



Duazary

ISSN: 1794-5992

ISSN: 2389-783X

revistaduazary@unimagdalena.edu.co

Universidad del Magdalena

Colombia

Simancas-Escorcia, Víctor; Berdal, Ariane; Díaz-Caballero, Antonio
Caracterización fenotípica del síndrome amelogénesis imperfecta–nefrocalcinosis: una revisión
Duazary, vol. 16, núm. 1, 2019, -, pp. 129-143
Universidad del Magdalena
Colombia

DOI: <https://doi.org/10.21676/2389783X.2531>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=512162369013>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UNEM redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto



Caracterización fenotípica del síndrome amelogénesis imperfecta–nefrocalcinosis: una revisión

Phenotypic characterization of amelogenesis imperfecta–nephrocalcinosis syndrome: a review

Título corto: Caracterización fenotípica del síndrome amelogénesis

Víctor Simancas-Escorcía¹ , Ariane Berdal² , Antonio Díaz-Caballero³

Tipología: Artículo de revisión

Para citar este artículo: Simancas-Escorcía V, Berdal A, Díaz-Caballero A. Caracterización fenotípica del síndrome amelogénesis imperfecta–nefrocalcinosis: una revisión. Duazary. 2019 enero; 16(1): 129-143. Doi: <http://dx.doi.org/10.21676/2389783X.2531>

Recibido en noviembre 29 de 2017

Aceptado en junio 08 de 2018

Publicado en línea en septiembre 01 de 2018

RESUMEN

La Amelogénesis Imperfecta (AI) es alteración de la estructura y apariencia del esmalte dental de origen genético, puede presentarse como defecto aislado o sistémico. El Síndrome Amelogénesis imperfecta–Nefrocalcinosis (OMIM # 204690), también conocido como Síndrome Esmalte-Renal (ERS, *en inglés*), se caracteriza por la presencia de AI de tipo hipoplásico, hiperplasia gingival con mineralizaciones ectópicas, retraso y/o ausencia de la erupción dental y Nefrocalcinosis. Este síndrome es asociado a mutaciones autosómicas recesivas del gen FAM20A. El objetivo de esta revisión es exponer las características clínicas y fenotípicas de pacientes con el Síndrome Amelogénesis imperfecta–Nefrocalcinosis. La obtención del material fue realizado mediante una búsqueda electrónica en las bases de datos MEDLINE (PubMed), EBSCO- Host y Scopus (ScienceDirect). Los resultados confirman la escasa frecuencia de casos clínicos con el Síndrome Amelogénesis imperfecta–Nefrocalcinosis. Las características clínicas y fenotípicas se exponen de manera clara, sencilla y precisa. Se recomienda a los odontólogos generales y odontólogos pediátricos que al diagnosticar una AI, particularmente de tipo hipoplásico, realicen una detallada historia médica personal - familiar y contemplen una interconsulta con el servicio de nefrología que permita diagnosticar o realizar un seguimiento al estado renal del paciente de una forma preventiva.

Palabras clave: amelogénesis imperfecta; nefrocalcinosis; hiperplasia gingival.

1. Universidad Paris-Diderot. Paris, Francia. Correo: victor.simancas@etu.univ-paris-diderot.fr - <http://orcid.org/0000-0003-0910-030X>

2. Universidad Paris-Diderot. Paris, Francia. Correo: ariane.berdal@crc.jussieu.fr - <http://orcid.org/0000-0001-5833-5813>

3. Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia. Correo: adiazc1@unicartagena.edu.co - <http://orcid.org/0000-0001-9693-2969>

ABSTRACT

Amelogenesis Imperfecta (AI) is an alteration of the structure and appearance of dental enamel of genetic origin that can occur as an isolated or systemic defect. The Amelogenesis Imperfecta-Netrocalcinosis Syndrome (OMIM # 204690), also known as Enamel-Renal Syndrome (ERS), is characterized by the presence of hypoplastic AI, gingival hyperplasia with ectopic mineralization, delayed tooth eruption and Netrocalcinosis. This syndrome is associated with autosomal recessive mutations of the FAM20A gene. The aim of this review is to present the clinical and phenotypic characteristics of patients with the Amelogenesis Imperfecta-Netrocalcinosis Syndrome. The material was obtained through an online search of MEDLINE database (PubMed), EBSCO-Host and Scopus (ScienceDirect). The results confirm the low frequency of clinical cases reported with Syndrome Amelogenesis Imperfecta-Netrocalcinosis. The clinical and phenotypic characteristics were exposed in a clear, simple and precise way. It is recommended to general dentists and pediatric dentists that, when diagnosing an AI, particularly of hypoplastic type, they perform a detailed personal-family medical history and contemplate an interconsultation with the nephrology service that allows to diagnose or monitor the patient's renal status in a preventive style.

Keywords: Amelogenesis Imperfecta; Netrocalcinosis; Gingival Hyperplasia.

INTRODUCCIÓN

La Amelogenénesis Imperfecta (AI) es conocida como una alteración de la estructura normal del esmalte, el cual se encuentra defectuoso a causa de la inadecuada diferenciación de los ameloblastos¹. Presenta un patrón de herencia autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al cromosoma X o esporádica, y afecta tanto la dentición primaria como la permanente. La prevalencia de la AI varía entre 1/700 a 1/14000 dependiendo de la población de estudio². Witkop³ propuso una clasificación de la AI basada en el fenotipo, apariencia radiográfica y modo de transmisión en tres formas: I. AI tipo hipoplásica: defecto en la primera etapa de la formación del esmalte, el esmalte dental es clínicamente delgado, color amarillo-marrón, liso o rugoso; al examen radiográfico el esmalte se observa con grosor disminuido; histológicamente se perciben defectos en la formación de la matriz y alteración en la diferenciación de los ameloblastos; II. AI tipo hipomadura: defecto en el proceso de maduración de la estructura cristalina del esmalte por lo que la matriz es inmadura, el diente se presenta de color amarillo-marrón con moteado que da un aspecto de una copa de

nieve, radiográficamente el grosor del esmalte puede ser normal pero con una densidad inferior a la dentina; histológicamente se observan alteraciones en la estructura del esmalte; III. AI tipo hipocalcificada: la matriz del esmalte se forma de manera adecuada, el diente erupciona correctamente pero hay un proceso deficiente de calcificación y el esmalte es muy suave y friable, puede ser amarillo-marrón o naranja, con el tiempo el esmalte se fractura hacia la porción cervical. Radiográficamente el esmalte es menos radiopaco que la dentina; y IV. AI tipo hipomadura-hipoplásico con taurodontismo: el esmalte es delgado, con manchas de color amarillo a marrón con pequeños pozos, los molares presentan taurodontismo y otros dientes poseen cámaras pulpares amplias.

La Netrocalcinosis (NC) se define como la precipitación de calcio en la corteza renal, medula o ambos compartimientos, que puede conducir a una disfunción renal progresiva y/o daño renal⁴. La NC se presenta en diferentes trastornos renales y metabólicos, por exceso de vitamina D, medicamentos y en niños prematuros⁵. Aunque la NC puede causar una serie de problemas clínicos, generalmente es detectada gracias a la

investigación radiológica. Sin embargo, el cólico renal es el síntoma más frecuente cuando la NC es sintomática, probablemente debido a una nefrolitiasis asociada o por la extrusión de un nódulo calcificado. La progresión de la NC hacia la enfermedad renal crónica, justifica una evaluación rigurosa por el nefrólogo que permita la preservación renal⁶. Wrong⁷ clasificaron la NC en tres tipos diferentes; la primera es la NC molecular, en la que se registra un aumento del calcio intracelular a nivel renal pero sin formación de cristales; la segunda es la NC microscópica, en la que el fosfato de calcio pudiese identificarse a través de la microscopía óptica pero no radiológicamente; y la tercera es la NC macroscópica, en la que la calcificación producida por las sales de calcio es visible radiológicamente. La NC no genera la aparición de cálculos renales, y los cálculos renales pueden aparecer en ausencia de NC; estas dos patologías, aun siendo diferentes, están estrechamente relacionadas e incluso aparecer juntas en un mismo paciente⁴. Por su parte, Hooda *et al*⁸ plantearon clasificar la NC de acuerdo a su localización: en cortical y/o medular. La NC cortical es una afección rara cuya calcificación dentro del parénquima renal puede presentar tres patrones diferentes; el primero, corresponde a una banda periférica de calcificaciones; el segundo, es una doble línea de calcificación adyacente de la zona necrótica en la corteza; y el tercero, menos común que los anteriores, se caracteriza por múltiples calcificaciones de aspecto puntiforme en la corteza renal. Por su parte, la NC medular es un hallazgo relativamente frecuente en nefrología. No es sorprendente encontrar una distribución habitual de la NC medular, considerando que en este espacio renal aparece la principal vía homeostática de la reabsorción del calcio (rama ascendente del asa de Henle), y los segmentos involucrados en la regulación ácido-base (tubo colector). La NC medular se presenta como una calcificación alrededor de cada pirámide renal que puede generar

alteraciones en la ecogenicidad del parénquima. Oliveira *et al*⁹ mencionaron que de acuerdo a su progresión la NC medular puede causar hipoxia e inflamación relativa.

El Síndrome Amelogénesis imperfecta-Nefrocalcinosis, también conocido como Síndrome Esmalte-Renal (ERS, *en inglés*. OMIM # 204690), asocia una AI tipo hipoplásico con la NC. Este síndrome es inducido por la mutación autosómica recesiva del gen FAM20A (family with sequence similarity 20, membre A). FAM20A es un gen perteneciente a la familia con similitud en la secuencia 20, denominada FAM20. La familia FAM20 fue descrita por la primera vez por Nalbant *et al*¹⁰ por medio de análisis de expresión génica en líneas celulares hematopoyéticas; FAM20 consta de tres miembros en mamíferos: FAM20A, FAM20B y FAM20C. Los genes FAM20 codifican para tres proteínas cuya parte más conservada corresponde a 2/3 del dominio C-terminal, y además parecen tener una secuencia señal localizada en el dominio N-terminal¹⁰. La proteína FAM20C es una caseína quinasa del aparato de Golgi que fosforila las proteínas del esmalte (amelogeninas, enamelinas y ameloblastina), la osteopontina y una gran cantidad de proteínas involucradas en diversos procesos fisiológicos¹¹⁻¹³. La mutación recesiva de FAM20C conduce al Síndrome de Raine, padecimiento sistémico caracterizado por un trastorno hipofosfatémico con anomalías dentales, displasia osteosclerótica ósea y calcificación ectópica^{14,15}. FAM20B, aunque poco estudiado, es responsable del alargamiento de los glicosaminoglicanos^{16,17}. Recientemente, Cui *et al*¹⁸ y Cui *et al*¹⁹, demostraron que FAM20A potencia la actividad de la proteína quinasa FAM20C, por la cual promueve la fosforilación de las proteínas de la matriz del esmalte *in vitro*. Según Ohyama *et al*²⁰, FAM20A es una pseudoquinasa que forma un complejo funcional con FAM20C y gracias a este complejo funcional, FAM20C incrementa

su capacidad de fosforilación. En consecuencia, las mutaciones del gen FAM20A contribuyen a una desregulación del microambiente celular del calcio y/o fosfato favoreciendo una alteración de los procesos regulatorios de la mineralización²¹.

Dada la importancia de identificar el Síndrome Amelogenesis imperfecta–Nephrocalcinosis, además de realizar un diagnóstico claro, oportuno y preciso, el objetivo de ésta revisión de literatura fue exponer las características clínicas y fisiopatológicas de este síndrome de acuerdo a la evidencia científica actual.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda electrónica de literatura en las bases de datos: MEDLINE (PubMed), EBSCO-Host y Scopus (ScienceDirect) desde 1972 hasta la segunda semana de noviembre de 2017. Se utilizaron como palabras clave los siguientes descriptores MeSH: Síndrome Amelogenesis imperfecta–Nephrocalcinosis, Enamel renal syndrome, FAM20A. Para refinar la búsqueda, se tuvieron en cuenta algunas limitantes que permiten obtener el

resultado esperado como: estudios en humanos, textos completos, textos en PDF, los conectores booleanos “AND y OR”. No se utilizaron restricciones por edad ni sexo. Se excluyeron revisiones narrativas, cartas al director, tesis, periódicos, conferencias, noticias, comentarios y editoriales.

Todos los artículos fueron colectados y almacenados utilizando el software Zotero (Centre for History and New Media at George Mason University, Fairfax, Virginia, EE.UU.); este software, nos permitió eliminar aquellas referencias bibliográficas duplicadas. Los textos completos de los artículos fueron evaluados de manera independiente por dos revisores, de acuerdo a los criterios mencionados anteriormente. Cuando hubo desacuerdo, la intervención de un tercer examinador fue solicitada.

Finalmente, se procedió a realizar un tamizaje con aplicación de criterios a los artículos hallados en las bases de datos; seleccionaron 177 artículos, de los cuales 42 artículos que cumplieron con los requisitos de inclusión, los cuales fueron posteriormente analizados y discutidos (Tabla 1).

Tabla 1. Resultados relacionados a los términos de búsqueda computarizada de literatura.

PALABRAS CLAVE	MEDLINE (PUBMED)	EBSCO HOST	SCOPUS (SCIENCEDIRECT)
FAM20A	19	25	25
Nephrocalcinosis and/or Amelogenesis imperfecta	26	13	5
Enamel renal syndrome	14	19	31

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Características clínicas del Síndrome Amelogénesis imperfecta–Nefrocalcinosis

El Síndrome Amelogénesis imperfecta–Nefrocalcinosis fue descrito en 1972 por primera vez por MacGibbon²², quien reportó el caso de dos hermanos con ausencia de esmalte dental, NC y un aparente metabolismo normal de calcio. Trece años más tarde, Lubinsky *et al*²³ describieron dos hermanos con superficie amelar rugosa y, en algunos órganos dentales la ausencia de esmalte; una coloración amarilla-marrón con ausencia de relieves cuspídeos en molares, fueron también descritos. El examen renal reveló una NC e infecciones urinarias recurrentes.

En 1995, el equipo de Hall *et al*²⁴ reportaron dos hermanos con esmaltes hipoplásicos y NC. Los órganos dentales fueron analizados por microscopía electrónica y se pudo constatar un esmalte aprismático, poroso, con superficie agrietada y cubierta por zonas globulares. Dellow *et al*²⁵ relataron el primer caso asociado de Síndrome Amelogénesis imperfecta–Nefrocalcinosis a un patrón de consanguinidad. Se observó en los pacientes dientes con notables espacios interdentales y, la presencia de calcificaciones pulpares en ambas denticiones. Una historia de infecciones urinarias recurrentes desde niños hasta la edad adulta fue determinante para obtener un diagnóstico de NC. Normand de la Tranchade *et al*²⁶ describieron un paciente con retraso y ausencia de la erupción dental permanente, hiperplasia gingival y una NC medular que evolucionó hacia una insuficiencia renal.

En 2005, al evaluar una familia consanguínea que presentaba AI, retraso de la erupción dental, Paula *et al*²⁷ refirieron una coloración amarilla-marrón del esmalte dental e incisivos con forma semilunar. El estudio radiográfico reveló múltiples folículos dentales en dientes no erupcio-

nados y calcificaciones pulpares. La NC estuvo presente en uno de los integrantes de la familia. En 2006, Suda *et al*²⁸, Hunter *et al*²⁹ y Fu *et al*³⁰ expusieron varios casos de pacientes donde las características principales fueron una AI tipo hipoplásica, calcificaciones pulpares, retraso de la erupción dental, y NC bilateral; todos coinciden en remitir al paciente hacia el nefrólogo una vez encontrados los hallazgos descritos precedentemente. Elizabeth *et al*³¹ mencionaron dos casos donde se hallaba retraso en la erupción dental, coloración amarilla-marrón y ambos pacientes presentaban nefrocalcinosis bilateral. Dos años más tarde, Kirzioglu *et al*³² en una investigación con 28 pacientes diagnosticados con AI fueron evaluados por el servicio de nefrología; detectaron cinco pacientes con sospecha de nefrocalcinosis y aquellos con probable NC evidenciaron AI tipo hipoplásico. La tabla 2 resume el historial completo de los pacientes con diagnóstico de Síndrome Amelogénesis imperfecta–Nefrocalcinosis en los últimos años, relacionando edad, sexo y características fenotípicas.

En los pacientes portadores del Síndrome Amelogénesis imperfecta–Nefrocalcinosis se presentan defectos en la dentición primaria y permanente. Distinguiendo un fenotipo bucodental y un fenotipo renal.

Fenotipo Bucodental

La evaluación oral y radiográfica de los pacientes con Síndrome Amelogénesis imperfecta–Nefrocalcinosis pone en evidencia una variada presencia de aspectos clínicos (Tabla 2). Los dientes presentan decoloración amarillo-marrón, superficies rugosas o lisas con un espesor de esmalte reducido o ausente, indicando una AI. De acuerdo con Witkop³ el aspecto del esmalte expuesto en el Síndrome Amelogénesis imperfecta–Nefrocalcinosis se clasifica como una AI de tipo hipoplásico.

El examen clínico dental debe complementarse con el examen radiográfico. De la Dure-Molla *et al*³³ mencionaron que las anomalías de forma observadas en pacientes con el Síndrome Amelogénesis imperfecta–Nefrocalcinosis afecta ambas denticiones, reportando alteraciones en coronas y las raíces dentales. Los incisivos

pueden presentar de manera no constante una forma semilunar y, en la zona posterior los molares presentan una ausencia de relieves cuspídeos. Por su parte, la formación de la raíz dental no se ve afectada pero se observa raíces cortas y dilaceradas. A nivel pulpar, es frecuente observar radiográficamente nódulos de calcificación.

Tabla 2. Casos publicados de pacientes con Síndrome Amelogénesis imperfecta–Nefrocalcinosis.

Referencia	País de Origen	Edad	Sexo*	Características fenotípicas
MacGibbon ²²	Australia	21, 25	M , F	Hipoplasia generalizada del esmalte dental. Nefrocalcinosis.
Lubinsky <i>et al</i> ²³	EE.UU	9, 11	M, F	Esmalte amarillo-marrón. Molares sin cúspides. Nefrocalcinosis e infecciones urinarias. Síndrome Amelogénesis imperfecta–Nefrocalcinosis
Hall <i>et al</i> ²⁴	Australia	10, 14	F, M	Esmalte agrietado, poroso y aprismático (Análisis por microscopía electrónica). Síndrome Amelogénesis imperfecta–Nefrocalcinosis
Dellow <i>et al</i> ²⁵	Reino Unido	32, 40	M, F	Amelogénesis imperfecta tipo hipoplásico, calcificaciones pulpaes. Nefrocalcinosis. Pacientes consanguíneos (primos)
Normand de la Tranchade <i>et al</i> ²⁶	Francia	15	M	Hiperplasia gingival, retraso y ausencia de la erupción dental. Amelogénesis imperfecta y nefrocalcinosis medular
Paula <i>et al</i> ²⁷	Brasil	13	M	Amelogénesis imperfecta, Incisivos de forma semilunar, folículo dentales en dientes no erupcionados, calcificación pulpar, nefrocalcinosis. Familia consanguínea
Suda <i>et al</i> ²⁸	Japón	15	M	Amelogénesis imperfecta y labio paladar hendido bilateral. Nefrocalcinosis
Hunter <i>et al</i> ²⁹	Reino Unido	13	M	Retraso en la erupción dental. Incisivos divergentes. Amelogénesis imperfecta. Nefrocalcinosis
Fu <i>et al</i> ³⁰	Japón	14	F	Amelogénesis imperfecta y Nefrocalcinosis bilateral.

Tabla 2. Continuación.

Referencia	País de Origen	Edad	Sexo*	Características fenotípicas
Elizabeth <i>et al</i> ³¹	India	20, 23	F, F	Retraso en la erupción dentaria, coloración amarillo-marrón y amplios espacios interdientales. Amelogénesis imperfecta tipo hipoplásico. Ambos casos presentaron y Nefrocalcinosis medular
Kirzioglu <i>et al</i> ³²	Turquía	7,10,14,14, 15	—	Evaluaron 28 pacientes con Amelogénesis imperfecta tipo hipoplásico, mordida abierta anterior. Cinco pacientes presentaban sospecha de Nefrocalcinosis
Costa <i>et al</i> ³⁴	Brasil	25	M	Retención de dientes deciduos, microdoncia, dientes erupcionados con decoloración y esmalte translucido, hiperplasia gingival, calcificaciones intrapulpaes. Nefrocalcinosis unilateral. Confirmación de mutación de FAM20A
Pêgo <i>et al</i> ³⁵	Brasil	10, 31	F, M	Decoloración de color amarillo a marrón del esmalte, superficies rugosas, defectos irregulares y falta de puntos de contacto, mordida cruzada anterior, calcificación intrapulpar, hiperplasia gingival. Pacientes exhibieron hipertricosis y pérdida de audición. Nefrocalcinosis bilateral. Confirmación de mutaciones de FAM20A
Cho <i>et al</i> ³⁶	Corea	—	F,M,F,M	Nueve familias evaluadas, una familia mostró un patrón de herencia autosómico dominante, seis fueron recesivos y dos fueron esporádicos. Clínicamente el esmalte dental era delgado y amarillo, encía hiperplásica en diversos grados, retraso de la erupción dental, dilaceraciones de las raíces. Mutaciones FAM20A confirmadas.
O'Sullivan <i>et al</i> ³⁷	Brasil	(4 pacientes)	—	Hiperplasia gingival generalizada, retraso en la erupción del diente y falla en el desarrollo del dental. Estudio renal no realizado. Confirmación de mutaciones de FAM20A
Martelli-Júnior <i>et al</i> ³⁸	Brasil	9	F	Dientes amarillos y deformes, calcificaciones intrapulpaes, erupción dental retrasada e hiperplasia gingival. Esmalte hipoplásico y nefrocalcinosis bilateral. Paciente de padres consanguíneos

Tabla 2. Continuación.

Referencia	País de Origen	Edad	Sexo*	Características fenotípicas
Kala Vani <i>et al</i> ³⁹	India	11	M	Esmalte dental delgado o ausente, retraso en la erupción dental, calcificaciones intrapulpares, nefrocalcinosis bilateral y calcio normal en plasma. Mordida abierta con amplio desgaste en zona incisal.
Jaureguiberry <i>et al</i> ⁴⁰	Diversos	25 pacientes (12 a 64 años)	12 M, 13 F	Nfrocalcinosis, amelogénesis imperfecta, hiperplasia gingival, erupción dental retrasada. Confirmación de mutaciones de FAM20A
Kantaputra <i>et al</i> ⁴¹	Tailandia	10, 14	M, F	Amelogénesis imperfecta tipo hipoplásica, fibromatosis gingival generalizada, calcificación de tejidos periodontales, pulpa dental, periodontitis agresiva, pérdida de hueso alveolar, dilaceración de raíces en molares. Dientes supernumerarios. Nfrocalcinosis bilateral. Confirmación de mutaciones de FAM20A
Poornima <i>et al</i> ⁴²	India	12	M	Dientes primarios retenidos y retraso de la erupción de dientes permanentes. Esmalte dental delgado, reabsorción coronal, nefrocalcinosis bilateral.
Rajathi <i>et al</i> ⁴³	India	9, 11, 13	F,M, M	Decoloración generalizada de los dientes de color amarillo a marrón, Amelogénesis imperfecta tipo hipoplásico, deformidad esquelética, Insuficiencia renal secundaria a nefrocalcinosis bilateral. Padres consanguíneos.
Wang <i>et al</i> ⁴⁴	Jordania	-	M,M	Esmalte delgado con decoloración amarilla. Molares y premolares parcialmente erupcionados. Dientes no erupcionados con raíz bien formada. Calcificaciones intrapulpares e hiperplasia gingival. Confirmación de mutaciones de FAM20A
Cabral <i>et al</i> ⁴⁵	Pakistán	(12 pacientes)	-	Hiperplasia gingival severa, erupción tardía de los dientes permanentes. Amelogénesis imperfecta tipo hiperplásica. Muchos miembros de la familia presentaban dificultad para deglutir dada la hiperplasia gingival presentada.
Ashkenazi <i>et al</i> ⁴⁶	Israel	13	M	Esmalte dental hipoplásico generalizado, calcificaciones intrapulpares, retención de dientes primarios, erupción retrasada de dientes permanentes, folículos dentales de tamaño aumentado, raíces deformadas de los dientes permanentes, hiperplasia gingival, pérdida severa de hueso alveolar localizado. Padres consanguíneos.

Tabla 2[§]. Continuación

Referencia	País de Origen	Edad	Sexo*	Características fenotípicas
Wang <i>et al</i> ⁴⁷	Irlanda México	2, 10	M, F	Esmalte dental hipoplásico, mordida abierta anterior, retraso de la erupción dental, coronas cortas, de color amarillo-marrón, y cubiertas con poco esmalte. Hiperplasia gingival. Confirmación de mutaciones de FAM20A
Kantaputra <i>et al</i> ⁴⁸	Turquía	14, 17	F, M	Amelogénesis imperfecta, tipo hipoplásico e hiperplasia gingival. Retraso de erupción dental. Folículos dentales grandes con bordes escleróticos. Calcificación intrapulpar. Confirmación de mutaciones de FAM20A.
Patel <i>et al</i> ⁴⁹	India	16	F	Dientes de color amarillo a café con superficies rugosas, falta de puntos de contacto. Ausencia del espacio del ligamento periodontal y la lámina dura. Calcificaciones intrapulpare en molares erupcionados y no erupcionados. Nefrocalcinosis bilateral. Padres no consanguíneos.
Cherkaoui Jaouad <i>et al</i> ⁵⁰	Marruecos	11	F	Amelogénesis imperfecta hipoplásica, coronas cortas de color amarillo-marrón y cubiertas con poco o ningún esmalte. Hiperplasia gingival severa, obliteración pulpar y ausencia de esmalte en todos los dientes. Confirmación de mutaciones de FAM20A
Volodarsky <i>et al</i> ⁵¹	Israel	-	F	Retraso de erupción dental, hiperplasia gingival. Amelogénesis imperfecta hipoplásica. Nefrocalcinosis. Familia no consanguínea. Confirmación de mutaciones de FAM20A
Poulter <i>et al</i> ⁵²	Pakistán Costa Rica	15, 17	M, M	Amelogénesis imperfecta hipoplásica e hiperplasia gingival. Retraso de erupción dental. Padres no consanguíneos. Confirmación de mutaciones de FAM20A

[§]Tabla elaborada a partir de los resultados de la búsqueda electrónica de literatura. * M: Masculino; F: Femenino

En todos los pacientes se observan defectos en la erupción dental. El 1er y el 2do molar permanente son los órganos dentales frecuentemente afectados. En algunos pacientes, también se observan retrasos en otros dientes permanentes³³⁻³⁵. Radiológicamente, aquellos dientes que no hacen erupción en cavidad bucal, pueden hallarse anquilosados. En los dientes posteriores

se observan cambios de la trayectoria de erupción, con posiciones muy bajas y cercanas al borde basilar del maxilar inferior y, cerca de los senos paranasales en el maxilar superior. El saco folicular que rodea los dientes no erupcionados se observa hipertrófico, y frecuentemente se le identifica como una zona radiolúcida pericoronar, acompañada de márgenes escleróticos^{36,37}.

Lignon *et al*²¹, utilizaron la microscopía electrónica de barrido (MEB) y métodos fisicoquímicos en pacientes con mutaciones FAM20A, constataron cristales pequeños y pocos compactados en todo el espesor del esmalte dental. La superficie del esmalte mostraba un patrón globular a nivel ultraestructural similar a la observada en la mineralización ectópica de tejidos blandos. La dentina es normal, con túbulos dentinarios bien organizados. De hecho, estos mismos autores en un análisis de difracción de rayos X, evidenciaron niveles de calcio y fósforo reducidos en el esmalte de paciente con el Síndrome Amelogenesis imperfecta–Nephrocalcinosis en comparación con el esmalte del paciente sano.

Fenotipo Gingival

La hiperplasia gingival es patognomónica en el Síndrome Amelogenesis imperfecta–Nephrocalcinosis^{26,33,34}. En efecto, el epitelio gingival presenta papilas alargadas y delgadas. El tejido conectivo gingival es predominantemente fibroso acompañado de calcificaciones ectópicas de diversos tamaños. Análisis realizado por microscopía electrónica a transmisión revela que la talla de las mineralizaciones ectópicas gingivales es variable, en ocasiones únicas o fusionadas que pueden presentar un diámetro de 1 µm hasta 100µm. Esta característica sugiere que estas calcificaciones se fusionan con el tiempo²¹.

Fenotipo Renal

La afección renal identificada en el Síndrome Amelogenesis imperfecta–Nephrocalcinosis es la Nephrocalcinosis^{22,33,34}. Este proceso patológico puede presentarse a nivel medular y/o cortical, unilateral o bilateralmente. Aunque la NC es responsable de una serie de problemas clínicos, generalmente es detectada gracias a la investigación radiológica simple, ultrasonido o tomografía computarizada. Desde el inicio la NC es asintomática, pero en ocasiones los cólicos renales pueden

ser el primer síntoma referido por el paciente, probablemente debido a una nefrolitiasis asociada o por la extrusión de un nódulo calcificado^{6,7}.

Criterios de Diagnóstico

El diagnóstico clínico se focaliza en los hallazgos bucodentales y renales³³. Muchas de estas características no son específicas del Síndrome Amelogenesis imperfecta–Nephrocalcinosis, pero si suelen ser patognomónicas cuando se presentan en niños ante la ausencia de otra anomalía del desarrollo. El diagnóstico puede realizarse desde temprana edad, basado en las características de esmalte dental y los hallazgos radiológicos. Es posible que la NC sea indetectable a temprana edad, pero luego de un diagnóstico clínico dental los pacientes deben ser referidos a un nefrólogo para una evaluación^{28,43}.

Un análisis genético debe también confirmar la presencia de la mutación del gen FAM20A; sin embargo, De la Dure-Molla *et al*³³ mencionaron que el fenotipo oral es suficiente para un diagnóstico del Síndrome Amelogenesis imperfecta–Nephrocalcinosis, en efecto propone varios criterios para hacerlo (Tabla 3).

Tabla 3. Criterios diagnósticos del Síndrome Amelogenesis imperfecta–Nephrocalcinosis Fuente: Elaboración propia basada en De la Dure-Molla *et al*³³.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS CONSTANTES
Amelogenesis Imperfecta tipo hipoplásico
Dientes primarios y permanentes afectados
Ausencia de relieve cuspidos en dientes posteriores
Microdoncia relativa y dientes espaciados
Calcificaciones intrapulpares
Retraso de la erupción dental
Dientes impactados con folículo dental hiperplásico y vía de erupción alterada.
Dilaceración de la raíz de los dientes impactados
Fibromatosis gingival
Calcificación ectópica del folículo dental y gingival

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del Síndrome Amelogénesis imperfecta–Nefrocalcinosis se debe realizar con el Síndrome de Jalili. Este síndrome es inducido por la mutación del gen *CNNM4*; presenta como característica la asociación de la AI, y una distrofia de conos y bastones (CRDs, *en inglés*). En este síndrome el esmalte dental puede ser fino pero normal o hipomine-ralizado, acompañado de CRDs (trastorno de la retina que provoca pérdida de la visión central, defectos en la visión de los colores, fotofobia y ceguera nocturna)⁵³.

Adicionalmente, un diagnóstico diferencial del Síndrome Amelogénesis imperfecta–Nefrocalcinosis es con el Síndrome de Raine. Este síndrome producto de la mutación del gen *FAM20C*, se identifica por la displasia letal osteosclerótica ósea; definida por una osteosclerosis generalizada con la formación de hueso perióstico, una dismorfia facial característica, anomalías cerebrales que incluyen calcificaciones intracerebrales y un curso neonatal letal. Radiológicamente, se observa una calcificación generalizada bilateral en la sustancia blanca periventricular, los ganglios basales y el tálamo^{14,15}.

Otras entidades patológicas indicadas en un diagnóstico diferencial con el Síndrome Amelogénesis imperfecta–Nefrocalcinosis es el Síndrome trico-dento-oseo. Este síndrome se caracteriza por displasias ectodérmicas y cabellos crespos o rizados desde el nacimiento, hipoplasia del esmalte con decoloración, taurodontismo en molares, aumento de la densidad mineral ósea general y aumento en el grosor de los huesos corticales del cráneo. La enfermedad se transmite como un rasgo autosómico dominante altamente penetrante y está causada por mutaciones en el gen con dominio homeobox distal-less (*DLX3*)^{54,55}.

En conclusión, los resultados de la presente revisión exponen las características fenotípicas que se hallan reportadas en la literatura sobre el Síndrome Amelogénesis imperfecta–Nefrocalcinosis. Aun con un pronóstico no establecido, dada las condiciones de rareza, la NC, a menudo asintomática, puede estar asociada o conducir a un compromiso de la función renal. Por ello, es imprescindible alertar a los odontólogos generales y odontólogos pediatras que, al diagnosticar una AI, particularmente de tipo hipoplásica, realicen una detallada historia médica personal y familiar donde se contemple, una interconsulta con el servicio de nefrología.

AGRADECIMIENTOS

Al programa Bolívar Gana con Ciencia de la Gobernación de Bolívar, Colombia y la Fundación Ceiba por el acompañamiento y financiamiento en este trabajo.

DECLARACIÓN SOBRE CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores manifiestan no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prasad MK, Laouina S, El Alloussi M, Dollfus H, Bloch-Zupan A. Amelogenesis Imperfecta: 1 Family, 2 Phenotypes, and 2 Mutated Genes. *J Dent Res*. 2016;95(13):1457-63. <https://doi.org/10.1177/0022034516663200>
2. Crawford PJ, Aldred M, Bloch-Zupan A. Amelogenesis imperfecta. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007;2(1):17. Doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-17>

3. Witkop CJ. Amelogenesis imperfecta, dentinogenesis imperfecta and dentin dysplasia revisited: problems in classification. *J Oral Pathol.* 1988;17.
4. Sayer JA, Carr G, Simmons NL. Nephrocalcinosis: molecular insights into calcium precipitation within the kidney. *Clin Sci (Lond).* 2004;106(6):549-61. Doi: <http://doi.org/10.1042/CS20040048>
5. Dogan CS, Uslu-Gokceoglu A, Comak E, Alimoglu E, Koyun M, Akman S. Renal function and linear growth of children with nephrocalcinosis: a retrospective single-center study. *Turk J Pediatr.* 2013;55(1):58-62. Disponible en: http://www.turkishjournalpediatrics.org/uploads/pdf_TJP_1151.pdf
6. Al-Bderat JT, Mardinie RI, Salaita GM, Al-Bderat AT, Farrah MK. Nephrocalcinosis among children at king hussein medical center: Causes and outcome. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2017;28(5):1064-8. Disponible en: <http://www.sjkdt.org/test.asp?2017/28/5/1064/215138>
7. Wrong O. Nephrocalcinosis. 4 ed. Davison AM. Oxford UOU, editor: Oxford University Press; 2005.
8. Hooda AK, Narula AS, Raychaudhury N, Chatterji S. Renal cortical nephrocalcinosis following acute renal failure due to polytrauma. *Ren Fail.* 2007;29(2):231-3. Doi: <http://dx.doi.org/10.1080/08860220601098979>
9. Oliveira B, Kleta R, Bockenhauer D, Walsh SB. Genetic, pathophysiological, and clinical aspects of nephrocalcinosis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;311(6):F1243-F52. Doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00211.2016>
10. Nalbant D, Youn H, Nalbant SI, Sharma S, Cobos E, Beale EG, et al. FAM20: an evolutionarily conserved family of secreted proteins expressed in hematopoietic cells. *BMC Genomics.* 2005;6:11. Doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-6-11>
11. Tagliabracci VS, Engel JL, Wen J, Wiley SE, Worby CA, Kinch LN, et al. Secreted kinase phosphorylates extracellular proteins that regulate biomineralization. *Science.* 2012;336(6085):1150-3. Doi: <https://doi.org/10.1126/science.1217817>
12. Pollak AJ, Haghighi K, Kunduri S, Arvanitis DA, Bidwell PA, Liu G-S, et al. Phosphorylation of serine96 of histidine-rich calcium-binding protein by the Fam20C kinase functions to prevent cardiac arrhythmia. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2017;114(34):9098-103. Doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1706441114>
13. Oya K, Ishida K, Nishida T, Sato S, Kishino M, Hirose K, et al. Immunohistochemical analysis of dentin matrix protein 1 (Dmp1) phosphorylation by Fam20C in bone: implications for the induction of biomineralization. *Histochem Cell Biol.* 2017;147(3):341-51. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00418-016-1490-z>
14. Raine J, Winter RM, Davey A, Tucker SM. Unknown syndrome: microcephaly, hypoplastic nose, exophthalmos, gum hyperplasia, cleft palate, low set ears, and osteosclerosis. *J Med Genet.* 1989;26(12):786-8. Doi: <http://dx.doi.org.gate2.inist.fr/10.1136/jmg.26.12.786>
15. Whyte MP, McAlister WH, Fallon MD, Pierpont ME, Bijanki VN, Duan S, et al. Raine Syndrome (OMIM #259775), Caused By FAM20C Mutation, Is Congenital Sclerosing Osteomalacia With Cerebral Calcification (OMIM 259660). *J Bone Miner Res.* 2017;32(4):757-69. Doi: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3034>
16. Koike T, Izumikawa T, Sato B, Kitagawa H. Identification of phosphatase that dephosphorylates xylose in the glycosaminoglycan-protein linkage region of proteoglycans. *J Biol Chem.* 2014;289(10):6695-708.
17. Ma P, Yan W, Tian Y, Wang J, Feng JQ, Qin C, et al. Inactivation of Fam20B in Joint Cartilage Leads to Chondrosarcoma and Postnatal Ossification Defects. *Sci Rep.* 2016;6:29814. Disponible en: <http://rdcu.be/yKvS>

18. Cui J, Xiao J, Tagliabracci VS, Wen J, Rahdar M, Dixon JE. A secretory kinase complex regulates extracellular protein phosphorylation. *Elife*. 2015;4:e06120. Doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.06120.001>
19. Cui J, Zhu Q, Zhang H, Cianfrocco MA, Leschziner AE, Dixon JE, et al. Structure of Fam20A reveals a pseudokinase featuring a unique disulfide pattern and inverted ATP-binding. *Elife*. 2017;6. Doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.23990.001>
20. Ohyama Y, Lin J-H, Govitvattana N, Lin IP, Venkitapathi S, Alamoudi A, et al. FAM20A binds to and regulates FAM20C localization. *Scientific Reports*. 2016;6:27784. Disponible en: <http://rdcu.be/yKvJ>
21. Lignon G, Beres F, Quentric M, Rouziere S, Weil R, De La Dure-Molla M, et al. FAM20A Gene Mutation: Amelogenesis or Ectopic Mineralization? *Front Physiol*. 2017;8:267. Doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00267>
22. MacGibbon D. Generalized enamel hypoplasia and renal dysfunction. *Aust Dent J*. 1972;17(1):61-3.
23. Lubinsky M, Angle C, Marsh PW, Witkop CJ, Jr. Syndrome of amelogenesis imperfecta, nephrocalcinosis, impaired renal concentration, and possible abnormality of calcium metabolism. *Am J Med Genet*. 1985;20(2):233-43.
24. Hall RK, Phakey P, Palamara J, McCredie DA. Amelogenesis imperfecta and nephrocalcinosis syndrome. Case studies of clinical features and ultrastructure of tooth enamel in two siblings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1995;79(5):583-92. Doi: [http://doi.org/10.1016/S1079-2104\(05\)80100-3](http://doi.org/10.1016/S1079-2104(05)80100-3)
25. Dellow EL, Harley KE, Unwin RJ, Wrong O, Winter GB, Parkins BJ. Amelogenesis imperfecta, nephrocalcinosis, and hypocalciuria syndrome in two siblings from a large family with consanguineous parents. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(12):3193-6. Doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/13.12.3193>
26. Normand de la Tranchade I, Bonarek H, Marteau JM, Boileau MJ, Nancy J. Amelogenesis imperfecta and nephrocalcinosis: a new case of this rare syndrome. *J Clin Pediatr Dent*. 2003;27(2):171-5. Doi: <https://doi.org/10.17796/jcpd.27.2.3188100w6t4516j8>
27. 2Paula LM, Melo NS, Silva Guerra EN, Mestrinho DH, Acevedo AC. Case report of a rare syndrome associating amelogenesis imperfecta and nephrocalcinosis in a consanguineous family. *Arch Oral Biol*. 2005;50(2):237-42. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2004.11.023>
28. Suda N, Kitahara Y, Ohyama K. A case of amelogenesis imperfecta, cleft lip and palate and polycystic kidney disease. *Orthod Craniofac Res*. 2006;9(1):52-6.
29. Hunter L, Addy LD, Knox J, Drage N. Is amelogenesis imperfecta an indication for renal examination? *Int J Paediatr Dent*. 2007;17(1):62-5.
30. Fu XJ, Nozu K, Goji K, Ikeda K, Kamioka I, Fujita T, et al. Enamel-renal syndrome associated with hypokalaemic metabolic alkalosis and impaired renal concentration: a novel syndrome? *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(10):2959-62. Doi: <http://doi.org/10.1093/ndt/gfl328>
31. Elizabeth J, Lakshmi Priya E, Umadevi KM, Ranganathan K. Amelogenesis imperfecta with renal disease--a report of two cases. *J Oral Pathol Med*. 2007;36(10):625-8.
32. Kirzioglu Z, Ulu KG, Sezer MT, Yuksel S. The relationship of amelogenesis imperfecta and nephrocalcinosis syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009;14(11):e579-82. Disponible en: <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v14i11/medoralv14i11p579.pdf>

33. De la Dure-Molla M, Quentric M, Yamaguti PM, Acevedo AC, Mighell AJ, Vikkula M, et al. Pathognomonic oral profile of Enamel Renal Syndrome (ERS) caused by recessive FAM20A mutations. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:84. Doi:<https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-84>
34. Costa DC, Dourado MR, Figueiredo de Carvalho MF, Santos CR, da Cruz Batista MA, Mesquita AT. Enamel Renal Syndrome: A Case History Report. *Int J Prosthodont.* 2017;30(1):22-4.
35. Pêgo SPB, Coletta RD, Dumitriu S, Iancu D, Albanyan S, Kleta R, et al. Enamel-renal syndrome in 2 patients with a mutation in FAM20A and atypical hypertrichosis and hearing loss phenotypes. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology.* 2017;123(2):229-34.e2. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2016.09.226>
36. Cho SH, Seymen F, Lee KE, Lee SK, Kweon YS, Kim KJ, et al. Novel FAM20A mutations in hypoplastic amelogenesis imperfecta. *Hum Mutat.* 2012;33(1):91-4.
37. O'Sullivan J, Bitu CC, Daly SB, Urquhart JE, Barron MJ, Bhaskar SS, et al. Whole-Exome sequencing identifies FAM20A mutations as a cause of amelogenesis imperfecta and gingival hyperplasia syndrome. *Am J Hum Genet.* 2011;88(5):616-20. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.04.005>
38. Martelli-Júnior H, Santos Neto PE, Aquino SN, Santos CC, Borges SP, Oliveira EA, et al. Amelogenesis Imperfecta and Nephrocalcinosis Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Nephron Physiology.* 2011;118(3):62-5. <https://doi.org/10.1159/000322828>
39. Kala Vani SV, Varsha M, Sankar YU. Enamel renal syndrome: a rare case report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2012;30(2):169-72. Doi: <http://www.jisppd.com/text.asp?2012/30/2/169/100006>
40. Jaureguiberry G, De la Dure-Molla M, Parry D, Quentric M, Himmerkus N, Koike T, et al. Nephrocalcinosis (enamel renal syndrome) caused by autosomal recessive FAM20A mutations. *Nephron Physiol.* 2012;122(1-2):1-6. Doi: <https://doi.org/10.1159/000349989>
41. Kantaputra PN, Kaewgahya M, Khemaleelakul U, Dejkhamron P, Sutthimethakorn S, Thongboonkerd V, et al. Enamel-renal-gingival syndrome and FAM20A mutations. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(1):1-9.
42. Poornima P, Katkade S, Mohamed RN, Mallikarjuna R. Amelogenesis imperfecta with bilateral nephrocalcinosis. *BMJ Case Rep.* 2013;2013. Disponible en: <http://www.contempclindent.org/text.asp?2015/6/2/262/156063>
43. Rajathi JM, Austin RD, Mathew P, McGibbon Syndrome: a report of three siblings. *Indian J Dent Res.* 2013;24(4):511-4. Disponible en: <http://www.ijdr.in/text.asp?2013/24/4/511/118377>
44. Wang SK, Aref P, Hu Y, Milkovich RN, Simmer JP, El-Khateeb M, et al. FAM20A mutations can cause enamel-renal syndrome (ERS). *PLoS Genet.* 2013;9(2):e1003302. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003302>
45. Cabral RM, Kurban M, Rothman L, Wajid M, Shimomura Y, Petukhova L, et al. Autosomal recessive gingival hyperplasia and dental anomalies caused by a 29-base pair duplication in the FAM20A gene. *J Hum Genet.* 2013;58(8):566-7. Disponible en: <http://rdcu.be/yKB9>
46. Ashkenazi M, Rafe Z, Sarnat H, Levin L. Nephrocalcinosis associated with continuous enamel hypoplasia and severe alveolar bone loss: a case report and literature review. *Pediatr Dent.* 2014;36(3):250-3.

47. Wang SK, Reid BM, Dugan SL, Roggenbuck JA, Read L, Aref P, et al. FAM20A mutations associated with enamel renal syndrome. *J Dent Res*. 2014;93(1):42-8. Doi: <https://doi.org/10.1177/0022034513512653>
48. Kantaputra PN, Bongkochwilawan C, Kaewgahya M, Ohazama A, Kayserili H, Erdem AP, et al. Enamel-Renal-Gingival syndrome, hypodontia, and a novel FAM20A mutation. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(8):2124-8.
49. Patel A, Jagtap C, Bhat C, Shah R. Bilateral nephrocalcinosis and amelogenesis imperfecta: A case report. *Contemp Clin Dent*. 2015;6(2):262-5. Disponible en: <http://www.contempclindent.org/text.asp?2015/6/2/262/156063>
50. Cherkaoui Jaouad I, El Alloussi M, Chafai El alaoui S, Laarabi FZ, Lyahyai J, Sefiani A. Further evidence for causal FAM20A mutations and first case of amelogenesis imperfecta and gingival hyperplasia syndrome in Morocco: a case report. *BMC Oral Health*. 2015;15(1):14. Doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6831-15-14>
51. Volodarsky M, Zilberman U, Birk OS. Novel FAM20A mutation causes autosomal recessive amelogenesis imperfecta. *Arch Oral Biol*. 2015;60(6):919-22. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.02.018>
52. Poulter JA, Smith CE, Murrillo G, Silva S, Feather S, Howell M, et al. A distinctive oral phenotype points to FAM20A mutations not identified by Sanger sequencing. *Mol Genet Genomic Med*. 2015;3(6):543-9.
53. Cherkaoui Jaouad I, Lyahyai J, Guaoua S, El Alloussi M, Zrhidri A, Doubaj Y, et al. Novel splice site mutation in CNNM4 gene in a family with Jalili syndrome. *European Journal of Medical Genetics*. 2017;60(5):239-44. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2017.02.004>
54. Zhao N, Han D, Liu H, Li Y, Wong S-W, Cao Z, et al. Senescence: novel insight into DLX3 mutations leading to enhanced bone formation in Tricho-Dento-Osseous syndrome. *Scientific Reports*. 2016;6:38680. Disponible en: <http://rdcu.be/yKEP>
55. Li Y, Han D, Zhang H, Liu H, Wong S, Zhao N, et al. Morphological analyses and a novel de novo DLX3 mutation associated with tricho-dento-osseous syndrome in a Chinese family. *European Journal of Oral Sciences*. 2015;123(4):228-34.