

Hipofosfatasa: Bases fisiopatológicas y características clínicas

Chimenes Küstner E, Sáez Penoucos J, Perejoan Rouch M: Hipofosfatasa. Bases fisiopatológicas y características clínicas. Archivos de Odontología, 1986; 2: 61-66.

Eduardo Chimenes

Küstner¹

Jesús Sáez Penoucos²

Mariano Perejoan Rouch²

¹Médico Estomatólogo. Colaborador de Estomatología Médica.

²Médico Estomatólogo. Profesor Ayudante Contratado. Estomatología Médica. Universidad de Barcelona - Facultad de Medicina - Escuela de Estomatología - Cátedra de Estomatología Médica (Profesor Titular Encargado: Dr. D. José M.ª Conde Vidal).

Resumen. La hipofosfatasa es una enfermedad metabólica hereditaria, que cursa con alteraciones de la mineralización de la matriz ósea y dentaria (afectando a dentina y cemento principalmente). Se manifiesta por alteraciones esqueléticas similares a las del raquitismo y pérdida prematura de los dientes, particularmente los deciduos. Desde un punto de vista bioquímico, se observa una disminución marcada de la actividad de la fosfatasa alcalina plasmática y una excreción urinaria excesiva de fosforiletanolamina (PEA), fosforilcolina (PC) y pirofosfatos. La mayoría de las veces se transmite con carácter autosómico recesivo.

Tratándose de una enfermedad mutilante, desde el punto de vista de la odontoestomatología, nos ha parecido interesante revisar la bibliografía existente, con el fin de conocer mejor la enfermedad y poderla diferenciar de otras entidades nosológicas capaces de producir pérdidas dentarias.

Palabras clave: calcificación-fosfatasa alcalina (FA o AP)-fosforilcolina (PC)-fosforiletanolamina (PEA)-hipofosfatasa-pirofosfato- pseudohipofosfatasa.

Aceptado para publicación: Enero 1986.

Correspondencia: Dr. Eduardo Chimenes Küstner, Clínica Dental, C/. Balmes, 246, entl., 3ª - 08006 Barcelona.

Abstract

Hypophosphatasia is an inheritable metabolic disease, which includes of both, bone tooth matrix mineralisation. It is manifested skeletal alterations, similar to those of rickets, and premature loss of teeth, particulary the deciduous. An abnormal circulating alkaline phosphatase activity is noted. Blood and urine levels of phosphorylethanolamine (PEA), phosphorylcholine (PC) and pyrophosphates are increased. Most times the disease is transmitted via a recessive autosomic pattern.

Key words: calcification - alkaline phosphatase (AP) - ohosphorylcholine (PC) - phosphorylethanolamine (PEA) - hypophosphatasia - pyroposphate - pseudohypophosphatasia.

Introducción

Su nombre actual se lo dio Rathbun en 1948 (hipofosfatemia o hipofosfatasa)⁽¹⁾, aunque ya con anterioridad se habían descrito casos de entidades clínicas que sin duda correspondían a la misma enfermedad^(2,3,4,5). En la descripción clásica de Rathbun se observa una actividad disminuida de la fosfatasa alcalina en el hueso, en mucosa intestinal y en

riñón. En 1953, Sobel y cols.⁽⁶⁾ fueron los primeros en describir la pérdida prematura de los dientes deciduos como parte del síndrome. Ellos hallaron, asimismo, una baja actividad de fosfatasa alcalina en plasma, hueso, cartilago, hígado y en diente. En 1954, Fraser y cols.⁽⁷⁾ y McCance⁽⁸⁾ descubrieron simultáneamente que la excreción urinaria de fosforiletanolamina (PEA) es una característica integral de la enfermedad. Ellos demostraron también que los padres de los pacientes podían tener valores de fosfatasa alcalina plasmática anormalmente bajos. En 1956, Scaglione y Lucey⁽⁹⁾ informaron que un paciente con actividad fosfatásica anormalmente baja en el hueso podía presentar, sin embargo, una actividad fosfatásica normal en hígado, jugo duodenal y en osteoblastos de cultivo tisular.

En 1966, Pimstone y cols.⁽¹⁰⁾ demostraron que la actividad de fosfatasa alcalina plasmática podía ser normal en pacientes en los que se conocieran antecedentes genéticos de hipofosfatasa. En un paciente adulto con el síndrome completo⁽¹¹⁾, demostraron fluctuaciones recíprocas de fosfatasa alcalina plasmática y valores de PEA urinaria durante un período de 5 años, si bien cada una de ellas fue normal en algunas ocasiones. Este paciente excretaba también fosforilcolina (PC) en cantidades excesivas. El significado de los valores de la fosfatasa alcalina plasmática

en la hipofosfatasa sólo puede valorarse si se puede identificar la fuente de procedencia de la enzima. En 1969, Scriver y Cameron⁽¹²⁾ informaron que, en un paciente con valores totales normales, la única anomalía significativa parecía ser una disminución de la afinidad de la fosfatasa alcalina por la PEA (pseudohipofosfatasa). También en 1969, Casson⁽¹³⁾ encontró una importante pérdida de hueso alveolar y pérdida prematura de los dientes decíduos, hallazgos que fueron corroborados años más tarde, en 1973, por Beumer y cols.⁽¹⁴⁾

Fisiopatología

En 1923, Robison⁽¹⁵⁾ descubrió la presencia de fosfatasa alcalina en el cartílago de osificación y consideró que esta enzima rompía los ésteres fosfóricos de hexosas, liberando fósforo inorgánico. El producto de solubilidad de las sales de fosfato cálcico se excedía y se producía precipitación de las mismas. Existían dos inconvenientes a esta teoría: uno, que los sustratos para esta enzima eran muy escasos, y el otro, que la enzima se encuentra en muchos tejidos que no se calcifican. Para superar esta última objeción, Robison postuló la existencia de un «factor local» en el hueso, probablemente de carácter enzimático. Dado que este factor no se había podido identificar, su teoría fue abandonada durante mucho tiempo, pero revivió con el descubrimiento y la identificación de unas vesículas extracelulares, al parecer procedentes de la membrana plasmática de células de cartílago o hueso (o bien dentina)⁽¹⁶⁾.

Estas vesículas matriciales desempeñan un papel central en la iniciación del proceso de mineralización y contienen cantidades significativas de fosfatasa alcalina, pirofosfatasa y ATPasa, cuya función consiste en aumentar las concentraciones de calcio y fósforo^(17,18). Se han encontrado vesículas de este tipo en cartílago de osificación^(19,20,21), en hueso cortical y membranoso^(20,21,22,23), en callos de fractura⁽²⁴⁾, en asta de ciervo⁽²⁵⁾, en válvulas aórticas calcificadas^(26,27) y en dentina^(28,29,30,31,32). Es decir, al parecer se encuentran en todos los sistemas de calcificación de los mamíferos.

Dada la coincidencia de distribución de la fosfatasa alcalina y la pirofosfatasa óseas, actualmente se cree que la fosfatasa alcalina actúa como pirofosfatasa y que ambas son la misma enzima^(33,34), siendo ésta, al parecer, un componente estructural de la membrana vesicular.

En 1964, Fleisch propuso que la concentración de pirofosfato (que es un sustrato de la fosfatasa alcalina) controla el proceso de mineralización⁽³⁵⁾, inhibiendo la formación y disolución de la apatita. Es decir, que la hidrólisis del pirofosfato en determinados puntos dentro del hueso permite la mineralización de los mismos, quedando bloqueada dicha mineralización en el resto. Según Anderson y Reynolds⁽²³⁾ y Anderson⁽³⁶⁾, pequeñas cantidades de pirofosfato facilitan la calcificación de las vesículas de la matriz, ya que la mineralización inicial se favorece por la hidrólisis enzimática del pirofosfato. Esta la realiza la piro-

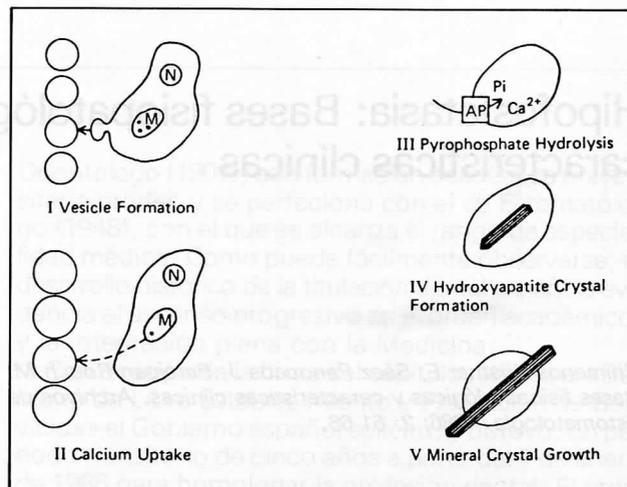


Fig. 1. Secuencia en el proceso de calcificación (según Rasmussen⁽¹⁸⁾).

fosfatasa (fosfatasa alcalina) en la membrana de la vesícula matricial, produciéndose fosfato inorgánico que se acumula en el interior de la vesícula. Ello constituye el núcleo inicial necesario para la formación de cristales minerales óseos (véase más adelante).

El calcio y el fosfato acumulados en las mitocondrias de las células formadoras de hueso se secretan a la matriz en micropaquetes de fosfato cálcico amorfo, que, por acción de la fosfatasa alcalina, se disuelve y forma cristales de apatita en las vesículas matriciales. Estos racimos cristalinos crecen por precipitación de nuevos cristales, hasta quedar firmemente sujetos a la matriz orgánica, probablemente por fibras colágenas⁽³⁷⁾.

La secuencia, actualmente aceptada, que sigue el proceso de calcificación es la siguiente^(17,18): PASO I: formación de vesículas matriciales extracelulares, probablemente por un proceso de gemación a partir de la membrana plasmática de las células cartilaginosas u óseas. PASO II: transporte del fosfato cálcico acumulado en la mitocondria celular desde la célula hasta el interior de las vesículas. PASO III: (se observa la ampliación de una vesícula) hidrólisis del pirofosfato inorgánico y probablemente de otros ésteres de fosfato (PEA), por acción de la fosfatasa alcalina (AP) en la membrana vesicular, con acumulo de fosfato inorgánico dentro de la vesícula. PASO IV: nucleación de los primeros cristales minerales dentro de las vesículas. PASO V: crecimiento de los cristales minerales con ruptura de la membrana vesicular (Fig. 1, según Rasmussen⁽¹⁸⁾).

El cuadro clínico de la hipofosfatasa no siempre aparece como consecuencia de una disminución de la concentración de la fosfatasa alcalina en el hueso, sino que también puede aparecer si existen cantidades normales de una enzima anormal (pseudohipofosfatasa)^(12,17,18). Aunque hasta ahora se ha investigado más en esta enfermedad el aumento de excreción de fosforiletanolamina (PEA) y fosforilcolina (PC) por la orina, si la fosfatasa alcalina no actúa (por no existir, o por ser defectuosa), se acumulará

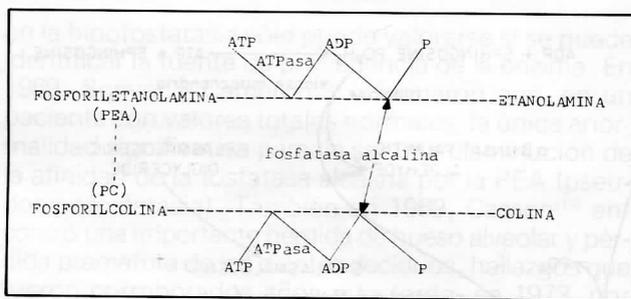


Fig. 3. Esquema que indica el punto en que se supone actúa la fosfatasa alcalina (según los autores).

lugar a un pH determinado (discretamente alcalino), y deducimos que ha de actuar en el punto que en el esquema hemos señalado con una flecha, dado el acúmulo de PEA, PC y pirofosfato, que se produce cuando no actúa.

Características de la enfermedad

Alteraciones generales

La fosfatasa alcalina es una enzima producida fundamentalmente en hígado, hueso, intestino delgado, riñón y placenta. En el plasma normal predomina la isoenzima procedente del hueso, y también, en parte, la hepática⁽⁴⁰⁾. La patología hepatobiliar, las alteraciones patológicas del esqueleto óseo y el embarazo cursan con aumento del nivel plasmático de fosfatasa alcalina. En la hipofosfatasa, el nivel plasmático de la misma es muy bajo o incluso nulo.

La alteración ósea que se produce en este defecto enzimático congénito es parecida a la del raquitismo, con ensanchamiento del límite epífiso-diafisario y típico «rosario» raquítico. Los pacientes afectados propenden a fracturas fáciles que curan mal. Algunos pacientes tienen escleróticas azules (lo cual los asemeja a los afectados de osteogénesis imperfecta). En los niños son frecuentes los accesos convulsivos⁽⁴¹⁾.

Además de la intensa disminución de la fosfatasa alcalina del plasma (menos del 25 % del valor normal, que es de 1,5 a 5 unidades Bodansky/100 ml y de 4 a 14 unidades King-Armstrong/100 ml en el adulto y de 5-15 U.B./100 ml y 15-20 U.K.-A./100 ml en el niño) y de la eliminación urinaria de fosfoetanolamina, a menudo se determina una hipercalcemia, la cual, si persiste, puede dar lugar a manifestaciones de insuficiencia renal con retención nitrogenada^(40,41).

Se han diferenciado fundamentalmente cuatro formas clínicas de hipofosfatasa⁽⁴²⁾, en base a la edad de aparición y a la sintomatología que presenta: 1) congénita (siempre mortal), 2) neonatal («infantile» en inglés), 3) infanto-juvenil («childhood form» en inglés) y 4) forma del adulto. En el tipo neonatal existen raquitismo severo, hipercalcemia, defectos del desarrollo y anormalidades óseas graves, que en más del 50 % de los casos causan la muerte del paciente⁽⁴⁵⁾. La sintomatología aparece entre el nacimiento y los seis meses de edad⁽¹⁴⁾. El tipo infanto-juvenil se caracteriza por pérdida prematura de los dientes de-

cíduos, aumento de la susceptibilidad a las infecciones, retraso somático y, radiológicamente, por epifisis irregulares e islotes radiolúcidos en las diáfisis óseas^(45,46). Esta forma se pone de manifiesto a partir de los seis meses de edad⁽¹⁴⁾. Las alteraciones dentales se han descrito principalmente en esta forma clínica (véase más abajo)^(14,18,42). La forma adulta puede incluir fracturas espontáneas, a menudo una historia de raquitismo en la infancia y zonas radiolúcidas en el esqueleto (osteoporosis). También presenta pérdida prematura de los dientes, tanto deciduos como permanentes^(14,39,43).

A pesar de la utilidad de esta clasificación, no existe una división precisa entre las diferentes formas. Se ha descrito un quinto tipo, distinguible claramente de los demás: se trata de la *pseudohipofosfatasa*^(12,17,18). En ella se han encontrado los signos y síntomas usuales de la enfermedad neonatal, infanto-juvenil o del adulto, pero con una concentración normal de fosfatasa alcalina plasmática. Probablemente ello sea debido a algún defecto químico en la estructura de la enzima, que no permite diferenciarla inmunológicamente de la fosfatasa alcalina normal, pero que, no obstante, impide que actúe adecuadamente sobre sus sustratos y se ve alterado el proceso de mineralización. La existencia de pacientes con hipofosfatasa y con pseudohipofosfatasa en la misma familia⁽⁴³⁾ hace pensar en variaciones de un mismo estado patológico de base.

Todos los hallazgos clínicos de la hipofosfatasa se pueden atribuir probablemente a un defecto de la formación de hueso, a una sinostosis craneal prematura (con la subsiguiente hipertensión endocraneana) o a la hipercalcemia (característica frecuente, pero no constante). Ya que la principal característica de la enfermedad ósea generalizada es una mineralización inadecuada del hueso maduro, cuanto más temprana es la aparición de la alteración, tanto más graves son las manifestaciones clínicas⁽³⁹⁾. Cuando la enfermedad aparece en el útero, se producen muchas veces abortos de fetos carentes de soporte óseo adecuado en sus cavidades craneal y torácica. Cuando aparece en la vida adulta, los pacientes pueden permanecer asintomáticos o presentar sólo los síntomas de una fractura ocasional⁽³⁹⁾.

Esta enfermedad es hereditaria y casi siempre se transmite con carácter autosómico recesivo, si bien se ha sugerido algún caso de transmisión autosómica dominante.

El raquitismo observado en esta enfermedad es resistente a la vitamina D^(47,48). Se han intentado otros tratamientos, como la administración de fluoruro sódico⁽⁴⁹⁾, la ingesta continuada de grandes cantidades de fosfatos⁽⁵⁰⁾ o seroterapias con sueros procedentes de pacientes con enfermedad ósea de Paget^(51,52) (en los que las fosfatasas alcalinas son muy elevadas), pero no se han obtenido resultados definitivos.

Alteraciones dentales y periodontales (odontohipofosfatasa)

En la hipofosfatasa se observan alteraciones que afectan intrínsecamente a los dientes, como son gran-

des cámaras pulpares y conductos radiculares^(10,53,55), a expensas de la disminución del espesor dentinario. La dentina posee túbulos normales, con una moderada cantidad de dentina interglobular y osteodentina^(54,55), demostrables histológicamente.

Además puede haber una ausencia casi total de cemento (hipocementogénesis) y/o estar mal distribuido (cementogénesis imperfecta)⁽¹³⁾, encontrándose asimismo muy disminuido el número de fibras periodontales.

La acelerada reabsorción radicular, asociada a una pérdida del hueso de soporte alveolar, a la hipoplasia del cemento y a la disminución de las fibras periodontales, conducen indefectiblemente a la exfoliación prematura de dientes deciduos, en particular de los incisivos inferiores^(6,13,14).

Se ha descrito también una asociación de hipofosfatasa e hipoplasia de esmalte⁽⁵⁵⁾, que favorece la aparición de caries, tendencia que se extiende hasta la edad adulta, de manera que, como regla, los adultos son edéntulos a la edad de 40 años⁽³⁸⁾, debido a las graves caries y a los problemas periodontales, que no tienen solución.

Conclusiones

1. En la hipofosfatasa, el defecto se localiza en el lugar de la mineralización, por lo que no interviene, al parecer, factor plasmático alguno.
2. Existe una relación directa entre la ausencia de la fosfatasa alcalina y el defecto de la mineralización.
3. La nucleación de la apatita se produce específica y selectivamente en las vesículas de la matriz. No se ha resuelto la cuestión de si las vesículas matriciales aparecen o no siempre en los lugares de calcificación, en esta enfermedad.
4. Parece ser que la fosfatasa alcalina (pirofosfatasa) se encuentra en la membrana de la vesícula, como componente estructural, y que desempeña la función de hidrolizar los ésteres de fosfatos y los pirofosfatos, liberando fosfatos. Estos, al acumularse en el interior de la vesícula, inician el proceso de mineralización.
5. No se conoce con exactitud el mecanismo íntimo de acción de la fosfatasa alcalina sobre los ésteres de fosfatos y los pirofosfatos para que éstos se conviertan en etanolamina, colina y liberen fosfatos inorgánicos, pero es un hecho el aumento de la concentración de aquellos compuestos en plasma y orina, cuando se presenta el defecto enzimático.
6. No siempre la enfermedad es consecuencia de una disminución de la concentración enzimática en el hueso. Pueden haber alteraciones químicas de la enzima (cantidad normal de una enzima anormal), que conduzcan a la misma sintomatología (pseudohipofosfatasa).
7. Aunque se ha investigado más el aumento de excreción de PEA por la orina, también aumenta la excreción de PC y de pirofosfato, por lo que se sospecha que todos ellos son sustratos de la fosfatasa alcalina.
8. No existe una relación clara entre los diferentes isoenzimas plasmáticos y tisulares, pero se sabe que en su mayor parte las fosfatasa alcalinas plasmáticas dependen de su concentración en tejidos en calcificación y existe una relación directa entre el defecto o ausencia de fosfatasa alcalina ósea y la clínica observada.
9. Las manifestaciones clínicas, en particular las que más nos interesan como odontostomatólogos, no tienen solución. En todo caso, extremando la higiene del paciente y controlándolo a menudo, podrá prevenirse en parte la aparición y evolución de las caries. La enfermedad periodontal, cuando aparece en estos pacientes, tiene un pronóstico infausto, dada la ineficacia del tratamiento, debido al ya muy mermado soporte periodontal de las piezas dentarias.
10. Por todo lo expuesto, y como corolario final, pensamos que debe tenerse en cuenta esta enfermedad, para muchos desconocida hasta ahora, en la valoración y diferenciación de los cuadros clínicos que afectan a las piezas dentarias y al periodonto.

Bibliografía

1. Rathbun, J.C.: Hypophosphatasia, a new developmental anomaly. *Am. J. Dis. Child.*, 75, 822, 1948.
2. Huhne, T., and Schonfeld, E.: Eine eigenartige Wachstumstörung in Kindesalter. *Monatsschr. Kinderheilkd.*, 42, 267, 1929.
3. Kubatsch, H.: Über eine seltene Knochenerkrankung. *Monatsschr. Kinderheilkd.*, 75, 253, 1938.
4. Anspach, W.E., and Clifton, W.M.: Hyperparathyroidism in children. *Am. J. Dis. Child.*, 58, 540, 1939.
5. Macey, H.B.: Multiple pseudofractures: Report of case. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 15, 789, 1940.
6. Sobel, E.H., Clark, L.C., Fox, R.P., and Robinow, M.: Rickets, deficiency of «alkaline» phosphatase activity and premature loss of teeth in childhood. *Pediatrics*, 11, 309, 1953.
7. Fraser, D., Yendt, E.R., and Christie, F.H.: Metabolic abnormalities in hypophosphatasia. *Lancet*, 1, 286, 1955.
8. McCance, R.A.: The excretion of phosphoethanolamine and hypophosphatasia. *Lancet*, 1, 131, 1955.
9. Scaglione, P.R., and Lucey, J.F.: Further observations on hypophosphatasia. *Am. J. Dis. Child.*, 92, 493, 1956.
10. Pimstone, B., Eisenberg, E., and Silverman, S.: Hypophosphatasia: Genetic and dental studies. *Ann. Intern. Med.*, 65, 722, 1966.
11. Eisenberg, E., and Pimstone, B.: Hypophosphatasia in an adult. *Clin. Orthop.*, 52, 199, 1967.
12. Scriver, C.R., and Cameron, D.: Pseudohypophosphatasia. *N. Engl. J. Med.*, 281, 604, 1969.
13. Casson, M.H.: Oral manifestations of primary hypophosphatasia. *Brit. Dent. J.* 127, 561, 1969.
14. Beumer, J., III, Trowbridge, H.O., Silverman, S., Jr., and Eisenberg, E.: Childhood hypophosphatasia and the premature loss of teeth: A clinical and laboratory study of seven cases. *Oral Surg.* 35 (5): 631, 1973.
15. Robison, R.: The possible significance of hexose phosphoric esters in ossification. *Biochem. J.* 17:286, 1923.
16. Bonucci, E.: Fine structure of early cartilage calcification. *J. Ultrastruct. Res.* 20, 33, 1967.
17. Rasmussen, H., Bartter, F.C.: Hypophosphatasia. In: Stanbury J.B., Wyngaarden J.B., Fredrickson, D.S., eds. — *The metabolic basis of inherited disease*. 4th ed. New York: Mc Graw — Hill Book Company, 1978: 1340-1349.
18. Rasmussen, H.: Hypophosphatasia. In: Stanbury, J.B., Wyngaarden, J.B., Fredrickson, D.S., Goldstein, J.L., Brown, M.S. eds. — *The metabolic basis of inherited disease*. 5th ed. New York: Mc Graw-Hill Book Company, 1983: 1497-1507.

19. Anderson, H.C.: Electron microscopic studies of induced cartilage development and calcification. *J. Cell Biol.*, 35, 81, 1967.
20. Anderson, H.C.: Vesicles associated with calcification in the matrix of epiphyseal cartilage. *J. Cell Biol.*, 41, 59, 1969.
21. Bonucci, E.: Fine structure and histochemistry of «calcifying globules» in epiphyseal cartilage. *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.*, 103, 192, 1970.
22. Bernard, G.W., and Pease, E.: An electron microscopic study of initial intramembranous osteogenesis. *Am. J. Anat.*, 125, 271, 1969.
23. Anderson, H.C., and Reynolds, J.J.: Pyrophosphate stimulation of calcium uptake into cultured embryonic bones. Fine structure of matrix vesicles and their role in calcification. *Develop. Biol.*, 34, 211, 1973.
24. Schenk, A.K., Miller, J., Zinkernagel, A., and Willenegger, H.: Ultrastructure of normal and abnormal bone repair. *Calcif. Tissue Res.*, 4, suppl., 110, 1970.
25. Newberry, J.W., and Banks, W.J.: Characterization of developing antler cartilage matrix. *Calcif. Tissue Res.*, 17, 289, 1975.
26. Kim, K.M.: Calcification of vesicles in matrix of human aortic valves. *Fed. Proc.*, 31, 621, 1972 (abstract).
28. Bernard, G.W.: Ultrastructural observations of initial calcification in dentine and enamel. *J. Ultrastruct. Res.*, 41, 1, 1972.
29. Eisenman, D.R., and Glick, P.N.: Ultrastructure of initial crystal formation in dentin. *J. Ultrastruct. Res.*, 41, 18, 1972.
30. Larsson, A., and Bloom, G.D.: Studies on dentinogenesis in the rat: Fine structure of developing odontoblasts and predentin in relation to the mineralization process. *Z. Anat. Entwicklungsgesch.*, 139, 227, 1973.
31. Sisca, A.F., and Provenza, D.Y.: Initial dentin formation in human deciduous teeth: An electron microscope study. *Calcif. Tissue Res.*, 9, 1, 1972.
32. Slavkin, H.C., Bringas, P., Jr., Croissant, R., and Bavetta, L.A.: Epithelial-mesenchymal interactions during odontogenesis. II. Inter-cellular matrix vesicles. *Mech. Ageing Dev.*, 1, 2, 139, 1972.
33. Eaton, R.H., and Moss, D.W.: Inhibition of the orthophosphatase and pyrophosphatase activities of human alkaline-phosphatase preparations. *Biochem. J.*, 102, 917, 1967.
34. Eaton, R.H., and Moss, D.W.: Kinetic studies on the orthophosphatase and inorganic pyrophosphatase activities of human alkaline phosphatase. *Enzymologia*, 35, 31, 1968.
35. Fleisch, H.: Role of nucleation and inhibition in calcification. *Clin. Orthop.*, 32, 170, 1964.
36. Anderson, H.C.: Matrix vesicles of cartilage and bone. In: *Biochemistry and Physiology of Bone*. Bourne GH (ed). New York, Academic, vol. 5, p. 232, 1976.
37. Irving, J.T.: Theories of mineralization of bones and teeth. In: *Textbook of Oral Biology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, pp. 470-483, 1978.
38. Eberle, F., Hartenfels, S., Pralle, H., and Käbisch, A.: Adult hypophosphatasia without apparent skeletal disease: «odontohypophosphatasia» in four heterozygote members of a family. *Klin. Wochenschr.* 62:371-376, 1984.
39. Fallon, M.D., Teitelbaum, S.L., Weinstein, R.S., Goldfischer, S., Brown, D.M. and Whyte, M.P.: Hypophosphatasia: clinicopathologic comparison of the infantile, childhood, and adult forms. *Medicine (Baltimore)*, 63(1): 12-23, 1984.
41. Farreras, P.: Hipofosfatasa. *Medicina interna*, tomo II, 8ª edición. Editorial Marín, S.A., Barcelona, p. 633, 1975.
42. Albeggiani, A., Cataldo, F.: Infantile hypophosphatasia diagnosed at 4 months and surviving at 2 years. *Helv. paediat. Acta* 37, 49-58, 1982.
43. Méhes, K., Klujber, L., Lasso, G., and Kajtár, P.: Hypophosphatasia: screening and family investigations in an endogamous Hungarian village. *Clin. Genet.*, 3, 60, 1972.
44. McKusick, V.A.: *Mendelian Inheritance in man*. 5th ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press. pp. 221-222, 551-552, 1978.
45. Fraser, D.: Hypophosphatasia. *Am. J. Med.*, 22, 730, 1957.
46. Guzzetta, F., Arena, G.: L'ipofosfatasa di Rathbun: descrizione di un caso. *Aggiornamento pediat.* 17, 2, 461, 1966.
47. Opshaug, O. y cols.: Vitamin D metabolism in hypophosphatasia. *Acta Paediatr. Scand.* 71:517-521, 1982.
48. Whyte, M.P. and Seino, Y.: Circulating vitamin D metabolite levels in hypophosphatasia. *J. of Clin. Endocrin. and Metab.* vol. 55, 1, 178-180, 1982.
49. Rico Lenza, H., Paniagua Garrido, M.C., Rosa García, M. y Huertas García-Alejo, R.: Hipofosfatasa del adulto. Consideraciones a propósito de una observación. *Rev. Clin. Esp.* Tomo 166, nº 5, pp. 255-256, 1982.
50. Bongiovanni, A.M., Album, M.M., Root, A.W., Hope, J.W., Marino, J. and Spencer, D.M.: Studies on hypophosphatasia and response to high phosphate intake. *Am. J. Med. Sci.*, March, p. 163, 1968.
51. Whyte, M.P., Roland Valdes, Jr., Ryan, L.M. and McAlister, W.H.: Infantile hypophosphatasia. Enzyme replacement therapy by intravenous infusion of alkaline phosphatase-rich plasma from patients with Paget bone disease. *J. Pediatrics*, vol. 101, No. 3, pp. 379-386, sept. 1982.
52. Whyte, M.P. et al.: Enzyme replacement therapy for infantile hypophosphatasia attempted by intravenous infusions of alkaline phosphatase-rich Paget plasma: results in three additional patients. *J. Pediatr.* 105 (6): 926-933, dec. 1984.
53. Baer, P.N. et al.: Hypophosphatasia. *Periodontics*, 2:209-215, 1964.
54. Witkop, C.J., Jr.: Hipofosfatasa. En: *Thoma, Patología oral*. Salvat Editores, S.A., Barcelona, pp. 702-705, edic. 1973.
55. Jedrychowski, J.R., Duperon, D.: Childhood hypophosphatasia with oral manifestations. *J. Oral Med.* 34:18-22, 1979.