

Amelogénesis Imperfecta. Probabilidad Genética de Expresión en Futuras Generaciones de Familias Costarricenses

Amelogenesis Imperfecta. The Likelihood of Genetic Transmission to the Next Generation in Costa Rican Families

Gina Murillo Knudsen DDS, MSc¹; Sandra Silva de la Fuente MQC, M. Sc²;
Mariana Mata Martínez DDS¹; María José Esquivel Hidalgo DDS¹

1. Facultad de Odontología, Universidad de Costa Rica, Costa Rica.

2. Centro de Investigación en Biología Celular y Molecular, Universidad de Costa Rica, Costa Rica.

Autor de correspondencia: Dra. Gina Murillo Knudsen - twingina24@hotmail.com

Recibido: 22-VI-2015

Aceptado: 8-VII-2015

RESUMEN

La amelogénesis imperfecta (AI) es una anomalía estructural del esmalte de los dientes, la cual puede transmitirse a través de diferentes patrones de herencia, ya sea por un patrón autosómico, dominante o recesivo, o uno sexual, específicamente ligado al cromosoma X. También puede originarse a partir de una mutación genética espontánea, conocida como mutación de novo. Un total de siete familias costarricenses, con miembros afectados y no afectados por amelogénesis imperfecta (AI), se analizaron con el objetivo de determinar la probabilidad expresiva de esta condición del esmalte dental en futuras generaciones. Las familias que participaron en el estudio las refirió el posgrado de Odontopediatría de la Universidad de Costa Rica, así como de la práctica privada. Se completaron, debidamente, los consentimientos informados, aprobados por el Comité Ético Científico de la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica. Se construyeron genogramas o pedigríes familiares, utilizando el programa Cyrillic. La información se recopiló con los expedientes clínicos de la Facultad de Odontología de la Universidad de Costa Rica y por medio de una entrevista a las familias. El análisis de probabilidad de herencia se realizó de acuerdo con las leyes Mendelianas, ordenando la información en cuadros de Punnett. Los resultados conducen a entender mejor el origen de esta condición del esmalte dental y a explicar la heredabilidad en otras generaciones de una misma familia. La identificación de las mutaciones genéticas se obtiene a través del análisis del ADN de células de mucosa oral o de sangre, lo cual se está desarrollando en la segunda etapa de este estudio.

PALABRAS CLAVES

Amelogénesis imperfecta, probabilidad de herencia, cuadros de Punnett, familias costarricenses.

ABSTRACT

Amelogenesis Imperfecta describes a group of structural anomalies of dental enamel whose inheritance pattern may be dominant or recessive autosomal, or sex-linked pattern to X chromosome. It also can be linked to spontaneous genetic mutation called as *novo* mutation. Members of seven Costa Rican families, affected and not affected by Amelogenesis Imperfecta, were studied with the objective of determining the probability of future generations manifesting the condition in dental enamel. Subjects were referred by students and faculty members, of the postgraduate program in pediatric dentistry of dental school. Private practitioners also referred some patients. The study protocol was approved by the research ethics committee of the office of research of the University of Costa Rica, and each participant provided written informed consent. Family pedigrees and genetic information was entered into computer software using the Cyrillic program. Data was extracted from clinical records of the University of Costa Rica dental school, and direct family histories were obtained from the subjects. Data was organized in Punnett Squares, and analysis performed according to Mendelian Laws. Analysis of the pathological manifestation of Amelogenesis Imperfecta according to recessive, dominant or indeterminate patterns enabled a more precise determination of the likelihood of heritability in future generations. The results lead to a better understanding of the origin of this enamel condition and explain better its heritability to next generations of the same families. In order to confirm the precise genetic mutation(s) it is essential to collect and analyze DNA from saliva or blood of each subject. This is an additional line of research, not included within the scope of this text.

KEYWORDS

Amelogenesis imperfecta, likelihood of heritability, Punnett squares, Costa Rican families.

INTRODUCCIÓN

GENERALIDADES

La amelogénesis imperfecta (AI) es una anomalía estructural del esmalte dental, la cual se debe a una función anormal de los ameloblastos o a una alteración en el depósito estructural y la calcificación de la matriz del esmalte, causando una alteración en el grado de mineralización de las piezas dentales (Calero y Soto, 2005; Barbería, 2002).

Se establece como una entidad genética, que puede transmitirse a través de diferentes formas de herencia: a partir de un patrón autosómico, dominante o recesivo, o por medio de un patrón ligado al cromosoma X. También puede originarse por medio de una mutación genética espontánea o mutación de *novo* (Calero y Soto, 2005; Crawford, Aldred y Bloch-Zupan, 2007).

La prevalencia de todas las formas de AI varía en los diferentes grupos estudiados, el rango es de 1:4 000 en Suecia a 1:15 000 en los Estados Unidos (Bloch-Zupan, Sedano y Scully, 2012).

El diagnóstico excluye factores ambientales, se enfoca en el patrón de herencia, el reconocimiento del fenotipo y la relación con el tiempo de formación dental, con el objetivo de descartar posibles alteraciones cronológicas del desarrollo (Crawford et al., 2007).

La AI se ha clasificado según las manifestaciones clínicas y la etapa de desarrollo normal del diente. Si la alteración histológica se produce, durante la formación de la matriz del esmalte, el resultado será una hipoplasia; si se presenta durante la etapa de aposición (calcificación y mineralización), se producirá una

hipocalcificación; y si ocurre durante la segunda fase de la etapa de aposición (maduración), resulta una hipomineralización (Bloch-Zupan et al., 2012).

- Lesiones de tipo hipoplásico: se caracterizan por presentar una cantidad insuficiente de esmalte dental, como consecuencia de la inhibición de ameloblastos o ausencia del epitelio del órgano del esmalte, lo cual evita la histodiferenciación del ameloblasto. En general, el esmalte puede ser liso o presentar ranuras y fosas, o ser fino a nivel local o generalizado. La dureza y transparencia se conservan. El color varía de blanco opaco a amarillo-café. La corona es de forma cuadrada con ausencia de contacto interproximal. Radiográficamente, el esmalte se observa delgado en dientes no erupcionados (Barbería, 2002; Berrocal, Rosa y Zúñiga, 2011).

- Lesiones hipomineralizadas: se subdividen en hipocalcificadas e hipomaduras. Las primeras se originan en la fase de calcificación de la matriz orgánica, por lo cual el esmalte dental tendrá un grosor normal, pero al calcificarse será frágil y se desprenderá fácilmente. Las segundas, ocurren durante el proceso de maduración del esmalte, en la fase final de la amelogenesis, lo cual resulta en un esmalte de grosor normal, pero el contenido mineral y la radiodensidad estarán disminuidos. En ambos casos, las piezas dentales se quiebran o desgastan fácilmente y son propensas a la descomposición poseruptiva. El color puede variar entre un blanco opaco a un amarillo-café más profundo y pueden pigmentarse por factores extrínsecos. Con el tiempo las coronas presentan forma y volumen anormal. Radiográficamente, existe falta de contraste en la radiodensidad entre el esmalte y la dentina, el grosor del esmalte es normal en dientes no erupcionados (Barbería, 2002; Berrocal et al., 2011).

Clínicamente, la AI se clasifica en dos grandes grupos: lesiones hipoplásicas y lesiones hipomineralizadas. El primer grupo se caracteriza

por la presencia de piezas con zonas sin esmalte dental, producto de la ausencia del epitelio interno en el órgano del esmalte, por lo cual en la fase de histodiferenciación no se formarán los ameloblastos (Barbería, 2002; Berrocal et al., 2011). Las piezas dentales con lesiones hipomineralizadas presentan anatomía en apariencia normal, pero con una pobre mineralización del esmalte.

ETIOLOGÍA

La formación del esmalte es controlada rigurosamente por los ameloblastos, a través de la expresión de un gran número de genes codificados por una serie de proteínas de la matriz orgánica tales como: Enamelina (ENAM; 4q21, OMIM *606585), Amelogenina (AMELX; Xp22.3-p22.1, OMIM *300391), Ameloblastina (AMBN; 4q21, OMIM *601259), Tuftelina (TUFT1; 1q21, OMIM *600087), Amelotina (AMELOTIN 4q13) y Fosfosialodentinoproteína (DSPP; 4q21.3, OMIM *125485). También es controlada por la actividad de enzimas como la calicreína 4 (KLK4; 19q13.3–q13.4, OMIM *603767) y la Metaloproteínasa de Matriz 20 (MMP20; 11q22.3–q23, OMIM *604629), (Bloch-Zupan et al., 2012; Crawford et al., 2007).

Cada una de estas proteínas es codificada por un gen específico independiente. Por lo tanto, si ocurre alguna modificación o mutación en uno de estos genes, la función de los ameloblastos se verá afectada directamente, lo cual da como resultado un defecto en el esmalte (Bloch-Zupan et al., 2012; Crawford et al., 2007).

Los diferentes patrones de herencia corresponden a distintos sitios genómicos. Existen estudios que demuestran que las mutaciones en el gen amelogenina (AMELX), localizado en el locus Xp22.3-p22.1, está asociado con la forma ligada al cromosoma X, el cual causa AI de tipo hipoplásico. Asimismo, otro gen en el brazo largo del cromosoma X (Xq22-q28), también está involucrado en la formación del esmalte dental, y este se ha

identificado como el responsable en el desarrollo de la AI de tipo hipoplásico e hipomaduro.

El gen enamelina (ENAM) está implicado en la patogénesis de la AI, tanto en la forma dominante como recesiva y se ha mapeado un locus en el cromosoma 4q11-q21. Por el contrario, el locus 4q13.3 ha sido identificado en asociación con la herencia autosómica recesiva (Crawford et al., 2007; Reddy, Nisha y Marich, 2010).

En el cuadro 1, se resumen algunos de los genes identificados en la patogénesis de la AI, así como sus respectivos loci. Es importante destacar que las diferentes presentaciones clínicas no son exclusivas de un patrón de herencia específico. Clínicamente, no siempre es fácil identificar los

diferentes tipos de AI, en algunas ocasiones es necesario realizar un diagnóstico con otros tipos de lesiones esporádicas del esmalte dental.

Por lo tanto, el análisis genético molecular es la única vía para obtener un diagnóstico definitivo. En 1988, Backman y Holmgren realizaron un estudio epidemiológico de 51 familias suecas para identificar la segregación de AI. El estudio mostró que aproximadamente el 6 % de los casos estaban ligados al cromosoma X, el 63 % se debían a un patrón autosómico dominante y el 12 % a las formas autosómicas recesivas de AI. El 19 % de los casos de AI fueron casos esporádicos donde no existían antecedentes familiares que permitieran establecer un patrón de herencia.

Tabla 1. Genes identificados según cada patrón de herencia

<i>Herencia</i>	<i>Gen</i>	<i>Locus</i>	<i>Clínica</i>	<i>Prevalencia</i>
AD	FAM83H	8q24,3	Hipocalificado	1:15 000
	DLX3	17q21.3-q22	Hipoplásico Hipomaduración	1:15 000
AD	ENAM	4q21	Hipoplásico	1:15 000
AR	(Enamelina) 4q13.3			
AR	KLK4 (Calicreina)	19q13.2	Hipomaduración	1:15 000
	MMP20 (Enamelisina)	11q22.3-q23		
	WDR72 (beta proper)	15q21.3		
Ligado al X	AMELX (amelogenina)	Xp22.3-p22.1	Hipoplásico Hipomaduro	Varía entre 1:14 000- 1:700
	Cromosoma X	(Xq22-q28)	Hipoplásico	1:15 000

Fuente: Bloch-Zupan et al. (2012)

HERENCIA MENDELIANA

La genética mendeliana estudia cómo se transmiten los genes de padres a hijos y como esto determina la distribución del genotipo y fenotipo entre individuos de una misma familia. El estudio de la herencia de los rasgos constituye la transmisión genética (Hartl y Ruvolo, 2012a).

A partir de la década de 1860, el monje agustino Gregorio Mendel comienza a documentar, cuantitativamente, los principios de la herencia genética. Observó que al realizar un cruce entre dos razas puras (homocigotos dominantes y recesivos), para un determinado rasgo, todos los individuos de la primera generación F1 presentaban el mismo fenotipo de uno de los progenitores.

Inicialmente, se pensaba que se perdía el factor hereditario de uno de los parenterales: Primera Ley de Mendel o Principio de la Uniformidad de la primera generación filial F1, dicta que todos los individuos muestran el rasgo dominante (Hartl y Ruvolo, 2012b).

Posteriormente, al aparear la generación F1, Mendel encontró que $\frac{3}{4}$ de la descendencia mantenían el carácter heredado en el primer cruce y en un $\frac{1}{4}$ de los individuos reaparecía el carácter enmascarado: Segunda Ley de Mendel o Principio de la segregación. Las dos variantes de un rasgo se separan durante la formación de los gametos. Cada una con la misma probabilidad de dirigirse a cualquiera de los nuevos gametos formados. (Hartl y Ruvolo, 2012b).

La tercera Ley de Mendel establece la segregación independiente: los alelos o variantes de un rasgo se segregan independientemente de los alelos de otro rasgo, durante la formación de los gametos. Es decir, los alelos de un rasgo no arrastran consigo los alelos de otro, excepto cuando los genes están ligados (esto no es de interés para este artículo).

Las investigaciones de Mendel permanecieron en la oscuridad durante mucho tiempo y no fue hasta principios del siglo XX que fueron reconocidas simultáneamente por tres científicos, que realizaron investigaciones similares: Hugo De Vries en Holanda, Erich von Tschermak en Austria y Kart Correns en Alemania.

Más tarde, en 1902, Theodor Boveri y Walter Sutton desarrollan, independientemente, la teoría cromosómica de la herencia, la cual propone que los genes se encuentran en los cromosomas. Esta teoría permaneció en controversia por varios años hasta que Thomas Hunt Morgan (1915), consigue su

aceptación en la comunidad científica, respaldado por sus estudios en *Drosophila melanogaster*, los cuales, además, dieron a conocer una nueva forma de herencia, la ligada al sexo.

A partir de entonces, queda demostrado que los progenitores transmiten a su progenie factores hereditarios separados, los cuales, hoy denominados genes, mantienen su individualidad a través de las generaciones. La aplicación de las tres leyes de Mendel permite predecir las características y las proporciones que presentará la descendencia de progenitores de composición genética conocida.

La reproducción sexual ocurre a través de la fusión de dos gametos, óvulo y espermatozoide. Cada uno contiene 23 cromosomas: 22 autosómicos y uno sexual (X o Y). El cigoto formado hereda un set de 23 cromosomas con los genes respectivos, de cada progenitor, para sumar un total de 46 cromosomas en humanos.

Todos los óvulos de una mujer, portan un cromosoma X, pero en términos generales, la mitad de los espermatozoides de un hombre porta un cromosoma X y la otra mitad un cromosoma Y, por lo que la definición del sexo del cigoto la determinan los hombres.

Cuando ambos progenitores portan un alelo idéntico de un gen, el individuo es conocido como homocigoto; un individuo heterocigoto indica la presencia de dos formas diferentes de un alelo de un gen particular (Murgatroyd, 2010).

Basados en un patrón de herencia mendeliana, se describe que aproximadamente el 65 % de los trastornos monogénicos humanos tienen carácter autosómico dominante, 25 % son autosómicos recesivos y 5 % se encuentran ligados al cromosoma X (idem).

PATRONES DE HERENCIA

Las enfermedades de herencia mendeliana simple se heredan siguiendo dos patrones claramente definidos:

1. Herencia autosómica dominante

En las enfermedades autosómicas de herencia dominante es suficiente tener una copia del gen mutado para sufrir la enfermedad. Se observan individuos afectados en todas las generaciones y hombres y mujeres por igual, lo que implica que la herencia no está ligada al sexo.

El alelo mutado es dominante sobre el normal, por lo que no es suficiente uno sano para compensar el efecto de la mutación del otro alelo.

2. Herencia autosómica recesiva

Cuando una enfermedad se hereda de manera autosómica recesiva, la mutación del gen que la produce se debe encontrar en un cromosoma autosómico y no en el X o Y, por esta razón, hombres y mujeres tienen la misma probabilidad de ser afectados. Es obligatoria la herencia de un gen mutado por parte de cada uno de los padres para que la enfermedad se manifieste. Si los padres son sanos, necesariamente deben ser portadores, es decir son heterocigotos: portan un gen sano y uno mutado. En ellos, el gen sano es capaz de suplir la deficiencia del mutado, por lo que los hace lucir fenotípicamente sanos. La probabilidad de que dos portadores de una enfermedad recesiva tengan un hijo afectado es de un 25 %. La mayoría de los afectados son de padres sanos y, usualmente, ellos están relacionados familiarmente.

HERENCIA LIGADA AL CROMOSOMA X

Los cromosomas sexuales X y Y, en la especie humana y en el resto de los mamíferos, son extremadamente disímiles en cuanto a su

tamaño, organización y cantidad de genes. Dichos cromosomas definen el sexo: XX, hembras y XY, machos.

Comúnmente, cuando se habla de herencia ligada al sexo, se refiere, principalmente, a aquellas enfermedades cuyos genes se encuentran localizados en el cromosoma X, pues existen muy pocas condiciones ligadas al cromosoma Y.

Generalmente, son alelos recesivos que se encuentran en el cromosoma X, cuyos efectos no se manifiestan en las mujeres, pues la presencia de un gen sano en el otro cromosoma X, compensa la deficiencia del mutado. Sin embargo, en los hombres, al ser portadores de un único cromosoma X, si heredan de su madre un X mutado, serán individuos afectados.

En este patrón hereditario, es preciso considerar el sexo de la descendencia para establecer la probabilidad de recurrencia de los rasgos ligados al cromosoma X (Castillo, Uranga y Zafra, 2012).

MUTACIÓN GENÉTICA ESPONTÁNEA

Una mutación genética espontánea es aquella que se produce por una causa desconocida; una mutación de novo es la primera mutación determinada en una familia. Se observa frecuentemente en entidades clínicas de padres sanos y en ausencia de antecedentes familiares.

El término mutación refiere a cualquier cambio heredable en la secuencia de nucleótidos del ADN que se produce en un gen o en una región reguladora del mismo, es el proceso que genera una modificación en el material genético. Podría deberse a un cambio simple, tal como una sustitución en un par de bases en la doble cadena o a un cambio más complejo en la secuencia de nucleótidos, como la inserción o la delección de fragmentos de ADN más grandes (Hartl y Ruvolo, 2012b).

Una mutación ocurre en cualquier momento y en cualquier célula y los efectos fenotípicos pueden ser inadvertidos o causar cambios en procesos vitales que lleven a la muerte de una célula o un organismo.

Si la mutación se da en la línea germinal o en los gametos: óvulos o espermatozoides, será transmitida a la descendencia. El resto de las mutaciones son somáticas y no se transmiten generacionalmente.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente es un estudio descriptivo. La unidad de estudio correspondió a siete familias costarricenses, cuyos miembros son diagnosticados con lesiones de amelogénesis imperfecta en sus piezas dentales.

Las familias participantes las refirió la Clínica y el Posgrado de Odontopediatría de la Facultad de Odontología de la Universidad de Costa Rica, así como de la práctica privada odontológica, desde el 2007 hasta el 2013.

La recopilación de la información se realizó por medio del análisis de los expedientes clínicos y a través de una entrevista a cada una de las familias diagnosticadas.

Las personas participantes firmaron un consentimiento informado, aprobado por el Comité Ético Científico de la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica (Número de aprobación 440-B2-334).

Los criterios de inclusión comprenden: sujetos diagnosticados previamente con amelogénesis imperfecta que contaron con fotografías o que se tomaron en el momento de la investigación.

Para cada familia se construyó un Genograma o pedigrí familiar, utilizando el software Cyrillic.

Posteriormente, se realizó un análisis de probabilidad Mendeliana para determinar la expresión de la enfermedad en futuras generaciones. Se ordenó la información siguiendo los criterios de los cuadros de Punnett.

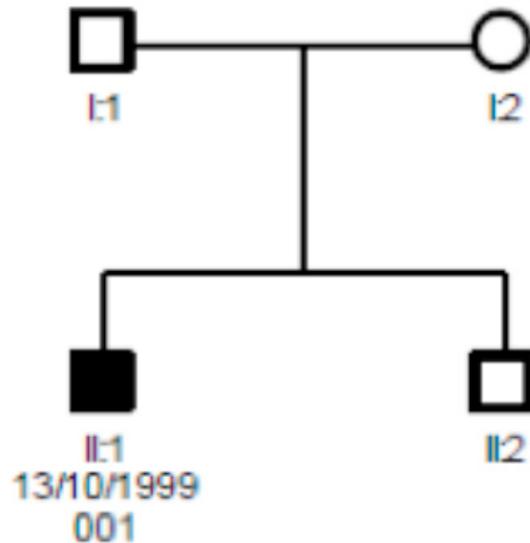


Figura 1. Familia 001

Fuente: Esquivel, M.J., Mata, M., Murillo, G. y Silva, S. (2014).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

DATOS DEL NÚCLEO FAMILIAR 001

La familia 001 está conformada por cuatro miembros.

Al realizar el examen clínico, se observa que ninguno de los padres presenta lesiones compatibles con AI y solo uno de sus hijos expresa fenotípicamente la enfermedad. Asimismo, no se conocen antecedentes de AI en otro miembro de la familia extendida de ambos progenitores.

Con base en esta información, se sugieren tres posibles formas de expresión de la AI en esta familia:

1. Herencia autosómica recesiva

Para obtener el porcentaje de probabilidad de que un hijo se encuentre afectado por AI, se realiza el Cuadro de Punnett 1. Al asignar el genotipo heterocigoto a ambos padres (Aa), se obtiene que existe un 25 % de probabilidad, en cada embarazo, de que un hijo se encuentre afectado por AI, cuando exprese un genotipo homocigoto recesivo (aa). En el Cuadro 2, se muestran los porcentajes obtenidos según el genotipo, así como el fenotipo que expresará cada individuo.

Por cada uno de los embarazos que se presenten en la familia 001, existe el mismo riesgo o porcentaje de probabilidad de que su descendiente nazca afectado por AI. La relación 3:1 significa que tres de los cuatro posibles hijos serán sanos y solo uno enfermo. Es decir, por cada niño que nace existe un 25 % de probabilidad de que presente AI.

		♀	
	F1	A	a
♂	A	AA	Aa
	a	Aa	aa

Figura 2. Cuadro de Punnett 1. Probabilidad de herencia recesiva para familia 001.

Fuente: Esquivel, M.J., Mata, M., Murillo, G. y Silva, S. (2014).

Tabla 2. Proporciones de la progenie afectada en la familia 001

Porcentaje	Genotipo		Porcentaje	Fenotipo
25 %	AA (Homocigoto Dominante)	Sano		
50 %	Aa (Heterocigoto)	Portador	75 %	Normal (sin AI)
25 %	aa (Homocigoto Recesivo)	Afectado	25 %	AI

Fuente: Esquivel, M.J., Mata, M., Murillo, G. y Silva, S. (2014).

2. Herencia ligada al cromosoma X

En esta familia la herencia ligada al cromosoma X es posible, únicamente, si la madre es portadora del gen mutado y su transmisión se dio solamente a uno de los hijos.

3. Mutación genética espontánea

En esta familia la afección se puede deber a una mutación de novo, debido a que los padres presentan un fenotipo normal y no se conocen miembros afectados en generaciones anteriores. Asimismo, se excluye el patrón autosómico dominante, ya que este tipo de herencia se caracteriza por la expresión de la enfermedad en generaciones sucesivas y, en este caso, ambos hijos deberían ser afectados.

DATOS DEL NÚCLEO FAMILIAR 003

La familia 003, está conformado por ocho miembros. Solamente participaron del estudio los de las dos últimas generaciones.

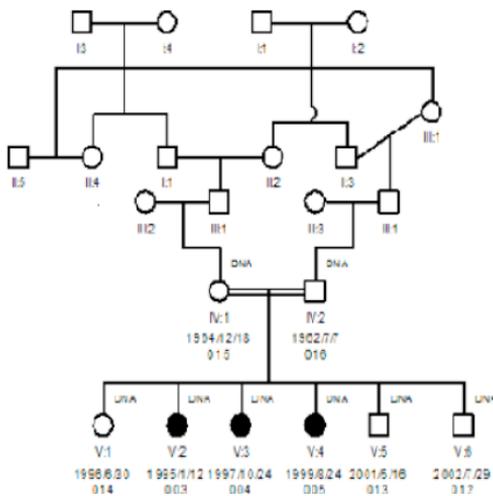


Figura 3. Familia 003

Fuente: Esquivel, M.J., Mata, M., Murillo, G. y Silva, S. (2014).

Ninguno de los progenitores (IV:1-IV:2) expresan fenotípicamente la enfermedad. De sus seis hijos, tres de las hijas se encuentran afectadas por AI.

Según la información brindada por la madre (IV:1), existe relación de consanguinidad en los progenitores, ya que estos son primos segundos (se representa en el genograma por medio de una doble línea). Además, se describe que existe otra relación de consanguinidad entre la II y III generación de la misma familia. No existe referencia verbal sobre antecedentes de AI en generaciones anteriores.

A partir de esta información, es posible sugerir la herencia de la AI en esta familia, por medio de un patrón autosómico recesivo.

En condiciones recesivas es típico observar un genograma familiar como este, donde la enfermedad se expresa solo en una o dos generaciones sucesivas, con una clara relación de consanguinidad en la familia.

En esta familia la expresión recesiva es posible, solo si ambos progenitores son portadores del gen mutado.

En el Cuadro de Punnett 2, se asigna el genotipo heterocigoto a ambos progenitores.

Al realizar el cruce se obtiene una relación 3:1, lo cual significa que el 75 % de los individuos de la progenie serán sanos y un 25 % afectados cuando presenten un genotipo homocigoto recesivo (aa). En el Cuadro 3, se muestran los porcentajes obtenidos según el genotipo, así como el fenotipo que expresará cada individuo.

Se excluye la herencia dominante porque ninguno de los progenitores expresa fenotípicamente la enfermedad; asimismo, no se conocen antecedentes en generaciones anteriores. Por otro lado, la mutación de novo no se considera una opción, debido a que, estadísticamente, es poco probable que se presenten tres mutaciones en una misma generación familiar.

		♀		
		F1	A	a
♂	A	AA	Aa	
	a	Aa		aa

Figura 4. Cuadro de Punnett 2. Probabilidad de herencia recesiva para la familia 003

Fuente: Esquivel, M.J., Mata, M., Murillo, G. y Silva, S. (2014).

Tabla 3. Proporciones de la progenie afectada en la familia 003

Porcentaje	Genotipo	Porcentaje	Fenotipo
25 %	AA (Homocigoto Dominante)	Sano	75 %
50 %	Aa (Heterocigoto)	Portador	Normal (sin AI)
25 %	aa (Homocigoto Recesivo)	Afectado	25 % AI

Fuente: Esquivel, M.J., Mata, M., Murillo, G. y Silva, S. (2014).

La herencia ligada al cromosoma X también se excluye porque solamente las mujeres están afectadas.

DATOS DEL NÚCLEO FAMILIAR 004

La familia 004 está constituida por cuatro miembros, los padres y dos hijos (una mujer y un hombre), dentro de los cuales solo el hijo menor se encuentra afectado por AI. No se refieren antecedentes de AI en generaciones anteriores, por parte de ambos progenitores.

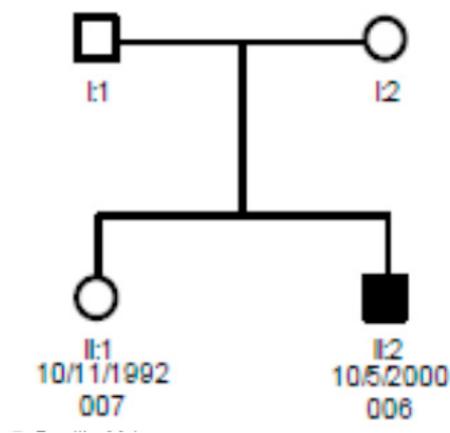


Figura 5. Familia 004

Fuente: Esquivel, M.J., Mata, M., Murillo, G. y Silva, S. (2014).

Según la información obtenida en esta familia, se sugiere la herencia de AI por medio de tres posibilidades:

1. Expresión recesiva

Si se expresa de esta manera, se podría obtener la probabilidad de presentar AI a través del Cuadro de Punnett 3. Este patrón de herencia se presentará solamente cuando ambos progenitores sean portadores. En el Cuadro 4, se muestran los porcentajes obtenidos según el genotipo, así como el fenotipo que expresará cada individuo.

2. Herencia ligada al cromosoma X

Se sugiere este patrón, debido a que el hijo afectado es varón. En este caso, la enfermedad

se expresará solo cuando los afectados sean los hombres y cuando hereden de la madre un cromosoma X mutado.

A Punnett square for Family 004. The male parent (♂) has genotype Aa and the female parent (♀) has genotype Aa. The possible genotypes for the offspring are AA, Aa, Aa, and aa.

		♀	
	F1	A	a
♂	A	AA	Aa
	a	Aa	aa

Figura 6. Cuadro de Punnett 2. Probabilidad de herencia recesiva para la familia 004

Fuente: Esquivel, M.J., Mata, M., Murillo, G. y Silva, S. (2014).

3. Mutación genética espontánea

Puesto que no existen antecedentes familiares de afección en ninguna de las familias extendidas de los progenitores, la mutación que produce la enfermedad en el individuo afectado debe ser nueva en la familia.

Tabla 4. Proporciones de la progenie afectada en la familia 004

Porcentaje	Genotipo	Porcentaje	Fenotipo
25 %	AA (Homocigoto Dominante)	Sano	75 %
50 %	Aa (Heterocigoto)	Portador	Normal (sin AI)
25 %	aa (Homocigoto Recesivo)	Afectado	25 % AI

Fuente: Esquivel, M.J., Mata, M., Murillo, G. y Silva, S. (2014).

DATOS DEL NÚCLEO FAMILIAR 005

La familia 005 está conformada por cinco miembros. El padre se identifica como el progenitor afectado, aunque se encontraba completamente rehabilitado a nivel oral, en el momento del estudio. Dos de los hijos también expresan fenotípicamente la enfermedad (hombre y mujer). No se conocen antecedentes familiares con AI.

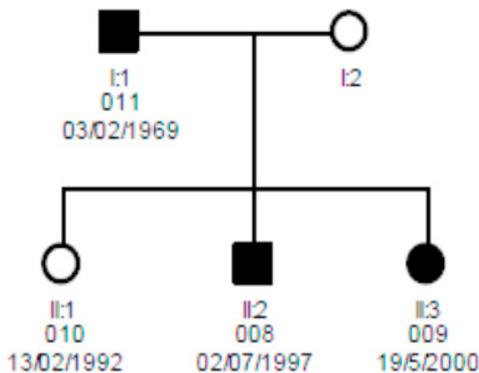


Figura 7. Familia 005

Fuente: Esquivel, M.J., Mata, M., Murillo, G. y Silva, S. (2014).

Se sugiere la herencia de la AI en esta familia por medio de dos posibilidades, ya sea de manera dominante o recesiva.

Al realizar el Cuadro de Punnett 4, se asigna el genotipo heterocigoto al padre afectado (Aa) y homocigoto recesivo a la madre (aa) para determinar la probabilidad de herencia de manera dominante.

Se obtuvo una relación de 1:1, lo cual indica que existe un 50 % de probabilidad de que los hijos estén afectados y un 50 % de que sean hijos sanos.

En este caso, también se analizaron cruces con diferentes posibilidades para el genotipo (por ejemplo AA/aa o AA/Aa), pero el resultado fue de un 100 % de probabilidad de que los hijos estuvieran afectados, lo cual no se da en esta familia. En los Cuadros 5, 6, 7, se muestran los porcentajes obtenidos según el genotipo, así como el fenotipo que expresará cada individuo.

Por otro lado, al sugerir la herencia de manera recesiva, se asignó el genotipo homocigoto recesivo al padre (aa) y heterocigoto a la madre (Aa), lo cual resulta de igual manera en una relación de 1:1.

Como se mencionó, los trastornos recesivos se presentan únicamente cuando se heredan dos copias del gen mutado. Por lo tanto, este patrón de herencia será posible solo si la madre es portadora del alelo recesivo (Aa).

Se excluye la herencia ligada al X, debido a que existen hijos afectados de ambos sexos. Los varones heredan los genes ligados al cromosoma X únicamente por vía materna y el afectado, en este caso, es el padre.

		♀	
	F1	a	a
♂	A	Aa	Aa
	a	aa	aa

Figura 8. Cuadro de Punnett 2. Probabilidad de herencia recesiva para la familia 005

Fuente: Esquivel, M.J., Mata, M., Murillo, G. y Silva, S. (2014).

Tabla 5. Proporciones de la progenie afectada para cuadro de Punnett 4 en la familia 005

Porcentaje	Genotipo	Porcentaje	Fenotipo
50 %	Aa (Heterocigoto)	Afectado	50 % AI
50 %	aa (Homocigoto Recesivo)	Sano	50 % Normal (sin AI)

Fuente: Esquivel, M.J., Mata, M., Murillo, G. y Silva, S. (2014).

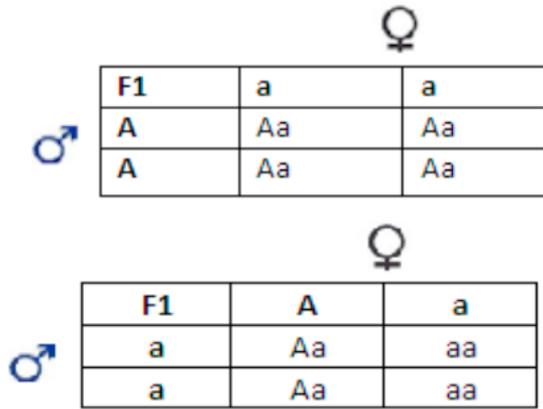


Figura 9. Cuadro de Punnett 5. Probabilidad de herencia dominante y cuadro de Punnett 6. Probabilidad de herencia recesiva para la familia 005

Fuente: Esquivel, M.J., Mata, M., Murillo, G. y Silva, S. (2014).

Tabla 6. Proporciones de la progenie afectada para cuadro de Punnett 5 en la familia 005

Porcentaje	Genotipo	Porcentaje	Fenotipo
100 %	Aa (Heterocigoto)	Afectado 50 %	AI

Fuente: Esquivel, M.J., Mata, M., Murillo, G. y Silva, S. (2014).

Tabla 7. Proporciones de la progenie afectada para cuadro de Punnett 6 en la familia 005

Porcentaje	Genotipo	Porcentaje	Fenotipo
50 %	Aa (Heterocigoto)	Portador 50 %	Normal (sin AI)
50 %	aa (Homocigoto Recesivo)	Afectado 50 %	AI

Fuente: Esquivel, M.J., Mata, M., Murillo, G. y Silva, S. (2014).

DATOS DEL NÚCLEO FAMILIAR 007

La familia 007 está conformada por diez miembros. Se observa que en cada una de las generaciones uno de los hijos se encuentra

afectado y solamente los varones expresan fenotípicamente la enfermedad. En esta familia la AI se presenta en tres generaciones sucesivas.

Se desconoce si el padre de la primera generación estaba afectado por AI. Asimismo, la madre en la segunda generación (II:3) refiere que su familia no presentaba lesiones en las piezas dentales que puedan sugerir AI.

Se sugiere la herencia de la AI en esta familia a través de un patrón autosómico dominante, asignando el genotipo heterocigoto al padre (Aa) y homocigoto recesivo (aa) a la madre, como se observa en el Cuadro de Punnett 7.

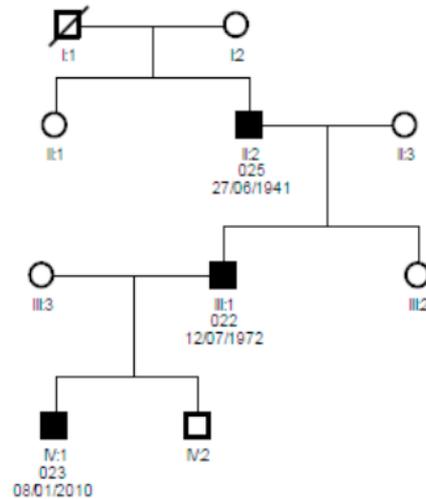


Figura 10. Familia 007

Fuente: Esquivel, M.J., Mata, M., Murillo, G. y Silva, S. (2014).

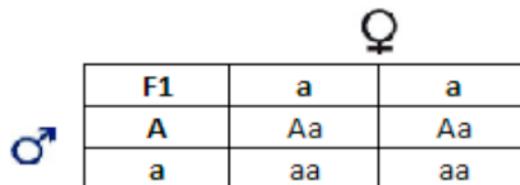


Figura 11. Cuadro de Punnett 7. Probabilidad de herencia dominante de la familia 007

Fuente: Esquivel, M.J., Mata, M., Murillo, G. y Silva, S. (2014).

Tabla 8. Proporciones de la progenie afectada en la familia 007

Porcentaje	Genotipo	Fenotipo	Porcentaje	Fenotipo
50 %	Aa (Heterocigoto)	Afectado	50 %	AI
50 %	aa (Homocigoto Recesivo)	Sano	50 %	Normal (sin AI)

Fuente: Esquivel, M.J., Mata, M., Murillo, G. y Silva, S. (2014).

Al realizar el cruce, se obtiene una relación de 1:1, lo cual señala que existe un 50 % de probabilidad de que los hijos se encuentren afectados por AI.

De la misma manera que en la familia 005, se analizaron cruces con diferentes posibilidades para el genotipo, pero el resultado fue de un 100 % de probabilidad de que los hijos estuvieran afectados, lo cual no se aprecia en esta familia. En el Cuadro 8, se resumen las posibilidades del genotipo, así como el fenotipo obtenido.

En la herencia ligada al cromosoma X la mayoría de los individuos afectados son varones, como se observa en esta familia, sin embargo, los padres transmiten a sus hijos solamente el cromosoma Y, por lo que no recibirían de su padre el gen afectado. Por esta razón, se excluye la herencia ligada al cromosoma X.

Se excluye la mutación genética espontánea, ya que es poco probable que se presente una mutación en cada una de las generaciones.

DATOS DEL NÚCLEO FAMILIAR 009

La familia 009 conformada por seis miembros. Los padres no manifiestan fenotípicamente la enfermedad y solamente un

hijo del segundo matrimonio está afectado por AI. La hija menor presenta dentición temporal sana.

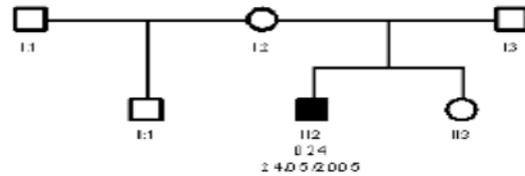


Figura 12. Familia 009

Fuente: Esquivel, M.J., Mata, M., Murillo, G. y Silva, S. (2014).

Se sugiere la presencia de AI en esta familia por medio de dos posibilidades:

1. Expresión recesiva

Al realizar el Cuadro de Punnett 8, se asignó el genotipo heterocigoto a ambos padres (Aa), obteniendo que existe un 25 % de probabilidad de que el hijo se encuentre afectado por AI cuando exprese un genotipo homocigoto recesivo (aa). En el cuadro 9, se muestran los porcentajes obtenidos según el genotipo, así como el fenotipo que expresará cada individuo.

2. Mutación genética espontánea

Se sugiere la mutación de novo, porque no es posible demostrar una línea de herencia mediante el análisis de la historia familiar.

		♀	
	F1	A	a
♂	A	AA	Aa
	a	Aa	aa

Figura 13. Cuadro de Punnett 8. Probabilidad de herencia recesiva en la familia 009

Fuente: Esquivel, M.J., Mata, M., Murillo, G. y Silva, S. (2014).

Tabla 9. Proporciones de la progenie afectada en la familia 009

Porcentaje	Genotipo	Porcentaje	Fenotipo
25 %	AA (Homocigoto Dominante)	75 %	Sano Normal (sin AI)
50 %	Aa (Heterocigoto)		Portador
25 %	aa (Homocigoto recesivo)	2 %	Afectado AI

Fuente: Esquivel, M.J., Mata, M., Murillo, G. y Silva, S. (2014).

DATOS DEL NÚCLEO FAMILIAR 011

La familia 011 está conformada por ocho miembros. Ninguno de los padres se encuentra afectado por AI (I:1 y II:1).

En esta familia se presenta una relación de consanguinidad [incesto] (I:1). Únicamente el hijo (II:4) que nació de esta relación expresa fenotípicamente la enfermedad. Las hermanas no presentan lesiones compatibles (III:1 y III:2).

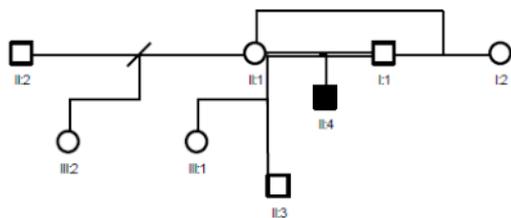


Figura 14. Familia 011

Fuente: Esquivel, M.J., Mata, M., Murillo, G. y Silva, S. (2014).

Con base en esta información, se sugieren dos posibles formas de expresión de la AI en esta familia.

1. Expresión recesiva

Al realizar el Cuadro de Punnett 9, se asignó el genotipo heterocigoto a ambos padres

(Aa), obteniendo un 25 % de probabilidad de que el hijo se encuentre afectado por AI cuando exprese un genotipo homocigoto recesivo (aa). En el Cuadro10, se muestran los porcentajes obtenidos según el genotipo, así como el fenotipo que expresará cada individuo.

2. Mutación genética espontánea

No se describen antecedentes familiares de AI en la historia clínica y familiar, por lo que una mutación nueva podría explicar la afectación en este sujeto.

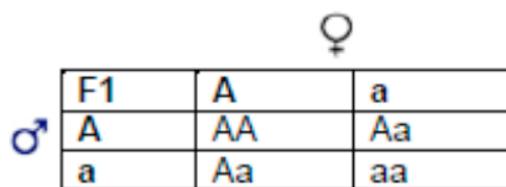


Figura 15. Cuadro de Punnett 9. Probabilidad de herencia recesiva en la familia 011

Fuente: Esquivel, M.J., Mata, M., Murillo, G. y Silva, S. (2014).

Tabla 10. Proporciones de la progenie afectada en la familia 011

Porcentaje	Genotipo	Porcentaje	Fenotipo
25 %	AA (Homocigoto Dominante)	75 %	Sano Normal (sin AI)
50 %	Aa (Heterocigoto)		Portador
25 %	aa (Homocigoto recesivo)	25 %	Afectado AI

Fuente: Esquivel, M.J., Mata, M., Murillo, G. y Silva, S. (2014).

CONCLUSIONES

Los principios de las leyes de Mendel permiten predecir la expresión de la amelogénesis imperfecta, en miembros de futuras generaciones de una misma familia. Sin embargo, esto es difícil de conseguir cuando las familias son pequeñas y los afectados son pocos.

Los cuadros de Punnett son una forma gráfica de explicar la segregación de la amelogenesis imperfecta, basada en los datos de las familias y leyes mendelianas. La exactitud y veracidad de los antecedentes familiares son esenciales para organizar los datos y predecir un patrón de herencia.

En conjunto, los cuadros de Punnett, con su debida interpretación por parte de un profesional de la salud, pueden sugerir la forma de transmisión de la enfermedad en las familias de los afectados.

Un posterior análisis genético molecular es la única forma de describir de manera definitiva el origen de la AI con base en el análisis directo del ADN.

Las familias involucradas tendrán una primera aproximación del origen de su condición de AI, sin embargo, esta será concluyente cuando se reciban los resultados genético-moleculares.

La aplicación de esta estrategia es válida para otras enfermedades genéticas con manifestaciones bucodentomaxilares y la intención de esta publicación es llamar la atención de los odontólogos, con el fin de despertar el interés de indagar, de manera más profunda, el historial familiar de un paciente que sufre de alguna condición oral heredable.

REFERENCIAS

- Acevedo, MA. (2010). Campo de la Genética. Bases Bioquímicas. Genética clínica, Apuntes. 1 (2), 41-42.
- Albets, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. y Watson, J.D. (1996). Biología molecular. Barcelona: Editorial Omega.
- Alberts, B. (1994). Molecular Biology of the cell. (3.^a ed.). New York: Garland Publishing.
- Bäckman B, Holmgren G. (1988). Amelogenesis imperfecta: A genetic study. Hum Hered, 38, 189-206.
- Barbería, L. E. (2002). Odontopediatría. Barcelona: Masson.
- Bartlett, J. & Stirling, D. (2003). A Short History of the Polymerase Chain Reaction. Methods in Molecular Biology, 226, 3-6. doi: 10.1385/1-59259-384-4:3
- Barron, M., McDonnell, S.T., MacKie, I. & Dixon, M.J. (2008). Hereditary dentine disorders: dentinogenesis imperfect and dentine dysplasia. Orphanet Journal of rare diseases, 3, 31. doi:10.1186/1750-1172-3-31
- Berrocal, C. Rosa, N. Zúñiga, R. (2011). Amelogenesis Imperfecta: Identificación de esta hipomineralización y diagnóstico diferencial con otras lesiones del esmalte dental. (Tesis de Licenciatura), San José, Costa Rica, Universidad de Costa Rica.
- Blanc, M. (1984). Gregor Mendel: la leyenda del genio desconocido. Valencia, España: Mundo Científico.
- Bloch-Zupan, A., Sedano, H. & Scully, C. (2012). Dento/Oro/Craniofacial Anomalies and Genetics. USA: Elsevier.
- Calero, J.A. y Soto, L. (2005). Amelogenesis imperfecta. Informe de tres casos en una familia en Cali, Colombia. Colomb Med., 36(3), 47-50.
- Castillo, V., Uranga, R. y Zafra, G. (2012). Genética clínica. México: El Manual Moderno.
- Crawford, P., Aldred, M. & Bloch-Zupan, A. (2007). Amelogenesis imperfect. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2, 17. doi:10.1186/1750-1172-2-17.
- Darendeliler- Kaba, A. & Marecheux, SC. (1992). Hereditary dentinogenesis imperfecta: a treatment program using an overdenture. ASDC J Dent Child, 59, 273- 276.
- Gómez, M.E. y Campos, A. (2009). Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental. (3.a ed.). Madrid: Medica Panamericana.
- Griffiths, A.J., Gelbart, W.M., Miller, J.H. y Lewontin, R.C. (2000). Genética moderna. México: McGraw-Hill Interamericana.

- Hartl, D.L. & Ruvulo, M. (2012a). Chromosomes and Sex-chromosome Inheritance. En Hartl, D. & Ruvulo, M. (Eds.), *Analysis of genes and genomes*. (8.^a ed.). (pp. 116-153). Burlington: Jones & Bartlett Learning.
- Hartl, D.L. & Ruvulo, M. (2012b). Transmission Genetics: The Principle of Segregation. En Hartl, D. & Ruvulo, M. (Eds.), *Analysis of genes and genomes*. (8.^a ed.). (pp. 79-115). Burlington: Jones & Bartlett Learning.
- Iglesias, P., Manzanares, MC. y Valdivia, I., Zambrano, R.E., Solórzano, E., Tallón, V. y Valdivia, P. (2007). Anomalías dentarias: prevalencia en relación con patologías sistémicas en una población infantil de Mérida, Venezuela. *Revodontol de los Andes*, 2(2), 37-50.
- Kärrman, C., Bäckman, B., Holmgren, G. & Forsman, K. (1996). Genetic heterogeneity of autosomal dominant amelogenesis imperfecta demonstrated by its exclusion from the AIH2 region on human chromosome 4Q. *Archs Oral Biol.*, 41(8-9), 893-900.
- Kim, JW. y Slimmer, JP. (2007). Hereditary dentin defects. *J Dent Res*, 86, 392-399.
- Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N. y Aster J.C. (2005). *Patología estructural y funcional*. (8.^a ed.). España: Elsevier.
- Lodish, H., Berk, A., Matsudaira, P., Kaiser, C., Krieger, M., Scott, M., Zipursky, L. & Darnell, J. (1999). *Molecular Cell Biology*. (4.^a ed.). New York: W. H. Freeman.
- Mathews, C.K., van Holde, K.E. & Ahern, K.G. (2002). *Bioquímica*. (3.^a ed.). México: Pearson.
- Martínez, M. y Sáenz, R. (2003). *Principios de Genética Mendeliana*. (2.^a ed.). México: Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Textos de la Facultad de Biología.
- Murgatroyd, C. (2010). *Genetics - Research and Issues: Power of the Gene: the Origin and Impact of Genetic Disorders*. NY, USA: Nova Science Publishers.
- Mullis, K. (1990). The unusual origin of the polymerase chain reaction. *Scientific American*, 262(4), 56-61; 64-5.
- Noonan J.P., Coop, G., Kudaravalli, S., Smith, D., Krause, J., Alessi, J., ... Rubin, M. (2006). Sequencing and Analysis of Neanderthal Genomic DNA. *Nature Medicine*, 314(5802), pp. 1113-1118. doi: 10.1126/science.1131412.
- Reddy, S., Nisha, A. & Harich, B. (2010) Hypoplastic amelogenesis imperfecta with multiple impacted teeth – report of two cases. *J clin Exp Dent*, 2(4), e207-11.
- Robbins, S.L, Contran, R.S. y Kumar, V. (2004). *Patología humana*. (7.^a ed.). Madrid: Elsevier.
- Romeo, CM. (1995). *Genética humana: fundamentos para el estudio de los efectos sociales de las investigaciones sobre el genoma humano*. Bilbao, España: Universidad de Deusto.
- Sapir, S. & Shapira, J. (2001). Dentinogenesis imperfect: an early treatment strategy. *Pediatric Dent*, 23, 232-237.
- Sambrook, J., & Russel, D.W. (2001). *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. (3.^a ed.). New York: Cold Spring Harbor.
- Solari, AJ. (2004). *Genética Humana: Fundamentos y aplicaciones en medicina*. (3.a ed.). Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Stansfield, WD. (1984). *Teoría y problemas de genética*. (2.^a ed.). México: McGraw-Hill.
- Teijon, L.C. (2001). *Bioquímica metabólica*. Madrid: Tebar Flores.
- Watson, J.D., Baker, T.A., Bell, S.P., Gann, A., Levine, M. & Losick, R. (2004). *Molecular Biology of the Gene*. (5.^a ed.). New York: Benjamin Cummings.