



**UNIVERSIDAD DE TALCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE ODONTOPEDIATRÍA**

**AMELOGÉNESIS IMPERFECTA Y SU ASOCIACIÓN A MANIFESTACIONES
SISTÉMICAS. UNA REVISIÓN NARRATIVA**

*Amelogenesis imperfecta and its association with systemic manifestations. A narrative
review*

Memoria presentada a la Escuela de Odontología de la Universidad de Talca
como parte de los requisitos científicos exigidos para la obtención del título
de Cirujano Dentista.

**ESTUDIANTES: FRANCISCA JOSÉ VILLAR BASAURE
GISELLA MASIEL ZAPATA GONZÁLEZ
PROFESOR GUÍA: DR VIDAL ANTONIO PÉREZ VALDÉS**

TALCA - CHILE

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2021

2021

INFORMACIONES CIENTÍFICAS

Nombre del profesor guía
Vidal Antonio Pérez Valdés
ORCID del profesor guía
https://orcid.org/0000-0003-1213-6274
Google Scholar del profesor guía
https://scholar.google.com/citations?hl=pt-BR&user=ynq8SXsAAAAJ
Correo electrónico del profesor guía
vperez@utalca.cl

CERTIFICADOS DE PRESENTACIÓN EN CONGRESOS

DEDICATORIA

Dedicado a nuestras familias, amigos, docentes y pacientes, quienes confiaron en nosotras y nos han acompañado en todo el proceso de formación de nuestra carrera.

Francisca y Gisella

AGRADECIMIENTOS

Gracias a todos los que están hoy en este nuevo ciclo y a todos los que se han ido, porque ayudaron a formar la profesional que soy hoy. A mis papás por enseñarme que el ser diferente es bueno, que los problemas no son más que oportunidades. Al mejor amigo del hombre, mi perro, por acompañarme esas largas noches de estudio y darme tranquilidad en los momentos más difíciles. A mi mejor amigo por ser paciente, secretario, psicólogo y prácticamente mobiliario de odonto. A mis pacientes no sólo por confiar en mí, sino que por enseñarme lecciones de vida y ayudar a encantarme de esta carrera, porque gracias a ellos y a mis docentes de clínica hicieron que la odontología ocupara una parte en mí y que mis días sin ella son días incompletos. A mis docentes por enseñarme la odontología con buen trato, que es posible formar sonrisas con amor y sin temor, por empujarme a superarme día a día y no conformarme con lo mínimo. A mis dentistas por mostrarme desde pequeña una odontología feliz sin miedos y darles respuestas a mis mil preguntas, gracias a esto se lo que quiero para mis pacientes.

El camino para ser dentista no fue un camino de flores sino más bien de rosas, lindo, pero no exento de dificultades que gracias a estas genere herramientas que me prepararon no sólo para desempeñarme como profesional de la salud sino como persona.

Francisca José Villar Basaure

En este momento ya cúlmine de esta intensa y bella etapa de mi vida, solo tengo palabras de agradecimiento y cariño a todos quienes estuvieron siempre alentándome en el camino. A mi familia, mis padres y hermanos que siempre creyeron en mí; A mis abuelas, una ya me acompaña desde lo más alto en todo momento. Al amor de mi vida, que a pesar que hizo que esto me costara más de la cuenta, es la persona que más confía en mis capacidades. A mis amigos, uno de los mejores regalos que me dejó la Universidad, a ellos les agradezco cada momento de superación compartida y de las tantas alegrías vividas. A mis docentes, que muchos de ellos vieron una admiración en mí al poder sobrellevar trabajo,

maternidad y estudios a la vez. A mis pacientes que depositaron toda su confianza en mí y en mis capacidades. Y a ti mi amada hija, mi mayor impulso y motivación, por ti mi Mayita es todo esto, tu que cuando muchas veces caía fuiste mi puntapié para levantarme y seguir nuevamente.

Les agradezco eternamente a todos ellos por estar en los momentos indicados ya que sin su apoyo este camino hubiese sido aún más difícil.

Gisella Masiel Zapata González

En conjunto, queremos agradecer a nuestro docente guía, el doctor Vidal Pérez por ser un apoyo fundamental para el desarrollo de este trabajo y por su infinita voluntad para formarnos profesionalmente.

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
1.1. Palabras clave	1
2. ABSTRACT.....	2
2.1. Keywords.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3
4. DESARROLLO.....	6
4.1. Características clínicas de la AI	6
4.2. Etiología genética de la AI	11
4.3. Manifestaciones sistémicas asociadas a la AI	15
5. CONSIDERACIONES FINALES.....	20
6. REFERENCIAS.....	22

1. RESUMEN

La amelogénesis imperfecta (AI) es un defecto del desarrollo del esmalte de origen hereditario con devastadoras implicancias en la calidad de vida de quienes la padecen. La AI afecta a la dentición primaria y definitiva causando dolor, fractura de esmalte y una gran necesidad de tratamiento odontológico durante toda la vida. Clínicamente puede ser de tipo hipoplásico, hipomaduro, hipocalcificado o mixto, presentando 15 subdivisiones. Su etiología genética es amplia, debido a que los principales genes involucrados participan del proceso de amelogénesis. Sin embargo, también pueden contribuir genes que participan en otros procesos metabólicos sistémicos generando la AI sindrómica. Con el objetivo de conocer el fenotipo bucal, su genotipo y las manifestaciones sistémicas asociada a la AI, esta revisión mostró que en algunos pacientes la AI puede estar asociada a manifestaciones sistémicas a nivel: renal, ocular, óseo, algún tipo de cáncer, entre otros. La mayoría de los síndromes asociados a AI presentan un fenotipo bucal similar haciendo el diagnóstico sistémico precoz confuso. Sin embargo, en algunos casos como síndrome esmalte renal, el fenotipo bucal es característico y podría servir como elemento diagnóstico temprano de la condición sistémica asociada. Por lo anterior, se hace necesario buscar signos patognomónicos de la AI sindrómica (moleculares o microbiológicos, por ejemplo) con el objeto de realizar un diagnóstico temprano de la posible enfermedad sistémica asociada y su apropiada derivación al médico especialista. De esta forma, se logrará un tratamiento oportuno e integral que mejorará la calidad de vida de los pacientes afectados con AI.

1.1. Palabras clave

Amelogénesis imperfecta, síndrome, mutación.

2. ABSTRACT

Amelogenesis imperfecta (AI) is a hereditary development dental defects in enamel with devastating implications on the quality of life of affected patients. AI affects primary and permanent dentitions causing pain, enamel fracture and an increased need for dental treatment throughout life. Clinically, it can be hypoplastic, hypomature, hypocalcified or mixed type, presenting 15 subdivisions. Its genetic etiology is broad, due to the fact that the main involved genes participate in the amelogenesis. However, genes that participate in other systemic metabolic processes may also contribute in generating syndromic AI. With the aim of knowing the oral phenotype, its genotype and the systemic manifestations associated with AI, this review showed that in some patients AI can be associated with systemic manifestations on: kidney, eyes, bone, some type of cancer, among others. Most of the syndromes associated with AI present similar oral phenotypes, making the early systemic diagnosis confusing. However, in some cases such as renal enamel syndrome, the oral phenotype is characteristic and could serve as an early diagnostic element of the associated systemic condition. Therefore, it is necessary to look for pathognomonic signs of syndromic AI (at molecular or microbiological, for example) in order to make an early diagnosis of the possible associated systemic disease and its appropriate referral to a specialist doctor. In this way, timely and comprehensive treatment will be achieved that will improve the quality of life of patients affected with AI.

2.1.Keywords.

Amelogenesis imperfecta, syndrome, mutation.

3. INTRODUCCIÓN

La Amelogénesis Imperfecta (AI) es un defecto del desarrollo dentario (DDD=D3s) de origen hereditario de baja prevalencia pero con devastadoras consecuencias al paciente que la padece (1), afectando generalmente ambas denticiones (2). En la etiología de la AI participan una serie de genes que determinan las variables características clínicas de los 15 subtipos clasificados hasta ahora (3). En algunos de sus tipos, se han encontrado alteraciones sistémicas asociadas que complejizan el cuadro clínico de la AI. Sin embargo, la relación entre el fenotipo odontológico de la AI y su posible asociación a una enfermedad sistémica en particular, no ha sido analizado profundamente en la literatura (4).

Los defectos del desarrollo del tejido dentario (DDD=D3s) son generados por complejas interacciones multifactoriales entre factores ambientales, epigenéticos y genéticos durante el largo proceso del desarrollo dental (5). En general, la mayoría de los D3s de esmalte se producen cuando alguno de estos factores afecta el proceso de formación del esmalte conocido como amelogénesis. Lo anterior, genera un tejido con diferentes características físicas y moleculares al esmalte normal. Sin embargo, en algunos casos existen mutaciones en genes que participan en múltiples procesos de crecimiento y desarrollo de un individuo que pueden provocar simultáneamente enfermedades sistémicas y síndromes como la Amelogénesis Imperfecta u otros D3s (5, 6).

La amelogénesis imperfecta (AI) representa un grupo de trastornos hereditarios que son clínicamente heterogéneos y presentan defectos del esmalte con o sin manifestación sistémica (4, 7). La prevalencia varía de 1: 700 a 1: 14.000, según la ubicación y la población de estudio (8). En EE.UU, la prevalencia combinada de todas las formas de AI se ha informado de 1: 14000; 1: 8000 en Israel y 1: 4000 en Suecia. La forma autosómica dominante de AI es más frecuente en los Estados Unidos y Europa, mientras que la AI autosómica recesiva es más frecuente en Oriente Medio (9).

Clínicamente, se presenta en términos generales, en formas hipoplásica, hipocalcificada e hipomadura, y además en forma mixta (hipomadura/hipoplásica) (2). Los

tipos hipoplásicos se caracterizan por presentar un esmalte duro de menor espesor. Esta menor cantidad de esmalte puede variar desde la ausencia de gran parte del tejido adamantino hasta áreas de hoyos y surcos distribuidos sobre la superficie del diente. La variedad hipocalcificada, por otro lado, se presenta como un esmalte de espesor normal, pero hipomineralizado con una apariencia variable en diferentes áreas de la superficie dentaria, este es de consistencia blanda y muy susceptible a la degradación post-eruptiva. Los tipos hipomaduros también tienen un espesor normal de esmalte y se presentan como opacidades, que varían de color entre los diferentes tipos (5).

Actualmente, la AI se ha clasificado en 15 subtipos diferentes según el aspecto clínico del esmalte y el modo de herencia mendeliano; sin embargo, se ha definido la base genética molecular sólo para algunos de los fenotipos (10).

Hasta la fecha, se ha demostrado que más de 20 genes son candidatos para la AI (11), tales como FAM20A, FAM20C, FAM83H, CNNM4, PEX1 Y PEX6, entre otros (3, 4, 10, 12, 13). Además, se han descrito tipos específicos de amelogenesis imperfecta que tienen modos de herencia ligados al cromosoma X, autosómico dominante y autosómico recesivo (14). AMELX es responsable de la AI ligada al cromosoma X; ENAM y DLX-3 son autosómicos dominantes, y KLK4 y MMP-20 son autosómicos recesivos (13). Sin embargo, los defectos en FAM83H representan más casos de AI que cualquier otro gen (15).

En conjunto con una gran variedad genética asociada a la AI, también se ha reportado que existen diferentes condiciones médicas que afectan las distintas funciones del cuerpo en asociación con algunos casos de AI. Entre estas, destacan ciertas afecciones oculares y del sistema renal; incluso algunos cánceres se han relacionado con AI (2, 13, 16, 17). Sin embargo, estos cuadros sistémicos y su asociación a un fenotipo bucal particular de AI no se han reportado ampliamente en la literatura.

Conocer la relación existente entre el genotipo y fenotipo bucal de la AI y su posible asociación a enfermedades sistémicas podría ayudar a los clínicos a un diagnóstico y manejo clínico temprano de las condiciones bucales presentes en el paciente con AI y paralelamente,

una derivación temprana para un diagnóstico y tratamiento precoz de la posible enfermedad sistémica asociada (6). Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es describir la amelogénesis imperfecta incluyendo sus características clínicas, genes involucrados y posibles manifestaciones sistémicas asociadas con el fin de encontrar posibles relaciones entre ellos.

4. DESARROLLO

4.1. Características clínicas de la AI

La amelogénesis es el proceso mediante el cual se da origen a la formación del esmalte dentario, que es la capa más externa que rodea los dientes. Este esmalte es generado por células llamadas ameloblastos en un proceso formativo secuencial, que se puede dividir en términos generales en dos etapas conocidas como secreción y maduración (18).

En la etapa de secreción, el ameloblasto libera gran cantidad de proteínas que forman la estructura que permite el desarrollo de delgadas cintas de esmalte de longitud determinada (19). La proteína más abundante en esta etapa es la amelogenina y ocupa aproximadamente el 90% de la matriz del esmalte (9). El 10% restante lo ocupan otras proteínas del tipo no-amelogeninas como la enamelinina y ameloblastina (20). También en la etapa de secreción se liberan algunas enzimas que degradarán estas proteínas estructurales en la siguiente etapa (5).

En la etapa de maduración, la degradación proteica permite crear espacios que serán ocupados por el calcio y fosfato responsables del endurecimiento final del esmalte (18). Por lo tanto, cuando una de las etapas es alterada, desencadena cambios permanentes en la estructura del esmalte, dando origen a diversos defectos del desarrollo dentario (D3s), dependiendo principalmente del momento de la amelogénesis en que ocurren las interrupciones (5). Si la injuria afecta la etapa secretora, se produce como resultado un alargamiento insuficiente de los cristales y dejan la capa de esmalte patológicamente delgada o hipoplásica (5). Por otro lado, si las alteraciones afectan la etapa de maduración y la matriz proteica del esmalte no se degrada o no es reabsorbida adecuadamente, dan origen a una capa de esmalte de grosor normal, pero con menor contenido mineral, hipomineralizada o tizosa (18).

Por otro lado, anomalías en el código genético de estas proteínas generan una alteración en la clasificación de la matriz del esmalte, una anomalía en el depósito estructural producido, o una formación anormal de los mismos ameloblastos dando como resultado la amelogénesis imperfecta (AI). Esta condición, comprende un grupo heterogéneo de

anomalías estructurales de carácter hereditario que afecta la formación y/o desarrollo del esmalte en ambas denticiones (18). Clínicamente la AI se caracteriza por un esmalte delgado, blando, frágil, poroso y/o muy descolorido, con pobres propiedades mecánicas y reducida estética, provocando incomodidad, dolor y dificultad funcional, afectando negativamente la calidad de vida de los pacientes afectados (1).

La literatura indica que la AI varía en frecuencia de 1 en 700 a 1 en 14.000 (20-22). La prevalencia de la Amelogénesis imperfecta es de 0,5% en promedio (<1 en 200), de todas formas. Se describe que la frecuencia varía según la ubicación donde se realice cada investigación (20, 23).

Los datos son de 43:10.000 en Turquía, 54:1.000 en Suecia, 1:14.000 a 1:700 en los Estados Unidos, 10:10.000 en Argentina y 25:10.000 en Israel (21, 22, 24-26).

Históricamente, la AI ha sido clasificada de forma variada. Se describen en la literatura diferentes sistemas de clasificación que se remontan a la década de 1940. Entre ellos destacan clasificaciones basadas en; 1) el aspecto clínico o fenotipo dental, 2) el origen genético de la enfermedad y 3) el modo de herencia genética. (23)

En cuanto al fenotipo, la AI fue clasificada inicialmente según Weinmann en 1945 en tipos hipoplásicos e hipocalcificados únicamente (20). Actualmente se describe la apariencia clínica como el parámetro más rápido de utilizar, sin embargo, suele generar confusión debido a los cambios post-eruptivos (tinciones, quiebres, desarrollo de lesiones de caries, etc) a los cuales se somete este esmalte alterado (27).

La clasificación de AI más aceptada en la actualidad ha sido descrita por C. Witkop en 1988, en donde se describen 4 tipos de AI. Tipo I o hipoplásico, tipo II o hipomadura, tipo III o hipocalcificado y tipo IV hipomadura-hipoplásica con taurodontismo, lo que corresponde a un híbrido con signos de esmalte mixto (28, 29). A su vez, estos 4 tipos se subdividen en 15 subtipos, relacionándolos con el mecanismo de desarrollo y la forma de herencia. (29) Las características de cada uno se describen a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1: Clasificación de amelogenesis imperfecta según fenotipo dental (23)	
Fenotipo	Características
AI hipoplásica	<ul style="list-style-type: none"> • Esmalte de espesor reducido debido a un defecto en la formación de matriz normal. • Picaduras y ranuras. • Esmalte duro y translúcido. • Radiográficamente, el esmalte contrasta normalmente con la dentina.
AI hipomadura	<ul style="list-style-type: none"> • Esmalte de grosor normal, pero de apariencia moteada. • Ligeramente más suave de lo normal y vulnerable al desgaste de los dientes, pero no tan severo como el tipo hipocalcificado. • Radiográficamente, radiodensidad similar a la de la dentina.
AI hipocalcificada	<ul style="list-style-type: none"> • Defecto en la calcificación del esmalte. • Esmalte de espesor normal. • De estructura débil. • Aparece opaco o calcáreo. • Los dientes se manchan y se desgastan rápidamente. • Radiográficamente, el esmalte es menos radiopaco que la dentina.
AI mixta hipomadura-hipoplásica con taurodontismo	<ul style="list-style-type: none"> • Apariencia mixta de hipomaturación e hipoplasia. • Taurodontismo: cuerpo y cámara pulpar agrandados, y el piso de la cámara pulpar y la furca se mueven apicalmente hacia abajo de la raíz.

Por último, otro modo de clasificación es el patrón de herencia mendeliana, el cual se describe como autosómico recesivo, ligado al cromosoma X o autosómico dominante siendo este último el más frecuente en EE.UU y Europa, mientras que en Oriente medio es más frecuente la forma autosómica recesiva (9, 26). La clasificación de Witkop considera esta

clasificación en la subdivisión de la AI (29) (Tabla 2). Además, de estos parámetros deriva una variada gama de genes, los cuales son la etiología neta de la AI (18).

Tabla 2: Clasificación según Witkop 1988, según fenotipo y modo de herencia (29).		
Tipo	I	Hipoplásico
	IA	Hipoplásico superficie con hoyos, autosómica dominante
	IB	Hipoplásico localizada, autosómica dominante
	IC	Hipoplásico localizada, autosómica recesiva
	ID	Hipoplásico superficie lisa, autosómica dominante
	IE	Hipoplásico superficie lisa, ligada al cromosoma X
	IF	Hipoplásico superficie rugosa, autosómica dominante
	IG	Agnesia del esmalte, autosómica recesiva
Tipo	II	Hipomadura
	IIA	Hipomadura superficie pigmentada, autosómica recesiva
	IIB	Hipomadura recesiva ligada al cromosoma X
	IIC	Hipomadura superficie con “copos de nieve”, ligada al cromosoma X
	IID	Hipomadura superficie con “copos de nieve”, ¿autosómica dominante?
Tipo	III	Hipocalcificada
	IIIA	Hipocalcificada autosómica dominante
	IIIB	Hipocalcificada autosómica recesiva
Tipo	IV	Hipomadura-hipoplásica con taurodontismo
	IVA	Hipomadura-hipoplásica con taurodontismo, autosómica dominante
	IVB	Hipoplásica-hipomadura con taurodontismo, autosómica dominante

Del componente genético, principalmente se describe la amelogénesis imperfecta sindrómica o no sindrómica, es decir, asociada a otras condiciones médicas en otros sistemas del organismo o que se presenta de forma aislada, respectivamente (30).

Se han descrito en la literatura algunas asociaciones genotípicas para la AI, con el fin de clasificar esta patología en base a su etiología genética (3). Sin embargo, los nuevos estudios evidencian que la base genética molecular de la AI no estaría únicamente relacionada con mutaciones de los genes presentes en la matriz del esmalte, sino que las mutaciones pueden ser originados de genes adyacentes, es decir, desde otros tejidos del cuerpo causando patologías y síndromes asociados a la amelogénesis imperfecta. (4, 10).

4.2.Etiología genética de la AI

Inicialmente, los estudios de los casos con AI se enfocaron en la descripción de la alteración histológica del esmalte y cuando se precisó su origen genético, apareció el interés por distinguir los genes involucrados para definir la etiología. En este contexto, el estudio genético ha evolucionado en gran medida gracias a técnicas modernas, como el exoma completo o la secuenciación del genoma, las que han permitido identificar con éxito muchos genes que participan en la AI con funciones poco conocidas o desconocidas (14, 31-33).

El estudio y descripción del fenotipo dental de los pacientes con AI ha sido una odisea ya que los cambios posteruptivos a los cuales es sometido este esmalte alterado durante el tiempo que está en boca, sumado a que la obtención de dientes embrionarios genotipados no erupcionados es aún más difícil y éticamente cuestionable, haciendo más compleja la investigación genética de la AI. Además, el estudio de los dientes erupcionados excluye el estudio directo de la amelogénesis, aun cuando la información de la estructura del esmalte podría darnos algún registro de los sucesos que ocurren en este proceso. Sin embargo, los resultados podrían no ser exactos debido a los cambios que experimenta el esmalte luego de su erupción en la en la cavidad bucal (18).

Debido a esto, los modelos de estudio en animales (ejemplo: de ratones) han demostrado ser un apoyo fundamental para la investigación de la AI. En términos generales, se utilizan dientes incisivos puesto que, su erupción continua permite observar todas las etapas de la amelogénesis a la misma vez. Además, el análisis de los molares embrionarios/neonatales no erupcionados también ayuda a mejorar la comprensión de las alteraciones presentes en los casos de AI (18).

Los factores etiopatogénicos involucrados en las alteraciones del desarrollo dentario son principalmente genético - hereditarios y ambientales, siendo clínica y genéticamente heterogéneos entre sí. Dentro de los factores ambientales existen alteraciones sistémicas y/o nutricionales como el uso de tetraciclinas, flúor, entre otras; o locales como la presión externa, proceso inflamatorio cercano, traumatismos, alteraciones localizadas del trofismo nervioso, circulatorio y endocrino metabólico (20, 34, 35).

El factor genético-hereditario es de suma importancia ya que conociendo esta condición es posible realizar la asociación con los genes específicos involucrados, y además saber la ubicación, tipo de mutación y mediante esa información, relacionar el genotipo con el fenotipo dental de la AI (35).

La literatura nos describe la asociación genética de la AI donde la gran mayoría de los genes causales identificados y candidatos codifican proteínas implicadas en la síntesis del esmalte o amelogénesis como tal. Hasta la fecha, se han identificado variantes patogénicas que causan AI no sindrómica en 20 genes en varias ubicaciones cromosómicas (18).

Históricamente, las primeras mutaciones que causan la AI se identificaron en los genes que codifican las proteínas de la matriz del esmalte (enamel matrix protein, EMP: por su acrónimo en inglés), las cuales constituyen la mayor parte de la matriz orgánica del esmalte secretado. Genéticamente forman parte del grupo de fosfoproteínas secretoras de unión a calcio. En la formación del esmalte, varias EMP desempeñan un papel germinativo y la mutación de los genes de estas últimas conduce a la AI, que puede ser hipoplásica, hipomadura o hipomineralizada (36).

Las EMP corresponden a la amelogenina, la que corresponde al 90% de las EMP secretadas, y el otro 10% corresponde a amelina y ameloblastina, en orden de riqueza (37, 38).

La amelogenina tiene la función de controlar la mineralización de la matriz extracelular y regular tamaño, crecimiento y orientación de los cristales de hidroxiapatita, que se cree que actúa como tampón de pH de la matriz del esmalte (39). Está sujeto a un extenso procesamiento proteolítico extracelular posterior a su secreción (37, 40).

Aunque se encuentra en ambos cromosomas humanos, el gen que codifica para amelogenina, AMELX ha presentado mutaciones sólo en el cromosoma X. Se describe en la literatura que se han encontrado más de 20 mutaciones de AMELX, las que incluyen grandes y pequeñas deleciones, cambios de marco y sustitución de nucleótidos (18). Esta proteína se considera específica de los dientes ya que no se ha detectado en otros tejidos el organismo (41).

El otro 10 % de la EMP lo conforman la enamelina y ameloblastina, secretadas principalmente por los ameloblastos en etapa secretora (38). ENAM y AMBN, son sus genes codificantes, respectivamente. ENAM hasta ahora, se ha asociado a la formación de los núcleos de cristales y elongación de los cristales de hidroxiapatita (42).

AMB, por su parte, es denominada una proteína de adhesión. Tiene la labor de mantener los ameloblastos anclados a la membrana basal, la desfiguración en la expresión del gen provoca que los ameloblastos pierdan su polaridad, se desprendan y esto pone en riesgo su capacidad secretora de amelogenina. Por otra parte influyen en la diferenciación y proliferación de ameloblastos (43). También juega un rol importante en la señalización extracelular para inducir la diferenciación de osteoblastos, la adhesión celular, a través de heparina y fibronectina, y mineralización (44-47). Solo se han informado dos mutaciones en AMBN en pacientes con AI de forma autosómica recesiva asociada a AI hipoplásica (48, 49). De manera experimental, se han realizado estudios pudiendo pesquisar diversos hallazgos en ratones transgénicos. Recientemente se informó que los ratones transgénicos tienen mayor posibilidad de desarrollar AI cuando está sobre expresada la ameloblastina (50).

Además de las EMP, existen también otros componentes del desarrollo del esmalte que han presentado mutaciones, evidenciando que no solo las funciones extracelulares de las EMP son importantes en la AI, sino también el procesamiento intracelular de las proteínas y el resultado a esa respuesta (51). Nos referimos a las proteasas de la matriz del esmalte que son MMP20 y KLK4, las enzimas que regulan la etapa de maduración de las EMP.

Las mutaciones asociadas a los genes que codifican las proteinasas están asociadas con un grosor de esmalte aparentemente normal, pero tienen grados variables de hipomineralización. Las mutaciones MMP20 y KLK4 notificadas hasta la fecha tienen fenotipos clínicos similares con esmalte de grosor normal, pigmentado y blando (5).

MMP20 se expresa en ameloblastos en etapa secretora y también tiene efectos sobre la etapa de maduración así como sobre la mineralización de la dentina del manto (5). Mutaciones en MMP20 fenotipan a una AI hipomatura de tipo autosómico recesivo (18, 20, 52). Se han descrito once mutaciones sin sentido, con desplazamiento de marco y en el sitio de empalme, todas dando como resultado un fenotipo similar (18).

KLK4 codifica una serina proteasa que es expresada y secretada por los ameloblastos en las etapas de transición y maduración de la amelogénesis (5, 18, 53-55). La KLK4 recién secretada debe escindirse para su activación. Actúa para degradar aún más las proteínas del esmalte ya escindidas por MMP20 durante la secreción y es capaz de funcionar en el amplio rango de pH que ocurre durante la maduración (5, 38, 56). Dicha actividad ayuda a eliminar las proteínas del esmalte en desarrollo mediante los ameloblastos en etapa de maduración, lo que permite que los cristalitas del esmalte crezcan en ancho y grosor (55, 56). Las mutaciones en KLK4 causan AI de tipo hipomatura autosómica recesiva (18, 20, 57).

Otras alteraciones se han evidenciado en los mecanismos de adhesión a célula o a la matriz. Estos se describen como “maestros controladores de la amelogénesis”, genes que controlan la expresión génica o la modificación de un subconjunto de AI y otras proteínas para influir en el desarrollo del esmalte. Los miembros de este grupo están involucrados en el desarrollo y/o mantenimiento de otros órganos, por lo tanto, la enfermedad puede presentarse como AI tanto aislada como sindrómica, aunque los síntomas del esmalte suelen ser los primeros en desarrollarse y pueden servir como una advertencia temprana para el desarrollo de otras enfermedades (18). Hoy en día, existen muchas interrogantes respecto a esta asociación y por esto los estudios se han redireccionado hacia la AI asociada con otras alteraciones en diferentes tejidos u órganos del cuerpo (33).

4.3. Manifestaciones sistémicas asociadas a la AI

La AI sindrómica adquiere y comprende diversas entidades fenotípicas (6, 9). Últimamente se ha estudiado acerca de la asociación de amelogénesis al sistema renal, creándose el síndrome esmalte renal (ERS, su acrónimo en inglés) o también llamado amelogénesis imperfecta tipo IG hipoplásico (29, 30, 58). Es heredado como un trastorno autosómico recesivo, dominante y ligado al cromosoma X (29, 59), y es ocasionado por mutaciones de pérdida de función bialélica en el gen FAM20A (14, 60-65). La proteína codificada por este gen se manifiesta en los ameloblastos durante las etapas secretoras y de maduración del desarrollo del esmalte, en odontoblastos, células suprabasales de la encía y células de la pulpa dental (14). Esta proteína además de presentarse en dientes y riñones, se expresa en pulmón, hígado, condrocitos y células hematopoyéticas (66, 67).

En la literatura describen que la mayor frecuencia de ERS se encuentra en países con altas tasas de consanguinidad como Turquía, Irán, Jordania y Marruecos (30).

Los rasgos patognomónicos del ERS se componen de la siguiente triada: amelogénesis imperfecta tipo hipoplásica, agrandamiento gingival y nefrocalcinosis. Entre las características menos significativas está la erupción tardía, folículos dentales hiperplásicos, cúspides planas en dientes posteriores, microdoncia relativa, dientes espaciados, hiperplasia gingival, anomalías de forma en los dientes y calcificaciones intrapulpares (68). Estas características sugieren que la dentinogénesis y morfogénesis están afectadas en este trastorno (69). Su fenotipo dental es destacado por los incisivos centrales en forma de semiluna (30).

Desde un punto de vista sistémico, la nefrocalcinosis corresponde a un depósito excesivo y anormal de calcio en el tejido renal. La presencia de estos depósitos puede generar la disminución de la función renal siendo un factor de riesgo de insuficiencia renal (58, 64, 70, 71), pielonefritis, poliquistosis renal y acidosis tubular renal distal (72).

ERS se asocia fuertemente con el síndrome fibromatosis gingival (AIGFS, su acrónimo en inglés, amelogenesis imperfecta gingival fibromatosis syndrome). Ambos

presentan mutaciones en FAM20A (64, 67), se sugiere que ambos son la misma entidad pero en el AIGFS no se ha investigado totalmente el fenotipo renal o no se ha expresado (66).

Asociado al sistema ocular encontramos el síndrome de Jalili (73). El modo de herencia de este síndrome se describe como autosómico recesivo (74). Su etiología nace de la mutación de la proteína CNNM4 (75). La expresión de este gen, se ha encontrado en la retina neural y los ameloblastos en etapa secretora y maduración de los dientes en desarrollo (10, 76). La literatura indica que CNNM4 codifica para una proteína involucrada en el transporte de iones metálicos, principalmente magnesio (77, 78), el cual en la retina es fundamental para el correcto funcionamiento de los fotorreceptores (10, 78). En los dientes juega un papel crucial en el proceso de mineralización durante la formación de hidroxapatita (76).

La prevalencia es de 1:10000 en Oriente Medio, donde se describen más casos en la Franja de Gaza (2). Las características clínicas del síndrome de Jalili son la combinación de enfermedad ocular, principalmente distrofia de conos y bastones, en conjunto con la AI (75). Las alteraciones oculares van desde la lesión en ojo de buey inicialmente, progresando hasta la excavación coriorretiniana y el estafiloma posterior (coloboma) en etapas posteriores de la enfermedad (2). Se puede desarrollar acromatopsia de la retina, fotofobia, nistagmo, daltonismo, pérdida de campo, agudeza visual reducida, nictalopía, estrabismo, entre otros signos (74, 75, 78, 79). El esmalte se presenta generalmente de forma mixta, principalmente como tipo hipoplásico / hipomaturado en ambas denticiones (2, 75).

FAM83H corresponde a un gen que no se expresa específicamente en los dientes, pero se expresa en muchos tejidos del cuerpo como la laringe, el cuello uterino y la vejiga. Es el primer gen conocido que codifica una proteína intracelular que está asociada con AI (4). Su modo de herencia genético es autosómico dominante (4, 80), y se describe que se presenta en etapa presecretora y secretora del proceso de amelogénesis (5). Algunos estudios describen que la función de FAM83H estaría asociada a la queratinas y proteínas desmosomales durante la amelogénesis, siendo un andamio para regular la organización del citoesqueleto de la queratina (4, 81-83). De todas formas, su función en la formación del esmalte no está exactamente clara. Esta mutación desarrolla la AI de tipo hipocalcificada.

Este gen sistémicamente se encuentra asociado con el proceso de tumorigénesis (80, 81, 84). Se ha confirmado la presencia de FAM83H en diversos cánceres como el de pulmón, páncreas, mama, ovario, colorrectal, próstata, entre otros (4, 16, 80, 81, 85, 86). En asociación a otros genes como MYC (oncogen MYC), se sobreexpresan en el carcinoma hepatocelular (81, 87). Con β -catenina se sobreexpresan en pacientes con osteosarcomas; y sumado al gen SCRIB se les asocia a un mal pronóstico de carcinoma gástrico (84, 88, 89). Por el contrario, la expresión de FAM83H se asocia con un pronóstico favorable de los pacientes con glioma y cáncer de cabeza y cuello (16, 80).

Existen también, otros genes menos estudiados y de menor prevalencia que los anteriores que también son sindrómicos de AI.

El síndrome de Heimler de herencia autosómica recesiva (90, 91), es causado por mutaciones hipomórficas de PEX1 y PEX6 (12, 92, 93), genes codificantes en los trastornos biogénéticos de los peroxisomas. Estos causan una gran gama de fenotipos que varían en gravedad. Consiste en la pérdida auditiva neurosensorial, AI, defectos en las uñas y puede presentarse con o sin defectos visuales (distrofia retiniana) (94). Estas características son similares a la enfermedad de Refsum infantil (12).



El síndrome de Raine es un trastorno autosómico recesivo (95). Las mutaciones ocurren en FAM20C, de la misma familia que FAM20A. Este se encuentra mayoritariamente en tejidos calcificados embrionarios (96) y es activo en osteocitos, odontoblastos, osteoblastos y ameloblastos (95, 97, 98). Clínicamente se caracteriza por presentar osteosclerosis generalizada, dismorfia facial y calcificaciones intracerebrales (98, 99). Se describen formas letales y no letales. Pacientes con este tipo de mutaciones que sobreviven poseen diversas anomalías como hipofosfatemia, calcificaciones ectópicas y AI (95, 100).





El síndrome Trico-Dento-Óseo (TDO), es una patología hereditaria autosómica dominante perteneciente al grupo de displasias ectodérmicas. Las mutaciones pertenece al gen DLX3 (101-103), este es necesario para la formación y desarrollo del esqueleto (104), ciclo de diferenciación del folículo piloso (105) y morfogénesis dental debido a que es un factor transcripcional esencial en la proliferación y diferenciación de odontoblastos (106). El TDO se caracteriza por taurodontismo en molares (107-109) y AI (103, 109) y otras versiones de la patología con fenotipos diversos como cabello rizado o crespo desde el nacimiento,

cambios en las uñas (103) y piel (110), abscesos dentales aumento general de la densidad mineral ósea y del grosor de los huesos corticales del cráneo (109, 111-114).

El síndrome de Kohlschütter-Tönz (KTS) de herencia autosómica recesiva, posee mutaciones que indican que el producto proteico del gen ROGDI juega un papel importante en el desarrollo neuronal, así como en la amelogénesis. La función exacta de la proteína codificada por ROGDI es desconocida (115). El KTS se caracteriza por la combinación de epilepsia, regresión psicomotora y AI (116-118). El fenotipo dental corresponde a un esmalte de tipo hipoplásico o hipocalcificado, afectando a ambas denticiones (115). El esmalte es muy fino, rugoso, propenso a la desintegración y se tiñe en varios tonos de marrón (119).

En la Tabla 3, se observa un resumen de los genes asociados y patrón de herencia de diferentes tipos de AI sindrómica, sus características clínicas, tipo de lesiones dentales asociadas y una imagen bucal característica.

Tabla 3: Relación entre genotipo, fenotipo y manifestación sistémica de la AI.				
GEN	PATRÓN DE HERENCIA GENÉTICA	CARACTERÍSTICA CLÍNICA	TIPO DE LESIÓN DENTAL	IMAGEN- AUTOR
FAM20A ERS Sd Fibromatosis Gingival	Autosómico recesivo, dominante y ligado al cromosoma X	Insuficiencia renal, pielonefritis, poliquistosis renal y acidosis tubular renal distal. Hiperplasia gingival	AI tipo hipoplásico. Incisivos forma de semiluna	 Hassib NF. et al. 2020
CNNM4 Sd de Jalili	Autosómico recesivo	Coloboma, nistagmo, estrabismo.	AI tipo mixto hipoplásico/hipomaduro	 Jalili IK. 2010

FAM83H Cánceres varios	Autosómico dominante	-	AI tipo hipocalcificada	-
PEX1 y PEX 6 Sd de Heimler	Autosómico recesivo	Pérdida auditiva. Defectos en uñas.	No se describe	 <p>Smith CE. et al. 2016</p>
FAM20C Sd de Raine	Autosómico recesivo	Dismorfia facial. Frente estrecha y prominente. Microcefalia.	No se describe	 <p>Elalaoui SC. et al. 2016</p>
DLX3 Sd Trico- Dento-Óseo	Autosómico dominante	Alteraciones en uñas y piel.	No se describe	 <p>Lee SK. et al. 2008</p>
ROGDI Sd Kohlschütter - Tönz	Autosómico recesivo	Epilepsia. Regresión psicomotora.	AI tipo mixto hipoplásico/ hipocalcificado Esmalte fino, rugoso, teñido en varios tonos de marrón.	 <p>Schossig A. et al. 2012</p>

5. CONSIDERACIONES FINALES

La AI es un conjunto de anomalías de origen genético con severas implicancias dentales en las personas que la padecen. Su etiología es el resultado de variadas mutaciones en distintos genes, estos pueden participar exclusivamente en el desarrollo del esmalte o pueden estar involucrados en procesos sistémicos diferentes a la amelogénesis. Clínicamente a nivel oral afecta el esmalte de los dientes primarios y permanentes (18).

Durante los muchos años de investigación se han creado variadas clasificaciones de esta patología, según distintos parámetros como el fenotipo, modo de herencia u origen genético. El fenotipo bucal puede presentarse como esmalte hipoplásico, hipomaduro, hipocalcificado o mixto, el que se ve afectado por los cambios posteruptivos del diente. Por otro lado, la clasificación genética también ha tomado bastante importancia debido al descubrimiento de ciertos genes que participan en procesos metabólicos sistémicos e indirectamente también se relacionan al desarrollo del esmalte. Generalmente, son estos genes los que además de causar AI, pueden participar en el desarrollo de distintas manifestaciones médicas extra dentales de diversa gravedad, como las que mencionamos en el capítulo anterior (23, 29).

Debido a que las lesiones del esmalte son las primeras en aparecer en estos síndromes y los dientes erupcionan tempranamente en la cavidad bucal (alrededor de los 6 meses después del nacimiento), el odontólogo juega un rol fundamental en el diagnóstico precoz de la AI y de las eventuales asociaciones sistémicas que esta condición pueda tener, pudiendo derivar a los afectados de manera oportuna al profesional indicado. En la mayoría de estos síndromes asociados a AI, los fenotipos dentales son similares y resulta difícil para el odontólogo diferenciarlo sólo por la apariencia dental (23,28). Sin embargo, en el caso de ERS, condición que se caracteriza por el compromiso renal, posee un fenotipo bucal sumamente patognomónico que se caracteriza principalmente por la presencia de incisivos centrales en forma de semiluna. Cuenta con otras características menos significativas como microdoncia relativa, cúspides planas en dientes posteriores, entre otras ya mencionadas (18, 30).

En los demás síndromes asociados a AI como es el caso de Jalili, Heimler, AIGFS, entre otros; no existe el nivel de evidencia adecuado para asociar signos bucales patognomónicos en cada uno. En este contexto se hace patente la necesidad de incursionar en otros ámbitos, tales como análisis molecular, composición del flujo salival, el tipo de biofilm o diferencias geográficas con el fin de encontrar características diferenciadoras a nivel oral de cada síndrome, facilitando el diagnóstico

clínico bucal y sistémico de esta enfermedad y en consecuencia, realizar un adecuado tratamiento integral (73, 90).

Las personas que padecen AI sufren dolor físico, problemas de autoestima e incomodidad para alimentarse lo que ocasiona severos daños en su desarrollo psicológico y social del paciente. La intervención tardía acelera la susceptibilidad a caries y fracturas agravando el estado clínico del esmalte presente. Por consecuencia provoca mayor dificultad en las técnicas restaurativas a utilizar y aumento en los costos de los tratamientos. El diagnóstico precoz de estos síndromes y el seguimiento a largo plazo genera relevantes mejoras en el mantenimiento clínico del paciente, ya que se logra prevenir lesiones futuras a nivel sistémico y realizar la derivación al especialista correspondiente obteniendo éxito en el tratamiento a largo plazo y la mejoría del pronóstico tanto a nivel bucal como bucal sistémico (6, 120-122).

Tanto la AI como las manifestaciones sistémicas comentadas anteriormente no poseen cura pero sí tratamiento. Por lo anterior, es sumamente relevante la derivación no sólo del odontólogo o al médico, sino una red de especialistas para lograr una intervención integral del pacientes con AI (1).

Posiblemente, la creación de una “guía” que relacione genotipo, fenotipo bucal y manifestaciones sistémicas sería de gran ayuda para el odontólogo general, ya que, facilitaría el diagnóstico, derivación y el cuidado integral de los pacientes con AI.

6. REFERENCIAS

1. Pousette Lundgren G, Karsten A, Dahllöf G. Oral health-related quality of life before and after crown therapy in young patients with amelogenesis imperfecta. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13:197. doi: 10.1186/s12955-015-0393-3.
2. Jalili IK. Cone-rod dystrophy and amelogenesis imperfecta (Jalili syndrome): phenotypes and environs. *Eye (Lond)*. 2010;24(11):1659-68. doi: 10.1038/eye.2010.103.
3. Volodarsky M, Zilberman U, Birk OS. Novel FAM20A mutation causes autosomal recessive amelogenesis imperfecta. *Arch Oral Biol*. 2015;60(6):919-22. doi: 10.1016/j.archoralbio.2015.02.018.
4. Xin W, Wenjun W, Man Q, Yuming Z. Novel FAM83H mutations in patients with amelogenesis imperfecta. *Sci Rep*. 2017;7(1):6075. doi: 10.1038/s41598-017-05208-0.
5. Brook AH. Multilevel complex interactions between genetic, epigenetic and environmental factors in the aetiology of anomalies of dental development. *Arch Oral Biol*. 2009;54 Suppl 1(Suppl 1):S3-17. doi: 10.1016/j.archoralbio.2009.09.005.
6. Ravi P, Ekambaranath TS, Arasi SE, Fernando E. Distal renal tubular acidosis and amelogenesis imperfecta: A rare association. *Indian J Nephrol*. 2013;23(6):452-5. doi: 10.4103/0971-4065.120345.
7. Aldred MJ, Savarirayan R, Crawford PJ. Amelogenesis imperfecta: a classification and catalogue for the 21st century. *Oral Dis*. 2003;9(1):19-23. doi: 10.1034/j.1601-0825.2003.00843.x.
8. Kim YJ, Lee Y, Zhang H, Song JS, Hu JC, Simmer JP, et al. A Novel De Novo SP6 Mutation Causes Severe Hypoplastic Amelogenesis Imperfecta. *Genes (Basel)*. 2021;12(3). doi: 10.3390/genes12030346.

9. Santos MC, Hart PS, Ramaswami M, Kanno CM, Hart TC, Line SR. Exclusion of known gene for enamel development in two Brazilian families with amelogenesis imperfecta. *Head Face Med.* 2007;3:8. doi: 10.1186/1746-160x-3-8.
10. Parry DA, Mighell AJ, El-Sayed W, Shore RC, Jalili IK, Dollfus H, et al. Mutations in *CNNM4* cause Jalili syndrome, consisting of autosomal-recessive cone-rod dystrophy and amelogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet.* 2009;84(2):266-73. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.01.009.
11. Winter GB, Brook AH. Enamel hypoplasia and anomalies of the enamel. *Dent Clin North Am.* 1975;19(1):3-24.
12. Smith CE, Poulter JA, Levin AV, Capasso JE, Price S, Ben-Yosef T, et al. Spectrum of *PEX1* and *PEX6* variants in Heimler syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(11):1565-71. doi: 10.1038/ejhg.2016.62.
13. Martelli-Júnior H, dos Santos Neto PE, de Aquino SN, de Oliveira Santos CC, Borges SP, Oliveira EA, et al. Amelogenesis imperfecta and nephrocalcinosis syndrome: a case report and review of the literature. *Nephron Physiol.* 2011;118(3):p62-5. doi: 10.1159/000322828.
14. O'Sullivan J, Bitu CC, Daly SB, Urquhart JE, Barron MJ, Bhaskar SS, et al. Whole-Exome sequencing identifies *FAM20A* mutations as a cause of amelogenesis imperfecta and gingival hyperplasia syndrome. *Am J Hum Genet.* 2011;88(5):616-20. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.04.005.
15. Wright JT. The molecular etiologies and associated phenotypes of amelogenesis imperfecta. *Am J Med Genet A.* 2006;140(23):2547-55. doi: 10.1002/ajmg.a.31358.
16. Snijders AM, Lee SY, Hang B, Hao W, Bissell MJ, Mao JH. *FAM83* family oncogenes are broadly involved in human cancers: an integrative multi-omics approach. *Mol Oncol.* 2017;11(2):167-79. doi: 10.1002/1878-0261.12016.

17. Simancas Escorcía V, Diarra A, Naveau A, Dessombz A, Felizardo R, Cannaya V, et al. Lack of FAM20A, Ectopic Gingival Mineralization and Chondro/Osteogenic Modifications in Enamel Renal Syndrome. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:605084. doi: 10.3389/fcell.2020.605084.
18. Smith CEL, Poulter JA, Antanaviciute A, Kirkham J, Brookes SJ, Inglehearn CF, et al. Amelogenesis Imperfecta; Genes, Proteins, and Pathways. *Front Physiol.* 2017;8:435. doi: 10.3389/fphys.2017.00435.
19. Sasaki T, Takagi M, Yanagisawa T. Structure and function of secretory ameloblasts in enamel formation. *Ciba Found Symp.* 1997;205:32-46; discussion -50. doi: 10.1002/9780470515303.ch4.
20. Crawford PJ, Aldred M, Bloch-Zupan A. Amelogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:17. doi: 10.1186/1750-1172-2-17.
21. Witkop CJ. Hereditary defects in enamel and dentin. *Acta Genet Stat Med.* 1957;7(1):236-9. doi: 10.1159/000150974.
22. Bäckman B, Holm AK. Amelogenesis imperfecta: prevalence and incidence in a northern Swedish county. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1986;14(1):43-7. doi: 10.1111/j.1600-0528.1986.tb01493.x.
23. Gadhia K, McDonald S, Arkutu N, Malik K. Amelogenesis imperfecta: an introduction. *Br Dent J.* 2012;212(8):377-9. doi: 10.1038/sj.bdj.2012.314.
24. Altug-Atac AT, Erdem D. Prevalence and distribution of dental anomalies in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007;131(4):510-4. doi: 10.1016/j.ajodo.2005.06.027.
25. Sedano HO. Congenital oral anomalies in argentinian children. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1975;3(2):61-3. doi: 10.1111/j.1600-0528.1975.tb00281.x.

26. Chosack A, Eidelman E, Wisotski I, Cohen T. Amelogenesis imperfecta among Israeli Jews and the description of a new type of local hypoplastic autosomal recessive amelogenesis imperfecta. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1979;47(2):148-56. doi: 10.1016/0030-4220(79)90170-1.
27. Poulsen S, Gjørup H, Haubek D, Haukali G, Hintze H, Løvschall H, et al. Amelogenesis imperfecta - a systematic literature review of associated dental and oro-facial abnormalities and their impact on patients. *Acta Odontol Scand.* 2008;66(4):193-9. doi: 10.1080/00016350802192071.
28. Gibson CW, Yuan ZA, Hall B, Longenecker G, Chen E, Thyagarajan T, et al. Amelogenin-deficient mice display an amelogenesis imperfecta phenotype. *J Biol Chem.* 2001;276(34):31871-5. doi: 10.1074/jbc.M104624200.
29. Witkop CJ, Jr. Amelogenesis imperfecta, dentinogenesis imperfecta and dentin dysplasia revisited: problems in classification. *J Oral Pathol.* 1988;17(9-10):547-53. doi: 10.1111/j.1600-0714.1988.tb01332.x.
30. Hassib NF, Shoeib MA, ElSadek HA, Wali ME, Mostafa MI, Abdel-Hamid MS. Two new families with enamel renal syndrome: A novel FAM20A gene mutation and review of literature. *Eur J Med Genet.* 2020;63(11):104045. doi: 10.1016/j.ejmg.2020.104045.
31. Kim JW, Zhang H, Seymen F, Koruyucu M, Hu Y, Kang J, et al. Mutations in RELT cause autosomal recessive amelogenesis imperfecta. *Clin Genet.* 2019;95(3):375-83. doi: 10.1111/cge.13487.
32. Seymen F, Kim YJ, Lee YJ, Kang J, Kim TH, Choi H, et al. Recessive Mutations in ACPT, Encoding Testicular Acid Phosphatase, Cause Hypoplastic Amelogenesis Imperfecta. *Am J Hum Genet.* 2016;99(5):1199-205. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.09.018.

33. Hurtado P-M, Tobar-Tosse F, Osorio J, Orozco L, Moreno F. Amelogenesis imperfecta: Literature review. *Revista Estomatología*. 2015;23(1):32-41.
34. Urzúa B, Ortega-Pinto A, Morales-Bozo I, Rojas-Alcayaga G, Cifuentes V. Defining a new candidate gene for amelogenesis imperfecta: from molecular genetics to biochemistry. *Biochem Genet*. 2011;49(1-2):104-21. doi: 10.1007/s10528-010-9392-6.
35. Wright JT, Hart PS, Aldred MJ, Seow K, Crawford PJ, Hong SP, et al. Relationship of phenotype and genotype in X-linked amelogenesis imperfecta. *Connect Tissue Res*. 2003;44 Suppl 1:72-8.
36. Lignon G, Beres F, Quentric M, Rouzière S, Weil R, De La Dure-Molla M, et al. FAM20A Gene Mutation: Amelogenesis or Ectopic Mineralization? *Front Physiol*. 2017;8:267. doi: 10.3389/fphys.2017.00267.
37. Termine JD, Belcourt AB, Christner PJ, Conn KM, Nylén MU. Properties of dissociatively extracted fetal tooth matrix proteins. I. Principal molecular species in developing bovine enamel. *J Biol Chem*. 1980;255(20):9760-8.
38. Smith CE. Cellular and chemical events during enamel maturation. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1998;9(2):128-61. doi: 10.1177/10454411980090020101.
39. Guo J, Lyaruu DM, Takano Y, Gibson CW, DenBesten PK, Bronckers AL. Amelogenins as potential buffers during secretory-stage amelogenesis. *J Dent Res*. 2015;94(3):412-20. doi: 10.1177/0022034514564186.
40. Brookes SJ, Robinson C, Kirkham J, Bonass WA. Biochemistry and molecular biology of amelogenin proteins of developing dental enamel. *Arch Oral Biol*. 1995;40(1):1-14. doi: 10.1016/0003-9969(94)00135-x.

41. Chan HC, Estrella NM, Milkovich RN, Kim JW, Simmer JP, Hu JC. Target gene analyses of 39 amelogenesis imperfecta kindreds. *Eur J Oral Sci.* 2011;119 Suppl 1(Suppl 1):311-23. doi: 10.1111/j.1600-0722.2011.00857.x.
42. Hu JC, Hu Y, Smith CE, McKee MD, Wright JT, Yamakoshi Y, et al. Enamel defects and ameloblast-specific expression in Enam knock-out/lacZ knock-in mice. *J Biol Chem.* 2008;283(16):10858-71. doi: 10.1074/jbc.M710565200.
43. Fukumoto S, Kiba T, Hall B, Iehara N, Nakamura T, Longenecker G, et al. Ameloblastin is a cell adhesion molecule required for maintaining the differentiation state of ameloblasts. *J Cell Biol.* 2004;167(5):973-83. doi: 10.1083/jcb.200409077.
44. Yamakoshi Y, Tanabe T, Oida S, Hu CC, Simmer JP, Fukae M. Calcium binding of enamel proteins and their derivatives with emphasis on the calcium-binding domain of porcine sheathlin. *Arch Oral Biol.* 2001;46(11):1005-14. doi: 10.1016/s0003-9969(01)00070-x.
45. Zhang X, Diekwisch TG, Luan X. Structure and function of ameloblastin as an extracellular matrix protein: adhesion, calcium binding, and CD63 interaction in human and mouse. *Eur J Oral Sci.* 2011;119 Suppl 1(Suppl 1):270-9. doi: 10.1111/j.1600-0722.2011.00889.x.
46. Beyeler M, Schild C, Lutz R, Chiquet M, Trueb B. Identification of a fibronectin interaction site in the extracellular matrix protein ameloblastin. *Exp Cell Res.* 2010;316(7):1202-12. doi: 10.1016/j.yexcr.2009.12.019.
47. Iizuka S, Kudo Y, Yoshida M, Tsunematsu T, Yoshiko Y, Uchida T, et al. Ameloblastin regulates osteogenic differentiation by inhibiting Src kinase via cross talk between integrin beta1 and CD63. *Mol Cell Biol.* 2011;31(4):783-92. doi: 10.1128/mcb.00912-10.

48. MacDougall M, DuPont BR, Simmons D, Reus B, Krebsbach P, Kärman C, et al. Ameloblastin gene (AMBN) maps within the critical region for autosomal dominant amelogenesis imperfecta at chromosome 4q21. *Genomics*. 1997;41(1):115-8. doi: 10.1006/geno.1997.4643.
49. Poulter JA, Murillo G, Brookes SJ, Smith CE, Parry DA, Silva S, et al. Deletion of ameloblastin exon 6 is associated with amelogenesis imperfecta. *Hum Mol Genet*. 2014;23(20):5317-24. doi: 10.1093/hmg/ddu247.
50. Paine ML, Wang HJ, Luo W, Krebsbach PH, Snead ML. A transgenic animal model resembling amelogenesis imperfecta related to ameloblastin overexpression. *J Biol Chem*. 2003;278(21):19447-52. doi: 10.1074/jbc.M300445200.
51. Brookes SJ, Barron MJ, Boot-Handford R, Kirkham J, Dixon MJ. Endoplasmic reticulum stress in amelogenesis imperfecta and phenotypic rescue using 4-phenylbutyrate. *Hum Mol Genet*. 2014;23(9):2468-80. doi: 10.1093/hmg/ddt642.
52. Kim JW, Simmer JP, Hart TC, Hart PS, Ramaswami MD, Bartlett JD, et al. MMP-20 mutation in autosomal recessive pigmented hypomaturation amelogenesis imperfecta. *J Med Genet*. 2005;42(3):271-5. doi: 10.1136/jmg.2004.024505.
53. Hu JC, Zhang C, Sun X, Yang Y, Cao X, Ryu O, et al. Characterization of the mouse and human PRSS17 genes, their relationship to other serine proteases, and the expression of PRSS17 in developing mouse incisors. *Gene*. 2000;251(1):1-8. doi: 10.1016/s0378-1119(00)00203-1.
54. Hu JC, Sun X, Zhang C, Liu S, Bartlett JD, Simmer JP. Enamelysin and kallikrein-4 mRNA expression in developing mouse molars. *Eur J Oral Sci*. 2002;110(4):307-15. doi: 10.1034/j.1600-0722.2002.21301.x.

55. Simmer JP, Hu Y, Lertlam R, Yamakoshi Y, Hu JC. Hypomaturation enamel defects in *Klk4* knockout/*LacZ* knockin mice. *J Biol Chem*. 2009;284(28):19110-21. doi: 10.1074/jbc.M109.013623.
56. Bartlett JD. Dental enamel development: proteinases and their enamel matrix substrates. *ISRN Dent*. 2013;2013:684607. doi: 10.1155/2013/684607.
57. Hart PS, Hart TC, Michalec MD, Ryu OH, Simmons D, Hong S, et al. Mutation in kallikrein 4 causes autosomal recessive hypomaturation amelogenesis imperfecta. *J Med Genet*. 2004;41(7):545-9. doi: 10.1136/jmg.2003.017657.
58. MacGibbon D. Generalized enamel hypoplasia and renal dysfunction. *Aust Dent J*. 1972;17(1):61-3. doi: 10.1111/j.1834-7819.1972.tb02747.x.
59. Nusier M, Yassin O, Hart TC, Samimi A, Wright JT. Phenotypic diversity and revision of the nomenclature for autosomal recessive amelogenesis imperfecta. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004;97(2):220-30. doi: 10.1016/j.tripleo.2003.08.007.
60. Wang SK, Aref P, Hu Y, Milkovich RN, Simmer JP, El-Khateeb M, et al. *FAM20A* mutations can cause enamel-renal syndrome (ERS). *PLoS Genet*. 2013;9(2):e1003302. doi: 10.1371/journal.pgen.1003302.
61. Martelli-Júnior H, Bonan PR, Dos Santos LA, Santos SM, Cavalcanti MG, Coletta RD. Case reports of a new syndrome associating gingival fibromatosis and dental abnormalities in a consanguineous family. *J Periodontol*. 2008;79(7):1287-96. doi: 10.1902/jop.2008.070520.
62. Jaureguiberry G, De la Dure-Molla M, Parry D, Quentric M, Himmerkus N, Koike T, et al. Nephrocalcinosis (enamel renal syndrome) caused by autosomal recessive *FAM20A* mutations. *Nephron Physiol*. 2012;122(1-2):1-6. doi: 10.1159/000349989.

63. Wang YP, Lin HY, Zhong WL, Simmer JP, Wang SK. Transcriptome analysis of gingival tissues of enamel-renal syndrome. *J Periodontal Res.* 2019;54(6):653-61. doi: 10.1111/jre.12666.
64. de la Dure-Molla M, Quentric M, Yamaguti PM, Acevedo AC, Mighell AJ, Vikkula M, et al. Pathognomonic oral profile of Enamel Renal Syndrome (ERS) caused by recessive FAM20A mutations. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:84. doi: 10.1186/1750-1172-9-84.
65. Kantaputra PN, Kaewgahya M, Khemaleelakul U, Dejkhamron P, Sutthimethakorn S, Thongboonkerd V, et al. Enamel-renal-gingival syndrome and FAM20A mutations. *Am J Med Genet A.* 2014;164a(1):1-9. doi: 10.1002/ajmg.a.36187.
66. Azuma K, Casey SC, Urano T, Horie-Inoue K, Ouchi Y, Blumberg B, et al. Pregnane X receptor knockout mice display aging-dependent wearing of articular cartilage. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119177. doi: 10.1371/journal.pone.0119177.
67. Nalbant D, Youn H, Nalbant SI, Sharma S, Cobos E, Beale EG, et al. FAM20: an evolutionarily conserved family of secreted proteins expressed in hematopoietic cells. *BMC Genomics.* 2005;6:11. doi: 10.1186/1471-2164-6-11.
68. Seow WK. Dental development in amelogenesis imperfecta: a controlled study. *Pediatr Dent.* 1995;17(1):26-30.
69. Paula LM, Melo NS, Silva Guerra EN, Mestrinho DH, Acevedo AC. Case report of a rare syndrome associating amelogenesis imperfecta and nephrocalcinosis in a consanguineous family. *Arch Oral Biol.* 2005;50(2):237-42. doi: 10.1016/j.archoralbio.2004.11.023.
70. Lubinsky M, Angle C, Marsh PW, Witkop CJ, Jr. Syndrome of amelogenesis imperfecta, nephrocalcinosis, impaired renal concentration, and possible abnormality of calcium metabolism. *Am J Med Genet.* 1985;20(2):233-43. doi: 10.1002/ajmg.1320200205.

71. Dellow EL, Harley KE, Unwin RJ, Wrong O, Winter GB, Parkins BJ. Amelogenesis imperfecta, nephrocalcinosis, and hypocalciuria syndrome in two siblings from a large family with consanguineous parents. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(12):3193-6. doi: 10.1093/ndt/13.12.3193.
72. Dourado MR, Dos Santos CRR, Dumitriu S, Iancu D, Albanyan S, Kleta R, et al. Enamel renal syndrome: A novel homozygous FAM20A founder mutation in 5 new Brazilian families. *Eur J Med Genet*. 2019;62(11):103561. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.10.013.
73. Parveen A, Mirza MU, Vanmeert M, Akhtar J, Bashir H, Khan S, et al. A novel pathogenic missense variant in CNNM4 underlying Jalili syndrome: Insights from molecular dynamics simulations. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(9):e902. doi: 10.1002/mgg3.902.
74. Rahimi-Aliabadi S, Daftarian N, Ahmadi H, Emamalizadeh B, Jamshidi J, Tafakhori A, et al. A novel mutation and variable phenotypic expression in a large consanguineous pedigree with Jalili syndrome. *Eye (Lond)*. 2016;30(11):1424-32. doi: 10.1038/eye.2016.137.
75. Cherkaoui Jaouad I, Lyahyai J, Guaoua S, El Alloussi M, Zrhidri A, Doubaj Y, et al. Novel splice site mutation in CNNM4 gene in a family with Jalili syndrome. *Eur J Med Genet*. 2017;60(5):239-44. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.02.004.
76. Polok B, Escher P, Ambresin A, Chouery E, Bolay S, Meunier I, et al. Mutations in CNNM4 cause recessive cone-rod dystrophy with amelogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet*. 2009;84(2):259-65. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.01.006.
77. Meyer TE, Verwoert GC, Hwang SJ, Glazer NL, Smith AV, van Rooij FJ, et al. Genome-wide association studies of serum magnesium, potassium, and sodium concentrations identify six Loci influencing serum magnesium levels. *PLoS Genet*. 2010;6(8). doi: 10.1371/journal.pgen.1001045.

78. Luder HU, Gerth-Kahlert C, Ostertag-Benzinger S, Schorderet DF. Dental phenotype in Jalili syndrome due to a c.1312 dupC homozygous mutation in the CNNM4 gene. *PLoS One*. 2013;8(10):e78529. doi: 10.1371/journal.pone.0078529.
79. Hirji N, Bradley PD, Li S, Vincent A, Pennesi ME, Thomas AS, et al. Jalili Syndrome: Cross-sectional and Longitudinal Features of Seven Patients With Cone-Rod Dystrophy and Amelogenesis Imperfecta. *Am J Ophthalmol*. 2018;188:123-30. doi: 10.1016/j.ajo.2018.01.029.
80. Kim KM, Hussein UK, Park SH, Kang MA, Moon YJ, Zhang Z, et al. FAM83H is involved in stabilization of β -catenin and progression of osteosarcomas. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):267. doi: 10.1186/s13046-019-1274-0.
81. Kim KM, Park SH, Bae JS, Noh SJ, Tao GZ, Kim JR, et al. FAM83H is involved in the progression of hepatocellular carcinoma and is regulated by MYC. *Sci Rep*. 2017;7(1):3274. doi: 10.1038/s41598-017-03639-3.
82. Kuga T, Kume H, Kawasaki N, Sato M, Adachi J, Shiromizu T, et al. A novel mechanism of keratin cytoskeleton organization through casein kinase I α and FAM83H in colorectal cancer. *J Cell Sci*. 2013;126(Pt 20):4721-31. doi: 10.1242/jcs.129684.
83. Kuga T, Kume H, Adachi J, Kawasaki N, Shimizu M, Hoshino I, et al. Casein kinase 1 is recruited to nuclear speckles by FAM83H and SON. *Sci Rep*. 2016;6:34472. doi: 10.1038/srep34472.
84. Hussein UK, Ha SH, Ahmed AG, Kim KM, Park SH, Kim CY, et al. FAM83H and SCRIB stabilize β -catenin and stimulate progression of gastric carcinoma. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(12):11812-34. doi: 10.18632/aging.103351.
85. Sasaroli D, Gimotty PA, Pathak HB, Hammond R, Kougioumtzidou E, Katsaros D, et al. Novel surface targets and serum biomarkers from the ovarian cancer vasculature. *Cancer Biol Ther*. 2011;12(3):169-80. doi: 10.4161/cbt.12.3.16260.

86. Nalla AK, Williams TF, Collins CP, Rae DT, Trobridge GD. Lentiviral vector-mediated insertional mutagenesis screen identifies genes that influence androgen independent prostate cancer progression and predict clinical outcome. *Mol Carcinog.* 2016;55(11):1761-71. doi: 10.1002/mc.22425.
87. Kim KM, Hussein UK, Bae JS, Park SH, Kwon KS, Ha SH, et al. The Expression Patterns of FAM83H and PANX2 Are Associated With Shorter Survival of Clear Cell Renal Cell Carcinoma Patients. *Front Oncol.* 2019;9:14. doi: 10.3389/fonc.2019.00014.
88. Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, Gross BE, Sumer SO, Aksoy BA, et al. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. *Cancer Discov.* 2012;2(5):401-4. doi: 10.1158/2159-8290.Cd-12-0095.
89. Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, Dresdner G, Gross B, Sumer SO, et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Sci Signal.* 2013;6(269):p11. doi: 10.1126/scisignal.2004088.
90. Heimler A, Fox JE, Hershey JE, Crespi P. Sensorineural hearing loss, enamel hypoplasia, and nail abnormalities in sibs. *Am J Med Genet.* 1991;39(2):192-5. doi: 10.1002/ajmg.1320390214.
91. Pollak C, Floy M, Say B. Sensorineural hearing loss and enamel hypoplasia with subtle nail findings: another family with Heimler's syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2003;12(1):55-8. doi: 10.1097/00019605-200301000-00010.
92. Ratbi I, Jaouad IC, Elorch H, Al-Sheqaih N, Elalloussi M, Lyahyai J, et al. Severe early onset retinitis pigmentosa in a Moroccan patient with Heimler syndrome due to novel homozygous mutation of PEX1 gene. *Eur J Med Genet.* 2016;59(10):507-11. doi: 10.1016/j.ejmg.2016.09.004.
93. Neuhaus C, Eisenberger T, Decker C, Nagl S, Blank C, Pfister M, et al. Next-generation sequencing reveals the mutational landscape of clinically diagnosed Usher

syndrome: copy number variations, phenocopies, a predominant target for translational read-through, and PEX26 mutated in Heimler syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2017;5(5):531-52. doi: 10.1002/mgg3.312.

94. Ratbi I, Falkenberg KD, Sommen M, Al-Sheqaih N, Guaoua S, Vandeweyer G, et al. Heimler Syndrome Is Caused by Hypomorphic Mutations in the Peroxisome-Biogenesis Genes PEX1 and PEX6. *Am J Hum Genet*. 2015;97(4):535-45. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.08.011.

95. 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;80(2):177-83. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01516.x.

96. Tagliabracci VS, Engel JL, Wen J, Wiley SE, Worby CA, Kinch LN, et al. Secreted kinase phosphorylates extracellular proteins that regulate biomineralization. *Science*. 2012;336(6085):1150-3. doi: 10.1126/science.1217817.

97. Wang X, Wang J, Liu Y, Yuan B, Ruest LB, Feng JQ, et al. The specific role of FAM20C in dentinogenesis. *J Dent Res*. 2015;94(2):330-6. doi: 10.1177/0022034514563334.

98. 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.

99. Raine J, Winter RM, Davey A, Tucker SM. Unknown syndrome: microcephaly, hypoplastic nose, exophthalmos, gum hyperplasia, cleft palate, low set ears, and osteosclerosis. *J Med Genet*. 1989;26(12):786-8. doi: 10.1136/jmg.26.12.786.

100. 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;59(11):577-83. doi: 10.1016/j.ejmg.2016.09.018.
101. Zhao N, Han D, Liu H, Li Y, Wong SW, Cao Z, et al. Senescence: novel insight into DLX3 mutations leading to enhanced bone formation in Tricho-Dento-Osseous syndrome. *Sci Rep.* 2016;6:38680. doi: 10.1038/srep38680.
102. Li Y, Han D, Zhang H, Liu H, Wong S, Zhao N, et al. Morphological analyses and a novel de novo DLX3 mutation associated with tricho-dento-osseous syndrome in a Chinese family. *Eur J Oral Sci.* 2015;123(4):228-34. doi: 10.1111/eos.12197.
103. Price JA, Bowden DW, Wright JT, Pettenati MJ, Hart TC. Identification of a mutation in DLX3 associated with tricho-dento-osseous (TDO) syndrome. *Hum Mol Genet.* 1998;7(3):563-9. doi: 10.1093/hmg/7.3.563.
104. Isaac J, Erthal J, Gordon J, Duverger O, Sun HW, Lichtler AC, et al. DLX3 regulates bone mass by targeting genes supporting osteoblast differentiation and mineral homeostasis in vivo. *Cell Death Differ.* 2014;21(9):1365-76. doi: 10.1038/cdd.2014.82.
105. Hwang J, Mehrani T, Millar SE, Morasso MI. Dlx3 is a crucial regulator of hair follicle differentiation and cycling. *Development.* 2008;135(18):3149-59. doi: 10.1242/dev.022202.
106. Li X, Yang G, Fan M. Effects of homeobox gene distal-less 3 on proliferation and odontoblastic differentiation of human dental pulp cells. *J Endod.* 2012;38(11):1504-10. doi: 10.1016/j.joen.2012.07.009.
107. Lichtenstein J, Warson R, Jorgenson R, Dorst JP, McKusick VA. The tricho-dento-osseous (TDO) syndrome. *Am J Hum Genet.* 1972;24(5):569-82.

108. Seow WK. Trichodentoosseous (TDO) syndrome: case report and literature review. *Pediatr Dent*. 1993;15(5):355-61.
109. Wright JT, Kula K, Hall K, Simmons JH, Hart TC. Analysis of the tricho-dento-osseous syndrome genotype and phenotype. *Am J Med Genet*. 1997;72(2):197-204. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19971017)72:2<197::aid-ajmg14>3.3.co;2-0.
110. Whitehouse LLE, Smith CEL, Poulter JA, Brown CJ, Patel A, Lamb T, et al. Novel DLX3 variants in amelogenesis imperfecta with attenuated tricho-dento-osseous syndrome. *Oral Dis*. 2019;25(1):182-91. doi: 10.1111/odi.12955.
111. Islam M, Lurie AG, Reichenberger E. Clinical features of tricho-dento-osseous syndrome and presentation of three new cases: an addition to clinical heterogeneity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;100(6):736-42. doi: 10.1016/j.tripleo.2005.04.017.
112. Haldeman RJ, Cooper LF, Hart TC, Phillips C, Boyd C, Lester GE, et al. Increased bone density associated with DLX3 mutation in the tricho-dento-osseous syndrome. *Bone*. 2004;35(4):988-97. doi: 10.1016/j.bone.2004.06.003.
113. Nieminen P, Lukinmaa PL, Alapulli H, Methuen M, Suojärvi T, Kivirikko S, et al. DLX3 homeodomain mutations cause tricho-dento-osseous syndrome with novel phenotypes. *Cells Tissues Organs*. 2011;194(1):49-59. doi: 10.1159/000322561.
114. Lee SK, Lee ZH, Lee SJ, Ahn BD, Kim YJ, Lee SH, et al. DLX3 mutation in a new family and its phenotypic variations. *J Dent Res*. 2008;87(4):354-7. doi: 10.1177/154405910808700402.
115. Schossig A, Wolf NI, Fischer C, Fischer M, Stocker G, Pabinger S, et al. Mutations in ROGDI Cause Kohlschütter-Tönz Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2012;90(4):701-7. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.02.012.

116. Riemann D, Wallrafen R, Dresbach T. The Kohlschütter-Tönz syndrome associated gene Rogdi encodes a novel presynaptic protein. *Sci Rep.* 2017;7(1):15791. doi: 10.1038/s41598-017-16004-1.
117. Kohlschütter A, Chappuis D, Meier C, Tönz O, Vassella F, Herschkowitz N. Familial epilepsy and yellow teeth--a disease of the CNS associated with enamel hypoplasia. *Helv Paediatr Acta.* 1974;29(4):283-94.
118. Tucci A, Kara E, Schossig A, Wolf NI, Plagnol V, Fawcett K, et al. Kohlschütter-Tönz syndrome: mutations in *ROGDI* and evidence of genetic heterogeneity. *Hum Mutat.* 2013;34(2):296-300. doi: 10.1002/humu.22241.
119. Schossig A, Wolf NI, Kapferer I, Kohlschütter A, Zschocke J. Epileptic encephalopathy and amelogenesis imperfecta: Kohlschütter-Tönz syndrome. *Eur J Med Genet.* 2012;55(5):319-22. doi: 10.1016/j.ejmg.2012.02.008.
120. Ceyhan D, Kirzioglu Z, Emek T. A long-term clinical study on individuals with amelogenesis imperfecta. *Niger J Clin Pract.* 2019;22(8):1157-62. doi: 10.4103/njcp.njcp_227_18.
121. Hunter L, Addy LD, Knox J, Drage N. Is amelogenesis imperfecta an indication for renal examination? *Int J Paediatr Dent.* 2007;17(1):62-5. doi: 10.1111/j.1365-263X.2006.00782.x.
122. Kala Vani SV, Varsha M, Sankar YU. Enamel renal syndrome: a rare case report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2012;30(2):169-72. doi: 10.4103/0970-4388.100006.