

Caracterización fenotípica del Síndrome de Raine.

Phenotypic characterization of Raine Syndrome

Kevin Díaz-Rojas¹, Víctor Simancas-Escorcía²

RESUMEN

Recibido para publicación:

Febrero 17 de 2019

Aceptado para publicación:

Octubre 20 de 2019

Publicado en:

Diciembre 30 de 2019

Como citar este artículo:

Díaz-Rojas K, Simancas-Escorcía V. Caracterización fenotípica del Síndrome de Raine. *Ciencia y Salud Virtual*. 11, 2 (2019), 131-142. DOI: [10.22519/21455333.1267](https://doi.org/10.22519/21455333.1267)

Introducción: el Síndrome de Raine (RNS, MIM 259775) es un trastorno genético autosómico recesivo perteneciente a las enfermedades raras causado por mutaciones del gen FAM20C. **Objetivos:** describir las características clínicas y fisiopatológicas del RNS de acuerdo a la evidencia científica actual. **Método:** para la recolección del material se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos Medline (Pubmed), EBSCO-Host and Scopus (Science direct) empleando los términos: Raine syndrome, Family with sequence similarity 20 member C (FAM20C), phenotype, Amelogenesis imperfecta hasta enero del 2019. **Resultados:** se constató la existencia de dos tipos de RNS: RNS letal y RNS no letal. Aunque en el primero, los individuos fallecen horas después del nacimiento

contrario a los pacientes RNS no letal. Los pacientes RNS se caracterizan clínicamente por presentar anomalías craneofaciales, osteosclerosis, exoftalmia, paladar estrecho, orejas en baja posición, prognatismo marcado, deformidades de la cara media y nariz, hiperplasia gingival y amelogénesis imperfecta. Se sugiere a los profesionales de la salud realizar un cuidadoso y detallado diagnóstico a causa de la variabilidad de características clínicas, además de tener en cuenta que la valoración y evaluación realizada con un equipo multidisciplinario aumenta las probabilidades de precisión de las mismas.

Palabras claves: *enfermedades raras, anomalías craneofaciales, amelogénesis imperfecta, proteínas quinasas. (DECS)*

¹ Facultad de Odontología, Universidad de Cartagena, Colombia. Investigador Grupo de Investigación en Materiales Dentales, Facultad de Odontología, Universidad de Cartagena (MADEFOUC).

Correo: kdiazr2@unicartagena.edu.co

² Odontólogo. Magister en Biología Celular, Fisiología y Patología. Investigador Grupo Interdisciplinario de Investigaciones y Tratamientos Odontológicos, Facultad de Odontología, Universidad de Cartagena (GITOUC).

Correo: vsimancasescorcia@hotmail.com



ABSTRACT

Introduction: Raine Syndrome (RNS, MIM 259775) is an autosomal recessive genetic disorder belong to rare diseases caused by mutations of the FAM20C gene. **Objective:** to describe the clinical and physiopathological characteristics of the RNS according to the current scientific evidence. **Method:** the material was obtained after an electronic search was carried out in the databases Medline (Pubmed), EBSCO-Host and Scopus (Science direct). **Results:** the existence of two types of RNS was found: lethal RNS and non-lethal RNS. Although in the first, individuals die hours after birth, contrary to non-lethal RNS patients. RNS patients are characterized clinically by presenting craniofacial anomalies, osteosclerosis, exophthalmia, a narrow palate, ears in a low position, marked prognathism, deformities of the middle and nose, gingival hyperplasia and amelogenesis imperfecta. Health professionals are recommended to make a careful detailed diagnosis due to the variability of the clinical characteristics, in addition, bear in mind when assessment and evaluation, a multidisciplinary team increase the probabilities of success.

Keywords: *rare diseases, craniofacial abnormalities, amelogenesis imperfecta, protein kinases.* (MeSH).

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades raras, minoritarias o huérfanas (ER) son alteraciones del estado fisiológico que afecta a un número reducido de personas en comparación a otras enfermedades prevalentes de la población. Al día de hoy, han sido documentas alrededor de 8000 ER, una cifra que va en aumento y que plantea enormes retos para el paciente, la familia, los profesionales de la salud e investigadores [1,2]. En Colombia, el Ministerio de Salud y Protección social ha reportado aproximadamente 1920 ER. Por ello, la sensibilización, vigilancia, inversión de recursos humanos multidisciplinario y económicos son necesarios [3].

La prevalencia de las ER puede ser variable entre los países. Se ha estimado que 25 millones de personas en Estados Unidos y entre 27 a 36 millones de personas en la Unión Europea, padecen alguna ER [4]. Más del 50% de las ER corresponden a enfermedades de origen genético. Sin embargo, se estima que el resto de ER son enfermedades autoinmunes, enfermedades causadas por agentes tóxicos ambientales y malformaciones congénitas. La mayoría de ER son padecimientos graves, crónicos y en ocasiones debilitantes. Algunas de ellas son identificadas desde el nacimiento o durante la infancia, como es el caso de la osteogénesis imperfecta, las condrodisplasias entre otras. Sin embargo, más de la mitad de ER suelen aparecer en la edad adulta [5].



En la mayoría de ER existe una deficiencia de conocimientos médicos y científicos, careciendo consecuentemente de tratamiento curativo. Por ello, los aportes producto de un trabajo multidisciplinario podría permitir un progreso en el conocimiento de la historia natural de la enfermedad y la mejora sustancial del servicio y atención óptima de salud de los pacientes afectados. A pesar de ello, las ER no dejan de suscitar interrogantes debido a su nivel de gravedad, mortalidad y alto grado de complejidad. Dentro de estos padecimientos encontramos el Síndrome de Raine (RNS, Orpha1832; MIM 259775), un trastorno genético autosómico recesivo causado por mutaciones del gen FAM20C (Familia con similitud de secuencia 20, miembro C) (OMIM * 611061) [6,7].

El RNS se caracteriza por una osteosclerosis generalizada incluyendo una calcificación cerebral que provoca la muerte en neonatos, aunque estudios reportan pacientes con fenotipos clínicos variables que pueden llegar a sobrevivir, principalmente en la etapa adulta [8,9]. De hecho, los pacientes con mutaciones del gen FAM20C que sobreviven presentan diversas anomalías, entre ellas la hipofosfatemia, calcificaciones ectópicas y defectos en la formación del esmalte dental conocido como amelogénesis imperfecta [10]. FAM20C junto a FAM20A y FAM20B son tres miembros pertenecientes a la familia de genes con similitud de secuencia 20 (FAM20) que codifican para tres proteínas cuyo tamaño varía entre 400 a 670 aminoácidos y cuyos dominios C-terminales son extremadamente conservados por alrededor de 350 aminoácidos [7].

En la actualidad se ha reportado que la proteína FAM20C es una caseína quinasa que fosforila gran parte del fosfoproteoma secretado con dominio SER-x-Glu /p-Ser, incluyendo los miembros secretores de fosfoproteínas de unión al calcio (SCPP), lo que le atribuye un rol esencial en la biomineralización de huesos y dientes. Sin embargo, FAM20C también participa en la fosforilación de un amplio repertorio de sustratos, interviniendo así en funciones como la homeostasis de lípidos, migración y adhesión celular, cicatrización, entre otros [11,12]. El desempeño de FAM20C en múltiples funciones indica su importancia biológica en el desarrollo fisiológico del organismo. En consecuencia, la mutación del gen FAM20C afectaría muchas funciones esenciales en diversos órganos que ameritan ser descritos.

Ante la necesidad de mejorar el conocimiento, comprensión e identificación de las características clínicas del Síndrome de Raine, el objetivo de la presente revisión bibliográfica es describir las características clínicas y fisiopatológicas del RNS de acuerdo a la evidencia científica actual.

MÉTODOS

Fue realizada una revisión bibliográfica narrativa mediante la aplicación de un protocolo y métodos que pretendió dar garantías a la idoneidad en la identificación, almacenamiento y análisis de la búsqueda electrónica. Para iniciar, fue establecido un interrogante central, los procedimientos de la búsqueda bibliográfica, los criterios de inclusión y exclusión, y la manera de proceder al análisis y síntesis de la información recolectada.

Nuestro interrogante central fue: ¿cuáles son las características clínicas y fisiopatológicas del Síndrome de Raine? Para ello, se procedió a una búsqueda electrónica de literatura en las bases de datos Medline (Pubmed), EBSCO-Host y Scopus (Science direct), utilizando como palabras claves: Raine syndrome, Family with sequence similarity 20 member C (FAM20C), phenotype, Amelogenesis imperfecta. Durante la estrategia de búsqueda se utilizaron conectores booleanos asociados a las palabras clave utilizadas.

Para refinar la búsqueda se tuvieron en cuenta los artículos publicados hasta enero de 2019, escritos en inglés, accesibles en textos completos y en formato PDF. Siendo excluidos los editoriales, conferencias, noticias, comentarios, periódicos, tesis y artículos donde se omitía información relevante respecto a la identificación de los signos y síntomas clínicos del RNS. La selección de los artículos se llevó a cabo por medio de la lectura de los resúmenes y guías establecidas para la revisiones bibliográficas reconocidas en los trabajos de Hutton et al., [13] y Moher [14].

Los artículos elegibles fueron incluidos en Zotero, programa de gestión de referencias, donde también fueron organizados y eliminados aquellas referencias bibliográficas duplicadas. Una vez finalizada nuestra búsqueda, se llevó a cabo un tamizaje de los artículos encontrados de acuerdo al objetivo de la investigación y criterios de inclusión, seguidos de la selección, lectura, análisis y discusión de los mismos.

RESULTADOS

Los resultados de la búsqueda electrónica de literatura arrojaron un total de 93 artículos primarios, luego de haber excluido todos los artículos duplicados y aquellos que no cumplieron con los criterios de inclusión. Finalmente, 9 artículos fueron tenidos en cuenta en la descripción y caracterización clínica halladas en los pacientes RNS (Tabla 1).

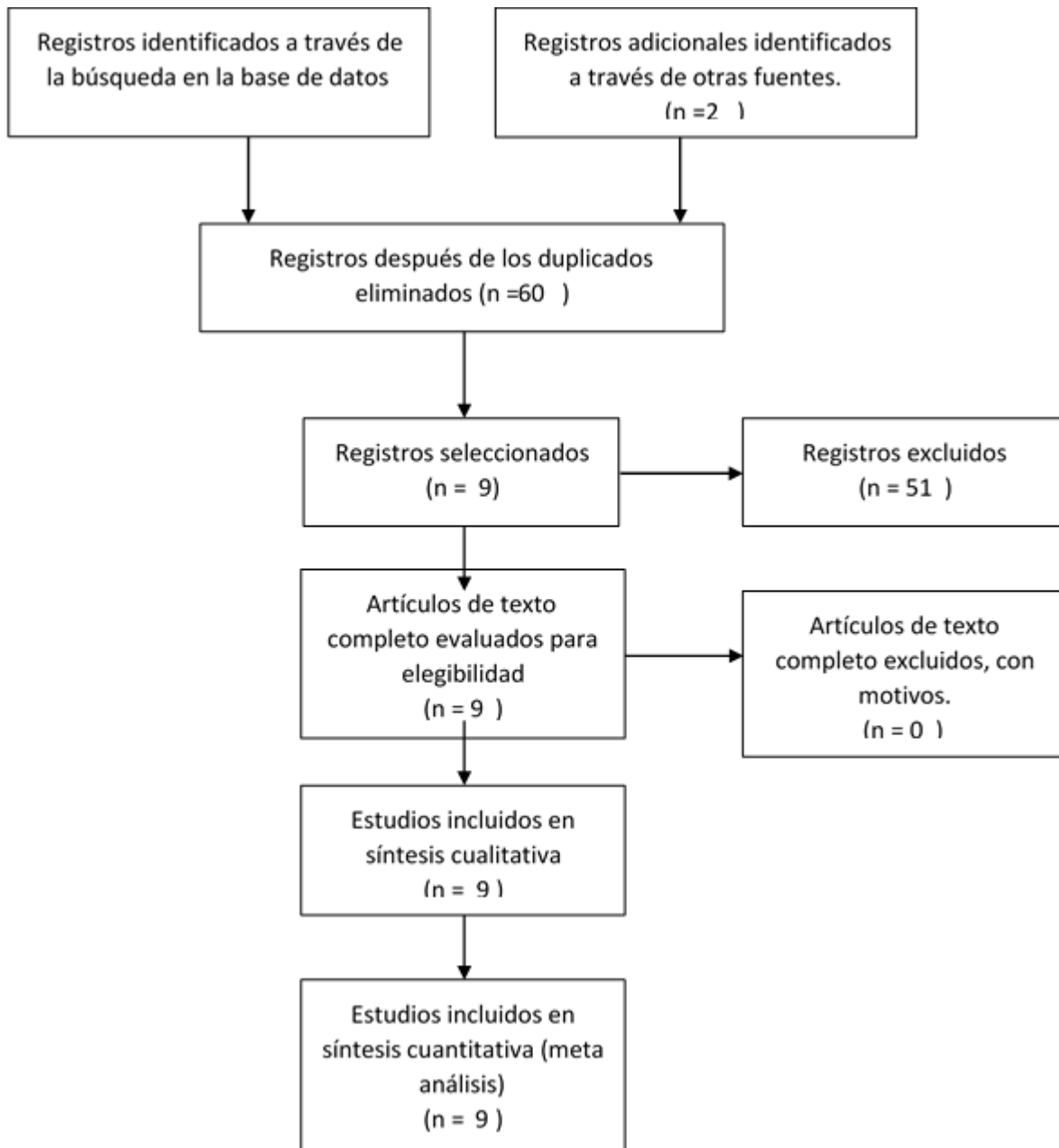


Tabla 1. Diagrama estratégico de la revisión bibliográfica (formato PRISMA)

Características clínicas del Síndrome de Raine

La osteosclerosis generalizada con la formación de hueso perióstico, anomalías cerebrales como calcificaciones intracerebrales y la dismorfia facial son algunas de las principales características del RNS. El primer caso reportado con el RNS ocurrió en 1989, el paciente fue un recién nacido de sexo femenino que falleció a los 86



minutos luego de haber tenido un nacimiento a término. Este paciente presentó microcefalia, exoftalmia, paladar hendido, hiperplasia gingival y osteosclerosis generalizada [15]. Posteriormente, los casos reportados con RNS fueron en aumento, en ellos se evidenciaban un aumento de la osificación craneana e incremento generalizado de la densidad ósea, constatado gracias a evaluaciones radiográficas. La osificación anormal de las estructuras basales del cráneo y huesos faciales inducen probablemente a una fontanela anterior amplia, hipoplasia del tercio medio facial con atresia de coanas, depresión del puente nasal, cavidad oral de aspecto triangular caracterizada por hiperplasia gingival y paladar hendido [16–18].

La inmensa mayoría de casos reportados de pacientes con RNS corresponden a mutaciones autosómicas recesivas del gen FAM20C. Un gen localizado que consta de 10 exones, localizado en el cromosoma 7, posición 7p22.3. Sin embargo, Simpson et al [19] reportaron un paciente con RNS con una isodisomía uniparental y microdelección telomérica en el cromosoma 7. Para ese entonces, las mutaciones referenciadas en la literatura científica respecto al gen FAM20C eran todas responsables de una RNS letal. A partir de 2009 con el primer reporte de paciente RNS que sobrevivió después del periodo neonatal un nuevo subtipo de RNS asociados a mutación del gen FAM20C fue propuesto [18]. Estos hallazgos indicarían que las características fenotípicas para el diagnóstico de los pacientes RNS no sería únicamente sobre la base de la muerte del recién nacido.

Inicialmente también se contempló la noción que el RNS afectaba únicamente a pacientes de origen árabe, sin embargo los recientes hallazgos indican que este padecimiento no se limita únicamente a pacientes de esta ascendencia. De hecho, análisis moleculares y fenotípicos de cinco individuos pertenecientes a dos familias brasileras consanguíneas y recientemente, un caso de un niño de padres japoneses confirma de una parte, que el RNS puede presentar un fenotipo leve compatible con la vida y, por otro lado, que este síndrome tiene una presentación clínica que puede afectar a individuos de diferentes orígenes étnicos [20–22]. Estas observaciones permiten incluso afirmar que al encontrar hallazgos compatibles con hiperecogenicidad cerebral y nariz hipoplásica en la evaluación prenatal, estos no siempre son indicativos de RNS letal. En consecuencia, la información emanada de un asesoramiento prenatal constituye un aspecto relevante en el seguimiento de estos pacientes. El conjunto de características fenotípicas de pacientes con RNS es mostrado en la Tabla 2.

De acuerdo a los reportes encontrados, los pacientes que padecen el RNS no suelen presentar las mismas características clínicas. Aunque los casos de RNS letales finalicen con el deceso de los neonatos, los pacientes que sobreviven luego de la niñez e incluso en la edad adulta presentan una expresión fenotípica incompleta del síndrome [21]. Con mayor frecuencia se observa la presencia de calcificaciones cerebrales, habitualmente en la sustancia blanca peri-ventricular, los

ganglios basales, centro semioval, pallidum ventral, calcificaciones meníngeas y en la tienda del cerebelo (tentorium cerebelli), entre otras. Por otro lado, las deformidades craneofaciales presentes en el RNS casi siempre son acompañadas de orejas en baja posición, depresión del puente nasal y nariz pequeña [17,23,24].

	Sexo	Consanguinidad	Tiempo de parto	Exoftalmia	Calcificaciones cerebrales	Hiperplasia gingival	Microcefalia	Paladar hendido	Osteosclerosis	Amelogenesis imperfecta	Dismorfia facial	Atresia coanal	Formación de hueso nuevo	Orejas en baja posición	Nariz corta y aplanada	Calcificaciones renales
Simpson <i>et al</i> 2009																
	Caso 1	M	+	T	+	+	-	+	-	+	NE	+	+	+	+	-
	Caso 2	M	-	PT	+	+	-	+	-	+	-	-	NE	+	+	-
Kochar <i>et al</i> , 2010																
		F	+	T	+	+	+	-	NE	NE	+	+	+	NE	+	-
Fradin <i>et al</i> . 2010																
	Caso 1	F	+	NE	NE	+	NE	-	+	+	+	-	+	NE	+	+
	Caso 2	F	-	T	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+
Ababneh <i>et al</i> . 2013																
		M	+	T	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+	+	-
Chitayat <i>et al</i> . 2007																
		M	-	NE	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Acevedo <i>et al</i> . 2015																
	Caso 1 (IV4)	M	+	NE	+	NE	NE	+	NE	-	+	+	+	NE	-	-
	Caso 2	M	+	NE	+	NE	NE	+	NE	-	+	+	-	NE	-	-
	Caso 3	F	+	NE	+	+	NE	-	NE	-	+	+	-	NE	-	-
	Caso 4	M	+	NE	+	+	NE	+	NE	-	+	+	+	NE	+	+
	Caso 5	M	+	NE	+	+	NE	+	NE	-	+	+	-	NE	+	-
Elalaoui <i>et al</i> . 2016																
	Caso 1	F	+	T	-	-	+	-	NE	+	+	-	NE	+	+	NE
	Caso 2	M	+	T	-	+	+	-	NE	+	+	-	NE	+	+	+
Hülkamp, <i>et al</i> ; 2013																
	Caso 1	M	+	AT	+	+	NE	+	NE	+	NE	NE	NE	NE	+	NE
	Caso 2	M	+	IVE	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-
	Caso 3	F	+	AT	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-
Sheth <i>et al</i> ; 2018																
		F	+	T	NE	-	-	+	-	+	-	+	-	NE	+	-

Tabla 2. Características clínicas de pacientes con RNS incluidos en la presente revisión.
M: masculino; F: femenino; T: parto a término; PT: parto post-término; AT parto antes de término; IVE: Interrupción voluntaria del embarazo; NE: No específica

Fenotipo Bucodental

La ausencia en la descripción del fenotipo bucodental detallado en muchos reportes de pacientes portadores de RNS, aunado al fallecimiento a temprana edad de muchos entre ellos, dificultó la realización de un análisis exhaustivo del estado de salud bucal de los pacientes. Sin embargo, entre los casos analizados en la presente revisión se pudo constatar que en siete pacientes hubo una marcada hipomineralización del esmalte dental que se acompañaba de una coloración

amarilla-marrón. Estos signos fueron categorizados y diagnosticados como amelogénesis imperfecta. Así mismo, la presencia de un estrechamiento del paladar o la descripción de paladar hendido, fueron aspectos clínicos bucodentales observados en los pacientes con RNS [20].

Elalaoui et al [21] reportaron una familia que además de presentar amelogénesis imperfecta de tipo hipoplásica, evidenciaban surcos verticales en los dientes de ambos maxilares y caries dental de manera generalizada. Abundante biofilm bacteriano y manchas blancas en forma de copo de nieves junto a pérdida de la superficie del esmalte en la zona oclusal de muchos órganos dentales fueron también descritos. Como aspecto relevante también se destacó la retención de ambos caninos maxilares. A pesar de que no estar incluida en la tabla 2, la micrognacia fue también frecuentemente descrita en pacientes portadores de la mutación del gen FAM20C [20,25]. Por su parte, la hiperplasia gingival también fue un hallazgo descrito en los pacientes RNS [21,23].

Otros órganos afectados

El síndrome de Raine afecta diversos sistemas u órganos, entre ellos el sistema musculo-esquelético, debido a la marcada osteosclerosis generalizada es frecuente observar en la mayoría de los pacientes afectados, una esclerosis difusa los huesos largos, costillas y base del cráneo acompañadas de disfunciones motrices [26]. En algunos reportes se ha descrito afecciones en el sistema vascular, de manera particular la presencia de calcificaciones de vasos sanguíneos [18,27,28]. Por su parte, a nivel renal fue descrito la presencia de nefrocalcinosis en cuatro casos, en uno de ellos se realizó un diagnóstico de raquitismo hipofosfatémico junto a calcificaciones en la medula renal [10].

Criterios de diagnóstico

Al-Mane et al [29] aconsejan que para realizar un diagnóstico temprano del RNS es necesario indagar sobre la presencia de polihidramnios a través de ultra sonido. Igualmente se ha mencionado que también descartar la presencia de exoftalmia, hipoplasia de la zona media de la cara, paladar estrecho o hendido, dismorfia cráneo facial y hemorragias cerebrales. Después del parto, los neonatos que padezcan de atresia coanal bilateral deberán seguir una reanimación lo más pronto posible. Aquellos pacientes que presenten atresia coanal unilateral seguramente presentaran afecciones respiratorias menos graves [30].

Los pacientes con RNS en su vida adulta muy seguramente continuaran manifestando características clínicas similares a los neonatos. De allí que los criterios a tener en cuenta para su diagnóstico se fundamenta en el hallazgo de anomalías cráneo faciales, osteosclerosis, exoftalmia, paladar estrecho, orejas en baja posición, prognatismo marcado, deformidades de la cara media y nariz,



hiperplasia gingival y amelogénesis imperfecta. Los individuos con RNS que logran sobrevivir por más tiempo, no suelen padecer una microcefalia marcada, atresia coanal ni síntomas graves cerebrales o psicomotores [21,24,31].

Diagnóstico diferencial

Dentro de las patologías más frecuentes que deben ser catalogadas como diagnóstico diferencial del síndrome de Raine se encuentra el síndrome trico-dentósea (TDO), una patología perteneciente al grupo de displasias ectodérmicas cuyos pacientes se caracterizan por presentar cabellos crespos desde el nacimiento, hipoplasia del esmalte, taurodontismo en molares, aumento general de la densidad mineral ósea y del grosor de los huesos corticales del cráneo. A diferencia del síndrome de Raine, el síndrome TDO es causado por la mutación del gen DLX3 [32].

El síndrome de Jalili, es otra patología con la que se debe establecer un diagnóstico diferencial del RNS. El síndrome de Jalili, contrario al síndrome de Raine es causado por mutaciones del gen CNNM4. Como característica principal encontramos una amelogénesis imperfecta de tipo hipoplásico y/o hipocalcificada junto con una distrofia de conos y bastones. La distrofia de conos y bastones provoca la pérdida de la visión central, defectos en la identificación de los colores y fotofobia antes de los 10 años de edad [33]. Es importante además lograr establecer un diagnóstico diferencial del RNS con el síndrome amelo-cerebro-hipohidrótico o de Kohlschütter-Tönz, un trastorno degenerativo que se acompaña de amelogénesis imperfecta, convulsiones, problemas cognitivos, retraso en el habla y problemas de aprendizaje [34].

Uno de los diagnósticos diferenciales del RNS se debe establecer con Síndrome Amelogénesis Imperfecta–Nefrocalcinosis, también conocido como Síndrome Esmalte-Renal. Una entidad patológica causada por la mutación del gen FAM20A, uno de los miembros de la familia del gen FAM20 a la que pertenece también FAM20C. El Síndrome Esmalte-Renal asocia una amelogénesis imperfecta tipo hipoplásico con la nefrocalcinosis, hiperplasia gingival, alteración en la erupción dental, microdoncia relativa, dientes espaciados, calcificaciones intrapulpares, dilaceración de la raíz de los dientes impactados, calcificación ectópica del folículo dental y gingival [35]. A diferencia del RNS, en los pacientes con el Síndrome Esmalte-Renal está ausente la osteosclerosis generalizada, calcificaciones intracerebrales y dismorfia facial.



CONCLUSIONES

Los resultados de la presente revisión bibliográfica narrativa ponen en evidencia las características fenotípicas del síndrome de Raine. Una patología poco frecuente causada por la mutación del gen FAM20C que puede ser letal después del nacimiento. Se pudo evidenciar a través del análisis bibliográfico realizado que un fenotipo compatible con la vida ha sido reportado en pacientes con el síndrome de Raine. Por ello, el conocimiento, la comprensión e identificación de las características clínicas por parte de los profesionales de la salud es esencial para su diagnóstico. La participación de un equipo médico multidisciplinar es necesario para establecer un abordaje sintomático de acuerdo a los órganos y sistemas afectados dado que en la actualidad no existe un tratamiento para este padecimiento.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de este artículo declaran que no se presentaron conflictos de intereses durante su realización.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Attwood MM, Rask-Andersen M, Schiöth HB. Orphan Drugs and Their Impact on Pharmaceutical Development. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2018 Jun 1;39(6):525–35. DOI: 10.1016/j.tips.2018.09.007.
2. Le TT. Incentivizing Orphan Product Development: United States Food and Drug Administration Orphan Incentive Programs. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1031:183–96. DOI: 10.1007/978-3-319-67144-4_10.
3. Pareja Arcila ML. Situación actual de las enfermedades huérfanas en Colombia 2017. *CES Derecho*. 2017;8(2):231–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.21615/cesder.8.2.2>
4. Institute of Medicine (US) Committee on Accelerating Rare Diseases Research and Orphan Product Development. *Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development*. Field MJ, Boat TF, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health).
5. Boycott KM, Vanstone MR, Bulman DE, MacKenzie AE. Rare-disease genetics in the era of next-generation sequencing: discovery to translation. *Nature Reviews Genetics*. 2013 Oct;14(10):681–91. DOI: 10.1038/nrg3555.
6. Kan AE, Kozlowski K. New distinct lethal osteosclerotic bone dysplasia (Raine syndrome). *Am J Med Genet*. 1992 Jul 15;43(5):860–4. DOI:10.1002/ajmg.1320430522
7. Nalbant D, Youn H, Nalbant SI, Sharma S, Cobos E, Beale EG, et al. FAM20: an evolutionarily conserved family of secreted proteins expressed in hematopoietic cells. *BMC Genomics*. 2005 Jan 27;6:11. DOI:10.1186/1471-2164-6-11

8. Simpson MA, Scheuerle A, Hurst J, Patton MA, Stewart H, Crosby AH. Mutations in FAM20C also identified in non-lethal osteosclerotic bone dysplasia. *Clin Genet.* 2009 Mar;75(3):271–6. DOI:10.1111/j.1399-0004.2008.01118.x
9. Acevedo AC, Poulter JA, Alves PG, de Lima CL, Castro LC, Yamaguti PM, et al. Variability of systemic and oro-dental phenotype in two families with non-lethal Raine syndrome with FAM20C mutations. *BMC Med Genet.* 2015 Feb 21;16:8. DOI:10.1186/s12881-015-0154-5
10. Fradin M, Stoetzel C, Muller J, Koob M, Christmann D, Debry C, et al. Osteosclerotic bone dysplasia in siblings with a Fam20C mutation. *Clin Genet.* 2011 Aug;80(2):177–83. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01516.x
11. Tagliabracci VS, Engel JL, Wen J, Wiley SE, Worby CA, Kinch LN, et al. Secreted kinase phosphorylates extracellular proteins that regulate biomineralization. *Science.* 2012 Jun 1;336(6085):1150–3. DOI:10.1126/science.1217817
12. Tagliabracci VS, Wiley SE, Guo X, Kinch LN, Durrant E, Wen J, et al. A Single Kinase Generates the Majority of the Secreted Phosphoproteome. *Cell.* 2015 Jun 18;161(7):1619–32. DOI:10.1016/j.cell.2015.05.028
13. Hutton B, Catalá-López F, Moher D. La extensión de la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas que incorporan metaanálisis en red: PRISMA-NMA. *Med Clin (Barc).* 2016 Sep 16;147(6):262–6. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.02.025
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009 Jul 21;339:b2535. DOI: 10.1016/j.jcims.2010.11.001
15. Raine J, Winter RM, Davey A, Tucker SM. Unknown syndrome: microcephaly, hypoplastic nose, exophthalmos, gum hyperplasia, cleft palate, low set ears, and osteosclerosis. *Journal of Medical Genetics.* 1989 Dec 1;26(12):786–8. DOI: 10.1016/j.jcims.2010.11.001
16. Kingston HM, Freeman JS, Hall CM. A new lethal sclerosing bone dysplasia. *Skeletal Radiol.* 1991;20(2):117–9. Doi:10.1007/bf00193823
17. Chitayat D, Shannon P, Keating S, Toi A, Blaser S, Friedberg T, et al. Raine syndrome: a rare lethal osteosclerotic bone dysplasia. Prenatal diagnosis, autopsy, and neuropathological findings. *Am J Med Genet A.* 2007 Dec 15;143A(24):3280–5. DOI:10.1002/ajmg.a.32022
18. Simpson MA, Scheuerle A, Hurst J, Patton MA, Stewart H, Crosby AH. Mutations in FAM20C also identified in non-lethal osteosclerotic bone dysplasia. *Clin Genet.* 2009 Mar;75(3):271–6. DOI:10.1111/j.1399-0004.2008.01118.x
19. Simpson MA, Hsu R, Keir LS, Hao J, Sivapalan G, Ernst LM, et al. Mutations in FAM20C Are Associated with Lethal Osteosclerotic Bone Dysplasia (Raine Syndrome), Highlighting a Crucial Molecule in Bone Development. *The American Journal of Human Genetics.* 2007 Nov 1;81(5):906–12. DOI:10.1086/522240
20. Acevedo AC, Poulter JA, Alves PG, de Lima CL, Castro LC, Yamaguti PM, et al. Variability of systemic and oro-dental phenotype in two families with non-lethal Raine syndrome with FAM20C mutations. *BMC Med Genet.* 2015 Feb 21;16:8. DOI:10.1186/s12881-015-0154-5
21. Elalaoui SC, Al-Sheqaih N, Ratbi I, Urquhart JE, O’Sullivan J, Bhaskar S, et al. Non lethal Raine syndrome and differential diagnosis. *Eur J Med Genet.* 2016 Nov;59(11):577–83. DOI:10.1016/j.ejmg.2016.09.018
22. Tamai K, Tada K, Takeuchi A, Nakamura M, Marunaka H, Washio Y, et al. Fetal ultrasonographic findings including cerebral hyperechogenicity in a patient with non-lethal form of Raine syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018;176(3):682–6. DOI:10.1002/ajmg.a.38598
23. Kochar GS, Choudhary A, Gadodia A, Gupta N, Simpson MA, Crosby AH, et al. Raine syndrome: a clinical, radiographic and genetic investigation of a case from the Indian subcontinent. *Clin Dysmorphol.* 2010 Jul;19(3):153–6. DOI:10.1097/MCD.0b013e32833a22c5
24. Ababneh FK, AISwaid A, Youssef T, Al Azzawi M, Crosby A, AlBalwi MA. Hereditary deletion of the entire FAM20C gene in a patient with Raine syndrome. *Am J Med Genet A.* 2013 Dec;161A(12):3155–60. DOI:10.1002/ajmg.a.36160



25. Kinoshita Y, Hori M, Taguchi M, Fukumoto S. Functional analysis of mutant FAM20C in Raine syndrome with FGF23-related hypophosphatemia. *Bone*. 2014 Oct;67:145–51. DOI:10.1016/j.bone.2014.07.009
26. Whyte MP, McAlister WH, Fallon MD, Pierpont ME, Bijanki VN, Duan S, et al. Raine Syndrome (OMIM #259775), Caused By FAM20C Mutation, Is Congenital Sclerosing Osteomalacia With Cerebral Calcification (OMIM 259660). *J Bone Miner Res*. 2017;32(4):757–69. DOI:10.1002/jbmr.3034
27. Rolvien T, Kornak U, Schinke T, Amling M, Oheim R. A novel FAM20C mutation causing hypophosphatemic osteomalacia with osteosclerosis (mild Raine syndrome) in an elderly man with spontaneous osteonecrosis of the knee. *Osteoporos Int*. 2018 Aug 27 DOI:10.1007/s00198-018-4667-6
28. Sheth J, Bhavsar R, Gandhi A, Sheth F, Pancholi D. A case of Raine syndrome presenting with facial dysmorphism and review of literature. *BMC Med Genet*. 2018 May 11;19(1):76. DOI:10.1186/s12881-018-0593-x
29. al-Mane K, al-Dayel F, McDonald P. Intracranial calcification in Raine syndrome: radiological pathological correlation. *Pediatr Radiol*. 1998 Nov;28(11):820–3. DOI:10.1007/s002470050473
30. Rickert CH, Rieder H, Rehder H, Hülkamp G, Hörnig-Franz I, Louwen F, et al. Neuropathology of Raine syndrome. *Acta Neuropathol*. 2002 Mar;103(3):281–7. DOI:10.1007/s00401-001-0469-5
31. Rafaelsen SH, Raeder H, Fagerheim AK, Knappskog P, Carpenter TO, Johansson S, et al. Exome sequencing reveals FAM20c mutations associated with fibroblast growth factor 23-related hypophosphatemia, dental anomalies, and ectopic calcification. *J Bone Miner Res*. 2013 Jun;28(6):1378–85. DOI:10.1002/jbmr.1850
32. Nieminen P, Lukinmaa P-L, Alapulli H, Methuen M, Suojärvi T, Kivirikko S, et al. DLX3 homeodomain mutations cause tricho-dento-osseous syndrome with novel phenotypes. *Cells Tissues Organs (Print)*. 2011;194(1):49–59. DOI:10.1159/000322561
33. Jalili IK. Cone-rod dystrophy and amelogenesis imperfecta (Jalili syndrome): phenotypes and environs. *Eye (Lond)*. 2010 Nov;24(11):1659–68. DOI:10.1038/eye.2010.103
34. Aswath N, Ramakrishnan SN, Teresa N, Ramanathan A. A novel ROGDI gene mutation is associated with Kohlschütter-Tonz syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018 Jan;125(1):e8–11. DOI: 10.1016/j.oooo.2017.09.016
35. Simancas-Escorcía V, Berdal A, Díaz-Caballero A. Caracterización fenotípica del síndrome amelogenesis imperfecta–nefrocalcinosis: una revisión. *Duazary: Revista Internacional de Ciencias de la Salud*; Vol 16 Núm 1 (2019). DOI : 10.21676/2389783X.2531.