

Amelogénesis imperfecta: ¿un indicio de alteraciones renales?

Amelogenesis imperfecta: a sign of kidney disorders?

Amelogenese imperfeita: um sinal de distúrbios renais?

Victor Hugo Simancas Escorcía¹
María del Pilar Lujan²

Recibido: 16 de noviembre de 2019

Aprobado: 20 de febrero de 2021

Publicado: 12 de julio de 2021

Cómo citar este artículo:

Simancas-Escorcía VH, Lujan MP. Amelogenesis imperfecta: a sign of kidney disorders? Revista Nacional de Odontología. (2021); 17(2), 1-20.
doi: <https://doi.org/10.16925/2357-4607.2021.02.05>

Artículo de revisión. <https://doi.org/10.16925/2357-4607.2021.02.05>

¹ Docente Investigador. Programa de Odontología. Facultad de Ciencias de la Salud. Corporación Universitaria Rafael Núñez. Cartagena, Colombia.

Correo electrónico: victor.simancas@curnvirtual.edu.co

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0910-030X>

² Docente Departamento de Odontopediatria. Programa de Odontología. Facultad de Ciencias de la Salud. Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena, Colombia

Resumen

Introducción: La Amelogénesis Imperfecta (AI) constituye un grupo heterogéneo de alteraciones que impactan la estructura del esmalte dental de origen genético. Esta patología producto de cambios fisiológicos durante la odontogénesis, modifica la estructura y apariencia clínica del esmalte, otorgándole un aspecto delgado y de menor resistencia. Se ha descrito que la AI puede aparecer de manera aislada o de manera sindrómica.

Propósito: Describir los síndromes que impactan el sistema renal y cursan con amelogénesis imperfecta de acuerdo a la evidencia científica actual.

Método: se realizó una búsqueda electrónica de literatura hasta septiembre de 2019, con los términos *Amelogenesis imperfecta, renal AND/OR Amelogenesis Imperfecta y Syndrome AND/OR Amelogenesis Imperfecta*.

Resultados: Fueron pre-seleccionando 1660 artículos, de los cuales 53 fueron tenidos en cuenta para esta revisión. Se identificó que el síndrome Amelogénesis imperfecta-Nefrocalcinosis, Síndrome de Raine, Síndrome de Bartter, Acidosis tubular renal distal y la Hipomagnesemia primaria familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis son afecciones renales que cursan concomitantemente con un fenotipo dental.

Conclusión: Esta revisión ha permitido demostrar que las alteraciones del esmalte dental tipo AI constituye un signo de alerta para entidades patológicas que impactan el funcionamiento renal. Se recomienda que los profesionales de la odontología, una establecido el diagnóstico de amelogénesis imperfecta, consideren realizar la remisión de estos pacientes a un servicio de nefrología.

Palabras clave: Amelogénesis Imperfecta, Esmalte Dental, Proteínas del Esmalte Dental, Genes, Síndrome.

Abstract

Introduction: Amelogenesis Imperfecta (AI) constitutes a heterogeneous group of alterations, that impact the structure of tooth enamel of genetic origin. This pathology product of physiological changes during odontogenesis modifies the structure and clinical appearance of the enamel, giving it a thin appearance and less resistance. It has been described that AI may appear in isolation or in a syndromic manner.

Purpose: Describe the syndromes that impact the renal system and present with amelogenesis imperfecta according to current scientific evidence.

Method: An electronic literature search was carried out until September 2019, with the terms *Amelogenesis imperfecta, renal AND/OR Amelogenesis Imperfecta and AND/OR Syndrome Amelogenesis Imperfecta*.

Results: 1660 articles were pre-selected, of which 53 were taken into account for this review. It was identified that the syndrome Amelogenesis imperfecta-Nephrocalcinosis, Raine syndrome, Bartter syndrome, Distal renal tubular acidosis and familial primary hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis are renal conditions that concur concomitantly with a dental phenotype.

Conclusion: This review has allowed us to demonstrate that alterations in dental enamel type AI constitute a warning sign for pathological entities that impact renal functioning. It is recommended that dental professionals, an established diagnosis of amelogenesis imperfecta, consider making the referral of these patients to a nephrology service.

Keywords: Amelogenesis Imperfecta, Dental Enamel, Dental Enamel Proteins, Genes, Syndrome.

Resumo

Introdução: A amelogênese imperfeita (IA) constitui um grupo heterogêneo de alterações que impactam a estrutura do esmalte dentário de origem genética. Este produto patológico de alterações fisiológicas durante

a odontogênese modifica a estrutura e a aparência clínica do esmalte, dando-lhe uma aparência fina e menos resistência. Foi descrito que a IA pode aparecer isoladamente ou de maneira síndrômica.

Objetivo: Descrever as síndromes que afetam o sistema renal e apresentam amelogênese imperfeita de acordo com as evidências científicas atuais.

Método: foi realizada uma busca eletrônica na literatura até setembro de 2019, com os termos Amelogenesis imperfecta, renal AND / OR Amelogenesis Imperfecta e AND / OR Síndrome Amelogenesis Imperfecta.

Resultados: 1660 artigos foram pré-selecionados, dos quais 53 foram considerados para esta revisão. Identificou-se que a síndrome Amelogênese imperfeita-nefrocalcinose, síndrome de Raine, síndrome de Bartter, acidose tubular renal distal e hipomagnesemia primária familiar com hipercalciúria e nefrocalcinose são condições renais que coincidem concomitantemente com um fenótipo dental.

Conclusão: Esta revisão nos permitiu demonstrar que alterações no esmalte dentário tipo AI constituem um sinal de alerta para entidades patológicas que afetam o funcionamento renal. Recomenda-se que os profissionais de odontologia, um diagnóstico estabelecido de amelogênese imperfeita, considerem encaminhar esses pacientes a um serviço de nefrologia.

Palavras-chave: Amelogênese Imperfeita, Esmalte Dentário, Proteínas de Esmalte Dentário, Genes, Síndrome.

1. Introducción

El esmalte dental, una estructura acelular, avascular y no innervada, es el tejido mineralizado más duro del organismo. Está constituido de aproximadamente 97% de minerales y menos de 3% de una matriz orgánica compuesta de proteínas estructurales, enzimas, lípidos, fosfolípidos y agua (1). La función del esmalte es proteger la dentina, contribuir a la morfología dental y a una adecuada oclusión. La formación del esmalte dental o amelogénesis, ocurre durante un periodo limitado de tiempo para cada diente. Una primera fase, consta de la formación de un esmalte parcialmente mineralizado mientras que la segunda fase corresponde a la degradación del contenido orgánico y del agua que son reemplazados por los minerales. Los ameloblastos, células responsables de la secreción de la matriz proteica y mantenimiento de un ambiente extracelular favorable a la síntesis de mineral, experimentan un proceso de diferenciación celular que involucra el paso por varias fases denominadas presecreción, secreción y maduración (2).

La Amelogénesis Imperfecta (AI), representa una patología genética hereditaria que afecta la estructura del esmalte dental, convirtiéndola en más delgada y menos resistente. La AI presenta una gran heterogeneidad clínica, afecta tanto la dentición primaria como la permanente, de manera aislada (AI no síndrômica) o como manifestación de un síndrome (AI síndrômica). Factores genéticos y locales pueden impactar cualquiera etapa de la formación del esmalte dental y ser responsable de defectos hipoplásicos, de hipocalcificación e hipomaduración. La AI hipoplásica se refiere a defectos cuantitativos de la estructura del esmalte mientras que la AI hipocalcificada

e hipomadura indican defectos cualitativos del esmalte dental. Estos defectos pueden contribuir a perjuicios estéticos, funcionales y psicológicos en los pacientes afectados generando una baja autoestima e insatisfacción en la apariencia física (3,4).

Clínicamente, los pacientes afectados por la AI exponen pérdida de la translucidez del esmalte dental, hipersensibilidad, coloración amarillo, gris o marrón, atrición precoz a nivel incisal y en las cúspides de los molares. En pacientes que padecen AI sindrómica, además de los signos dentales, diversos órganos pueden presentar alteraciones patológicas, entre ellos los riñones. Las alteraciones que afectan la salud general de los pacientes con enfermedades renales y dentales, como la AI, suelen tener un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes. Por ello, un diagnóstico oportuno de la AI, puede constituir un indicador o signo temprano de alerta de diferentes afecciones renales.

Dada la importancia de la AI como una alteración del esmalte dental desarrollada en el marco de un síndrome que involucra el estado de salud de diversos órganos del organismo, la presente revisión tiene como objetivo describir las enfermedades renales que cursan con una AI de acuerdo a la evidencia científica actual.

2. Estrategia de búsqueda

Esta revisión bibliográfica de tipo narrativa fue posible gracias al desarrollo de un protocolo y métodos de rigurosidad científica adoptadas de las recomendaciones realizadas por Hutton et al. (5), garantizando la idoneidad en la identificación, almacenamiento y análisis de la información. Este protocolo incluyó el planteamiento de un interrogante inicial, criterios de búsqueda bibliográfica, criterios de inclusión y exclusión, junto al análisis y síntesis de la información recolectada.

El cuestionamiento central de este trabajo es describir, ¿cuáles son las patológicas renales que cursan con un fenotipo dental compatible con la amelogénesis imperfecta? Para ello, se procedió a realizar una búsqueda electrónica de literatura en las bases de datos Medline (Pubmed), EBSCO-Host y Scopus (Science direct) utilizando como palabras clave: Amelogenesis imperfecta, renal AND/OR Amelogenesis imperfecta y Syndrome AND/OR Amelogenesis imperfecta.

Se establecieron como criterios de inclusión los artículos publicados entre 2000 y 2019, escritos en inglés, accesibles en textos completos y en formato PDF. Se incluyeron solo estudios en humanos y no se utilizaron restricciones por edad ni sexo. Fueron excluidos tesis, periódicos, conferencias, noticias, comentarios y editoriales. La elección de los artículos seleccionados se determinó mediante la lectura de los

resúmenes de acuerdo a las instrucciones reportadas por Hutton et al. (5) y Moher et al. (6).

Los artículos elegibles fueron exportados a Zotero, programa de gestión de referencias, que permitió organizar los artículos por autor, año de publicación además de permitir la supresión de las referencias duplicadas. Finalmente, se procedió a realizar un tamizaje con la aplicación de los criterios a los artículos hallados en las bases de datos, los artículos seleccionados fueron leídos, analizados y discutidos en el presente trabajo.

Los resultados de la búsqueda electrónica de literatura permitieron obtener un total de 1660 artículos. Distribuidos en 1228 para el término Amelogenesis imperfecta, 308 para Syndrome and/or Amelogenesis imperfecta y 124 correspondiente a Renal and/or Amelogenesis imperfecta. Un total de 1162 fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión y objetivos de la investigación. 448 estudios se excluyeron por duplicidad en las bases de datos. Finalmente, 53 artículos cumplieron con los requisitos de inclusión siendo posteriormente analizados y discutidos (véase la figura 1).

3. Amelogénesis imperfecta

La perturbación de la estructura del esmalte observada en diferentes tipos de AI obedecen a cambios en la diferenciación de los ameloblastos durante la amelogénesis. Existe una notable variabilidad en los registros de prevalencia de la AI, sin embargo, en poblaciones de Estados Unidos la prevalencia varía de 1/14000, en Suiza de 1/700 mientras que en Colombia se desconoce la frecuencia de esta entidad patológica (7). Se ha reportado que la AI hipoplásica representa un 60-73% de casos, seguida por la AI hipomadura con una estimación entre 20-40% mientras que la AI hipomineralizada se le atribuye un 7% de los casos presentados (8). Crawford *et al.* (7) señalaron que diferentes formas de AI puede presentarse al mismo tiempo en un mismo paciente e incluso en un mismo diente. De otra parte, los dientes afectados por la AI presentan una mayor predisposición a la caries dental, debido a la retención de biopelícula. Razón por la cual, los dientes con hipoplasia en el esmalte dental son considerados con un mayor riesgo de desarrollar caries dental (9,10).

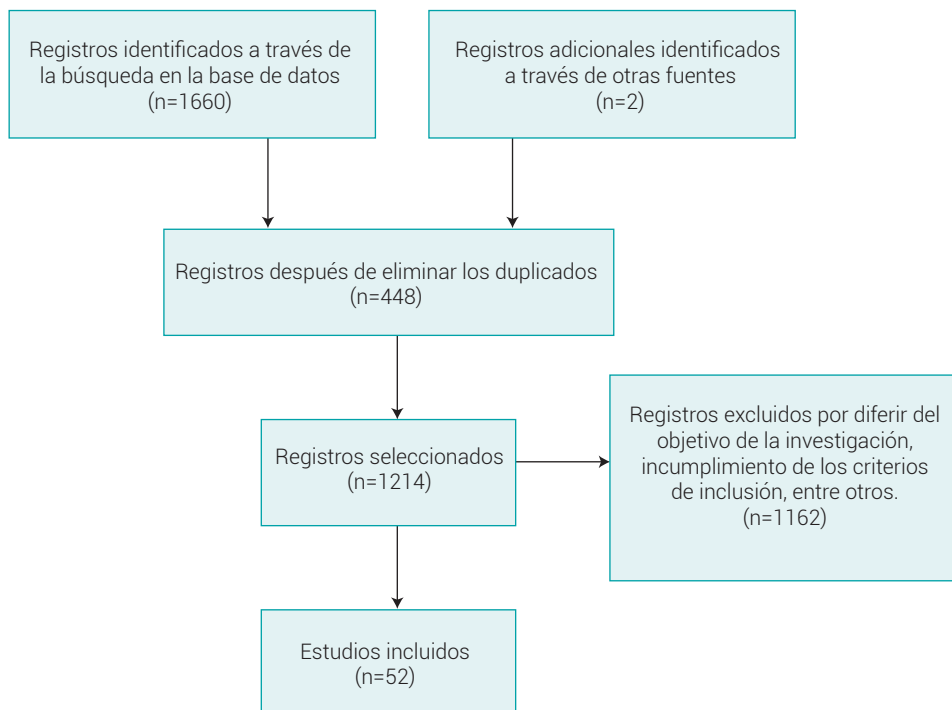


Figura 1. Flujograma del proceso de búsqueda computarizada de literatura y selección de los estudios de investigación.

Fuente: Elaboración propia

La AI es la consecuencia de cambios en la estructura del ADN de genes que participan en la amelogenesis. Genes responsables de codificar proteínas de la estructura dental, enzimas, factores de transcripción y proteínas relacionadas con el metabolismo fosfocálcico son determinantes en la presentación de la AI, como forma aislada o bien asociada a alteraciones sistemas en el marco de un síndrome (11). Actualmente, se ha reportado 28 genes responsables de la AI, de los cuales mutaciones en 16 genes se le atribuye un fenotipo compatible con AI no sindrómica (o aislada) y mutaciones en 12 genes son responsables de una AI sindrómica (12). Las alteraciones de estos genes inducen perturbaciones en la codificación de proteínas de la matriz del esmalte, diferenciación ameloblástica, intercambiadores de iones, fosforilación, entre otras funciones.

La presente revisión pudo constatar que en el marco de las AI sindrómica, cinco entidades patológicas renales se presentan de manera simultánea con la AI. A continuación, se hace una descripción de cada una de ellas.

4. Síndrome Amelogénesis Imperfecta-Nefrocalcinosis

También conocido como Síndrome Esmalte-Renal (ERS, en inglés. OMIM # 204690) es causado por la mutación autosómica recesiva del gen FAM20A (family with sequence similarity 20, membre A) que asocia una AI de tipo hipoplásico con Nefrocalcinosis (NC). El gen FAM20A (OMIM 611062, FAMILIA CON SIMILITUD DE SECUENCIA 20 MIEMBRO A) presenta 11 exones, se localiza en el cromosoma 17, posición 17q24.2 y pertenece junto a FAM20B y FAM20C a la familia con similitud en la secuencia 20, denominada FAM20 (13). FAM20A es una pseudoquinasa que forma un complejo funcional con FAM20C e incrementa la capacidad de fosforilación de FAM20C, una caseína quinasa del aparato de Golgi que fosforila las proteínas del esmalte dental (amelogeninas, enamelinas y ameloblastinas) y cuyas mutaciones son responsables del síndrome de Raine (14-16). Alteraciones en la secuencia de ADN del gen FAM20A produce cambios en el microambiente celular del calcio y/o fosfato que favorecen el desequilibrio en los procesos de regulación del esmalte dental (17).

El Síndrome Amelogénesis Imperfecta-Nefrocalcinosis pone de manifiesto una decoloración amarillo-marrón, superficies rugosas o lisas con un espesor de esmalte reducido o ausente que afecta tanto la dentición primaria como la permanente y compatible con una AI de tipo hipoplásico de acuerdo a la clasificación de Witkop (18). En este síndrome se reporta la presencia de fibromatosis gingival como signo patognomónico, ausencia de relieves cuspídeos en dientes posteriores, microdoncia relativa, dientes espaciados junto a una formación dental sin alteraciones pero marcada por raíces cortas y dilaceradas. Es frecuente observar radiográficamente calcificaciones pulpares, retraso de la erupción dental y dientes impactados con folículo dental hiperplásico que pueden hallarse anquilosados (19).

La entidad patológica renal observada en el síndrome generado por la mutación del gen FAM20A es la nefrocalcinosis (19,20). Esta afección se refiere a la deposición generalizada de oxalato de calcio (CaOx) o fosfato de calcio (CaPi) presentes a nivel medular y cortical, unilateralmente o bilateral que puede conducir a una insuficiencia renal crónica (IRC) e incluso a una insuficiencia renal crónica terminal (IRCT). A edades tempranas el diagnóstico de NC en el Síndrome Amelogénesis Imperfecta-Nefrocalcinosis puede resultar todo un desafío dada la ausencia de sintomatología asociada. Esto obedece a que en un inicio la NC puede ser molecular o microscópica. En la primera, existe un aumento de calcio intracelular a nivel renal pero la ausencia de formación de cristales. En la segunda, ya el fosfato cálcico u oxalato se cristaliza y es observado únicamente a nivel microscópico (21). Con el avance del Síndrome

Amelogénesis Imperfecta-Nefrocalcinosis la investigación radiológica simple, ultrasonido o tomografía computarizada permite identificar la NC. En ciertos casos, los cólicos renales pueden llegar a convertirse en el primer síntoma reportado por los pacientes, tal como ocurre en la litiasis renal (21,22).

Fisiopatológicamente, la ausencia de regulación del calcio al interior del intersticio renal a nivel local y seguramente a nivel sistémico, producto de la mutación del gen FAM20A podría explicar la patogénesis de la NC en el Síndrome Amelogénesis Imperfecta-Nefrocalcinosis. Como consecuencia de esta desregulación, es posible que el evento iniciador de la calcificación renal sea producto de un aumento en el flujo del transporte de calcio a través del epitelio tubular renal, que en lugar de cristalizarse intratubularmente, genera calcificaciones ectópicas en la corteza pero principalmente en la médula renal. De hecho, estudios en ratones han demostrado que los defectos genéticos están implicados en la modulación y grado de mineralización ectópica en procesos patológicos como la nefrocalcinosis (23). Por ello, es probable que las mutaciones de FAM20A, pseudoquinasa que se une a FAM20C y potencializa su capacidad a fosforilar las proteínas del esmalte y las proteínas SIBLING (Small Integrin-Binding Ligand, N-linked Glycoproteins), presentes en los riñones (24) y participantes activos en el proceso de biomineralización, inducen una deficiente fosforilación de estas proteínas y en consecuencia facilitan la instauración de mineralizaciones ectópicas como las observadas en la nefrocalcinosis y esmalte dental presentes en el Síndrome Amelogénesis Imperfecta-Nefrocalcinosis.

5. Síndrome de Raine

El síndrome de Raine (OMIM 259775) es un padecimiento caracterizado por trastornos hipofosfatémico, mineralizaciones ectópicas, osteosclerosis generalizada, osificación perióstica, dimorfismo facial, anormalidades intracerebrales, junto a hiperplasia gingival, úvula bífida, paladar hendido y AI de tipo hipoplásico como parte del fenotipo bucodental. Simpson et al. (25) identificaron que las mutaciones autosómicas recesivas del gen FAM20C (family with sequence similarity 20, membre C) son responsable del síndrome de Raine. El gen FAM20C (OMIM 611061) consta de 10 exones, se localiza en el cromosoma 7 y en la posición 7p22.3. FAM20C es un gen que codifica para una caseína quinasa del aparato de Golgi responsable de fosforilar las proteínas del esmalte, la osteopontina y una gran cantidad de proteínas involucradas en diversos procesos fisiológicos (16,26).

Inicialmente el síndrome de Raine fue considerado como una patología letal, donde los pacientes afectados morían en el periodo neonatal, sin embargo, la

supervivencia de pacientes hasta la edad adulta de fenotipos clínicos con este síndrome ha sido descrita recientemente (27). Los sustratos funcionales sugieren que FAM20C tiene un rol activo en procesos biológicos más allá de la biomineralización como la homeostasis lipídica, cicatrización de las heridas, adhesión, migración celular, entre otras (16). En efecto, Tagliabracci et al. (28) identificaron más de 100 fosfopéptidos de FAM20C cuya fosforilación puede verse afectada dada la mutación de este gen, incluyendo los sustratos implicados en el proceso de formación ósea y dental.

A nivel de tejidos dentales, FAM20C es fundamental en la mineralización de la dentina. En cultivos celulares de odontoblastos inmortalizados de ratas (células T4-4), la sobreexpresión de FAM20C indujo la expresión de marcadores de diferenciación como DMP2 y DSPP. Deduciendo que FAM20C es probablemente responsable de la aceleración en el proceso de diferenciación en odontoblastos (29). FAM20C parece desempeñar igualmente un rol esencial en la fosforilación de proteínas de la matriz del esmalte. Chan et al. (30) sugieren que la ausencia de fosforilación de la enamulina (proteína del esmalte) por parte de FAM20C se correlaciona con un fenotipo clínico compatible con la AI. En efecto, recientes reportes de pacientes con el síndrome de Raine han sido identificado un esmalte delgado, amarillo y translucido diagnosticado con AI de tipo hipoplásico (31). Por su parte, la alteración renal observada en el Síndrome de Raine es la nefrocalcinosis (31,32).

6. Síndrome de Bartter

El síndrome de Bartter es un trastorno autosómico recesivo de los túbulos renales poco frecuente, con prevalencia de 1:1000000 y caracterizado por hipopotasemia e hipocloremia, alcalosis metabólica con presión arterial baja o normal (33,34). Este síndrome forma un grupo heterogéneo de enfermedades tubulares que se clasifican en dos grupos: el síndrome de Bartter prenatal y clásico. El síndrome de Bartter prenatal es la forma más severa. Presenta niveles elevados de prostaglandina E2 en la sangre y la orina (35). Los pacientes con síndrome de Bartter prenatal se caracterizan por un polihidramnio que se traduce en un nacimiento prematuro, consecuencia de la pérdida de sal y de agua. Suelen presentar, además, una poliuria postnatal complicada por episodios severos de deshidratación, vómitos, retraso en el crecimiento, debilidad muscular, hipercalciuria y nefrocalcinosis (36). Por su parte, el síndrome de Bartter clásico es por lo general diagnosticado durante la infancia y los pacientes registran un retraso del crecimiento, debilidad muscular, hiper o normocalciuria y en ocasiones insuficiencia renal y nefrocalcinosis (36,37).

El síndrome de Bartter prenatal ocurre por la inactivación del gen SLC12A1 codante del cotransportador NKCC2 o del gen KCJN1 codante del canal potásico ROMK. El síndrome de Bartter clásico es causado por las mutaciones del gen CLCNKB codante para el canal de cloruro CLC-KB o del gen CASR que codifica el receptor de calcio CaSR localizado a nivel de la membrana basolateral de la rama ascendente del ansa de Henle (38). Recientemente, Martelli-Junior et al. (39) en una examinación dental de 8 pacientes con Síndrome de Bartter que comprendió análisis radiográficos y microscopia electrónica de barrido reportaron características típicas de AI de tipo hipoplásico en 2 pacientes. En ambos pacientes, se constató la presencia de nefrocalcinosis de tipo medular y, se precisó que el síndrome de Bartter fue producto de una mutación homocigota del exón 5 del gen KCNJ1.

En 2017, Kumar et al. (40) describieron dos pacientes con antecedentes de polidipsia, fatiga, debilidad muscular y aumento en la frecuencia de la micción que fueron diagnosticados con síndrome de Bartter. Estos pacientes presentaban dientes de color amarillo con superficies ásperas e irregulares de manera generalizadas y fueron diagnosticados con AI. En ambos pacientes, se constató la presencia de nefrocalcinosis bilateral. Los hallazgos clínicos reportados en pacientes con síndrome de Bartter permiten sugerir que las alteraciones en el proceso de biomineralización hallados en pacientes con trastornos tubulares también podrían afectar la deposición de calcio en los tejidos dentales.

7. Acidosis tubular renal distal (ATRD)

La acidosis tubular renal distal hace parte de un conjunto de tubulopatías que se caracterizan por la incapacidad del riñón a excretar la carga acida fisiológica cotidiana, debido a la alteración de los mecanismos celulares de reabsorción del bicarbonato o de la secreción de protones. De forma particular, la ATRD es una patología que afecta las células α intercalares del canal colector, que se traduce en una incapacidad de secretar los protones y debido a ello, la acidificación de la orina hasta un pH inferior a 5.5. En la ATRD se presenta una acidosis metabólica hiperclorémica, acompañada de un retraso en el crecimiento, osteomalacia, hipocalcemia, litiasis urinaria y nefrocalcinosis (41).

La forma hereditaria de la ATRD es causada por mutaciones inactivadoras de dos subunidades de la bomba vH^+ -ATPasa: la subunidad B1 y la subunidad $\alpha 4$ o incluso del intercambiador CL^-/HCO_3^- AE1. Todas las mutaciones que están implicadas en la ATRD se transmiten de forma autosómicas recesivas (42). En el 2007, Ravi et al. (43) reportaron el primer caso de un paciente pediátrico diagnosticada con ATRD y AI.

Se trató de una niña de 10 años de edad, nacida de un matrimonio consanguíneo con severas dificultades para en sus desplazamientos físicos sin antecedentes médicos de importancia, excepto poliuria y polidipsia en el último mes. El examen intraoral reveló un esmalte hipoplásico, coloración naranja pardusca y moteado irregular de las superficies oclusales de dientes posteriores, siendo diagnosticada con AI de tipo hipoplásico.

Misgar et al. (44) reportaron recientemente el caso de una niña de 12 años de edad de padres consanguíneos con ATRD que presentaba un esmalte dental moteado, pigmentación amarillo-marrón en todas las superficies dentales y erupción dental retrasada. Radiográficamente se observó un esmalte dental disminuido. El diagnóstico final fue AI de tipo hipoplásico. Adicional al fenotipo dental, fue identificado mediante ecografía una nefrocalcinosis bilateral. Estudios complementarios constataron la ausencia de raquitismo y afecciones en otros órganos. De acuerdo a lo registrado en la literatura científica, la asociación entre la AI con ATRD es poco frecuente. De hecho, se han notificado dos casos en niños y dos adultos jóvenes donde la característica principal es la consanguineidad de los padres, sugiriendo un modo de transmisión autosómico recesivo (43-45).

8. Hipomagnesemia primaria familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis (FHHNC)

La FHHNC (OMIM: 248250) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la triada hipomagnesemia, hipercalciuria y nefrocalcinosis, causada por las mutaciones en los genes CLDN (CLDN-16 y CLDN19), quienes codifican para las uniones estrechas de células epiteliales renales claudin-16 y claudin-19, respectivamente (46). Estas uniones desempeñan funciones vitales en el manejo del magnesio en la rama ascendente del asa de Henle. Ambas mutaciones son responsables de un fenotipo renal similar pero adicionalmente las mutaciones de CLDN19 generan defectos oculares (47). A diferencia de la ATRD, del síndrome Amelogénesis imperfecta-nefrocalcinosis y síndrome de Raine, que también presentan en su fenotipo una nefrocalcinosis medular, la FHHNC es una condición patológica que conduce rápidamente a una enfermedad renal terminal (48).

Los primeros casos reportados en la literatura de AI en pacientes con FHHNC fueron dos pacientes de origen chino que padecían también de gingivitis, pérdida de hueso periodontal y problemas de maloclusión dental (49). En 2016, Bardet et al. (50) examinaron cinco pacientes no relacionados y diagnosticados con FHHNC causadas

por mutaciones de CLDN16. El examen dental reveló que todos los pacientes padecían un esmalte dental con opacidades y pérdida de estructura que condujo al diagnóstico de AI de tipo hipoplásico en cuatro pacientes y AI de tipo hipomaduro en un solo paciente. Se constató que dos de los pacientes analizados presentaban retraso de la erupción dental permanente. En estos últimos, los análisis mostraron una reducción del espacio folicular alrededor de los dientes no erupcionados, indicando una anquilosis dental. Es de anotar que a diferencia del fenotipo hallado en el síndrome Amelogénesis Imperfecta-Nefrocalcinosis, los pacientes analizados no presentaban hiperplasia gingival y la observación por rayos X no reveló la presencia de mineralizaciones ectópicas en la cámara pulpar o mineralizaciones ectópicas gingivales.

Yamaguti et al. (51) realizaron una caracterización clínica en nueve pacientes diagnosticados con FHHNC. El estudio reveló que todos los pacientes presentaron una AI. Este estudio es el primero en demostrar la presencia de AI en pacientes con FHHNC producto de la mutación del gen CLDN19. Adicionalmente este estudio permitió constatar la expresión de la proteína Claudina 19 en los polos distales de los ameloblastos de secreción y maduración, sugiriendo que esta proteína es esencial en la formación del esmalte dental. La tabla 2 resume cada una de los cinco síndromes que asocian una AI con afecciones renales.

9. Discusión

Recientemente se ha visto un gran interés en la asociación de enfermedades sistémicas y sus respectivos fenotipos oro-dentales. La puesta en marcha de estas observaciones constituye un excelente indicador en la orientación incluso de investigaciones en ciencias básicas y genética humana. El presente trabajo constató que mutaciones en 28 genes son responsables de la AI. Entre ellos, 12 genes dentro de los cuales se destacan FAM20A, FAM20C, CLDN-16 y CLDN19 causan alteraciones en la estructura del esmalte dental tipo AI y perturbaciones funcionales a nivel renal. El diagnóstico de AI debe hacer reflexionar al clínico sobre probables alteraciones sistémicas (52).

Así, la evaluación clínica, los exámenes clínicos complementarios de varios órganos y exámenes genéticos a pacientes, padres y hermanos son fundamentales en la búsqueda y exactitud en el diagnóstico. Aunado a las consecuencias funcionales que representa para los pacientes padecer un síndrome que afecta varios tejidos y órganos. Las manifestaciones clínicas producto de la AI pueden acarrear consecuencias estéticas y psicológicas en los pacientes afectados que junto al dolor son la principal causa de consulta. Estudios respaldan lo constatado en pacientes con AI no

sindrómica y sindrómica, donde estos manifiestan estar insatisfechos de su apariencia física y alegan tener una baja autoestima (4). En términos funcionales los pacientes con AI pueden presentar una reducción de la eficacia masticatoria y la reducción de la dimensión vertical pero también problemas relacionados con la hiperplasia gingival y fibromatosis gingival (19).

Tabla 2. Manifestaciones clínicas y bases genéticas de alteraciones renales asociados a la Amelogénesis imperfecta.

| Alteración Renal | Gen / Localización / Modo de transmisión | Manifestaciones clínicas |
|---|---|---|
| Síndrome Amelogénesis Imperfecta-Nefrocalcinosis | <i>FAM20A/17q24.2/ Autosómica recesiva</i> | Fenotipo bucodental-Gingival: AI tipo hipoplásico. Ausencia de relieves cuspidados. Retraso en la erupción dental. Calcificaciones Intrapulpar. Fibromatosis gingival. Calcificación ectópica gingival. Fenotipo renal: Nefrocalcinosis |
| Síndrome de Raine | <i>FAM20C/ 7p22.3/ Autosómica recesiva</i> | Fenotipo bucodental-Gingival: AI tipo hipoplásico. Úvula bífida, paladar hendido. Hiperplasia gingival. Fenotipo sistémico: hipofosfatemia, mineralizaciones ectópicas, osteosclerosis generalizada, osificación perióstica, dimorfismo facial, anomalías intracerebrales. Fenotipo renal: Nefrocalcinosis |
| Síndrome de Bartter | <i>KCJN1/11q24.3/Autosómica recesiva</i> | Fenotipo bucodental: AI tipo hipoplásico. Fenotipo sistémico: hipotasemia e hipocloremia, alcalosis metabólica y presión arterial baja o normal. Deshidratación, vómitos, retraso en el crecimiento, debilidad muscular, hipercalcemia. Fenotipo renal: Nefrocalcinosis |
| Acidosis tubular renal distal (ATRD) | <i>ATP6V1B1/2p13.3/ Autosómica recesiva</i> | Fenotipo bucodental: AI tipo hipoplásico Fenotipo sistémico: acidosis metabólica hiperclorémica, retraso en el crecimiento, osteomalacia, hipocalcemia, litiasis urinaria. Fenotipo renal: Nefrocalcinosis |
| Hipomagnesemia primaria familiar con hipercalcemia y nefrocalcinosis (FHHNC) | <i>CLDN-16 (3q28)-CLDN19(1q34.2)/ Autosómica recesiva</i> | Fenotipo bucodental: AI tipo hipoplásico y hipomagnésico. Fenotipo sistémico: hipomagnesemia, hipercalcemia. Fenotipo renal: Nefrocalcinosis |

Fuente: elaboración propia

De todos los padecimientos sistémicos que acompañan a la AI y expuestos en el presente trabajo hacen ver que la nefrocalcinosis es la patología renal con mayor frecuencia. En el marco del síndrome amelogénesis imperfecta nefrocalcinosis aunque el diagnóstico se focaliza en los hallazgos bucodentales y renales, estas características no son exclusivas de este síndrome. Sin embargo, si suelen ser patognomónicas cuando su presentación aparece en pacientes con ausencia de otras anomalías de

desarrollo (19,20). A diferencia de los otros síndromes expuesto aquí, solamente el síndrome amelogénesis imperfecta puede ser diagnosticado teniendo en cuenta el fenotipo dental. Debido a que la NC puede llegar a ser indetectable a temprana edad. Lo anterior implica que el paciente afectado deba ser remitido al servicio de nefrología para su evaluación y posterior seguimiento.

Aunque los síndromes amelogénesis imperfecta nefrocalcinosis y de Reine presenten nefrocalcinosis dentro de sus manifestaciones sistémicas es importante tener en cuenta que FAM20A y FAM20C responsables de estos síndromes trabajan juntos y provienen de la misma familia. La similitud clínica dental y renal presente en los pacientes con mutaciones de los genes FAM20A o FAM20C señala que las dos proteínas no se compensan entre si durante el proceso de la amelogénesis y pueden en consecuencia trabajar de manera independiente. En efecto, las anomalías extraorales asociadas con las mutaciones del gen FAM20C hacen posible distinguir los individuos afectados con las mutaciones del gen FAM20A que no padecen de anomalías óseas y a diferencia de los pacientes con mutaciones FAM20C padecen de hiperplasia gingival mineralizaciones ectópicas en la cámara pulpar, ligamento periodontal y gingival.

Diferentes proteínas renales como los intercambiadores ácido-base, Cldn16 y Cldn19 han sido descritas por su expresión durante la amelogénesis (51). Por ejemplo, la vH⁺-ATPasa bomba de protones que se expresa en la membrana luminal las células α intercaladas del túbulo colector cortical, también han sido identificadas en los ameloblastos de maduración (53). En consecuencia es probable que las mutaciones que afecten la vH⁺-ATPasa se vean reflejadas en afecciones renales y anomalías en el desarrollo normal de la formación del esmalte dental. Gracias a la identificación de proteínas renales que se pensaban eran específicas de un solo tejido, hoy día se ha podido constatar que se hallan presentes en otros tejidos, entre ellos los dentales. Adicional a lo encontrado con la vH⁺-ATPasa bomba de protones, la localización de Cldn16 y Cldn19 también ha sido reportada en los ameloblastos (50, 51). Sin embargo, tal como ocurre entre el síndrome de Bartter y la AI, los mecanismos fisiopatológicos son desconocidos y se requieren de más estudios que permitan dilucidar los vínculos y la función de estas proteínas a nivel dental y renal.

10. Conclusiones

El presente estudio concluye que existe, de acuerdo a la evidencia científica actual, una relación muy estrecha entre la presencia de AI y afecciones renales. Por ello, los pacientes afectados por el síndrome amelogénesis imperfecta nefrocalcinosis,

síndrome de Raine, síndrome de Bartter, acidosis tubular renal distal y con Hipomagnesemia primaria familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis, deben remitidos para un examen odontológico exhaustivo dada la posibilidad de presentar AI. De igual manera, se exhorta a los profesionales de odontología que diagnostiquen pacientes con amelogenésis imperfecta consideren remitirlos a un servicio de nefrología.

11. Agradecimiento

Al programa Bolívar Gana con Ciencia de la Gobernación de Bolívar, Colombia y la Fundación Ceiba por el acompañamiento.

12. Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflictos de intereses.

Referencias

1. Zheng L, Ehardt L, McAlpin B, About I, Kim D, Papagerakis S, et al. The tick tock of odontogenesis. *Experimental Cell Research*. 2014; 325(2):83–9. doi: 10.1016/j.yexcr.2014.02.007
2. Bei M. Molecular genetics of ameloblast cell lineage. *J Exp Zool B Mol Dev Evol*. 2009; 312B(5):437–44. doi:10.1002/jez.b.21261
3. Prasad MK, Geoffroy V, Vicaire S, Jost B, Dumas M, Le Gras S, et al. A targeted next-generation sequencing assay for the molecular diagnosis of genetic disorders with orodental involvement. *J Med Genet*. 2016; 53(2):98–110. doi:10.1136/jmedgenet-2015-103302
4. Coffield KD, Phillips C, Brady M, Roberts MW, Strauss RP, Wright JT. The psychosocial impact of developmental dental defects in people with hereditary amelogenesis imperfecta. *J Am Dent Assoc*. 2005; 136(5):620–30. doi: 10.14219/jada.archive.2005.0233
5. 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; 147(6):262–6. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.02.025> 0025-7753

6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b2535>
7. Crawford PJM, Aldred M, Bloch-Zupan A. Amelogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2:17. doi: [10.1186/1750-1172-2-17](https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-17)
8. Chamarthi V, Varma BR, Jayanthi M. Amelogenesis imperfecta: a clinician's challenge. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2012; 30(1):70–3. doi: [10.4103/0970-4388.95587](https://doi.org/10.4103/0970-4388.95587)
9. Oliveira AFB, Chaves AMB, Rosenblatt A. The influence of enamel defects on the development of early childhood caries in a population with low socioeconomic status: a longitudinal study. *Caries Res*. 2006; 40(4):296–302. doi: [10.1159/000093188](https://doi.org/10.1159/000093188)
10. Uribe S. Early childhood caries--risk factors. *Evid Based Dent*. 2009;10(2):37–8. doi: [10.1038/sj.ebd.6400642](https://doi.org/10.1038/sj.ebd.6400642)
11. Prasad MK, Laouina S, El Alloussi M, Dollfus H, Bloch-Zupan A. Amelogenesis Imperfecta: 1 Family, 2 Phenotypes, and 2 Mutated Genes. *J Dent Res*. 2016; 95(13):1457–63. doi: [10.1177/0022034516663200](https://doi.org/10.1177/0022034516663200)
12. Simancas-Escorcia V, Guarapo AEN, Camargo MGA de. Genes involucrados en la amelogénesis imperfecta. Parte I. *Rev Fac Odontol Univ Antioq*. 2018; 30(1). doi: [http:// dx.doi.org/10.17533/udea.rfo.v30n1a10](http://dx.doi.org/10.17533/udea.rfo.v30n1a10)
13. 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](https://doi.org/10.1186/1471-2164-6-11)
14. Cui J, Zhu Q, Zhang H, Cianfrocco MA, Leschziner AE, Dixon JE, et al. Structure of Fam20A reveals a pseudokinase featuring a unique disulfide pattern and inverted ATP-binding. *Elife*; 2017 22;6. doi: [10.7554/eLife.23990](https://doi.org/10.7554/eLife.23990)
15. Ohyama Y, Lin J-H, Govitvattana N, Lin I-P, Venkitapathi S, Alamoudi A, et al. FAM20A binds to and regulates FAM20C localization. *Sci Rep*. 2016 13;6:27784. doi: [10.1038/srep27784](https://doi.org/10.1038/srep27784)
16. 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](https://doi.org/10.1126/science.1217817)

17. 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
18. Witkop CJ. 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
19. Simancas-Escorcía V, Berdal A, Díaz-Caballero A. Caracterización fenotípica del síndrome amelogénesis imperfecta–nefrocalcinosis: una revisión. *Duazary.* 2019; 16(1):129–143. doi: 1021676/2389783X2531
20. De la Dure-Molla M, Quentric M, Yamaguti PM, Acevedo A-C, 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.
21. Wrong O. *Nephrocalcinosis.* 4 Davison AM. Oxford UOU. Oxford University Press; 2005.
22. Al-Bderat JT, Mardinie RI, Salaita GM, Al-Bderat AT, Farrah MK. Nephrocalcinosis among children at king hussein medical center: Causes and outcome. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2017; 28(5):1064–8. doi: 10.4103/1319-2442.215138
23. Li Q, Chou DW, Price TP, Sundberg JP, Uitto J. Genetic modulation of nephrocalcinosis in mouse models of ectopic mineralization: the Abcc6 tm1Jfk and Enpp1 asj mutant mice. *Laboratory Investigation.* 2014; 94(6):623–32. doi: 10.1038/labinvest.2014.52
24. Ogbureke KUE, Fisher LW. Renal expression of SIBLING proteins and their partner matrix metalloproteinases (MMPs). *Kidney International.* 2005; 68(1):155–66. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00389.x
25. 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. *Am J Hum Genet.* 2007; 81(5):906–12. doi: 10.1086/522240
26. Oya K, Ishida K, Nishida T, Sato S, Kishino M, Hirose K, et al. Immunohistochemical analysis of dentin matrix protein 1 (Dmp1) phosphorylation by Fam20C in bone: implications for the induction of biomineralization. *Histochem Cell Biol.* 2017;147(3):341–51. doi: 10.1007/s00418-016-1490-z

27. 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;16:8. doi: 10.1186/s12881-015-0154-5
28. 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; 161(7):1619–32. doi: 10.1016/j.cell.2015.05.028
29. Hao J, Narayanan K, Muni T, Ramachandran A, George A. Dentin matrix protein 4, a novel secretory calcium-binding protein that modulates odontoblast differentiation. *J Biol Chem.* 2007; 282(21):15357–65. doi: 10.1074/jbc.M701547200
30. Chan H-C, Mai L, Oikonomopoulou A, Chan HL, Richardson AS, Wang S-K, et al. Altered enamelin phosphorylation site causes amelogenesis imperfecta. *J Dent Res.* 2010; 89(7):695–9. doi: 10.1177/0022034510365662
31. Elalaoui SC, Al-Sheqaih N, Ratbi I, Urquhart JE, O’Sullivan J, Bhaskar S, et al. Non lethal Raine syndrome and differential diagnosis. *European Journal of Medical Genetics.* 2016; 59(11):577–83. doi: 10.1016/j.ejmg.2016.09.018
32. Takeyari S, Yamamoto T, Kinoshita Y, Fukumoto S, Glorieux FH, Michigami T, et al. Hypophosphatemic osteomalacia and bone sclerosis caused by a novel homozygous mutation of the FAM20C gene in an elderly man with a mild variant of Raine syndrome. *Bone.* 2014; 67:56–62. doi: 10.1016/j.bone.2014.06.026
33. Devuyst O. Salt wasting and blood pressure. *Nature Genetics.* 2008; 40(5):495–6. doi: 10.1038/ng0508-495
34. Fahlke C, Fischer M. Physiology and pathophysiology of ClC-K/barttin channels. *Front Physiol.* 2010; 1:155. doi: 10.3389/fphys.2010.00155
35. Hebert SC. Bartter syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2003; 12(5):527–32. doi: 10.1097/00041552-200309000-00008
36. Brochard K, Boyer O, Blanchard A, Loirat C, Niaudet P, Macher M-A, et al. Phenotype-genotype correlation in antenatal and neonatal variants of Bartter syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(5):1455–64. doi: 10.1093/ndt/gfn689
37. Briet M, Vargas-Poussou R, Lourdel S, Houillier P, Blanchard A. How Bartter’s and Gitelman’s syndromes, and Dent’s disease have provided important insights into the function of

- three renal chloride channels: ClC-Ka/b and ClC-5. *Nephron Physiol.* 2006; 103(1): 7-13. doi: 10.1159/000090218
38. Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, DiPietro A, Sanjad SA, Lifton RP. Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nat Genet.* 1996; 13(2):183-8. doi: 10.1038/ng0696-183
39. Martelli-Júnior H, Ferreira SP, Pereira PCB, Coletta RD, de Aquino SN, Miranda DM, et al. Typical Features of Amelogenesis Imperfecta in Two Patients with Bartter's Syndrome. *Nephron Extra.* 2012; 2(1):319-25. doi: 10.1159/000345801
40. Kumar ACV, Alekya V, Krishna MSVV, Alekya K, Aruna M, Reddy MHK, et al. Association of Amelogenesis Imperfecta and Bartter's Syndrome. *Indian J Nephrol.* 2017; 27(5):399-401. doi: 10.4103/ijn.IJN_203_16
41. Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13(8):2160-70. doi: 10.1097/01.asn.0000023430.92674.e5
42. Batlle D, Haque SK. Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(10):3691-704. doi: 10.1093/ndt/gfs442
43. 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
44. Misgar RA, Hassan Z, Wani AI, Bashir MI. Amelogenesis Imperfecta with Distal Renal Tubular Acidosis: A Novel Syndrome? *Indian J Nephrol.* 2017; 27(3):225-7. doi: 10.4103/0971-4065.202826
45. Elizabeth J, Lakshmi Priya E, Umadevi KMR, Ranganathan K. Amelogenesis imperfecta with renal disease--a report of two cases. *J Oral Pathol Med.* 2007; 36(10):625-8. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00615.x
46. Vall-Palomar M, Arévalo J, Ariceta G, Meseguer A. Establishment of urinary exosome-like vesicles isolation protocol for FHHNC patients and evaluation of different exosomal RNA extraction methods. *J Transl Med.* 2018; 16(1):278. doi: 10.1186/s12967-018-1651-z
47. Konrad M, Hou J, Weber S, Dötsch J, Kari JA, Seeman T, et al. CLDN16 genotype predicts renal decline in familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19(1):171-81. doi: 10.1681/ASN.2007060709

48. Alparslan C, Öncel EP, Akbay S, Alaygut D, Mutlubaş F, Tatlı M, et al. A novel homozygous W99G mutation in CLDN-16 gene causing familial hypomagnesemic hypercalciuric nephrocalcinosis in Turkish siblings. *Turk J Pediatr*. 2018; 60(1):76–80. doi: 10.24953/turkjped.2018.01.011
49. Cetrullo N, Guadagni MG, Piana G. Two cases of familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis: dental findings. *Eur J Paediatr Dent*. 2006; 7(3):146–50. doi: 10.1038/ki.1995.199
50. Bardet C, Courson F, Wu Y, Khaddam M, Salmon B, Ribes S, et al. Claudin-16 Deficiency Impairs Tight Junction Function in Ameloblasts, Leading to Abnormal Enamel Formation. *J Bone Miner Res*. 2016; 31(3):498–513. doi: 10.1002/jbmr.2726
51. Yamaguti PM, Neves F de AR, Hotton D, Bardet C, de La Dure-Molla M, Castro LC, et al. Amelogenesis imperfecta in familial hypomagnesaemia and hypercalciuria with nephrocalcinosis caused by CLDN19 gene mutations. *J Med Genet*. 2017; 54(1):26–37. doi: 10.1136/jmedgenet-2016-103956
52. Hunter L, Addy LA, Knox J, Drage N. Is Amelogenesis Imperfecta an indication for renal examination? *Int J Paediatr Dent*. 2007; 17: 62-5. doi: 10.1111/j.1365-263X.2006.00782.x
53. Josephsen K, Takano Y, Frische S, Praetorius J, Nielsen S, Aoba T, et al. Ion transporters in secretory and cyclically modulating ameloblasts: a new hypothesis for cellular control of preeruptive enamel maturation. *Am J Physiol, Cell Physiol*. 2010; 299(6):C1299-1307. doi: 10.1152/ajpcell.00218.2010