



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**ASPECTOS GENÉTICOS
DE LA AGENESIA DENTAL**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

ANGÉLICA JANNEL GONZÁLEZ GODÍNEZ

DIRECTORA: C.D. MARÍA ISaura CORTÉS GARCÍA

MÉXICO D. F.

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	
ANTECEDENTES.....	2
1 ÁRBOL GENEALÓGICO.....	11
2 CONCEPTOS DE PATOLOGÍA GENÉTICA.....	12
2.1 Cromosopatías.....	13
2.1.1 Alteraciones en número.....	13
2.1.2 Alteraciones en estructura.....	13
2.2 Genopatía o patología mendeliana.....	15
2.2.1 1ª Ley de Mendel.....	15
2.2.2 2ª Ley de Mendel.....	16
2.2.3 Autosómico dominante.....	17
2.2.4 Autosómico recesivo.....	18
2.2.5 Recesivo ligado al X.....	20
2.2.6 Dominante ligado al X.....	21
2.3 Multifactorial.....	22
2.4 Ejemplo clínico.....	23
3 .CARACTERÍSTICAS DE LA AGENESIA DENTAL.....	28
3.1 Definición.....	28
3.2 Clasificación.....	29
3.3 Etiología.....	31
3.4 Factores de la Agenesia Dental.....	32
4 SÍNDROMES RELACIONADOS CON AGENESIA DENTAL.....	34
4.1 Displasia Ectodérmica Hipohidrótica.....	34
4.2 Síndrome de Ellis- Van Creveld.....	36
4.3 Síndrome de Rieger.....	37

4.4 Síndrome de Hallerman-Streiff.....	37
4.5 Síndrome de Böök.....	38
4.6 Síndrome de Witkop.....	39
4.7 Síndrome de Incontinencia del Pigmento.....	39
4.8 Síndrome de Coffm- Lowry.....	40
4.9 Síndrome Orofaciodigital tipo I.....	40
4.10 Displasia Otodental.....	41
4.11 Hipoplasia Dérmica Focal.....	42
4.12 Proteinosis Lípida.....	42
4.13 Síndrome de Charlie M.....	43
4.14 Síndrome de Johanson-Blizzard.....	44
4.15 Síndrome de Down.....	44
4.16 Displasia Frontometafiseal.....	45
5 GENES RELACIONADOS CON AGENESIA	
DENTAL.....	46
5.1 Generalidades.....	46
5.2 No sindrómicos.....	48
5.3 Sindrómicos.....	50
CONCLUSIONES.....	
BIBLIOGRAFÍA.....	

INTRODUCCIÓN

El último reto del investigador actual consiste en aplicar la información obtenida en el estudio de la biología molecular para una mejor comprensión de la enfermedad humana. El objetivo final sería encontrar una respuesta que explique el origen de las enfermedades crónicas complicadas. Sin embargo, según los conocimientos actuales no es posible aún relegar al ámbito molecular la solución de la mayoría de las enfermedades del complejo dentofacial. No obstante, es precisamente ésta la orientación que siguen las investigaciones actuales en odontología.

El presente trabajo pretende reforzar los conocimientos obtenidos de genética médica, conceptos básicos que el odontólogo tiene el deber de dominar, pues puede ser el primer especialista que descubra alguna anomalía genética que repercuta a nivel oral, y por ende le corresponda dar alguna explicación médica de la enfermedad.

En el caso particular de la Agenesia dental el Cirujano Dentista tiene la capacidad no solo de realizar un plan de tratamiento sino de resolver las dudas de quien la padece y realizar las pruebas correspondientes cuando lo requiera, como árboles familiares para determinar si el padecimiento es autosómico, ligado al sexo, dominante o recesivo, o si la entidad es parte de algún síndrome específico.

ANTECEDENTES

El termino agenesia lo utilizamos para designar la ausencia congénita de uno o más dientes sean temporales y/o permanentes. Este problema dental se da a consecuencia de un disturbio en el sitio normal de iniciación durante el proceso de formación de la lámina dentaria.¹ Investigaciones recientes indican que son muchos los genes encargados de la regulación molecular del desarrollo del diente, estas investigaciones tratan de encontrar y analizar los fragmentos afectados, y tal vez en años venideros exista algún tratamiento de ingeniería genética el cual sea el tratamiento de elección para este problema oral.

Aunque este trastorno aún no es inevitable ni curable, la ciencia avanza, poniendo mayor énfasis en la genética médica, analizando los genes y sus mutaciones, para dar solución a problemas dentofaciales como es el caso de la agenesia dental.

La ciencia que estudia la herencia biológica se llama genética, termino que deriva de la raíz griega *gen* que significa " llegar a ser ". La genética humana examina todas aquellas características que el hombre hereda, tanto físicas como mentales, normales y anormales. En su más amplio sentido, se ocupa de todas las propiedades comunes a los seres humanos que lo distinguen de los otros seres vivos, así como de las que caracterizan sólo a ciertos grupos de hombres, a algunas familias o a determinados individuos. Entonces podemos decir que la genética humana analiza científicamente las similitudes y diferencias entre los seres que

¹ Correa B.,García- Robes Geres. Agenesia dentaria: Estudio familiar
www.bvs.sld.cu/revistas/ord/vol11_1_96/ord05196.htm

conforman la especie humana, sus causas y la manera en que se transmiten de generación a generación.

En cuanto al avance de la genética a través de la historia haremos referencia al libro de Lisker ² por tener un apartado breve y específico de los hechos más relevantes de esta ciencia.

Aun cuando seguramente son muy antiguas las ideas para explicar las diferencias entre los individuos, así como las similitudes intrafamiliares de algunas características normales y patológicas, entre los primeros escritos que se conocen sobre la herencia se encuentran los de Hipócrates (400 años a.C). Este creía que el material reproductivo (semen) se formaba de todas partes del cuerpo y que las características se transmitían directamente.

Aristóteles (350 a. C) cuestionó algunos de los puntos de vista de Hipócrates, en particular, lo referente a la herencia de ciertos rasgos como la voz, las uñas, el pelo y la manera de moverse. Estos, según Aristóteles, no podían ser parte del material reproductivo precisamente por su “inmaterialidad” algunos y otros por concernir a tejidos muertos. Argüía que el material reproductivo no derivaba de todas las partes del cuerpo, si no que se formaba de sustancias nutrientes las que en su camino a diferentes lugares del organismo, se desviaban hacia el sendero reproductivo. Creía además que la contribución del padre y de la madre a la progenie no era igual ya que ella proporcionaba a la materia prima y él “algo” que definía la forma que tendría el embrión.

Por cientos de años no hubo ningún aporte significativo en el área y fue hasta el siglo XVII cuando Malpighi propuso la hipótesis del homúnculo o

² Lisker Rubén, Armendares Salvador. Introducción a la genética humana. 2ª edición. Manual moderno. México. 2004, p 8-33.

de la “preformación”, que dice que el organismo por entero se encuentra completamente preformado en el óvulo y que posteriormente sólo crece, esta hipótesis continua aún después del descubrimiento del espermatozoide (1677), pero con la variante de que algunos creían que el individuo se encontraba preformado en el semen y que solamente era “criado” por la madre.

Entre los estudios experimentales más interesantes, ya en los siglos XVIII y XIX, anteriores a Mendel están los de Knight en 1799 y los de Goss en 1824, ambos investigadores trabajaron con el guisante comestible *Pisum sativum*, la misma planta que utilizó posteriormente Gregorio Mendel. El objetivo de Knight era obtener nuevas y mejores variedades de frutas y verduras, los resultados que obtuvo fueron muy semejantes a los de Mendel pero no los registró cuantitativamente, por lo que solo pudo decir que había una “mayor tendencia” a producirse plantas con ciertas características.

Goss, 25 años después de Knight, hizo observaciones similares pero llevó el análisis de los resultados un poco más adelante, el experimento consistió en extirpar los estambres (órgano sexual masculino de un guisante) y polinizarlo con otra variedad de guisantes, pero al igual que Knight no cuantifico el número de las dos variedades de guisantes.

Las ideas sobre la herencia de Darwin eran muy similares a las de Hipócrates. Sus conceptos sobre la teoría de la evolución de las especies por selección natural, cambiaron de manera radical y seguramente para siempre la idea que el hombre tenía de sí mismo en cuanto al lugar que ocupaba en el mundo de los seres vivos.

Se considera que la genética humana se inicia como ciencia en 1865 con dos paradigmas la aplicación de los métodos estadísticos a los hechos

biológicos o sea la “biometría” o la “biométrica” introducida por Francis Galton y el paradigma mendeliano; con este autor la investigación en genética humana comenzó con metas e intenciones indiscutiblemente eugenésicas y lo llevaron poco a poco a la idea de mejorar la calidad de la especie humana por medio de apareamientos conscientemente seleccionados (eugenesia positiva).

Gregorio Mendel presentó los resultados originales de sus experimentos ante la Asociación de Ciencias Naturales en Brün en el año de 1865 y los publica bajo el título *experimentos en la hibridación de las plantas*. Desgraciadamente, no fue sino hasta 1900 que Correns, Tschermak y de Vries redescubrieron este trabajo. A partir de ahí se establecen los principios científicos de la genética moderna. El trabajo de Mendel se resume en tres leyes fundamentales, también formuló el concepto de gen, aunque él le llamó “factor” y desde entonces hasta nuestros días, con la biología molecular, el estudio de la genética es gobernado y dirigido por el análisis del gen.

La aplicación práctica en el hombre de los conocimientos derivados de los experimentos de Mendel cristaliza con la publicación en 1902 de la obra de Archibald Garrod, la cual constituye el primer ejemplo de lo que todavía hoy se llama errores congénitos del metabolismo.

A fines del siglo XIX son identificados los cromosomas y reconocen dos tipos de división celular: mitosis y meiosis. Se establece el paralelismo que hay entre la ley mendeliana de la segregación de los genes y los cromosomas como portadores de la información genética.

A partir de 1950 en diferentes países progresa rápidamente la genética médica y un poco antes, entre 1940 y 1950, se inicia la

investigación epidemiológica de las enfermedades hereditarias en cuanto a la prevalencia, los mecanismos de transmisión, la heterogeneidad y la tasa de mutación.

Después de la Segunda Guerra Mundial la genética humana avanza vertiginosamente por el perfeccionamiento de las técnicas citológicas y bioquímicas.

Lo que diferencia a los investigadores odontológicos de las últimas décadas de sus colegas de hace sólo diez años es, precisamente, la posibilidad de aplicar la tecnología de la biología molecular en sus estudios. Con la aparición de estas nuevas técnicas de exploración molecular de los sistemas biológicos, ha surgido también un nuevo lenguaje para facilitar la comunicación rápida entre personas que trabajan con ellas.³

Así pues, recordemos que el tejido pulmonar tiene un lugar muy especial dentro de la historia de la genética humana, ya que en 1956, Tjio y Levan al trabajar en Suecia con cultivo de tejidos de pulmón fetal, establecieron que el hombre tiene 46 cromosomas, un hallazgo que sirvió de base para fincar la citogenética humana.⁴

James Watson (Premio Nobel), encabeza en los años noventas un ambicioso proyecto: la identificación, el conocimiento de la secuencia y la localización de todos los genes que conforman el genoma humano, que hasta la fecha se sigue investigando. A pesar del coste elevado y la larga duración del proyecto, los resultados que se obtengan contribuirán sin duda a disponer de tratamientos para enfermedades que antes no se conocían bien o eran incurables. La odontología participa activamente en este proyecto de

³ Guízar Vazquez J. Atlas. Diagnóstico de síndromes genéticos. Edit. Manual Moderno. México, D.F. 2000, p 2-15.

⁴ Max Salas A. Síndromes pediátricos. Fisiopatología y terapéutica. 4ª edición. Interamericana. Mc-Graw-Hill. 1992, p 65.

definición del genoma humano; ello queda también reflejado en los nuevos *curriculums* odontológicos, donde se observa un aumento progresivo de cursos de biología molecular en las facultades de odontología.

Es fascinante el hecho de que un único óvulo fertilizado contenga ya en el interior de su pared celular todo el potencial para el futuro desarrollo del complejo organismo humano. Este proceso se lleva a cabo por medio del crecimiento, que implica la división y la diferenciación de las células. Aunque el término *diferenciación* tiene numerosas definiciones, la de mayor validez para el biólogo molecular es la siguiente: "una función de especialización (y, por lo tanto, de limitación) progresiva de la célula". El óvulo fertilizado es considerado como poseedor de todo lo necesario para producir las células musculares, nerviosas, hepáticas o de otro que conformarán la estructura final del organismo humano adulto. El componente fundamental para llevar a cabo esta función es el llamado ácido ácido (ADN), que conforma el aparato genético humano.

El material genético proporciona un mensaje que da instrucciones a la célula sobre el tipo celular concreto en el que debe convertirse. Aunque el mensaje genético es distinto entre las diferentes especies (que presentan evidentes diferencias estructurales), existe una notable similitud entre la estructura del ADN de todas ellas así como un control funcional mediante moléculas específicas de ácido (ARN). Una forma sencilla de comprender la función celular, en términos de moléculas, consiste en poner de relieve la determinación de los distintos tipos de células por las proteínas específicas que producen. Así, las células musculares producen actomiosina, las del tejido conjuntivo, colágeno, y las del hígado y del intestino elaboran enzimas, distintas unas de otras.

El ADN controla la función de la célula y por consiguiente su diferenciación, mientras en un tipo concreto de células produce su “encendido”, en otras ocasiona su “apagado”. Existen diversos tipos de ARN que también participan en este complicado proceso de la síntesis de proteínas, y cada uno de ellos posee una función específica. El estudio detallado de estos aspectos va más allá del alcance de esta tesina.

Regresando a nuestro tema tenemos que los principios básicos de la biología molecular actual son:

1. El mensaje genético se encuentra en el ADN, y es codificado y transmitido de una generación de células a otra cuando se produce la repetición (o duplicación) de estas moléculas de ADN.
2. Una función celular determinada está definida por las moléculas específicas de ARN elaboradas a partir del ADN original. Estas copias de ARN molecular son las que dirigen la síntesis de proteínas en cada célula.
3. Una función celular determinada se define según el tipo de moléculas proteicas que fabrica.

En la década de los noventa la enfermedad genética pasa a denominarse enfermedad molecular, y la propia biología molecular ha evolucionado hacia el estudio de las moléculas que determinan la función de las células. Según este proceso de elaboración de moléculas anómalas (cuantitativamente o cualitativamente), las enfermedades clínicas se clasifican como enfermedades hereditarias específicas.

De aquí el interés de valorar las pequeñas anomalías, pues en genética clínica ningún signo debe parecer superfluo; no es raro que una pequeña anomalía sea el indicador que nos lleve a integrar un síndrome; se debe, sin

embargo, ser muy cauto antes de interpretar como patológico algo que puede ser una característica étnica o familiar. En nuestra práctica clínica, hemos tenido la oportunidad de estudiar casos que habían sido diagnosticados erróneamente, a partir de anomalías tan discretas como aisladamente son la línea transversa de la mano (línea simiana), la clinodactilia del 5º dedo, el *epicanthus*, el *telecanthus* o la desviación mongoloide de las comisuras palpebrales. Cualquiera de estas anomalías puede ser una característica familiar o étnica; cualquiera de ellas nos obliga a un examen completo del caso, en que por una razón o por otra, ya se ha planteado una duda diagnóstica.

En genética clínica, la variabilidad es la regla, recordemos que puede ser debida a:

1. La interacción de factores genéticos y ambientales (herencia multifactorial)
2. Genes mutantes (herencia monofactorial)
3. Aberraciones cromosómicas (trisomía 13, trisomía 18, síndrome de Klinefelter XXXXY)
4. Drogas con acción teratogénica (talidomida, cortisona, difenilhidantoinatos)
5. Síndrome ADAM (amniótico-deformaciones-adhesiones-mutilaciones), debido a bandas amnióticas.
6. Oligohidramnios
7. Hipotonía fetal

Tengamos siempre presente que en genética, frente a un caso dado, lo primero que se debe resolver es si las manifestaciones del paciente son de tipo hereditario o si, como sucede especialmente en el caso de las malformaciones congénitas, se trata de un factor ambiental que haya obrado,

en un momento crítico de la gestación, como agente causal. Esto por sí solo constituye un problema diagnóstico no siempre fácil de resolver (a veces imposible), ya que las alteraciones genéticas que dan lugar a un determinado tipo de malformaciones son diversas y, por otra parte, porque diferentes factores ambientales las pueden imitar en mayor o menor grado, independientemente de que éstos sean físicos, como las radiaciones ionizantes, biológicos, del tipo del virus de la rubéola, citomegalovirus, *Toxoplasma gondii*, etc.;; o químicos como la talidomida, las hormonas esteroides, los hipoglicemiantes orales, los antifólicos, etc. La edad y la consanguinidad parenterales, la desnutrición materna, el grado de paridad, la dismadurez fetal, la anoxia o hipoxia intrauterina o perinatal, el alcoholismo materno, el oligohidramnios, etc., son otros tantos factores ambientales que deben tenerse presentes para establecer el diagnóstico.⁵

Los trastornos genéticos tienden dañar a todas las personas afectadas en algún momento de su vida, algunos tienen una importancia más evidente que otros, lo cual depende de la edad de inicio de la enfermedad, así como el daño (físico o mental), el número de individuos afectados.⁶

El odontólogo podría estar en una posición privilegiada pues puede ser capaz de detectar un defecto genético o de nacimiento. Muchos síndromes afectan de una manera muy peculiar las estructuras orales, lo que ayuda al diagnóstico. El diagnóstico de un defecto genético o congénito se hace durante la evaluación física, investigación de laboratorio, radiografías, así como de una cuidadosa historia clínica y familiar (árbol genealógico). Para el dentista ocupado, el uso de la información disponible facilita el diagnóstico de trastornos familiares.⁷

⁵ González Ramos. Texto de genética clínica. Salvat, Mexicana de ediciones SA de CV. México.1985, p 24-40.

⁶ Pinkham. J.R. Odontología pediátrica. 2 edición. Interamericana. Mc Graw-Hill. México. 1997, p 30

⁷ Ib p 231

1. ÁRBOL GENEALÓGICO

El árbol genealógico es una de las herramientas más utilizadas en genética médica. Ilustra relaciones entre los miembros de una familia y muestra que miembros de la misma están afectados o no por una enfermedad genética.

Cuando se habla de parientes en familias, se suele hacer referencia al grado de parentesco. Los familiares de primer grado son los que están emparentados como progenitor-descendencia o como hermanos (hermano-hermana). Los parientes de segundo grado son los que están separados por un <<paso>> generacional adicional, (p.ej., abuelos y nietos, tíos/as y sobrinos/as). Siguiendo esta lógica, los parientes de tercer grado incluirán a los primos hermanos, los bisnietos, etc.¹

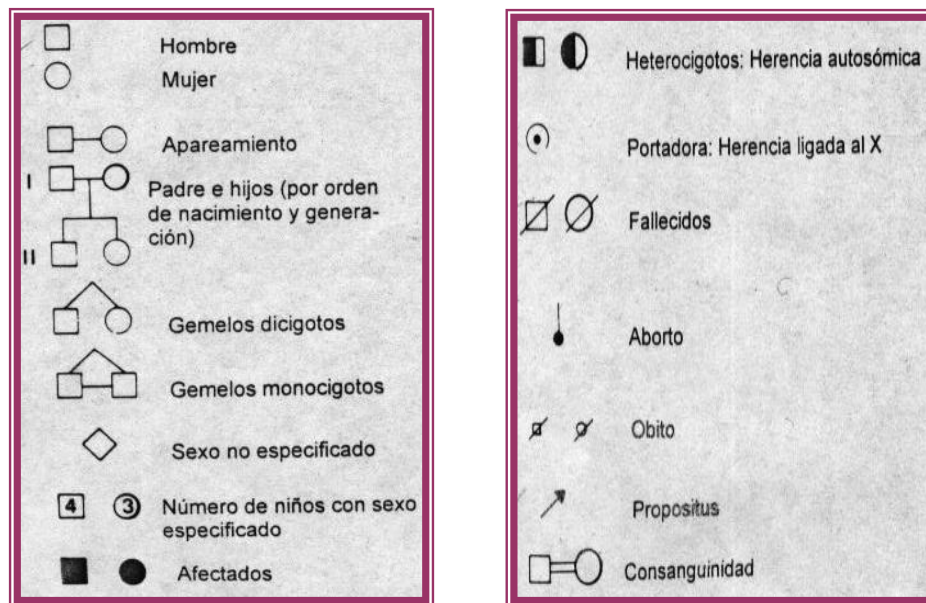


Fig. 1 Simbología utilizada en la elaboración de árboles genealógicos Tomado de Guízar Vazquez. Atlas. Diagnóstico de síndromes. P 5

¹ Jorde L, Carey J, Bamshad M, White R. Genética médica. 2ª edición. Edit. Harcourt. España.2000, p 58.

2. CONCEPTOS DE PATOLOGÍA GENÉTICA

Los cromosomas se encuentran en el interior del núcleo de las células eucariontes, están formados por ADN unido a proteínas. Cada especie animal y vegetal tiene un complemento cromosómico propio y característico en cuanto a la cantidad y forma de los cromosomas¹.

Los 46 cromosomas del ser humano se pueden dividir en dos grupos: 44 autosomas y 2 gonosomas o cromosomas sexuales, así el hombre tiene una fórmula cromosómica 46,XY y la mujer 46, XX. A lo largo de estos cromosomas se encuentran localizados los genes, los cuales ocupan un *locus* determinado. Los 44 autosomas pueden agruparse en 22 pares de cromosomas homólogos, llamados así porque su material genético determina las mismas características; es decir, cada par de cromosomas se integra por un cromosoma dado por la madre y otro por el padre. Para los genes es lo mismo, un gen proviene siempre del padre y otro de la madre, de tal forma que un par de genes llega a mostrar cualquiera de las tres siguientes combinaciones: AA (homocigoto dominante), Aa (heterocigoto) y aa (homocigoto recesivo). Por gen dominante se entiende aquél que se expresa en estado heterocigoto; un gen recesivo se expresa en estado homocigoto. Si el gen está localizado en un autosoma, se habla de herencia autosómica; sin embargo, si está localizado en el cromosoma X, entonces se habla de herencia ligada al cromosoma X.

Por otro lado, si para la aparición de una característica se necesita de la participación de varios genes con efecto aditivo y que interactúan con el ambiente, entonces la herencia se denomina multifactorial.

¹ Lisker Op cit p 113

Dentro de la patología genética general, se puede englobar en tres grandes grupos: A) cromosopatías, en donde el fenotipo del paciente está dado por la existencia de cromosomas de más o de menos, o también por alteraciones estructurales; B) genopatías o patología mendeliana, dada por efecto de un gen o un par de genes, y con una forma de transmisión determinada, ya sea autosómica o ligada al X, dominante o recesiva, y C) patología producida por la interacción del ambiente con el genoma, o multifactorial.²

2.1 Cromosopatías

2.1.1 Alteraciones del número

Las células somáticas del ser humano tienen un número diploide de cromosomas ($n=46$) y los gametos maduros (óvulo y espermatozoide) el número haploide ($n=23$). Se llama poliploidía cuando el número de cromosomas es múltiplo exacto del número haploide y excede al número diploide; se denomina aneuploidía cuando el número de cromosomas no es un múltiplo exacto. Así por ejemplo, el cariotipo $92,XXYY$ es una poliploidía (tetraploidía) y el cariotipo $47,XX,+21$ es una aneuploidía (trisomía 21).³

2.1.2 Alteraciones de la estructura

Si un cromosoma pierde un segmento de su estructura se dice que tiene una deleción o pérdida del material genético; si la deleción ocurre en los dos extremos del cromosoma, la porción que porta el centrómero y sus

² Guízar Op cit p 3

³ Lisker Op cit p 128

extremos rotos y produce un cromosoma en anillo. Se dice que hay duplicación cuando un segmento o una misma secuencia de genes aparece en forma doble en el mismo cromosoma. Se produce una inversión cuando un segmento cromosómico rota 180° sobre sí mismo y se coloca en el cromosoma en forma invertida, quedando alterada la secuencia de genes. Se denomina traslocación al intercambio de segmentos entre cromosomas. La traslocación puede ser recíproca o no, y llega a involucrar cromosomas homólogos o no.⁴

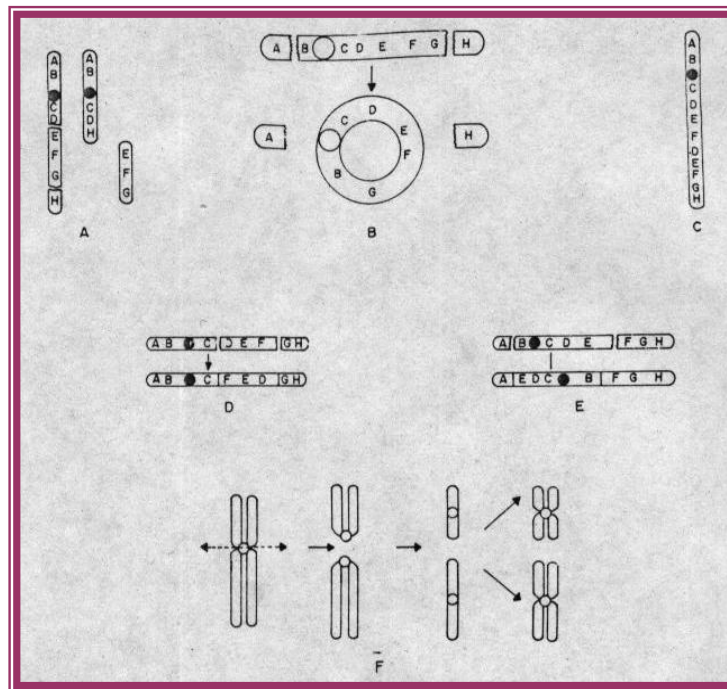


Fig 2. Alteraciones estructurales: A) Delección. B) Anillo. C) Duplicación. D) inversión paracéntrica. E) Inversión Pericéntrica. F) Isocromosoma.

Tomado de Guízar Vazquéz . Atlas. Diagnóstico de síndromes. P 4

⁴ Guízar Op cit p 4

2.2 Genopatías o patología mendeliana

Los rasgos monogénicos se conocen también como rasgos mendelianos desde que Mendel dedujo importantes leyes genéticas a partir de sus experimentos, correctamente diseñados, con guisantes de jardín. De los trabajos de Mendel surgieron dos leyes esenciales.⁵

2.2.1 Primera Ley

Cuando una cepa pura de semillas amarillas se cruzaba con una cepa también pura de semillas verdes, en la primera generación filial (progenie F1) todas las semillas eran amarillas. Si los miembros de esa progenie F1 se cruzaban entre sí, en la segunda generación filial (F2) se obtenían guisantes con semillas amarillas y guisantes con semillas verdes en una proporción de 3 a 1. Mendel repitió los mismos experimentos en múltiples ocasiones y con diferentes características y siempre obtuvo resultados semejantes y reproducibles, por lo que concluyó que las características que se heredan así deben ser dadas por un par de factores que son los que ahora se conocen como genes. En el ejemplo, una de las características (el color amarillo de las semillas) es dominante sobre la otra ya que todos los miembros de F1 la muestran. El hecho de que ambas características se observen en la progenie F2, es decir, que reaparezcan las semillas verdes, quiere decir que el par de genes que determinan una característica se separan, hay segregación de los mismos en la gametogénesis y cada uno de ellos va a uno de los dos gametos resultantes de ese proceso. Ésta es la primera del de Mendel o ley de la segregación de los alelos.⁶

⁵ Jorde L Op cit p 58

⁶ Lisker Op cit p 64

2.2.2 Segunda ley

Posteriormente Mendel realizó una serie de experimentos en los que cruzó cepas puras que diferían en dos características bien definidas al mismo tiempo, por ejemplo: cepas de semillas redondas y amarillas las cruzó con cepas de semillas rugosas y verdes. En estos experimentos se obtenía en la generación F1 sólo semillas con las dos características dominantes, en este caso redondas y amarillas. En la generación F2 se observaban cuatro combinaciones: las dos originales redondas y amarillas , y rugosas y verdes en una proporción de 9 a 1 y dos nuevas combinaciones, a saber, rugosas y amarillas y redondas y verdes en una proporción de 3 a 3. Estos experimentos demostraban que los pares de genes que determinaban diferentes características se separan o segregan "independientemente" unos de otros en la gametogénesis lo cual constituye la segunda ley de Mendel o de la segregación independiente. Ahora se sabe que no son los genes que forman un par los que se separan independientemente sino los cromosomas como un todo.⁷

En otras palabras lo que dicen las leyes mendelianas es que si los padres tienen tal y tal genotipo, se esperan hijos con ciertos genotipos en ciertas proporciones, y otros no.

Las leyes mendelianas suelen denominarse leyes familiares porque se emplean para especificar los diferentes tipos de familias. Para características normales puede haber miles de familias en una población humana; sin embargo, para características patológicas los apareamientos más frecuentes para cada tipo de herencia son: 1) autosómica dominante, 2) autosómica recesiva y 3) ligada al X.⁸

⁷ Lisker Op cit p 64

⁸ Guízar Op cit p 7

2.2.3 Herencia autosómica dominante

Es la determinada por los genes localizados en los autosomas y se manifiesta por la acción de un solo miembro de un par de alelos, es decir, en el heterocigoto⁹ por lo que cada uno de los descendientes tiene 50% de riesgo de recibir el gen anormal y, por tanto, de manifestar el padecimiento.¹⁰

Características:

- Por ser autosómica hay individuos afectados, tanto del sexo masculino como del femenino.¹¹
- Se puede demostrar transmisión de hombre a hombre
- Con frecuencia está comprometida más de una generación, con hombre y mujer de una familia sin consanguinidad afectados por igual.
- Se desconoce la mayor parte de los defectos fundamentales, aunque es probable que muchos comprometan la proteína estructural¹².
- Por lo general, los individuos afectados tienen un progenitor afectado; las excepciones a esta regla son: a) cuando el progenitor que trasmite el gen anormal no manifiesta el padecimiento, a lo que se llama no penetrancia¹³, b) las mutaciones frescas (mutación de novo) desempeñan un papel importante en este grupo de enfermedad, especialmente un paciente afectado puede tener padre o madre sin la afección. En fechas recientes se ha demostrado que las tasas de mutación de un grupo de condiciones autosómicas dominantes se incrementan con la edad paterna¹⁴; c) cuando existe mosaicismo

⁹ Lisker Op cit p 67

¹⁰ Guízar Op cit p 7

¹¹ Ib

¹² Max Op cit p 68

¹³ Guízar Op cit p 7

¹⁴ Max Op cit p 68

gonadal, uno de los padres presenta un mosaicismo en la estirpe celular reproductora, con unos espermatozoides o bien con unos óvulos con dos tipos de células, unos que presentan la mutación y otros que no la presentan. La estirpe de células espermáticas seleccionada dependerá del azar¹⁵.

- Corresponde a un árbol genealógico, cuyo fenotipo se manifiesta en las generaciones sucesivas (es decir, la herencia es de tipo vertical).¹⁶

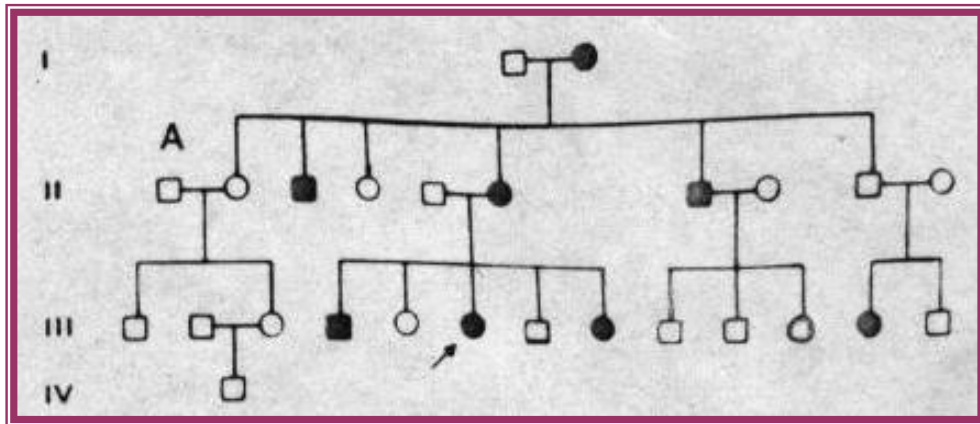


Fig 3. Esquema de un árbol genealógico autosómico dominante.
Tomado de Guízar Vázquez. Atlas. Diagnóstico de síndromes. P 7

2.2.4 Herencia autosómica recesiva

En este caso la enfermedad o la característica únicamente se expresa cuando el individuo es homocigoto para un par de alelos, es decir, para que se manifieste la acción del gen debe encontrarse en doble dosis.¹⁷

¹⁵ Mc Donald R, Avery, DR. Odontología pediátrica y del adolescente. 6ª edición. Edit Harcourt Brace. España. 1995, p 88.

¹⁶ Ib p 89

¹⁷ Lisker Op cit p 69

Características:

- Los individuos del sexo masculino y los del femenino son afectados por igual.
- Los afectados son producto de progenitores heterocigotos (portadores del gen anormal con fenotipo normal).
- Con frecuencia, los progenitores de los afectados son consanguíneos o tienen antecedentes de endogamia.
- El riesgo de recurrencia para hermanos del afectado es de 25%.
- En general el afectado tiene descendientes sanos y sólo tiene hijos afectados si se aparea con una portadora del mismo gen afectado por la misma enfermedad.
- La descendencia del apareamiento entre sujetos afectados estará afectada en su totalidad.¹⁸
- Con frecuencia participan proteínas funcionales y enzimas. Casi todos los trastornos metabólicos en que interviene una enzima defectuosa pertenece a esta categoría.¹⁹
- Generan un patrón de árbol genealógico horizontal (afectan básicamente a los hijos y en raras ocasiones a otros miembros de la familia).²⁰

¹⁸ Guízar Op cit p 7

¹⁹ Max Op cit p 68

²⁰ Pinkham J Op cit p 231

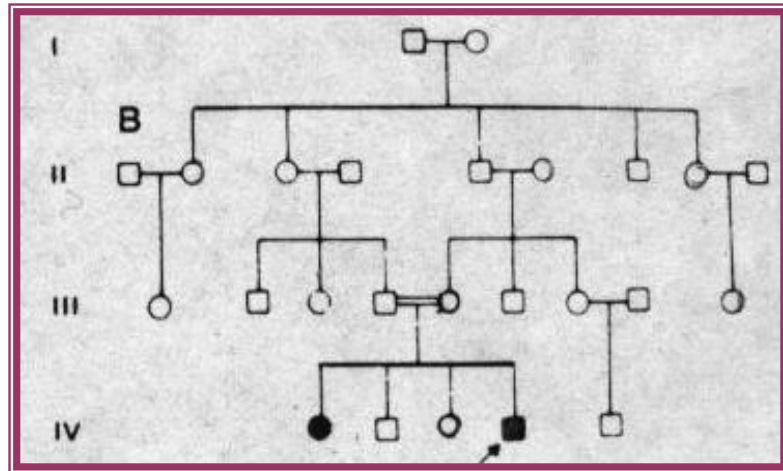


Fig 4. Esquema de un árbol genealógico autosómico recesivo.
Tomado de Guízar Vazqu ez. Atlas. Diagnóstico de síndromes. P 7

2.2.5 Herencia recesiva ligada al cromosoma X

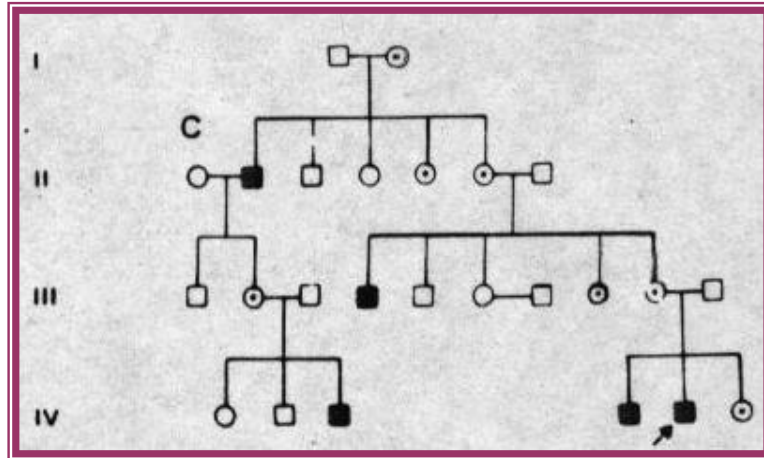
En este tipo de herencia el gen que origina la enfermedad, la característica o el rasgo, se localiza en el cromosoma X.²¹

Características:

- Los hombres resultan más afectados que las mujeres.
- Los individuos afectados suelen tener padre sano y madre sana, pero con frecuencia portadora que tiene tíos o hermanos afectados. La expresión de la condición clínica en las portadoras tiene una amplia variabilidad debido a la rara Lyonizaci n (inactivación del cromosoma X).
- No se transmite la enfermedad de padre a hijo; sin embargo, todas las hijas de padres afectados son portadoras.

²¹ Lisker Op cit p 76

- El riesgo de recurrencia depende de que la madre sea portadora. En tal caso 50% de las hijas resultan portadoras. Si la madre no es portadora, el riesgo de recurrencia es insignificante. Por desgracia, a menudo es imposible determinar si la madre es portadora.²²



**Esquema de un árbol genealógico recesivo ligado al X.
Tomado de Guízar Vazquéz. Atlas. Diagnóstico de síndromes. P 7**

2.2.6 Herencia dominante ligada al cromosoma X

Características

- Las mujeres están afectadas con frecuencia dos veces mayor que los hombres.
- Los hombres resultan más afectados que las mujeres cuando éstas presentan la afección; con frecuencia la afección es letal en hombres afectados.
- No se trasmite de padre a hijo.

²² Max Op cit p 69

- Todas las hijas de padre afectado resultan afectadas, a pesar de que algunas muestren clínicamente pocos signos de la afección.²³

2.3 Multifactorial

La mayoría de las malformaciones congénitas no están causadas por genes o defectos cromosómicos únicos. Muchas enfermedades frecuentes de los adultos, como el cáncer, las cardiopatías o la diabetes, tienen componentes genéticos, pero no sólo se deben a alteraciones genéticas o anomalías cromosómicas únicas.

Los rasgos cuya variación se cree debida a los efectos combinados de múltiples genes se denominan poligénicos. Cuando además se piensa que son los factores ambientales los que originan una variación en el rasgo, lo que suele ser el caso, se utiliza el término multifactorial. Muchos rasgos cuantitativos (aquellos que, como la presión arterial se miden sobre una escala numérica continua) son multifactoriales. Dado que están causados por los defectos aditivos de numerosos factores genéticos y ambientales, estos rasgos tienden a seguir en las poblaciones una distribución normal, o en campana.²⁴

Características:

- La proporción de afección entre padre, hermanos e hijos de los casos índice es similar, y de 10 a 50 veces superior a lo que sucede en la población.
- Al alejarse el grado de parentesco disminuye el riesgo para los parientes.

²³ Max S Op cit p 69

²⁴ Jorde L Op cit p 240

- A mayor gravedad de la malformación del caso índice, mayor riesgo para sus parientes.
- Si el padecimiento o malformación predomina en un sexo, el riesgo será mayor para los parientes de personas del sexo menos afectado.
- La presencia de otros familiares, además del caso índice, con la misma afección, aumenta el riesgo para el resto de los parientes.

A diferencia de las enfermedades mendelianas, en las que cada hijo tiene el mismo riesgo, en los padecimientos transmitidos de manera multifactorial, los antecedentes familiares positivos implican un riesgo mayor de recurrencia en la familia²⁵.

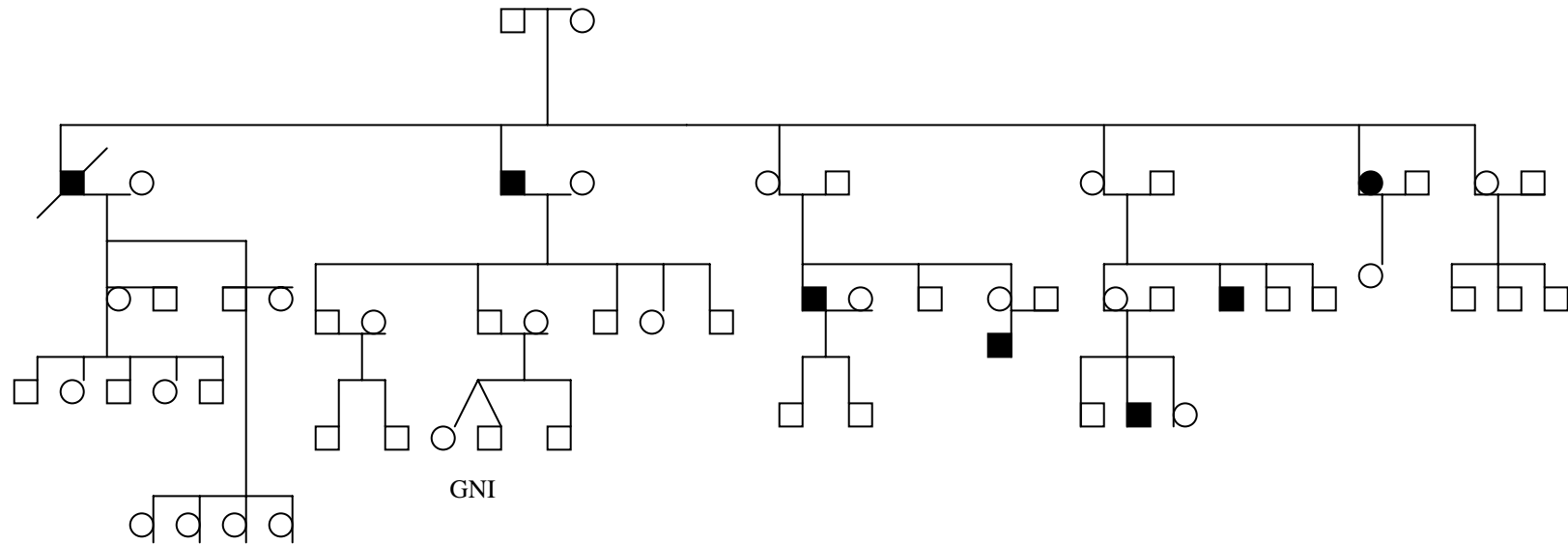
2.4 Ejemplo Clínico

Familia mexicana originaria de Atlatongo, municipio de San Juan Teotihuacan, Estado de México, en la cual existen integrantes con Agenesia dental de incisivos inferiores primarios y permanentes, así como de laterales superiores primarios y permanentes.

El árbol genealógico revela la presencia de afectados desde la primera generación de la cual derivan dos portadoras (no afectadas) para las generaciones siguientes. Aunque la mayoría de los afectados son varones, existe la presencia de una mujer afectada. De los datos obtenidos deducimos que se trata de herencia ligada al sexo.

²⁵ Guízar Op cit p 8

Árbol genealógico de Familia con Agenesia Dental



	Sanos	Afectados
Mujer	○	●
Hombre	□	■

**El árbol genealógico revela ser una herencia ligada al "X"

Las fotografías clínicas son de las últimas generaciones, siendo 3 casos a presentar de los cuales dos son menores de edad. Por existir antecedentes familiares de esta anomalía, omitieron la recomendación de tomar radiografías, otra justificación dada fue que ya han sido atendidos y valorados por el Cirujano Dentista de su elección.

Caso # 1

Nombre : AGV
Edad : 33 años

Diagnóstico
sistémico:
Aparentemente sano

Características
faciales:
labios prominentes
mentón marcado
cabello fino



Ausencia de órganos dentales temporales 71, 72, 81, 82 y sus sucedáneos permanentes, así como de incisivos laterales temporales y lateral permanente (22).



Diastema entre 11 y 21.

Actualmente presenta severa enfermedad periodontal en órganos dentales inferiores. Los dientes 43, 44, 47, 34, 35, y 36 perdidos por la misma causa.

Caso # 2

Nombre: I R C

Edad: 10 años

Diagnóstico sistémico:
Aparentemente sano

Características
faciales: labio inferior
prominente
cabello fino



Ausencia de incisivos inferiores temporales y permanentes, así como de laterales temporales y permanentes.

Actualmente cuenta con prótesis fijada a bandas colocadas en los primeros molares inferiores.

Presenta diastema entre los dientes centrales superiores(11, 21).



Caso # 3

Nombre: A R G

Edad: 1 año 8 meses

Diagnóstico sistémico:
Aparentemente sano



Ausencia de incisivos inferiores temporales (72, 71, 81, 82) y laterales superiores temporales (52, 62). Presenta diastema entre los dientes centrales temporales (51,61).



3. AGENESIA DENTAL

3.1 Definición

Con el término de agenesia entendemos la falta de formación o de desarrollo de los gérmenes dentales. Por tanto sería una situación en la que una o más piezas dentales, en dentición temporal o permanente, se encuentran ausentes¹, debido aun disturbio en el sitio normal de iniciación durante el proceso de formación de la lámina dentaria. Otras denominaciones para referirse a esta entidad han sido las de oligodoncia, hipodoncia y anodoncia parcial.²

Recordemos que alrededor de la sexta semana de vida intrauterina comienza la formación de los órganos dentarios a partir de una expansión epitelial de la capa basal. A partir de la sexta semana se originan 20 sitios de forma alineada que darán definitivamente la posición de los futuros dientes temporales del maxilar y la mandíbula.

Aproximadamente entre el quinto mes de vida intrauterina y el nacimiento, comienza la formación de los dientes permanentes a partir de una proliferación hacia lingual de la lámina dentaria del germen del diente temporal, comenzando por los incisivos centrales y terminando con los segundos premolares. En el cuarto mes de gestación se inician los primeros molares permanentes, mientras que los segundos y terceros molares comienzan su formación después del nacimiento.

Concluida la formación de los gérmenes dentarios, se inicia su maduración que no es más que el depósito cálcico en los tejidos blandos

¹ Barbería.L.E, B.B.,D.DS.,M.S. Odontología pediátrica. 3 edición. Interamericana. Mc Graw-Hill. México.2004, p 60-63.

² Correa Mozo Op cit 2

preparados para recibirlos. Este proceso se inicia entre las 14 y 18 semanas para los dientes temporales mientras que en los dientes permanentes se inicia al momento del nacimiento.

En cualquiera de los estadios evolutivos puede existir alguna alteración, así, si se viera anulado el desarrollo de la lámina dental, asistiríamos a la ausencia de ambas denticiones, temporal y permanente. Cuando la noxa incide sobre los esbozos de las piezas permanentes, habrá dentición temporal, pero no permanente. Otras veces, la lámina dental está incompleta y sólo en este caso forma algunos dientes temporales y sus correspondientes permanentes.

3.2 Clasificación

Se han propuesto diversas clasificaciones en el tema de agenesia dental, siendo la más clara la propuesta por Caprioglio (1988):

1. *Anodoncia*. Ausencia de todos los elementos dentarios. Es una situación muy rara y se presenta ocasionalmente como parte de las manifestaciones de un síndrome. Se subdivide en:
 - a. Agenodoncia: ausencia de todos los dientes temporales.
 - b. Ablastodoncia: ausencia de todos los dientes permanentes.

2. *Oligodoncia*. Presencia de un número de piezas dentales menor que la mitad de los que fisiológicamente deben existir. Se subdivide en:

- a. Oligogenodoncia: presencia de un número de piezas dentales temporales igual o menor a 10.
 - b. Oligoblastodoncia: presencia de un número de piezas dentales permanentes igual o inferior a 16.
3. *Hipodoncia*. Ausencia de algún elemento dentario que aparece clínicamente en las arcadas, más de la mitad de dientes. La hipodoncia se subdivide en:
- a. Atelogenodoncia: presencia de un número de dientes temporales superior a 10.
 - b. Ateloblastodoncia: presencia de un número de piezas permanentes superior a 16.

La frecuencia de la agenesia en dentición permanente varía según los autores y está comprendida generalmente entre el 1,6 y el 9,6 % con una incidencia media del 6%. En la dentición temporal es menos común, encontrándose entre el 0,1 y el 0,9% con una media del 0,5% de la población. Estudios longitudinales han revelado que, en general, los pacientes con hipodoncia de la dentición primaria también tienen la predisposición a que ocurra un fenómeno similar en la dentición permanente(75%).

En cuanto al sexo, no existe total acuerdo pero la mayoría de los autores informan que la agenesia es más frecuente en el sexo femenino (aprox. 70%).

Tampoco existe acuerdo en los trabajos sobre la localización de las agenesias. Para algunos autores la incidencia es más elevada en el maxilar,

mientras que para otros autores se localizan con más frecuencia en la mandíbula.

En la población general, los dientes que más comúnmente presentan agenesias son los terceros molares. Prescindiendo de ellos, los dientes que faltan con más frecuencia son los incisivos laterales superiores, los segundos premolares inferiores, el segundo premolar superior y el incisivo central inferior. Este orden puede variar según región, clima o raza.

Los dientes en las que la agenesia es casi excepcional son el incisivo central superior, el primer molar y el canino. Las hipodoncias de dientes primarios afectan especialmente al incisivo lateral superior y a los incisivos centrales y laterales inferiores.³

3.3 Etiología

La etiología de la ausencia congénita de los dientes ha sido estudiada, habiéndose implicado en ella varios factores etiopatogénicos:

- Obstrucción física o interrupción de la lámina dental, como aparece en el síndrome orodigitofacial.
- Anomalías funcionales del epitelio dental, como se ve en algunas displasias ectodérmicas.
- Límite de espacio. La competencia por los requerimientos nutricionales mínimos en una zona con espacio limitado puede

³ Barbería.L Op cit p 61

ocasionar regresión y agenesia del diente germinal, por ejemplo, del tercer molar.

- Falta de inducción del mesénquima subyacente como ocurre en las anomalías de la cresta neural.

3.4 Factores

Igualmente se han propuesto diversos factores para explicar la reducción numérica de los dientes:

- *Factores hereditarios.* Numerosos estudios han demostrado que la hipodoncia presenta componentes hereditarios, que se discute la modalidad de transmisión genética, pues aunque parece que se hereda más frecuentemente de forma autosómica dominante, otras veces se trata de una herencia poligénica.
- *Evolución de la especie.* Interesante es mencionar la <<teoría de la filogénesis>>(Owen), según la cual, debido a la evolución de la especie, existen cambios evolutivos en la dentición y una de sus manifestaciones es la disminución del número de dientes en el arco dentario como consecuencia de la contracción del diámetro del esplanocráneo.

Para algunos autores la reducción numérica de los dientes es consecuencia del avance de la civilización que ha llevado a una hipofunción masticatoria, de tal manera que el último diente de cada grupo tiende a desaparecer, hecho por el que es más frecuente la agenesia del tercer molar y el incisivo lateral superior. Sin embargo,

está teoría se ha cuestionado, pues en la actualidad no se dispone de datos con suficiente rigor científico para ser formulada; además no existe gran evidencia paleontológica de la disminución numérica de las piezas dentales.

- *Causas generales.* Enfermedades como raquitismo, sífilis congénita, déficit nutricionales durante el embarazo, rubéola u otra enfermedad infecciosa localizada o generalizada grave que afecte a la madre durante el primer mes de gestación pueden ser responsables de la agenesia dental
- *Causas locales.* La radioterapia sobre los maxilares cuando el diente está en desarrollo o la osteomielitis maxilar aguda en el lactante pueden ser considerados como agentes causales de la génesis de la hipodoncia.⁴

⁴Correa Op cit p 2

4. SÍNDROMES RELACIONADOS CON HIPODONCIA

Tanto el odontólogo como el médico deben estar alertas frente al hallazgo de hipodoncia, ya que puede tratarse de un caso con un cuadro sistémico más complejo y en el que la hipodoncia se encuentre vinculada con otras alteraciones, que en conjunto representan un determinado síndrome.

Existe un gran número de síndromes genéricos en donde se informa de hipodoncia como parte de la manifestación clínica de estas enfermedades. A continuación mencionare algunos síndromes tanto comunes como poco habituales, con el objeto de dar visión general de este problema. En algunos casos el tipo de hipodoncia o el tipo de dientes afectados constituye una excelente ayuda para el diagnóstico clínico general del paciente.

4.1 Displasia ectodérmica hipohidrótica (Síndrome de Christ- Siemens-Touraine)

Este trastorno genético que se caracteriza por hipohidrosis, hipotricosis e hipodoncia.¹

El cabello de estos pacientes es fino, seco o ralo, pestañas y cejas escasas, la cabeza presenta una frente prominente y, por lo general, la nariz es corta con un puente nasal bajo y a veces alas nasales hipoplásicas. El tercio medio de la cara es aplanado tal vez debido a una hipoplasia del

¹ Aranibar L., Lay-Son G., Sanz P., Castillo S. Displasia Ectodérmica hipohidrótica, caso clínico y revisión de la literatura. Revista Chilena de pediatría. 2005.76 (2); 21-32 p.

maxilar y los labios son protuberantes, debido a la pérdida de la dimensión vertical por ausencia parcial de los dientes. En general estos pacientes muestran una hipodoncia grave, en algunos casos extremos se observa anodoncia. De manera habitual, los dientes remanentes son de forma cónica.²

Los estudios acerca del número de glándulas sudoríparas o poros revelan que se encuentran severamente reducidas o inexistentes. Esto puede tener incluso consecuencias fatales en un niño que padezca hipertemia, la cual puede originarse por una enfermedad o por el simple hecho del aumento de temperatura que tal vez presente el niño mientras juega al aire libre en un día caluroso.

El tratamiento dental ha constituido en la preparación para prótesis parciales o totales, dependiendo el caso. Con esta medida se restablece la dimensión vertical, la función masticatoria y, además, se apoya el desarrollo psicológico del individuo al mejorar su apariencia. En la actualidad se ha introducido con éxito el uso de implantes dentales.

El odontólogo puede hacer un diagnóstico a una edad temprana, ya que con seguridad se le consultará por la falta de erupción normal de los dientes o por el tipo de dientes presentes. La etiología de la displasia ectodérmica hipohidrótica es genética, se han presentado evidencias en el sentido de que un gen de tipo recesivo ligado al cromosoma X ocasiona el trastorno.

² Fernández Batista de Amorim,R, Gordón Núñez, Oliveira de Sales. Displasia ectodérmica hereditaria. Relato de 3 casos en una familia y revisión de la literatura. Revista ADM.2002; 49(2):67-72 p.

4.2 Síndrome de Ellis-Ven-Creveld

Esta alteración se caracteriza por una displasia condroectodérmica, de las extremidades cortas, polidactilia posaxial de las manos y en ocasiones de los pies, hipoplasia de las uñas, enfermedades congénitas del corazón y alteraciones orales.³

Las manifestaciones bucodentales que se observan por lo común comprenden seudofusión de la porción media del labio superior a la zona gingival del maxilar causada por hipertrofia del frenillo medio superior, rebordes alveolares bajos, ausencia del surco vestibular, frenillos múltiples, dientes prematuros e hipodoncia. La fusión del labio superior al maxilar produce una alteración similar a una plastia del labio fisurado. Debido a la hipoplasia de los rebordes alveolares, el surco vestibular casi de hecho desaparece y, debido a la presencia de los frenillos múltiples, el reborde tiene un aspecto aserrado. Se pueden presentar prematuros o neonatales (si erupcionan dentro de los 30 días posteriores al nacimiento). Se estima que cerca de 25% de los niños con el síndrome presentan dientes prematuros. Este tipo de dientes se observa también en el síndrome de Hallerman-Streiff y en la paquioniquia congénita.

La hipodoncia por lo común es intensa y afecta los dientes anteriores y posteriores. Los dientes remanentes muestran alteraciones de la morfología de las coronas.

³ Beherman , R., Kliegman R, Jenson H. Tratado de pediatría. 17ª edición. Elsevier. España. 2004 p 2334.

El síndrome esta controlado por un gen autosómico recesivo. De aquí el riesgo de tener un hijo afectado en una pareja en que ambos padres llevan el gen en dosis simple será de 25%.⁴

4.3 Síndrome de Rieger

Este síndrome se hereda de manera autosómica dominante. Las manifestaciones clínicas incluyen ausencia congénita de dientes, desarrollo anormal de la cámara anterior del ojo y alto riesgo de glaucoma⁵, desarrollo anómalo de riñones, tubo digestivo y del ombligo

La hipodoncia se manifiesta de modo muy característico en el área premaxilar, afectando los dientes anterosuperiores. También se ha observado hipodoncia así como microdoncia en los dientes anteroinferiores. Otros dientes, en particular los premolares, pueden ser de tamaño reducido o encontrarse ausentes de manera congénita. El maxilar se describe como hipoplásico, pero por lo general las descripciones no se han acompañado de mediciones que confirmen la impresión clínica.⁶

4.4 Síndrome de Hallerman- Streiff

Es una oculomandibulodiscefalia relacionada con hipotricosis. Los individuos afectados son de baja estatura y bien proporcionados. La cabeza presenta una forma braquicéfala con abultamientos frontales o aprietales. Los ojos

⁴ Guízar Vazquéz Jesús. Genética clínica. Diagnóstico de enfermedades hereditarias. 3ª edición. Manual Moderno. México. 2002, p 485-497

⁵ Flores P, Labrada R, González L. Síndrome de Axenfeld-Rieger. Presentación de un caso. Rev Cubana Oftalmol 2000;13(1):16-19 p.

⁶ Behrman Op cit p1849

presentan una microftalmia característica y, a menudo, cataratas bilaterales. La nariz es prominente y aguzada. La mandíbula resulta hipoplásica de manera habitual y se ha observado la ausencia congénita de dientes permanentes con persistencia de dientes primarios.

Las características descritas le confieren al individuo una apariencia muy peculiar que, en algunos casos, se ha confundido con los síndromes de progeria, picnodisostosis, disostosis mandibulofacial y displasia cleidocraneal.

Se supone que el síndrome se debe a la acción de un gen autosómico dominante y que gran parte de los casos sería resultado de mutaciones frescas.⁷

4.5 Síndrome de Böök

Este síndrome se caracteriza por la ausencia congénita de premolares (P), hiperhidrosis (H) y canas prematuras (C). Esta trílogía ha motivado a que este síndrome se le designe también como el síndrome de PHC. Los pacientes, sin embargo, pueden manifestar además retención de los dientes primarios y distalización de los caninos temporales. La hipodoncia puede afectar desde uno a todos los premolares.

Este síndrome parece estar controlado por un gen autosómico dominante.⁸

⁷ Guízar Vazquez Jesús. Genética clínica. Diagnóstico de enfermedades hereditarias. Op cit p 491

⁸ Ib

4.6 Síndrome de Witkop

También se le conoce por el nombre de “displasia de los dientes y las uñas”; se caracteriza por displasia de las uñas que se observan planas o pequeñas, en especial las de los pies, e hipodoncia. Además de hipodoncia se puede observar microdoncia y dientes cónicos y malformados. Algunos autores también han observado una cara con frente amplia, labio inferior sobresaliente e hipoacusia. El pelo y las glándulas sudoríparas no estarían afectados, lo que lo diferencia de la displasia ectodérmica hipohidrótica. El modo de herencia compatible con el tipo autosómico dominante.^{9,10}

4.7 Síndrome de incontinencia del pigmento

Conocido como “síndrome de Bloch-Sulzberger”, se caracteriza por la alteración de la pigmentación de la piel, relacionada con una variedad de malformaciones de ojos, dientes, esqueleto y corazón.

La alteración de la piel se manifiesta durante el primer mes de vida como inflamación; luego, se registra vesiculación, atrofia y pigmentación irregular de color café, en forma de remolinos, que afectan sobre todo al tronco y las extremidades. El pelo puede presentar alopecia parcial. Los cambios observados en los ojos comprenden displasias retinales, cataratas, estrabismo y queratitis. Las alteraciones del sistema nervioso varían entre deficiencia mental, espasticidad y convulsiones.

⁹ Devadas, Ss., Varma, B., Mungara J, Joseph, T, Saraswathi, T,R. Wit kop tooh and nail síndrome a case report. Int J Paediatr Dent 2005;15(5); 364-369 p.

¹⁰ Hodges, S ,J and Harley K. E. Witkop tooht and nail síndrome: report of two cases in a family. Int J Paediatr Dent 1999;9(3):207-211 p.

Los cambios que se observan en la dentición de estos pacientes son una hipodoncia notable, que puede afectar la dentición permanente, alteración de la morfología de las coronas (en general son cónicas) y erupción dentaria retardada. El trastorno está controlado por un gen dominante ligado al cromosoma X.¹¹

4.8 Síndrome de Coffm-Lowry

Los pacientes presentan alteraciones faciales, digitales, orodentales, del tejido conjuntivo, así como retraso mental. Las características faciales han llevado a formular diagnósticos erróneos, tales como Síndrome de Down, cretinismo, hipercalcemia, mucopolisacaridosis, y acromegalia. Las alteraciones faciales tienden a desarrollar rasgos toscos de manera progresiva. Estos rasgos incluyen asimetría facial, hipertelorismo, arcos supraorbitales marcados, fisuras palpebrales antimongoloides, nariz ancha, corta y con narinas antevertidas. La boca de labios gruesos permanece abierta de manera continua, extendiéndose de modo notable el labio inferior hacia delante en una forma que evoca una mueca de puchero.

Los hallazgos intraorales abarcan excesiva salivación con protrusión de los dientes anterosuperiores.¹²

4.9 Síndrome orofaciodigital, tipo I

Se caracteriza por hipodoncia del ala de la nariz, pseudofisura mediana del labio superior, paladar fisurado bilateral y posterior a los caninos, frenillos

¹¹ Behrman Op cit p 2105

¹² Guízar Vazqu ez Jesús. Genética clínica. Diagnóstico de enfermedades hereditarias. Op cit 493

labiales múltiples e hiperplásicos, lengua fisurada o lobulada y dedos asimétricos.

La ausencia congénita de dientes se describe con una incidencia cinco veces mayor en la mandíbula que en el maxilar. Por lo común se observa hipodoncia de los incisivos laterales inferiores y se atribuye en parte a la presencia de frenillos múltiples e hiperplásicos que atraviesan el reborde alveolar. Se observo hipodoncia con mayor frecuencia entre los dientes temporales que entre los dientes permanentes.

El síndrome orofaciodigital (OFD) tipo I se puede confundir con el tipo II; sin embargo, tienen diferencias morfológicas y en el modo de transmisión hereditaria. La diferencia consiste de manera básica en que el OFD I se hereda de modo dominante ligado al cromosoma X y es letal en varones, en tanto que el síndrome OFD II (Mohr) es de naturaleza autosómica recesiva.¹³

4.10 Displasia otodental

Las manifestaciones de este síndrome se encuentran limitadas al oído y a los dientes.

Los individuos que manifiestan este síndrome presentan sordera-neural que difiere tanto en gravedad como en edad de aparición, hipodoncia de premolares, anormalidades en las coronas de los dientes posteriores (grandes, de forma bulbosa también conocido con el nombre de globodoncia, redondeada, con ausencia de cúspides y surcos oclusales), los caninos temporales pueden presentar asimismo las mismas características, pero los

¹³ Ib 394

permanentes son normales, los molares temporales presentan dos cámaras pulpares separadas, al examen radiográfico se observa asimismo hipodoncia. Es un síndrome autosómico dominante.¹⁴

4.11 Hipoplasia Dérmica Focal (Síndrome de Goltz-Gorlin)

Este trastorno mesoectodental también se reconoce como síndrome de Goltz-Gorlin. Desde el punto de vista clínico consiste en alteraciones de la piel que se manifiestan en forma de áreas lineares de hipoplasia con alteración del pigmento, áreas atróficas de piel, papilomas de labios, mucosa oral, o ambos. Además, los pacientes presentan sindactilia, en ocasiones graves, de los dedos de los pies y de las manos, y anomalías dentales.

Las anomalías dentales incluyen reducción del tamaño de los dientes, alteración de la morfología dentaria y, muy a menudo, ausencia congénita de dientes. Se sugiere que este síndrome se debe a un gen dominante ligado al cromosoma X.¹⁵

4.12 Proteinosis Lípida

Este síndrome, que parece ser una alteración del metabolismo glucoproteico, también se designa como síndrome de Urbach-Wiethe o hialinosis *cutis et mucosae*.

Se caracteriza de manera clínica por una infiltración nodular de la piel y de la mucosa oral, de color amarillento. Los pacientes tienen voz gruesa,

¹⁴ Ib 494-5

¹⁵ Behrman Op cit p 2165

ronca, característica que se presenta a veces desde el nacimiento. La lengua es grande, gruesa y, por lo general, las papilas de su dorso desaparecen y se nota dura a la palpación: los pacientes pueden ser incapaces de sacar la lengua.¹⁶

Se ha informado que los dientes pueden estar ausentes o hipoplásicos, además se indica la existencia de hipodoncia de los incisivos laterales superiores, caninos y segundos premolares, sean éstos superiores o inferiores. Se considera que este síndrome se debe a un gen autosómico recesivo.

4.13 Síndrome de Charlie M

Los pacientes con este síndrome fueron separados de entre los individuos diagnosticados con el síndrome de Moebius. Esta alteración se describe como una nueva entidad, caracterizada por hipertelorismo, parálisis de la porción inferior de la cara, agenesia de los dedos, paladar fisurado y ausencia congénita de los dientes.

Los incisivos inferiores pueden estar afectados con hipodoncia o malformaciones de las coronas en forma de clavija. Tanto la ectrodactilia como la hipodoncia diferencian este síndrome del síndrome de Moebius. Los casos observados son esporádicos.¹⁷

¹⁶ Ib p 2206

¹⁷ Guízar Vazquéz Jesús. Genética clínica. Diagnóstico de enfermedades hereditarias. Op cit p 495

4.14 Síndrome de Johanson-Blizzard

Éste se caracteriza por retraso somático y mental, presentando los pacientes una cara muy característica debido a la ausencia de las alas nasales, hipotiroidismo, malabsorción e hipodoncia. La hipodoncia es grave en la dentición permanente.¹⁸

4.15 Síndrome de Down

El síndrome de Down constituye un ejemplo clásico de la influencia del número de cromosomas y el fenotipo observado.

El cuadro clínico se caracteriza por retraso mental, hipotonía, baja estatura y fisonomía peculiar caracterizada por fisura palpebral oblicua de abajo hacia arriba, epicanto bilateral, nariz corta, orejas simples, hipoacusia, manos cortas y anchas y defectos orodentales.¹⁹

Entre estos últimos, se nota la ausencia congénita de dientes, retardo en la erupción, dientes displásicos, diastemas, bajo índice de caries, tendencia a presentar enfermedad periodontal y lengua fisurada con psuedomacroglosia.²⁰

¹⁸ Behrman Op cit p 1298, 1300.

¹⁹ Guízar Vazquéz Jesús. Genética clínica. Diagnóstico de enfermedades hereditarias. Op cit p 496

²⁰ Muller Op cit p 246-48

4.16 Displasia Frontometafiseal

Es un tipo de displasia craneotubular. La cara de estos pacientes se caracteriza por un marcado desarrollo del reborde orbital superior (que se hace evidente antes de la pubertad), puente nasal ancho, fisuras palpebrales hacia abajo, mentón prominente y agudo, pérdida auditiva y displasia esquelética generalizada. En varones, la cara presenta rasgos muy marcados, en cambio las mujeres presentan rasgos menos graves, lo cual complica el diagnóstico. Se evidencia además dorsiflexión de la muñeca y la extensión de los codos es limitada al igual que la movilidad de los dedos.

Se informa de ausencia de dientes permanentes, retención de dientes temporales, hipoplasia dental y la mayoría de los pacientes tienen maloclusión. La herencia parece ligada al cromosoma X.²¹

²¹ Guízar Vazqu ez Jesús. Genética clínica. Diagnóstico de enfermedades hereditarias. Op cit p 496

5. GENES RELACIONADOS CON AGENESIA DENTAL

5.1 Generalidades

La dentición de los mamíferos es un sistema segmentado, constituido por una serie de elementos homólogos, de estructura similar pero diferentes en forma y tamaño, es análoga a la columna vertebral, en la que una estructura modular se repite con modificaciones para constituir un sistema complejo.

El desarrollo de los órganos dentarios es el resultado de un proceso complejo, de las interacciones entre las células epiteliales y mesenquimáticas derivadas de la cresta neural subyacente. La regulación del establecimiento del patrón del diente desde los incisivos hasta los molares es generada por una expresión combinatoria de genes HOX expresados en el mesénquima.¹ Se distinguen tres etapas en la organogénesis: a) iniciación, en la cual un conjunto de células reciben e interpretan información posicional para iniciar la formación de un órgano en el lugar y momento correcto; b) la morfogénesis, durante la cual las células construyen el rudimento de un órgano, y c) la diferenciación, en la que las células forman las estructuras específicas de un órgano.

Estas interacciones de epitelio y mesénquima se han demostrado mediante experiencias de recombinación tisular y a partir de ellas se ha comprobado que el ectomesénquima posee las inducciones o mensajes primarios, para que un epitelio aún de origen no dental (por ejemplo, el de la piel) al ponerse en contacto con el ectomesénquima dentario, dé lugar a la formación de un primordio dental.²

¹ T.W. Sadler. Langman. Embriología médica. Con orientación clínica. 9ª edición. Edit. Médica Panamericana. Argentina. 2004, p 423.

² Gómez de Ferraris. Campos Muñoz. Histología y embriología Bucodental. 2ª edición. Edit. Médica Panamericana. España 2000, p 79

Con los estudios realizados en los últimos años sobre aspectos moleculares de la odontogénesis se puede afirmar que el desarrollo de la dentición está bajo un estricto control genético, se han identificado más de doscientos genes que participan en ella.³

. Los factores BMP-2, 4, y 6 (proteínas morfogenéticas óseas) intervienen desde el engrosamiento epitelial, estadio de brote y en la primera condensación del mesénquima. BMP 4 esta involucrado en toda la morfogénesis, BMP 6 puede estar principalmente involucrado en las interacciones entre epitelio y mesénquima, controlando la citodiferenciación, y BMP 2 y 6 intervienen en la función secretora de odontoblastos⁴. Estos factores regulan la expresión de los genes *Msx-1* y *Msx-2* que determinan el patrón microscópico del órgano dentario a través de la regulación de las distintas moléculas⁵.

Los factores TGB (factor transformador del crecimiento), FGF (factor de crecimiento fibroblástico) y EGF (factor de crecimiento epidérmico) intervienen en la configuración morfológica de los estadios de casquete y campana.

En resumen las proteínas codificadas por los genes participantes en la odontogénesis pueden actuar de muchas maneras, siendo algunas de las

³ Jernvall Jukka, Thesleff Irma. Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. Mechanisms of Development 2000; 92:19-29 p.

⁴ Heikinheimo K. Stage-specific Expresión of Decapentaplegic-Vg-related Genes 2,4, and 6(Bone Morphogenetic Proteins 2,4 and 6)During Human Tooth Morphogenesis. J Dent Res1994; 73(3):590-597 p.

⁵ Martyn. T Cobourne, B.D.S(HONS), F.D.S.R.C.S (ENG), M.Sc.(U.LOND), M.ORTH.R.C.S (ENG). The Genetic Control Of Early Odontogenesis. British Journal of Orthodontics1999;26(1); 21-28 p.

más importantes para el desarrollo los factores de transcripción (como *msx1* y 2), las moléculas de señalización, los receptores para éstas y las moléculas de la matriz extracelular. Las alteraciones en cualquiera de estas proteínas podrían producir, consecuentemente, alteraciones en la odontogénesis.

5.2 Agenesias dentarias no sindrómicas

Oligodoncia por ausencia de molares

Esta forma de oligodoncia autosómica dominante se caracteriza por la agenesia de los molares permanentes y puede incluir eventualmente a otras piezas como segundos premolares e incisivos centrales inferiores.

Se han identificado varias mutaciones en el gen PAX9, en 14q12-q13, en las personas afectadas por esta forma de oligodoncia. El fenotipo más grave descrito hasta el momento se debe a la delección heterocigota del locus de PAX9, este gen pertenece a una familia de factores de transcripción, los cuales son reguladores importantes de la organogénesis, pueden actuar como desencadenantes de la diferenciación celular, o como mantenedores de la pluripotencia de las poblaciones de células madre en desarrollo.⁶

En estudios realizados a ratones Pax9 se expresa ampliamente en el mesénquima derivado de la cresta neural, involucrado en el desarrollo de las estructuras craneofaciales, incluidas las piezas dentarias.

El desarrollo de los gérmenes dentarios se detiene en el estadio de brote, en el cual Pax9 es necesario para la expresión de Bmp4, Msx1 y Lef1

⁶ Kolenc Fusé F J. Agnesias dentarias: en busca de las alteraciones genéticas responsables de la falta de desarrollo. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2004;9:385-395 p.

por el mesénquima; por lo que su función sería fundamental para establecer la capacidad inductiva de dicho tejido.

Estos resultados parecen indicar que PAX9 posee una función dependiente de la concentración en humanos, y que, de alguna forma, es más importante en el desarrollo de las piezas dentarias más distales, principalmente aquellas derivadas de la proliferación de la lámina dental que da origen a los molares permanentes.

Hipodoncia con ausencia de segundos premolares y terceros molares

Los trabajos de Vastardis dieron frutos en 1996 con la identificación de la causa genética para este tipo de hipodoncia hereditaria no sindrómica de tipo autosómica dominante, en ella existe agenesia de segundos premolares y terceros molares.

Las mutaciones responsables se encontraron en el gen MSX1, en 4p16.1. La expresión de este gen se observa en el mesénquima odontogénico desde muy temprano. Los genes MSX codifican factores de transcripción que participan en las distintas etapas del desarrollo (diseño, morfogénesis e histogénesis) y funcionan como represores de la transcripción. Se expresan en células indiferenciadas multipotenciales que están proliferando o muriendo, confieren información posicional y regulan la señalización epitelio-mesénquima en el desarrollo craneofacial.

Se ha demostrado que MSX1 inhibe la diferenciación celular al mantener elevados los niveles de la ciclina D1 y la actividad de Cdk4,

necesarios para evitar la salida del ciclo celular y mantener a las células con capacidad de responder a los factores proliferativos.⁷

Deficiencia He- Zhao

La herencia es autosómica dominante. La dentición temporal es normal, el número de piezas permanentes ausentes es muy variable, los dientes afectados son principalmente terceros molares, segundos premolares e incisivos laterales superiores y puede alcanzar a toda la dentición. El gen responsable ha sido mapeado en el cromosoma 10q11.2, en el cual existen varios genes, los principales candidatos son: *Dkk1*, que codifica una proteína antagonista de la señalización por *Wnt*; y por un conjunto factores de transcripción de dedos de zinc (*zinc fingers*) KROX-26.⁸

5.3 Agencias dentarias sindrómicas

Displasia ectodérmica anhidrótica

Son un conjunto de aproximadamente 150 afecciones que incluyen alteraciones de al menos dos de las estructuras derivadas del ectodermo. La herencia está ligada al cromosoma X, por lo que afecta principalmente a los hombres, aunque las mujeres heterocigotas también presentan alteraciones. Las mutaciones puntuales, deleciones o traslocaciones que afectan al gen EDA-A1 Xq12.2, que codifica a una proteína llamada ectodisplasia, posteriormente se detectaron mutaciones en el gen EDAR (2q12.3), que

⁷ Kolenc Fusé Op cit p 390

⁸ Y. Goo, H. Kobayashi, and B. Ganss. The Human KROX-26/ZNF22 Gene is Expressed at Sites of Tooth Foormation and Maps to the Locus for Permanent Tooth Agenesis(He- Zhao Deficiency) J Dent Res 2003;82(12): 1002-1007 p.

codifica para el receptor de la ectodisplasina, éstas se han reportado en pacientes con la forma autosómica dominante y en algunos casos con herencia autosómica recesiva, finalmente se ha encontrado pacientes con herencia autosómica recesiva, mutaciones en el gen de la proteína EDARADD (1q42), que actúa como moduladora intracitoplasmática del receptor EDAR. Estas proteínas son estructuralmente similares a otros componentes de la vía del factor de necrosis tumoral (TNF), y se expresan principalmente en la piel fetal, así como en el mesénquima subyacente. Se ha establecido que participan en la vía de señalización del factor de transcripción nuclear kapa b (NF- κ B) como eje central, que dirige la transcripción de genes necesarios para la formación de las estructuras epidérmicas.⁹

Síndrome Witkop

Se ha identificado una mutación con pérdida de sentido en el homeobox (que es una familia de genes conocidos como *homeóticos* determinan la identidad de los diferentes segmentos corporales)¹⁰ de MSX1 (4p16.1) como responsable de este desorden.¹¹

Síndrome de Rieger tipo I

La herencia es autosómica dominante. Las mutaciones responsables de esta malformación se encontraron en el gen PITX2 (=RIEGI), en 4q25-q26, que codifica a un factor de transcripción. La expresión de PITX2 es uno de los

⁹ Aranibar Op cit p22

¹⁰ Muller Op cit p 83

¹¹ Devadas, Ss Op cit p 366

primeros marcadores del desarrollo dentario durante la iniciación, previo a cualquier manifestación morfológica. Se observa en el epitelio oral en las áreas odontogénicas, en el mesénquima periocular y en la zona umbilical.¹²

¹² Kolenc Fusé Op cit p 394

CONCLUSIONES

Los medios de comunicación llaman la atención constantemente sobre los problemas de la genética humana (p. ej., el diagnóstico prenatal de las malformaciones congénitas, la compatibilidad de los tejidos en el trasplante de órganos, la identificación y localización de los genes, etc). En este contexto, el odontólogo tiene la oportunidad y la obligación de participar como clínico y como docente en el ámbito de los rasgos hereditarios relacionados con los dientes y la cavidad oral.

El odontólogo tendrá la capacidad de actuar como consejero genético, siempre y cuando conozca los principios básicos de la genética humana. Así, las variantes hereditarias mendelianas, la interacción de los genes en las familias y en las poblaciones humanas y las anomalías cromosómicas (con todas sus consecuencias para el recién nacido) son solo algunos de los temas para el odontólogo en su calidad de consejero genético.

Dentro de las anomalías dentales en cavidad oral están las de número y dentro de estas se encuentra la agenesia dental en la cual hace falta uno o más órganos dentales, debido a un disturbio en el sitio normal de su iniciación durante la formación de la lámina dental. La evidencia clínica de ausencia dental puede representar una anomalía única o constituir parte integrante de las manifestaciones orales de un síndrome congénito, y es aquí donde comienza nuestra labor, pues como profesionales tenemos la responsabilidad de conocer la mayoría de los síndromes que dentro de sus características más comunes tienen la falta de órganos dentales, así, es importante saber que aunque algunos síndromes tienen sus *facies* similares, en otros casos por la poca penetrancia del gen los rasgos de la enfermedad pueden pasar imperceptibles, en este contexto, el odontólogo puede ser uno de los primeros en darse cuenta de la existencia de una anomalía, pues generalmente es uno de los primeros especialistas a los que se consulta durante la niñez y adolescencia.

Es importante que el Cirujano Dentista tenga la capacidad de dar interconsultas, en este caso con el genetista, porque si bien es sabido que la mayor parte de las hipodoncias se puede manifestar como una característica aislada, también lo puede ser de un síndrome difícil de diagnosticar, y es solo con estudios genéticos que se puede dar un diagnóstico certero

Debido al avance tecnológico a nivel molecular se han descubierto en los últimos años más de doscientos genes que participan en el desarrollo de la dentición, así como el papel de algunas proteínas codificadoras para estos genes, si bien el avance es importante es poca la difusión de dichos estudios, así como todavía falta mucho por investigar y conocer para poder atacar a nivel genético las enfermedades que afectan la cavidad oral.

BIBLIOGRAFÍA

Araníbar L., Lay-Son G., Sanz P., Castillo S. Displasia Ectodérmica hipohidrótica, caso clínico y revisión de la literatura. Revista Chilena de pediatría. 2005;76(2): 21-32 p.

Barbería.L.E, B.B.,D.DS.,M.S. Odontología pediátrica. 3ª edición. Interamericana. Mc Graw-Hill. 2001, 432p.

Behrman, R., Kliegman R, Jenson H. Tratado de pediatría. 17ª edición. Elsevier. España. 2004, 3249 p.

Correa B.,García- Robes Geres. Agnesia dentaria: Estudio familiar
www.bvs.sld.cu/revistas/ord/vol11_1_96/ord05196.htm

Devadas, Ss., Varma, B., Mungara J, Joseph, T, Saraswathi, T,R. Wit kop tooh and nail síndrome a case report. Int J Paediatr Dent 2005;15(5):364-369 p.

Fernández Batista de Amorim,R, Gordón Núñez, Oliveira de Sales. Displasia ectodérmica hereditaria. Relato de 3 casos en una familia y revisión de la literatura. Revista ADM 2002;49(2):67-72 p.

Flores P, Labrada R, González L. Síndrome de Axenfeld-Rieger. Presentación de un caso. Rev Cubana Oftalmol. 2000 13(1): 16-19 p.

Gómez de Ferraris, Campos Muñoz. Histología y embriología bucodental. 2ª edición. Edit Médica Panamericana. España. 2001, 467 p.

González Ramos. Texto de genética clínica. Salvat, Mexicana de ediciones SA de CV. México.1985, 173 p.

Guízar Vazquéz J. Atlas. Diagnóstico de síndromes genéticos. Manual Moderno. México, D.F. 2000, 306 p.

_____. Genética clínica. Diagnóstico de enfermedades hereditarias. 3ª edición. Manual Moderno. México. 2002, 720 p.

Heikinheimo K. Stage-specific Expresión of Decapentaplegic-Vg-related Genes 2,4, and 6(Bone Morphogenetic Proteins 2,4 2nd 6)During Human Tooth Morphogenesis. J Dent Res 1994;73(3):590-597 p.

Hodges, S ,J and Harley K. E. Witkop tooht and nail síndrome: report of two cases in a family. Int J Paediatr Dent 1999;9(3):207-211 p.

Jernvall Jukka, Thesleff Irma. Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. Mechanisms of Development 2000;92:19-29 p.

Jorde L, Carey J, Bamshad M, White R. Genética médica. 2ª edición. Edit. Harcourt. España.2000. 372 p.

Kolenc Fusé F J. Agencias dentarias: en busca de las alteraciones genéticas responsables de la falta de desarrollo. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2004;9:385-395 p. <http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=51698-44472004000500003=arttex1&Hng=es>

Lisker Rubén, Armendares Salvador. Introducción a la genética humana. 2ª edición. Manual Moderno. México. 2004, 265 p.

Martyn. T Cobourne, B.D.S(HONS), F.D.S.R.C.S (ENG), M.Sc.(U.LOND), M.ORTH.R.C.S (ENG). The Genetic Control Of Early Odontogenesis. British Journal of Orthodontics 1999;26(1):21-28 p.

Max Salas A. Síndromes pediátricos. Fisiopatología y terapéutica. 4ª edición. Interamericana. Mc-Graw-Hill. 1992, 233 p.

Mc Donald R, Avery, DR. Odontología pediátrica y del adolescente. 6ª edición. Editorial Harcourt Brace. Madrid. 865 p.

Muller, R., Young I. Genética médica. 10ª edición. MARBÁN. Madrid España. 2001, 369 p.

Pinkham J.R.,B.S.,D.DS., M.S. Odontología pediátrica. 3ª edición. Interamericana. Mc-Graw-Hill. México. 2004, 735 p.

T.W. Sadler. Langman. Embriología médica. Con orientación clínica. 9ª edición. Edit. Médica Panamericana. Argentina.2004, 422-423 p.

Y. Goo, H. Kobayashi, and B. Ganss. The Human KROX-26/ZNF22 Gene is Expressed at Sites of Tooth Formation and Maps to the Locus for Permanent Tooth Agenesis(He- Zhao Deficiency). J Dent Res 2003;82(12):1002-1007 p.