



SÍNDROME AMELOGÉNESIS IMPERFECTA-NEFROCALCINOSIS. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA
AMELOGENESIS IMPERFECT-NEPHROCALCINOSIS SYNDROME. LITERATURE REVIEW

Recibido para Arbitraje: 22/09/2014

Aceptado para publicación: 08/10/2014

Acosta de Camargo, Ma.G., Profesor Agregado de la Cátedra de Odontopediatría. Facultad de Odontología. Universidad de Carabobo, Venezuela. **Bolaños, A.**, Coordinadora de la Maestría de Biología Oral. Facultad de Odontología. Universidad de Carabobo, Venezuela. **Simancas, V.**, Residente de la Maestría de Biología Oral. Facultad de Odontología. Universidad de Carabobo, Venezuela. **Landaeta, A.**, Residente del Postgrado de Nefrología Pediátrica. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Universidad de Carabobo, Venezuela.

CORRESPONDENCIA: gabrieladecamargo@yahoo.com

RESUMEN

El Síndrome Amelogénesis Imperfecta-Nefrocalcinosis es una rara enfermedad caracterizada por presentar Amelogénesis Imperfecta (AI) tipo hipoplásico en su mayoría asociado a una enfermedad renal llamada: Nefrocalcinosis.

La AI es una alteración de la estructura y apariencia del esmalte con un origen genético que afecta en su mayoría a todos los dientes. Puede presentarse aislada o asociada a síndromes. Se distinguen 3 tipos (hipoplásico, hipocalcificado o hipomadurado) y entre ellos existen 15 subtipos, basado en las manifestaciones clínicas y el modo en que se transmite. Entre los genes descritos están: AMELX, ENAM, FAM83H, KLK4 y MMP20. La nefrocalcinosis (NC) es una enfermedad comúnmente caracterizada por la precipitación de sales de calcio en el tejido renal.

En los pacientes con este síndrome, el daño en la función renal es variable y puede demorarse hasta la adultez a pesar de la presencia típica de hiperecogenicidad en la niñez. La relación entre los defectos de esmalte y la NC aun es incierta, pudiendo ser de tipo medular o cortical, siendo la primera la más común. El objetivo de esta revisión bibliográfica es detallar las características y tipos de ambas entidades, así como describir los casos publicados en la literatura. La mayoría de los reportes que se hacen cumplen un patrón autosómico recesivo, generalmente por matrimonios consanguíneos, donde se presenta la NC de tipo medular y la AI es de tipo hipoplásico en su mayoría, que se caracteriza por ser un defecto cuantitativo de esmalte, donde clínicamente se observa ausencia del mismo.

PALABRAS CLAVE: Amelogénesis imperfecta, nefrocalcinosis, síndrome.

ABSTRACT

Amelogenesis Imperfecta –Nephrocalcinosis Syndrome is a rare disease characterized by the presence of Amelogenesis Imperfecta (AI) mostly hypoplastic type associated with a kidney disease called: Nephrocalcinosis. The AI is an alteration of the structure and appearance of the enamel with a genetic origin that mostly affects all the teeth. There may be isolated or associated with syndromes. There are 3 types (hypoplastic, hypocalcification or hypomineralised) and among them, there are 15 subtypes based on clinical manifestations and the mode how it is transmitted. Among the genes described are: AMELX, ENAM, FAM83H, KLK4 and MMP20. Nephrocalcinosis (NC) is a disease commonly characterized by the precipitation of calcium salts in the renal tissue.

In patients with this syndrome, impaired renal function is variable and may be delayed until adulthood despite the presence of typical hyperechogenicity in childhood. The relationship between enamel defects and NC is still uncertain and may be cortical or medullary type, being the most common the first one. The aim of this review is to describe the characteristics and types of both entities, and to describe the cases published in the literature. Most reports have an autosomal recessive pattern, usually by consanguineous marriages, which it is presents mostly the NC medullary type and hypoplastic type of AI, which is characterized like a quantitative defect of enamel, where clinically observed absence of enamel.

KEY WORDS: Amelogenesis Imperfecta, nephrocalcinosis, syndrome

AMELOGÉNESIS IMPERFECTA

La Amelogénesis Imperfecta (AI) representa un grupo de condiciones de desarrollo, de origen genético, que afecta la estructura y apariencia clínica del esmalte de todos o casi todos los dientes, y que puede estar asociada con cambios morfológicos o bioquímicos de otra parte del cuerpo¹. La prevalencia varía desde 1:700 a 1:14000 de acuerdo a las poblaciones estudiadas y puede ser aislada o asociada con otras anomalías en síndromes. Puede presentarse con un patrón autosómico dominante, autosómico recesivo, ligado al sexo y hereditario esporádico. En familias ligado al cromosoma X ha mostrado que el desorden puede resultar de mutaciones del gen amelogenina (AMELX). Por otra parte, el gen enamelina (ENAM), está involucrado en la patogénesis de las formas dominantes de AI. La AI autosómica recesiva ha sido reportada en familias con conocida consanguinidad. El diagnóstico está basado en la historia familiar, trazado del linaje familiar y una meticulosa observación clínica. El diagnóstico genético se presenta solamente como herramienta de investigación. Esta condición hace que se presenten problemas de socialización, función y disconformidad pero puede ser manejada con una temprana intervención, tanto preventiva como restaurativa, con tratamiento continuo durante la infancia hasta la vida adulta. En la niñez, la dentición primaria puede ser protegida mediante el uso de coronas metálicas en dientes posteriores. El cuidado a largo término utiliza coronas o más frecuentemente en estos días restauraciones adhesivas².

Witkop divide la AI en 3 formas: tipo hipoplásico (defecto secretorio), tipo hipocalcificado (defecto en la nucleación del cristal) y tipo hipomadura (defecto en la etapa de

maduración)¹.

Hipoplásica: ligada al cromosoma X y asociado a mutaciones en el gen AMELX, donde se observan zonas ausentes de esmalte y se puede presentar una tonalidad variada entre blanco a amarillento.

Hipocalcificado: Es la forma más frecuente. Es autosómica dominante y está asociada a mutaciones en el gen ENAM. La alteración se presenta en la fase de calcificación de la matriz orgánica. Es un problema cualitativo y no en la cantidad del esmalte, el cual se desprende con facilidad dejando la dentina expuesta.

Hipomaduro: Es autosómico recesivo y se produce por mutaciones en los genes MMP20 y KLK4. El espesor y grosor del esmalte es normal, pero hay una disminución en el contenido mineral, por lo que la calcificación es deficiente. El esmalte es blando, rugoso y permeable. Es llamado esmalte en copos de nieve¹⁻⁶.

Hu y colaboradores⁷ hacen una explicación más detallada de cada tipo de AI relacionándolo con el momento exacto de la amelogénesis o formación de esmalte. Durante la formación del diente, el esmalte aparece primero sobre la superficie de la dentina recién depositada, en la unión amelodentinaria formada; fallas en la unión amelodentinaria pueden resultar en una capa de esmalte que tiende a desprenderse de la dentina subyacente. Durante la etapa secretoria de la amelogénesis, el grosor de la capa de esmalte aumenta por crecimiento aposicional: hay un depósito continuo de proteínas de esmalte en la superficie de esmalte existente, el cual es acompañado de un movimiento radial de las células formadoras (ameloblastos) alejado del punto de secreción y que está asociado con la elongación del cristal de esmalte. Al existir un crecimiento aposicional insuficiente asociado a la elongación del cristal, queda una capa de esmalte patológicamente delgada o hipoplásica. La forma más severa de AI hipoplásica es la agenesia, donde prácticamente no hay evidencia radiográfica ni clínica de esmalte. Los dientes son de color amarillo marrón, textura áspera y están separados ampliamente. En un desarrollo dentario normal, cuando el cristal del esmalte alcanza su alargamiento final y la capa de esmalte por sí misma llega a su grosor final, la matriz orgánica de los cristales del esmalte es degradada y reabsorbida. Luego la capa de esmalte se endurece y se “madura” con depósitos minerales a los lados del cristal hasta que contacta los cristales adyacentes. Una falla en remover apropiadamente la matriz orgánica y promover el endurecimiento de la capa de esmalte, conduce a formas patológicamente suaves o AI hipomadurada. Las coronas dentales son de tamaño normal y con contacto dental adyacente, pero el esmalte es moteado, amarillo-marrón, de consistencia suave y tiene una radiodensidad parecida al de la dentina. En la tercera clasificación (tipo hipocalcificada), se presenta una falla en la mineralización pero más extrema. La capa de esmalte puede ser de normal grosor, pero es áspera y suave y se cae rápidamente seguida de la erupción dentaria. Pacientes con esmalte hipocalcificado forman calcio rápidamente y desarrollan periodontitis crónica y aguda⁷.

El defecto del esmalte en la AI puede ocurrir tanto en la dentición primaria como en la permanente y esta alteración no tiene patrón de desarrollo cronológico y no reconoce

causas locales o médicas. Existen otros síndromes que presentan la AI como rasgo, entre ellos: Síndrome amelo-onico-hipohidrótico, síndrome de Morquio, síndrome Kohlschutter-Tonz, síndrome trico-dento-óseo, Amelogénesis Imperfecta con taurodontismo, displasia óculo-dento-ósea, epidermólisis ampollar hereditaria⁸. También la AI puede coexistir con otros defectos bucales como: dientes no erupcionados, mordida abierta anterior, calcificaciones pulpares, displasia dentinaria interradicular, resorción coronal y radicular y taurodontismo⁹⁻¹¹.

A través de los años han surgido diferentes clasificaciones para ayudar a entender la AI.

CLASIFICACIÓN DE AMELOGÉNESIS IMPERFECTA PROPUESTA POR WITKOP-1988³

Tipo I Hipoplásico
IA: Hipoplásico con fosa, Autosómico Dominante (AD)
IB: Hipoplásico local, AD
IC: Hipoplásico local, Autosómico Recesivo (AR)
ID: Hipoplásico suave, AD
IE: Hipoplásico suave, ligado a X dominante
IF: Hipoplásico áspero, AD
IG: Agenesia de esmalte, AR
Tipo II Hipomaturado
IIA: Hipomaturado pigmentado, AR
IIB: Hipomaturado
IIC: Dientes en copos de nieve, ligado a X
IID: AD?
Tipo III Hipocalcificado
IIIA: AD
IIIB: AR
Tipo IV Hipomaturado-hipoplásico con taurodontismo
IVA: Hipomaturado-hipoplásico con taurodontismo AD
IVB: Hipoplásico-hipomaturado con taurodontismo AD

NUEVO ESQUEMA PROPUESTO PARA CLASIFICAR Y CATALOGAR LA AMELOGÉNESIS IMPERFECTA POR ALDRED Y COLABORADORES 2003¹²

Modo de herencia (AD/AR/ligado a X/caso aislado)
Base molecular [localización cromosomal/locus/mutación (cuando se conozca)]
Resultado bioquímico (resultado putativo de mutación cuando se conozca)
Fenotipo (descripción de rasgo clínico y/o radiográfico y/u otro hallazgo relevante)

El diagnóstico de la AI representa un desafío para el clínico, ya que son muchas las alteraciones que pueden causar defectos de esmalte aislados, como bajo peso al nacer, otitis en la infancia, infecciones del tracto urinario, alto consumo de antibióticos, entre otros o defectos como la fluorosis. Es importante destacar que la AI cumple un patrón genético. El diagnóstico diferencial de la AI con otros defectos de esmalte como la fluorosis, hipoplasias, Hipomineralización Molar Incisivo (HMI), puede hacerse con cuatro simples preguntas que

son muy valiosas.

1. ¿Hay alguna persona más en su familia que tiene algo parecido en los dientes?
2. ¿Todos sus dientes están afectados de la misma manera?
3. ¿Existe una distribución cronológica en la apariencia vista?
4. ¿Hay algo en la historia médica pasada que pudo haber causado suficiente disturbio en la formación del esmalte afectado?²

El diagnóstico diferencial más común es con la fluorosis dentaria. La variabilidad de esta condición desde la caída del esmalte moteado blanco leve a formas de profunda y densa coloración blanca con áreas esporádicas de manchas hipoplásicas requiere cuestionamiento cuidadoso para distinguirse de la AI. La fluorosis puede presentarse como bandas blancas horizontales que corresponden a periodos de ingesta más intensa de fluoruros y premolares sin afección. En los casos posteriores la historia más a menudo revelará ingesta excesiva de flúor, así como hábito de ingerir pastas dentífricas en la niñez o relacionado a una fuente de agua local. Hallazgos de distribución similar: esmalte cronológico con hipoplasia, pueden ser de una o muchas causas durante el tiempo de la formación del diente. Desde un rango de malestar gastrointestinal de naturaleza prolongada, enfermedad celíaca (diagnóstico que se confirma posteriormente) a terapia antileucémica; estas causas pueden ser identificadas por la historia y la distribución cronológica de las alteraciones de esmalte observadas. La HMI que es una forma donde se afectan los molares permanentes y algunos incisivos al azar, no se clasifica como una forma de AI².

Los clínicos envueltos en el diagnóstico y manejo de esta diversa condición, deberían estar familiarizados con los diferentes fenotipos y los patrones hereditarios asociados. Información de este tipo es crucial para ayudar a disminuir la brecha en la búsqueda de un gen candidato, de manera que la etiología definitiva pueda ser establecida. Existen fenotipos que son tan distintos, como el fenotipo hipoplásico local (bandas horizontales de fosas de esmalte) asociado a ENAM, en el cual el gen de mayor efecto puede ser muchas veces predicho efectivamente. Esto también ha sido comprobado en el caso de mutaciones en AMELXP70 que producen un fenotipo hipomaturado pigmentado decolorado donde las áreas cervicales del diente son blanco opaco y la parte coronal de los dientes es marrón. Sin embargo, en muchos casos tener el conocimiento del fenotipo sin la información del modo de patrón hereditario ligado, puede ser insuficiente para llegar a un estudio molecular significativo e informativo. Por ejemplo, un fenotipo hipomaturado con múltiples modos de herencia y mutaciones genéticas conocidas como un rasgo autosómico recesivo (mutación en KLK4 o en MMP20) o AI hipomaturada ligada a X (mutaciones en AMELX). Un fenotipo hipoplásico puede ser causado por un patrón ligado a X con mutaciones (AMELX5 principal, delección mayor o mutación principal en 3), autosómico recesivo (ENAM) o autosómico dominante (ENAM). Como recientemente nuevos genes están siendo identificados, existe una alta probabilidad que se tengan fenotipos que superpongan los conocidos fenotipos clínicos haciendo la identificación molecular aun más complicada¹³.

Estudios recientes demuestran que proteínas que regulan la homeostasis ácido-básica intra-extracelular de los ameloblastos, se expresan principalmente durante la fase más tardía de la amelogénesis, siendo fundamentales para el desenvolvimiento normal del esmalte. En

este sentido, varios estudios, que incluyen análisis genómicos, experimentos in vitro, ex vivo y en animales de experimentación, demuestran la importancia de la anhidrasa carbónica II (ACII), canal de cloro (CFTR), dos intercambiadores de bicarbonato AE1 y AE2, intercambiador de sodio y protones NHE1, intercambiadores de sodio y bicarbonato NBCe1 y de extrusor de calcio NCX1 en la amelogénesis¹⁴⁻¹⁷. Estas proteínas también son expresadas en los túbulos renales donde ejercen un papel en el control de cambios iónicos y de solutos durante la reabsorción de minerales para mantener el equilibrio ácido- básico corporal. Estos hallazgos sugieren que un defecto molecular en proteínas que participan tanto en el control ácido- básico en los riñones como los ameloblastos pueden causar alteraciones en los riñones así como en el esmalte dentario¹⁶⁻¹⁷.

Las principales manifestaciones bucales relacionadas con nefrocalcinosis son AI hipoplásica, cálculo dentario, cálculos intrapulpares, retención de dientes primarios o permanentes, hamartomas foliculares, taurodontismo, problemas estéticos, sensibilidad dentaria, alteraciones en la dimensión vertical y mayor susceptibilidad a la caries dental^{8,18,19}.

La etiología de alteraciones renales y bucales en pacientes con nefrocalcinosis es aún desconocida, se sabe que la hipercalciuria, hipomagnesemia y nefrocalcinosis puede ser causada por mutaciones en genes CLDN16²⁰ y CLDN19²¹ que codifican las uniones oclusivas de Claudina 16 y Claudina 19. Esas isoformas de claudinas controlan la reabsorción paracelular de calcio y magnesio en riñones²². La etiología de la AI en pacientes con nefrocalcinosis aún no está bien definida, por ello se requiere de estudios que demuestren la expresión de las proteínas en los ameloblastos²³⁻²⁵.

NEFROCALCINOSIS

La nefrocalcinosis (NC) puede ser definida como un aumento generalizado en el contenido de calcio del riñón. Este aumento puede ser revelado por sí mismo a nivel funcional, a nivel histológico/microscópico y eventualmente a un nivel macroscópico. La NC no necesariamente lleva a cálculo renal y los cálculos renales pueden aparecer con aparente ausencia de NC. Estas dos patologías son distintas, pero están íntimamente relacionadas. La NC medular es un patrón típico visto en un 98% de las NC en casos de humanos²⁶ donde los racimos de calcificación pueden aparecer alrededor de cada pirámide renal. Este hallazgo parece ser el más comúnmente asociado con hipercalcemia o hipercalciuria. Los eventos celulares precisos y aun la histopatología de esta calcificación, permanecen dudosos. Así mismo, la localización exacta de la calcificación renal puede ocurrir en sitios diferentes, como las células tubulares renales, el intersticio o dentro del lumen tubular. Cada localización puede ser peculiar para los factores de precipitación e incluso al tipo de cristal formado²⁷.

La NC predomina en la corteza, pero es más comúnmente encontrada en la médula, en condiciones muy particulares como en el hiperparatiroidismo primario, acidosis tubular renal, riñón esponjoso medular, hipervitaminosis D, oxalosis y algunas formas del síndrome de Bartter²⁸. La calcificación renal puede ser clasificada en dos grandes grupos: nefrolitiasis cuando el cálculo es localizado en el sistema colector y NC cuando la calcificación se encuentra en el parénquima renal y la NC puede ser dividida en una forma medular y una cortical²⁹.

CAUSAS DE NEFROCALCINOSIS CORTICAL:

Necrosis cortical renal aguda, causada por sepsis, toxemia de embarazo, drogas, mordedura de serpientes, envenenamiento por arsénico, síndrome hemolítico urémico, oxalosis primaria y secundaria, glomerulonefritis crónica, infección intrarenal en pacientes HIV seropositivo, anfotericina B, pielonefritis crónica, rechazo de trasplante renal crónico o agudo, enfermedad poliquística autosómica recesiva, nefrocalcinosis cortical benigna nodular. Las causas más comunes son glomerulonefritis crónica y necrosis cortical aguda²⁶. También, el rechazo crónico del trasplante renal y la hipercalcemia crónica²⁹.

CAUSAS DE NEFROCALCINOSIS MEDULAR:

Las causas más frecuentes son el hiperparatiroidismo (40%), la acidosis tubular renal tipo I (20%), la méduloespongiosis (20%), la pielonefritis crónica y la necrosis papilar renal. La papila medular es sensible a la isquemia, debido al ambiente hipertónico que se produce en la médula y a la distribución de su aporte vascular mediante ramas arteriales marginales. En el líquido que rodea los túbulos renales localizados en la médula, se produce una alta concentración de calcio. Este es drenado por los linfáticos, pero cuando su cantidad excede la capacidad linfática, se deposita en las papilas y en los márgenes de la médula y da lugar a una imagen en la ecografía de halos hiperecogénicos (mayor ecogenicidad), sin sombra posterior rodeando las pirámides medulares³⁰. A medida que progresa la enfermedad, se encuentra una imagen de densas calcificaciones simétricas, sin que se vea la médula mientras la cortical renal queda conservada. En la ecografía se observan unos riñones de tamaño dentro de la normalidad (si no existe otra patología asociada), con calcificaciones hiperecogénicas puntiformes o densas en la médula con o sin sombra posterior asociada²⁹.

SÍNDROME AMELOGÉNESIS IMPERFECTA-NEFROCALCINOSIS.

Este raro síndrome de AI y NC, llamado en inglés Enamel Renal Syndrome (ONIM 204690) en español aun sin definir o síndrome de MacGibbon, fue descrito en 1972 por primera vez por David MacGibbon¹⁸, quien reportó el caso de un hermano y una hermana con ausencia de esmalte, NC y un aparente metabolismo normal de calcio¹⁸. Lubinski y colaboradores³¹ reportaron en 1985 también dos hermanos: una hembra y un varón con este síndrome. Ambos tenían NC con enuresis e infecciones urinarias intermitentes. En el examen bucal observaron que no presentaban esmalte en ningún diente, el color variaba entre amarillo a marrón y las coronas no tenían puntos de contacto. Las superficies de contacto eran rugosas con consistencia general parecida al de la dentina³¹. Hall y colaboradores⁸ describieron otro par de familiares con AI, de tipo hipoplásico con patrón autosómico recesivo y NC. Ambos hermanos presentaban un metabolismo normal de calcio, con niveles normales de osteocalcina urinario, en ambos con excreción de calcio y fosfato en 24 horas normal. Los dientes fueron analizados por microscopía electrónica presentando hipoplasia e hipomaduración/hipocalcificación sugiriendo que el defecto se produjo en la fase de secreción y maduración de la amelogénesis. El esmalte afectado era hipoplásico (más o menos 0.2 mm de espesor) posiblemente birrefringente, generalmente aprismático, poroso de consistencia que se cae, orientado al azar, delgado (aproximadamente 10 nm de ancho) y con cristales en forma de cinta. La superficie del esmalte era áspera, extremadamente agrietada y cubierta de protrusiones ovoidales o globulares⁸. En 1998 Dellow y colaboradores¹⁹ reportan el caso de dos hermanos de una larga familia, hijos de primos en primer grado. Los otros cinco hermanos no presentaron ningún problema renal ni AI, ni los padres tampoco tuvieron ninguna de estas dos condiciones. Las formas autosómicas recesivas de AI se presentan en un 10% de las otras expresiones. La hembra presentó un

esmalte extremadamente delgado y suave que afectó ambas denticiones. La dentición permanente presentó una coloración amarillenta. En ambos hermanos los dientes estaban ampliamente espaciados y los incisivos presentaban filo de navaja en su parte incisal. Se encontraron también calcificaciones pulpares en ambas denticiones. En el hermano, la NC fue diagnosticada a los 32 años, referido por poliurea y polidipsia, sin historia de infecciones urinarias o enuresis en la infancia. Al renograma isotópico se encontró que el riñón derecho no estaba obstruido pero contribuía solo al 9% de la función y el izquierdo 91%. Esto hizo pensar que de niño, el paciente sufrió de pielonefritis crónica. La hermana por su parte fue diagnosticada de NC a los 26 años seguida de una infección urinaria durante el embarazo, además de hipertensión. Ambos hermanos cursaban con las 3 condiciones: AI, NC e hipocalciuria¹⁹.

En el 2003 Normand y colaboradores³³ reportaron también un caso que presentó agenesia de esmalte en dentición primaria y permanente, retraso y ausencia de erupción en la dentición permanente, resorciones intraalveolares y agrandamientos gingivales. Los signos renales incluyeron NC medular sin aparente causa y evolución a insuficiencia renal³². Años más adelante, se reportan también los casos de una larga familia consanguínea con AI, NC y retardo en la erupción de dentición permanente por Paula y colaboradores. Seis miembros de la familia fueron examinados. De un caso se tomaron muestras de dientes primarios y biopsia de folículos dentales ampliados. Los pacientes eran primos en primer grado. La coloración de los dientes era amarilla con formas alteradas como semiluna en borde incisal, se presentó retención de dientes primarios y retraso en la erupción. La radiografía panorámica reveló múltiples folículos dentales en dientes no erupcionados y calcificaciones intrapulpares generalizadas. Al ultrasonido se observó la presencia de NC, aunque ningún otro miembro presentaba la condición. Histológicamente el esmalte era hipoplásico, con folículos dentales que indicaban hamartoma pericoronar. El matrimonio consanguíneo sugiere un modo hereditario autosómico recesivo. La presencia de anomalías en la forma de los dientes y las calcificaciones intrapulpares sugieren que la morfogénesis y dentinogénesis son también afectadas en este síndrome³³. Suda y colaboradores en 2006 reportan un caso de AI, con labio y paladar hendido y enfermedad poliquística de riñón. Las abuelas tanto materna como paterna eran hermanas, y su padre presentó la misma condición renal. A los 15 años, al paciente se le diagnostica NC con hematuria, pero luego se confirma el diagnóstico de enfermedad poliquística renal y estas dos condiciones (NC y hematuria) son síntomas de la enfermedad. La coloración de los dientes era entre marrón a negra mostrando la típica apariencia de AI y el esmalte tuvo un espesor casi normal, pero de una estructura inmadura. Basado en estas observaciones su AI fue clasificada como de tipo hipomadura³⁴. Hunter y colaboradores reportan un caso también de AI y NC recalcando la importancia de la referencia de pacientes con este tipo de defecto de esmalte a una consulta de nefrología. El caso reportado presentó retraso en la erupción de la mayoría de los dientes de dentición permanente a los 13.9 años. Tuvo una AI tipo hipoplásica, exhibiendo unos dientes con coloración amarillenta y un delgado esmalte. También se presentaron calcificaciones pulpares y cierta evidencia de resorción interna dentro de las cámaras pulpares. El examen ultrasónico reveló calcificación renal con distribución medular compatible con un diagnóstico de NC leve. Estos autores destacan que los casos anteriormente publicados con AI y NC comparten también los siguientes rasgos: retraso en

la erupción, agenesia de esmalte, NC inexplicable y calcio en plasma normal, así como 25-hidroxi-vitamina D3, fosfatasas alcalinas y función paratiroidea³⁵.

Elizabeth y colaboradores³⁶ en el año 2007 reportaron dos casos de AI con NC. Presentaron retraso en la erupción dentaria, con coloración amarillo-marrón y amplios espacios entre los dientes. El tipo de AI fue hipoplásico con múltiples fosas. Ambos casos presentaron NC medular bilateral, donde el caso 1 progresó a insuficiencia renal con una asociación secundaria a hiperparatiroidismo y el caso 2 tuvo acidosis tubular renal, pero no presentó insuficiencia. La NC es frecuentemente asociada a insuficiencia renal y acidosis tubular renal³⁶.

Kirzioglu y colaboradores³⁷ hacen una investigación entre 28 pacientes diagnosticados con AI entre 2002 y 2007, los cuales fueron referidos a un servicio de nefrología. Evaluaron la parte bucal y el tipo de AI hipoplásica fue el más observado (20 sujetos), seguidos de la tipo hipocalcificada (7 sujetos) y la menos observada fue la hipomaturada. Luego solo quedaron 17 pacientes para los análisis renales, de los cuales 5 obtuvieron sospecha de NC, en 4 se observó mordida abierta y todos los que tenían sospecha de NC presentaron AI del tipo hipoplásico³⁷.

Recientemente, en 2012, Kala Vani y colaboradores³⁸ reportaron un caso identificado como: "Enamel Renal Syndrome", (en español aun sin definir) caracterizado por la presencia de un esmalte delgado o ausencia de esmalte, retraso en la erupción, calcificaciones intrapulpares, nefrocalcinosis bilateral y calcio normal en plasma. El caso reportado tenía padres consanguíneos, lo que sugiere un patrón autosómico recesivo. Al examen con radiografía panorámica se observó muy poco contraste entre el esmalte y la dentina, indicando el bajo contenido mineral del esmalte. Las calcificaciones intrapulpares se reportaron tanto en dentición primaria como permanente. El paciente presentó mordida abierta con amplio desgaste en zona incisal. Los marcadores bioquímicos y parámetros hematológicos en el suero estuvieron todos en rango normal³⁸.

Seow³⁹ reporta que la tendencia de retraso en la erupción dentaria es 6 veces mayor en pacientes con AI que en individuos no afectados y que los casos más severos ocurren en AI autosómico recesivo de tipo hipoplásico³⁹. Estudios anteriores sugieren que el retraso en la erupción podría deberse a una patología en el folículo dental^{32,40}. Fu y colaboradores describieron el caso de una niña de 14 años afectada por AI y NC, que se complicó por daño en la concentración renal y alcalosis metabólica hipocalémica (similar a síndrome de Bartter)⁴¹. Martelli y colaboradores reportan un caso de una niña producto de un matrimonio consanguíneo (primos en primer grado) con coloración amarillenta a marrón en la dentición, con superficies ásperas, defectos irregulares y falta de puntos de contacto. Presentaba también retraso en la erupción y calcificaciones intrapulpares. El diagnóstico de AI fue de tipo hipoplásico. Al examen ultrasónico se encontró NC bilateral. Las pruebas de laboratorio incluyendo electrolitos séricos, calcio, fosfato, urea, creatinina, fosfatasa alcalina y niveles de paratohormona fueron todas normales⁴².

El Síndrome Amelogénesis Imperfecta-Nefrocalcinosis y el síndrome Amelogénesis

Imperfecta-fibromatosis gingival han sido relacionados por presentar mutaciones en FAM20A. Kantaputra y colaboradores⁴³ reportaron dos casos que incluían AI tipo hipoplásico, fibromatosis gingival, dientes no erupcionados, periodontitis agresiva y nefrocalcinosis/nefrolitiasis. Además se encontraron dientes supernumerarios, periodontitis agresiva localizada, hueso alveolar delgado, deficiencia de vitamina D asociada a hiperparatiroidismo y calcificaciones heterópicas en otros tejidos, incluyendo pulmones, pulpa dental, folículos dentales y tejido periodontal, así como cese de menstruación⁴³. Por su parte, de la Dure-Molla y colaboradores⁴⁴ sugiere que ambas descripciones de síndromes son la misma entidad, pero en el síndrome Amelogénesis Imperfecta-fibromatosis gingival, el fenotipo renal no ha sido completamente estudiado. De igual forma, sugieren la evaluación por parte de odontólogo, nefrólogo y genetista clínico al sospecharse del Síndrome Amelogénesis Imperfecta-Nefrocalcinosis. Los casos confirmados requieren de un seguimiento a largo plazo. El manejo odontológico puede llegar a ser muy desafiante ya que requiere de un equipo multidisciplinario especializado⁴⁴.

El síndrome Amelogénesis Imperfecta-Nefrocalcinosis no se ha encontrado asociado a factores predisponentes como hipercalcemia o hipercalciuria. Por el contrario, se ha relacionado a hipocalciuria, bajo fósforo en orina^{31,32} y proteinuria^{19,35}.

Paradigmas detrás de su etiopatogénesis incluyen pleotrofismo⁸, anomalías en la matriz intersticial que llevan a calcificación distrófica³¹, expresión de proteínas de tejido dental específico a tejido no específico^{19,32-36} y un rol simbiótico de la albúmina y la osteopontina^{19,32}.

Mutaciones en cinco genes han sido descritas en asociación con AI, incluyendo amelogenina (AMELX), enamela (ENAM), familia con secuencia similar en miembro H (FAM83H), calicreína 4 (KLK4) y la matriz metaloproteína 20 (MMP20), mejorando la clasificación de AI y aumentando el entendimiento del desarrollo del esmalte en salud y en enfermedad⁴⁵.

Por el hecho del ecosonograma ser un examen diagnóstico no invasivo y procedimiento con costo-beneficio adecuado, se sugiere su indicación para todo paciente con AI. Esto pudiera ayudar al diagnóstico temprano de la condición. Es importante tomar conciencia y tener conocimiento acerca de la relación entre los defectos de esmalte y las enfermedades sistémicas, ya que ciertamente contribuyen a diagnósticos oportunos y a mejorar el pronóstico de la enfermedad⁴⁶.

Se concluye que el Síndrome Amelogénesis Imperfecta-Nefrocalcinosis es una entidad que debe ser conocida y estudiada por odontólogos, médicos y genetistas, la cual amerita de equipos transdisciplinarios calificados para su referencia, diagnóstico y canalización en el tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Witkop CJ, Rao SR. Inherited defects in tooth structure. Birth defects Orig Artic Ser 1971;7:153-184.
2. Crawford P JM, Aldred M, Bloch-Zupan A. Amelogenesis imperfect. Orphanet J Rare Dis 2007; 2:17.
3. Witkop CJ Jr. Amelogenesis imperfecta, dentinogenesis imperfecta and dentin displasia revisited: problems in classification. J Oral Pathol 1988; 17:547-53.

4. Stephanopoulos G, Garefalaki ME, Lyroudia K. Genes and related proteins involved in amelogenesis imperfecta. *J Dent Res* 2005; 84: 1117-26.
5. Slavkin HC. Amelogenesis in vitro. *J Dent Res* 1979; 58(B): 735-9
6. Kim JW, J Simmer, Lin B, Seymen F, Bartlett J, Hu J. Mutational analysis of candidate gen in 24 amelogenesis imperfecta families. *Eu J Oral Sci* 2006;114(1):3-12.
7. Hu JC, Chun YH, Al Hazzazi I, Simmer JP. Enamel formation and amelogenesis imperfecta. *Cells Tissues Organs* 2007;186(1):78-85.
8. Hall RK, Phakey P, Palamara J, McCredie DA. Amelogenesis imperfecta and nephrocalcinosis síndrome. 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.
9. Walls A. Amelogenesis imperfecta with progressive root resorption. *Br Dent J* 1987; 162:466-8.
10. Williams SA, Ogden AR. Failure of eruption associated with anomalies of dentition un siblings *Pediatr Dent* 1988; 10:130-5.
11. Aldred MJ, Crawford PJM. Variable expression in amelogenesis imperfecta and taurodontism. *J Oral Pathol* 1988;17:327-33.
12. Aldred MJ, Savarirayan R, Crawford PJ. Amelogenesis imperfecta: a classification and catalogue for the 21st century. *Oral Dis* 2003; 9: 19-23.
13. Wright TJ. The molecular etiologies and associated phenotypes of amelogenesis imperfect. *Am J Med Genet A* 2006;140(23):2547-55.
14. Chang EH, Lacruz RS, Bromage TG, Bringas P Jr, Welsh MJ, Zabner J, Paine ML. Enamel pathology resulting from loss of function in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in a porcine animal model. *Cells Tissues Organs* 2011;194(2-4):249-54.
15. Lacruz RS, Smith CE, Bringas P Jr, Chen YB, Smith SM, Snead ML, Kurtz I, Hacia JG, Hubbard MJ, Paine ML. Identification of novel candidate genes involved in mineralization of dental enamel by genome-wide transcript profiling. *J Cell Physiol* 2012;227(5):2264-75.
16. Lacruz RS, Smith CE, Moffatt P, Chang EH, Bromage TG, Bringas P, Jr, Nanci A, Baniwal SK, Zabner J, Welsh MJ, Kurtz I, Paine ML. Requirements for ion and solute transport, and pH regulation, during enamel maturation. *J Cell Physiol* 2012;227(4):1776-85.
17. Urzua B, Ortega-Pinto A, Morales-Bozo I, Rojas-Alcayaga G, Cifuentes V. Defining a new candidate gene for amelogenesis imperfect: from molecular genetics to biochemistry. *Biochem Genet* 2011;49(1-2):104-21.
18. MacGibbon D. Generalized enamel hypoplasia and renal dysfunction. *Aust Dent J* 1972; 17:61-3.
19. 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.
20. Godron A, Harambat J, Boccio V, Mensire A, May A, Rigotherier C, Couzi L et al. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis: phenotype-genotype correlation and outcome in 32 patients with CLDN16 or CLDN19 mutations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(5):801-9.
21. Konrad M, Schaller A, Seelow D, Pandey AV, Waldegger S, Lesslauer A, Vitzthum H et al. Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. *Am J Hum Genet* 2006; 79(5):949-57.
22. Hou J, Renigunta A, Gomes AS, Hou M, Paul DL, Waldegger S, Goodenough DA. Claudin-16 and claudin-19 interaction is required for their assembly into tight junctions and for renal reabsorption of magnesium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(36):15350-5.
23. Joao SM, Arana-Chavez VE. Tight junctions in differentiating ameloblasts and odontoblast differentially express ZO-1, occludin, and claudin-1 in early odontogenesis of rat molars. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2004;227(2):338-43.
24. Inai T, Sengoku A, Hirose E, Iida H, Shibata Y. Differential expression of the tight junction proteins, claudin-1, claudin-4, occluding, ZO-1, and PAR3, in the ameloblasts of rat upper incisors. *Anat Rec (Hoboken)* 2008;291(5):577-85.
25. Hata M, Kawamoto T, Kawai M, Yamamoto T. Differential expression patterns of the tight junction-associated proteins occluding and claudins in secretory and mature ameloblasts in mouse incisor. *Med Mol Morphol* 2010;43(2):102-6.
26. Wrong O. Nephrocalcinosis. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* (Davison AM, Cameron JS, Grunfeld J, Kerr DNS, Ritz E and Winearls CQ., eds) 1375-94, Oxford University Press, Oxford.
27. Sayer JA, Carr G, Simmnos NL. Nephrocalcinosis: molecular insights into calcium precipitation within the kidney. *Clin Sci* 2004;106:549-61
28. Pereira PC, Miranda DM, Oliveira EA, Silva AC. Molecular pathophysiology of renal tubular acidosis. *Curr Genomics* 2009;10:51-9.
29. Aragonés García M, Parra Gordo ML, Cigüenza Sancho M, Medina Díaz M, Peláez Suárez D. Calcificaciones renales: imagen en ecografía. *EuroEco* 2011;2(2):68-71.
30. Thurston W, Wilson SR. Tracto urinario. En: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. *Diagnostic Ultrasound*. 2nd ed. Mosby: St. Louis (Missouri) 1998;329-97.
31. Lubinsky M, Angle C, Wayne Marsh P, Witkop CJ. Syndrome of amelogenesis imperfect, nephrocalcinosis, impaired renal concentration and possible abnormality of calcium metabolism. *Am J Med Genet* 1985;20:233-43.
32. Normand TI, Bonarek H, Marteau JM, Boileau MJ, Nancy J. Amelogenesis imperfecta, nephrocalcinosis: a new case of this rare syndrome. *J Clin Pediatr Dent* 2003;27:171-5.
33. Paula LM, Melo NS, Silva Guerra EN, Mestrinho DH, Acevedo AC. Case report of a rare syndrome associating amelogenesis s

- imperfecta and nephrocalcinosis in a consanguineous family. *Arch Oral Biol* 2005;50:237-42.
34. Suda N, Kitahara Y, Ohyama K. A case of amelogenesis imperfecta, cleft lip and palate and polycystic kidney disease. *Orthod Craniofacial Res* 2006; 9:52-6.
35. Hunter L, Addy LD, Knox J, Drage N. Is amelogenesis imperfect an indication for renal examination? *Int J Paediatr Dent* 2007; 17:62-5.
36. Elizabeth J, Lakshmi Priya K, Umadevi R, Ranganathan K. Amelogenesis imperfecta with renal disease-a report of two cases. *J Oral Pathol Med* 2007;36:625-8.
37. 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):579-82.
38. 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.
39. Seow WK. Dental development in amelogenesis imperfecta: a controlled study. *Pediatr Dent* 1995; 17:26-30.
40. Marks SC Jr. The basic and applied biology of tooth eruption. *Connect Tissue Res* 1995;32:149-57.
41. Fu XJ, Nozu K, Goji K, Ikeda K, Kamioka I, Fujita T, Kaito H, Nishio H, Iijima K, Matsuo M. Enamel-renal syndrome associated with hypokalaemic metabolic alkalosis and impaired renal concentration: a novel syndrome? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2959-62.
42. Martelli-Junior H, Santos Neto PE, Aquino SN, de Oliveira Santos CC, Borges SP, Oliveira EA et al. Amelogenesis imperfect and nephrocalcinosis syndrome: a case report and review of the literature. *Nephron Physiol* 2011;118:62-5.
43. Kantaputra PN, Kaewgahya M, Khemaleelakul U, Dejkhamron P, Sutthimethakorn S, Thongboonkerd V, Iamaroon A. Enamel-renal-gingival syndrome and FAM20A mutations. *Am J Med Genet A* 2014;164A(1):1-9
44. de la Dure-Molla, Quentric M, Yamaguti PM, Acevedo AC, Mighell AJ, Vikkula M, Huckert M, Berdal A, Bloch-Zupan A. Pathognomonic oral profile of Enamel Renal Syndrome (ERS) caused by recessive FAM20A mutations. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:84.
45. Hart TC, Hart PS. Genetic studies of cranio-facial anomalies: clinical implications and applications. *Orthod Craniofac Res* 2009; 12:212-20.
46. Rajathi JM, Austin RD, Mathew P. McGibbon syndrome: A report of three siblings. *Indian J Dent Res* 2013; 24:511-4.