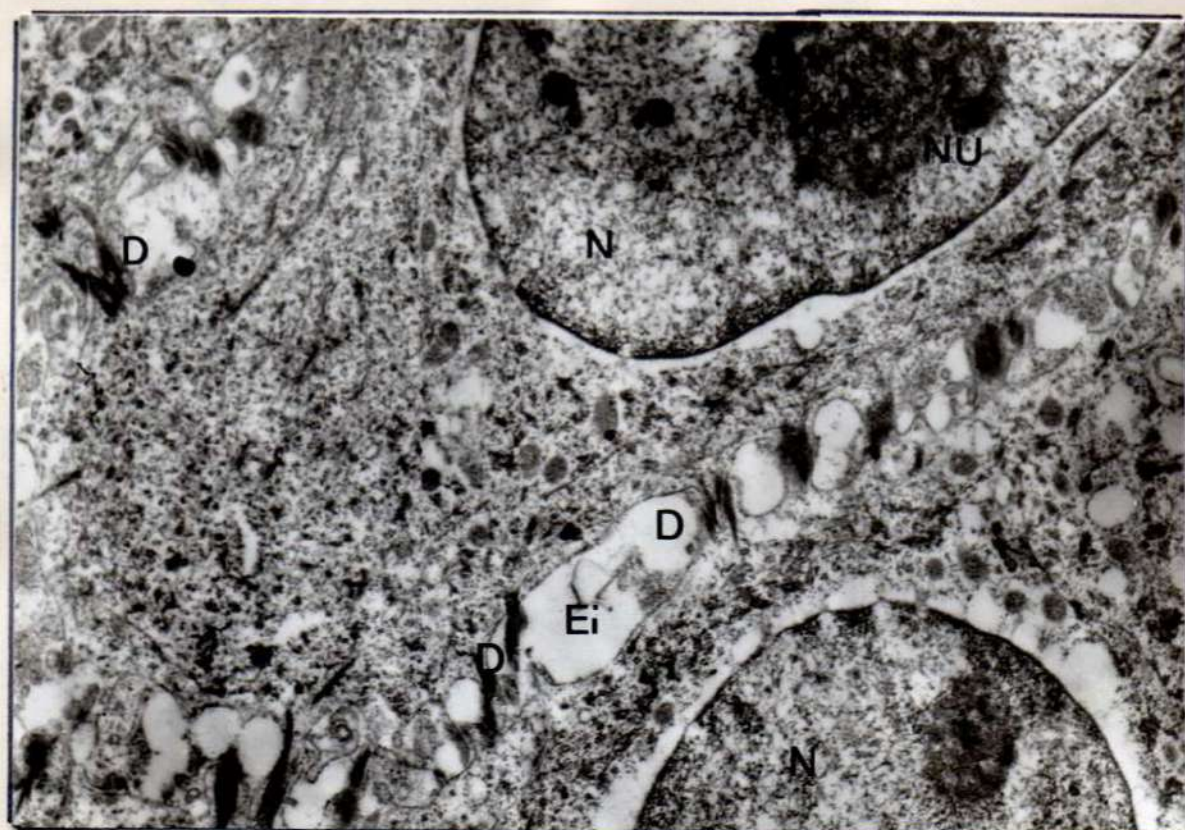


Fig. 11.-

Control T. C. Microscopía electrónica de biopsia de encía normal.

Fig. 11.- Mayor aumento de células epiteliales con sus núcleos y nucleolos, el espacio intercelular y los desmosomas.

Magnificación original 12.000 X

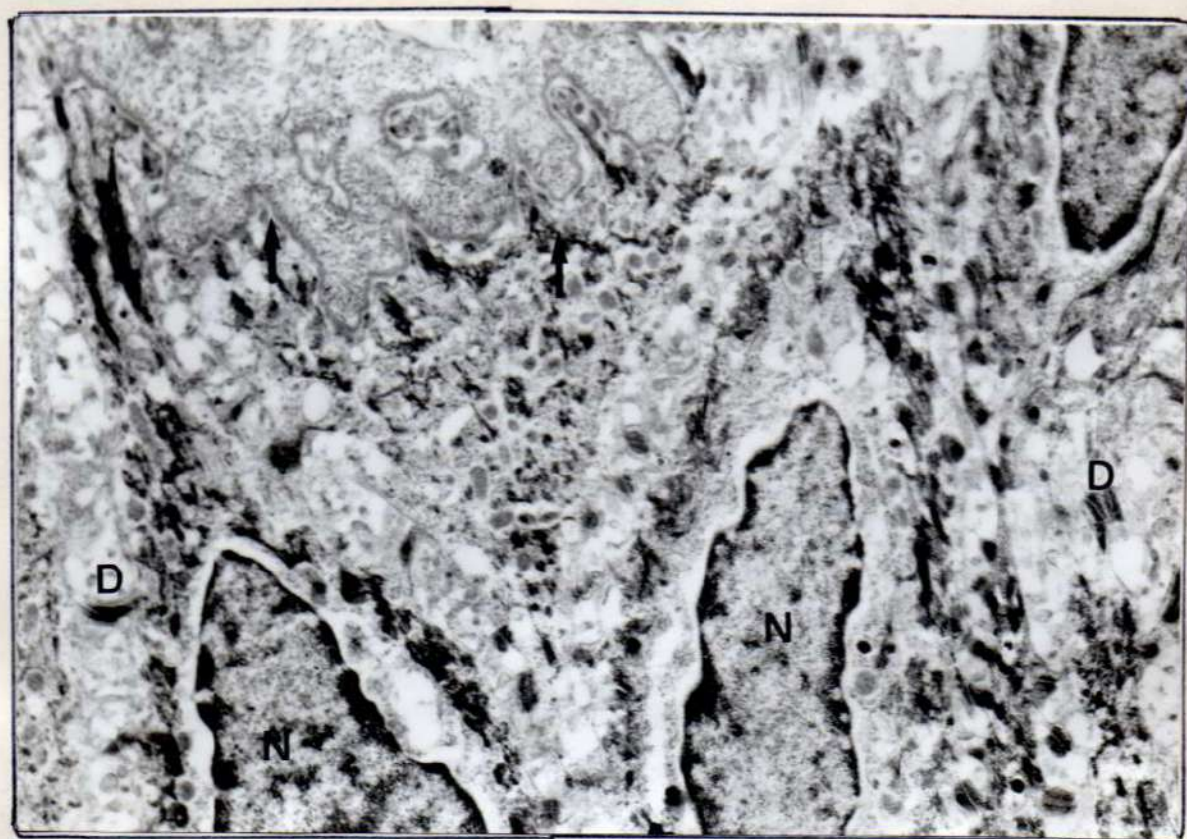


Fig. 12.-

Control T. C. : Microscopía electrónica de biopsia de encía normal.

Fig.12.-Límite entre porción basal del epitelio y el corion de la mucosa gingival.

Magnificación Original 5.000 X.

CASO N° 1.- Pac.: L.M.V. Mucopolisacaridosis Tipo 1 (Síndrome de Hurler)

Antecedentes:

Embarazo y parto normal. Ictericia fisiológica a los 2-3 días. A los 6 meses fue enyesada hasta 2 años. Alimentación y progreso pondo-estatural normal hasta 2 años. A esa edad, sus padres notaron una facies muy particular. Caminó a los 2 años 5 meses; desde los 7 a 8 años dejó de caminar y de hablar, no controlaba esfínteres.

Historia familiar:

Padres no consanguíneos. Al nacimiento del niño la edad materna era 19 años, y la paterna 33. Hermandad compuesta por una hermana de 19 años, una de 10 años enferma con igual patología, y otra de un año sana. No existían antecedentes de otros miembros afectados en la familia.

Examen físico:

Propósito de sexo femenino. Edad 12 años. Nanismo muy marcado.

Cráneo-facial: cabeza grande, cabello oscuro e hirsuto. Facies apática y grotesca.

Cejas abundantes, ojos grandes, negros, hipertelorismo. Opacidades corneales.

Puente nasal muy deprimido.

Cuello: corto y grueso.

Abdomen: prominente con hepatoesplenomegalia.

Miembros superiores: genu valgum. Limitación del movimiento articular.

Piel: áspera e hirsutismo generalizado.

Estudio neurológico:

Retraso psicomotor severo. Irritabilidad y marcada agresividad.

Estudio radiográfico:

Radiografía del cráneo: se caracteriza por una gran densidad de la bóveda craneana en la región occipital y esclerosis de la base donde no se visualizan celdillas mastoideas. Silla turca alargada en sentido ántero-posterior. Radiografía de columna: cifosis lumbar, cuerpos vertebrales deformados e hipoplásicos, la última dorsal y tres primeras lumbares con tendencia a ser en cuña con picos inferiores. Radiografía miembro superior: los huesos largos son anormalmente cortos y anchos. Contorno irregular, ondulado de radio y cúbito. Las metáfisis oblicuamente enfrentadas formando una "V". Metacarpianos cortos y anchos con extremo proximal adelgazado.

Estudio bioquímico:

M. P. S. en orina. Excreta heparansulfato y dermatansulfato.

Cavidad bucal:

Labios gruesos, lengua hipertrófica, papilas fungiformes inflamadas y enrojecidas, macroglosia, protrusión de la lengua.

En zona perioral había escaras por el constante babeo.

Saliva: abundante y espesa.

Erupción: comenzó al 1½ año, a los 12 años presentaba todos los elementos de la serie permanente con excepción de segundos y terceros molares. La calcificación fue cronológicamente normal.

Los elementos dentarios estaban dispuestos en forma espaciada. Sin anomalías morfológicas.

Había hipoplasia generalizada.

Caries: un estudio del índice C. P. O. en este paciente no arrojó resultados definitivos en razón de la higiene bucal deficiente y las limitaciones físicas y dietéticas de estos niños.

Oclusión: alterada con hipoclusión anterior por interposición lingual.

Encía fibromatosa. Encía marginal y papilar sangrante y congestiva.

El color de la mucosa era rojo escarlata.

Había depósitos de materia alba y placa bacteriana.

La rama de la mandíbula era corta y angosta, y el cóndilo anormal.

El maxilar superior era ancho, arco bien conformado, con diastemas generalizados.

Resumiendo: el severo compromiso neurológico de la paciente y la contractura de los maseteros impidieron obtener radiografías dentales. Hemos constatado, por la observación de la radiografía lateral de cráneo, la presencia de los gemenes dentarios de los segundos molares permanentes. No se observan dientes supernumerarios ni ausencia de gemenes.



a)



b)

Fig. 13 .- a) Aspecto del paciente a los 12 años de edad. Nanismo muy marcado. Dismorfia generalizada. Contracturas marcadas vistas a nivel de codo y manos. Genu valgum. b) Cifosis dorsolumbar.



Fig. 14. - Facies burleriana típica. Hirsutismo. Cejas densas, sinofris, narinas ampilas, escaras rodeando zona perioral. Telarca.



Fig. 15. - Infiltración a nivel de manos que se prolonga al antebrazo formando un rodete entre ambos segmentos, dedos elongados afinándose en sus extremos digitales, uñas ligeramente convexas.



a)



b)

Fig.16.- a) y b) Cavidad bucal amplia, arcos abiertos, lengua gruesa.



Fig.17.- a) Vista ampliada del maxilar superior e inferior. Hipoplasia generalizada, en cía de aspecto fibroso.



b) Diastemas interdentarios. Macroglosia. Lengua infiltrada con papilas o acúmulos al descubrirlo.



Fig.18. - Marcada protuberancia frontal. Densidad aumentada de piso de órbita que se prolonga en la región temporal. Nótese radioopacidad en maxilar superior e inferior.



Fig.19. - Bóveda craneana densa y osificación de la base del cráneo. Progmentonismo marcado y presencia de elementos dentarios permanentes.

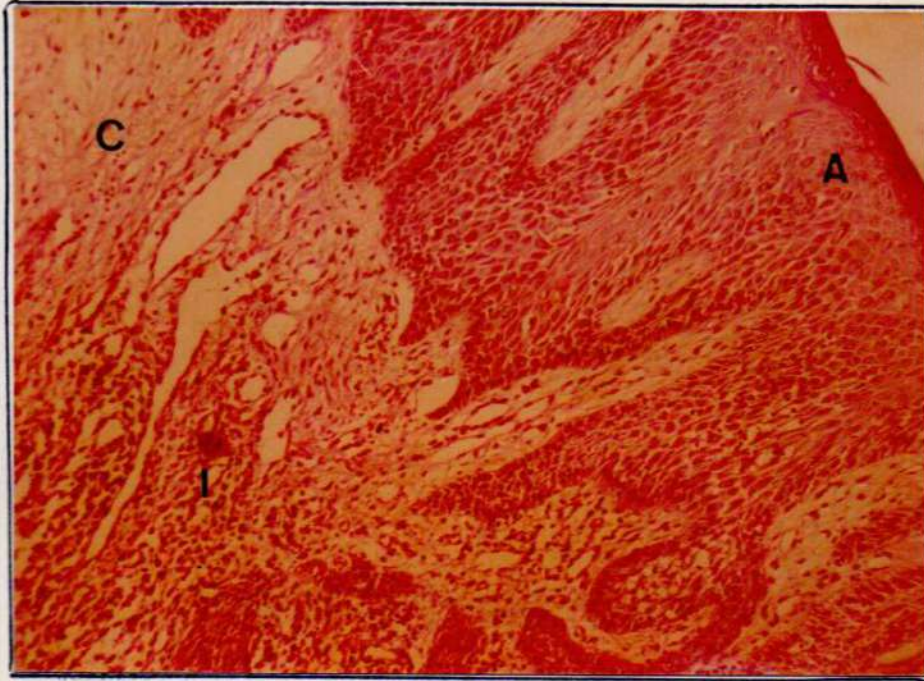


Fig. 20.-

Paciente: L.M.V. Microscopía óptica de biopsia de encfa en Síndrome de Hurler (M. P. S. I. H).

Fig. 20.- Encfa con proceso inflamatorio crónico inespecífico.

100 X

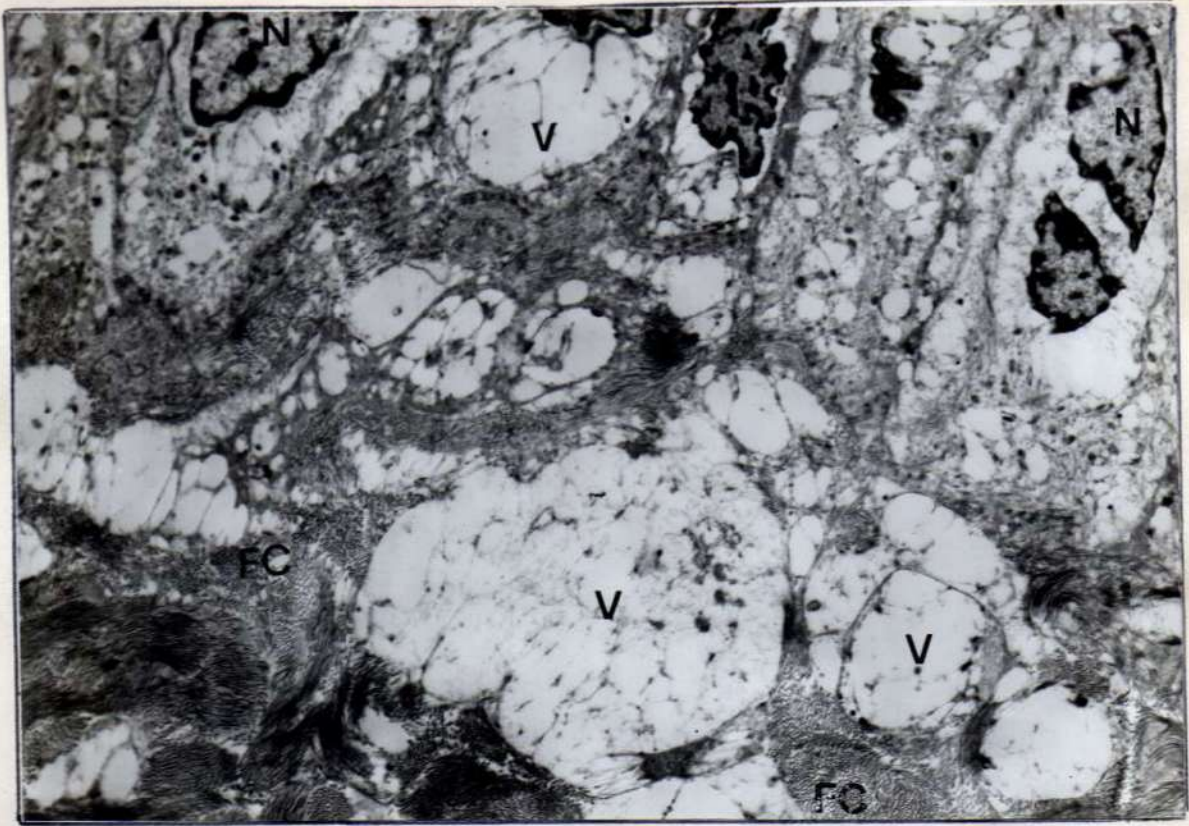


Fig. 21.-

Paciente: L. M. V. : Microscopía electrónica de biopsia de encía en síndrome de Hurler, M. P. S. I. H.

Fig. 21.- Corion de mucosa gingival que presenta numerosas células distendidas por vacuolas que reemplazan estructuras citoplasmáticas e impiden su reconocimiento. Dichas células están separadas por fibras colágenas.

Magnificación original 4.000 X

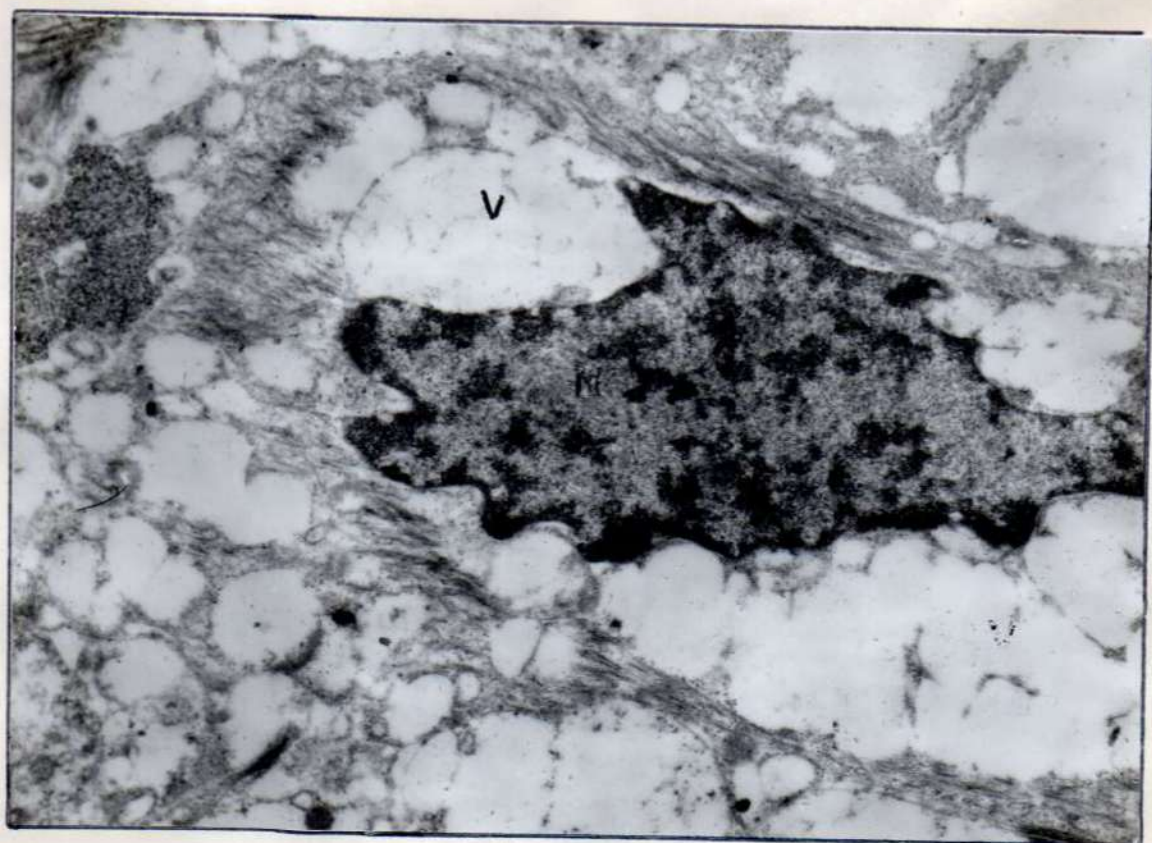


Fig. 22.-

Paciente: L. M. V. : Microscopía electrónica de biopsia de encía en síndrome de Hurler. M. P. S. I. H.

Fig. 22.- Detalle de un posible fibroblasto que presenta el citoplasma reemplazado por numerosas vacuolas unidas entre sí que modifican el contorno del núcleo.

Magnificación original 4.000 X

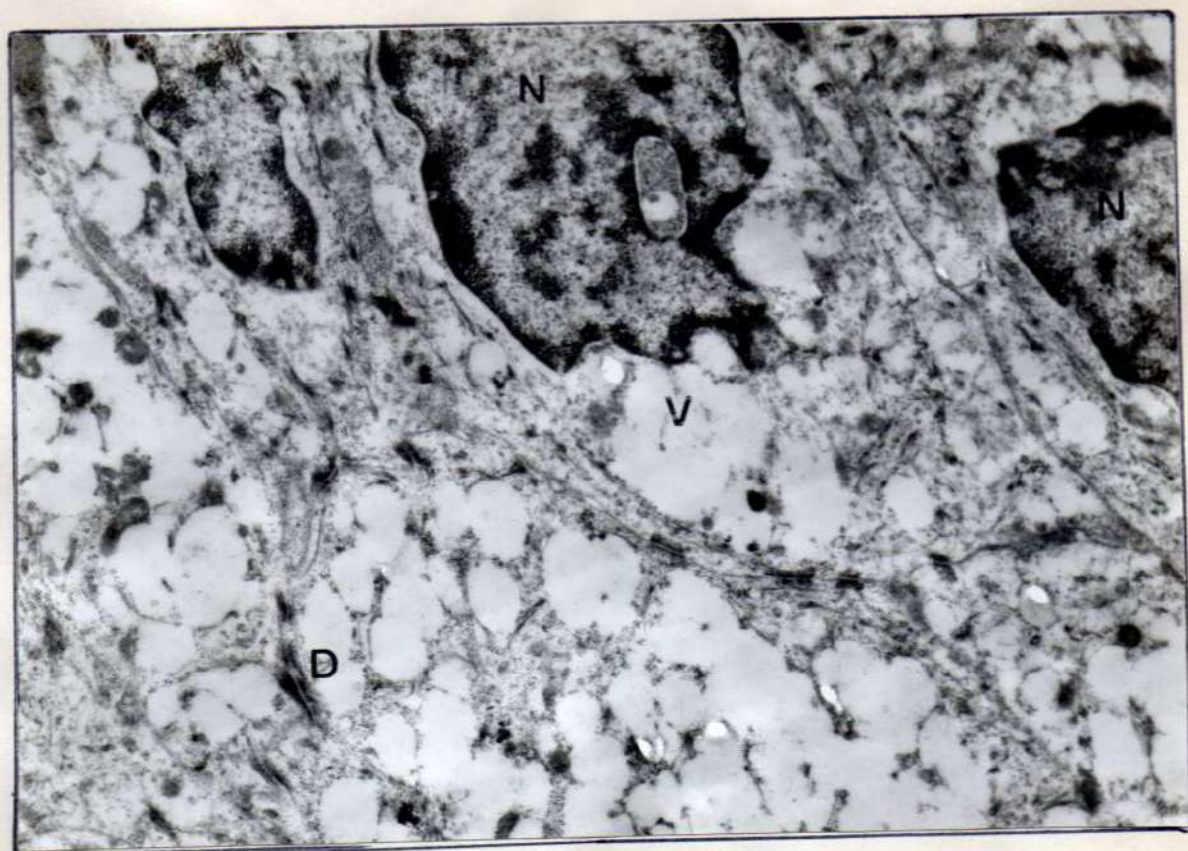


Fig. 23.-

Paciente: L. M. V.: Microscopía electrónica de biopsia de encía en síndrome de Hurler. M. P. S. I. H.

Fig. 23.- Porción del epitelio gingival que se reconoce por los desmosomas. El citoplasma está parcialmente reemplazado por vacuolas de diferente tamaño.

Magnificación original 12.000 X.

CASO N° 2. - Pac.: C. S. Mucopolisacaridosis Tipo II (Síndrome de Hunter).

Antecedentes:

Embarazo y parto normal. Peso nacimiento: 4,850 Kg. Hubo cianosis. El llanto demoró. Hipoxia perinatal.

La maduración neurológica ha sido normal durante el primer año de vida, la cabeza erecta a los 5 meses, sentado sin apoyo a los 9 meses y deambulación al año.

A los 2 años presentaba hepatoesplenomegalia.

Decía pocas palabras, aisladas, no hacía frases.

Hernia umbilical.

A los 3 años se diagnosticó la enfermedad.

Historia familiar:

Padres no consanguíneos. El probando es hijo del octavo embarazo.

Edad de la madre al parto 42 años y paterna 51.

Hermanidad compuesta por un hermano de 13 años, fallecido de la misma enfermedad, los otros cinco medio hermanos son sanos.

Examen físico:

Propósito de sexo masculino. Edad 4 años, 6 meses.

Talla 0,95 m; perímetro cefálico 0,50 m, peso: 18 Kg.

Cabeza: grande, con una franca protuberancia frontal.

Cuello corto, los rasgos faciales dismórficos.

Orejas de implantación baja.

Cabello moreno y grueso. Cejas abundantes.

Ojos grandes, oscuros. No había opacidades corneales.

Nariz: puente nasal ancho y septum grueso.

Tórax: aumento del diámetro antero-posterior. Acortamiento del tronco; abdomen: hepatoesplenomegalia.

Aparato respiratorio: frecuentes y severas infecciones respiratorias. Adenoiditis a repetición.

Piel: gruesa y seca, en zonas escapulares con aspecto de "piel de gallina".

Uñas: hiperconvexas en forma de pico de loro en manos y pies.

Rigidez parcial de las articulaciones.

Manos pequeñas, dedos cortos y gruesos, manos en garra.

Miembros inferiores de menor longitud, genu valgum. Tobillos engrosados.

Estudio neurológico:

Subnormalidad mental moderada. No ha tenido convulsiones.

Estudio radiográfico:

Cráneo: Silla turca poco profunda y con receso anterior prolongado hacia adelante, lo que le confiere forma de zapato o de "J". Grosor de la bóveda, normal.

Carpo: retraso en la aparición de núcleos de osificación.

Metacarpianos gruesos y cortos, con la extremidad proximal afilada.

Columna: costillas ligeramente espatuladas.

Estudio bioquímico:

La investigación de M. P. S. urinarios indicó un aumento en la excreción de dermatan y heparansulfato.

Cavidad bucal:

Boca grande y labios gruesos. Macroglosia.

La erupción dentaria comenzó a los 8 meses.

Estaban erupcionados todos los elementos de la serie primaria, dispuestos espaciadamente en los maxilares. Este rasgo, más destacable en la mandíbula, donde entre los elementos ántero inferiores había diastemas. Los elementos dentarios de la serie primaria eran normales.

Se detectaron caries en los primeros y segundos molares, superior derecho y primer molar superior izquierdo, y segundo molar superior derecho e izquierdo, y en la zona ántero

tero-superior, los incisivos centrales y laterales (síndrome de la maderera). En los incisivos centrales y laterales superiores, el compromiso pulpar, provocó la formación de abscesos dento-alveolares agudos. Había pequeñas manchas hipoplásicas en los caninos superiores (Puntos circunscritos de Turner).

No se encontraron elementos supernumerarios ni oligodontia.

La encía, se presentaba hiperplásica e hipertrófica. El paciente era alimentado aun con maderera, en consecuencia, había desarrollado el hábito de interposición lingual durante la deglución, favoreciendo así la instalación de una maloclusión. Había hiperplasia del tejido adenoideo, era respirador bucal y presentaba hipoclusión. La hiperplasia gingival, las encías enrojecidas y sangrantes, las múltiples caries, nos hacían pensar, que además del factor genético predisponente, había factores coadyuvantes, ausencia total de higiene bucal, persistencia de la deglución infantil, respiración bucal que condicionaban el cuadro nosológico del síndrome de Hunter.



a)



b)

Fig.24.- a) y b) Aspecto general del paciente a la edad de 4 años. Rasgos faciales dismórficos, protrusión abdominal, genu valgum.

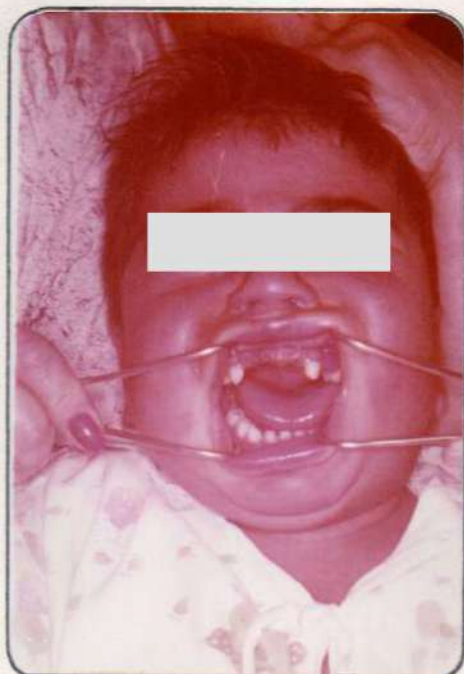


Fig. 25.-

Fig.25.- Aspecto buco-facial; implantación baja de pelo en la frente, cejas espesas, marcada infiltración de los tejidos faciales y lengua.

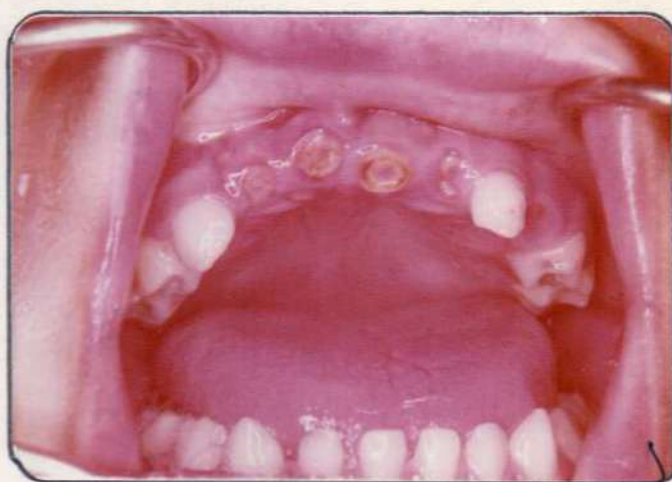


Fig. 26.-

Fig.26.- Elementos dentarios, incisivos centrales y laterales destruidos por caries, diastemas interincisivos.



a)

Fig.27.- a) y b) Mano en garra. Radiografía demostrando retardo en el número de núcleos de osificación, ensanchamiento de los metacarpianos primer y segunda falanges y afinamiento de las terceras.



b)

Fig. 28.- Hiperostosis de la base del cráneo. Diastasis fronto-parietal. Silla turca en "J". Retraso en la calcificación de primeros molares permanentes.



Fig. 29.- Hipoplasia y retracción de la segunda vértebra lumbar.





Fig. 30.-

Paciente: C. S. ; Microscopía óptica de biopsia de encía en síndrome de
Hunter (M. P. S. II).

Fig.30.- Se observan restos de epitelio aparentemente normal y tejido
conjuntivo con fibras colágenas.

40 X.

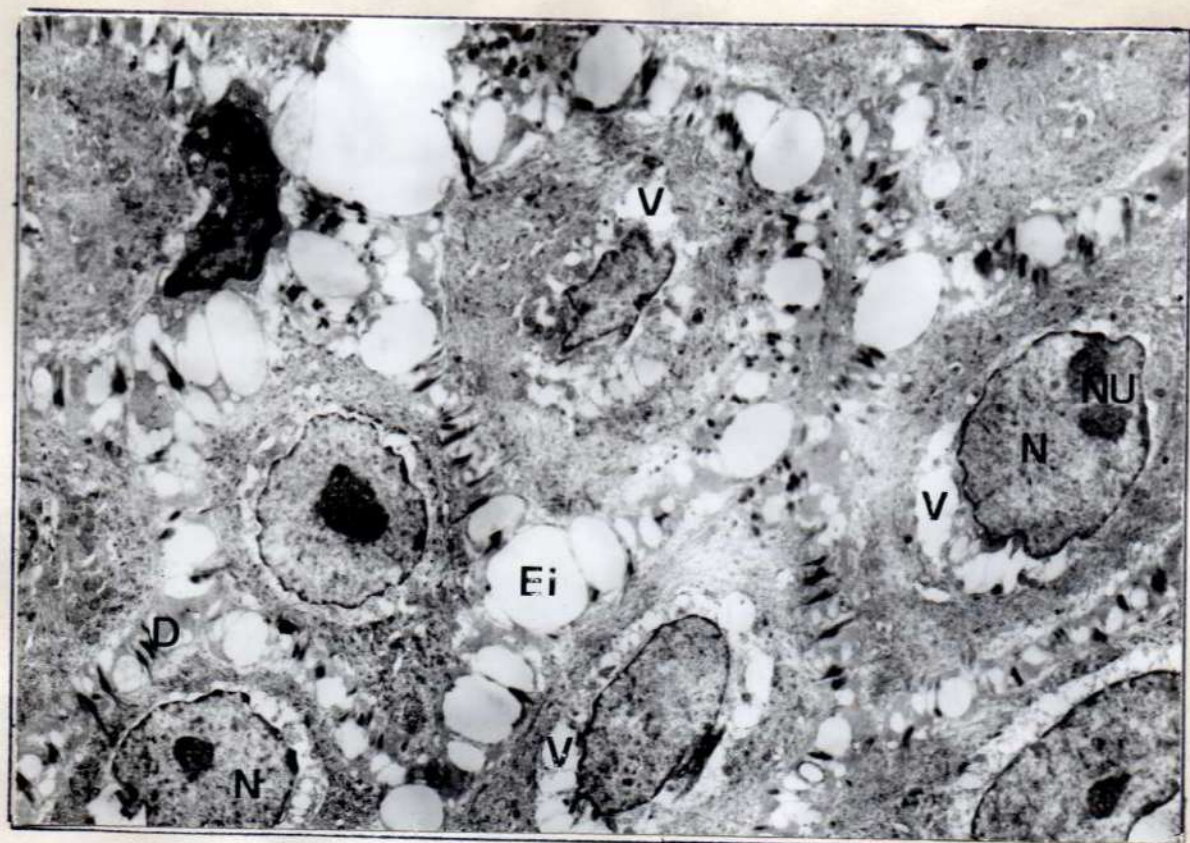


Fig. 31.-

Paciente C. S. : Microscopía electrónica de biopsia de encefalo en síndrome de Hunter (M. P. S. II).

Fig. 31.- El epitelio se encuentra separado por vacuolas que incrementan notablemente el espacio intercelular. Alrededor de los núcleos hay vacuolas de diferente tamaño que lo separan parcial o totalmente del resto del citoplasma.

Magnificación original 2.000 X

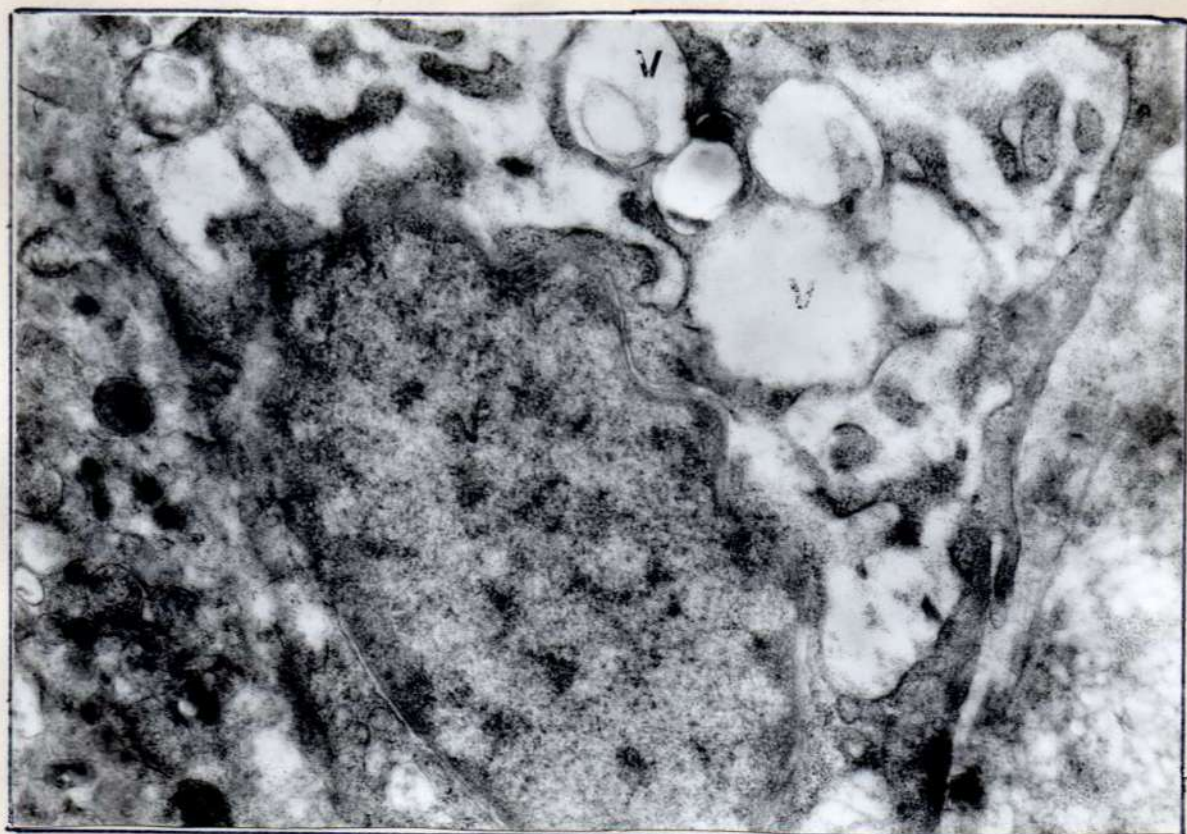


Fig. 32. -

Paciente C.S.: Microscopía electrónica de biopsia de encía en síndrome de Hunter (M.P.S. II).

Fig. 32. - Detalle de un fibroblasto con el retículo dilatado y algunas vacuolas.

Magnificación original 9.000 X

CASO N° 3.- Pac. S. J. Mucopolisacaridosis Tipo III (Síndrome de Sanfilippo).

Antecedentes:

Embarazo y parto normales. No hubo cianosis.
Maduración psicomotriz normal en el primer año de vida.
Caminó a los 2 años, y estructuró un lenguaje muy pobre, frases de dos o tres palabras. Hiperquinético e irritable.
A partir de los 6 años se hizo evidente un progresivo deterioro neurológico, hasta llegar a la pérdida de la marcha y del lenguaje a los 8 años.
No controlaba esfínteres.

Historia familiar:

El paciente es el segundo hijo de un matrimonio consanguíneo, de ascendencia árabe (la abuela materna y el padre son primos). Edad de la madre al parto 19 años y del padre 37. Hermandad compuesta por un varón de 23 años, sano, y uno de 15 años afectado de igual enfermedad.

Examen físico:

Propósito de 17 años, sexo masculino.
Facies grotesca, pestañas y cejas densas.
Cabello claro y grueso.
Pabellones auriculares con lóbulos engrosados.
No presentaba opacidades corneanas.
Puente nasal deprimido, narinas amplias y en anteversión.
Cuello corto y ancho.
Moderado agrandamiento de hígado y bazo.
Dedos apiñados distalmente.
Marcada hipotrofia de masas musculares en miembros inferiores.
Piel: cubierta de vello parecido al lanugo, sobre todo en espalda y brazos.
Rigidez moderada a nivel de articulación del codo y leve en

interfalángicas.

A la auscultación cardíaca, soplo diastólico por compromiso valvular aórtico.

Estudio neurológico:

Severo retardo psicomotor.

Oligofrenia profunda. Paciente inmovilizado e impedido de ser trasladado. Convulsiones tónico-clónicas generalizadas.

Estudio radiográfico:

Cráneo: marcado engrosamiento de la bóveda y aumento en la densidad de la base con escasa neumatización de la región mastoidea y pequeñísimos senos frontales y esfenoidales.

Costillas: moderadamente espatuladas.

Columna: Cuerpos vertebrales ligeramente ovoideos.

Antebrazos, muñecas y manos: la trabeculación es gruesa e irregular y los metacarpianos no presentan adelgazamiento proximal.

Estudio bioquímico:

Excesiva excreción urinaria de heparansulfato.

Cavidad bucal:

Labios gruesos, boca entreabierta con respiración bucal ruidosa.

Erupción completa de los elementos dentarios de la serie permanente. Amplios diastemas interdentarios.

Se destacaron caries múltiples en los primeros molares inferiores, primeros y segundos molares superiores permanentes, primeros premolares superiores, el derecho, evidenciando la presencia de un absceso crónico.

Lengua cubierta de saburra, fisurada y edematosa, había un pronunciado enrojecimiento de las papilas fungiformes y fi-

liformes.

La mucosa bucal enrojecida y sangrante.

Encías hiperplásicas, se observaba gingivitis marginal crónica generalizada.

Había un compromiso importante de enfermedad periodontal.



Fig. 33.-



Fig. 34.-



Fig. 35.-

- Fig. 33.- Paciente a la edad de 17 años. Profundo deterioro psicomotor. Desconexión total del mundo exterior. El tamaño de la mano contrasta con el resto de una talla francamente disminuida.
- Fig. 34.- Bóveda craneal y techo de órbita engrosados, en toda su extensión, mastoides poco desarrollados.
- Fig. 35.- Retraso del desarrollo de los huesos del carpo, muescas en el extremo proximal del quinto metacarpiano (). Arquitectura trabecular tosca de los huesos largos. Cúbito formando un arco pronunciado.

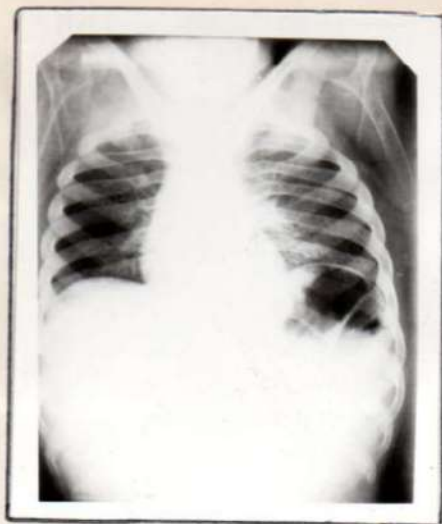


Fig. 36.-

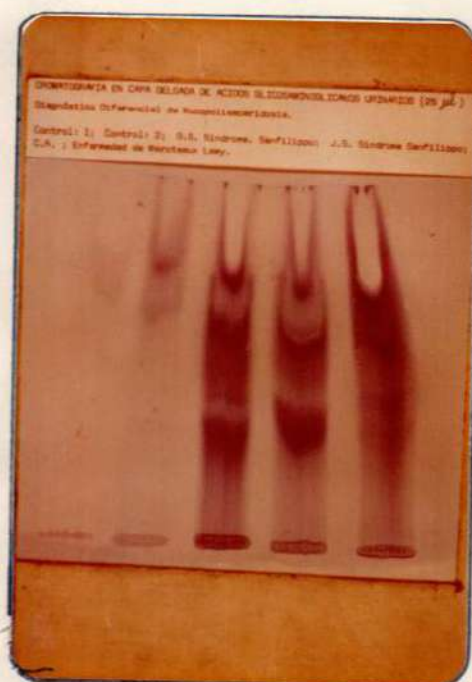


Fig. 37.-

Fig.36.- Costillas espatuladas.

Fig.37.- Cromatograffa en capa delgada de ácidos glicosaminoglicanos urinarios.

Diagnóstico diferencial de M. P. S.

Control: 1 y 2

G. S. : Síndrome de Sanfilippo

J. S. : Síndrome de Sanfilippo

C. R. : Síndrome de Maroteaux-Lamy

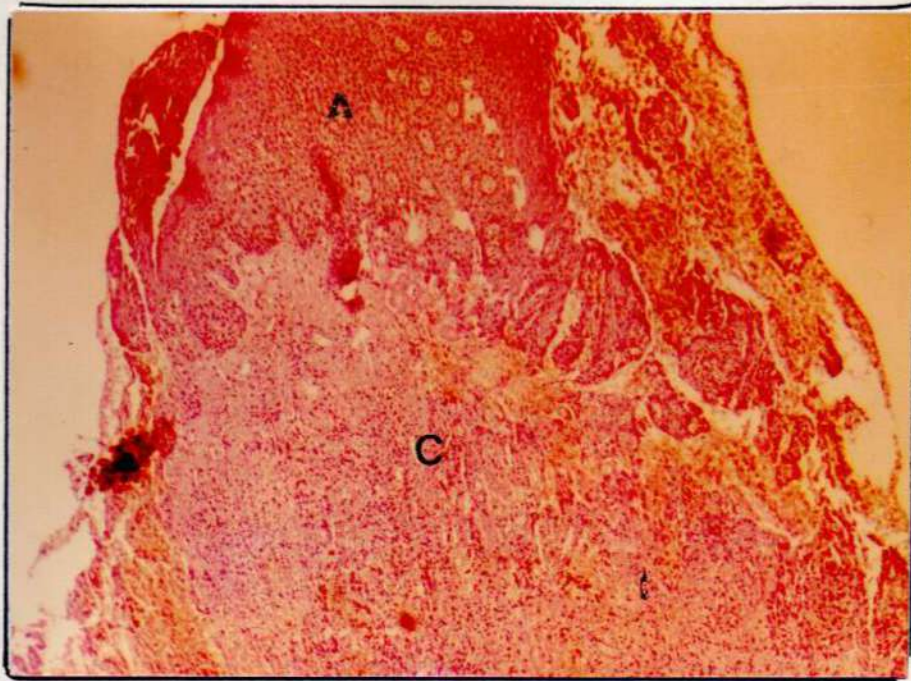


Fig. 38. -

Paciente: S. J. : Microscopía óptica de biopsia de encfa en Síndrome de Sanfilippo M.P.S. III.

Fig.38. - Proceso inflamatorio crónico con hiperplasia epitelial, edema intracelular y rico componente vascular congestivo. No se observan histiocitos con caracteres de células espumosas o cargados de material.

40 X.



Fig. 39.-

Paciente S. J. : Microscopía electrónica de biopsia de encía en Síndrome de Sanfilippo. M.P.S. III

Fig. 39.- Panorámica del corion de mucosa gingival que muestra algunas células de infiltrado inflamatorio (células plasmáticas). En algunas de ellas se observan vacuolas de diferente tamaño. Dentro del intersticio hay dispersos sistemas membranosos originados a partir de la ruptura de dichas vacuolas.

Aumentos originales 2.000 X

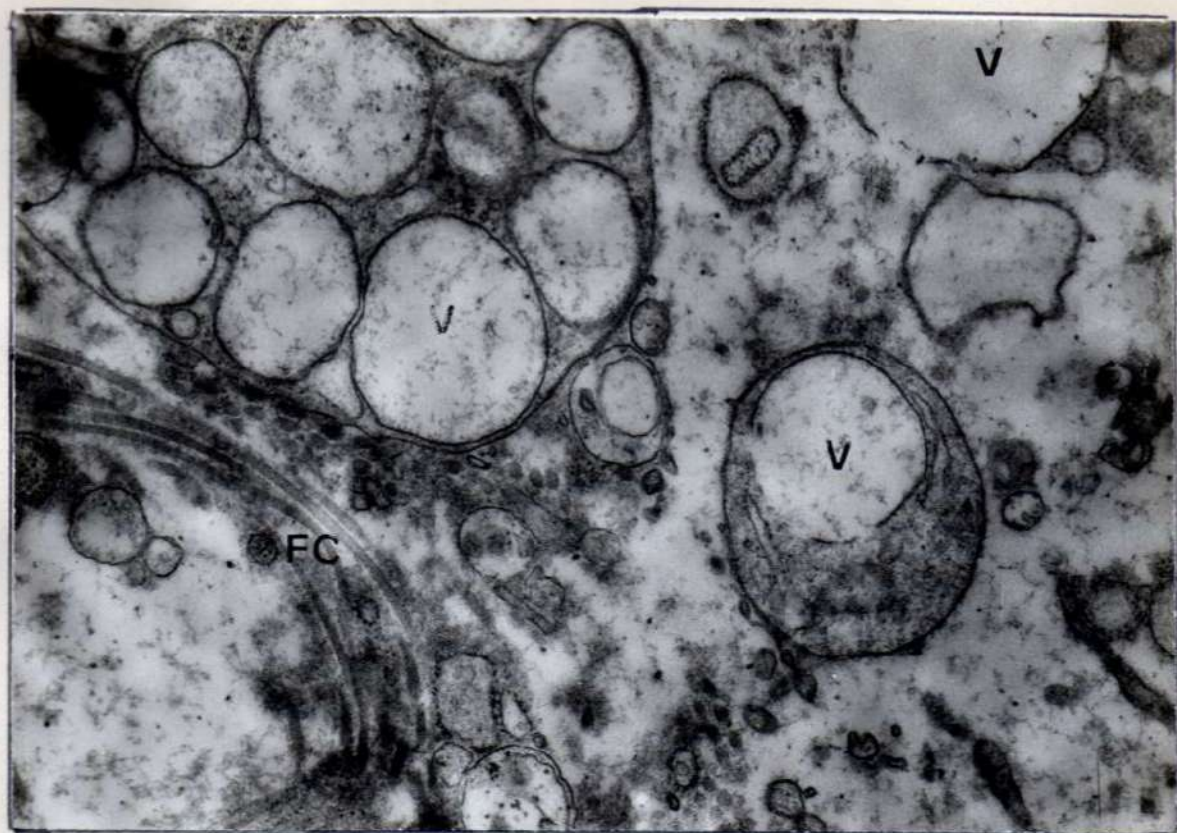


Fig. 40.-

Paciente S. J. : Microscopía electrónica de biopsia de encfa en Síndrome de Sanfilippo. M. P. S. III

Fig. 40.- Intersticio del corion donde se observan porciones de citoplasma distendidas por vacuolas y fragmentos de las mismas, diseminadas en la sustancia intercelular.

Aumentos originales 17.000X

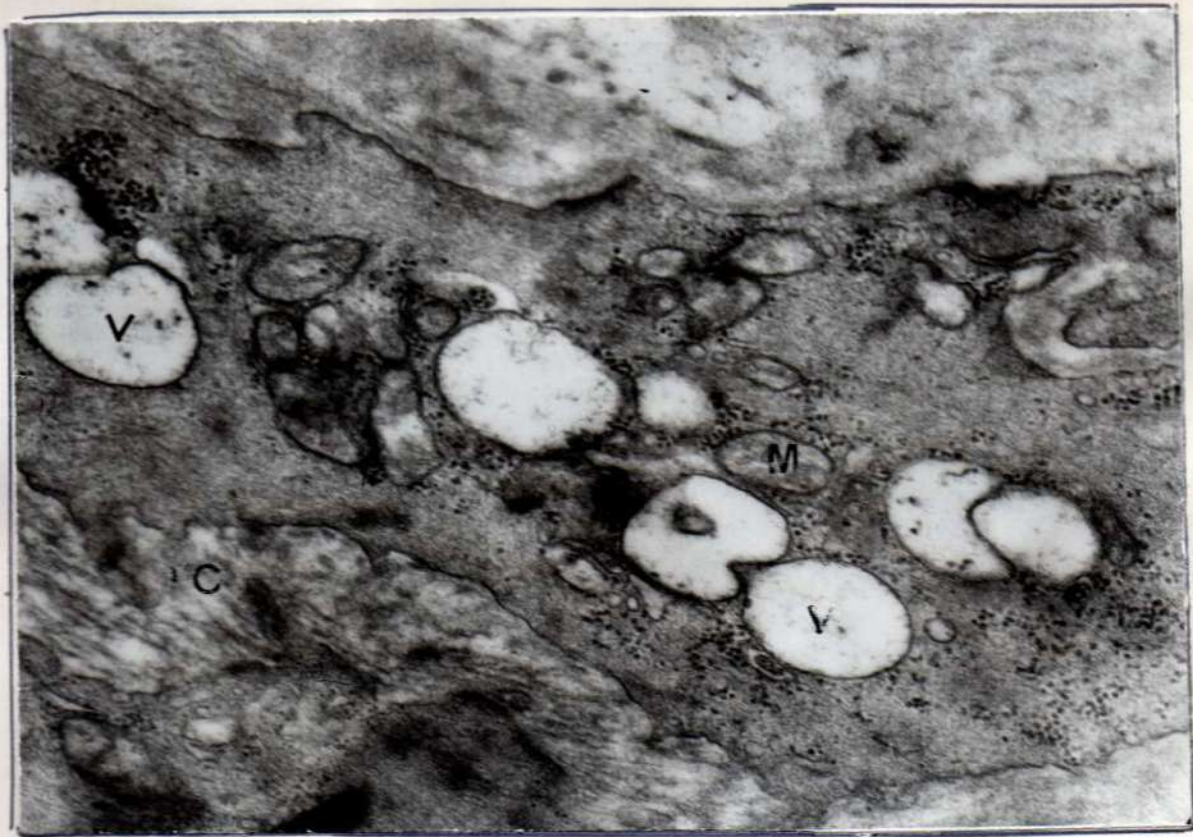


Fig. 41.-

Paciente S. J. : Microscopía electrónica de biopsia de encefalo en Síndrome de Sanfilippo. M. P. S. III

Fig. 41.- Porción de un fibroblasto y corion rodeado de fibras colágenas, que en su interior presentan varias vacuolas.

Aumentos originales 17.000X

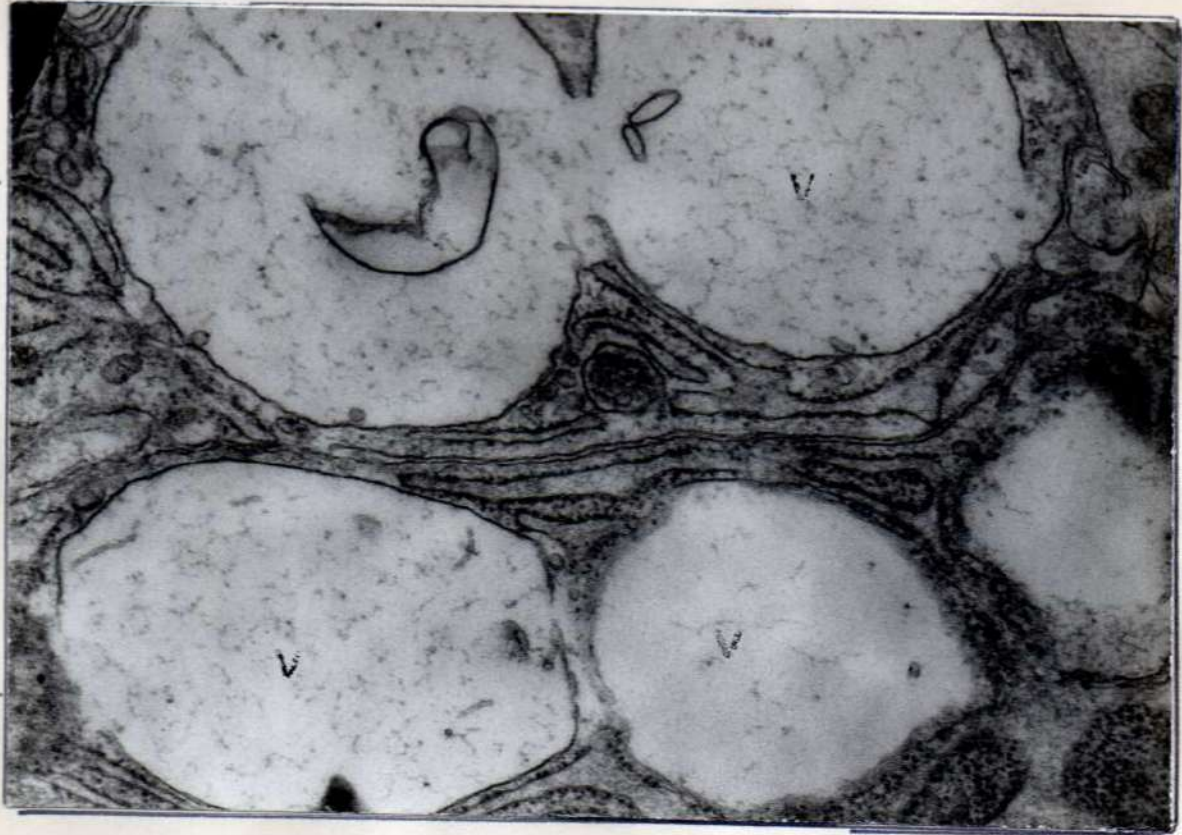


Fig. 42.-

Paciente: S. J. : Microscopía electrónica de biopsia de encfa en Síndrome de Sanfilippo. M. P. S. III

Fig. 42.- Detalle de las vacuolas presentes en un fibroblasto. Están limitadas por una membrana y en su interior se observan algunas membranas enrolladas y un material granular de mediana intensidad.

Aumentos originales 17.000 X

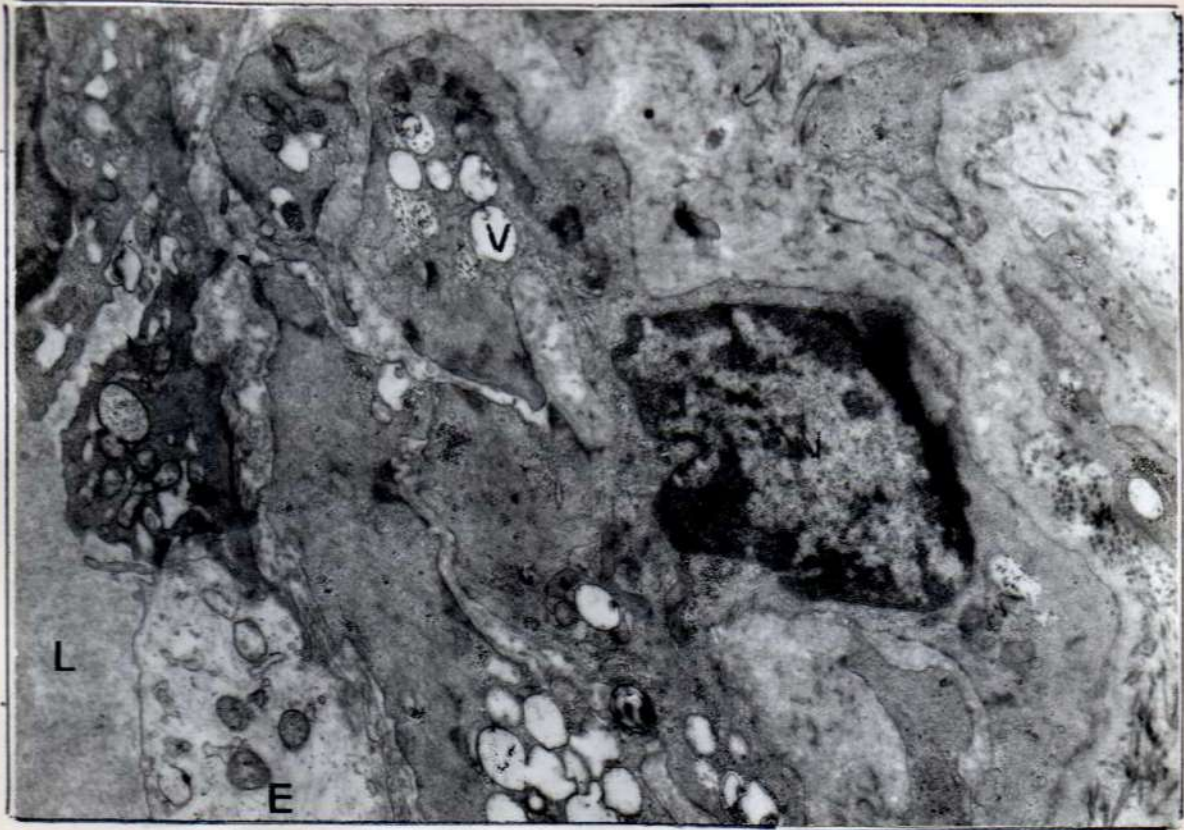


Fig. 43. -

Paciente S. J. : Microscopía electrónica de biopsia de encéfalo en Síndrome de Sanfilippo, M. P. S. III.

Fig.43. - Arteriola que presenta tumefacción de la célula endotelial. En las células musculares hay vacuolas, algunas de ellas confluentes.

Magnificación original 6.000 X.

CASO N° 4. - Pac.: B. H. Mucopolisacaridosis Tipo IV (Síndrome de Morquio).

Antecedentes:

Embarazo y parto normal. Presentación cefálica. Peso al nacimiento 3.600 Kg. Al nacimiento su aspecto era normal, no se alimentaba bien, intolerancia a la leche. Caminó a los 9 meses, dificultad en el habla, mantenida hasta la actualidad. Al 1½ a 2 años comenzó a caminar con dificultad y a deformarse físicamente, con marcado retraso en la talla. Se hizo entonces el diagnóstico de enfermedad de Morquio. Escolaridad primaria hasta 4° grado. Fue operado de ambas piernas. Tenía problemas hepáticos, intolerancia a ciertos alimentos (leche, grasas, banana). Orinaba frecuentemente poca cantidad, no relacionado con ingesta de líquidos. Respiraba semejando un cuadro asmático, crónico y recurrente. Hace dos años le fueron suministradas hormonas para hacerlo crecer, produciendo desarrollo de caracteres sexuales secundarios.

Historia familiar:

El propósito, es el segundo hijo de un matrimonio no consanguíneo. Tiene una hermana de 21 años, sana. El segundo embarazo culmina con hemorragia y pérdida del feto.

Examen físico:

Paciente de sexo masculino, 14 años de edad, talla baja, talla acostado 1.080 m, talla sentado 59 cms.
Cabeza y cráneo grandes, dolicocefalo. Perímetro cefálico 57,50 cms. Facies tosca, frente amplia.
Ojos: alargados y de oblicuidad mongoloide, grandes, pestañas muy arqueadas.
Nariz: puente nasal deprimido. De extremidad inferior ancha con narinas en anteversión. Respíngado. Filtrum: normal, tiene comienzo de bigote.

Orejas: hélix doblado en su $1/3$ superior.

Cuello: muy corto.

Tórax: deformado, corto con saliencia de esternón hacia adelante.

Clavículas muy salientes.

Abdomen: globuloso, hepatoesplenomegalia moderada.

Miembros superiores: gruesos, longitud de acuerdo al tronco, deformidad en codo con dificultad de los movimientos de pronación y supinación.

Miembros inferiores: genu valgum acentuado, rodillas en flexión permanente al estar de pie, hipermovibles, muy flexibles.

Manos: toscas, de aspecto grande, muñecas hiperflexibles.

Metacarpianos cortos. Dedos con ensanchamientos a nivel articular, extremos anchos con uñas anchas.

Pies: deformados, anchos, gruesos, con pliegue en zona media interna, talón prominente. Dedos largos, con predominio de 2° y 3° metacarpiano.

Estudio neurológico:

Inteligencia normal.

Estudio radiográfico:

Carpó: centro de osificación carpianos son pequeños, retraso en el desarrollo. Los extremos distales del radio y cúbito están inclinados el uno hacia el otro, formando la "V". La calcificación de los huesos carpianos corresponde a un niño de igual sexo de 5 años.

Estudio bioquímico:

Excreción urinaria de queratansulfato.

Cavidad bucal:

Labios: superior e inferior gruesos.

Lengua: macroglosia.

Retardo en la erupción de los dientes permanentes. No erup

cionaron el primer molar superior derecho y los segundos molares superiores derecho e izquierdo.

Morfológicamente los elementos dentarios no presentaban anomalías. Estructuralmente estaban afectados de hipoplasia generalizada e hipocalcificación. El esmalte era una capa delgada, translúcida, con fosas y puntos hipoplásicos circunscritos. Los molares tenían cúspides marcadas y sobresalientes. El color de los dientes era blanco-amarillento. Había elementos cariados, premolares superiores e inferiores y los molares superiores e inferiores.

No hemos encontrado elementos extraídos ni obturados, no se detectaron dientes supernumerarios ni anodoncia.

Los tejidos blandos estaban inflamados, sangrantes y congestionados. Bóveda palatina elevada y profunda.

Se detectó hábito de deglución atípica, y respiración bucal. El estudio del perfil, reveló una anomalía en la oclusión, bi protrusión y una contractura manifiesta de los músculos del mentón.



Fig. 44.- a)



b)



c)

Fig. 44.- a), b) y c). Paciente a la edad de 7 años. Compromiso grave y generalizado del sistema esquelético: macrocefalia, tórax en quilla, cifolordoescoliosis, genu valgo.



Fig. 45. a)



b)



Fig. 46. a)



b)

Fig. 45. - a) y b): Cabello grueso y abundante, frente prominente, cejas espesas, raíz de la nariz aplanada, narinas amplias, labios gruesos. Contractura de los músculos del mentón por hábito de deglución atípica. Cuello corto.

Fig. 46. - a) Maxilar superior: paladar profundo y ojival, hipocalcificación e hipoplasia muy severa.
b) Maxilar inferior: idem descripción anterior, además diastemas generalizados, cúspides puntiagudas, macroglosia y protrusión de la misma.



Fig. 47.-



Fig. 48.-

Fig. 47.- Radiografía de mano con retardo en el desarrollo óseo a nivel de carpo. Extremos distales de radio y cúbito ensanchados y deformados, metacarpianos y falanges de los dedos con severa rarefacción ósea.

Fig. 48.- Radiografía de columna vertebral en la que se observa platyspondilia de las vértebras dorsolumbares.

CASO N° 5. - Pac. R. C. Mucopolisacaridosis Tipo VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy).

Antecedentes:

Nacida de embarazo y parto normal. Su maduración psicomotora fue normal en los primeros años de vida, deteriorándose posteriormente. Entre los 5 a 6 años fueron notables las opacidades corneales, como asimismo la mano en garra. Operada de hernia umbilical a los 13 años. Convulsiones a partir de los 16 años de edad.

Historia familiar:

Madre soltera, hija natural de primos hermanos. Hermanidad compuesta por dos hermanas por línea materna sanas.

Examen físico:

Paciente de sexo femenino. Edad 17 años, 3 meses.

Talla baja; nanismo, 1,40 metros.

Color moreno, hipertrichosis en miembros y región dorsal. Cráneo grande, macrocefalia. Facies grotesca. Piel áspera y gruesa.

Cabello grueso, oscuro, abundante y de implantación baja, secos y ondulados.

Ojos: hipertelorismo ocular, opacidades corneales muy marcadas. Agudeza visual disminuida.

Nariz: puente nasal deprimido y narinas amplias.

Cejas: espesas.

Cuello: corto y grueso.

Miembros superiores: limitación a la elevación de los brazos y extensión de codos, mano en garra, dedos engrosados y cortos.

Miembros inferiores: genu valgum.

Columna vertebral: cifosis lumbar.

Resumiendo:

La paciente presentaba una dismorfia severa con retardo generalizado de crecimiento que afectaba tronco y extremidades.

En aparato respiratorio: bronconeumopatías a repetición y en aparato cardiovascular insuficiencia cardíaca por valvulopatía.

Estudio neurológico:

Inteligencia normal. Reflejos profundos normales.

Estudio radiográfico:

Cráneo: disyunción de suturas. Protuberancia occipital muy saliente.

Antebrazo: cúbito y radio acortados, extremos distales enfrentados formando una V, muy deformados con bordes ondulados, cortical adelgazada. Retraso edad ósea.

Manos: metacarpianos muy gruesos.

Costillas: espatuladas con disminución de los espacios intercostales.

Estudio bioquímico:

Excreción urinaria aumentada de dermatán o condroitín sulfato B.

Cavidad bucal:

Labios superior e inferior gruesos.

Lengua hiperplásica, macroglosia.

Erupción dentaria de los elementos permanentes retardada, evidenciada en la falta de los segundos molares superiores, primeros y segundos molares inferiores.

Morfológicamente, los elementos dentarios fueron normales, aunque dispuestos en forma anormalmente espaciada en ambas arcadas. La encía hipertrófica y fibrosa los cubría en su tercio gingival.

No se detectó hipoplasia ni hipocalcificación.

No hubo elementos cariados, extraídos ni obturados. Los tejidos blandos de la cavidad bucal estuvieron edematizados y de una coloración anormalmente rojiza.

Oclusión: alterada, produciendo el efecto de una falsa pro-
genie, debido a la interposición lingual y deglución atípica.

Higiene bucal, deficiente.

La radiografía de perfil reveló que la altura de la mandíbula era menor, con varias piezas dentarias que aun no habían hecho su erupción, y algunos molares desplazados hacia el borde inferior de la mandíbula.

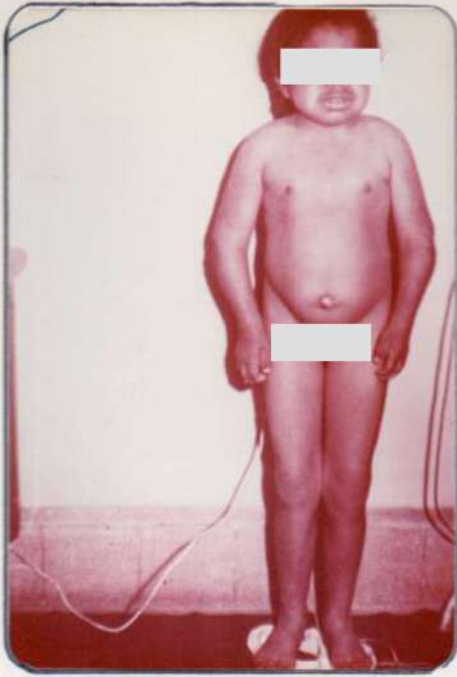


Fig. 49.- a)



b)



Fig. 50.-



Fig. 51.-

Fig. 49.- a) y b) Aspecto general de la paciente a los 7 años de edad. Rasgos faciales grotescos, nanismo, semiflexión de rodillas.

Fig. 50.- Hirsutismo, cuello corto y manos en garras.

Fig. 51.- Cejas densas, hipertelorismo ocular, opacidades corneales muy marcadas. Raíz de la nariz deprimida, narinas amplias.



Fig. 52.-



Fig. 53.-



Fig. 54.-

Fig. 52.- Paciente a los 17 años. Talla 1,40 m. Comparación con un niño de 10 años de edad.

Fig. 53.- Rigidez articular y mano en garra.

Fig. 54.- Retardo en edad ósea, extremos distales de cúbito y radio ensanchados y deformados, adoptando una configuración de "V" en su confrontación. Metacarpianos cortos y anchos.



Fig. 55.-



Fig. 56.-

Fig. 55.- Aspecto intraoral, arcadas amplias, diastemas interdentarios.

Fig. 56.- Lengua hipertrófica e infiltrada, encías fibrosas e hiperplásicas cubriendo en parte las superficies dentarias.



Fig. 57.-

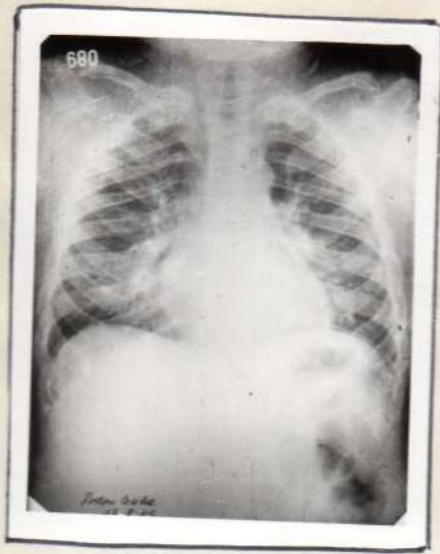


Fig. 58.-



Fig. 59.-

Fig. 57.- Protuberancia frontal y occipital.

Fig. 58.- Costillas espatuladas y disminución de los espacios intercostales.

Fig. 59.- Cifosis dorsal y lordosis lumbar.



Fig. 60.-

Paciente R. C. : Microscopía óptica de biopsia de encía de Maroteaux-Lamy. M. P. S. VI.

Fig. 60.- Trozo de mucosa bucal con epitelio hiperplásico y acantósico. El conectivo colágeno ricamente vascularizado con fibroblastos de núcleo bizarro, algunas células sin límites definidos, no muy claras en la imagen histológica que quizás podrían interpretarse como histiocitos o fibroblastos con alguna sustancia incorporada. (No parece tratarse de capilares).

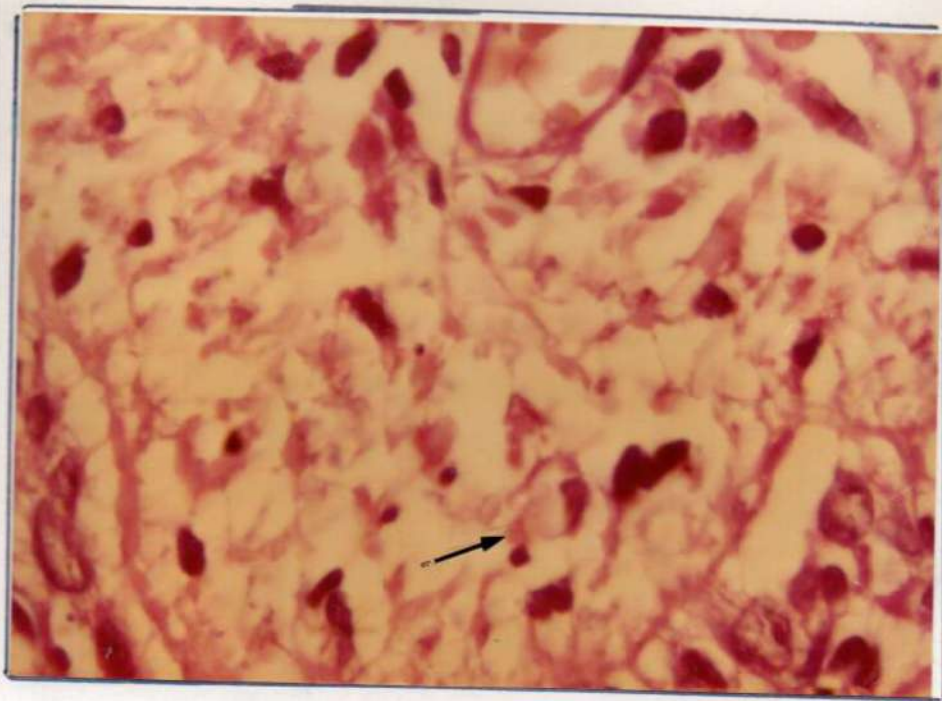


Fig. 61.-

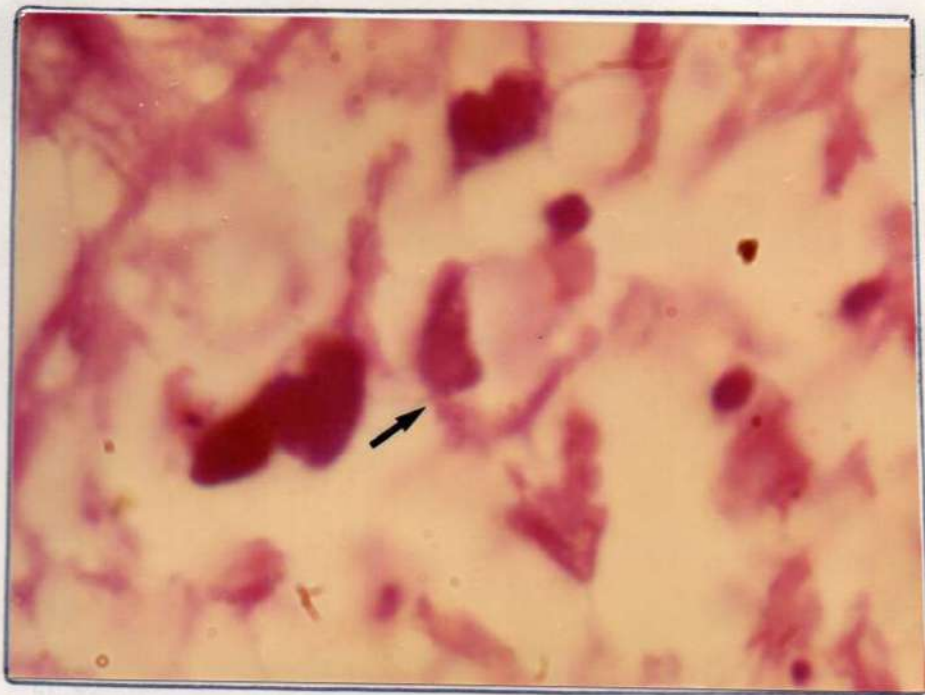


Fig. 62

Fig. 61.- Histiocitos 100 X.

Fig. 62.- Histiocitos. Detalle a mayor aumento de la figura anterior.

1000 X

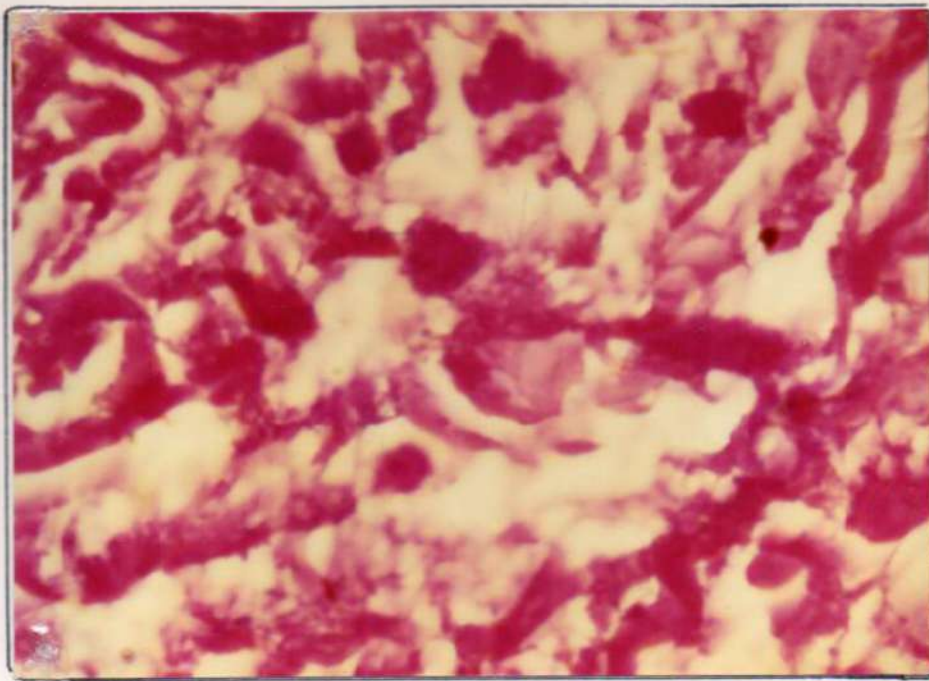


Fig. 63.-

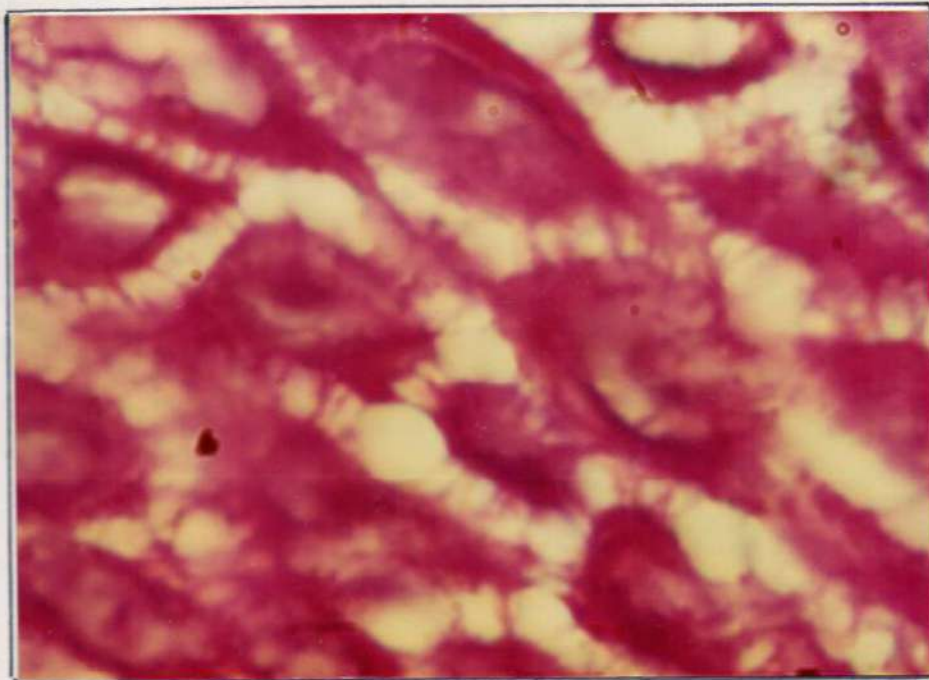


Fig. 64.-

Paciente: R. C. : Microscopía óptica de biopsia de encefalo en Síndrome de Maroteaux-Lamy. M. P. S. VI.

El epitelio rico en glucógeno y el conectivo extraordinariamente vascularizado no permite discernir en nuestro preparado la evidencia clara de histiocitos con forma de células espumosas, no obstante lo cual se aprecian ciertas estructuras histológicas muy difusas y por lo tanto no muy claras, que podrían ser células macrofágicas.

Fig. 63.- PAS Inmersión. 1000 X ().

Fig. 64.- PAS Inmersión. 1000 X



Fig. 65.-

Paciente R. C. : Microscopía electrónica de biopsia de encía en Síndrome de Maroteau-Lamy. M. P. S. VI

Fig. 65.- Panorámica de epitelio gingival con separación de los espacios intercelulares, que dan imágenes de tipo vacuolares, dentro del mismo, hay material homogéneo.

Magnificación original 2.400 X

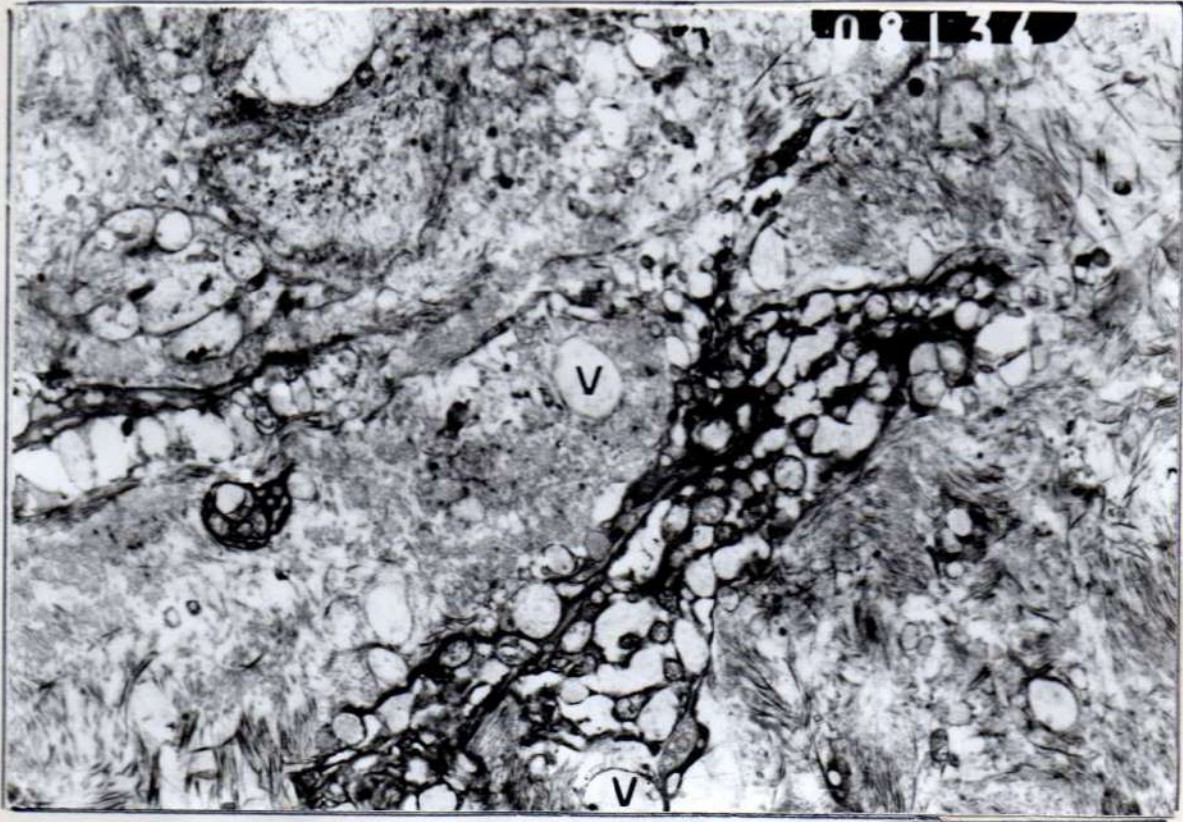


Fig. 66.-

Paciente R. C. : Microscopía electrónica de biopsia de encía en Síndrome de Maroteaux-Lamy. M. P. S. VI

Fig, 66.- Corion de mucosa gingival donde se observan fibroblastos rodeados por fibras colágenas y material intercelular. El fibroblasto está distendido por numerosas vacuolas.

Magnificación original 4.000X

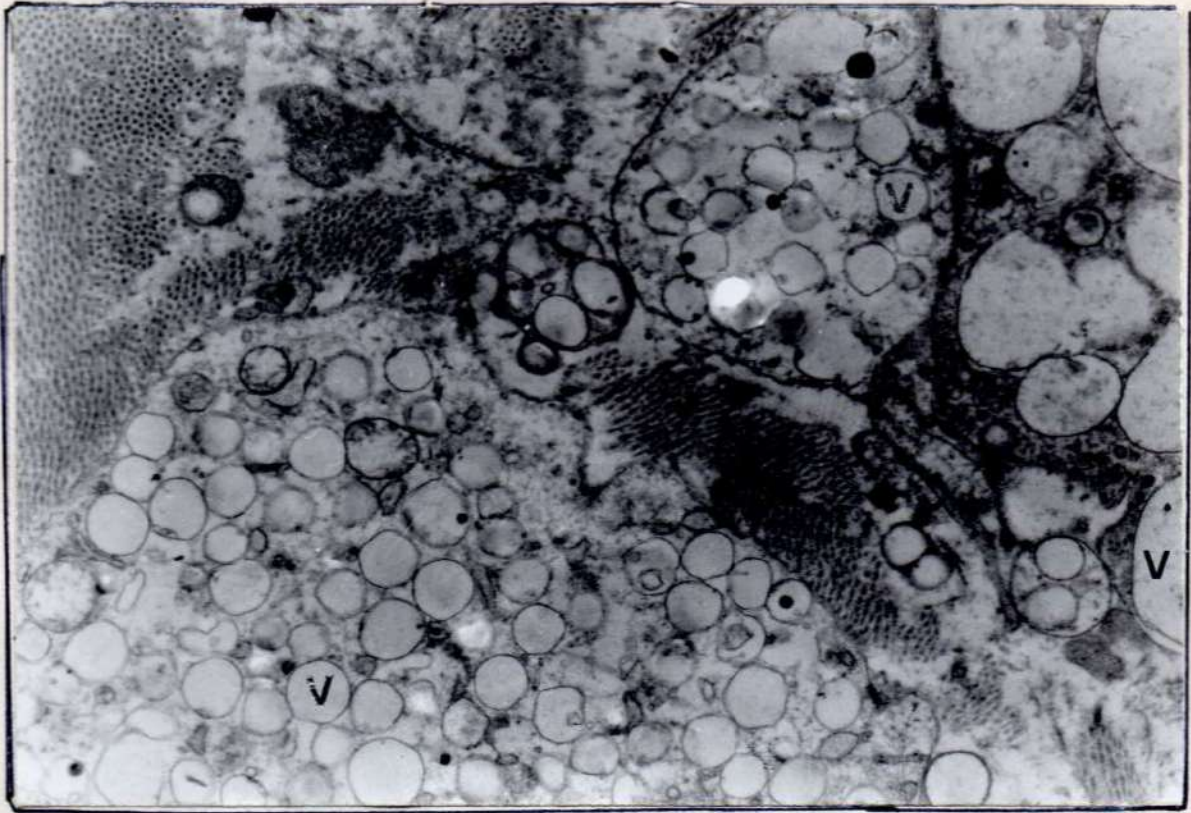


Fig. 67.-

Paciente: R. C. : Microscopía electrónica de biopsia de encía en Síndrome de Maroteaux-Lamy. M. P. S. VI.

Fig.67.- Dentro del corion de la mucosa gingival se encuentran células distendidas por numerosas vacuolas de diferente tamaño que reemplazan gran parte de los orgánoides citoplasmáticos. Entre ellas hay fibras colágenas.

Magnificación original 6.000 X.

CASOS N° 6, N° 7 y N° 8. - Pac. C.M.; L.I.L.; G.E. Gangliosidosis
GM2 - Tipo 2 (Enfermedad de Sandhoff).

La Tabla 5 resume los principales hallazgos clínicos, bioquímicos, histopatológicos y estomatognáticos de los tres pacientes afectados por la Enfermedad de Sandhoff. Ello fue posible por la reproducción invariable de estas distintas expresiones de un paciente a otro.

El cuadro clínico se caracterizaba por un profundo deterioro neurológico que se fue acentuando progresivamente hacia el primer año de vida con pérdida total de las adquisiciones previas, llegando a ceguera, incontinencia total y posición de batracio, con gran hipotonía axial e hiperrflexia profunda muy marcada. Los pacientes presentaban frecuentemente convulsiones, la macrocefalia pudo o no estar presente. Todos los casos mostraban mancha rojo cereza en la mácula, rodeada de un halo gris. Por una pseudo hiperacusia había respuesta extensora de los miembros superiores e inferiores a los ruidos. - No se observaron alteraciones óseas, clínicas ni radiológicas.

Los hallazgos bucales fueron constantes: rebordes alveolares muy engrosados, de aparición precoz, marcado retardo en la erupción dentaria y la presencia de hipoplasia y/o hipocalcificación.

TABLA 5. - PRINCIPALES CARACTERISTICAS CLINICAS Y ESTOMATOGNATICAS DE PACIENTES CON GANGLIOSIDOSIS G M 2. TIPO 2. *

Paciente	Caso 6 - (C.M.)	Caso 7 - (L.L.)	Caso 8 - (G.E.)
Nº de hijos afectados / Total	1/1	2/2	1/1
Sexo	F	F	M
Origen étnico	C	C	C
Edad de comienzo clínico en meses	5	5	5
Deterioro psicomotor	+	+	+
Convulsiones	+	+	+
Respuesta extensa a ruidos	+	+	+
Hipotonía axial	+	+	+
Hipertonía de miembros	+	+	+
Hiperreflexia profunda	+	+	+
Mancha rojo cereza	+	+	+
Facies inexpresiva	+	+	+
Macrocefalia	+	0	+
Hepato-Esplenomegalia	0	0	0
E. E. G. anormal	+	+	+
Labios gruesos	+	0	+
Erupción retardada	+	+	+
Reborde alveolar engrosado	+	+	+
Diastemas	+	0	0
Hipoplasia y/o Hipocalcificación	+	0	+
Pigmentación exógena	0	0	+
Frenillo hipertrófico	+	+	0
Diagnóstico	Enzimático	+	+
	Clínico Genético	+	+
	Estomatognático	+	+
	Histopatológico	+	+
	co: Óptica	+	+
	Ultraestructural	+	+

Nota: C: Criollo - +: Presente; 0: Ausente

*) Adaptación y reproducción permitida del Centro de Estudio de las Metabolopatías Congénitas (Córdoba).



Pac. C.M.



Pac. L.I.L.



Pac. G.E.

Fig.68 .- Aspecto general: Gran hipotonfa. Desconexión. Posición de ba-
tracio.



Pac. C.M.



Pac. L.I.L.



Pac. G.E.

Fig.69 .- Facies sin dismorfias. Distinto grado de compromiso neurológico. Obsérvense las pestañas muy alargadas y arqueadas en el Caso I, rasgo éste último frecuente en las patologías lisosomales.



Pac. C.M.

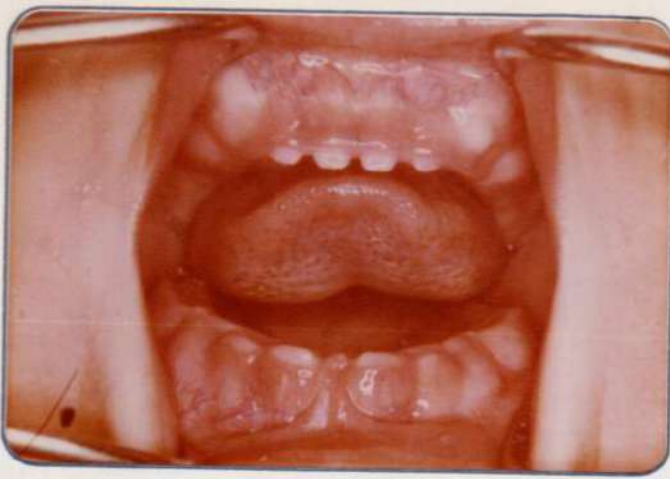


Pac. L.I.L.



Pac. G.E.

Fig. 70. -- En boca se observa a través de la encía el marcado relieve que producen los elementos dentarios no erupcionados, síntoma que se repite en los tres casos.



Pac. C.M.

Fig. 71.- (Pac. :C.M. ;L.I.L. y G.E.). Rebordes alveolares muy engrosados, en da hiperplásica y fibrosa. Elementos dentarios hipoplásicos y ca rries en varios de ellos. Nótese la presencia de diastemas.

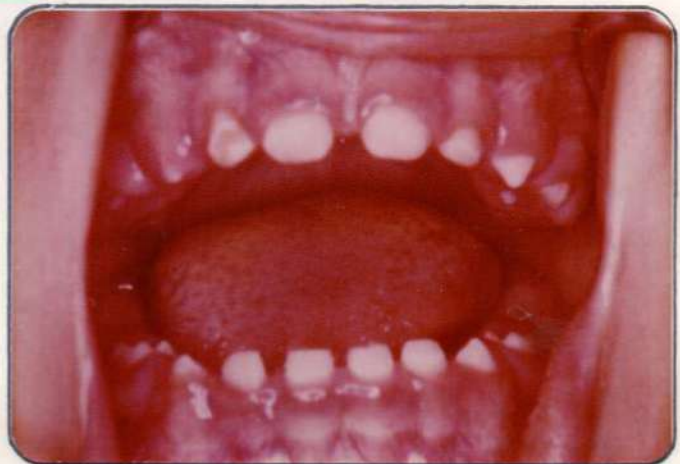


Pac. L.I.L.



Pac. G.E.

Fig. 72.- (Pac. C.M.) Caso I. Control a los 2 años, 4 meses de edad. Retardo en la erupción, acentuación de dia stemas, hipoplasia.



Pac. C.M.



Fig. 73.-

Paciente: C.M. : Microscopía óptica de biopsia de encía en Gangliosidosis GM 2 Tipo 2. - Enfermedad de Sandhoff.

Fig. 73.- Características normales de mucosa bucal, aun cuando el material es insuficiente. No se observan en el corion histiocitos cargados con material fagocitado, pero sí algunos fibroblastos con núcleo bizarro y protoplasma dilatado.

40X



Fig. 74.-

Paciente: C.M. : Microscopía electrónica de biopsia de encfa en Gangliosidosis GM 2 Tipo 2. Enfermedad de Sandhoff.

Fig. 74 .- Endotelio de un capilar del cori6n que muestra inclusiones con im6genes laminares, algunas paralelas, otras semiarrolladas, y otras conc6ntricas. C6lulas endoteliales con varios cuerpos de inclusi6n.

Magnificaci6n original 12.000 X



Fig. 75.-

Paciente: C.M. : Microscopía electrónica de biopsia de encefalo en Gangliosidosis GM 2 Tipo 2. Enfermedad de Sandhoff.

Fig.75.- Pericito totalmente cargado con cuerpos de inclusión conteniendo imágenes lamelares.

Magnificación original 17.000 X



Fig. 76.-

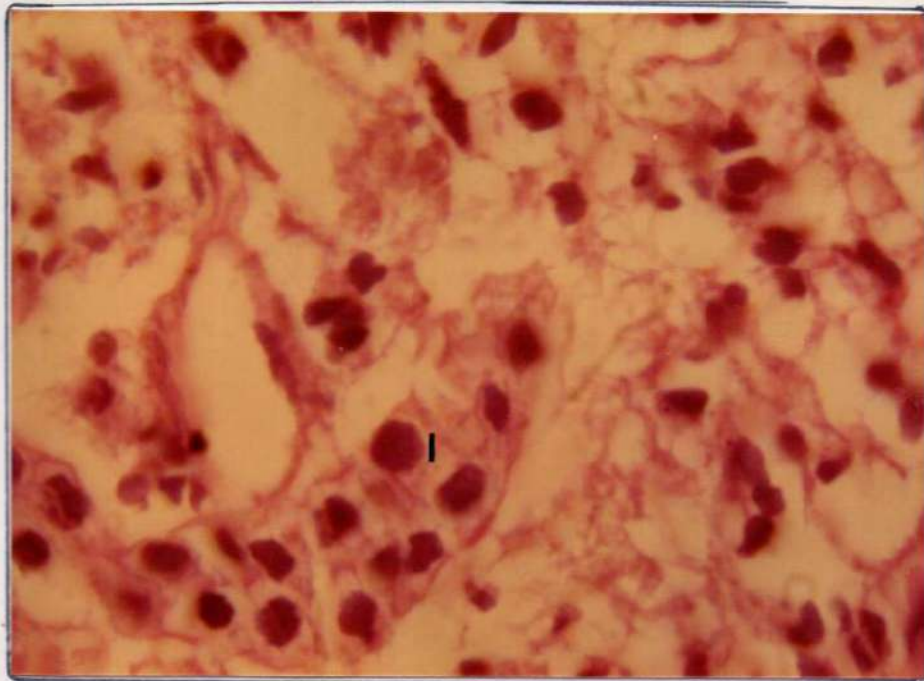


Fig. 77.-

Paciente: L.I.L. : Microscopía óptica de biopsia de encía en Gangliosidosis GM 2 Tipo 2. Enfermedad de Sandhoff.

Trozo de mucosa bucal con epitelio normal y tejido conjuntivo colágeno con proceso inflamatorio crónico.

Fig. 76.- 40X

Fig. 77.- Inmersión 1000X

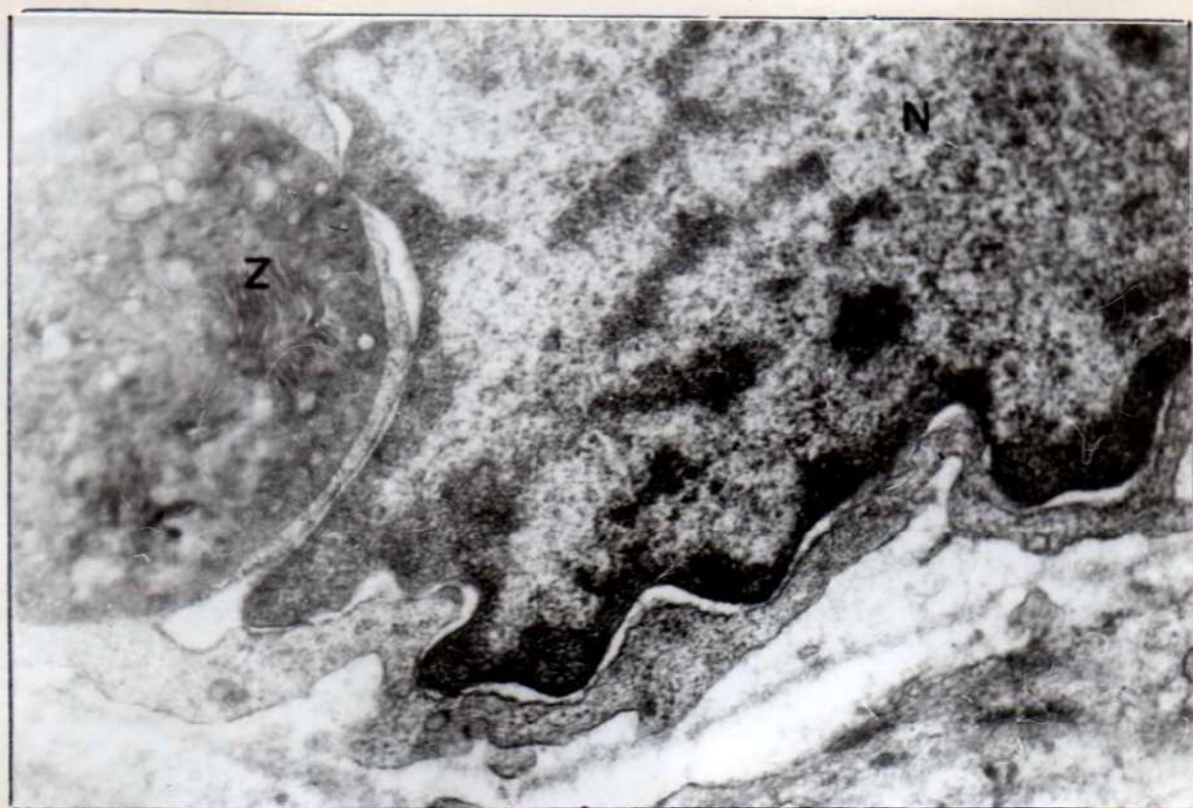
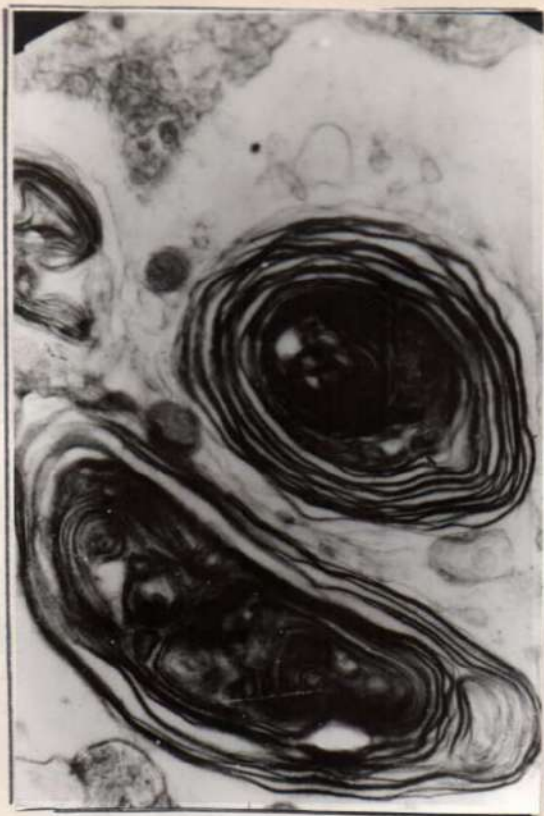


Fig. 78.-

Paciente: LI. L. : Microscopía electrónica de biopsia de encefalo en Gangliosidosis GM 2 Tipo 2. Enfermedad de Sandhoff.

Fig. 78.- Gran cuerpo de inclusión en el citoplasma con imágenes laminares tipo cuerpo de zebra y otros concéntricos. El resto del material está constituido por vesículas y material homogéneo.

Magnificación original 7.000 X.



Necropsia cerebral
 en paciente con En-
 fermedad de Sand-
 hoff. (Reproduc-
 ción permitida del
 Ce. Me. Co.).

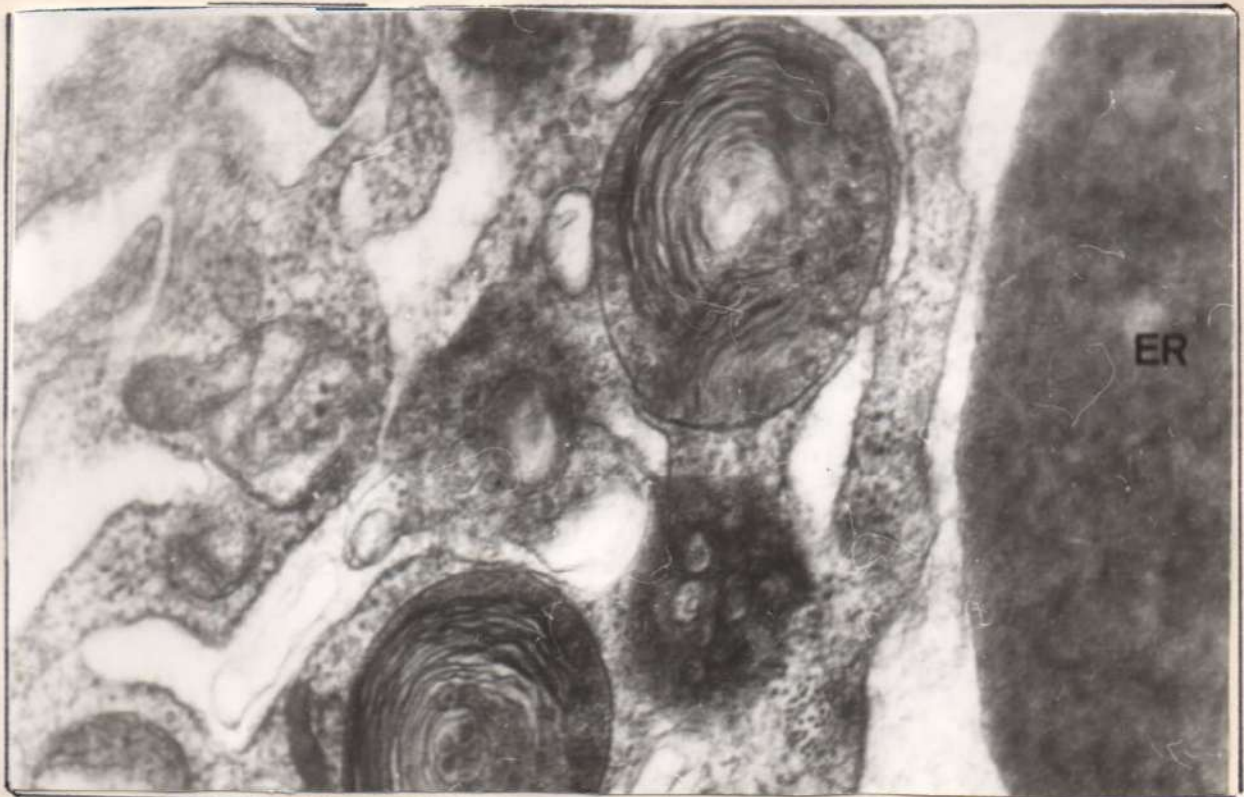


Fig. 79.-

Paciente: LI. L. : Microscopía electrónica de biopsia de encefalo en Gangliosidosis GM 2 Tipo 2. Enfermedad de Sandhoff.

Fig. 79.- Endotelio de un capilar con un eritrocito. En sus proximidades los cuerpos de inclusión muestran imágenes digitiformes.

Magnificación original 30.000 X



Fig. 80. -



Fig. 81. -

Paciente: G. E. : Microscopía óptica de biopsia de encía en Gangliosidosis
Gm 2 Tipo 2. Enfermedad de Sandhoff.

Trozo de encía cuyo epitelio se presenta moderadamente hiperplásico (A)
con edema intracelular y el tejido conjuntivo (C) sin fenómenos inflamato-
rios pero con algunos fibroblastos de núcleo bizarro y destacados, no ob-
servándose células espumosas ni histiocitos (E) cargados con material.

Fig. 80. - Mucosa bucal 40X

Fig. 81. - Histiocitos inmersión 1000 X



Fig. 82.-

Paciente: G. E. : Microscopía electrónica de biopsia de encía en Gangliosídosis GM 2 Tipo 2. Enfermedad de Sandhoff.

Fig. 82.- Panorámica de epitelio gingival con marcada separación y ruptura de las uniones intercelulares. En el espacio intercelular hay material finamente granular y algunos cuerpos de inclusión con imágenes lamelares.

Magnificación original 1.700 X

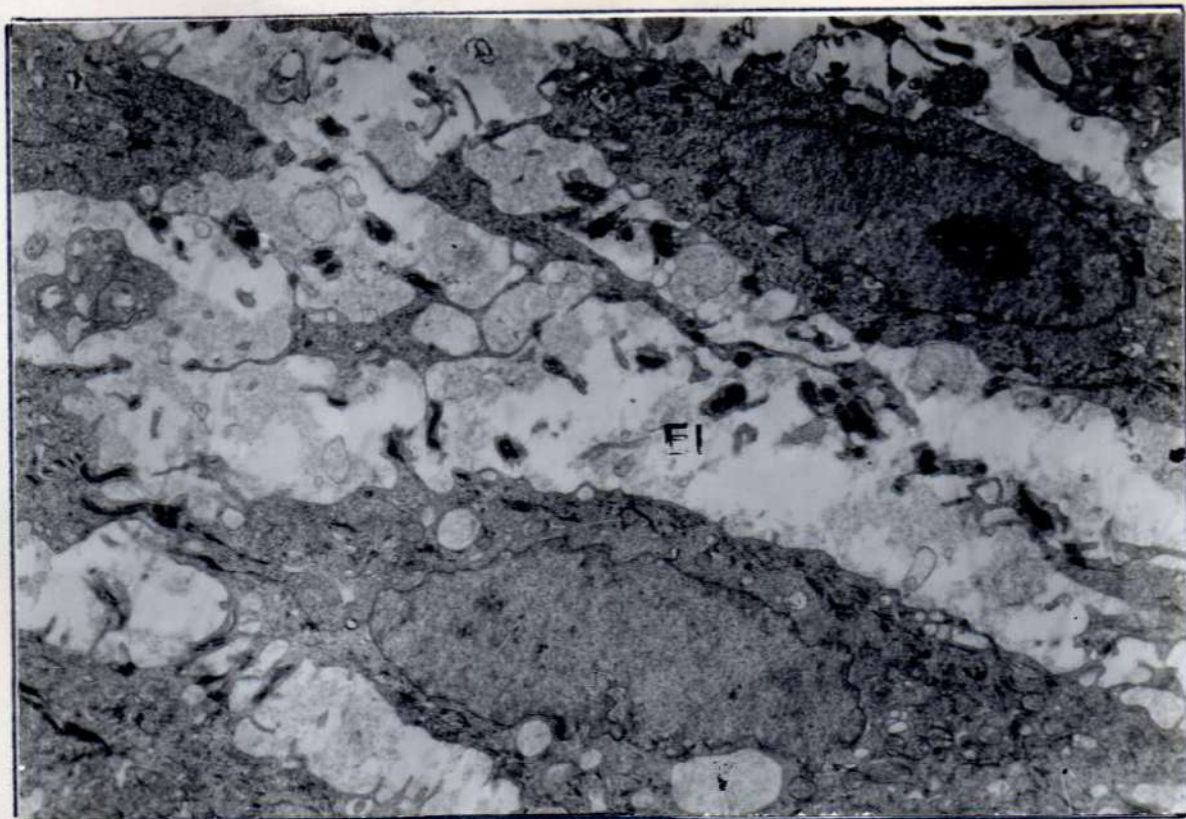


Fig. 83.-

Paciente: G. E. : Microscopía electrónica de biopsia de encefalo en Gangliosis GM 2 Tipo 2. Enfermedad de Sandhoff.

Fig.83.- Detalle de la fotografía anterior donde se pueden observar, el material intercelular y algunas pequeñas vacuolas dentro de las células epiteliales.

Magnificación original 3.000 X



Fig. 84.-

Paciente: G. E. : Microscopía electrónica de biopsia de encfa en Gangliosidosis GM 2 Tipo 2. Enfermedad de Sandhoff.

Fig.84 .- Detalle de una célula epitelial que presenta una pseudo inclusión nuclear y algunos cuerpos que tienden a formar imágenes lamelares.

Magnificación original 7.000 X

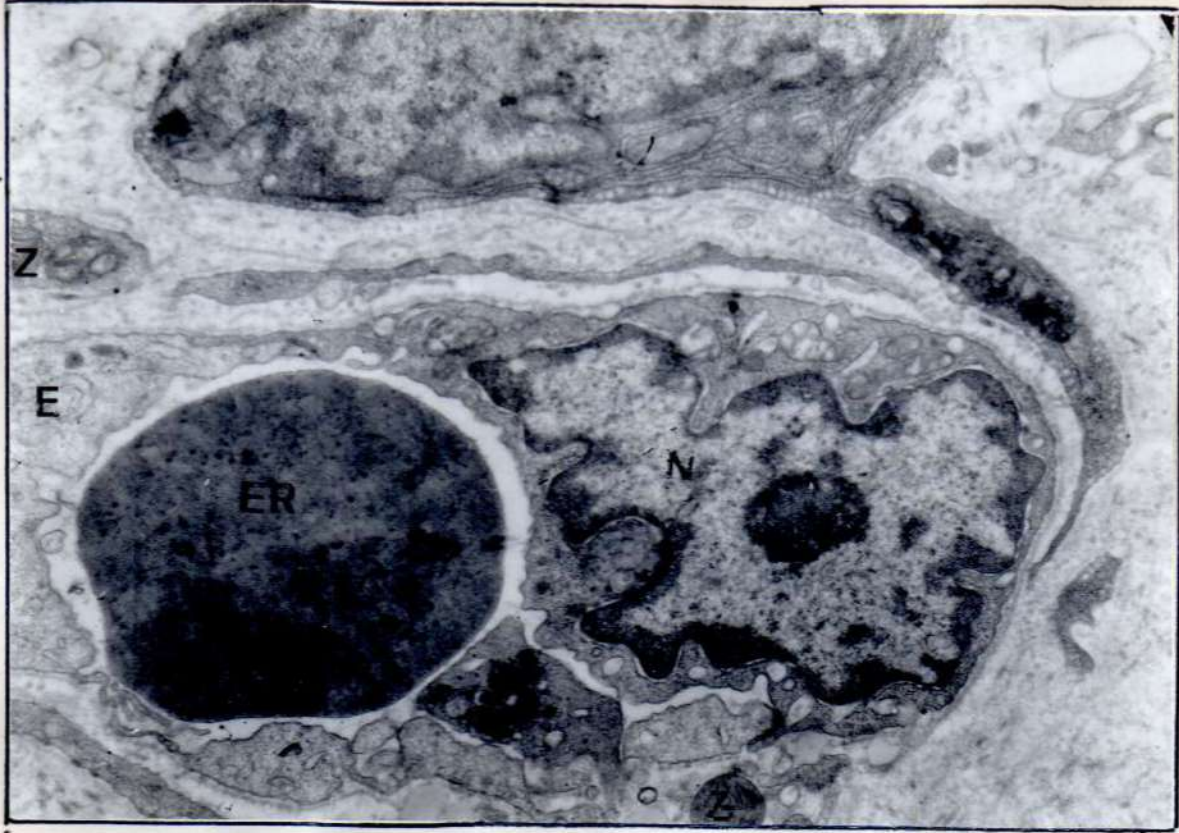


Fig. 85.-

Paciente: G. E. : Microscopía electrónica de biopsia de encía en Gangliosidosis GM 2 Tipo 2. Enfermedad de Sandhoff.

Fig. 85 .- Capilar del corion de mucosa gingival con un eritrocito en su luz que en los pericitos muestran cuerpos de zebra e imágenes lamelares.

Magnificación original 3.500 X

CASO N° 9.- Pac. T.L. Lipidosis Glucosil-Ceramida (Enfermedad de Gaucher).

Antecedentes:

Embarazo y parto normal. Desarrollo pondo estatural normal hasta los 2 años en que comenzaron a notar prominencia del abdomen. A los 6 años se efectuó biopsia de hígado encontrándose lesión en parénquima hepático y presencia de las células típicas de Gaucher.

Historia familiar:

Padres no consanguíneos. Madre de ascendencia española, abuelos paternos de origen criollo. Hermandad compuesta por tres hermanas aparentemente sanas.

Examen físico:

Propósito de sexo femenino. Edad 10 años. Talla 1,22 m; disminuida para la edad cronológica (T.N.: 1,41 m).

Hepatoesplenomegalia.

Examen oftalmológico: estrabismo convergente latente. Limitación de la mirada hacia arriba, conjuntiva de aspecto normal. Fondo de ojos: normal con reflejos maculares normales. Ligero astigmatismo hipermetrópico.

Estudio neurológico:

Inteligencia normal.

Estudio radiográfico:

No presentaba alteraciones esqueléticas.

Estudio bioquímico:

Defecto enzimático: glucosil-ceramida β -glucosidasa. Fosfatasa ácida elevada en suero.

Cavidad bucal:

Labios normales, no efectuaban el cierre de la boca.

Hábito de deglución atípica.

Arcadas dentarias amplias, permitan la ubicación correcta de elementos permanentes.

Paladar profundo y angosto (ojival).

Erupción: normal.

Caries en molares permanentes. Elementos obturados con recidiva de caries.

Oclusión: mordida abierta anterior por interposición lingual.

Tejidos blandos de coloración normal.

Encía: papilar y marginal con hiperplasia.

Higiene bucal: deficiente por falta de estimulación mecánica de los tejidos periodontales.



Fig. 86.- Aspecto general del paciente a los 8 años. Talla disminuida.



b)

Fig. 87.-a)

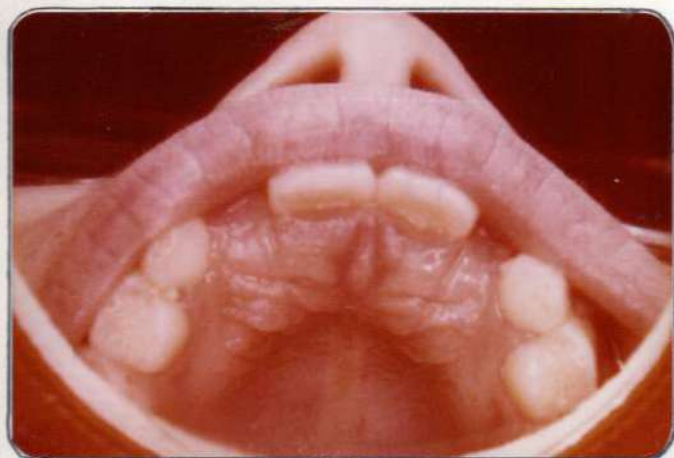
Fig. 87.- a) Protrusión de abdomen por la hepatoesplenomegalia. b) Radiografía normal de columna vertebral útil para observación del contorno de la hepatoesplenomegalia, que rechaza hacia abajo el intestino con contenido de sustancia de contraste.



Fig. 88.- a)



b)



c)

Fig. 88.- a) Aspecto buco-facial.

b) Mordida abierta anterior, encía hiperplásica con inflamación en encía marginal y papilar.

c) Paladar profundo. Frenillo labial superior hiperplásico.



Fig. 89.-

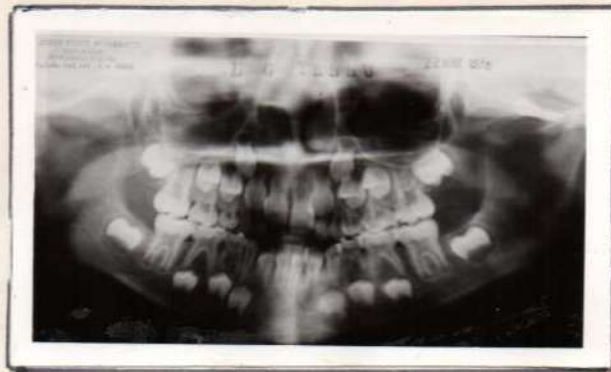


Fig. 90.-

Fig. 89.- Empuje lingual, hábito de deglución atípica, protrusión de incisivos superiores.

Fig. 90.- Ortodontomografía. Secuencia eruptiva normal.

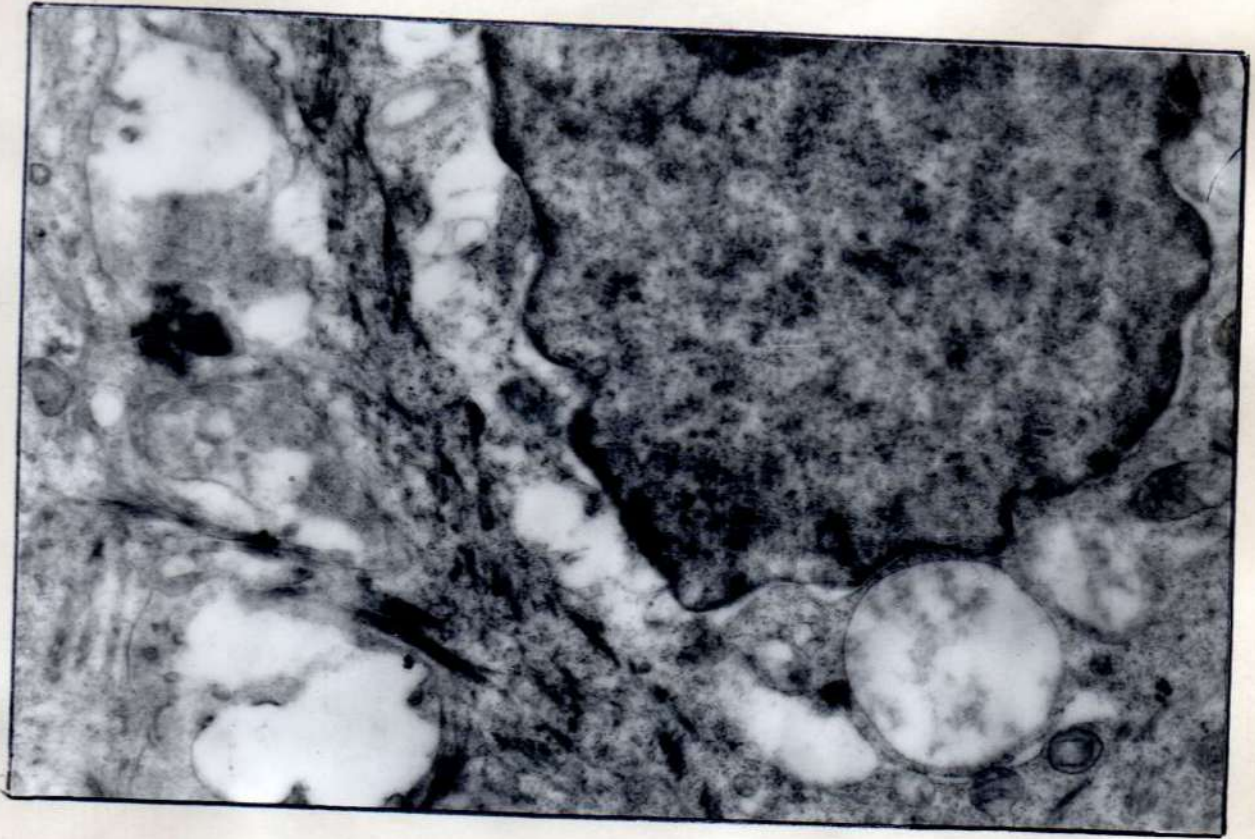


Fig. 91.-

Paciente: T.L. : Microscopía electrónica de biopsia de encéfalo en Enfermedad de Gaucher.

Fig. 91.- Célula epitelial con vacuolización perinuclear y separación de desmosomas.

Magnificación original 7.000 X



Fig. 92.-

Paciente: T.L.: Microscopía electrónica de biopsia de encéfalo en Enfermedad de Gaucher.

Fig. 92.- Zona de epitelio con alteraciones de la célula y amplia separación de los espacios intercelulares.

Magnificación original 3.000 X

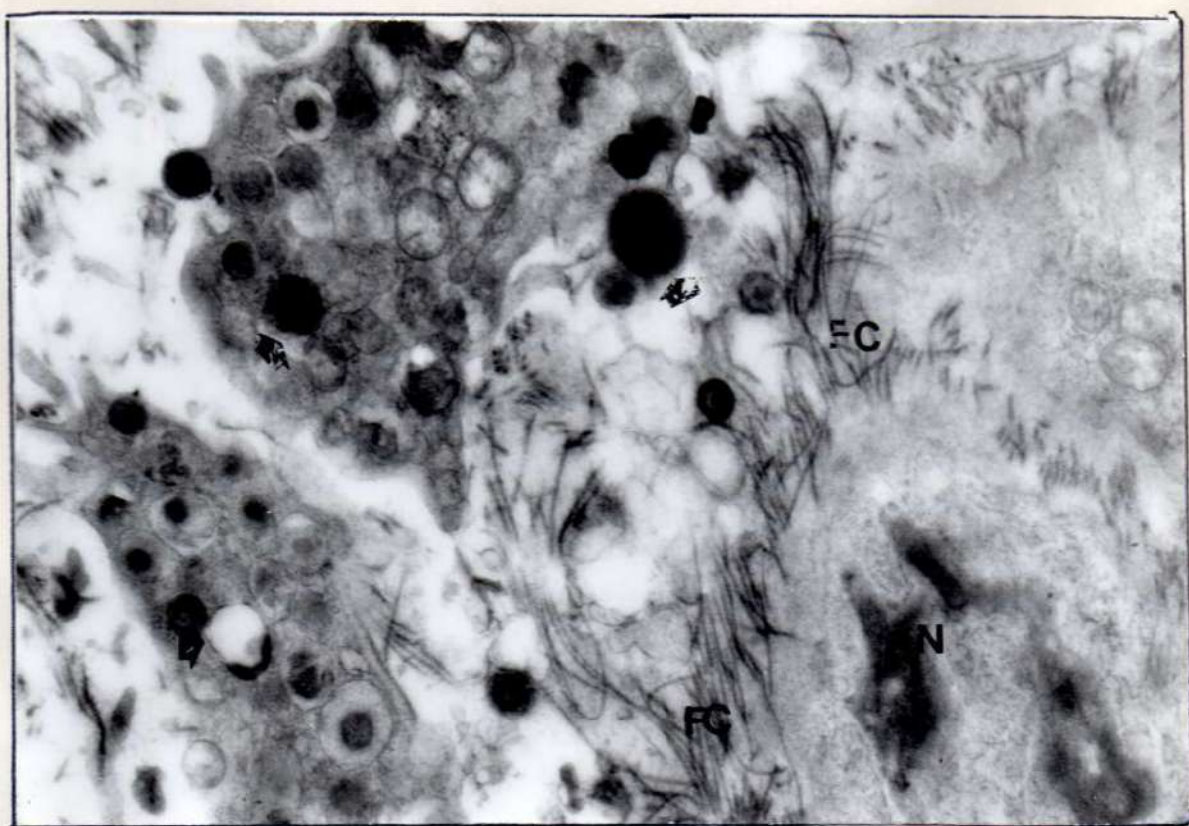


Fig. 93.-

Paciente: T.L.: Microscopía electrónica de biopsia de encfa en Enferme-
dad de Gaucher.

Fig. 93.- Células del conectivo con pequeñas inclusiones de contenido
probablemente lípidico. (→)

Magnificación original 12.000 X.

CASO N° 10.- Pac. H. A. Diagnóstico: Lipofuscinosis Neuronalceroida.

Antecedentes:

Embarazo y parto normales. Durante el primer mes de vida se notaron los movimientos oculares anormales, a los quince días tenía sacudidas mioclónicas y a los dos meses la primera convulsión tónico clónica generalizada. Sostuvo la cabeza a los tres meses, nunca se sentó.

Historia familiar:

El propósito, es hijo de un matrimonio consanguíneo (primos), nacido del 10° embarazo. Tres hermanos sanos, de 20, 13 y 9 años, y cuatro hermanos fallecidos, el mayor de 7 años de cáncer intestinal, una hermana al nacer y dos hermanos afectados de igual patología que el probando, que fallecieron a los 4 años y 11 meses, respectivamente. Los embarazos 8° y 9° terminaron en aborto, uno de ellos gemelar.

Examen físico:

Paciente de sexo masculino, edad: 2 años 4 meses. Talla 92 cm. Perímetro craneal 50 cm. Niño eutrófico, sin distomorfias marcadas. No sostenía la cabeza ni se sentaba, hipotonía generalizada, yacía en posición de batracio. La visión parecía muy disminuida, no seguía los objetos con la mirada, pero cerraba los ojos cuando se le aproximaba demasiado un objeto. Los estímulos sonoros intensos le provocaban respuesta extensora, la voz suave le desencadenaba sensación agradable pues sonreía cuando se lo hablaba. La piel era suave y el celular subcutáneo muy aumentado de espesor. Las manos llenas con dedos afilados distalmente. Lenguaje: dos o tres palabras aisladas sin contenido. No presentaba visceromegalia. Examen cardiovascular normal.

Estudio neurológico:

Profundo deterioro psicomotor.

Hiperreflexia profunda. Clonus, Babinsky.

Marcada hipotonía. Convulsiones de tipo mioclónico frecuentes.

Estudio radiográfico:

Las radiografías de cráneo, tórax, antebrazos, muñecas, manos y columna dorso lumbar no mostraron alteraciones significativas.

Estudio bioquímico:

Se dosó la actividad de enzimas lisosomiales con resultado normal.

La investigación de M. P. S. y oligosacáridos en orina fue negativa.

Cavidad bucal:

Abertura bucal pequeña, labios gruesos. Lengua normal, paladar profundo.

Erupción retrasada y alteración en la secuencia de erupción. A los 2 años se encontraban erupcionados los cuatro incisivos superiores e inferiores. A los 2 años 5 meses, habían erupcionado todos los elementos dentarios menos los segundos molares primarios en el maxilar superior, mientras que en el inferior no se había producido aun la erupción de los molares. A los 3 años el cuadro eruptivo se presentó sin variantes.

El color de los elementos dentarios era normal.

Al realizar el examen clínico no se detectaron caries, elementos obturados ni ausentes. No había hipoplasia ni hipocalcificación.

La mucosa era de un color rosado oscuro, destacándose la hipertrofia de los rodetes gingivales, ensanchamiento de los procesos alveolares.

Al traccionar el labio superior se evidenciaba el frenillo medio de inserción baja, provocando un diastema inter-incisivo.

La oclusión estaba alterada, había protrusión.



Fig.94,a)



b)



Fig. 95. -

Fig.94 .- a) y b) Paciente a la edad de dos años sin dismorfias. Hipotonía generalizada; no sostiene la cabeza, imposibilidad de mantenerse sentado.

Fig.95 .- Abducción miembros inferiores, aducción del antebrazo y mano y rotación interna de las últimas.



Fig. 96.-



Fig. 97.-

Fig. 96.- Retardo en la erupción de la dentadura temporaria. Obsérvese frenillo superior de inserción palatina y la isquemia del mismo a la tracción del labio superior. Rodetes gingivales hipertrófi-
cos.

Fig. 97.- Radiografía de perfil señala la presencia de gérmenes de la den-
tadura temporaria.



Fig. 90.--

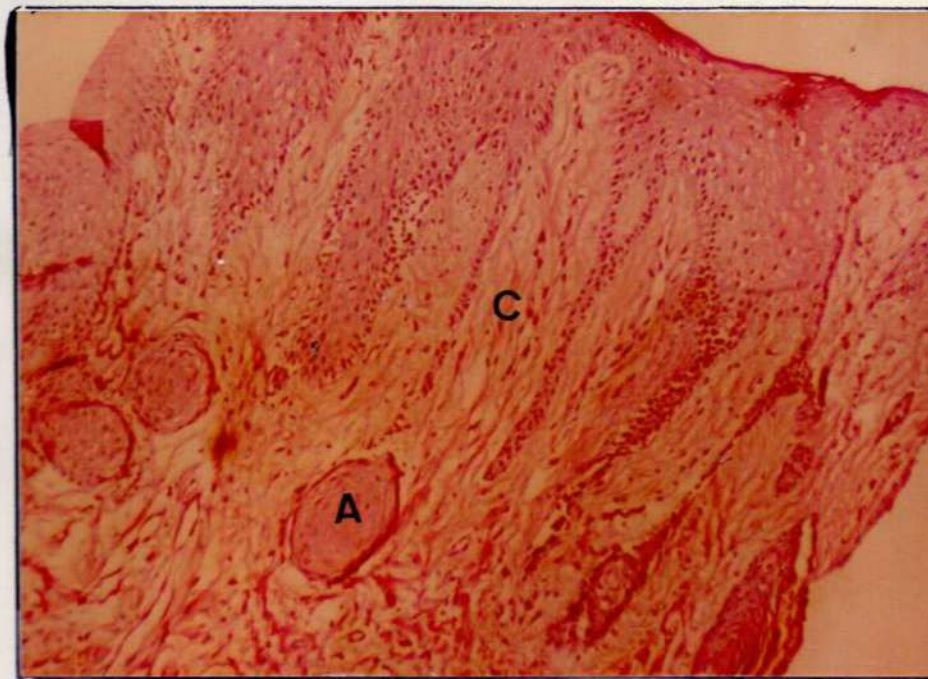


Fig. 99.--

Paciente: H. A. : Microscopía óptica de biopsia de encía en Lipofuscinosis Neuronal Ceroídea.

Fig. 98.-- Epitelio hiperplásico displásico benigno.

40X

Fig. 99.-- Tejido conjuntivo colágeno normal.

100X



Fig. 100.-

Paciente: H. A. : Microscopía electrónica de biopsia de encía en Lipofuscinosis Neuronal Ceróidea.

Fig.100.- Epitelio gingival que en sectores presenta vacuolas que contienen sistemas membranosos.

Magnificación original 4.000 X



Fig. 101.-

Paciente: H. A. : Microscopía electrónica de biopsia de encéfalo en Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea.

Fig.101.- En el citoplasma se observan inclusiones rodeadas por membranas con diverso contenido: algunas, de densidad electrónica elevada y homogénea, otras mostrando material granular de mediana intensidad, mientras que otras inclusiones presentan sistemas membranosos que tienden a enrollarse concéntricamente.

Magnificación original 8.000 X

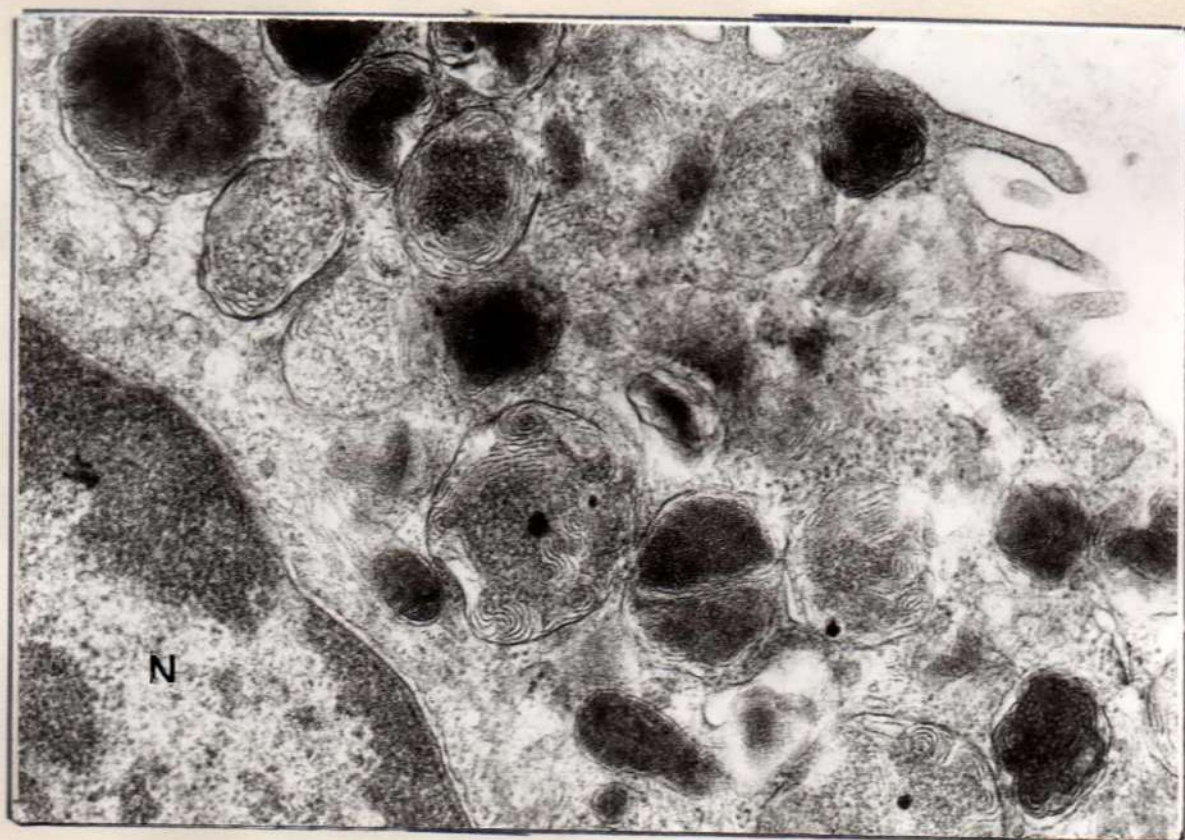


Fig. 102.-

Paciente: H. A. : Microscopía electrónica de biopsia de encfa en Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea.

Fig.102.- Detalle a mayor aumento de la figura anterior que muestra las características de los diferentes tipos de inclusiones.

Magnificación original 18,000 X



Fig. 103.-

Paciente: H. A. : Microscopía electrónica de biopsia de encía en Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea.

Fig.103. - Porción de un nervio rodeado de fibras colágenas en algunos de los axones. Se visualizan estructuras membranosas concéntricas.

Magnificación original 12.000 X

CASO N° 11.- Pac. S.M. Encefalopatía con fenotipo Hurleriano (probable Mucopolidosis II o Enfermedad de I-Cell).

Antecedentes:

Embarazo patológico, parto a término.
Peso al nacimiento 2,500 Kg.
A los 20 días operada de hernia inguinal.
No asimilaba bien los alimentos.

Historia familiar:

Padres no consanguíneos. Madre alcoholista. Edad de la madre al parto: 22 años. Padre: padece problemas de artrosis de columna.
Hermandad compuesta: varón de 19 años, padece igual enfermedad; varón 18 años, sano; mujer: 17 años, sana; varón fallecido a la edad de 9 años afectado de igual enfermedad.

Examen físico:

Propósito de sexo femenino. Edad: 9 años.
Estatura baja, nanismo, talla 0,96 m.; cifosis dorso lumbar; hígado y bazo no se palpan agrandados.
Rafz nasal deprimida, ligero hipertelorismo, opacidades corneales no se encuentran.
Cejas espesas.
Cuello corto y grueso.
Miembros superiores: antebrazos cortos y codos valgós.
Dedos afilados en porción terminal. Limitaciones articulares en rodillas.
Cabello abundante, oscuro y rizado.

Estudio neurológico:

Retardo psicomotor severo y progresivo. No habla ni camina, se sienta con apoyo. No ha presentado convulsiones.

Examen radiográfico:

Carpo y brazos: antebrazos cortos con epífisis tendiendo a enfrentarse.

Columna: hipoplasia de la segunda vértebra lumbar, que forma el vértice de la cifosis.

Costillas espatuladas.

Examen bioquímico:

Deficiente de actividad de β -glucuronidasa en suero. Enzimas lisosomales α -D-manosidasa elevada en suero.

Cavidad bucal:

Labios gruesos: el superior elevado y protruido, el inferior evertido.

Macroglosia, la lengua rebasa los límites de las arcadas dentarias. Erupción ligeramente retrasada con respecto a la edad cronológica. Coexistían elementos de la serie primaria y permanente, produciéndose apiñamiento en el maxilar superior e inferior. Morfológicamente, los dientes no se distinguan de la dentadura de los niños normales.

Estructuralmente había hipoplasia e hipocalcificación, habiéndose producido la atrición de las cúspides hipoplásicas de los primeros molares permanentes.

En la radiografía lateral de cráneo se observaron gérmenes de los elementos permanentes, lo cual nos permitió afirmar que no había hipodoncia ni elementos supernumerarios. El incisivo lateral y central inferiores izquierdos, estaban fusionados.

Con respecto a los tejidos blandos, debemos destacar la mucosa de color rojo oscuro y encías congestivas, hiperplásicas, papilas y encía marginal edematosas.

Se observó gingivitis marginal crónica, debido a factores locales: apiñamiento dentario, placa bacteriana y falta de higiene bucal. Presentaba caries múltiples, estado bucal condicionado por los factores anteriores, a los que se su-

mó una dieta incorrecta, alimentos de consistencia semifluida y líquida, y un exceso de hidratos de carbono.

Hábitos: uso prolongado de biberón y chupete, deglución atípica.

Oclusión: limitación en los movimientos de apertura y cierre, mordida abierta anterior y protrusión lingual, en el sector posterior, pérdida de la dimensión vertical por destrucción de las coronas de los molares, primarios y permanentes, por lo que no había engranamiento cuspídeo.

Paladar ojival, arcadas estrechas, maxilar superior protruido.



Fig. 104.-



Fig. 105.-



Fig. 106 a)



b)

Fig. 104.- Aspecto general del paciente. Imposibilidad de movilización propia. Dificultades de mantenerse sentado. Nanismo: 0,96 m.

Fig. 105.- Características de la boca. Retención de elementos primarios en las arcadas superior e inferior. Hiperplasia gingival generalizada, gingivitis marginal crónica, apiñamiento y fusión de II y C temporarios en maxilar inferior.

Fig. 106.- a) Dedos alargados y afinados en sus extremos. Uñas convexas. b) Correlación radiológica. Destácase la falta de retardo en la osificación.



Fig. 107.-



Fig. 109.-

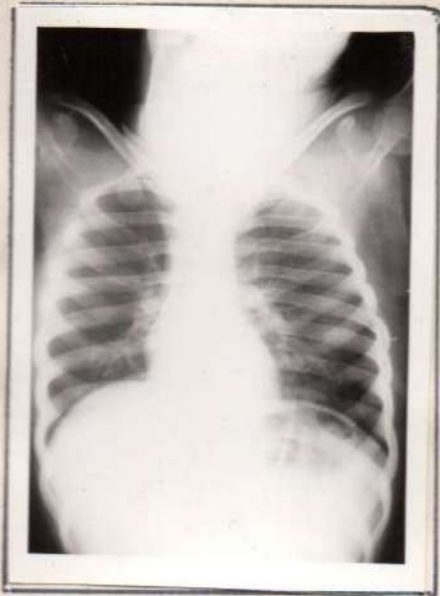


Fig. 108.-

Fig. 107. - Hiperostosis marcada base del cráneo y del occipital. Biprotrusión de las arcadas dentarias.

Fig. 108. - Costillas espatuladas.

Fig. 109. - Marcada cifosis dorsolumbar. Cuerpos vertebrales cortos y redondeados.

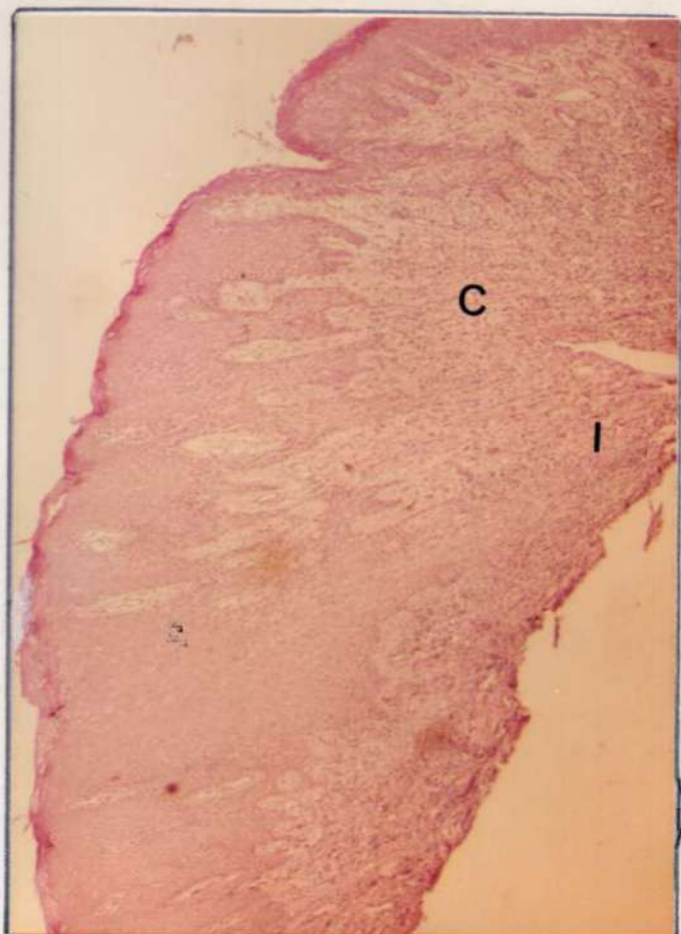


Fig. 110.-

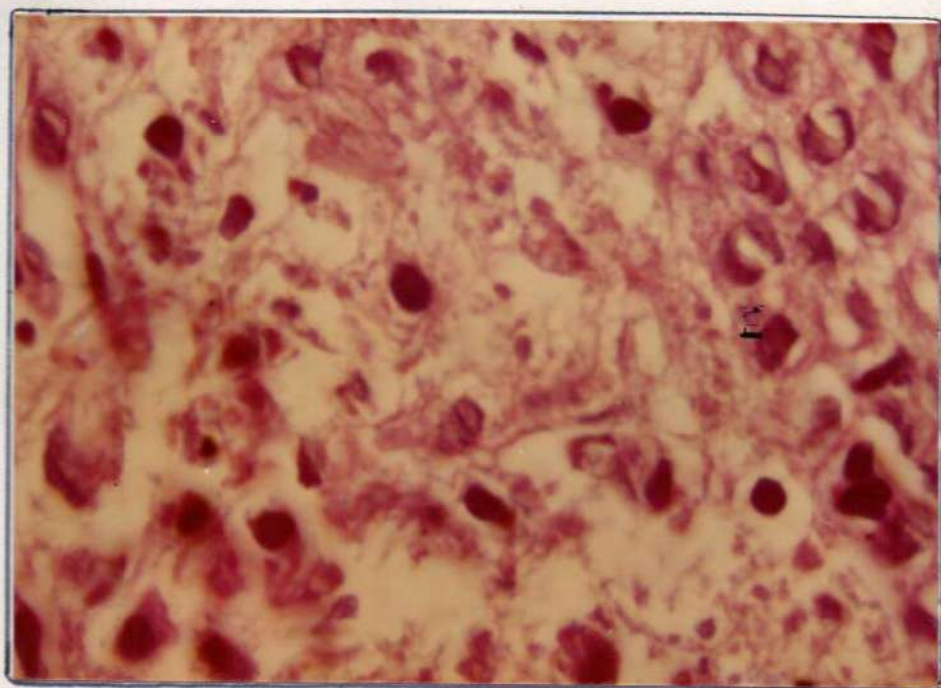


Fig. 111.-

Paciente: S. M. : Microscopía óptica de biopsia de encfa en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Trozo de encfa con fenómenos de hiperplasia en epitelio (A) y un severo proceso inflamatorio (I) en la submucosa (C) donde pueden sorprenderse algunas células más grandes y redondeadas que parecen tratarse de histiocitos o células espumosas (E) cargadas de un material que debe investigarse con Microscopía Electrónica.

Fig. 110.- Mucosa bucal 40X

Fig. 111.- Histiocitos inmersión 1000X

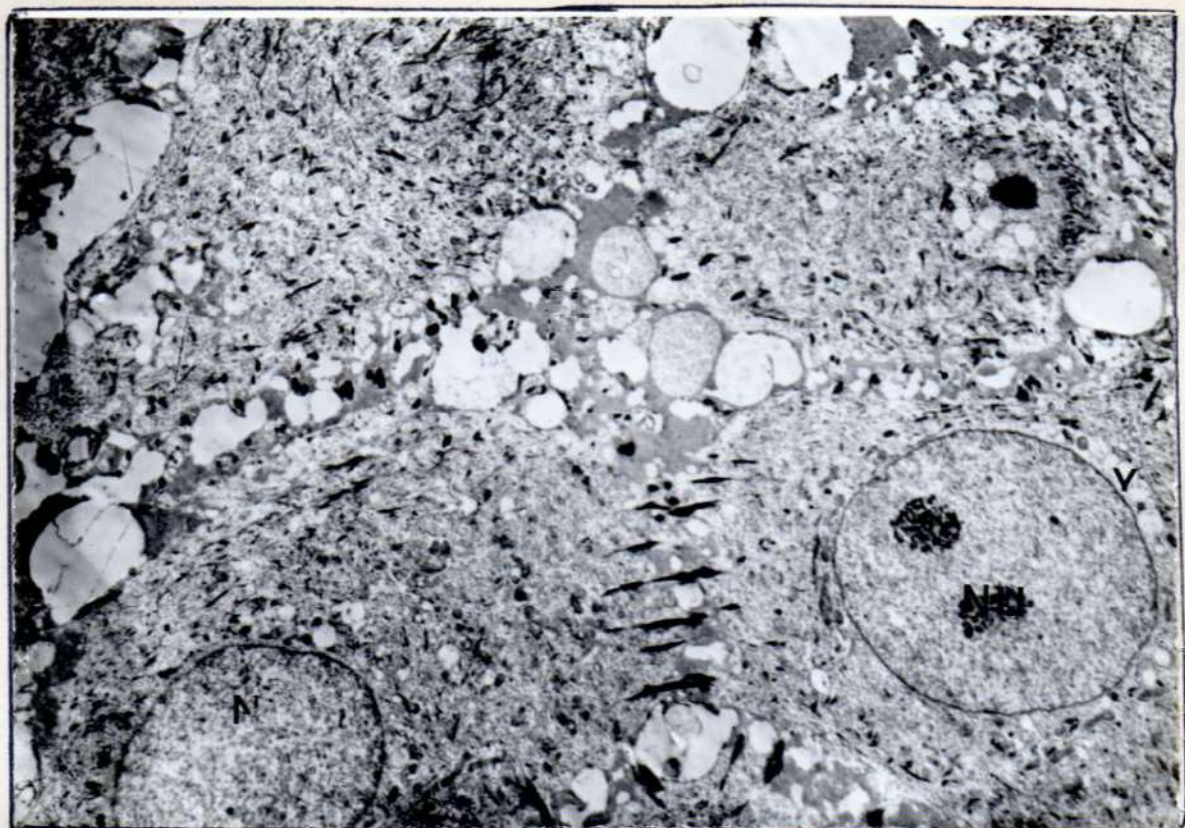


Fig. 112.-

Paciente: S. M. : Microscopía electrónica de biopsia de encía en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Fig. 112 - Epitelio gingival que presenta separación de sus células con modificación de los desmosomas en sectores y un material homogéneo en el espacio intercelular, dejando espacios vacuolados entre ellos. Dentro del citoplasma hay algunas vesículas y vacuolas.

Magnificación original 5.000 X

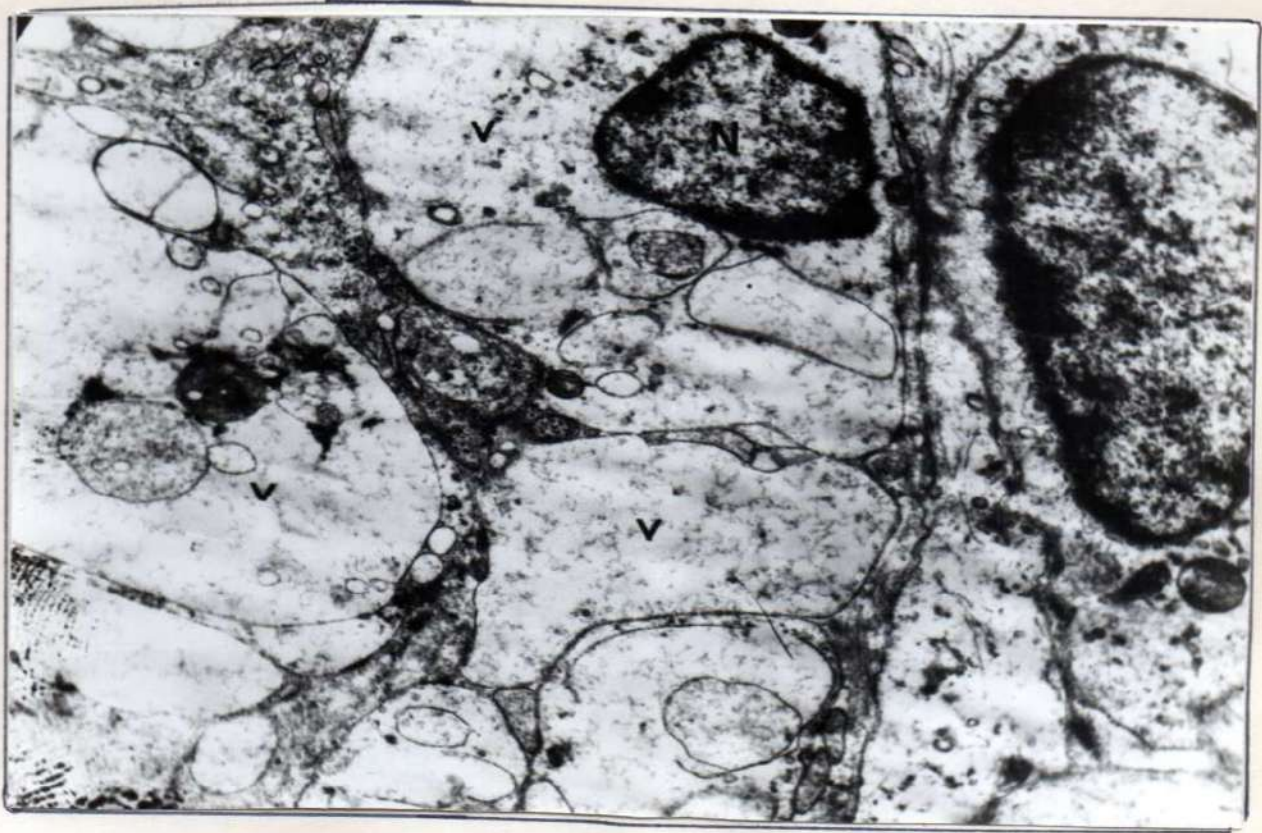


Fig. 113.-

Paciente: S. M. : Microscopía electrónica de biopsia de encéfalo en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Fig.113.- Células de la porción basal que presentan en su citoplasma desaparición de la mayor parte de los organoides, el reemplazo por vacuolas y cuerpos de diferente tamaño con escaso contenido finamente granular.

Magnificación original 5.000 X



Fig. 114.-

Paciente: S. M. : Microscopía electrónica de biopsia de encfa en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Fig.114.- Detalle a mayor aumento de la constitución de las vacuolas ubicadas en el citoplasma. Están rodeadas de una membrana y contienen material finamente granular disperso.

Magnificación original 10.000 X

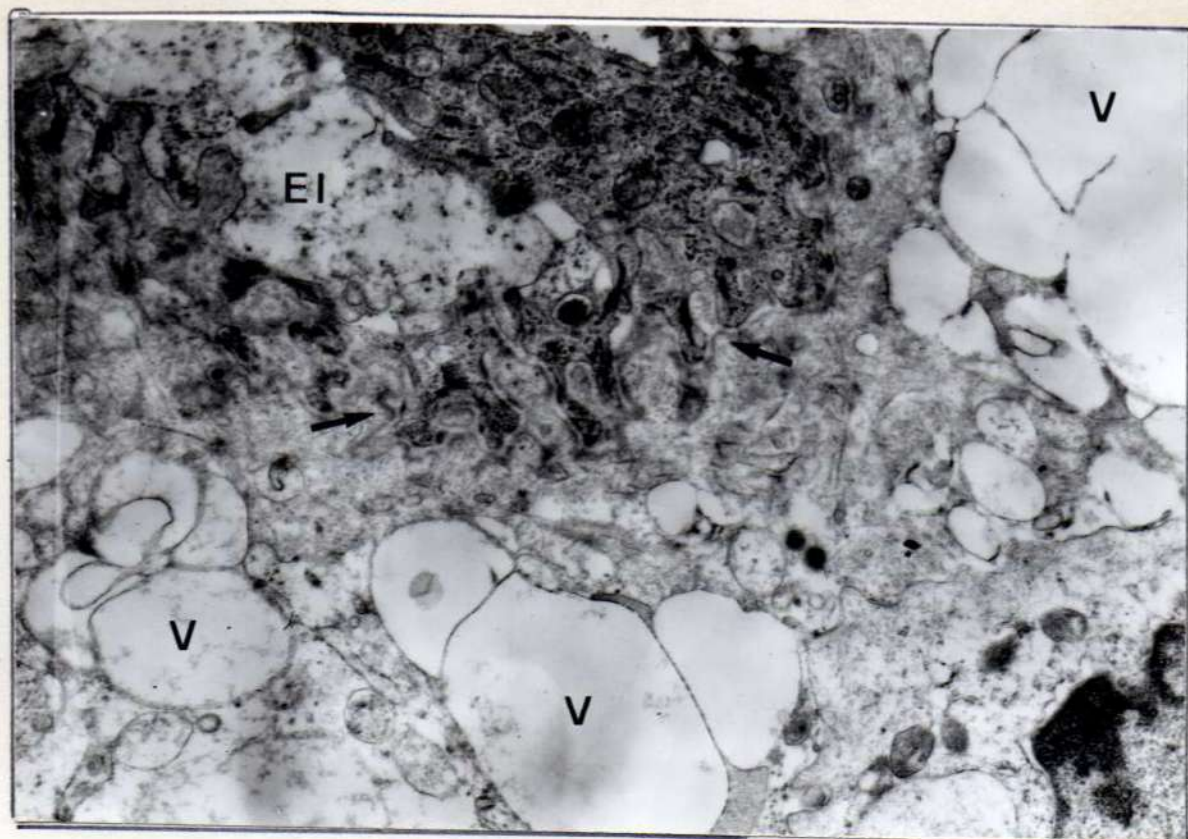


Fig. 115.-

Paciente: S. M. : Microscopía electrónica de biopsia de encía en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Fig. 115.-Límite entre el epitelio y el corion (→) de mucosa gingival. Entre las células epiteliales hay un marcado ensanchamiento del espacio intercelular y dentro del corion se encuentran diseminadas porciones citoplasmáticas distendidas por vacuolas de gran tamaño.

Magnificación original 6,000 X

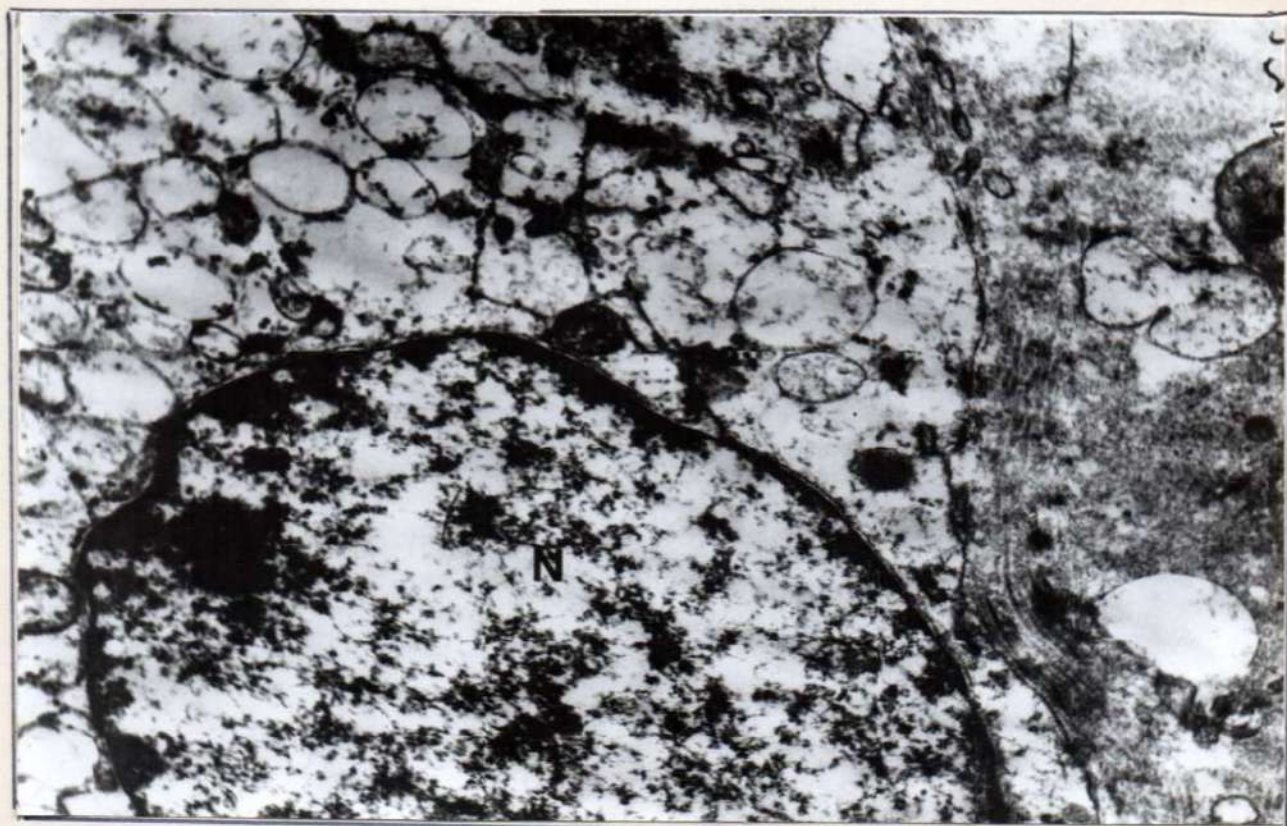


Fig. 116.-

Paciente: S. M. : Microscopía electrónica de biopsia de encía en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Fig. 116.- Fibroblastos del corion de mucosa gingival rodeados por fibras colágenas y material amorfo intercelular que en el citoplasma presenta numerosas vacuólas que reemplazan la matriz.

Magnificación original 18.000 X

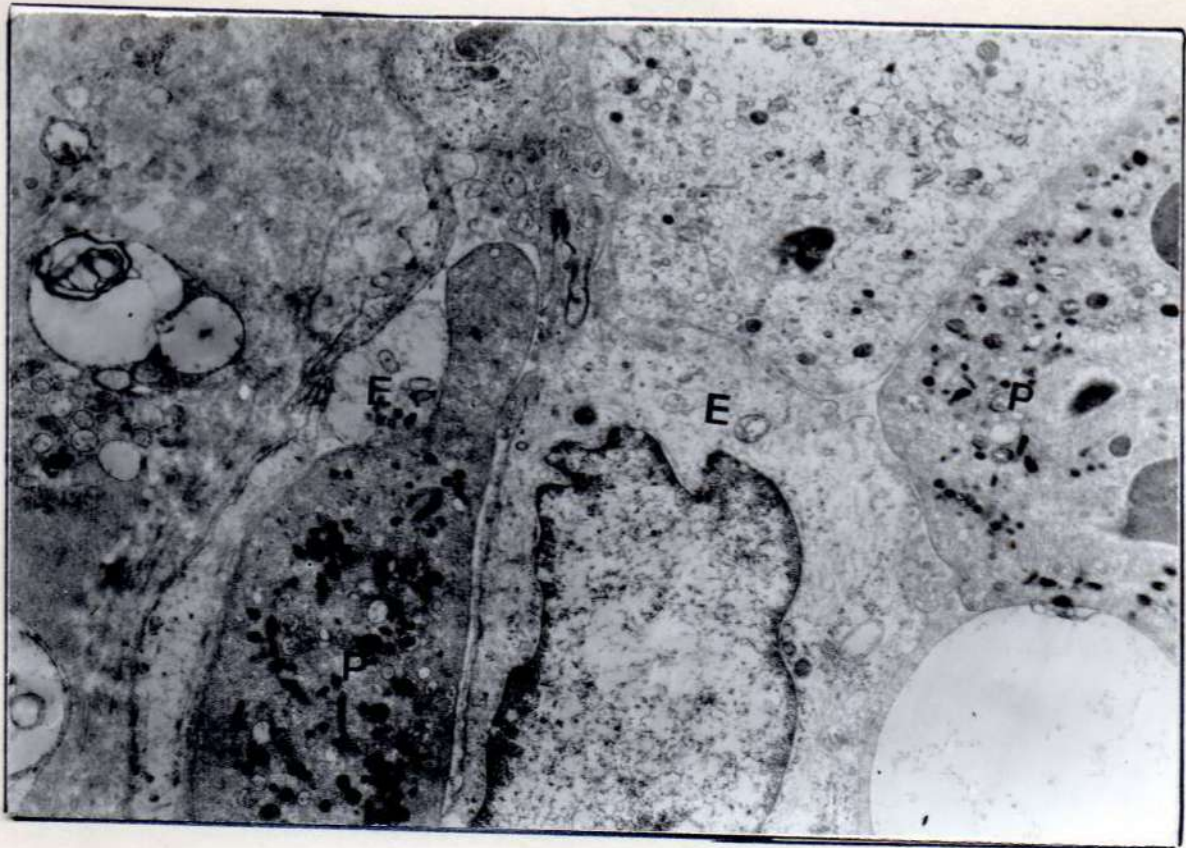


Fig. 117.-

Paciente S.M. : Microscopía electrónica de biopsia de encfa en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Fig.117.- Capilar con células endoteliales tumefactas y dos poliformonucleares neutrófilos. El pericito a la izquierda presenta cuerpo con vacuola e imágenes laminares.

Magnificación original 6.000 X

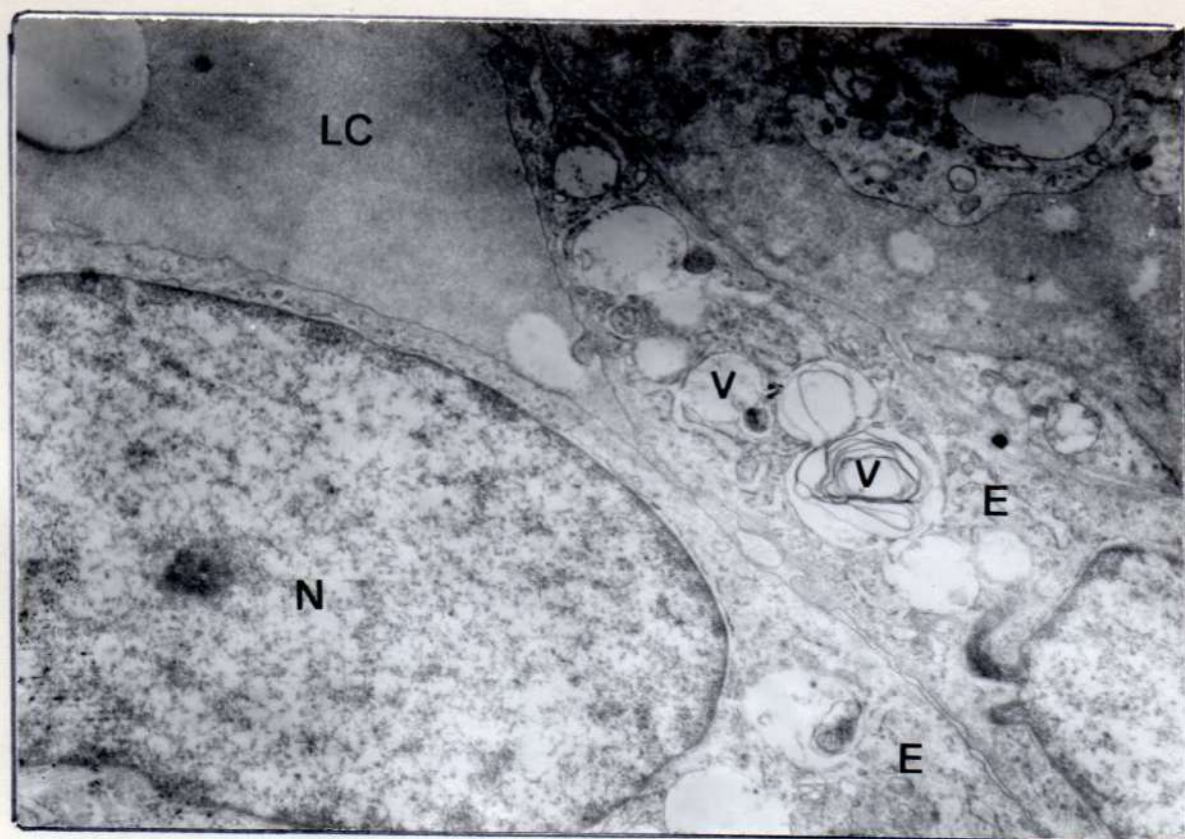


Fig. 118.-

Paciente: S. M. : Microscopía electrónica de biopsia de encfa en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Fig. 118.- Capilar del corion de mucosa gingival que presenta en las células endoteliales vacuolas parcialmente vacías electrónicamente, con escaso contenido finamente granular en otras, y con imágenes laminares en dos de ellas.

Magnificación original 8,000 X

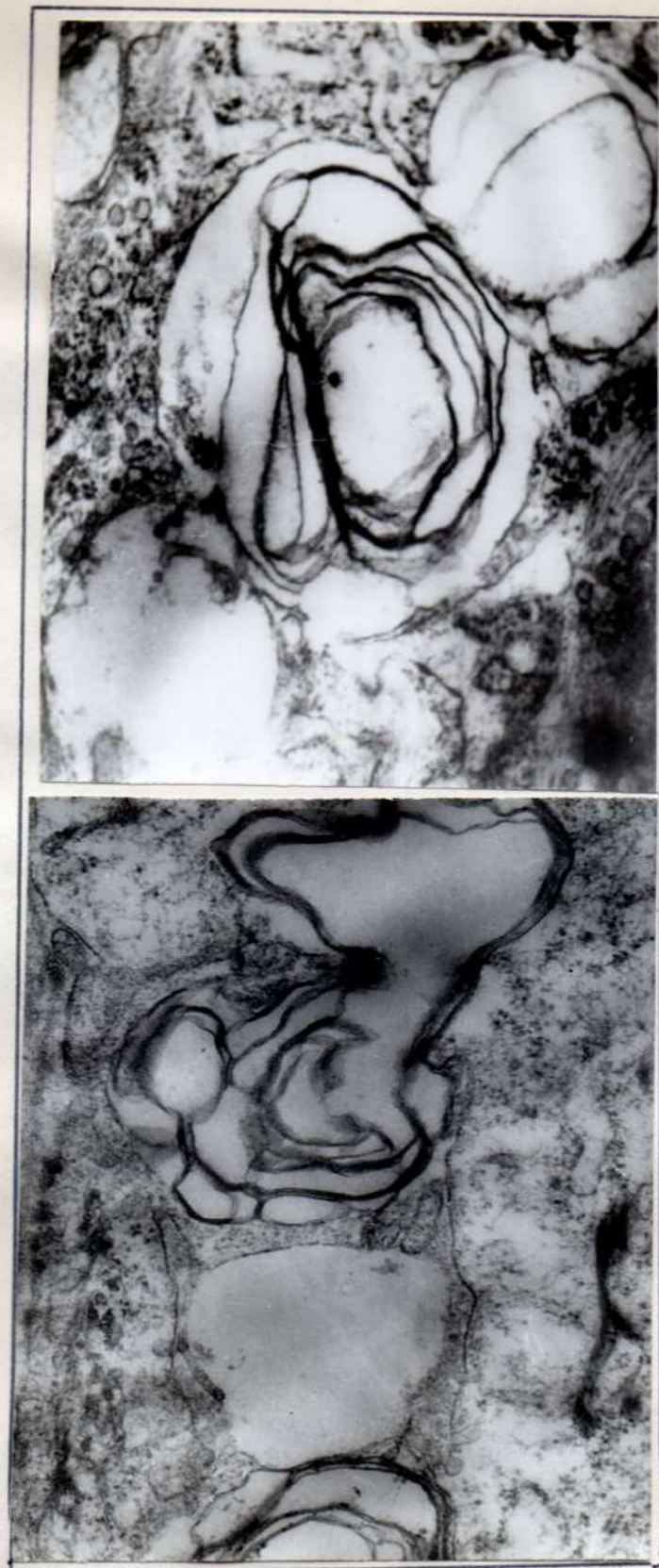


Fig. 119.-

Paciente: S. M. : Microscopía electrónica de biopsia de encéfalo en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Fig. 119.-Detalle de inclusiones celulares vacuoladas que contienen en su interior imágenes laminares que tienden a hacerse concéntricas.

Magnificación original 6.000 X

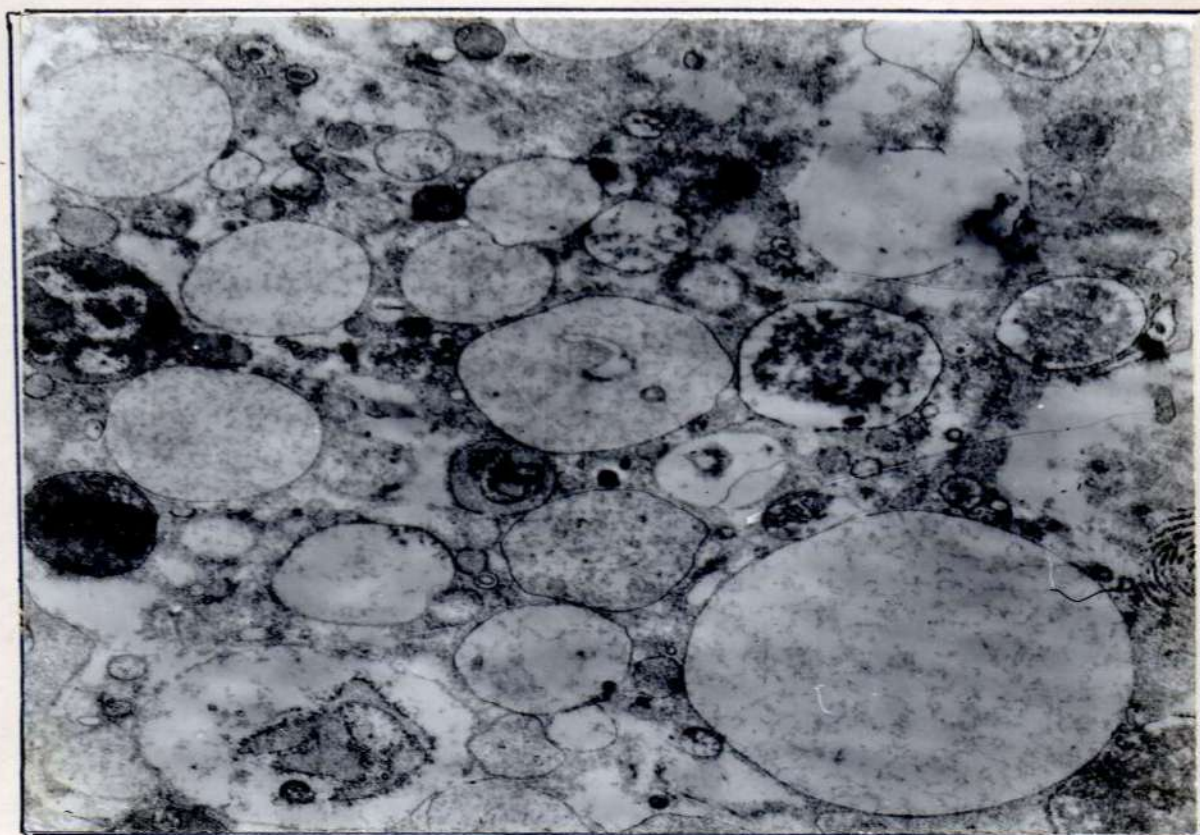


Fig. 120.-

Paciente: S.M.: Microscopía electrónica de biopsia de encefalo-
patía con fenotipo Hurleriano.

Fig. 120.- Detalle de dos células muy alteradas que contienen numerosos
elementos en su interior, en su mayoría rodeados por una simple
membrana y en su interior presentan distintos componentes es-
tructurales, material granular de diferente densidad, sistemas
membranosos, porciones de retículo endoplasmático rugoso (fago-
lisosomas) y algunos de elevada densidad (lisosomas). Debido a
los profundos cambios que presentan estas células, no es posi-
ble determinar a qué tipos celulares pertenecen.

Magnificación original 4.000 X

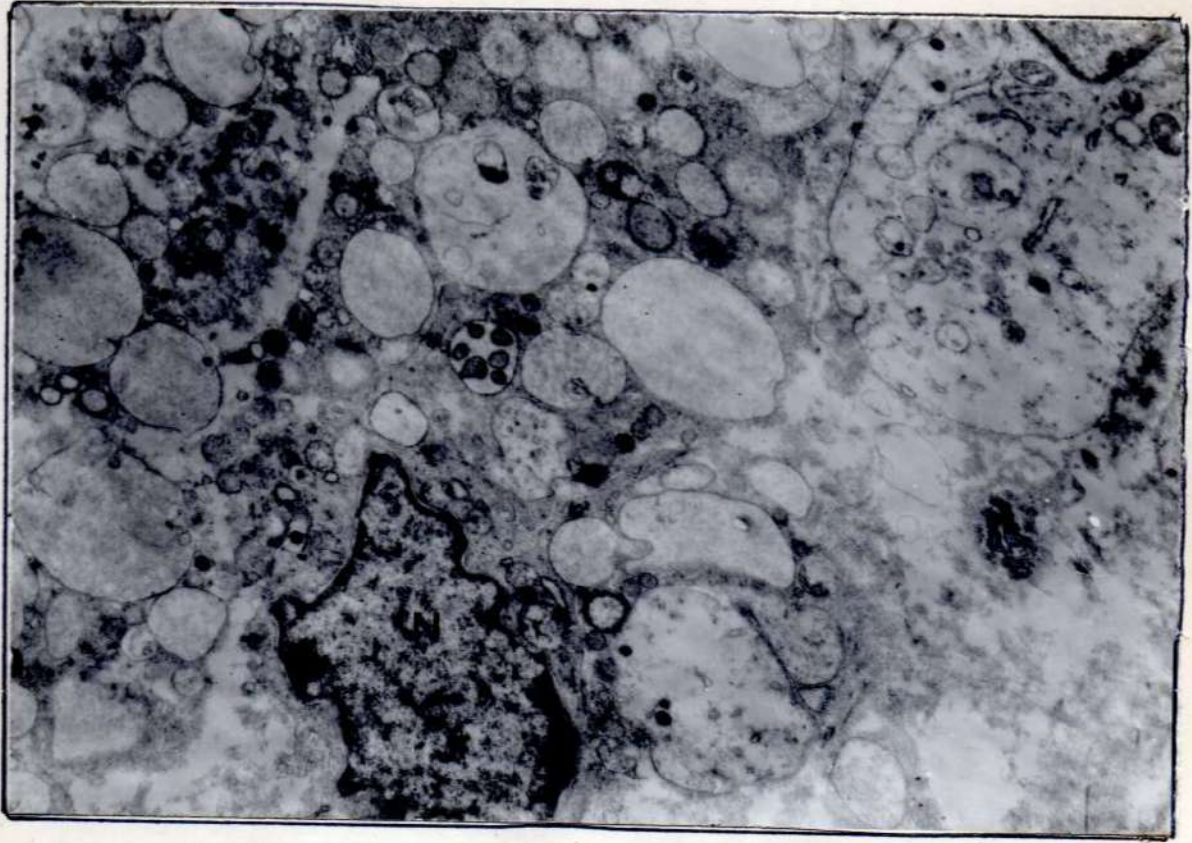


Fig. 121.-

Fig. 121.- Magnificación original 12.000 X.

CASO N ° 12. - Pac. L.R. Encefalopatía con fenotipo Hurleriano (probable Gangliosidosis GM 1).

Antecedentes:

Cuarto embarazo, normal, a término, 9 meses y más o menos 20 días. Peso al nacimiento: 4,070 Kg. Demoró el llanto. En las primeras horas la madre hizo notar a los médicos el llanto "ronco". En esos primeros días notó las sacudidas mioclónicas. Succiona correctamente pero se ahoga. No vomita. Tiene estridor laríngeo. La paciente continuó con mioclonías, crisis de cianosis, desviaba la boca hacia un lado, duraban breves momentos.

Historia familiar:

La madre de nuestro paciente de 29 años tenía varios hermanos y hermanastros, de los cuales fallecieron dos, uno por crisis epilépticas y otro por accidente.

El padre, de 30 años, sano, tenía dos hermanos vivos, sanos, y dos fallecidos. Hermandad compuesta por una hermana fallecida.

Había consanguinidad.

Examen físico:

El paciente de sexo femenino, de 2 meses de edad, perímetro craneal 40 cm., perímetro torácico 37 cm., peso 5 Kg. Cráneo facial: facies grotesca, cráneo grande.

Cuello: corto y grueso.

Orejas: implantación baja.

Cabello: moreno y abundante.

Ojos: grandes y oscuros. Examen de fondo de ojos: lesión faveolar de aspecto degenerativo sin mutaciones pigmentarias.

Leve limitación codos.

Hígado a 10 cm debajo de arcada costal.

Estudio neurológico:

Electroencefalograma: trazado anormal. Retardo psicomotor.

Hipotonía axial, hipertonía de miembros, superiores en flexión, inferiores en extensión.

Estudio radiográfico:

Cráneo: la radiografía de perfil fue normal. Se destaca la presencia de los gérmenes de los elementos de la serie temporaria (maxilar y mandibular).

Columna: normal, cuerpos vertebrales bien formados.

Huesos largos: epífisis distal de húmero ensanchada.

Estudio bioquímico:

β -Galactosidasa en orina, normal.

Cavidad bucal:

La paciente de 2 meses de edad, presentaba un marcado engrosamiento de los rebordes alveolares.

Color de la mucosa: rosado claro.

Paladar normal.

Se observó protrusión del maxilar superior y retrusión mandibular.



Fig. 122.- a)



b)



Fig. 124.-

Fig. 122.- a) y b) Lactante de dos meses de edad, dismórfico, facies hurleriana, hiperflexión en las extremidades superiores e inferiores.

Fig. 123.- Marcado engrosamiento del reborde alveolar.

Fig. 124.- A mayor aumento la descripción anterior.

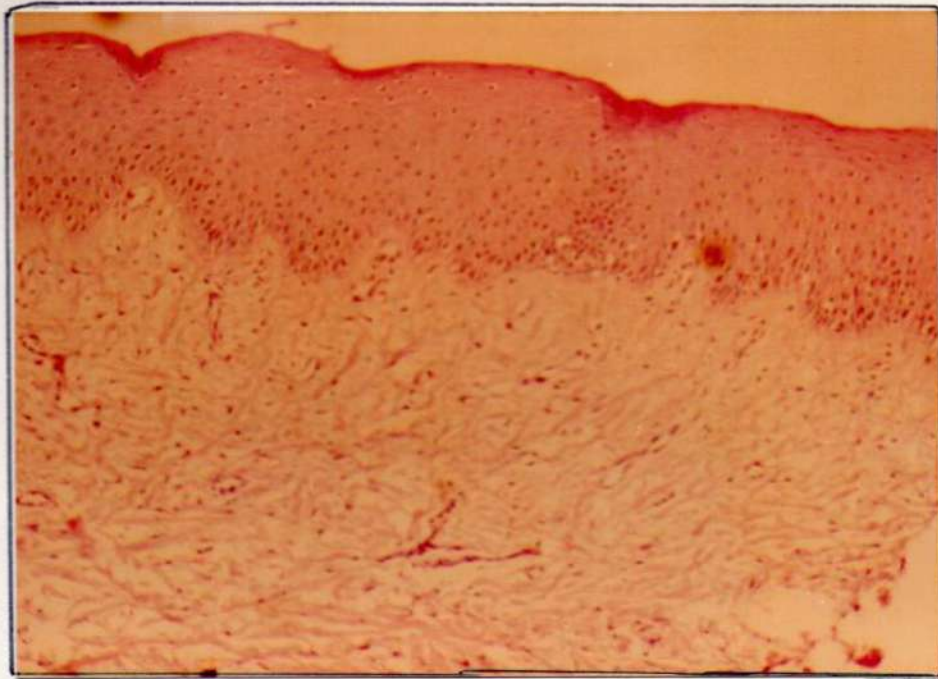


Fig. 125.-

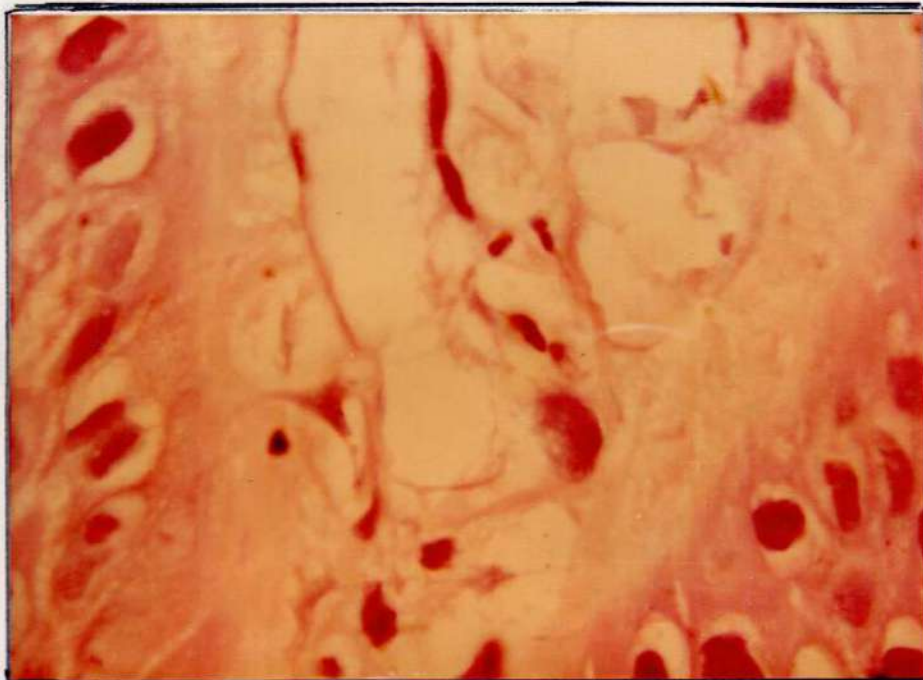


Fig. 126.-

Paciente: L. R. : Microscopía óptica de biopsia de encfa en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Trozo de mucosa bucal con epitelio pavimentoso estratificado con ligero edema intracelular.

El tejido conjuntivo se presenta colagenizado en bandas cuyos fibroblastos son de aspecto normal, sólo algunos que otros muestran núcleos un tanto más bizarros o destacados.

Fig.125.- Encfa 100 X

Fig.126.- Inmersión 1000 X

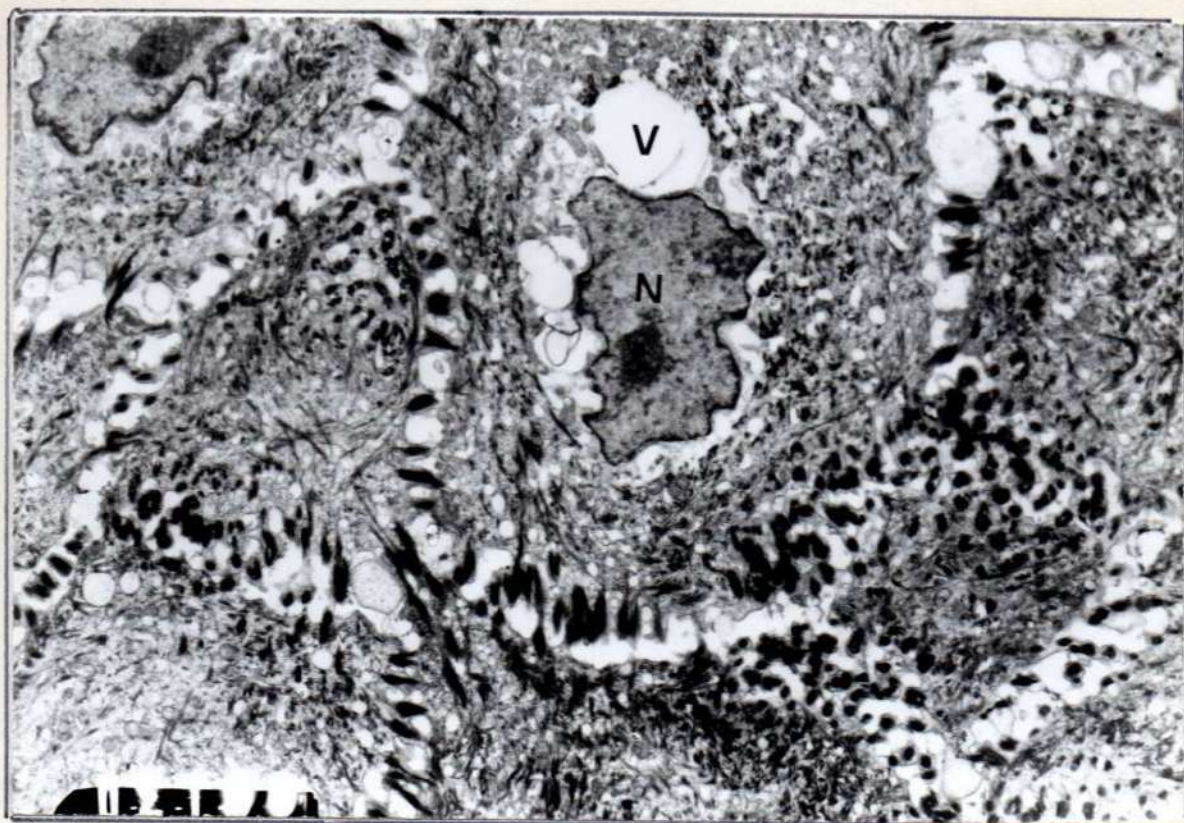


Fig. 127.-

Paciente: L. R. : Microscopía electrónica de biopsia de encfa en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Fig.127.- Una de las células epiteliales presenta numerosas vacuolas rodeando el núcleo.

Magnificación original 3.500 X

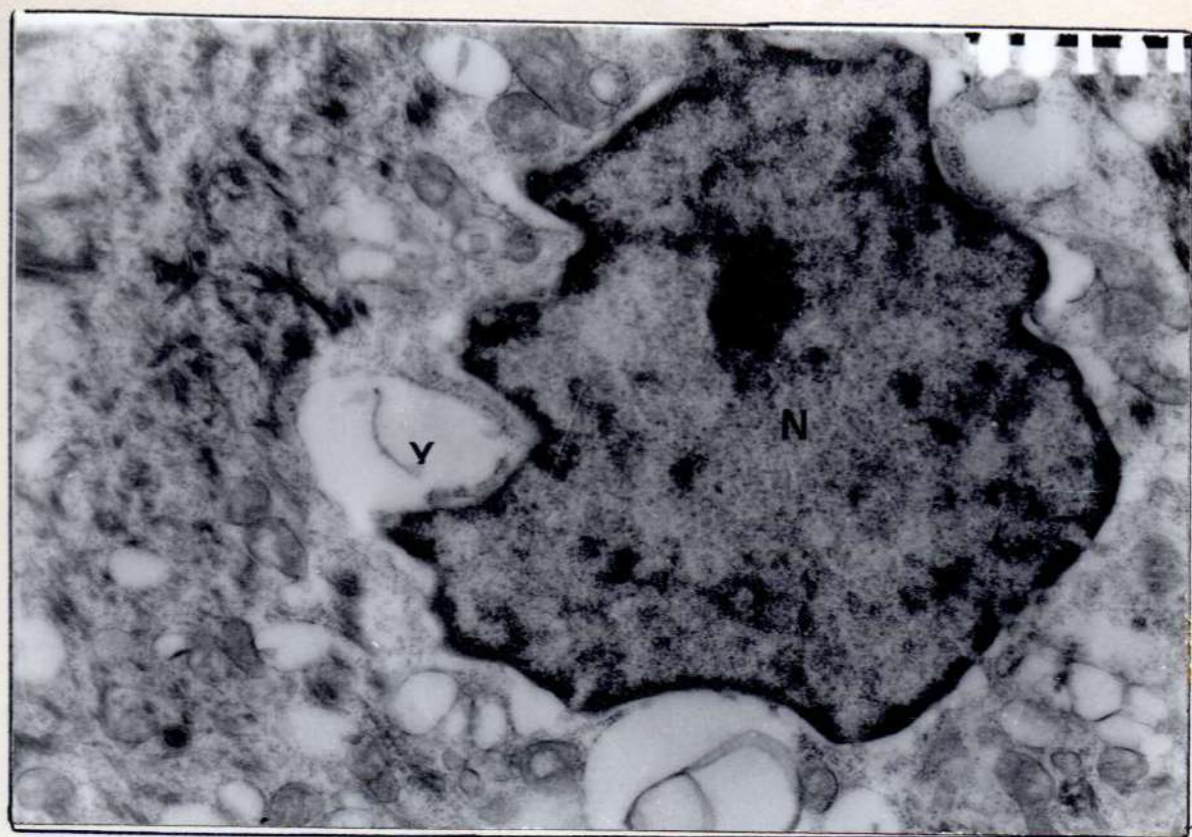


Fig. 128.-

Paciente: L.R. : Microscopía electrónica de biopsia de encfa en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Fig.128.- Detalle a mayor aumento de vacuolas perinucleares que modifican el contorno del núcleo.

Magnificación original 3.000 X

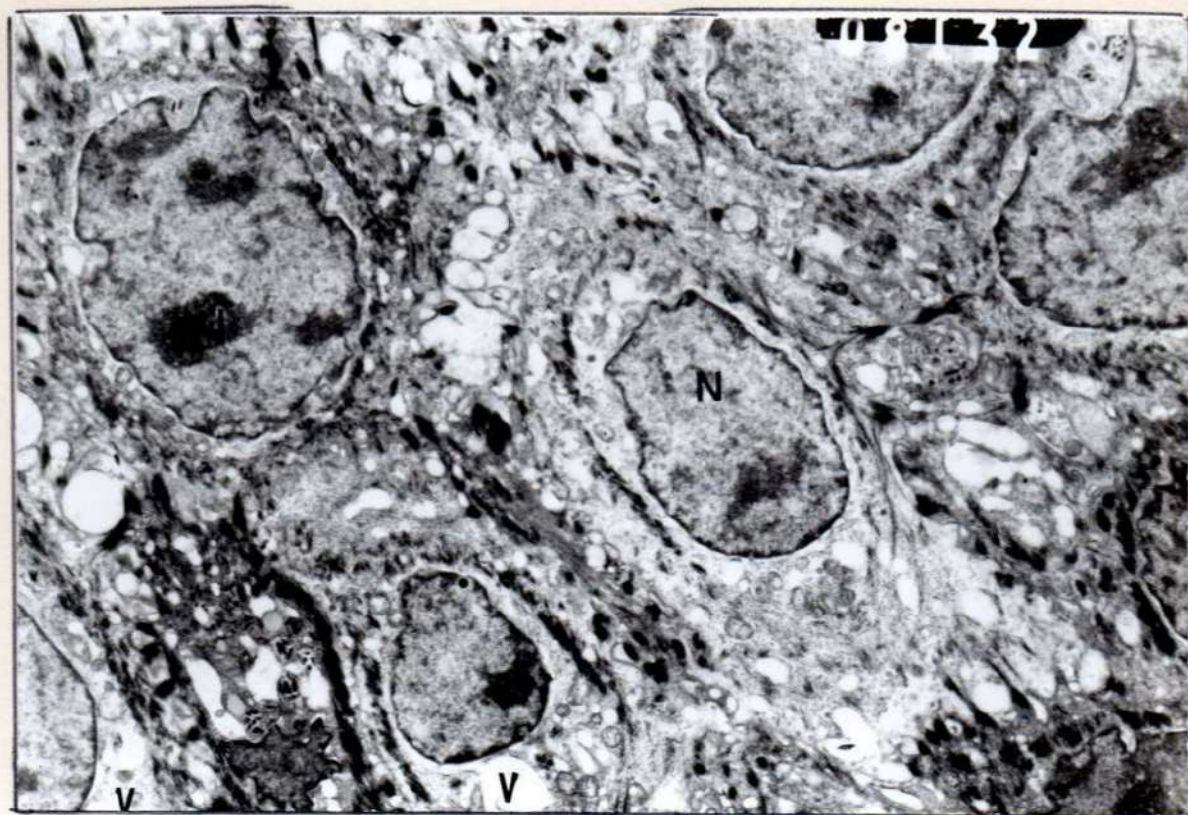


Fig. 129.--

Paciente: L. R. : Microscopía electrónica de biopsia de encía en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Fig.129. - Epitelio gingival que en el citoplasma presenta vacuolas de diferente tamaño.

Magnificación original 3.000 X

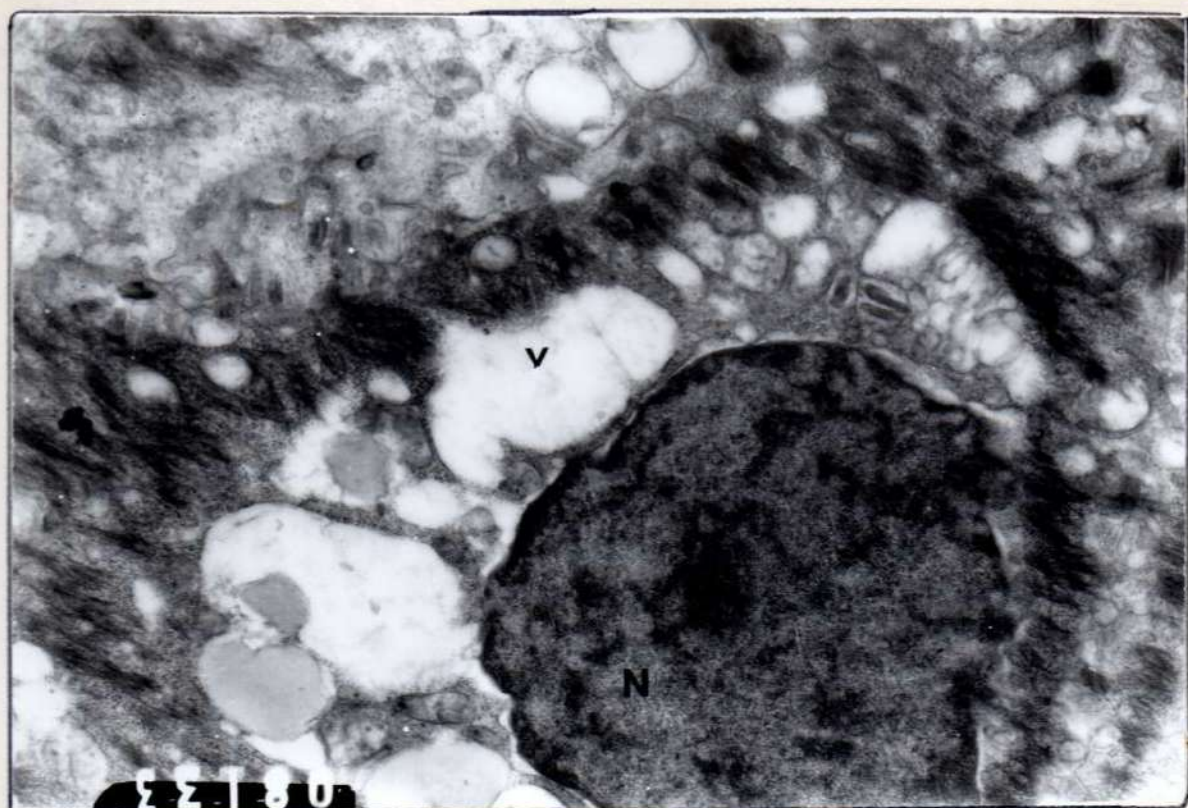


Fig. 130.-

Paciente: L.R. : Microscopía electrónica de biopsia de encefalo-
patía con fenotipo Hurleriano.

Fig.130.- Detalle a mayor aumento de una célula epitelial con vacuolas, al-
gunas con contenido parcial de estructura semejante a lípidos.

Magnificación original 8.000 X

CASO N° 13. - Pac.: L. V. Encefalopatía con fenotipo Hurleriano (probable Mucopolidosis).

Antecedentes:

Embarazo normal. Parto: se practicó cesárea por sufrimiento fetal. Llanto espontáneo, cianosis leve. No hubo ictericia. Se prendió bien al pecho, durante dos meses lactancia natural. Caminó a los 15 meses, en el primer año tenía exceso de peso. Lenguaje muy pobre. Control de esfínteres más o menos a los dos años. Lagrimales obstruidos. Hernia inguinal, operada a los 4 meses. A los 2 años notaron que su maduración psicomotora no era normal, iniciando la reeducación a los 3 años. A los 18 meses sufrió la primera convulsión, que se repitió a los 2 años, 2 años y 7 meses y 3 años. A partir de esa época continuó con dos a tres convulsiones anuales. A los 7 años las características de las crisis cambiaron, presentando ausencias de tipo "petit mal".

Historia familiar:

La paciente es hija de un matrimonio no consanguíneo. Edad de la madre al parto: 20 años, edad del padre 25 años, ambos sanos, demás miembros de la familia, sanos.

Examen físico:

Paciente de sexo femenino, 9 años de edad. Talla 1,20 m. peso 21,700 Kg. Perímetro craneal 49 cm.

Cráneo facial: facies toscas, cabellos abundantes, oscuros y gruesos.

Cejas densas.

Rafz de la nariz deprimida, narinas amplias.

Hendiduras palpebrales con oblicuidad mongoloide, moderado hipertelorismo.

No tenía opacidades corneales.

No había rigideces articulares, ni disostosis múltiple.

Manos normales.

Piel: características normales.

No presentaba hepatoesplenomegalia.

Estudio neurológico:

Electroencefalograma: crisis de "petit mal".

Leve retraso intelectual. Concurre a Escuela Diferencial.

Examen radiográfico:

Las radiografías de cráneo, miembros superiores y columna, no presentaban alteraciones.

Estudio bioquímico:

El dosaje de hexosaminidasa dio resultados normales, α -D-manosidasa fue elevada, había un ligero aumento de α -galactosidasa.

Cavidad bucal:

Labios: muy gruesos.

Color de las mucosas: rosado oscuro.

Erupción de elementos permanentes relacionado con la edad cronológica, presencia de dentadura mixta.

Dientes morfológicamente normales, con excepción del incisivo lateral superior izquierdo, cuya corona tenía forma conoide.

Hipoplasia leve generalizada, aunque el rasgo más característico lo presentaban las coronas de los incisivos centrales con un esmalte estriado longitudinalmente. Color de los dientes: blanco amarillento.

Ortopantomografía: elementos de la serie permanente en distintos estadios de rizogénesis, retraso en los primeros premolares superiores con respecto a los segundos, quienes se encontraban en un estadio más avanzado de calcificación.

Policaries, algunos elementos obturados, ninguno extraño

y recidiva de caries en varios de ellos.

Maxilar inferior: retardo en rizogénesis de primeros premolares con respecto a los segundos.

Encía hiperplásica y fibrosa.

Oclusión: normal en el sector anterior, mordida cruzada lateral izquierda.

Hábito de respiración bucal o adenoideo.

Higiene bucal deficiente.



Fig.131.- a)



b)



Fig. 132.-

Fig.131.- a) Aspecto general de la paciente L.V. Facies dismórfica, hipertriquosis marcada, nariz deprimida, narinas amplias y labios gruesos.

b) Mordida abierta por incompetencia labial.

Fig.132.- Aspecto bucal. Obsérvese mordida cruzada del lado izquierdo.



Fig.133.-

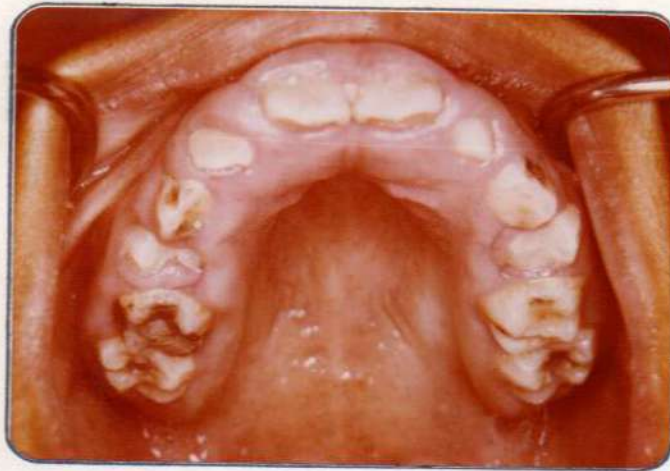


Fig.134.- a)



Fig.134.- b)

Fig.133.- Perfil bucal. Nótense las estrías longitudinales y el esmalte rugoso.

Fig.134.- a) y b): Maxilar superior e inferior. Paladar profundo, hiperplasia gingival, hipoplasia generalizada, posición incorrecta de los molares inferiores del lado izquierdo, múltiples caries.



Fig.135.-



Fig.136.-

Fig.135 .- Ortopantomografía: dentadura en período de recambio.

Fig.136 - Costillas espatuladas.



Fig. 137.-

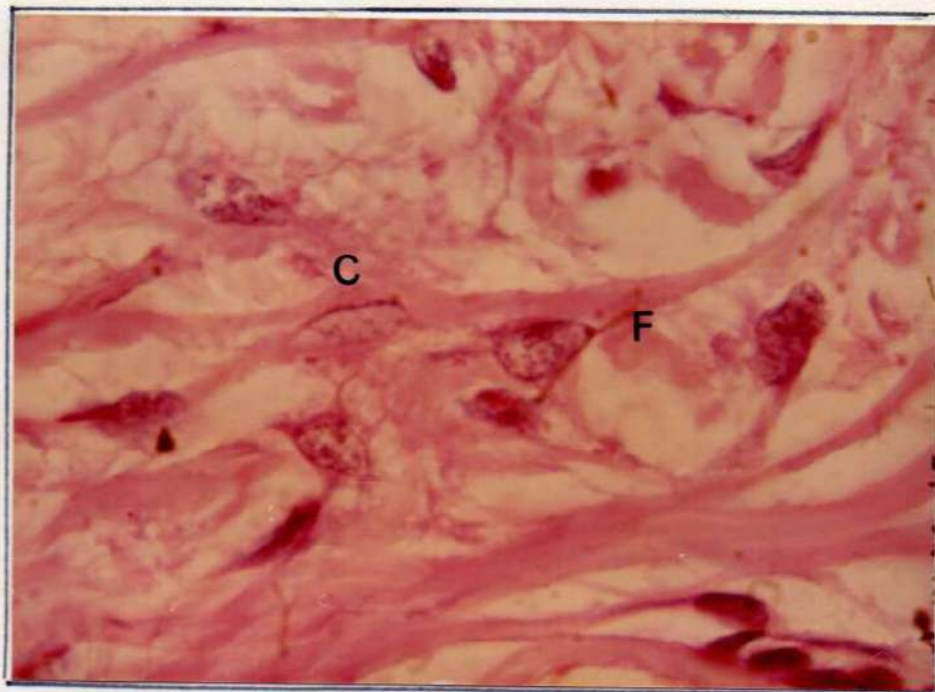


Fig. 138.-

Paciente: L. V. : Microscopía óptica de biopsia de enca en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano. (Probable Mucopolidosis).

Fig. 137.- Mucosa gingival con sugestiva abundancia de tejido fundamental (colágeno).

40 X

Fig. 138.- Fibrocitos dilatados con núcleos muy resaltados y abundante sustancia fundamental colágena - inmersión.

1000 X

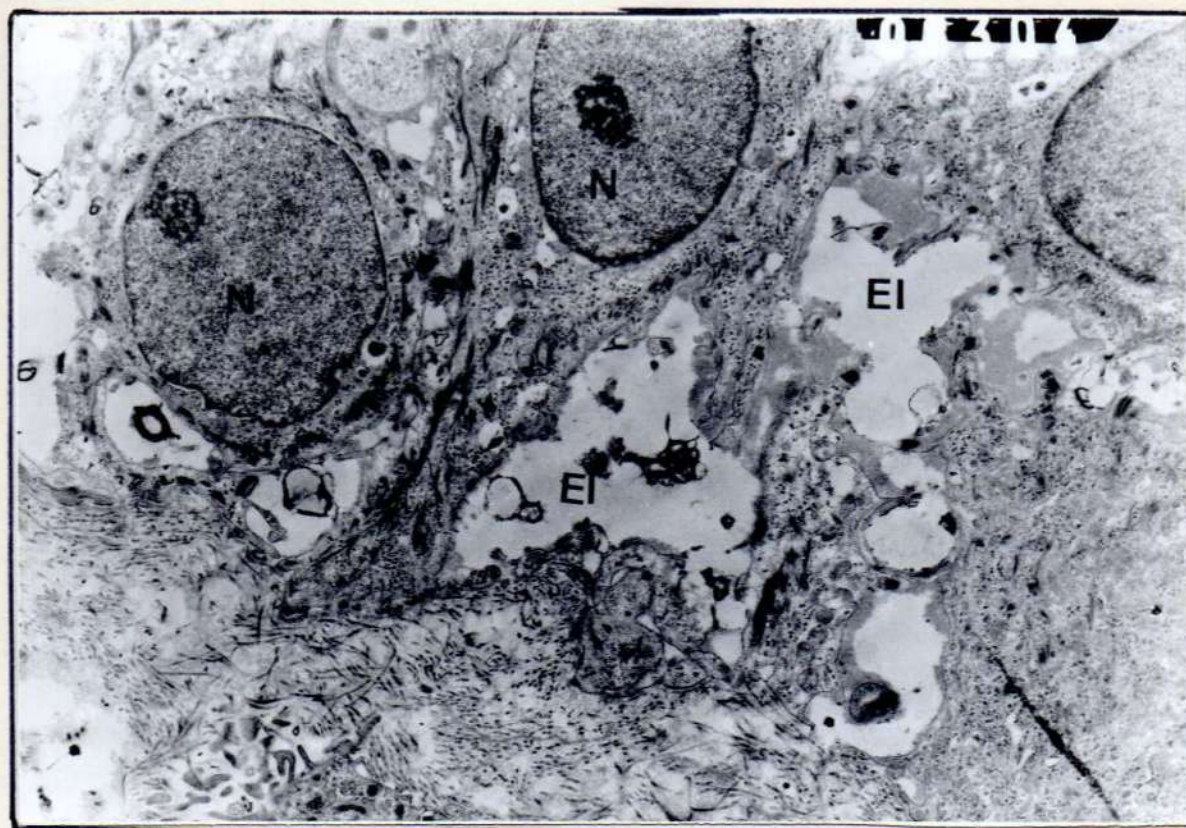


Fig. 139.-

Paciente: L. V. : Microscopía electrónica de biopsia de encía en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Fig.139.- Sector del epitelio gingival con la zona basal que muestra en la parte inferior, tejido conectivo y separados del mismo células epiteliales con separación de los espacios intercelulares parcialmente ocupado por material homogéneo y estructuras membranas.

Magnificación original 5.000 X



Fig. 140.-

Paciente: L. V. : Microscopía electrónica de biopsia de encía en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Fig.140.- Corión de mucosa gingival, a la izquierda un capilar que en su proximidad presenta una imagen laminiforme de elevada densidad, que está en relación de continuidad con una porción de pericito. A la derecha, tejido conectivo con abundante sustancia intercelular que separa las fibras colágenas.

Magnificación original 9.000 X

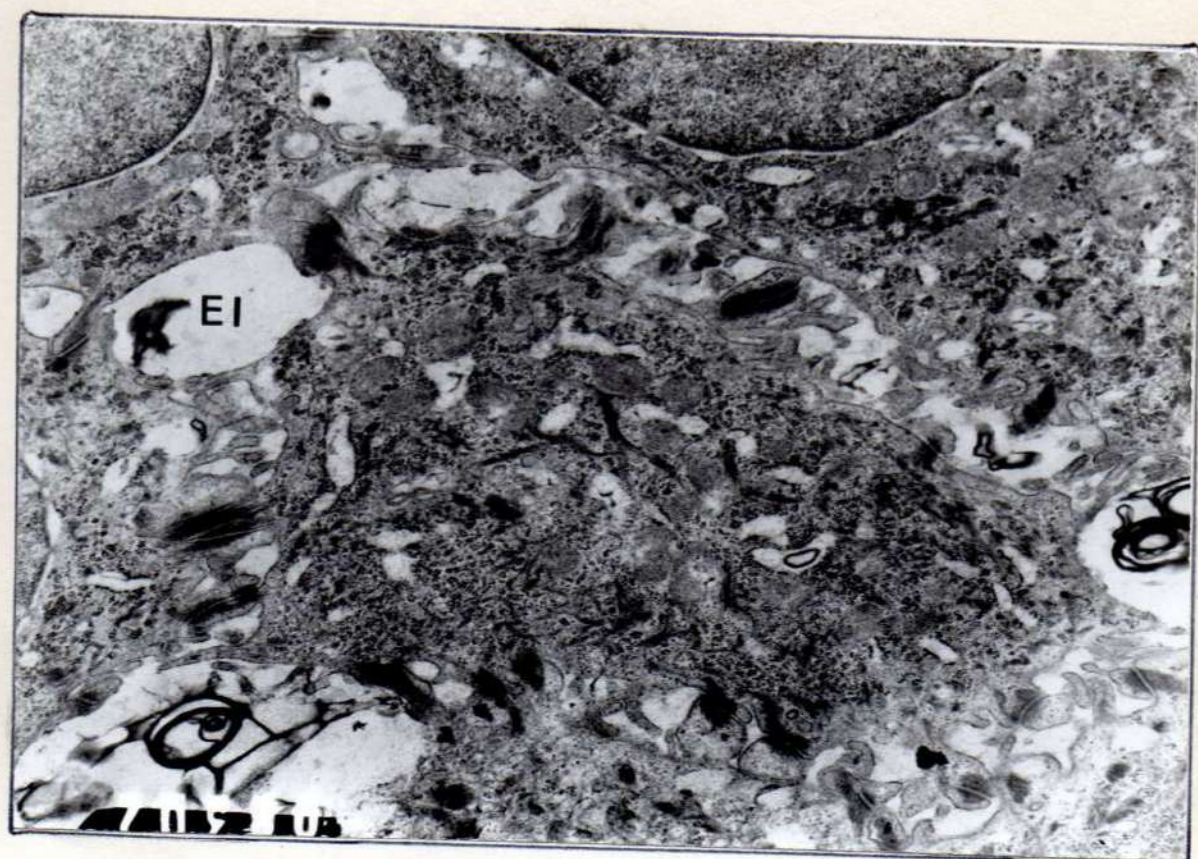


Fig. 141.-

Paciente: L. V. : Microscopía electrónica de biopsia de encfa en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Fig. 141.- Otro sector del epitelio sin distensión del epitelio intercelular mostrando imágenes de tipo membranoso en el mismo.

Magnificación original 8.000 X



Fig. 142.-

Paciente: L. V. : Microscopía electrónica de biopsia de encía en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Fig.142.- Detalle de una célula epitelial que presenta en su interior algunas vacuolas y un material similar al de los espacios intercelulares contiguos.

Magnificación original 8.000 X

CASO N° 14.- Pac.: T.M.: Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.
(Probable Mucopolidosis).

Antecedentes:

Se desconocen, por ser hija adoptiva a partir del primer año de vida. Caminó a los dos años. Lenguaje: algunas palabras aisladas. Control de esfínteres a los tres años.

Historia familiar:

Desconocida.

Examen físico:

Paciente de sexo femenino, edad 8 años, talla 1.21 m, peso 55,500 Kg. Son rasgos distintivos, una marcada obesidad con celular subcutáneo extraordinariamente engrosado, a nivel de tórax, abdomen y miembros.

Facies grotesca, cejas espesas.

Nariz: nariz deprimida, narinas amplias.

Ojos: grandes, negros, pestañas densas.

Cabello: oscuro, abundante y grueso.

Cuello: corto y grueso.

Miembros superiores: manos infiltradas, dedos gruesos y cortos sin rigideces articulares.

Piel: áspera y fluctuante, no adherente a los planos profundos.

Hígado y bazo: no hay hepatoesplenomegalia.

Sistema cardiovascular: auscultación sin particularidades.

Control de esfínteres: control nocturno vesical no bien establecido.

Estudio neurológico:

Electroencefalograma demostró un trazado con paroxismos de puntas y ondas atípicas con mayor voltaje en hemisferio izquierdo.

Hiporreflexia: crisis aquinéticas frecuentes.

Oligofrenia profunda.

Estudio radiográfico:

Radiografías de cráneo, frente y perfil y de huesos largos no demostraron alteraciones significativas.

La radiografía de carpo evidenció retraso de aproximadamente 2 años en la edad ósea.

Estudio bioquímico:

Investigación de mucopolisacáridos y oligosacáridos urinarios con resultado negativo.

Aril-sulfatasa A en suero, ligeramente aumentada.

Cavidad bucal:

Labios gruesos, hipotónicos. Paladar muy profundo. Lengua hipertrofica e infiltrada. La mucosa de coloración rojiza.

Gingivitis marginal crónica generalizada e hiperplasia fibrosa de encía y papilas localizada en la zona antero-inferior. En zona de molares superiores e inferiores, la encía marginal cubría las dos terceras partes de la corona clínica de los elementos dentarios.

Erupción normal, dientes amarillentos, hipoplasia generalizada, múltiples caries, ausencia de dos incisivos centrales superiores por extracción. No hay elementos obturados.

Oclusión: mordida abierta anterior y protrusión lingual.

Higiene bucal deficiente, abundante placa bacteriana.



Fig. 143.-



Fig. 144.-



Fig. 145.-

Fig. 143.- Aspecto general del paciente T.M. a los 10 años de edad. Nanismo 1,21 m. Obesidad 55,500 Kg.

Fig. 144.- Dismorfia orofacial. Cabello abundante. Cejas espesas.

Fig. 145.- Paladar profundo, zona ántero-superior desdentada e hipoplásia generalizada de los elementos dentarios.

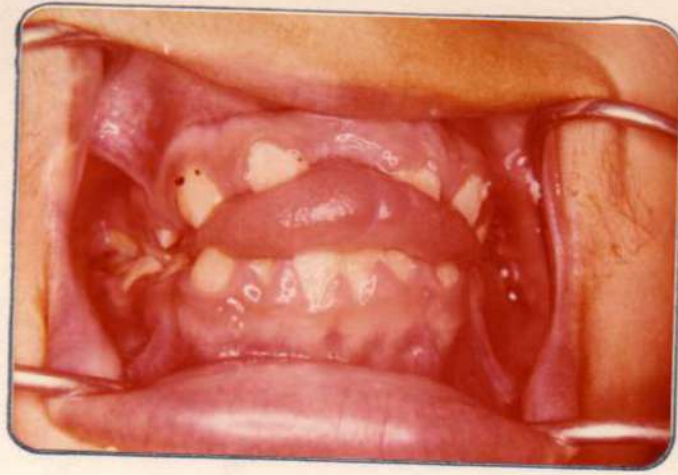


Fig. 146.-



Fig. 147.-



Fig. 148.-

Fig. 146.- Protrusión de la lengua a través de la mordida abierta anterior. Gingivitis hiperplásica.

Fig. 147.- Manos con gran acúmulo de celular subcutáneo. Dedos cortos y gruesos.

Fig. 148.- Retardo en la edad ósea, metacarpianos alargados, tercera falange afilada.

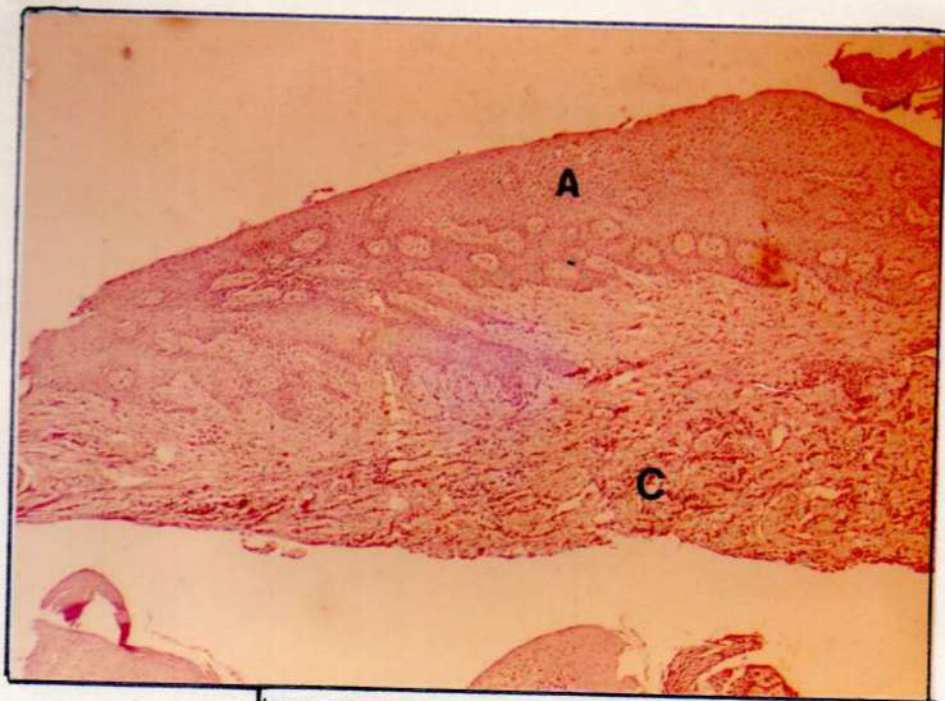


Fig. 149.-

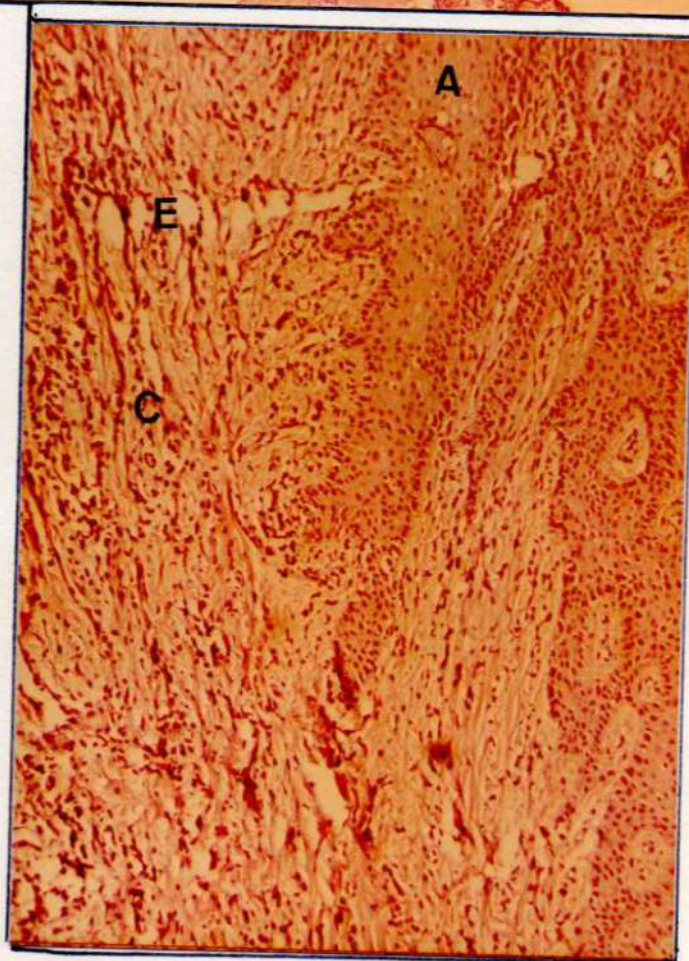


Fig. 150.-

Paciente: T.M. : Microscopía óptica de biopsia de encfa en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Encfa con hiperplasia del epitelio (A) y un conjuntivo más o menos laxo (C) con fibroblastos destacados y regordetes y alguna que otra célula así milable a histiocitos cargados de una sustancia que se perdió por la técnica histológica (E). (Se observan vacuolas.)

Fig. 149.- 40 X.

Fig. 150.- 100 X.



Fig. 151.-

Paciente: T.M. : Microscopía óptica de biopsia de encfa en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Fig. 151.- Histiocitos. Inmersión 1000 X.

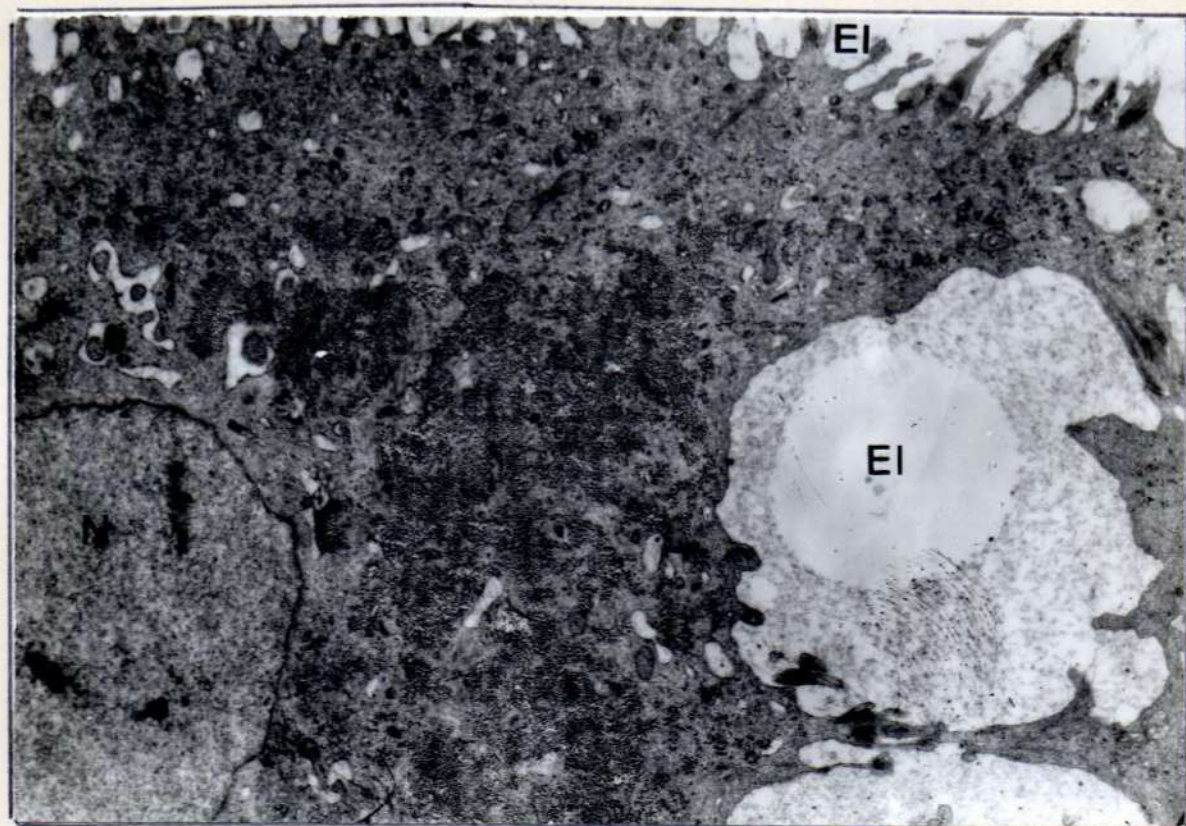


Fig. 152.-

Paciente: T.M. ; Microscopía electrónica de biopsia de encía en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Fig.152.- Porción de una célula del epitelio gingival. En el citoplasma de la misma se observan acúmulos de material granular denso que corresponden morfológicamente a glucógeno. En la porción superior se observan las uniones intercelulares con incremento del espacio. Hacia la derecha una marcada ampliación del espacio intercelular con desaparición de uniones desmosómicas. Dentro de dicho espacio hay material granular de mediana intensidad.

Magnificación original 3.500 X

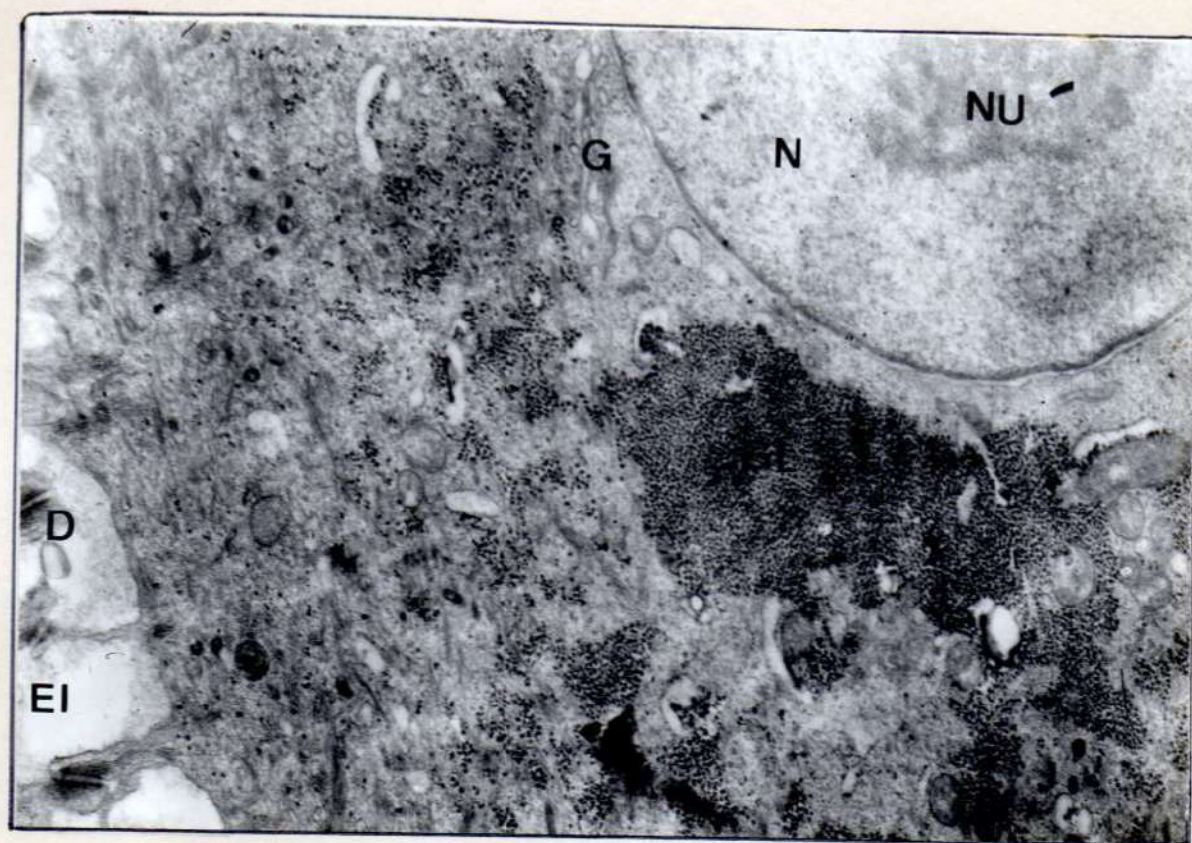


Fig. 153.-

Paciente: T.M. : Microscopía electrónica de biopsia de encía en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Fig.153.- Detalle a mayor aumento de una célula del epitelio gingival, que muestra parte del núcleo con su nucleolo correspondiente. En su proximidad, el aparato reticular de Golgi y rodeando al mismo acúmulos de diverso tamaño de material granular denso, que corresponden a glucógeno.

Magnificación original 8.000 X

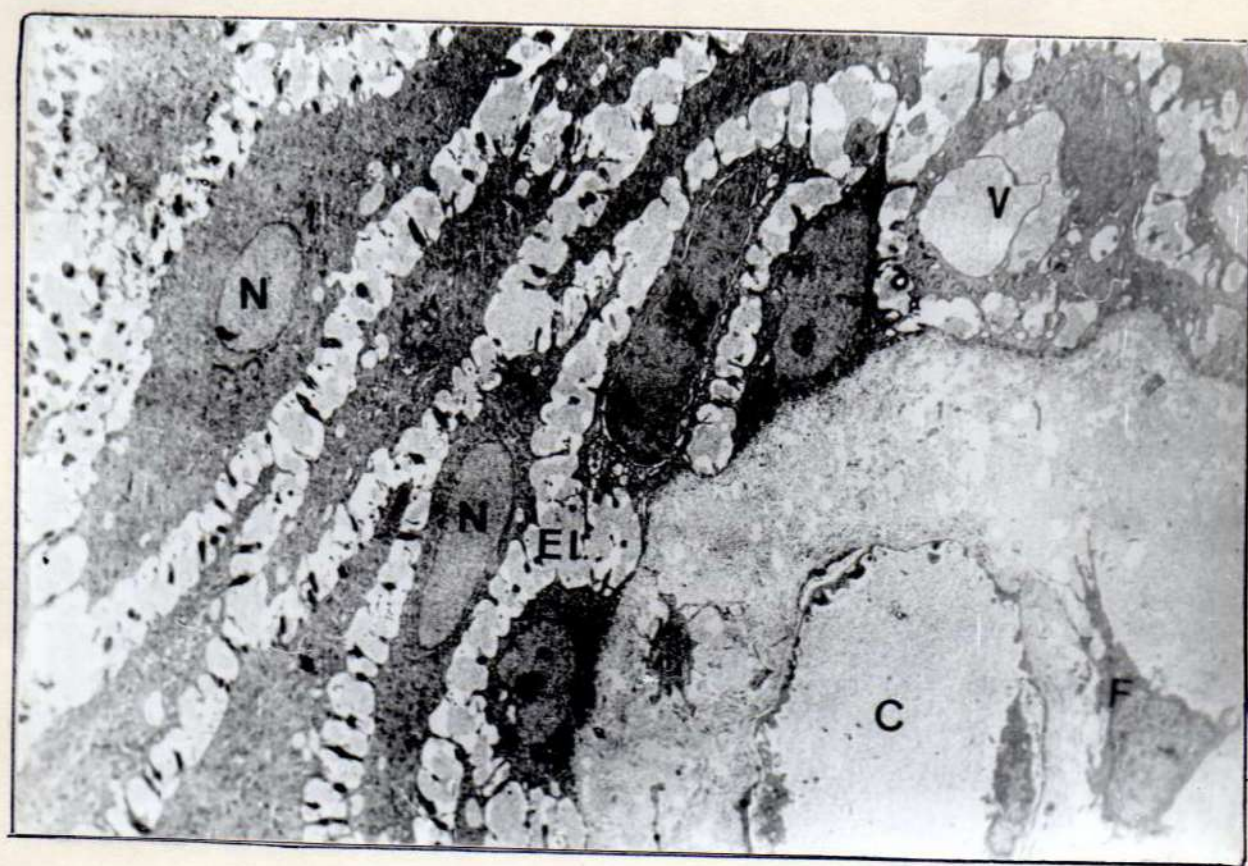


Fig. 154.-

Paciente: T.M. : Microscopía electrónica de biopsia de encefalo-
patía con fenotipo Hurleriano.

Fig.154.- Porción de una papila con el corion y un capilar. Rodeando la
misma, se observa la porción basal del epitelio, cuyas células
están separadas por amplios espacios intercelulares contien-
do material de mediana densidad finamente granular. Una de las
células muestra dos vacuolas fusionadas que desplazan el nú-
cleo.

Magnificación original 1.500 X

CASO N° 15. - Pac.: S. J. C.: Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.
(Probable Mucopolisidosis).

Antecedentes:

Embarazo y parto normal. Presentación cefálica, peso al nacimiento 3,700 Kg. No ictericia. A los 9 meses proceso bronquial. Caminó a los 2 años y 3 meses. Las primeras palabras, a los 3½ años.

Historia familiar:

El probando es hijo de un matrimonio consanguíneo (primos) padres con ascendencia italiana. Hermandad compuesta por seis hermanos. Es el único afectado, hijo del cuarto embarazo.

Examen físico:

Propósito de 13 años de edad, peso 38 Kg., talla 1,42 m.
Cráneo facial: cráneo grande, rasgos faciales toscos.
Cabellos abundantes y gruesos.
Pabellones auriculares pequeños.
Ojos: a la lámpara de hendidura se veían pequeñas opacidades en cristalino, no había opacidades corneales, fondo de ojo normal.
Ligera limitación en la extensión de codos.
Antebrazos ligeramente aplanados en sentido ántero-posterior y muñecas anchas.

Estudio neurológico:

Debilidad mental moderada. Concorre a Escuela Diferencial. No aprendió a leer.

Estudio radiográfico:

Columna: vértebras ligeramente aplanadas en forma trapezoidal.
Carpó: cúbito y radio deformados con tendencia al enfrentamiento.

miento de las superficies epifisarias, formando una V.
Metacarpianos y falanges engrosadas.

Estudio bioquímico:

M. P. S. ligeramente aumentados.
 β -glucuronidasa ligeramente elevada.
Hexosaminidasa en suero, normal.
 α -manosidasa y -fucosidasa, normal.
Arid sulfatasa A, normal.
 α -galactosidasa en suero, elevada.
-galactosidasa en suero, normal.

Cavidad bucal:

Cavidad bucal amplia, labios gruesos.

La erupción dentaria comenzó a los 4 meses, estaban erupcionados todos los elementos de la serie permanente, menos los primeros y segundos premolares inferiores, los segundos premolares superiores y los segundos molares superiores e inferiores había retardo en la erupción dentaria. Se detectaron caries en primeros molares permanentes superiores e inferiores, no había elementos extraídos ni obturados.

Se observó hipoplasia generalizada, con cambio de coloración en todos los elementos dentarios, afectando el tercio medio de la cara vestibular de los dientes anteriores y los primeros molares permanentes, cuyas cúspides habían desaparecido. Esto es indicativo de que la lesión se produjo en una fecha aproximada entre el nacimiento y los 3 meses de edad.

La encía de nuestro paciente era fibrosa, hiperplásica.

El color de las mucosas rosado oscuro.

La oclusión en el sector posterior, normal, en el anterior, ligera mordida abierta por interposición lingual, esto quizás fuera la causa por la cual el paciente tenía dislalias.

Higiene bucal deficiente, abundante cantidad de placa bacte

riana.

El paciente concurrió a una segunda consulta 10 meses después.

Se constató la erupción de todos los elementos de la serie permanente con excepción de los terceros molares.

Se solicitó una ortopantomografía y radiografías periapicales a fin de centralizar una zona radioopaca próxima al periápice de primeros premolares inferiores izquierdos. Dicho elemento presentaba una cámara pulpar inusualmente amplia con un nódulo pulpar.



Fig. 155.-



Fig. 156.-



Fig. 157.-

Fig. 155.- Paciente a la edad de 13 años. Dismorfia facial moderada. Aspecto "hurleriano". Cabello grueso, nariz aplanada.

Fig. 156.- Hipoplasia generalizada, encía fibrosa, mordida abierta anterior.

Fig. 157.- Hipoplasia de molares en cara oclusal y vestibular, tercio medio de incisivos y caninos. Anquiloglosia.



Fig. 158.-



Fig. 159.-



Fig. 160.-



Fig. 161.-

Fig. 158.- Radiografías periapicales de zona de molares y premolares superiores e inferiores. Nótese rizoclasia asimétrica de segundos molares primarios y retención de segundos premolares superiores e inferiores.

Fig. 159.- Ortopantomografía donde se observa erupción de los elementos dentarios permanentes. Entre las raíces de primero y segundo premolar inferior izquierdo imagen radioopaca que podría considerarse como "fibroma cementificante".

Fig. 160.- Amplificación de la anomalía descrita a través de una radiografía periapical.

Fig. 161.- Radiografía de carpo: ligero retardo en la edad ósea con respecto a la cronológica.

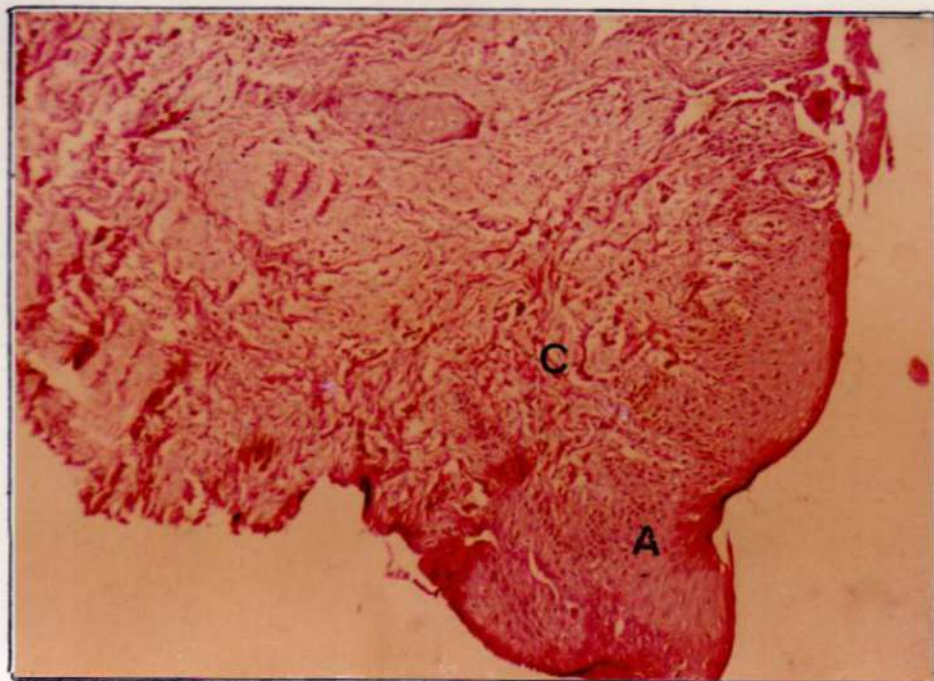


Fig. 162. -

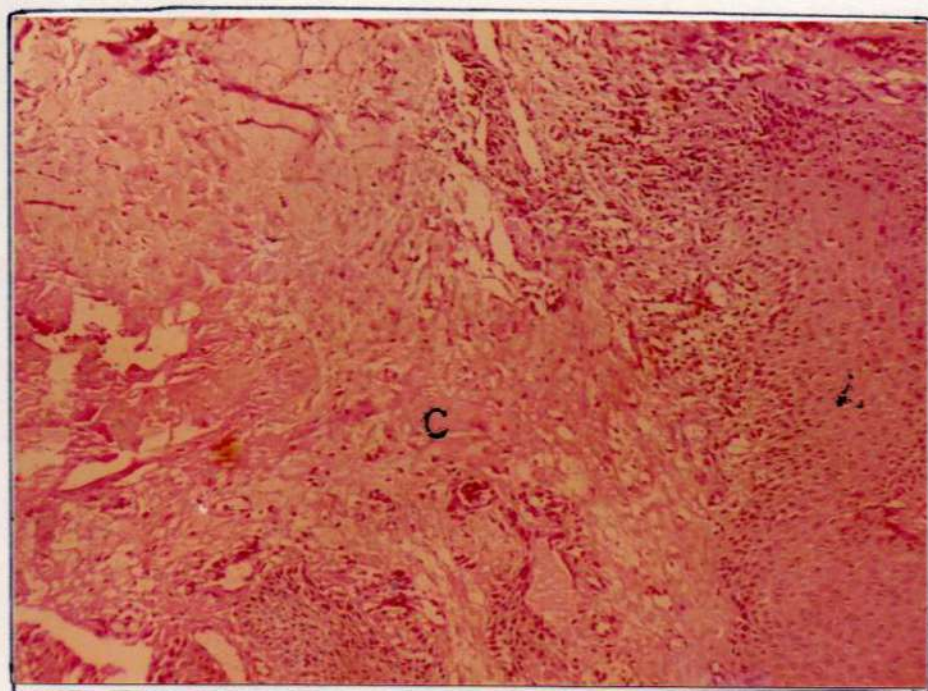


Fig. 163. -

Paciente: S. J. C. : Microscopía óptica de biopsia de encfa en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Epitelio hiperplásico con edema intra e intercelular y el tejido conjuntivo, o sea el corion con abundante sustancia fundamental que podría interpretarse como aumento de mucopolisacárido P. A. S. positivo.

Fig. 162. - Panorámica - Hematoxilina-Eosina. 40X

Fig. 163. - Tejido conjuntivo con abundante sustancia fundamental. Se observa en C sustancia hialina eosinófila abundante que se interpreta como M. P. S.

Hematoxilina-eosina 100 X

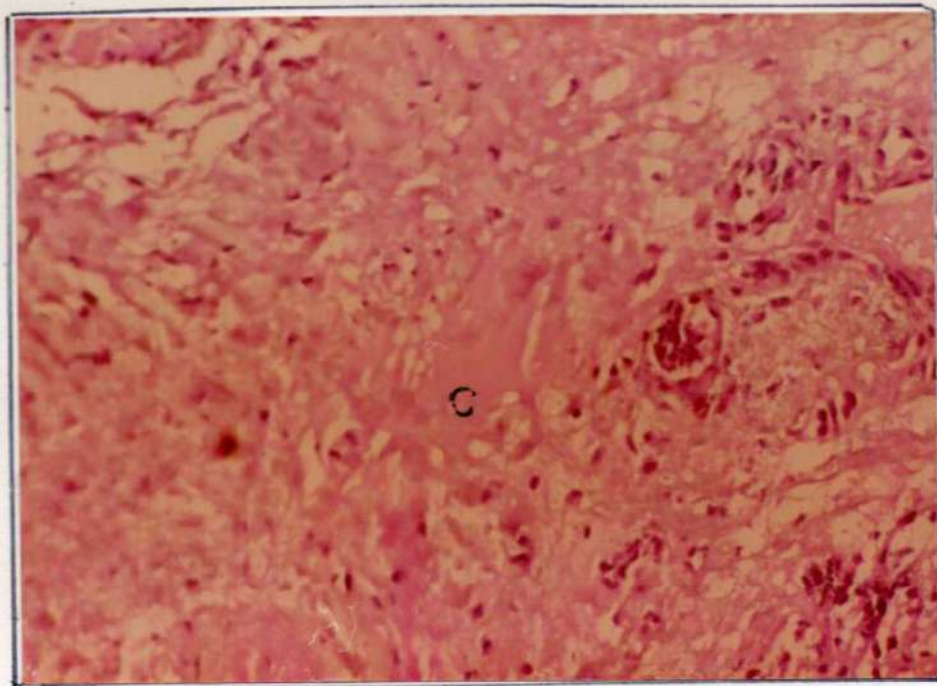


Fig. 164.-

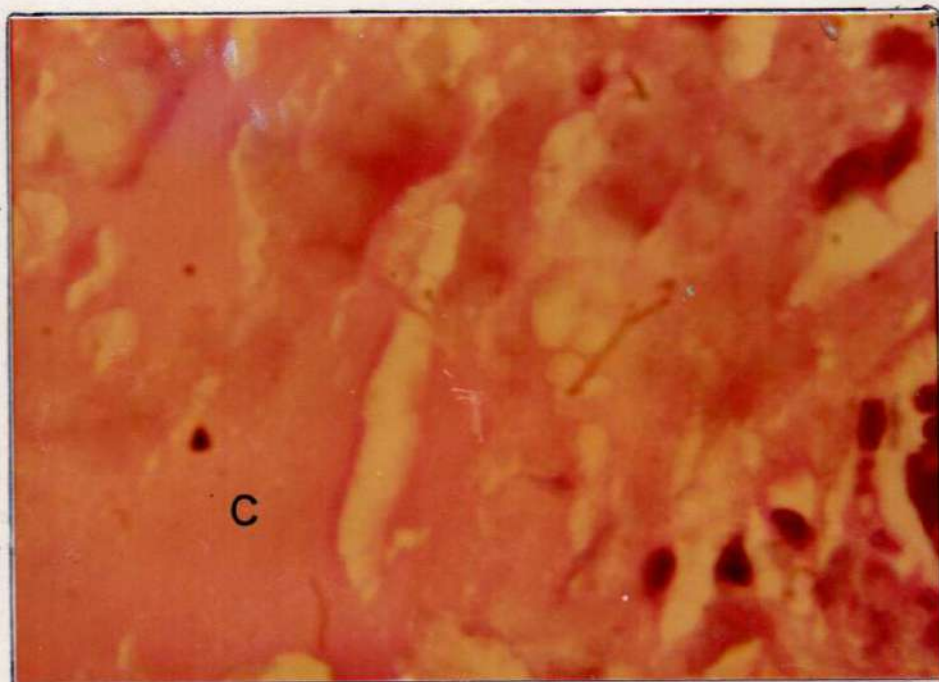


Fig. 165.-

Paciente: S. J. C. : Microscopía óptica de biopsia de encéfalo en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Fig. 164.- Vista a mayor aumento, donde se observa en detalle el acúmulo de sustancia hialina eosinófila que fuera mencionado en la fotografía anterior. Hematoxilina-eosina 400 X.

Fig. 165.- Amplificación mayor del área ya descrita con la presencia de M.P.S. (C).



Fig. 166.-

Paciente: S. J. C. ; Microscopía óptica de biopsia de encéfalo en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Fig.166.- Sustancia fundamental P. A. S. positiva.

100 X

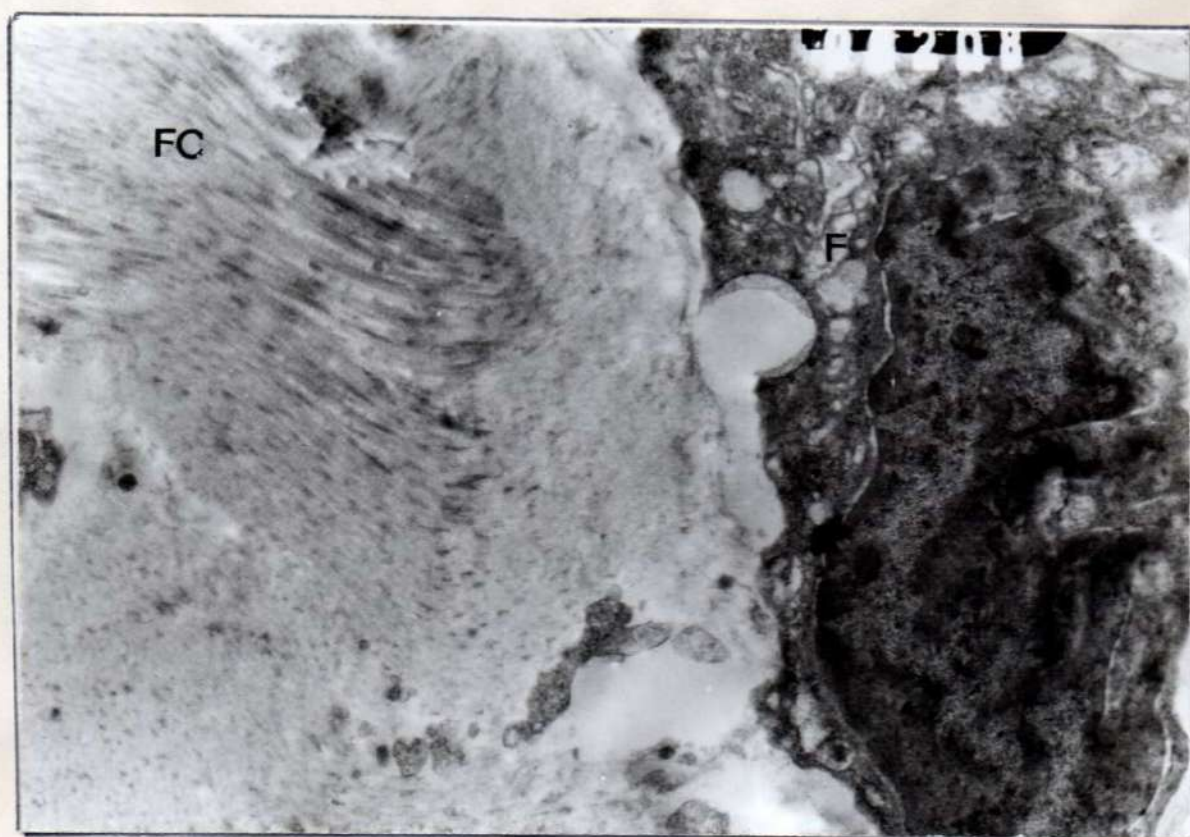


Fig. 167.-

Paciente: S. J. C. : Microscopía electrónica de biopsia de encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Fig.167.- Corión de mucosa gingival donde se pueden observar fibras colágenas alteradas por sustancia amorfa en las proximidades de fibrocito.

Magnificación original 8.000 X



Fig. 168.-

Paciente: S. J. C. ; Microscopía electrónica de biopsia de encéfalo en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Fig.168.- Capilar que presenta oclusión de la luz vascular y modificaciones en la célula endotelial.

Magnificación original 8.000 X

CASO N° 16. - Pac.: E.L. Encefalopatía con fenotipo Hurleriano. (Probable Mucopolidosis).

Antecedentes:

Embarazo y parto normal. Desarrollo psicomotor normal hasta los 4 años. A los 4 meses deshidratación; y a partir de los 6 meses aumento del perímetro craneal. Se diagnosticó hidrocefalia. No se pudo realizar neuromiografía. Se sentó a los 3 años. A los 4½ caminó; en esa época, primera convulsión.

Historia familiar:

El propósito es el segundo hijo de un matrimonio no consanguíneo. Edad de la madre al parto 40 años, sana, edad del padre 43 años, sano. Hermandad compuesta por varón de 13 años, sano.

Examen físico:

Paciente de sexo masculino, de 5 años, 8 meses de edad, peso: 20 Kg. Talla: 1,13 m, perímetro craneal: 56,5 cm.

Cráneo facial: frente prominente, macrocefalia.

Facies: inexpresiva, tono amarillento generalizado.

Rafz de la nariz ancha, narinas amplias.

Cabello moreno, abundante y grueso.

Cejas: normales.

Orejas: implantación baja.

Cuello: corto.

Examen oftalmológico: estrabismo divergente, hipertelorismo leve. Criptorquidea izquierda.

Hepatomegalia.

Estudio neurológico:

Electroencefalograma normal.

Profunda afectación psicomotriz. Hipotónico, arreflexia profunda.

Estudio radiográfico:

Radiografías del sistema óseo: normales.

Examen bioquímico:

Los dosajes de aril-sulfatasa A en suero estaban dentro de límites normales.

Cavidad bucal:

El paciente presentaba cavidad bucal amplia.

Labio superior corto e inferior normal.

Lengua: subnormal.

Paladar duro: muy profundo.

Mucosas: color rojo oscuro.

Encía: color rojo oscuro, hiperplásica y fibrosa, la encía adherente presentó un puntillado amarillento.

Encía papilar y marginal con evidentes signos de inflamación.

Erupción de los elementos primarios fue completa. Había diastemas generalizados.

Color de los dientes: blanco, amarillento.

Se observó hipoplasia en todos los elementos dentarios, la que originó una marcada abrasión de las cúspides de molares.

Había caries en molares, pero no elementos restaurados ni extraídos.

La radiografía de perfil nos permitió detectar los gérmenes de los elementos permanentes. No había supernumerarios, ni oligodoncia.

Oclusión: sector anterior: mordida borde a borde, sector posterior: pérdida de dimensión vertical por la abrasión de cúspides.

Hábitos: deglución atípica por uso prolongado del biberón.

Posición habitual: boca abierta, babeo constante.

Saliva: abundante y viscosa.

Alimentación semilíquida y líquida.

Higiene bucal deficiente, acúmulos de placa bacteriana.



Fig. 169.-



Fig. 170.-



Fig. 171.-

Fig.169.- Paciente E.L. a los 5 años de edad: Macrocefalia, hipotonfa generalizada, boca abierta.

Fig.170.- Aspecto buco-facial. Mordida borde a borde en sector anterior, pérdida de la dimensión vertical, zona posterior.

Fig.171.- Hipoplasia en incisivos centrales, laterales y molares. Zona de intensa pigmentación amarillo-marrón en mucosa (->).

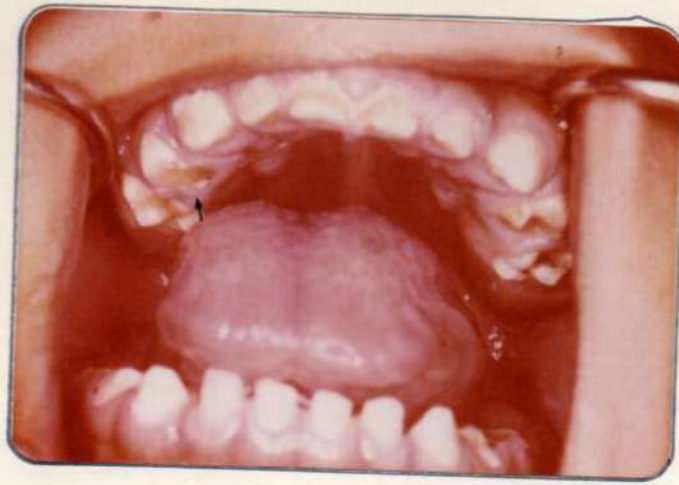


Fig.172.- a)



Fig.172.- b)



Fig.173.-

Fig.172.- a) Maxilar superior; b) Maxilar inferior: Obsérvense los diastemas generalizados, hipoplasia (†) y caries en molares.

Fig.173.- Radiografía lateral de cráneo, presencia de gérmenes de los elementos permanentes.

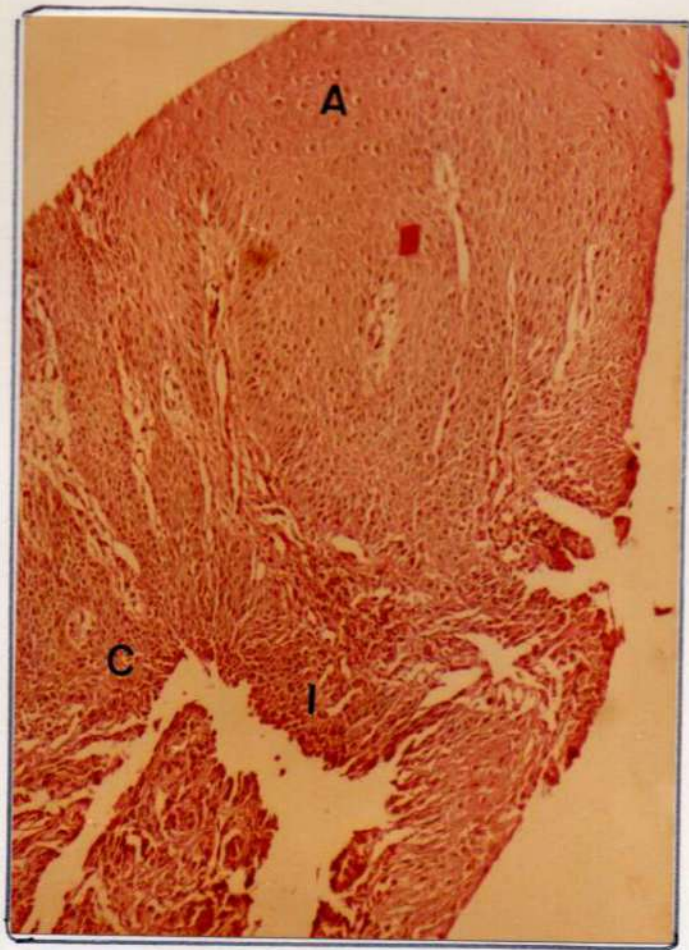


Fig. 174.-

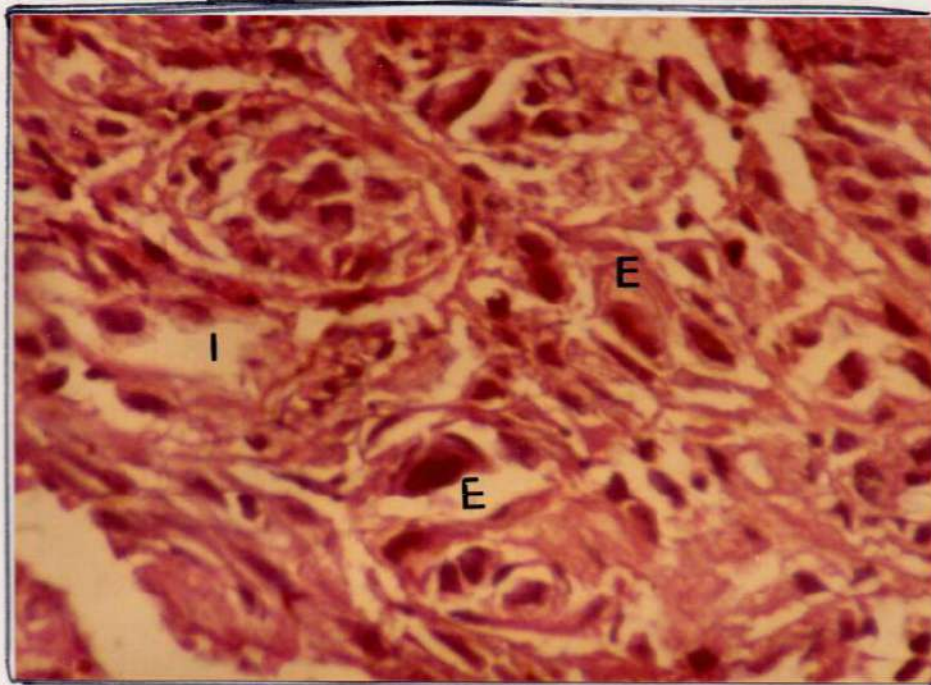


Fig. 175.-

Paciente: E. L. : Microscopía óptica de biopsia de encfa en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Trozo de mucosa cuyo epitelio presenta fenómenos hiperplásicos y edematosos, mientras el corion muestra un severo proceso inflamatorio inespecífico ricamente vascular con edema intersticial, y algunos histiocitos de núcleo bizarro.

Fig. 174.- 100 X

Fig. 175.- 100 X



Fig. 176.-

Paciente: E. L. : Microscopía electrónica de biopsia de encía en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Fig.176.- Corion de la mucosa gingival que en sus células endoteliales presenta algunas vacuolas e imágenes membranosas. La luz del capilar se encuentra reducida.

Magnificación original 5.000 X

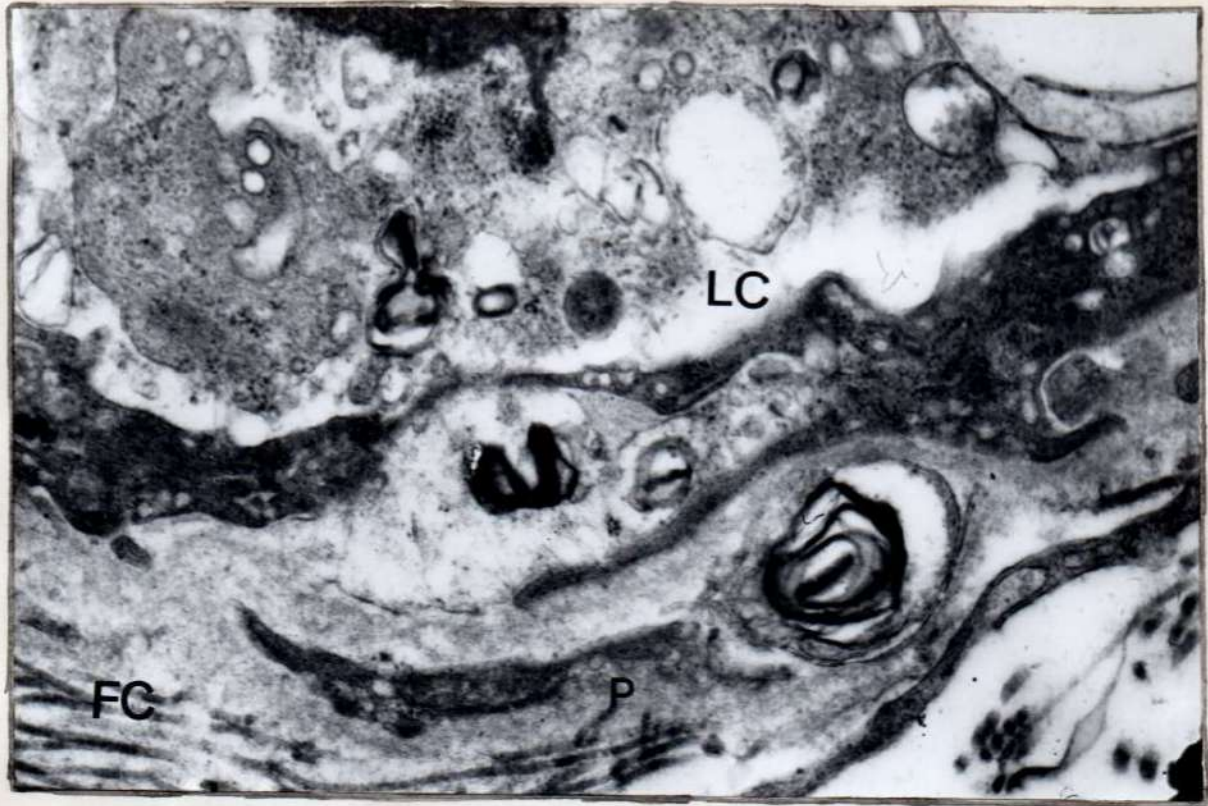


Fig. 177.-

Paciente: E. L. : Microscopía electrónica de biopsia de encefalo-
patía con fenotipo Hurleriano.

Fig. 177.- Detalle a mayor aumento de la pared de un capilar del corion de
la mucosa gingival con imágenes membranosas arremolinadas en
el pericito y detritus celulares dentro del capilar.

Magnificación original 14.000 X

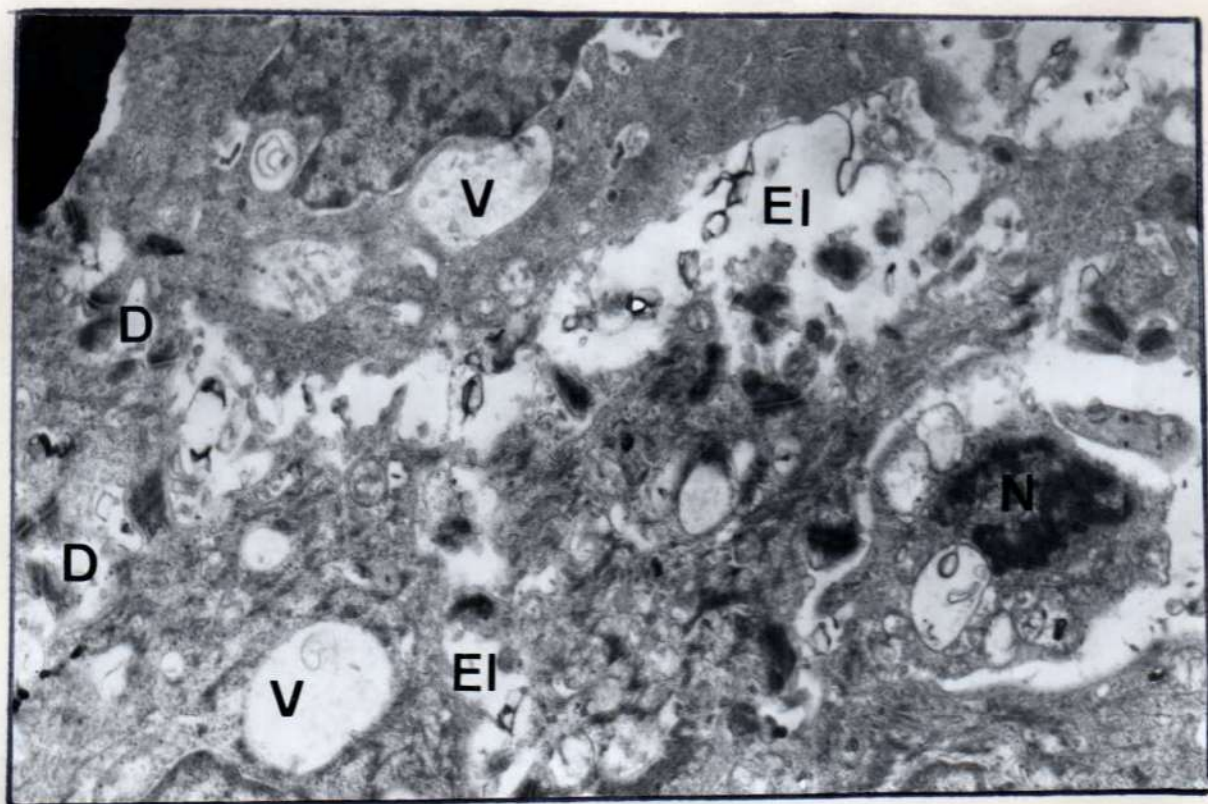


Fig. 178.-

Paciente: E. L. : Microscopía electrónica de biopsia de encía en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Fig.178.- Imagen de células epiteliales de la mucosa gingival con separación entre sus células, conteniendo algunos detritus membranosos y vacuolas intracelulares y pérdida de desmosomas.

Me nificación original 5.000 X

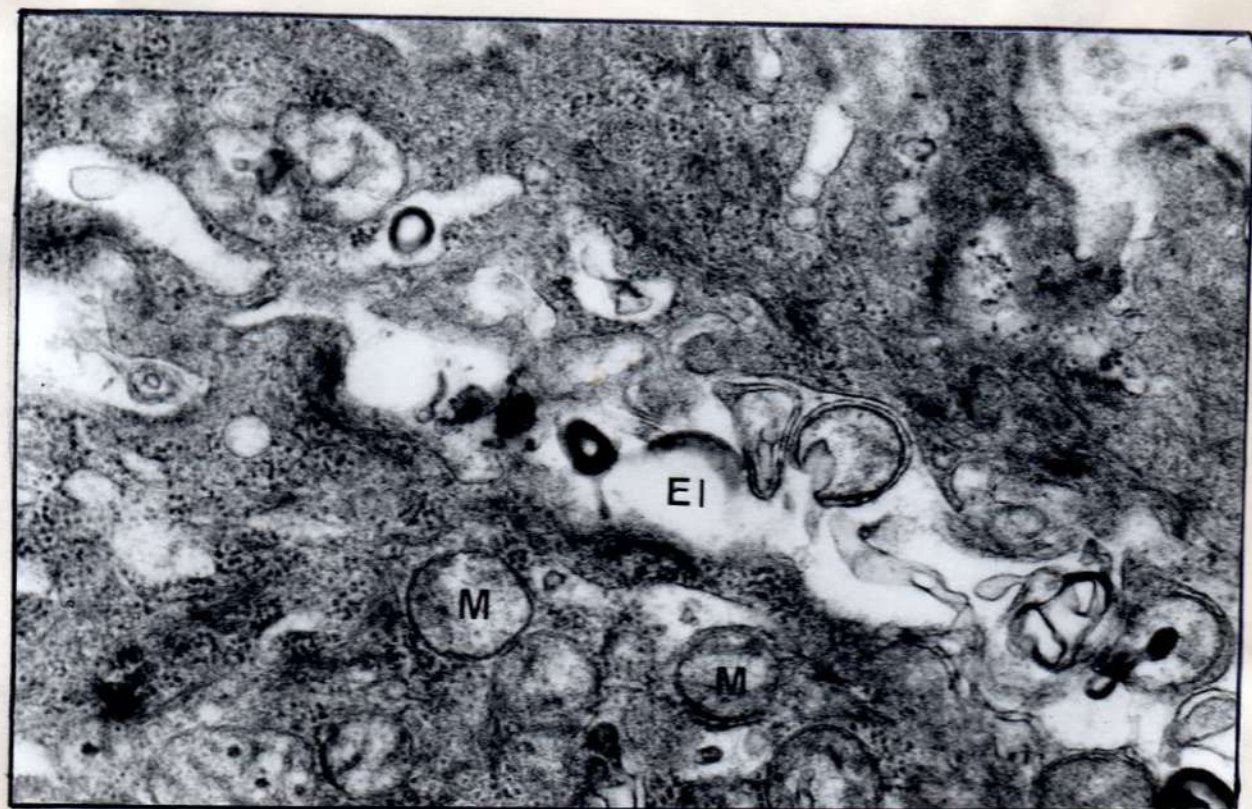


Fig. 179.-

Paciente: E. L. : Microscopía electrónica de biopsia de encfa en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Fig.179.- Detalle del espacio intercelular con algunas imágenes membranosas y mitocondrias con pérdida de crestas en el epitelio.

Magnificación original 20.000 X

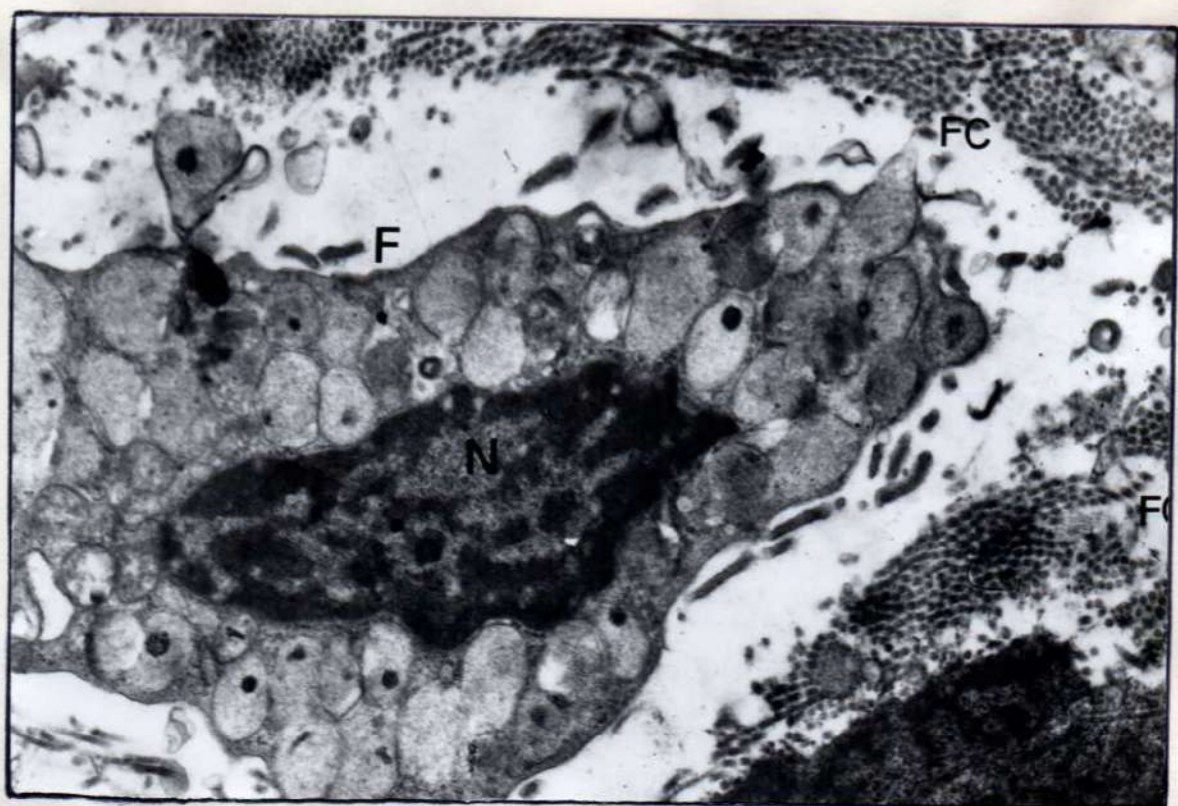


Fig. 180.-

Paciente: E. L. : Microscopía electrónica de biopsia de encfa en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Fig,180.- Célula del corion (posible fibroblasto), que contiene en su interior numerosas inclusiones que llenan totalmente el citoplasma celular. El contenido de las mismas es de moderada intensidad, substancia amorfa con algunos gránulos grandes de mayor intensidad.

Magnificación original 8.000 X

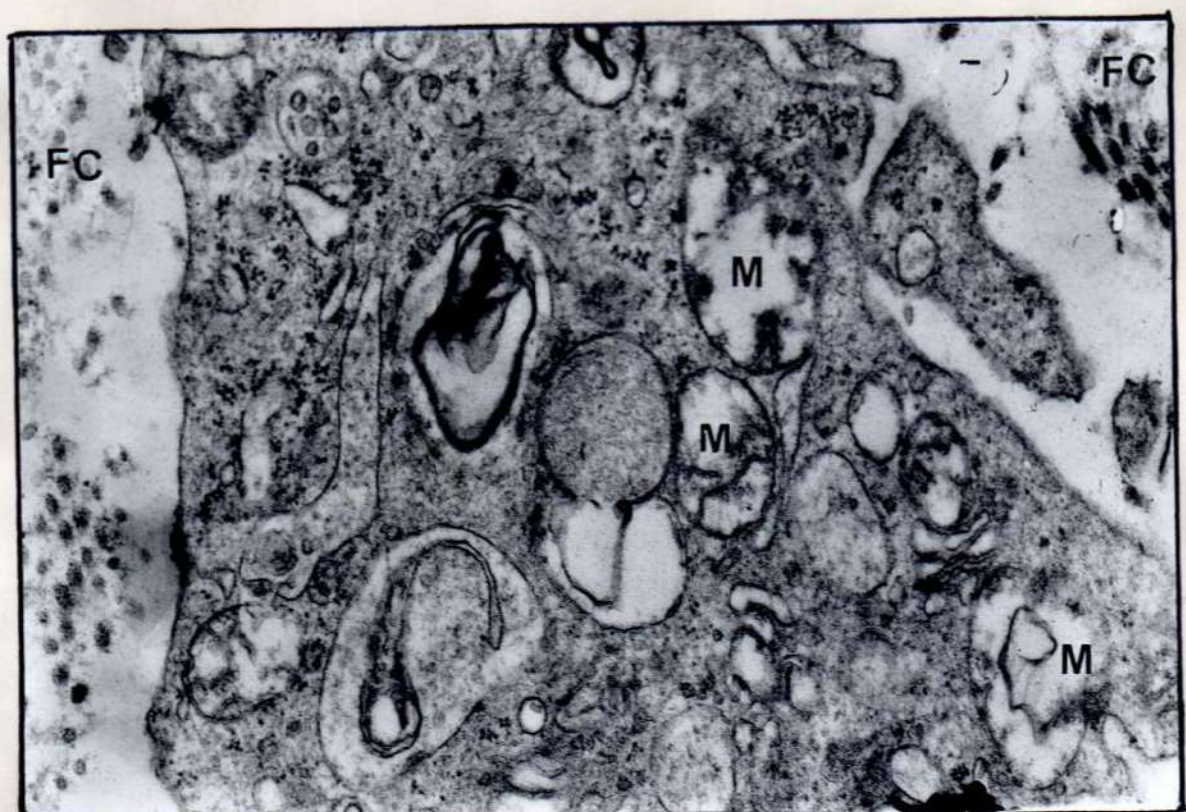


Fig. 181.-

Paciente: E. L. : Microscopía electrónica de biopsia de encefalo-
patía con fenotipo Hurleriano.

Fig.181.- Detalle de parte de una célula del corion (fibroblasto) que mues-
tra alteraciones mitocondriales y elementos vacuolares con imá-
genes membranosas.

Magnificación original 20.000 X.

Antecedentes:

Embarazo y parto normal, llanto espontáneo. Caminó a los 2 años y medio. Lenguaje: 2 años; palabras aisladas. Control de esfínteres: 3 años. Eneuresis.

Historia familiar:

El propósito es el primer hijo de un matrimonio consanguíneo. Hermandad compuesta por dos hermanos varones, sanos.

Estudio físico:

Paciente de sexo masculino de 13 años de edad, talla 1,43 m, peso 42 Kg, perímetro craneal 51 cm.

Microcefalia con sinostosis precoz.

Cabello: escaso.

Ojos: estrabismo convergente.

Orejas: pequeñas.

Cara: delgada y alargada.

Columna vertebral: cifoescoliosis dorsal. Gran desarrollo de venas en brazos y antebrazos (muy gruesas y numerosas).

Antebrazos ensanchados en porción distal.

Piernas delgadas con conformación de parte distal aplanada en sentido interno externo y ensanchadas en el ántero-posterior (especialmente a nivel del talón).

Estudio neurológico:

Retraso psicomotor. Concorre a escuela Diferencial.

Terrores nocturnos. Agresividad. No tuvo convulsiones.

Estudio radiográfico:

Columna vertebral: cifoescoliosis muy marcada sin alteraciones estructurales ostensibles de hiper o hipo osificación.

Estudio bioquímico:

Se dosaron hexosaminidasa con resultados normales, α -mannosidasa y fucosidasa normales, α -galactosidasa estaban ligeramente aumentadas con relación a controles normales.

Cavidad bucal:

El propósito presentaba un aspecto bucal peculiar.

Labios gruesos, hipotónicos.

Encía fibrosa, hiperqueratinizada.

No había retraso en la erupción dentaria.

Hipodoncia de segundos premolares e incisivos centrales superiores e inferiores.

Retención de incisivo central temporario inferior.

Microdoncia y forma conoide de corona y raíz de incisivos laterales superiores.

Pigmentación marrón parduzca de los elementos dentarios en su superficie vestibular.

Oclusión: mordida cruzada lateral izquierda. Interposición lingual. Deglución atípica.



Fig.182.- a)



Fig.182.- b)



Fig.182.- c)

Fig.182.- a), b) y c): Aspecto general del paciente a los 13 años de edad.
Dismorfia facial tipo hurleriano. Cifoescoliosis dorso lumbar y lordosis lumbar.



Fig.183.- b)

Fig.183.- a)

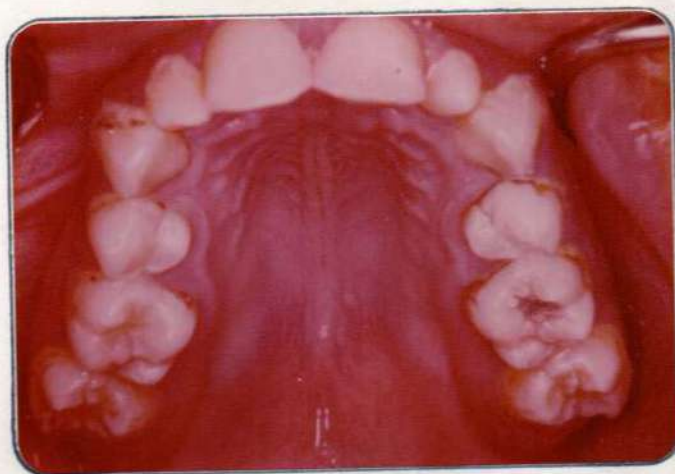


Fig.183.- c)



Fig.183.- d)

Fig.183.- a), b), c) y d): Inoclusión hemiarcada derecha. Maxilar superior: hipodoncia de primeros premolares, microdoncia y forma conoide de incisivos laterales. Pigmentación marrón en tercio gingival de todos los elementos dentarios. Maxilar inferior: retención de incisivo temporario. Hipodoncia incisivos centrales permanentes.

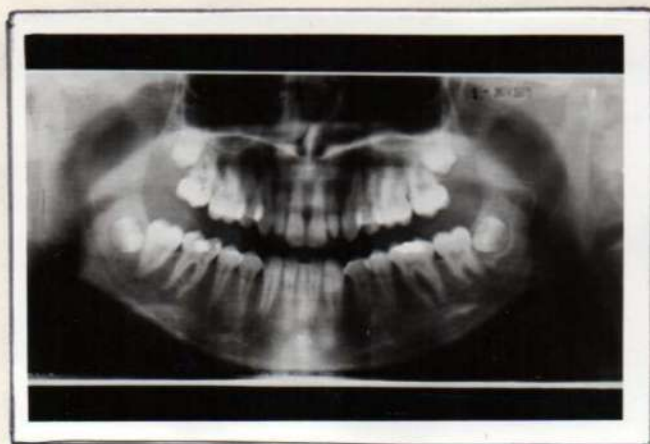


Fig. 184.-



Fig. 185.-

Fig. 184.- Ortopantomografía que muestra ausencia de primeros premolares superiores, de incisivos permanentes inferiores, retención de incisivo temporario e incisivos laterales conoides.

Fig. 185.- Radiografías periapicales: superiores: izquierda: hipodoncia del primer premolar. Central: microdoncia del incisivo lateral conoide. Derecha: ausencia del primer premolar. Inferiores: izquierda: segundo molar con raíz y cámara pulpar única. Central: retención del incisivo central temporario, ausencia de los centrales permanentes.

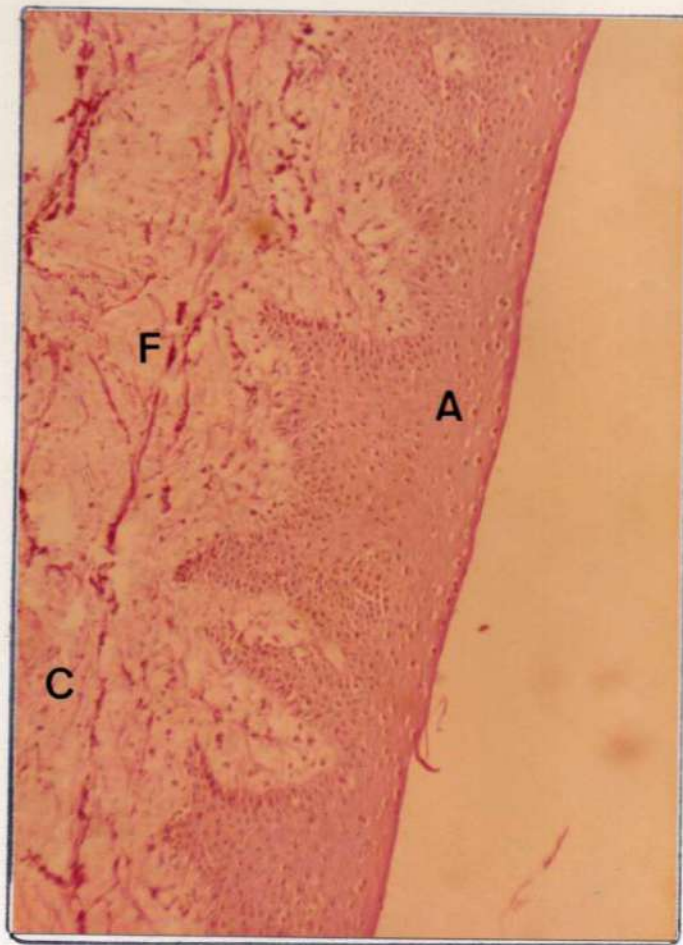


Fig. 186. -

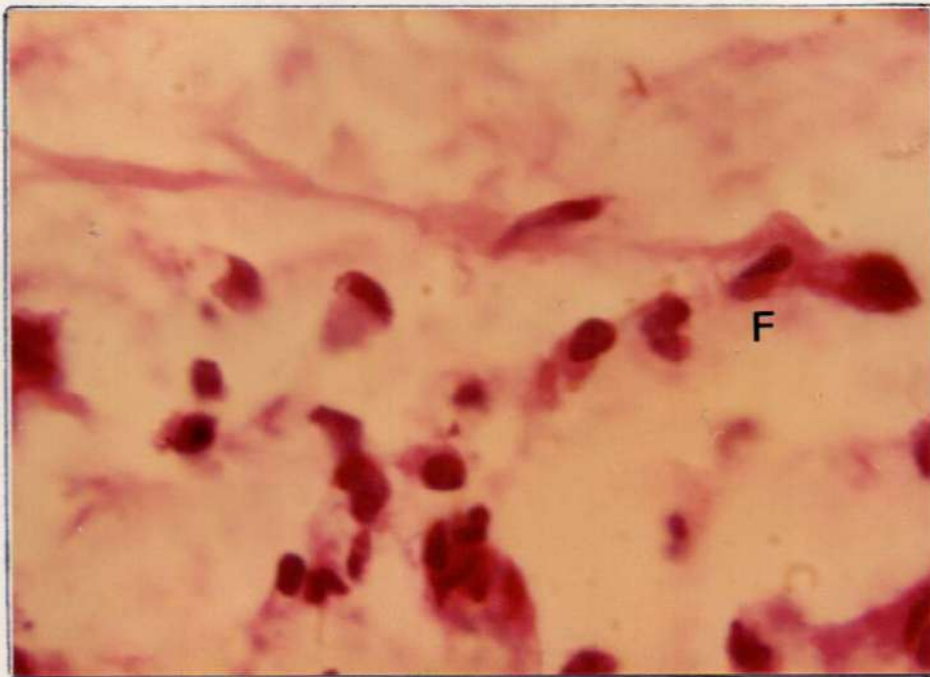


Fig. 187. -

Paciente: C. R. : Microscopía óptica de biopsia de encefalo en Encefalopatía con fenotipo hurleriano.

Fig. 186. - Epitelio normal, tejido conjuntivo colágeno con núcleos destacados de algunos fibroblastos. 40 X

Fig. 187. - Inmersión. 1000 X

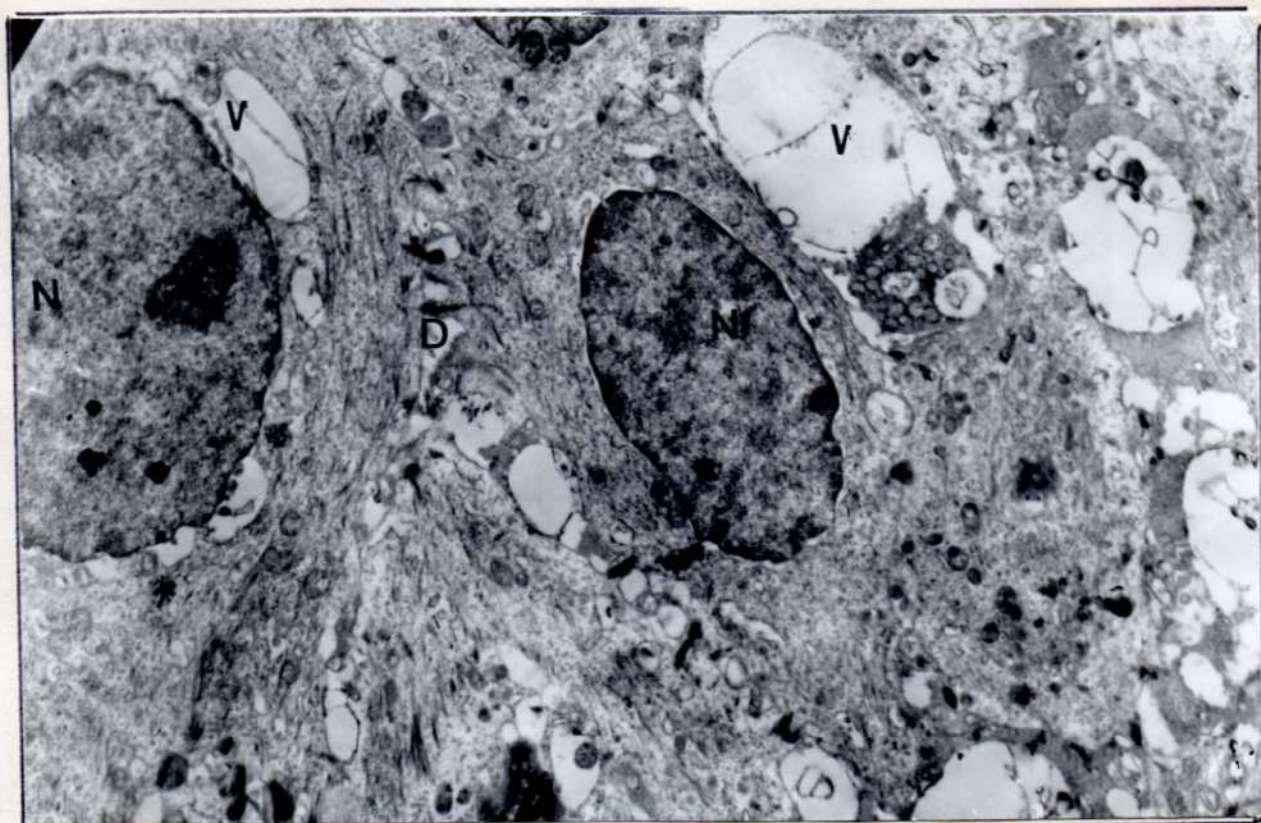


Fig. 168.-

Paciente: C. R. : Microscopía electrónica de biopsia de encía en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Fig.168. - Porción de epitelio gingival que muestra dentro de algunas células epiteliales vacuolas de diferente tamaño limitadas por membranas.

Magnificación original 2.500 X

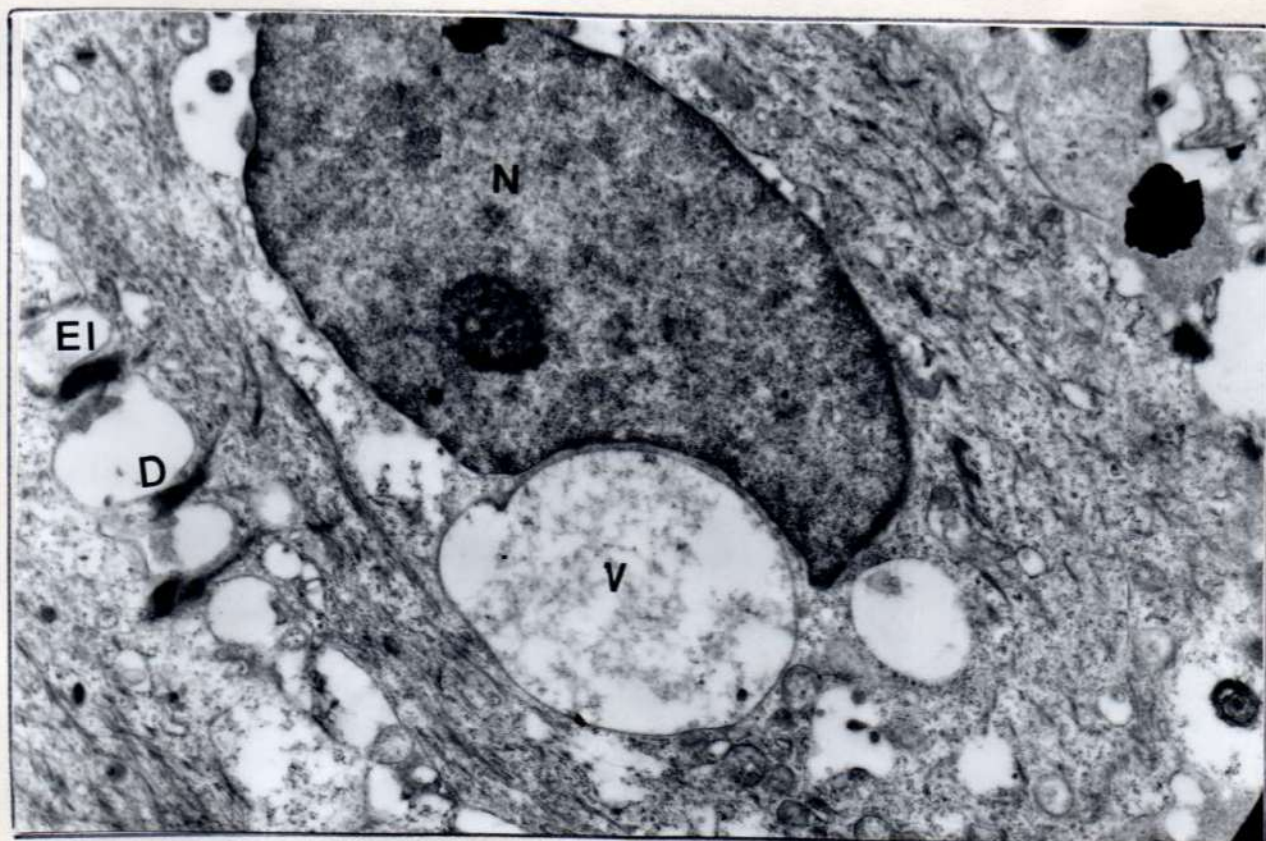


Fig. 189.-

Paciente: C. R. : Microscopía electrónica de biopsia de encía en Encefalopatía con fenotipo hurleriano.

Fig.189.- Detalle a mayor aumento de una de las células epiteliales que presenta una gran vacuola que modifica el contorno del núcleo, está limitada por una membrana y en su interior hay material finamente granular.

Magnificación original 5.000 X

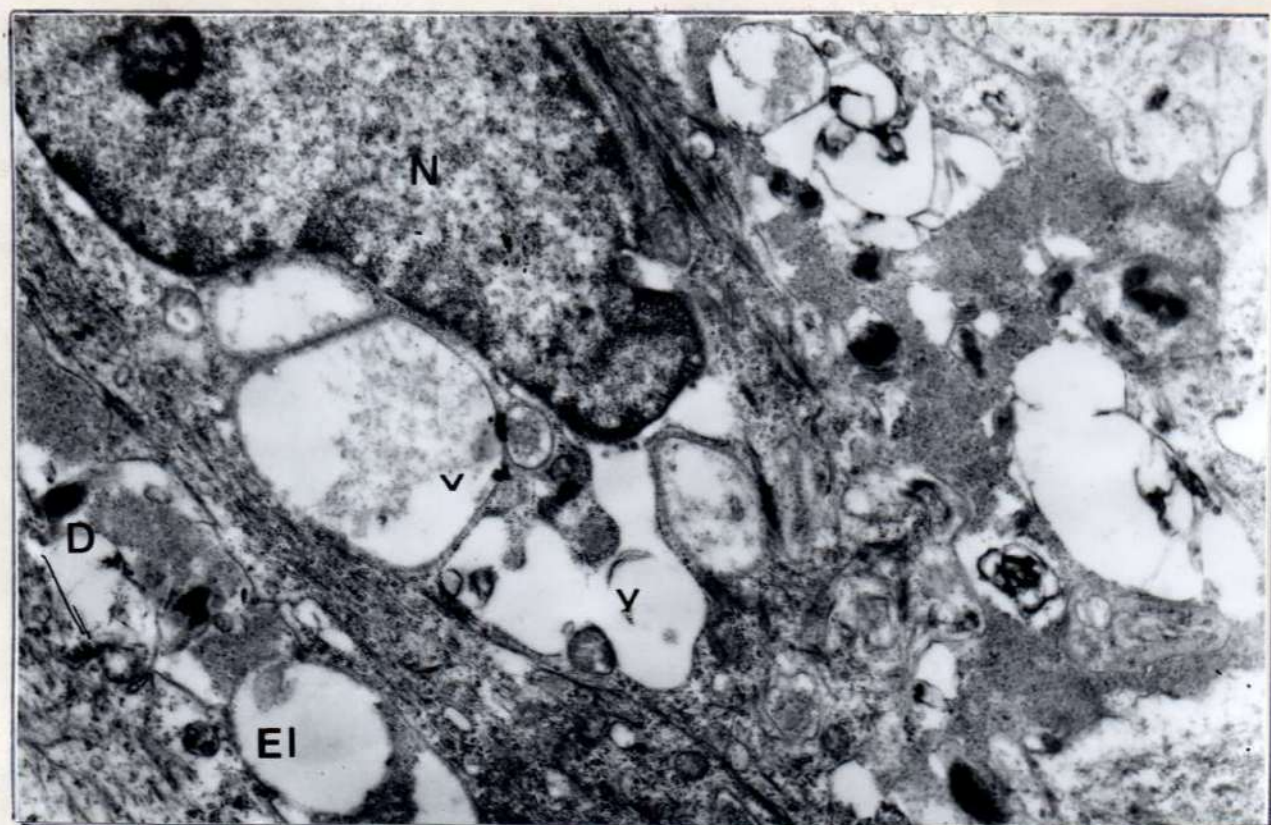


Fig. 190.-

Paciente: C. R. : Microscopía electrónica de biopsia de encía en Encefalopatía con fenotipo hurleriano.

Fig.190.- Porción de epitelio gingival con una célula epitelial cuyo citoplasma está ocupado por vacuolas de diferente tamaño, algunas con y otras sin contenido. En el espacio intercelular hay material de mediana densidad electrónica.

Magnificación original 5.000 X

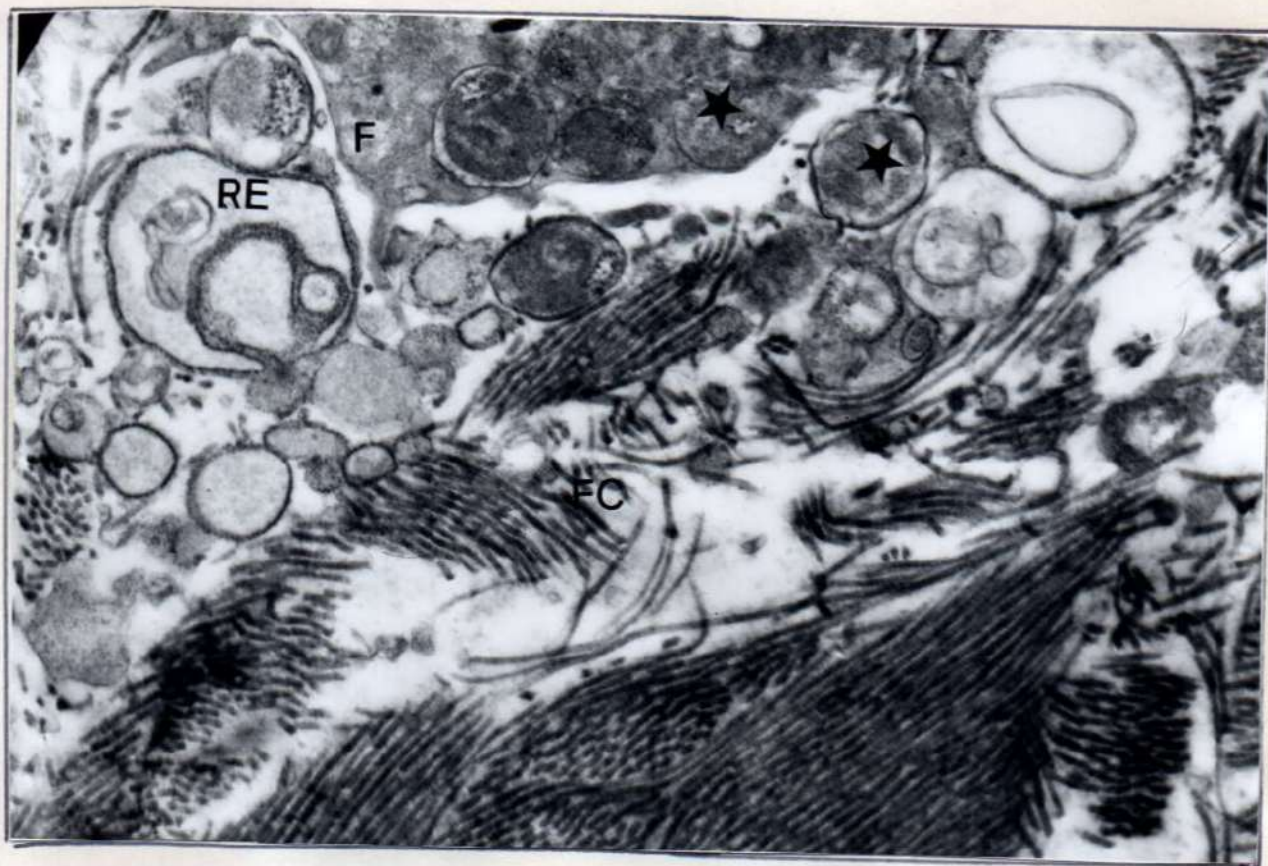


Fig. 191.-

Paciente: C. R. : Microscopía electrónica de biopsia de encía en Encefalopatía con fenotipo hurleriano.

Fig.191.- Porción del corion de mucosa gingival en la que se observa parte de un fibroblasto que contiene porciones de retículo endoplasmático dilatado y algunas inclusiones con material denso en su interior. *

Magnificación original 8.000 X

CASO N° 18. - Pac.: A. H. H. Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.
(Probable Lipoproteinosis).

Antecedentes:

Embarazo anormal, al primer mes de embarazo comenzaron contracciones, hizo tratamiento antibruceelósico durante embarazo. Reposo durante dos meses. Parto anormal, con fórceps, presentación cefálica. Llanto demoró. No hubo cianosis ni ictericia. Peso al nacimiento 3,300 Kg.

El niño permaneció 5 meses internado por consecutivas diarreas, se hicieron transfusiones.

A los 5 meses se le diagnosticó cardiopatía. Caminó a los 3 años.

Lenguaje: reducido y limitado. No ha tenido convulsiones.

Historia familiar:

El propósito es el segundo hijo de un matrimonio no consanguíneo. Edad de la madre al parto 36 años, edad del padre 43 años.

Hermanidad compuesta por un hermano mayor, sano.

Examen físico:

Paciente de sexo masculino, 9 años de edad, perímetro craneal $49\frac{1}{2}$ cm, talla 98 cm, peso 16,500 Kg. Nanismo.

Cráneo facial: aspecto tosco, cabello oscuro, escaso y crespo; cejas despobladas.

Nariz: raíz de la nariz chata, narinas amplias.

Frente: se forman pliegues muy gruesos.

Piel: oscura, reseca, se forman escamas, con cicatrices de rascado.

Manos en garra, dedos cortos y gruesos.

Palmas y plantas: hiperqueratosis.

Rodillas y codos: piel engrosada y arrugada.

Hígado y bazo: no hepatoesplenomegalia.

Cardiopatía congénita: comunicación interventricular.

Criptorquídea derecha.

Estudio neurológico:

Oligofrenia profunda.
Síndrome de preexcitación.
Reflejos rotulianos normales.
Reflejos plantares en flexión.

Estudio radiográfico:

Cráneo: zonas de menor calcificación rodeadas de un halo hipermarcado.

Estudio bioquímico:

Cromatogramas de aminoácidos urinarios y séricos con escaso aumento de tirosina en ambos.

Cavidad bucal:

Labios: inferior grueso, superior normal.
Erupción: en ambos maxilares, dentadura mixta, están presentes elementos primarios, se han exfoliado los incisivos centrales superiores y canino inferior derecho, erupcionaron $\frac{6}{6}$ lo que revela que en el proceso eruptivo hay un $\frac{621}{126}$ ligero retraso.
Morfológicamente los elementos dentarios son normales, color blanco amarillento con abundante pigmentación marrón en caras oclusales y vestibulares.
El examen clínico reveló la presencia de múltiples caries en maxilar superior e inferior; no hay elementos obturados ni extraídos. Encía color rojo oscuro. Encía papilar, marginal inflamada. Encía hipertrófica y fibrosa.
Oclusión: mordida abierta. Deglución atípica.
Higiene bucal: deficiente. No se cepilla dientes.
Alimentación blanda y rica en hidratos de carbono. Uso prolongado del biberón.



Fig.192.-



Fig.
193.-

Fig.192.- Paciente A. H. Obsérvense los rasgos toscos, frente prominente y rugosa. Cejas despobladas. Hipertelorismo ocular. Narinas amplias. Rafz de la nariz aplanada. Múltiples lesiones cutáneas.

Fig.193.- Manos en garra, dedos cortos y gruesos.



Fig. 194.-



Fig.195.-

Fig.194.- Cavidad bucal paciente A. H. ; arcadas amplias. Obsérvese pigmentación cubriendo superficie vestibular y oclusal de los elementos dentarios.

Fig.195.- Múltiples caries en molares en maxilar inferior. Reabsorción ósea en canino inferior.

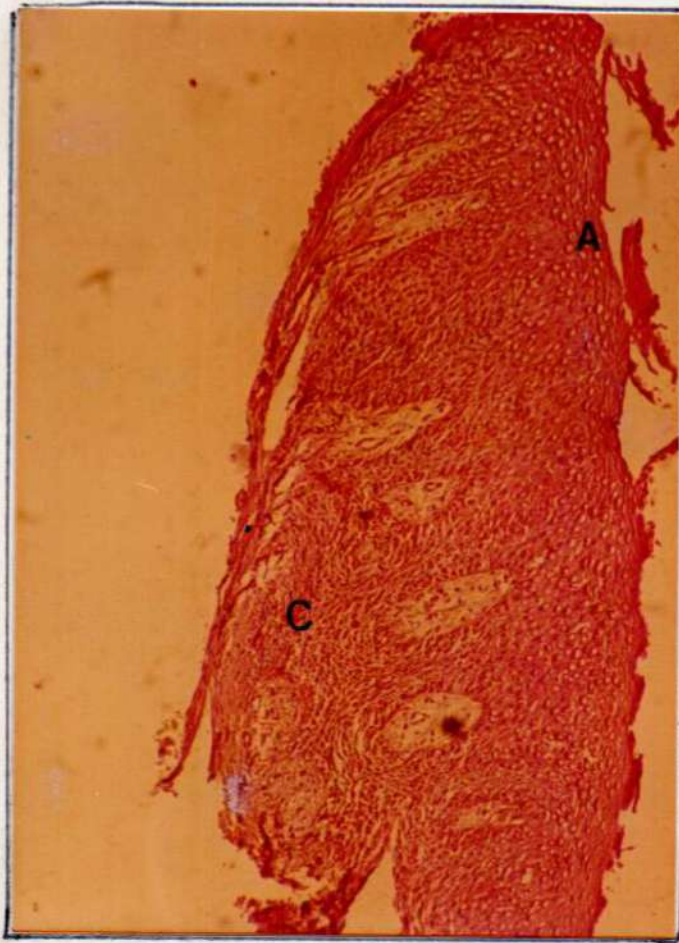


Fig. 196.-

Paciente: A. H. : Microscopía óptica de biopsia de encéfalo en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Fig. 196.- Trozo de encéfalo cuyo epitelio es hiperplásico y edematoso; co rion escaso, congestivo y edematizado. No se observa hialinización en el corio. 40X.

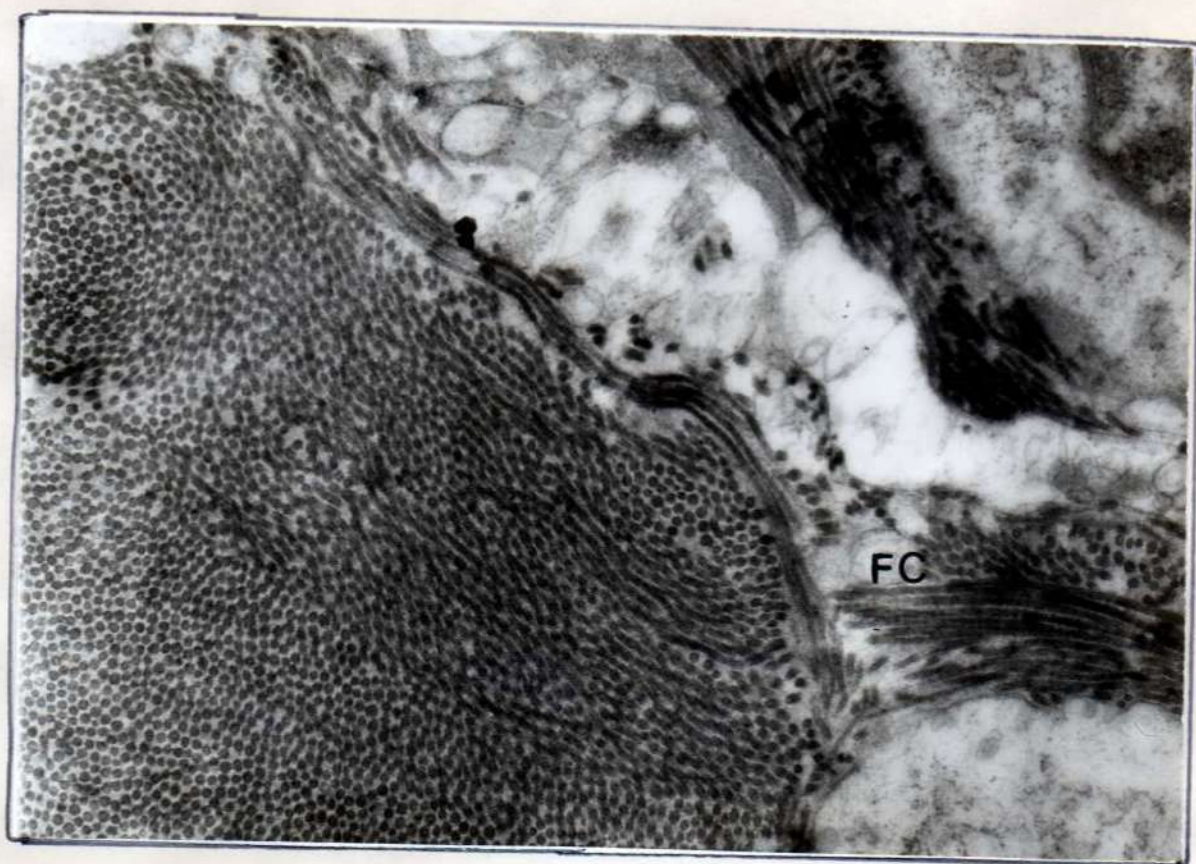


Fig. 197.-

Paciente: A. H. : Fotomicrograffas electrónicas de biopsia de encfa en Encefalopatía con fenotipo Hurleriano.

Fig. 197.- El corion es muy denso en fibras colágenas que envía proyecciones hacia la parte basal del epitelio.

Aumentos originales 5.000X

TABLA 6. Principales hallazgos clínicos, odontológicos e histopatológicos de los pacientes estudiados. La distribución de los ítems representa una adaptación de la tabla de Goldberg.*

Enfermedad	Caso N°	Edad	Hallazgos sistémicos				Hallazgos oculares				Hallazgos bucales			Microscopía de biopsia de encía
			Displasia esquelética	Retardo mental	Opacidades Corneales	Degeneración retino-pigmentaria	Aírofia Óptica	Tejidos gingivales	Alteraciones morfológicas	Óptica Electrónica				
Hurler	1	12a	+++	+++	++	-	-	-	+++	+++	++	+	+++	
Hunter	2	4a	+++	++	-	+	-	-	+++	+++	+++	+	+++	
Sanfilippo	3	17a	+	+++	-	+	-	-	+++	+++	+++	+	+++	
Marquio	4	14a	+++	-	++	-	-	-	+++	+++	+++	
Maroteaux-Lamy	5	17a3m	+++	-	+++	-	-	-	+++	+++	+++	+	+++	
Sandhoff	6	1a2m	-	+++	-	manchas rojo cereza	-	-	+++	+++	++	-	+++	
Sandhoff	7	1a4m	-	+++	-	manchas rojo cereza	-	-	+++	+++	++	-	+++	
Sandhoff	8	10m	-	+++	-	manchas rojo cereza	-	-	+++	+++	++	-	+++	
Enf. de Gaucher	9	9a	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	+++	
Lipofuscinosis Neur. Ceroida	10	2a4m	-	+++	-	-	-	+	+++	+++	++	-	+++	
Fenotipos Hurlerianos														
Caso (S. M.)	11	9a	++	+++	-	-	-	-	+++	+++	+++	+	+++	
Caso (L. R.)	12	2m	++	+++	-	+	-	-	++	-	-	-	+++	
Caso (L. V.)	13	9a	++	++	-	-	-	-	++	+++	+++	+	+++	
Caso (T. M.)	14	8a	+	+++	-	-	-	-	+	+++	+++	+	+++	
Caso (S. J.)	15	13a	+	++	-	-	-	-	++	+++	+++	+	+++	
Caso (E. L.)	16	5a8m	+	+++	-	-	-	-	+++	+++	+++	-	+++	
Caso (C. R.)	17	12a	+++	+	-	-	-	-	++	+++	+++	-	+++	
Caso (A. H. H.)	18	9a	++	+++	-	-	-	-	+++	+++	++	+	+++	

* (-) Ausente, (+) Variable, (++) Suave, (+++) Moderado, (++++) Marcada, (.....) No se investigó

CAPITULO VI

DISCUSION

La casuística presentada y resumida en la Tabla 6 correspondió a la investigación bioquímica-clínica efectuada en el Centro de Estudio de las Metabolopatías Congénitas (Ce. Me. Co.) como se constata en la certificación adjunta, pág. cuarta del presente tomo.

En un grupo de pacientes pudieron establecerse los mecanismos causales de su enfermedad, mientras que en otro, la ubicación nosológica específica no fue determinada, ésta última apreciación impresionarla "a priori", como resultados negativos de la búsqueda.

Nuestro punto de vista es exactamente contrario, ya que precisamente, el aporte de la biopsia gingival ha precipitado la extensión y profundización de los estudios en el área de las enfermedades lisosomales.

Con miras a cumplir los objetivos básicos de este trabajo, entendemos pertinente circunscribir nuestra discusión al contexto de los hallazgos bucales, de microscopía óptica y de microscopía electrónica, en afán de establecer el valor de los mismos en cada entidad particular.

La discusión seguirá el siguiente orden:

A) Enfermedades de diagnóstico preciso.

- 1°).- Mucopolisacaridosis Tipo I - Síndrome de Hurler
 - Tipo II - Síndrome de Hunter
 - Tipo III - Síndrome de Sanfilippo
 - Tipo IV - Síndrome de Morquio
 - Tipo VI - Síndrome de Maroteaux-Lamy

Corresponden a los casos 1, 2, 3, 4 y 5, respectivamente.

- 2°).- Gangliosidosis GM 2 - Tipo 2. Enfermedad de Sandhoff, corresponde a los casos 6, 7 y 8.

- 3°).- Lipidosis Glucosil Ceramida, Enfermedad de Gaucher: caso 9

- 4°).- Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea: corresponde al caso 10.

B) Enfermedades de diagnóstico presuntivo.

Encefalopatías degenerativas con fenotipo Hurleriano, co-

responden a los casos 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 y 18.

Casos 1, 2, 3, 4 y 5 Mucopolisacaridosis I, II, III, IV y VI, respectivamente. A fin de facilitar la lectura se recuerda:

Caso 1 - M. P. S. I

Caso 2 - M. P. S. II

Caso 3 - M. P. S. III

Caso 4 - M. P. S. IV

Caso 5 - M. P. S. VI

El análisis de los resultados que a continuación se detallan, excluye la del paciente afectado de M. P. S. IV (Enfermedad de Morquio) por considerar que su patología bucal es muy particular, en relación a los cambios estructurales observados en los elementos dentarios, por lo que será considerado en renglón aparte, aunque también se menciona en Tabla 7.

Las Mucopolisacaridosis son un grupo de enfermedades hereditarias caracterizadas por el depósito anormal en los tejidos y excreción por orina de mucopolisacáridos ácidos.

Los principales signos clínicos son el retardo mental en las M. P. S. I, II y III, inteligencia normal en la M. P. S. IV y VI, facies típica, grotesca (hurleriana), hepatoesplenomegalia, variado compromiso óseo, talla baja.

La bibliografía disponible presentaba escasos datos concernientes a las características bucales en estos pacientes.

Es precisamente en razón a ello, que la Tabla 7, establece una comparación de los hallazgos bucales en el estudio sistematizado de nuestra casuística y las observaciones aisladas o delimitadas a alguna estructura bucal descripta en la literatura.

En general, el estudio detenido de nuestros cinco pacientes afectados de M. P. S. demostró que en todos ellos la cavidad bucal era amplia con arcos abiertos, los elementos dentarios estaban ubicados en forma espaciada, es decir con diastemas generalizados.

La lengua era anormalmente grande, había macroglosia y ocupaba la cavidad bucal en su totalidad, sobrepasando los límites de las arcadas dentarias como se observó en los casos 1 y 5; protruyendo a

Tabla 7. - PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS ESTOMATOLÓGICAS DE PACIENTES CON M.P.S. I, II, III, IV y VI

	-M.P.S. I y M.P.S. II (Síndromes de Hunter y Hunter)			-M.P.S. III (Síndrome de Sanfilippo)		
	Casevorn (12)	Garner (25), (30)	Stevens (68)	Worth (84)	Harrison y Garner (83)	Boorman (89)
	Garner (25), (30)	Mc Kusick (87)	Stevens (68)	Worth (84)	Harrison y Garner (83)	Boorman (89)
Emoción	Tarifa	Normal	Tarifa	Normal	Tarifa	Tarifa
Arco de dientes	Arquias	Arquias	Arquias	Arquias	Arquias	Arquias
Lengua	Hiperemfásica	Macroglósa	Macroglósa	Macroglósa	Macroglósa	Macroglósa
Diarrea	+	+	+	+	+	+
Mortofagia (amizamia)	Dientes conoides	Pequeños conoides	Pequeños conoides	Pequeños conoides	Pequeños conoides	Pequeños conoides
Color de dientes	+	+	+	+	+	+
Hipoplasia y/o Hipocalificación	+	+	+	+	+	+
Malperlas gingival	+	+	+	+	+	+
Gingivitis	+	+	+	+	+	+
Carías	Baja frecuencia	Baja frecuencia	Baja frecuencia	Baja frecuencia	Baja frecuencia	Baja frecuencia
Oclusión	Mordida abierta	Mordida abierta	Mordida abierta	Mordida abierta	Mordida abierta	Mordida abierta
Arco alveolar	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Palmar de la mandíbula	Corría y angosta	Corría y angosta	Corría y angosta	Corría y angosta	Corría y angosta	Corría y angosta
Microscopía histológica (glove)	Microscopía histológica (glove)	Microscopía histológica (glove)	Microscopía histológica (glove)	Microscopía histológica (glove)	Microscopía histológica (glove)	Microscopía histológica (glove)
Microscopía electrónica (gingiva)	Microscopía electrónica (gingiva)	Microscopía electrónica (gingiva)	Microscopía electrónica (gingiva)	Microscopía electrónica (gingiva)	Microscopía electrónica (gingiva)	Microscopía electrónica (gingiva)

REFERENCIAS: +: presencia; -: ausencia; □: no investigado; T: no se investigó.

través de la abertura bucal y produciendo mordida abierta anterior, como en el caso 2. En todos los pacientes con M.P.S. la lengua se mostraba infiltrada.

Había además retardo en la erupción dentaria, hecho comprobado al relacionar la edad cronológica con la dentaria. (Tabla de Nolla en Moyers) (71), y la edad ósea (Atlas de Greulich y Payle) (39). No hemos constatado alteraciones morfológicas de dichos elementos, en cambio pudimos detectar anomalías estructurales: hipoplasia y/o hipocalcificación.

La encía se presentaba hipertrófica e hiperplásica, cubriendo en parte las superficies dentarias como en el caso 1, dificultando la erupción por un proceso de hiperqueratinización gingival. En los pacientes impedidos, es decir afectados con trastornos neuromusculares, la incapacidad de masticar y tragar, el uso prolongado del biberón, la consistencia líquida o semilíquida de los alimentos, la composición de la saliva, frecuentemente viscosa, y la falta de estimulación mecánica, contribuían al depósito de placa bacteriana, favoreciendo así la instalación de enfermedad periodontal y caries, como se observó en los casos 1, 2 y 3.

Refiriéndonos a las caries, es necesario enfatizar, que a pesar de lo anteriormente expresado, en el contexto general de los pacientes, tenemos la firme impresión que su incidencia no es tan elevada.

Con respecto al caso 5, a pesar de la hipoplasia que afectaba las cúspides de los molares, no se detectaron caries, no había elementos extraídos ni obturados.

Los pacientes afectados de M.P.S. poseían hábitos que les eran comunes: deglución atípica por interposición lingual y hábito de respiración bucal, lo que les trajo aparejado maloclusiones, fundamentalmente, mordida abierta anterior, como se pudo detectar en los casos 1, 2, 3 y 5.

No hemos podido constatar la presencia de "áreas quísticas" rodeando a las raíces de los molares no erupcionados en los distintos tipos de M.P.S. estudiados, dada la dificultad que se nos presentara,

referente a la imposibilidad de tomar radiografías intrabucales. Tanto las radiografías intrabucales con técnica periapical así como las ortopantomografías fracasaban, por la falta de colaboración de estos niños, mentalmente muy afectados.

Los estudios se hicieron con radiografías extraorales, de cráneo, frente y perfil donde fue posible observar los gérmenes de los molares superiores e inferiores, constatándose en estos últimos su ubicación próxima al borde inferior de la mandíbula. No hemos detectado en nuestras radiografías la "casi" perforación del borde inferior de la mandíbula como afirma Mc Kusick (67) en la M.P.S. VI.

La valoración del cóndilo y ramas de la mandíbula a través de las radiografías mencionadas no fue contributorio en nuestras manos. Claramente se evidencia la necesidad, en el futuro, de utilizar técnicas radiológicas específicas a esa región ósea.

En relación a la información bibliográfica Cawson (12) describió las características de la cavidad bucal y estructuras adyacentes en Síndromes de Hurler. Hunter. En su trabajo, sobre 54 pacientes con estos síndromes encontró que 46 presentaban arcadas amplias, con diastemas generalizados, lengua hipertrófica, anomalías morfológicas de los elementos dentarios, algunos pequeños y de forma conoide. Destacó además las alteraciones estructurales, hipoplasia e hipocalcificación, así como hiperplasia gingival y áreas de rarefacción ósea en los maxilares que las denominó "áreas quísticas de destrucción ósea". Gardner (28) describió en la mayoría de sus pacientes con M.P.S. I arcadas amplias y diastemas generalizados. Sólo en un niño, dice el autor, los dientes estaban apiñados y en otro no fue posible confirmar este hallazgo, dado que las coronas dentarias estaban totalmente destruidas. Gardner, se refirió a la hiperplasia gingival y a la baja incidencia de caries, observaciones coincidentes con las nuestras, como asimismo las que se remitieron a la respiración bucal, deglución atípica, alteraciones en la oclusión y mordida abierta anterior.

Los estudios realizados sobre radiografías le permitieron emitir su opinión acerca de las modificaciones en el cóndilo y ramas de la mandíbula, diciendo, que el cóndilo era de tamaño menor, las ramas

de la mandíbula más cortas y angostas, hallazgos no observados por nosotros.

Con respecto a los otros autores, Sedano (80), Worth (94), Goodman (36), han coincidido en afirmar los hallazgos más frecuentes: arcadas amplias, macroglosia, hábitos de deglución atípica y respiración bucal.

Horrigan y Baker (43) hicieron estudios sobre radiografías extraorales en pacientes afectados de M. P. S. I, encontrando modificaciones en el cóndilo de la mandíbula.

Caso N° 4. - Síndrome de Morquio - M. P. S. IV

Los hallazgos dentarios en el Síndrome de Morquio, fueron brevemente mencionados en publicaciones anteriores al año 1952. A partir de entonces, con el trabajo de Garn y Hurme (32) cobraron importancia las características que presentaban las estructuras orales. Estos autores describieron anomalías estructurales, tanto en los dientes temporarios, como en permanentes en 3 hermanos afectados de un grupo de 9, los 6 hermanos no afectados no manifestaron ninguna anomalía.

El defecto consistía en "dientes pequeños, con cúspides aplastadas, que tenían un color gris, y el esmalte, alterado por numerosas fosas, irregularmente distribuidas en su superficie".

Langer y colab. (57) reafirmaron los hallazgos de Garn y Hurme y los consideraron signos patognomónicos de la enfermedad.

Gardner (31) describió áreas de hipocalcificación en el esmalte de un paciente afectado de M. P. S. IV, y en un examen de secciones más profundas, mostró que el mismo era estructuralmente normal, pero disminuido en su espesor, siendo la dentina normal, comprobó además signos de atrición y desgaste de las cúspides de los molares. La pigmentación del diente, interpretó Gardner, era causada por el color de la dentina, que se traslucía a través de la capa delgada de esmalte, el cual, por otra parte, tenía la característica de descascararse, semejante a lo observado en la dentinogénesis imperfecta. El defecto del esmalte, concluía el autor, era una hipoplasia más que hipomaduración o hipocalcificación, como lo afirmaba Witkop. (93)

La denominación "amelogénesis imperfecta" fue desplazada de la terminología de Gardner, quien reservaba esta designación para los defectos hereditarios del esmalte sin alteraciones clínicas demostrables en otros tejidos.

Los hallazgos clínicos efectuados en nuestro paciente coincidieron en general, con los de Gardner (31) y Sedano (80): elementos dentarios con esmalte hipoplásico, su superficie cubierta por fosas y fisuras, con tendencia a la fractura, las cúspides estaban abrasionadas, algunos elementos tenían caries y otros estaban obturados. En cuanto a la coloración éstos mostraban un tinte amarillento en lugar del grisáceo mencionado por Gardner; había macroglosia, la encía se presentaba inflamada, sangrante y congestiva, la bóveda palatina elevada y profunda. Era manifiesto un hábito de deglución atípica y respiración bucal, y la contractura de los músculos del mentón condicionaban la maloclusión presente.

Deseamos especialmente destacar que la lesión patológica dentaria detectada en este paciente, representa la forma más grave de hipoplasia e hipocalcificación que hayamos observado en todos los pacientes afectados de M.P.S. Es precisamente el esmalte dental, tejido derivado del ectodermo, de poco espesor, que fuera reiteradamente estudiado en la M.P.S. IV, por constituir el aspecto más controvertido de la patología bucal y que no tiene hasta el presente, explicación satisfactoria; pues como dice Gardner (31) "es difícil definir los defectos del esmalte, tejido derivado del epitelio, en el Síndrome de Morquio, que es un desorden del tejido conectivo".

Básicamente, el severo defecto de esmalte observado en la M.P.S. IV busca ser interpretado, ya sea como un desorden primario del mismo, ya que la matriz de esmalte y dentina contienen M.P.S. (13) o bien, como un efecto secundario del disturbio genético de los M.P.S. que actuarían inhibiendo la nucleación de los cristales de apatita (Mc Kusick) (67).

Microscopía óptica (M. O.)

Los resultados de la M. O. en los distintos tipos de M. P. S. no

señalaron hallazgos significativos. La existencia de un proceso inflamatorio inespecífico en el Caso 1 y 3, como asimismo en el Caso 5 en el que se señaló la presencia de un epitelio rico en glucógeno y un conectivo extraordinariamente vascularizado, sin permitir clara distinción de histiocitos con forma de células espumosas, aún utilizando tinción de P. A. S., indicaban en nuestra casuística, la limitación del procedimiento. Surgen aquí algunos interrogantes para valorar los resultados: la inexpressión histopatológica en el Caso 3, por ejemplo, donde el compromiso evolutivo estaba muy avanzado sería una consecuencia de la falta de uso de técnicas de tinción complementarias o representarían hallazgos reales donde la M. O. no sería capaz de reconocer la patología subyacente? .

En este último sentido, por ejemplo, Mc Kusick (67) informó haber observado células vacuoladas en el tejido conectivo de piel y conjuntiva y Kenyon (48) por el contrario no detectó tal hiper celularidad ni vacuolización citoplasmática.

Hasta el presente, no existen en la bibliografía consultada referencias sobre los resultados de M. O. de biopsias gingivales.

Microscopía electrónica (M. E.)

Los hallazgos de M. E. fueron determinantes en todos los casos de M. P. S. por nosotros estudiados: en general, las células se encontraban distendidas por numerosas vacuolas algunas de las cuales estaban unidas entre sí ocasionando una modificación del contorno nuclear, esto último observado en particular en los Casos 1 y 2.

La vacuolización de las células se expresó, como puede observarse a través de la serie de microfotografías presentadas en cada caso particular, tanto a nivel de epitelio, corion, fibroblastos gingivales, así como en el espacio intercelular; con respecto a este último también pudo observarse frecuentemente una ruptura de los desmosomas o un ensanchamiento del mismo con acúmulo de material amorfo.

Una observación que estimamos interesante destacar para la orientación clínica fue la ausencia de inclusiones membranosas laminares, descritas en dos grupos de entidades, también lisosomales con

igual expresividad que exigen frecuentemente diagnóstico diferencial.- Mucopolipidosis y algunas formas de Esfingolipidosis como las Gangliosidosis.

Estos resultados, ubican a la biopsia gingival en un tejido tan selectivo para estudio de estas afecciones como lo son el tejido cutáneo y conjuntival, descritos en la actualidad en múltiples trabajos (48), (55) (64), y a igual que en estos últimos surge la reserva, que es muy difícil dar una orientación precisa al tipo de fenotipo, no así a la de grupo.

Reiterando el valor contributivo de las biopsias gingivales, debe dejarse, no obstante, claramente establecido, que el estudio clínico, genético, bioquímico y enzimático, permiten definir la afección en su tipo exacto y la biopsia gingival ser de utilidad en la orientación diagnóstica.

CASOS N° 6, 7 y 8. GANGLIOSIDOSIS GM 2, Tipo 2 - Enfermedad de Sandhoff.

La Enfermedad de Sandhoff, denominada también Gangliosidosis GM 2, Tipo 2, es una alteración hereditaria del metabolismo de los esfingolípidos, debido a la deficiencia de las isoenzimas A y B de la hexosaminidasa, enzima hidrolítica de origen lisosomal, a diferencia de la enfermedad de Tay-Sachs o Gangliosidosis GM 2, Tipo 1, donde existe una deficiencia de la isoenzima A.

En ambas entidades, las deficiencias enzimáticas específicas provocan la acumulación del gangliósido GM 2 o N-acetilgalactosamilo - (1 - 4) - (N-acetil neuraminilo) - (2 - 3) - galactosilo - (1 - 4) - glucosilceramida en el sistema nervioso central, afectando además en la Enfermedad de Sandhoff a los órganos viscerales. El cuadro clínico se superpone también en ambas, caracterizándose por retardo psicomotor progresivo a partir de los 6 a 9 meses de edad, ceguera precoz, mancha rojo-cereza en retina, mioclonías, convulsiones y evolución fatal entre el segundo y tercer año de vida.

Hace unos años existía el criterio de que la Enfermedad de Sandhoff era "extraordinariamente rara" en todo el mundo y no descrita en nuestro medio. Este concepto se modificó con el aporte realizado por las Dras. Dodelson de Kremer y Molina de Levstein (21), en su trabajo sobre esta enfermedad, donde demostraron la elevada frecuencia del gen encontrado en una población criolla endogámica del N-E de Córdoba y centro sur de La Rioja.

Los tres casos por nosotros estudiados tienen similitud en cuanto a los aspectos físicos, neurológicos y bioquímicos, con los veinticinco que suman la casuística del Centro de Estudio de las Metabopatías Congénitas. Se realizaron biopsias gingivales a cada uno de ellos, a los fines de: a) estudiar la expresión histopatológica en tejido gingival en una patología lisosomal precisa, que casi diríamos es frecuente en nuestro medio; b) comparar los hallazgos con los ya descritos en la literatura en biopsias de piel y sobre todo conjuntiva. En cuanto a las manifestaciones de la enfermedad en la cavidad bucal, pocos

son los autores que se han ocupado del tema. Messer (69) en su trabajo, hace una breve referencia a la boca, diciendo que la encía de sus pacientes era roja e hipertrófica, Dodelson y Molina (21) señalaron sistemáticamente en todos los niños afectados rebordes alveolares engrosados. En los casos que presentamos la encía era hipertrófica, estableciéndose como un rasgo clínico constante el engrosamiento de los rebordes alveolares. Hemos detectado un atraso en la erupción dentaria, interpretándose que era ocasionado por tejido gingival hiperplásico y fibroso, que dificultaba el proceso eruptivo normal. Los elementos temporarios, presentes en boca eran hipoplásicos e hipocalcificados. Otros autores describieron macroglosia (77) en pacientes afectados de Gangliosidosis GM 2, Tipo 2, hallazgo que no pudimos compartir.

Microscopía óptica.

Los estudios histológicos de biopsias de encía en nuestros pacientes no demostraron resultados concluyentes, probablemente por no haberse realizado técnicas histoquímicas, sin embargo y a pesar de las características de mucosa bucal normal observada, encontramos fibroblastos con núcleo bizarro y protoplasma dilatado en uno de los casos, en otro se observó el epitelio gingival moderadamente hiperplásico con edema intracelular y aún cuando el conjuntivo no presentaba fenómenos inflamatorios se observaron fibroblastos de núcleo bizarro y destacados. En cambio, otros estudios histológicos realizados de biopsias rectales (21) demostraron un acúmulo lipídico en las células ganglionares de los plexos submucosos y mientéricos.

Microscopía electrónica.

La microscopía electrónica de las biopsias de encía realizadas a nuestros pacientes, mostraron en uno de los casos, un capilar del corion con inclusiones e imágenes laminares, algunas paralelas, otras semienrolladas y otras concéntricas, también vimos un pericito totalmente cargado con cuerpos de inclusión conteniendo formaciones lamelares. Otro de los casos, mostró una célula epitelial con una pseudo inclusión nuclear y algunos cuerpos que tendían a formar imágenes lamelares. Se observó también, un capilar del corion de mucosa gingival,

en los pericitos mostraban cuerpos de zebra e imágenes lamelares. - En otras de la fotomicrograffas se observó material intercelular y pequeñas vacuolas.

Las fotomicrograffas del tercer paciente con Enfermedad de Sandhoff mostraron inclusiones en el citoplasma con imágenes laminares tipo cuerpo de zebra, además había vesículas y material homogéneo.

En una muestra, se observó el endotelio de un capilar con un eritrocito y en sus proximidades los cuerpos de inclusión mostraban formaciones digitiformes. Nuestros resultados coinciden con lo expuesto por Messer (69) acerca de las biopsias de conjuntiva, piel y gingiva, quien hizo las observaciones a nivel de capilares, nervios, fibrocitos y células epiteliales. Messer (69), dice haber encontrado cuerpos membranosos citoplasmáticos CMC en conjuntiva, piel y gingiva, este hallazgo era indicativo de que con una deficiencia de hexosaminidasas A y B el a cúmulo de glicolípidos se producía en estos tejidos en una forma similar a lo que se había encontrado en tejido nervioso y órganos viscerales.

El pleomorfismo, dice Messer (69) de las inclusiones membranosas, está de acuerdo con lo observado en retina, recto, hígado y cerebro.

Mientras algunos autores opina Messer (69) han observado en las neuronas cerebrales, cuerpos citoplasmáticos membranosos, predominantemente paralelos o concéntricos, que son, por otra parte, típicos de la Enfermedad de Tay-Sachs, otros han encontrado cuerpos de inclusión pleomórficos en la Enfermedad de Sandhoff.

Gardner citado por Messer, opina que ese pleomorfismo es un hallazgo que permite distinguir la Enfermedad de Sandhoff de la de Tay Sachs, de ahí el valor que tiene a fin de realizar el diagnóstico diferencial.

Desnick y col. citado por Messer destacaron la relación que existe, entre este tipo de inclusión y la acumulación de globósidos en la Enfermedad de Sandhoff.

La presencia de vacuolas, conteniendo material granular en los fibrocitos de la conjuntiva, piel y gingiva dice Messer (69), debe ser

relacionada con una degradación incompleta de glicoproteínas en la Enfermedad de Sandhoff, y se ha demostrado que en los fibrocitos de la M.P.S., hay vacuolas similares, éstas llenan gran parte del citoplasma celular.

CASO N° 9 - LIPIDOSIS GLUCOSIL CERAMIDA. ENFERMEDAD DE GAUCHER, TIPO I.

La enfermedad de Gaucher, pertenece a las esfingolipidosis hereditarias; de naturaleza autosómica recesiva. Se caracteriza por la acumulación de glucosilceramida predominantemente en las células del sistema retículo endotelial por deficiencia de glucosil ceramidasa, enzima hidrolítica de origen lisosomal. (1) (10)

Las principales manifestaciones clínicas se traducen en hepatoesplenomegalia, hiperesplenismo y lesiones óseas. La edad de comienzo, el compromiso neurológico y el tiempo evolutivo permiten distinguir en la actualidad tres principales variantes. (pág. 30)

Nuestro paciente fue ubicado dentro del Tipo I, Forma Crónica.

La enfermedad de Gaucher ha sido ampliamente estudiada desde el punto de vista clínico, bioquímico y radiológico, sin embargo, no existe en la bibliografía consultada información acerca de las manifestaciones de la enfermedad en cavidad bucal. Nuestras observaciones en este caso no han demostrado alteraciones bucales que tuvieran alguna significación de especificidad. La microscopía electrónica (M. E.) reveló modificaciones de la estructura normal de la célula a nivel del epitelio y corion. (Figs. 91, 92, 93). El hallazgo resultó de interés en primer término porque: a) Las biopsias previamente descritas en la literatura efectuadas en piel y conjuntiva no demostraron cambios significativos. b) Si bien no se observaron las células típicas de Gaucher que se las describe invariablemente en tejidos como hígado, bazo, ganglios linfáticos, médula ósea, la presencia de inclusiones que se observaron en el corion y la gran separación de los espacios intercelulares hace pensar, como dice Adachi, (1) que cada órgano o tejido puede presentar una cierta especificidad de acumulación y que las diferencias morfológicas serían la expresión de diversos estadios en la evolución del material lipídico depositado o podría indicar distintas respuestas del órgano al material de degradación. En otras palabras, se interpreta, que las inclusiones densas podrían corresponder a las células histiocitarias del conectivo, pertenec

cientes al sistema retículo endotelial, además la sustancia acumulada ocuparía probablemente el espacio intercelular tan visiblemente ensanchado.

En resumen, en este caso particular, la biopsia gingival ha sido aparentemente más útil que la de piel y/o conjuntiva, ya sea por mayor afinidad de acumulación en el tejido gingival o bien porque los resultados en los otros tejidos mencionados puedan ser falsamente negativos si se han examinado campos demasiado poco representativos.

Mayor número de casos irán dilucidando este interrogante.

CASO N° 10 - LIPOFUSCINOSIS NEURONAL CEROIDEA.

Se denomina Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea a un grupo de desórdenes hereditarios, de defecto genético desconocido, que muestran, como hallazgo patológico la acumulación intracitoplasmática de dos principales polímeros lipídicos complejos: el ceroide y la lipofuscina, ambos distintos fisioquímica y morfológicamente, pero comunes en ser fluorogénicos y conferir una propiedad característica a la sustancia de depósito la autofluorescencia.

Por muchos años, las Idiocias Amauróticas familiares han integrado un grupo de entidades heterogéneas, debido a una inadecuada comprensión de las causas y patogenia. La edad de comienzo de las distintas enfermedades ha sido utilizada en los primeros intentos de clasificación. Este concepto ha sido desplazado por las adquisiciones bioquímicas recientes y las observaciones de la microscopía electrónica han señalado dos grupos distintos en esta categoría. El primero corresponde a enfermedades con un metabolismo anormal de gangliósidos, el segundo está compuesto por enfermedades que acumulan en gran exceso compuestos que han sido identificados como ceroide lipofuscina. Una comparación entre las principales características clínicas de las Gangliosidosis y de la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea han sido ya señaladas en Tabla 3 (pág. 33).

En nuestro paciente, los estudios clínicos, bioquímicos y enzimáticos fueron descartando las posibilidades de los distintos tipos de Gangliosidosis. La utilización de la biopsia gingival como procedimiento indicado en la prosecución del estudio fue en este caso, no sólo sorprendente, sino determinante del diagnóstico de este paciente. Esto con relación a los hallazgos de la M.E. y no con el método histológico clásico. Las imágenes que pueden observarse en las microfotografías del texto (Fig. 100, 101, 102, 103), son altamente características de esta enfermedad, y son descriptas como fácilmente individualizadas en un estado aún precoz de la evolución, o al menos cuando la existencia de signos neurológicos u oftalmológicos indicaban tal diagnóstico. También a través de la literatura se recomiendan los siguientes tejidos o produc

tos biológicos para investigación de los distintos tipos de citosomas osmófilos o con perfiles curvilíneos, rectilíneos o improntas digitales.

Resumen del valor del uso de la biopsia gingival en este caso.

- 1°.- Permitió la identificación de una patología no descrita en nuestro medio, correspondiente a un paciente que por sus antecedentes genéticos (pertenecer a una comunidad fuertemente endogámica de un área geográfica definida (21) cobraría una relevancia insospechada por la posibilidad de existir un número importante de pacientes igualmente afectados.
- 2°.- La utilidad de la biopsia gingival es no sólo paralela a la de piel y conjuntiva, sino a la de otros tejidos donde la biopsia es mucho más cruenta (cerebro, hígado, etc.).
- 3°.- Esta enfermedad denominada también de almacenamiento neuronal no glicolipídico, si bien presenta alteraciones bucales de cierta semejanza a las Gangliosidosis, hipertrofia de los rodetes gingivales, marcado retardo en la erupción dentaria, no manifiesta hipoplasia ni hipocalcificación, ofrece la oportunidad del estudio de depósitos masivos, "in vivo" e "in vitro" de lipofuscina, a los fines de examinar el origen químico hasta ahora desconocido de este material, y valorar la eficacia de agentes químicos que permitan su remoción. La importancia de esto estribaría en que la lipofuscina es un compuesto que se produce en forma normal con el envejecimiento y de esta forma proveería un modelo para el estudio del proceso de envejecimiento.

B) Enfermedades de diagnóstico presuntivo.

Encefalopatías degenerativas con fenotipo Hurleriano.

El grupo estudiado resultó heterogéneo, manifestándose en un amplio espectro desde el niño gravemente afectado y dismórfico hasta aquél con compromiso evolutivo lento y escasas expresiones de fenotipo hurleriano.

En la Tabla 6 (pág. 222) se encuentran resumidos los principales hallazgos clínicos, bucales e histopatológicos de este grupo. No obstante, resulta necesario dejar establecido los aspectos particulares de cada paciente. Todos ellos compartían como rasgo común la falta de definiciones clínicas-bioquímicas y donde la indicación de la biopsia gingival era el único camino de poder proseguir las investigaciones.

CASO N° 11.-

El paciente presentaba un cuadro semejante al síndrome de Hurler, estatura baja, cifosis dorso lumbar, limitaciones articulares y severo retraso mental. Las características bucales: labios gruesos, macroglosia, hipertrofia gingival, manifiesta hipoplasia de los elementos dentarios, retardo en la erupción, arcadas estrechas, apiñamiento dentario, particularmente en zona ántero inferior; signos encontrados y detallados en algunos tipos de M. P. S. aunque en este caso las arcadas no eran amplias ni había diastemas generalizados como en la M. P. S. I. Otra diferencia significativa era la presencia de múltiples caries. Los estudios histológicos realizados en biopsias de encía nos señalaron en la M. O. y M. E. graves alteraciones compatibles con enfermedad lisosomal. La M. E. proveyó datos importantes: 1) Franco predominio de vacuolas en el endotelio y fibroblastos del corion sobre el epitelio. 2) Alternaban un número elevado de vacuolas muy claras rodeadas por una membrana única con escaso contenido finamente granular, con inclusiones densas. 3) Cuerpos laminares aislados y de conformación muy irregular. 4) Fago lisosomas con retículo endoplasmático en su interior. Estos hallazgos principales de la M. E. orientan a una patología denominada Fucosidosis

que pertenece al grupo de las Oligosacaridosis.

CASO N° 12. -

Fenotipo Hurleriano, con grave retardo psicomotor muy precoz, apatía, inmovilidad. La M.E. de la biopsia de encía mostró vacuolas perinucleares que deformaban el contorno del núcleo, imágenes osmófilas, vacuolas con contenido parcial, presumiblemente lipídico y formaciones laminares.

La biopsia de encía hace altamente presuntiva la posibilidad de tratarse de una gangliosidosis GM 1 Tipo 1. Si bien se le practicó de terminación de β -galactosidasa en la época que vivían la pequeña paciente y su hermana igualmente afectada, el fluido utilizado era orina y a pH 6 que posteriormente, los trabajos de investigación señalaron, no ser el adecuado para detectar la deficiencia de β -galactosidasa ácida que es la que falta en dicha entidad. La única posibilidad existente para confirmar este diagnóstico es el dosaje de la enzima en los leucocitos de los padres que de ser heterocigotas la actividad resultará aproximadamente en la mitad de los valores normales.

CASO N° 13. -

Se trataba de un paciente que por sus características clínicas, neurológicas y bioquímicas pertenecía al grupo de enfermedades con fenotipo hurleriano, aunque neurológicamente manifestaba debilidad mental definida, es decir, no profunda, y crisis de "petit-mal". En cavidad bucal encontramos hipoplasia leve generalizada con cambio de coloración y el rasgo más destacado eran las coronas de los incisivos centrales superiores que presentaban un esmalte estriado longitudinalmente, (Fig. 133) dando a la superficie dentaria el aspecto de superficie rugosa, es decir, la capa de esmalte era tuberosa y surcada. Respecto a este hallazgo morfológico, Witkop (93) observó, que histológicamente, correspondía a la presencia de prismas de esmalte retorcidos, cursando desde la unión dentino-esmalte a la superficie de esmalte.

La biopsia de encía, por medio de la M.O. y M.E. demostró: escasos cuerpos laminares, éstos eran de elevada densidad, escasas vacuolas y espacios intercelulares grandes con un material semejante o igual al que llenaba las vacuolas, había aumento del conectivo a expensas de la substancia amorfa y no de celularidad. El estudio de la biopsia gingival, reafirmó el diagnóstico presuntivo, se trataba de una patología de atesoramiento que parecía involucrar a los M.P.S. y/o lípidos y permitió de este modo, encauzar los estudios subsiguientes.

CASO N° 14.-

El paciente era una niña cuyos antecedentes familiares no pudieron ser recogidos. De aspecto grotesco, neurológicamente afectada por una profunda oligofrenia e hipotonía, con frecuentes convulsiones y obesidad muy marcada. No presentaba displasias óseas, pero sí dificultades para el desplazamiento.

En cavidad bucal se destacó: labios gruesos e hipotónicos, lengua grande e infiltrada, paladar profundo, ojival, gingivitis marginal crónica generalizada, gran acúmulo de placa bacteriana, de allí la presencia de caries y enfermedad periodontal. Los estudios clínicos y bioquímicos no permitieron ubicar a la paciente en una nosología definida, por lo cual se indicó la biopsia gingival. A través de ella, sobre todo la M.E. pudieron observarse acúmulos de glucógeno (Fig. 152, 153) en las células epiteliales. Además, como elementos negativos, la falta de vacuolizaciones o de inclusiones tipo laminares, descartaban categóricamente la posibilidad de tratarse de una patología lisosomal conocida. El acúmulo de glucógeno, tornó más difícil aún, la interpretación en su correlación clínica ya que ninguno de los tipos de glucogenosis conocidos presentaban las características de este paciente. Otra enfermedad, denominada Enfermedad de Lafora acumula compuestos "semejantes" al glucógeno, pero suele acompañarse de grandes vacuolas, conteniendo un material gránulo filamentoso, poco denso, que en nuestro caso no fue observado, no obstante queda la posibilidad de estudiar los cuerpos de Lafora mediante M.O. que demuestran el material acumulado, intensamente ba-

sófilo, cuando se colorea con la técnica de hierro coloidal, Müller Mowry.

En consecuencia, esta grave enfermedad neurodegenerativa queda orientada a través de la biopsia gingival, hacia una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, sin posibilidad de adelantar su carácter primario o secundario. Se proseguirán las investigaciones.

CASO N° 15.-

Los caracteres clínicos descritos en pág. 185-186 eran orientadores de Oligosacaridosis y en este grupo, debía pensarse en primer término en una Aspartilglicosaminuria y en segundo lugar en Manosidosis, ambas patologías comparten signos clínicos semejantes, que incluyen las opacidades descritas en cristalino.

La investigación de oligosacáridos en orina, cuyos modelos suelen ser característicos en cada una de estas patologías, fue negativo. Sin embargo, se prosiguió para mayor especificidad, con la búsqueda de aspartilglicosaminuria y el dosaje enzimático de α -manosidasa en suero y en leucocitos, ambos estudios no señalaron anomalías. Los hallazgos clínicos de la boca del paciente que se caracterizaron principalmente por erupción retardada, hipoplasia generalizada, alteración en la oclusión; no fueron específicos de una patología determinada, no obstante, hubo algunas coincidencias con las M.P.S., encías hiperplásicas y fibrosas, hipoplasia, marcado desgaste de las cúspides dentarias, pero además existía discrepancia por la falta de diastemas generalizados, como fueron observados en las M.P.S. descritas.

La histopatología en este paciente, resultó de utilidad con los hallazgos de ambas microscopías, que por otro lado fueron coincidentes en las apreciaciones emitidas por los patólogos de los respectivos estudios.

La M.O. señaló básicamente, una infiltración muy marcada, tanto en epitelio como en corion (Fig. 162). Dicho acúmulo resultó ser, con la tinción diferencial intensamente P.A.S. positivo. El informe de la M.E. señaló un gran compromiso a nivel del corion de la mucosa gin-

gival (Fig. 168) e igualmente muy afectados los endotelios vasculares (Figura 169), llegando en esta microfotografía a observarse la obliteración de un capilar. El uso combinado de procedimientos clínicos, genéticos y bioquímicos no ha permitido ubicar a este paciente dentro de cada una de las patologías que conforman los grupos de Oligosacaridosis, Mucopolisacáridosis, y Mucopolisacáridosis.

Sin embargo, la histopatología gingival, promueve a continuar dentro del estudio de M.P.S., en coincidencia con la gafa del fenotipo hurleriano del paciente.

CASO N° 16. -

El paciente fue incluido en este numeroso grupo de afecciones heterogéneas pues los estudios realizados hasta entonces no permitieron elaborar ningún diagnóstico de certeza.

Clínicamente, presentaba un aspecto peculiar, con una profunda afectación motriz, frecuentes convulsiones, hipotónico, macrocefalia, hepatomegalia y un signo inusual, coloración amarillenta de la piel. El tinte de la misma coincidía con el de la encía adherente superior e inferior. Otras características bucales eran diastemas generalizados, hipoplasia, afectando a la totalidad de los elementos dentarios. El niño presentaba un "babeo" constante, la dificultad en mantener cerrada la boca, la inversión de los movimientos de la lengua, eran todos factores que contribuyeron a la protrusión de la misma y a la salivación ininterrumpida. Las características bucales descritas, no fueron patognómicas de ninguna entidad patológica previamente conocida.

La biopsia de encía y su estudio por M.O. y M.E. proveyeron los elementos necesarios para la alta sospecha de tratarse de una patología definida, Enfermedad de Gaucher variante Tipo III o Juvenil, de muy complejo reconocimiento clínico. La M.E. demostró un conjunto de hallazgos que no hemos visto descritos en otras patologías lisosomales: Cuerpos laminares muy densos, alteraciones mitocondriales, dispersión de ribosomas libres.

CASO N° 17. -

Otro de los casos que integraba este importante grupo de Encefalopatías degenerativas con fenotipo Hurleriano, era un paciente cuyas características físicas y neurológicas más destacables eran microcefalia, cifoescoliosis dorsal, retraso psicomotor leve y estrabismo convergente. En cavidad bucal, el rasgo distintivo era la encía fibrosa e hiperqueratinizada, no había retardo en la erupción dentaria, encontramos hipodoncia, microdoncia y forma conoide de incisivos laterales superiores, se destacaban retención de incisivo central temporario inferior, características éstas no descritas en la bibliografía consultada.

La biopsia gingival, por medio de la M.E. mostró, en el epitelio gingival, vacuolas de gran tamaño, limitadas por membranas, algunas vacuolas modificaban el contorno del núcleo y en su interior había material granular (Figs. 189, 190). En el corion se observó un fibroblasto con porciones de retículo endoplasmático e inclusiones con material denso.

Si realizamos el estudio comparativo de estas microfotografías y las de otros casos de M.P.S., resultan elementos coincidentes, y en la excreción de queratán sulfato. En efecto, no es posible, con los datos que se disponen, definir la patología del niño, pero sí ubicarla en el grupo de los M.P.S., aunque, presumiblemente de una variante atípica.

CASO N° 18. -

El paciente presentaba rasgos toscos, severas lesiones cutáneas mucosas, marcado retraso del crecimiento.

Las manifestaciones bucales, señalaron la posibilidad de tratarse de una enfermedad de Urbach-Wiethe o Lipoproteinosis, afección donde pese a los múltiples estudios histopatológicos efectuados no se conoce hasta el presente, la exacta composición química del material acumulado. De tratarse de esta entidad, de la cual es necesario mayores números de cortes histológicos, presentaría de interés las muy severas manifestaciones neurológicas de nuestro paciente y los estudios bucales en

esta patología cobrarían especial relevancia, pues, aunque ya se considera una enfermedad sistematizada, la ubicación selectiva en piel y mucosas especialmente bucales, podrá ayudar a determinar las causas hasta ahora, totalmente desconocidas.

En resumen, en este grupo de pacientes denominados con fenotipo hurleriano, la utilidad de la biopsia gingival se expresó a tres niveles:

1°).- Orientar a una patología definida:

Caso N° 11 (Fucosidosis)

Caso N° 12 (Gangliosidosis GMI Tipo I)

Caso N° 16 (Enfermedad de Gaucher, Tipo III o Juvenil)

2°).- Orientar a un grupo de afecciones definidas:

Caso N° 13 (Mucopolipidosis)

Caso N° 15 (Mucopolisacaridosis)

Caso N° 17 (Mucopolisacaridosis)

3°).- Orientar a patologías no descritas o a variantes previamente no desc_uriptas.

Caso N° 14 (Variante de Glucogenosis?)

Caso N° 18 (Lipoproteinosis?)

CAPITULO VIII

RESUMEN

Este trabajo se propuso básicamente estudiar las características estomatognáticas de niños con desórdenes metabólicos hereditarios y valorar la biopsia gingival como instrumento diagnóstico. Se estudiaron cincuenta y seis pacientes pertenecientes al Centro de Estudio de las Metabolopatías Congénitas, cuyas edades oscilaron entre los dos meses de vida y diecisiete años de edad, procedentes de la ciudad de Córdoba, Provincia de Córdoba, zona noroeste y regiones limítrofes. El método aplicado comprendió la recolección de datos, examen de la cavidad bucal, exámenes radiográficos, intra o extrabucales según la indicación particular y documentación fotográfica.

La biopsia gingival fue realizada según se detalla en Capítulo IV Material y Métodos.

El material obtenido fue dividido para el estudio de M. O. y M. E. Del total de niños mencionados se seleccionó, a partir de un estudio previo global, una población que se dividió en dos grupos: el primero, integrado por diez* niños con patología lisosomal confirmada, y un segundo grupo, constituido por ocho niños afectados de una Encefalopatía degenerativa o altamente sospechosos de su carácter hereditario y menos categóricamente de su naturaleza lisosomal. El caso control lo constituyó un niño sano, a quien se le efectuó biopsia gingival en oportunidad de realizar una extracción dentaria.

En el primer grupo, los hallazgos clínicos correspondientes a las Mucopolisacaridososis eran: arcadas amplias, diastemas generalizados, macroglosia, lengua infiltrada, erupción retardada, hábitos de respiración bucal y deglución atípica, hipoplasia y/o hipocalcificación e hipertrofia gingival. Estas características fueron comunes, en mayor o menor grado en la M. P. S. I, II, III, VI y IV. Esta última, que correspondió a un síndrome de Morquio, a los datos anteriores se le sumó la peculiaridad de presentar un marcado color anormal de los elementos dentarios con esmalte afectado de hipoplasia grave.

* doce

La M.O.* no señaló hallazgos significativos, por el contrario, la M.E.** fue determinante en todos estos casos. El atesoramiento lisosomal producía en las células una gran vacuolización observable a nivel de epitelio y corion incluyendo fibroblastos, aumento de espacio inter celular con rupturas ocasionales de los desmosomas. La casi ausencia de inclusiones membranosas laminares resultó de suma utilidad para diferenciar este grupo de las Mucopolisidos y de las Gangliosidos.

En la enfermedad de Sandhoff o Gangliosidosis GM 2 Tipo 2, el reborde alveolar engrosado fue un hecho constante, observándose, además, hipoplasia de esmalte y retardo en la erupción. La M.E. demostró inclusiones en epitelio y corion de tipo laminares, algunas paralelas (cuerpos de zebra) y otras concéntricas. El endotelio de los capilares se encontraba igualmente afectado.

Las observaciones eran coincidentes con las que se describieron en biopsias de cerebro, conjuntiva y piel.

En la enfermedad de Gaucher Tipo I o Forma Crónica, las manifestaciones clínicas no fueron significativas. La M.E. reveló modificaciones en las células epiteliales y del corion a predominio de inclusiones osmófilas*. En este caso, la biopsia gingival fue aparentemente más útil que la de piel y/o conjuntiva, ya que las referencias bibliográficas fueron negativas en estos tejidos.

En la Lipofuscinosis Neuronal Ceroídea, el paciente presentó rebordes alveolares engrosados y retardo muy pronunciado en la erupción.

Sólo con los hallazgos de la M.E. pudo establecerse el diagnóstico. Las imágenes encontradas están descritas exclusivamente en esta enfermedad. No existe hasta el momento ningún otro procedimiento diagnóstico.

La biopsia gingival identificó por primera vez esta patología en nuestro medio en un paciente que por sus antecedentes genéticos imprimió especial trascendencia al hallazgo. La expresión encontrada a ni

*) En adelante Microscopía Óptica se abreviará M.O.

**) En adelante Microscopía Electrónica se abreviará M.E.

* osmófilas

vel de gingiva es igual a la descrita en piel y conjuntiva.

El segundo grupo comprendió ocho pacientes con Encefalopatías degenerativas. Su apreciación general pudo parecer "a priori" paradójica, por una parte, no hubo definiciones diagnósticas y por otra, se señaló la máxima utilidad de la biopsia gingival en este trabajo. Esta discrepancia es sólo aparente, ya que todos los enfermos del grupo, llegaron a un punto de los estudios que por razones diferentes no permitieron vislumbrar la dirección de las investigaciones futuras con miras a reconocer el defecto básico.

La búsqueda sistemática de variaciones estructurales, a veces realmente sutiles, a través de la M.E. y en un trabajo comparativo con material bibliográfico pudieron ser discernidos tres subgrupos: A, B y C.

Grupo A: Orientados hacia una patología definida.

Grupo B: Orientados hacia un grupo definido.

Grupo C: Orientados hacia patologías o variantes previamente no descritas.

En A. se ubican los Casos N° 11, 12 y 16. El primero, presentaba manifestaciones clínicas bucales de los M.P.S. salvo el apiñamiento dentario y la falta de diastemas. La M.E. reveló gran vacuolización en epitelio y corion de la mucosa bucal, alternando con inclusiones osmófilas* y muy escasos cuerpos lamelares, compatible con Fucosidosis.

El Caso N° 12 presentaba rebordes alveolares muy engrosados, por su edad y la M.E. fue orientado hacia una Gangliosidosis GM 1 Tipo I.

En el Caso N° 16 se observaba una coloración amarillo ocre muy marcada en la encía adherente que se expresaba en menor grado en la piel. La M.E. señaló la presencia de alteraciones mitocondriales, cuerpos laminares muy densos y ribosomas libres. La falta de esplenomegalia no hizo presumir la posibilidad de diagnóstico de enfermedad de Gaucher Tipo III Juvenil, previamente a la biopsia gingival.

En B. se incluyeron los Casos N° 13, 15 y 17 como pertenecientes a probable Mucopolisacaridosis el primero y Mucopolisacaridosis los

*osmófilas

dos últimos.

En C. se orientó a patologías no descritas con acúmulo de glucógeno en Caso N° 14 y gran proliferación del colágeno de apariencia normal como una variante de Lipoproteinosis.

Todo el material de este grupo, reconstituido con estos aportes, exige programas individuales de investigación para reafirmar o descartar las hipótesis planteadas.

CAPITULO VIII

CONCLUSIONES

Este estudio deja establecido.

- 1.- La biopsia gingival resulta un procedimiento de relevancia para el diagnóstico u orientación diagnóstica de las afecciones metabólicas hereditarias, y debe ser situada en un rango por lo menos igual, si no superior desde el punto de vista psicológico, a las biopsias de piel y conjuntiva que actualmente se utilizan.
- 2.- En consecuencia, el estudio de la boca se torna una zona de "expresividad genética" tan importante como lo es el sistema nervioso central, hígado, ojo, riñón, etc.
- 3.- Contribuye por lo tanto, al estudio racional, única forma de brindar un adecuado Consejo Genético, y de abrir perspectivas terapéuticas reales, de uno de los problemas más severos de Salud Pública en todo el mundo, el Retardo Mental que afecta a más del 3% de la población general, produciendo una invalidez prácticamente permanente con la nefasta repercusión individual, familiar y social.
- 4.- Integra la Odontopediatría a aquellos aspectos de las Ciencias Médicas que ocuparán predominantemente su quehacer en muy breves años, cuando los problemas de infecciones, y desnutrición se atenúen y aflore un conjunto muy numeroso de patologías que ya van siendo reconocidas paulatinamente en nuestro medio.
- 5.- Integra la Odontopediatría, a la actividad de un grupo multidisciplinario. Será siempre insuficiente lo que se pueda enfatizar en qué forma los conocimientos, experiencias y aprendizaje recíproco del mejor quehacer individual, pueden repercutir en una tarea de conjunto.
- 6.- Este trabajo, obviamente, representa un comienzo. Abre la posibilidad de múltiples estudios en el campo odontológico como investigación de enzimas y excreción de metabolitos en saliva, atesoramiento de sustancias, cultivo de células de mucosa bucal, etc.

CAPITULO IX

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Adachi, M. et al. Fine structure of Central Nervous system in early infantile Gaucher's disease. Arch. Path. 83:513-525, 1967.
- 2.- Armendares, S. Citogenética Humana. México, Interamericana, 1968.
- 3.- Austin, H. Studies in Metachromatic Leukodystrophy. Arch Neurol. 28:258-264, 1973.
- 4.- Baer, P.N. et al. Enfermedad Periodontal en niños y adolescentes. Buenos Aires, Mundi, 1975, p. 248-263.
- 5.- Beadle, G.W. et al. Genetic control of biochemical reactions in Neurospora. Proc. Nat. Acad. Sci. 27:499-451, 1941.
- 6.- Benasayag, L. Neuropediatría. Buenos Aires, Luján, 1980, p.221-230.
- 7.- Bergeron, M. Psicología de la primera infancia. Barcelona, Mirasol, 1956. p.13-20.
- 8.- Brachet, J. La célula viva. 2 ed. Madrid, Selecciones de Scientific American, 1961. p.13-24.
- 9.- Callahan, W. et al. New observations by light microscopy on liver histology in the Hurler's syndrome. Arch. Path. 83:507-512 1967.
- 10.- Caputto, R. et al. Glicoesfingolípidos del Sistema Nervioso Central. Metabolismo normal y sus alteraciones congénitas. Actas III Congresos de Pediatría Xº Panamericano. 5-1, 1972.
- 11.- Carter, C. Congenital malformations. 2 ed. International Conference, New York. Internac. Med. Conf., 1963.
- 12.- Cawson, R.A. The oral changes in Gargoylism. Proc. Roy. Soc. Med. 85:1066-1070, 1962.
- 13.- Clark, R. et al. Hexosamine and acid glycosaminoglycans in human teeth. Mucoproteins and Mucopolysaccharides. 101:267-272, 1965.
- 14.- Clow, C.L. et al. On the application of Knowledge to the patient with genetic disease. In Progress in Medical Genetics. New York, Steinberg, 1973.
- 15.- Danes, Sh.B. Bone dysplasias, including Morquio's Syndrome stu

- died in skin fibroblast cultures. *Amer. J. Med.* 47:708-720, 1969.
- 16.- De Duve, Ch. *El lisosoma*. 2 ed. Barcelona, Blume, 1963, p. 114-123: (Selecciones de Scientific American).
 - 17.- Desnick, R. Y. et al. Toward enzyme therapy for lysosomal storage diseases. *Phys. Rev.* 56:56-99, 1976.
 - 18.- De Robertis, E. D. P. et al. *Biología Celular*. 9° ed. Buenos Aires, El Ateneo, 1977.
 - 19.- Di Ferrante, N. et al. A case of the Hunter Syndrome With Progeny. *Johns Hopkins Med. J.* 130, 325-328, 1972.
 - 20.- Dodelson de Kremer, R. *Aminoaciduria, Investigación Bioquímica y Clínica*. Tesis de Doctorado. Córdoba, Universidad Nacional, Facultad de Ciencias Médicas, 1973.
 - 21.- Dodelson de Kremer, R.; Molina de Levstein, I. Enfermedad de Sandhoff o gangliosidosis GM 2, Tipo 2. *Medicina, B. A.* 40:55-73, 1980.
 - 22.- Dorfman, A. et al. The Mucopolysaccharidoses. En: *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 3° ed. New York, Mc Graw Hill, 1972. p. 1218-1272.
 - 23.- Emery, J. M. et al. GM 1 Gangliosidosis. *Arch. Ophthalmol.* 85:177-187, 1971.
 - 24.- Escourelle, R. et al. Biopsia cerebral de un cas de Mucopolysaccharidose H. S. *Press. Med.*, 74:2869-2874, 1966.
 - 25.- Fishman, Sch. et al. The status of oral health in cerebral palsy children and their siblings. *J. Dent. Child.* 34:219-227, 1967.
 - 26.- Fredrickson, D. S. Glucosyl Ceramide Lipidoses. Gaucher's Disease En: Stanbury, J. Wyngaarden, J. Fredrickson, D. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 3° ed. New York, 1972. p. 730-759.
 - 27.- Gandolfi, A. F. et al. Profilaxis del retardo mental mediante diagnóstico temprano en metaboloenzimopatías. *Pediatría*, 3: 1979.
 - 28.- Gardner, D. G. Pulpectomy as a diagnostic procedure in metachromatic leukodystrophy. *Oral Surg.* 23:379-384, 1967.

- 29.- Gardner, D. G. Metachromatic cells in the gingiva in Hurler's syndrome. *Oral Surg.* 26:782-789, 1968.
- 30.- Gardner, D. G. The oral manifestations of Hurler's syndrome. *Oral Surg.* 32:46-57, 1971.
- 31.- Gardner, D.G. The dental manifestations of the Morquio syndrome (Mucopolysaccharidosis Type IV). *Am. J. Dis. Child.* 129: 1445-1448, 1975.
- 32.- Garn, S. M. et al. Dental defects in three Siblings afflicted With Morquio's disease. *Br. Dent. J.* 93:210-212, 1952.
- 33.- Galili, D. et al. Massive Gingival Hyperplasia preceding dental eruption in Y-cell disease, *Oral Surg.* 37:533-539, 1974.
- 34.- Goldberg, M.F. et al. Hydrocephalus and Papilledema in the Maroteaux-Lamy syndrome (Mucopolysaccharidosis Type IV). *Amer. J. Oph.* 69:969-925, 1970.
- 35.- Gómez Mattaldi, R. A. *Radiología Odontológica.* 3° ed. Buenos Aires, Mundi, 1979, p. 79-102.
- 36.- Goodman, R. M. et al. *Atlas of the face in genetic disorders.* 2° ed. U. S. A. Mosby, 1977.
- 37.- Gorlin, R. et al. Oral manifestations of the Fitzgerald Gardner, Pringle-Bournevi, Robin, Adrenogenital and Hurler Pfaundler syndromes. *Oral Surg.* 13:1233-1243, 1960.
- 38.- Gorlin, R. J. et al. *Thoma patología oral.* 3° ed. Barcelona, Salvat, 1970. p. 570-72, 586-88, 632.
- 39.- Greulich, W. W. et al. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hands and Wrist,* 2° ed. Stanford, New York, Univ. Press, 1959.
- 40.- Hanai, J. et al. Ultrastructure of cultured fibroblasts in Y-cell disease. *Amer. J. Dis. Child.* 122:34-38, 1971.
- 41.- Hidalgo, P. K. de. Estudio clínico de la boca de niños con cardiopatías. Trabajo correspondiente al 1er. año de adscripción a la Cátedra de Odontopediatría. Córdoba, U. N. C. Fac. de Od., 1979.
- 42.- Hidalgo, P. K. de. Estudio clínico radiográfico y tratamiento de algunos síndromes hereditarios. Trabajo correspondiente al

2do. año de adscripción a la Cátedra de Odontopediatría, U. N. C. Fac. de Od., 1980.

- 43.- Horrigan, D. W. et al. Gargoylism a review of the roentgen skull changes with a description of a new finding. *Amer. J. Roent.* 86:473-477, 1961.
- 44.- Hortwitz, A. L. The Mucopolysaccharidosis Clinical and Biochemical correlations. *Amer. J. Ment. Defic.* 84:113-123, 1979.
- 45.- Kaplan, D. Classification of the Mucopolysaccharidosis based on the pattern of mucopolysacchariduria. *Amer. J. Med.* 47:721-729, 1969.
- 46.- Kaplan, S. A. Alteraciones del crecimiento en niños y adolescentes. Buenos Aires, Panamericana, 1966. p. 54-61.
- 47.- Karnovsky, M. J. A formaldehyde glutaraldehyde fixative of high osmolability for use in electron microscopy. *J-Cell. Biol.* 27:137, 1965.
- 48.- Kenyon, K. et al. The Systemic Mucopolysaccharidosis. *Amer. J. Oph.* 73:811-833, 1972.
- 49.- Kistler, J. P. et al. Mannosidosis. *Arch. Neurol.* 34:45-51, 1977.
- 50.- Kitagawa, T. et al. In Utero diagnosis of Gaucher Disease. *Am. Hum. Gen.* 30:322-327, 1978.
- 51.- Kohn, G. et al. Prenatal diagnosis of mucopolipidosis IV by electron microscopy. *J. Ped.* 90:62-66, 1977.
- 52.- Kolodny, H. Lysosomal storage diseases. *New Engl. J. Med.* 294:1217-1220, 1976.
- 53.- Kraus, B. S. et al. Mental retardation and abnormalities of the dentition. *Amer. J. Mental Deficiency,* 72:905-917, 1968.
- 54.- Krynski, S. et al. Deficiencia mental. En Vidal, G. Enciclopedia de Psiquiatría. 2º ed. Buenos Aires, El Ateneo, 1979, p. 107-115.
- 55.- Lagunoff, D. et al. Histochemical and electron microscopic study in a case of Hurler's disease. *Amer. J. Path.* 41:273-281, 1962.
- 56.- Lagunoff, D. et al. The site of mucopolysaccharide accumulation in Hurler's syndrome. *Laborat. Invest.* 15:1578-1588, 1966.
- 57.- Langer, L. O. Jr. et al. The roentgenographic features of the K.

- S. mucopolysaccharidosis of Morquio-Brailsford's disease. *Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med.* 97:1-20, 1966.
- 58.- Legun, C. et al. The genetic mucopolysaccharidosis. Review and Comment. *Adv. Pediatr.* 22:305-307, 1976.
- 59.- Lehninger, A. L. *Bioquímica. Las bases moleculares de la estructura y función celular.* 2° ed. Barcelona, Omega, 1978.
- 60.- Leroy, J. et al. Clinical definition of the Hurler-Hunter phenotypes. *Amer. J. Dis. Child.* 112:518-530, 1966.
- 61.- Leroy, J. et al. I-cell disease, a clinical picture. *J. Pediatr.* 79: 36-365, 1971.
- 62.- Levine, R. S. et al. Deciduous teeth contain histories of developmental disturbances. *Ear. Hum. Devel.* 3:211-220, 1979.
- 63.- Libert, J. et al. Ocular findings in I-cell disease (mucopolipidosis type II). *Amer. J. Oph.* 83:617-629, 1977.
- 64.- Liu, Khang-lee. The oral signs of Hurler-Hunter syndrome. Report of four cases. *J. Dent. Child.* 47:
- 65.- Mayer-Gross, W. et al. *El niño deficiente mental.* 15° ed. Buenos Aires, Paidós, 1967.
- 66.- Mc Donald, R. E. *Odontología para el niño y el adolescente.* Buenos Aires, Mundi, 1971. p. 1-24, 398-410.
- 67.- Mc Kusick, V. A. *Trastornos hereditarios del tejido conjuntivo.* Barcelona, Labor, 1976.
- 68.- Menkes, J. H. *Neurología Infantil.* Barcelona, Salvat, 1978.
- 69.- Messer, Gl. et al. Ultrastructure of the conjunctiva, skin and gingiva. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 104:123-129, 1980.
- 70.- Mjör, I. A. et al. *Histología del diente humano.* Barcelona, Labor, 1973, p. 117-154.
- 71.- Moyers, R. E. *Manual de Ortodoncia.* 3° ed. Buenos Aires, Mundi, 1976, p. 175-183.
- 72.- Nadler, H. L. et al. *Genetics in fetal and maternal medicine.* New York, John Wiley, 1980. p. 59-108.
- 73.- Nishimura, R. et al. Neurologic complications of Gaucher's disease, Type 3. *Arch. Neurol.* 37:92-93, 1980.
- 74.- Nowak, A. J. *Odontología para el paciente impedido.* Buenos Ai-

- res, Mundi, 1979, p. 41-57.
- 75.- Penrose, L. S. Introducción a la genética humana. 2° ed. Buenos Aires, Eudeba, 1965.
- 76.- Peters, S. P. et al. Gaucher's disease, a review. *Med.* 56:425-439, 1977.
- 77.- O'Brien, J. S. GM 1 Gangliosidoses. En *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 3° ed. New York, Mc Grow Hill, 1972. p. 639-662.
- 78.- Reynolds, E. W. The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy. *J. Cell Biol* 17:208, 1963.
- 79.- Sarnat, B. G. et al. Enamel hypoplasia in relation to systemic disease: A chronologic, morphologic and etiologic classification. *J Am Dent Assoc* 28:1989-2000, 1941.
- 80.- Sedano, H. O, et al. Oral manifestations of Inherited disorders. New York, Butterwrth, 1977.
- 81.- Sloan, H.R., Fredrickson, D. S. GM 2 gangliosidosis: Tay-Sachs Disease. En: *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 3° ed. New York, Mc Graw Hill, 1972. p. 639-662.
- 82.- Stanbury, J. B, et al. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York, Mc Graw-Hill, 1978.
- 83.- Stern, C. *Principios de genética humana*. Barcelona, El Ateneo, 1970.
- 84.- Stumpf, D. A. Mucopolysaccharidosis Type VI (Maroteaux-Lamy-Syndrome). *Am J Dis Child* 126:747-755, 1973.
- 85.- Susuki, K. Juvenile GM 2 - gangliosidosis. *Neural.* 20:190-204, 1970.
- 86.- Swift, Th R. Peripheral nerve involvement in Hunter Syndrome (Mucopolysaccharidosis II). *Arch Neurol* 33:845-846, 1976.
- 87.- Tatum, E.L. A case history in biological research. *Science* 129: 1711-1728, 1950.
- 88.- Teliez - Negel Y. et al. Mucopolipidosis IV. *Arch Neurol* 33:828-835, 1976.
- 89.- Tondeur, M. et al. Clinical, biochemical and ultrastructural stu-

- dies in a case of chondrodystrophy presenting the Y-cell phenotype in tissue culture. J. Pediat 79:366-378, 1971.
- 90.- Wenger, D. A. Y-cell disease: Activities of lysosomal enzymes toward natural and synthetic substrates. Life Sc 19:413-420, 1976.
- 91.- Williams, R. G, et al. The cellular pathology of neuronal ceroid lipofuscinosis. Arch Neurol 34:298-305, 1977.
- 92.- Wiesmann, U. N. Mucopolidosis II (Y-cell disease) Act. Pediat Scand 63:9-16. 1974.
- 93.- Witkop, C. Y. Genetics. and dental health. New York, Mc Grow Hill, 1962.
- 94.- Worth, H. M. Hurler's Syndrome. A Study of radiologic appearances. in the jaws. Oral Surg 22:21-35, 1966.

Julius Wechsberg