

Amelogenesis imperfecta – nyere forskning

En litteraturstudie fra perioden 2001-2011



Rivan Sidaly
Det odontologiske fakultet
Universitetet i Oslo

Veileder: Ivar Espelid

INNHALDSFORTEGNELSE

<i>FORORD</i>	3
<i>INNLEDNING</i>	4
<i>METODE OG MATERIALE</i>	6
<i>DEL I</i>	7
• Definisjon	8
• Prevalens	10
• Klassifisering	10
• Historikk.....	10
• Kliniske manifestasjoner.....	16
Hypoplastisk type AI.....	18
Hypomaturasjons type AI.....	19
Hypokalsifikasjons type AI.....	19
Hypomaturasjon-hypoplastisk type AI med taurodontisme.....	20
• Andre kliniske manifestasjoner.....	22
• Kraniofasiale manifestasjoner.....	22
• Radiografiske manifestasjoner.....	23
• AI- arv og gener	25
• Autosomal dominant AI.....	25
ENAM gen og protein.....	26
FAM83H gen og protein.....	27
DLX3 gen og protein.....	28
• Autosomal recessiv AI.....	29
KLK4 gen og protein.....	30
MMP-20 gen og protein.....	30
WDR72 gen og protein.....	31
• X-bundet AI.....	31
AMELX gen og protein.....	32
• Sporadiske tilfeller ved AI.....	33
<i>DEL II</i>	37
- Syndromer assosiert med AI	38
• Tricho-dento-ossøst syndrom.....	38
• Nefrokalsinose (McGibbon syndrom).....	40
• Cone-rod dystrofi og AI (Jalili syndrom).....	42
• Kohlschutter-Tonz syndrom.....	43
• Gingival hyperplasi og AI.....	44
• Pseudoxanthoma elasticum og AI.....	44
• Non-Herlitz junctional Epidermolysis bullosa og AI.....	45
<i>DISKUSJON</i>	48
<i>ORDLISTE</i>	53
<i>AKRONYMLISTE</i>	57
<i>FIGURLISTE</i>	59
<i>REFERANSER</i>	60

Forord

Denne prosjektoppgaven er en del av det avsluttende eksamensarbeid for å oppnå graden cand.odont. ved Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo. Målsettingen er å gi tannlegestudenter mulighet til å fordype seg i et bestemt odontologisk fagfelt av interesse, få erfaring med innsamling, kritisk vurdering og skriftlig fremstilling av vitenskapelig stoff.

Hensikten med oppgaven er å gi en oppsummert fremstilling av Amelogenesis imperfecta, basert på systematisk litteratursøk. Jeg har valgt å skrive om denne typen utviklingsforstyrrelse fordi det er et tema som interesserer meg veldig mye. Jeg håper dessuten at dette kan være til nytte for andre som ønsker å sette seg inn i temaet.

Jeg vil starte med å rette en takk til alle som har hjulpet meg med denne oppgaven. Først og fremst vil jeg rette en stor takk til min veileder Ivar Espelid. Hans engasjement og veiledning har vært avgjørende for skriving av prosjektoppgaven. Takk for all den støtte du har gitt og den tid du har brukt på dette prosjektet og takk for kritiske, men samtidig inspirerende tilbakemeldinger. Deretter en stor takk til Anne Kolstø, bibliotekar ved Det odontologisk fakultet, Universitetet i Oslo, for hennes hjelp på biblioteket. Takk til Hilde Nordgarden ved TAKO- senteret og Benedicte Paus ved Oslo universitetssykehus for nyttige innspill.

Oslo, våren 2012

Rivan Sidaly

INNLEDNING

Tannannelsen er under sterk genetisk kontroll. Spesialiserte celler utvikles hos fosteret og ameloblastene som produserer emalje uttrykker gener som koder for ulike emaljeproteiner. Disse proteinene er viktig for normal tannutvikling. Innsikt i normal tannutvikling er en forutsetning for å forstå hva som skjer når tannutviklingsdefekter oppstår.

Store fremskritt i molekylær genetik og Human Genome Project har gjort at arvelige dentale lidelser har fått mye oppmerksomhet i de senere år. Dette har ført til betydelig fremgang når det gjelder identifisering av gener involvert i patogenesen av slike lidelser. En av disse lidelsene er amelogenesis imperfecta (AI) som primært rammer emaljen på tennene. Tannemaljen er den mest mineraliserte strukturen i kroppen, med 85 % av sitt volum bestående av store, velorganiserte hydroksoapatitt krystaller. Til tross for gjentatte friksjonskrefter under tygging, er emaljen i stand til å motstå betydelig slitasje. Emaljens egenskaper er knyttet til grad av mineralisering, sammensetning og eventuelle defekter i mineraliseringen. Sammensetningen er under genetisk kontroll bl.a. ved ekspresjon av et stort antall gener. Gen ekspresjon er prosessen der informasjon fra et gen brukes i syntesen av et funksjonelt genprodukt. Flere tusen gener er involvert i human emaljedannelse. Antallet gener er estimert til å være 10 000 eller flere, der alle er uttrykt på en svært regulert måte til bestemte tider og steder (<http://www.dentistry.unc.edu/research/defects/pages/ai2.htm>). Gener produserer proteiner som igjen regulerer gen-ekspresjon og cellefunksjon. I tillegg kan proteiner utskilt av ameloblaster fungere som mal for emaljeutviklingen ved å regulere størrelse, form og orientering på voksende emalje-krystaller og dermed bidra til den endelige strukturen og sammensetningen av emaljen. Avvik fra det normale mønsteret kan føre til en rekke genetisk betingede emaljeforstyrrelser, deriblant AI.

AI er definert som en "genetisk og klinisk heterogen gruppe av arvelige lidelser som primært affiserer amelogenesis" [Bailleul-Forestier et al., 2008]. Nyere forskning har påvist at genetiske varianter i ulike kandidatgener er assosiert med arvelighet av denne tilstanden. Men fremdeles er de genetiske mekanismer i hovedsak ukjente. Som et resultat av den raske fremgang innen molekylærgenetisk kunnskap og metodeutvikling de siste årene, er det nå mulighet for tilgang til høykapasitetsteknologier innenfor funksjonell genomforskning som kan gjennomføre hele genomet på jakt etter sårbarhetsgener. Men forskning på gener alene er ikke

tilstrekkelig, det må kombineres med en ny klinisk tilnærming, hvor sykdommen karakteriseres basert på kliniske funn (fenotype) og symptomer. På denne måten vil tannleger kunne få en bedre diagnostisering av tilstanden, og de vil kunne tilby mer individualisert behandling og bedre rådgivning for pasienter med AI.

Amelogenin, enamelin, ameloblastin og tuftelin er de viktigste strukturelle proteiner involvert i emalje formasjonen. Mutasjoner i gener som koder for emaljeproteiner er nå kjent for å være assosiert med ulike AI typer. Til dags dato er mutasjoner i seks gener kjent å ha kausale roller i den genetiske etiologien ved AI; AMELX (amelogenin), ENAM (enamelin), MMP-20 (enamelysin), KLK4 (kallikrein 4), FAM83H og WDR72. Nyere studier [Urzua et al., 2011] har også vist at et syvende gen er involvert, DLX3. I dette tilfellet er AI kombinert med taurodontisme.

Oppgaven har som hensikt å gi en oppdatert oversikt over den dentale utviklingsforstyrrelsen AI med vekt på kliniske funn, klassifikasjon og molekylærbiologiske aspekter knyttet til sykdommens etiologi. Den første delen er en litteraturoversikt med hovedvekt på å beskrive dagens kunnskap om tannutvikling og genetisk kontroll samt å beskrive definisjoner, forekomst og kliniske karakteristika ved AI. I den andre delen, tar jeg sikte på å gjennomgå nyere forskning om AI, spesielt når det gjelder assosiasjon mellom AI og andre syndromer.

Metode og materiale

Jeg har valgt å skrive en litteraturstudie, der jeg legger vekt på nyere litteratur.

Søkestrategi

Et litteratursøk i Pub Med ble gjennomført med søkeordene ”amelogenesis imperfecta” og med avgrensningene ”publisert siste ti år” og på ”engelsk”. Litteratursøket med de oppgitte avgrensningene ga den 22/06/2011 totalt 275 treff, hvorav 39 var oversiktsartikler. I utgangspunktet ble artikler som ikke var skrevet på engelsk og artikler som var skrevet før år 2001 ekskludert. Videre har jeg satt opp noen inklusjon- og eksklusjonskriterier slik at artikler som faller utenfor det som skal dekkes av oppgaven, forkastes. Artikler som omhandler dyrestudier og artikler som dekker andre aspekter ved AI (f. eks. om behandling/rehabilitering) ble ekskludert.

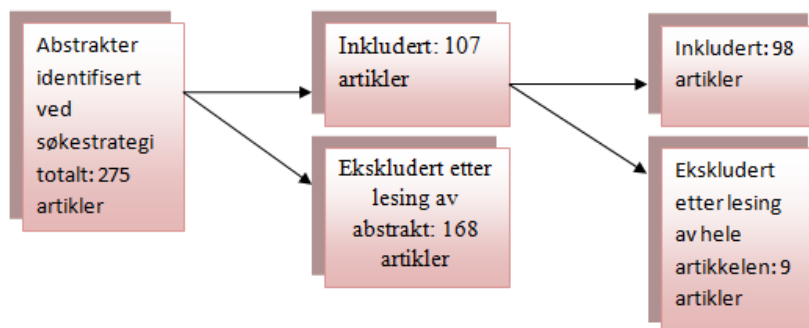
Data utvinning

Ved utvelgelse av artiklene ble det lagt vekt på flere kriterier. Artiklene skulle omhandle to eller flere av følgende tema:

- arvegang
- genfeil
- fenotyper/genotyper
- prevalens
- assosiasjon mellom AI og annen tilstand

Samtlige 275 sammendrag fra de artiklene som ble identifisert i søkeresultatet ble lest. Totalt ble 168 artikler ekskludert ut fra sammendraget. De resterende artikler besto av 18 oversiktsartikler og 80 originalartikler samt 9 artikler som ble ekskludert etter gjennomlesing av hele teksten. Disse 98 studiene danner grunnlaget for min analyse (Fig. 1).

Fig. 1: Utvelglesesprosedyre og resultater



DEL I

Amelogenesis imperfecta- definisjon

Definisjonen av AI har endret seg gjennom årene. Den første definisjonen av AI- som en sykdom forårsaket av en primær defekt i emalje - har blitt tilskrevet Weinmann et al. (1945) som klassifiserer AI i to typer, nemlig hypoplastisk og hypokalsifisert. (Tabell 1b) Senere har det kommet flere definisjoner, men den kanskje mest kjente definisjonen er utarbeidet av Witkop & Rao (1971) som definerer AI som *"a group of disfiguring hereditary conditions which affect the clinical appearance of enamel of all or nearly all the teeth, which occur in kindreds such that all the individuals in the kindred show essentially the same defect and which are unassociated with known morphologic or biochemical changes elsewhere in the body"*. Denne definisjonen setter strenge rammer for hvilke tilstander som kan klassifiseres som AI. I følge definisjonen skal begrepet AI kun brukes på arvelige defekter som kan knyttes til tennene. Senere forskning har ikke funnet holdepunkter for teorien om at noen gener er reservert kun for tannutvikling, og begrepet «ikke assosiert med endringer andre steder i kroppen» brukes ikke lenger i den vitenskapelige litteraturen. Dette har ført til en revurdering av hva vi mener med tilstander som ikke er assosiert med noe annet funn i kroppen. Nyere forskning har vist at komplekse interaksjoner mellom biokjemisk aktivitet og genomisk posisjon fører til en større sannsynlighet for assosiasjon mellom ulike tilstander.

Det finnes argumenter som taler for at gener kan ha flere funksjoner. Flere forfattere har i etterkant arbeidet med å revidere den opprinnelige definisjon på AI fra Witkop & Rao (1971). En av de mest aksepterte definisjonene er utarbeidet av Aldred & Crawford (2003). Denne reviderte definisjonen fokuserer på å fremheve den tilsynelatende assosiasjonen mellom AI og annen tilstand i kroppen, og lyder som følger:

"Amelogenesis imperfecta represents a group of developmental conditions, genomic in origin which affect the structure and clinical appearance of enamel of all or nearly all the teeth in a more or less equal manner, and which may be associated with morphologic or biochemical changes elsewhere in the body."

Det følger av dette at beskrivelse av arvegang og det kliniske bilde er essensiell for videre utredning og nærmere diagnostisering av AI. Like viktig for pasienter med AI er det å få hensiktsmessige genetiske råd og veiledning, slik at oppmerksomheten i neste omgang rettes mot

fenotypen og dens implikasjoner. På denne måten kan en bred definisjon, og dermed også en tilsvarende tilnærming, være med å bistå individer med AI med kunnskap om det molekylære biologiske grunnlaget for deres lidelse.

Amelogenesis imperfecta- Prevalens

AI er en relativ sjelden tilstand og dette gjør det vanskelig å få store studiegrupper. Kunnskapen om AI er derfor i stor grad basert på mindre studier og kasuistikker med et begrenset antall pasienter. Det finnes få epidemiologiske studier som gir prevalens-data. Prevalensen av AI varierer avhengig av befolkningen studert, fra 1 av 700 i Nord-Sverige, 1 av 8 000 i Israel, til 1 av 14 000 i Michigan i USA [Kim et al., 2006]. Gupta et al. (2011) har anslått AI prevalensen til å være 0,27% blant den indiske populasjonen. I en eldre svensk studie [Sundell & Koch, 1985] er prevalensen av AI i populasjonen estimert til å være 1 av 4 000.

Å anslå prevalensen av tilstanden er også avhengig av de diagnostiske kriteriene som brukes og demografi av befolkningen under studien. Noen studier har rapportert at hypoplastisk AI er den mest hyppige formen i enkelte populasjoner. Autosomal dominant AI er mest utbredt i USA og Europa, mens autosomal recessiv AI er den vanligste typen i Midtøsten [Aldred et al., 2002].

Amelogenesis imperfecta- klassifisering

Historikk

Klassifisering i medisinen har lenge vært klinisk sentrert og ofte basert på utseende (fenotype); dermed har mange klinikere lært å klassifisere en tilstand etter hvordan den manifesterer seg i kroppen. Disse klassifikasjonene er designet for å hjelpe til å diagnostisere, men de bidrar lite til forståelse av den spesielle tilstanden. Helt siden AI ble kjent som en arvelig tilstand, har klassifisering og definisjon av denne tilstanden endret seg utallige ganger. Dette skyldes trolig rask fremskritt innen medisinsk molekylær genetikk, noe som har blitt gjenspeilet i odontologisk genetikk. Mange klassifiseringssystemer for AI har utviklet seg siden den opprinnelige inndelingen i hypoplastiske og hypokalsifiserte typer av Weinmann et al. i 1945. Noen av disse systemene har utelukkende vært basert på fenotypen, mens andre har inkludert arvegangen som sekundær faktor i klassifiseringen (Tabell 1a).

Flere forskere har i ettertid ment at klassifiseringssystemer basert utelukkende på fenotyper, er utilstrekkelig for adekvat diagnostisering av AI. Men det er vanskelig å kryss-referere mellom ulike undertyper for AI dersom man fullstendig utelukker arvegangen.

International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, vanligvis referert til som ICD, er et klassifikasjons- og diagnosesystem som er utgitt av [Verdens helseorganisasjon](#) (WHO). Diagnosekoder anvendt for AI i dette systemet er svært begrenset, slik at AI samt andre dentale avvik går under en samlet kode (ICD-DA-3 for "arvelige forstyrrelser i tannstruktur ikke klassifisert annet sted: AI, dentinogenesis imperfecta, odontogenesis imperfecta, dental dysplasi"), uten ytterligere oppdeling og ingen tydelig skille mellom fenotype og/eller genotype.

Som tidligere nevnt, har flere klassifiseringssystemer utviklet seg gjennom tider. Et av disse systemene presentert av Witkop & Rao i 1971 har delt tilstandene inn i tre grupper først etter den dominerende fenotypen innenfor en familie, og deretter etter gen-ekspresjonen. Dette ble så omarrangert av Winter & Brook i 1975 som etablerte en inndeling etter bakenforliggende utviklingsforstyrrelser. I 1976 foreslo Witkop & Sauk en endring av disse to klassifiseringssystemene. Felles for de tre systemene var anvendelse av fenotype og arvegang for å klassifisere individuelle diagnoser.

I forbindelse med en stor studie av svenske barn i 1985, etablerte Sundell & Koch [Aldred et al., 2002] et klassifiseringssystem basert utelukkende på kliniske funn. De argumenterte med at tidligere klassifikasjoner var av tvilsom verdi ettersom de ikke tok i betraktning fordelingen av AI i ulike populasjoner. Senere har flere forfattere kommet med motargumenter om at forekomsten av en tilstand er ikke av spesiell relevans for dens posisjon i en klassifisering. Dette systemet ble dermed revidert i 1986 av Sundell & Valentin, slik at den modifiserte versjonen tok i betraktning både kliniske funn og arvemønster. I etterkant synes det som om forfatterne har forvekslet "forekomst" med "eksistens" av en tilstand. Resultatet er at det blir vanskelig å sammenligne denne listen med de tidligere nevnte, samtidig som man utelater en veldokumentert tilstand, nemlig autosomal dominant AI med taurodontisme (ADAIT) [Aldred et al., 2003]. Teoretisk er det ikke overraskende ettersom ADAIT hittil har blitt beskrevet i bare noen få tilfeller. Det er imidlertid viktig igjen å understreke at sjelden forekomst av en tilstand er lite relevant for dens posisjon i et klassifiseringssystem.

En videreutvikling av den fenotypiske klassifiseringen av Witkop (1957), Witkop & Rao (1971) og Witkop & Sauk (1976) ble publisert av Witkop (1988). Dette er det mest brukte klassifiseringssystemet og har i senere tid blitt revidert av Nusier (2004). (Tabell 1b) Basert på fenotype og hypotetiske utviklingsmessige defekter, kan AI klassifiseres i fire hovedtyper; hypoplastisk (sekretorisk defekt), hypokalsifisert (alvorlig mineraliserings-defekt), hypomaturasjon (mild/moderat mineraliserings-defekt) og hypomaturasjon-hypoplastisk. Videre har 15 undertyper blitt klassifisert primær basert på fenotype og sekundært på arvemønster.

De mange klassifikasjonssystemer foreslått over tid har primært eller utelukkende vært basert på klinisk manifestasjon (fenotype). På 1990-tallet, var det blitt foreslått å klassifisere AI basert på molekylær defekt (genfeil), biokjemiske resultater av genfeilen, arvegang og fenotype [Aldred & Crawford, 1995] (Tabell 1c). Det foreslås at inntil det molekylære grunnlaget for alle former for AI er etablert, skal den primære strukturen for klassifisering av AI være basert på arvegangen, med kliniske og røntgenologiske manifestasjoner som sekundære kriterier. I følge forfatterne danner denne tenkemåten det prinsipielle grunnlag for Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM).

Inndeling av tabell 1: Klassifikasjonssystemer for AI (modifisering av den kronologiske inndelingen til Crawford, 2007):

- Klassifisering basert på fenotyper
- Klassifisering basert på arvemønster og/eller fenotype
- Aldred & Crawford sin klassifisering

Tabell 1a: Klassifisering basert på fenotype

Weinmann et al., 1945	To typer basert på fenotypene: hypoplastisk og hypokalsifisert
Witkop, 1957	Klassifisering basert på fenotype. 5 typer: <ul style="list-style-type: none"> • Hypoplastisk • Hypokalsifikasjon • Hypomaturasjon • Pigmentert hypomaturasjon • Lokal hypoplasi
Winter & Brook, 1975	Klassifisering basert primært på fenotype. Fire hovedkategorier: <ul style="list-style-type: none"> • Hypoplasi <ul style="list-style-type: none"> • Type I: Autosomal dominant tynn og glatt hypoplasi med erupsjons defekt og resorpsjon av tenner. • Type II: Autosomal dominant tynn og ru hypoplasi • Type III: Autosomal dominant tilfeldig gropet hypoplasi • Type IV: Autosomal dominant lokalisert hypoplasi • Type V: X-bundet dominant ru hypoplasi • Hypokalsifikasjon <ul style="list-style-type: none"> • Autosomal dominant hypokalsifikasjon • Hypomaturasjon <ul style="list-style-type: none"> • Type I: X-bundet recessiv hypomaturasjon • Type II: Autosomal recessiv pigmentert hypomaturasjon • Type III: Snødekte ("snow-capped") tenner • Hypomaturasjon-hypoplasi med taurodontisme <ul style="list-style-type: none"> • Type I: Autosomal dominant glatt hypomaturasjon med sporadiske hypoplastiske groper med taurodontisme • Type II: Autosomal dominant ru hypomaturasjon med tynn hypoplasi og taurodontisme
Sundell & Koch, 1985	Klassifisering basert utelukkende på fenotype. <ul style="list-style-type: none"> • Hypoplastisk <ul style="list-style-type: none"> • Ru • Glatt • Hypokalsifisert <ul style="list-style-type: none"> • Lokalisert

- Generalisert

Tabell 1b: Klassifisering basert på arvegang og/eller fenotype

Witkop & Rao, 1971	<p>Klassifisering basert på fenotype og arvegang. Tre kategorier:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoplastisk <ul style="list-style-type: none"> • Autosomal dominant hypoplastisk-hypomaturasjon med taurodontisme. • Autosomal dominant glatt hypoplastisk med erupsjons defekt og resorpsjon av tenner. • Autosomal dominant ru hypoplastisk • Autosomal dominant gropet hypoplastisk • Autosomal dominant lokal hypoplastisk • X-bundet dominant ru hypoplastisk • Hypokalsifisert <ul style="list-style-type: none"> - Autosomal dominant hypokalsifisert • Hypomaturasjon <ul style="list-style-type: none"> • X-bundet recessiv hypomaturasjon • Autosomal recessiv pigmentert hypomaturasjon • Autosomal dominant snødekte ("snow-capped") tenner • Hvite hypomature flekker
Witkop & Sauk, 1976	<p>Klassifisering basert på fenotype og arvegang, tilsvarende klassifiseringen av Witkop & Rao (1971).</p>
Sundell & Valentin, 1986	<p>Klassifisering basert på fenotyper og arvegang.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoplastisk <ul style="list-style-type: none"> • Ru tynn emalje <ul style="list-style-type: none"> • Dominant (autosomal eller X-bundet) • Autosomal recessiv • Ru gropet <ul style="list-style-type: none"> • Autosomal dominant med ufullstendig penetrans • Ru, horisontale groper <ul style="list-style-type: none"> • Dominant (X-bundet eller autosomal) • Ru, uspesifisert <ul style="list-style-type: none"> • Dominant (Autosomal eller X-bundet) • Glatt tynn <ul style="list-style-type: none"> • Autosomal dominant • Hypomineralisert <ul style="list-style-type: none"> • Hypomaturasjon, lokaliserte opasiteter <ul style="list-style-type: none"> • Autosomal dominant • Hypomaturasjon, generaliserte opasiteter <ul style="list-style-type: none"> • (X-bundet dominant eller recessiv) • Hypokalsifikasjon, lokalisert eller generalisert <ul style="list-style-type: none"> • Autosomal recessiv
Witkop, 1988 undertyper	<p>Klassifisering inn i fire hovedtyper basert primært på fenotype og 15 sekundært basert på arvegang.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Type I: Hypoplastisk <ul style="list-style-type: none"> • Type IA: Hypoplastisk, gropet autosomal dominant. • Type IB: Hypoplastisk, lokal autosomal dominant.

- Type IC: Hypoplastisk, lokal autosomal recessiv.
- Type ID: Hypoplastisk, glatt autosomal dominant.
- Type IE: Hypoplastisk, glatt X-bundet dominant.
- Type IF: Hypoplastisk, ru autosomal dominant.
- Type IG: Emalje agenesi, autosomal recessive.
- Type II: Hypomaturasjon
 - Type IIA: Hypomaturasjon, pigmentert autosomal recessive.
 - Type IIB: Hypomaturasjon, X-bundet recessive
 - Type IIC: Hypomaturasjon, snødekte tenner , (“snow-capped”) X-bundet
 - Type IID: Hypomaturasjon, snødekte tenner (“snow-capped”), autosomal dominant?
 - Type IIIA: Autosomal dominant.
 - Type IIIB: Autosomal recessiv.
 - Type IV: Hypomaturasjon-hypoplastisk med taurodontisme.
 - Type IVA: Hypomaturasjon-hypoplastisk med taurodontisme, autosomal dominant.
 - Type IVB: Hypoplastisk-hypomaturasjon med taurodontisme, autosomal dominant.

Nusier et al., 2004

Revidert versjon av klassifikasjon av Witkop (1988).

- Type I Hypoplastisk
 - IA- hypoplastisk, gropet AD
 - IB- hypoplastisk, lokal AD
 - IC- lokal hypoplastisk AR
 - ID- hypoplastisk, glatt X-bundet dominant
 - IE- hypoplastisk, glatt X-bundet dominant
 - IF- hypoplastisk, ru AD
 - IG- emalje agenesi, AR
 - IG- generalisert tynn hypoplastisk AR
- Type II Hypomaturasjon
 - IIA- hypomaturasjon, pigmentert AR
 - IIA- pigmentert hypomaturasjon AR
 - IIB- hypomaturasjon, X-bundet recessiv
 - IIC- hypomaturasjon, snødekte tenner (“snow-capped”), X-bundet
 - IID- hypomaturasjon, snødekte tenner (“snow-capped”), AD?
- Type III Hypokalsifisert
 - IIIA- AD
 - IIIB- AR
 - IIIB- hypokalsifisert AR
- Type IV Hypomaturasjon-hypoplastisk med taurodontisme
 - IVA- hypomaturasjon-hypoplastisk med taurodontisme, AD.
 - IVB- hypoplastisk-hypomaturasjon med taurodontisme, AD.

Tabell 1c: Klassifisering etter Aldred & Crawford (1995)

Aldred & Crawford, 1995	Klassifisering basert på: <ul style="list-style-type: none">• Molekylær defekt (når kjent)• Biokjemisk resultat (når kjent)• Arvegang• Fenotype
-------------------------	--

Kliniske manifestasjoner ved AI

Flere ulike fenotyper har blitt tilknyttet AI. Disse fenotypene avhenger av spesifikke gener involvert, plassering og type mutasjon, og tilsvarende mulig endring på protein- nivå. Et mangfold av fenotyper gir bedre forståelse av genenes rolle i emaljedannelsen [Wright, 2006]. Bedre kunnskap om disse fenotypene hjelper også klinikere i etablering av molekulære studier som har som formål å redegjøre for det genetiske grunnlaget bak denne tilstanden. Ved diagnostisering av arvelige tilstander bør hovedvekten legges på søk etter etiologiske faktorer; fordi dentale fenotyper kan være like for ulike genotyper [Becerik et al., 2009]. Det betyr at defektens utseende ikke nødvendigvis er patognomisk for tilstanden. I enhver klassifisering hvor det eksisterer en overlapp av kliniske trekk, er det derfor logisk og fornuftig å vurdere både avmønstre og molekulærgenetiske data i forbindelse med den spesifikke fenotypen. Klassifikasjonssystemer som baserer seg på fenotype og arvemønstre har vist seg å være mer "brukervennlig" samt være et bedre verktøy for å forstå hvordan genotypen fører til den spesifikke fenotypen (dvs. såkalt "funksjonell genomikk") [Aldred et al., 2003].

Fenotypene ved AI varierer fra lokalisert emalje-mangel (hypoplasi) til fullstendig fravær av emalje (aplasi) [Bailleul-Forestier et al., 2008]. Ulike typer for AI har blitt påvist: (Fig. 2)

- Hypoplastisk type AI
- Hypomaturasjons type AI
- Hypokalsifikasjons type AI
- Hypomaturasjon-hypoplastisk type AI med taurodontisme



Fig. 2. Ulike fenotyper ved AI. Hypoplasi (a, b, c, d), dysmineralisering (e, f) og hypomaturasjon (g, h.)

Hypoplastisk type AI

Hypoplastisk AI er kvantitative defekter i emaljen som skyldes forstyrrelser i den sekretoriske fasen av amelogenesisen. I denne fasen utskiller ameloblastene proteiner som danner grunnlaget for det som senere blir til organisk matriks, samtidig vil emaljekrystallene forlenges.

Utilstrekkelig protein-deponering og krystall-forlengelse resulterer i patologisk tynn eller gropet emalje [Chan et al., 2010]. Studier har vist at proteininnholdet i emaljen hos pasienter med hypoplastisk AI er 2% høyere sammenlignet med proteininnholdet i emaljen hos uaffiserte individer. Denne fenotypen er videre delt inn i 4 undertyper; gropet, lokal, glatt og ru hypoplastisk type AI. Radiologisk viser emaljen normal kontrast sammenlignet med dentin. Den mest alvorlige formen for hypoplastisk AI er emalje agenesi, der det er nesten ingen klinisk eller røntgenologisk tegn på emalje. Mikroskopisk, kan emalje prismene vise normal retning, morfologi og interprismatisk avstand, men forstyrret krystall struktur og kontinuitet kan ses i noen tilfeller.

Karakteristisk for hypoplastisk type AI er emalje som ikke når sin normale tykkelse. Dette fører til at tenner ofte ikke møtes i kontaktpunktet, samtidig vil tannkronene være underdimensjonerte med en firkantet form. Den reduserte emalje tykkelsen fører også til at dentin fargen (opak gulbrun) vil være synlig gjennom den gjennomsiktige emaljen. I tillegg er okklusalflater på bakre tenner relativt flate med lave kuser [Lynkogeorgos et al., 2003].

Gropet hypoplastisk AI er assosiert med mild gingivitt og mindre estetiske problemer grunnet misfarging av emalje groper. Lokal hypoplastisk AI er også assosiert med mild gingivitt, men estetikken her er dårlig samtidig som tannen er sensibel. Den glatte fenotypen karakterisert av tynn og hard emalje, er assosiert med dårlig estetik og moderat ising i tennene. Hos pasienter med ru hypoplastisk AI, finner man ofte dårlig estetik og alvorlig gingivitt grunnet den grove emalje overflaten [Ng et al., 2009]. Hos kvinner i familier med X-bundet arvegang, ser man vekslende vertikale bånd av normal og hypoplastisk emalje grunnet lyonisering (Tabell 2).

Hypomaturasjons type AI

Under modningsfasen av amelogenesis skjer det en enzymatisk nedbrytning og fjerning av proteiner, slik at krystallene kan vokse i bredde og tykkelse. Defekt i denne prosessen fører bl.a. til hemmet krystall-vekst, noe som igjen resulterer i dårlig mineralisert emalje. Hypomaturasjons type AI er en kvalitativ defekt i emalje mineraliseringen. Den dårlig mineraliserte emaljen kjennetegnes av et marmorert, grovt utseende og som ofte brytes ned posteruptivt. Dessuten har emalje-prismene en variert struktur. Emaljen er mykere og har en tetthet som kan sammenlignes med dentin. Fargen varierer fra klar til skyet hvit, gul eller brun. I en form for hypomaturasjons type AI, kan tenner dekket av hvit, opak emalje. Dette utseende har blitt referert til som "snødekte tenner" [Shore et al., 2002]. Hos noen pasienter, har denne typen AI blitt feildiagnostisert som fluorose, men mangel på kronologisk distribusjon og horisontale hvite bånd tilsvarende perioder med intens fluorinntak kan brukes som differensialdiagnostiske kriterier [Simmer et al., 2001]. Det er vanskelig å stille en dental fluorose diagnose uten noen anamnesticke holdepunkter knyttet til betydelig fluoreksponering.

Hypokalsifikasjons type AI

Hypokalsifikasjons type AI er i likhet med hypomaturasjons typen en kvalitativ defekt i mineralisering av emalje. Imidlertid er hypomineraliseringen her av en alvorligere grad. Tannkronene har normalstørrelse ved erupsjon, men begynner å frakturere kort tid etter at de kommer i okklusjon. Dette skaper klinisk gjenkjennbare defekter [Hart et al., 2003]. Hypomineraliseringen fører til sprø emalje som slites raskt, noe som gjenspeiler seg i form av eksponert dentin. Fargen på tannen kan være gulbrun [Nusier et al., 2004]. På røntgenbilder, viser emaljen i alvorlige tilfeller mindre kontrast enn dentin. Flere studier har påvist en sammenheng mellom AI av hypokalsifikasjonstypen og et skeletalt åpent bitt i fronten. Pasienter rammet av denne typen AI har ofte mye supragingival tannstein. Resultatet blir en ekstrem dårlig estetikk og moderat ising i tennene. På mikroskopisk nivå har emaljen normal prisme struktur, men krystallene er ru og granulære [Urzua et al., 2011].

Hypomaturasjon-hypoplastisk AI med taurodontisme (AIHHT)

AIHHT er en femte type AI som følger et autosomal dominant arvemønster og kan være en indikator på tricho-dento-ossøst syndrom (TDO). De kliniske manifestasjonene kan være dentale, krøllede hår, dysplastiske negler og kranial ben-sklerose [Ng et al., 2009]. Denne formen for AI vil bli omtalt mer senere.

Det hevdes at oppdeling av mineraliseringsforstyrrelser inn i hypomaturasjon eller kalsifikasjons fenotyper er komplisert. Noen har derfor gått over til å bruke begrepet "dysmineralisering" for å beskrive emalje med mineraliserings defekter.

Tabell 2. Fenotyper ved AI

<u>Klinisk</u>	<u>Radiologisk</u>	<u>Histologisk</u>	<u>Etiologi</u>
<i>Hypoplastisk type AI</i>			
- Kvantitativ defekt	- Normal emalje/dentin kontrast	- Normal retning og morfologi ved emalje prismene	- Forstyrrelser i sekretorisk fase
- Tynn eller gropet emalje	- Firkantet krone	- Normal interprismatisk avstand	
- Manglende kontaktpunkt mellom tennene	- Fraværende kusper	- Forstyrret krystall struktur og kontinuitet	
- Underdimensjonerte kroner	- Fronttenner, ”stakittgjerde”	- Høyt proteininnhold, lavt mineralinnhold	
- Opak gulbrun farge	- utseende		
- Vekslede vertikale bånd av normal og hypoplastisk emalje			
- Hypokalsifisert emalje			
- Gingivitt			
- Supragingival tannstein			
<i>Hypomaturasjons type AI</i>			
- Kvalitativ defekt	- Emaljen har tilsvarende radioopasitet som dentin	- Variert prismestruktur	- Forstyrrelser i modningsfasen
- Utilstrekkelig mineralisert emalje			
- Marmorert, grovt emalje			
- Normal tykkelse			

- Myk konsistens
- Fargen varierer, hvit, gul, brun
- Opak emalje
- ``Snødekte tenner``
- Ligner på fluorose

Hypokalsifikasjons type

AI

- | | | | |
|--------------------------------------|---|------------------------------|---------------------------------|
| - Kvalitativ defekt | - Emaljen har mindre radioopasitet enn dentin | - Normal prisme struktur | - Forstyrrelser i modningsfasen |
| - Utilstrekkelig mineralisert emalje | | - Ru og granulære krystaller | |
| - Posteruptiv fraktur av kroner | | | |
| - Gulbrun farge | | | |
| - Skeletalt åpent bitt i fronten | | | |
| - Ising i tenner | | | |
| - Supragingival tannstein | | | |

Hypomaturasjon-

Hypoplastisk type AI med taurodontisme

- | | | | |
|------------------------------------|--|-----|-----|
| - Kvantitativ og kvalitativ defekt | - Stort sett normal emalje radioopasitet | --- | --- |
| - Tynn emalje | | | |
| - Hypomineralisert emalje | - Vide pulpakammer | | |
| - Taurodontiske tenner | | | |

Andre kliniske manifestasjoner ved AI

I følge Witkop sin definisjon [Witkop, 1988] er AI misdannelser begrenset til tilstander som selektivt forstyrrer amelogenesisen. På den annen side er det rapporter om at emaljeendring ved AI kan være ledsaget av kraniofasiale egenskaper, slik som malokklusjoner [Ravassipour et al., 2005; Poulsen et al., 2008], taurodontisme (forstørret pulpakammer) i kombinasjon med et syndrom (f. eks tricho-dento-ossøst syndrom), eller systemiske sykdommer (f. eks nyresykdom) [Pavlič et al., 2007]. Dessuten kan AI forårsake pulpa forkalkning, forsinket frembrudd, medfødt agenesi av tenner, hypersementose, krone- og/eller rotresorpsjon og av og til gingival hyperplasi. Det har i senere tid blitt påvist at pasienter med AI har 6 ganger mer tendens enn hos uaffiserte individer, til å lide av retensjon av permanente tenner og/eller follikulære cyster. Patogenesen ved disse orale anomaliene er dårlig forstått og omstridt, noe som kan danne grunnlag for mer forskning på dette feltet i fremtiden [Gopinath et al., 2008].

Slike dentale abnormiteter forekommer mer hyppig hos pasienter med AI enn hos ikke-affiserte pasienter. Det er ukjent om disse avvikene er forårsaket av den molekylære defekten som rammer emalje-dannelsen eller som sekundære effekter. Men utbredelsen av slike dentale avvik varierer med de ulike AI typer. Ut i fra kliniske studier og kasus rapporter, virker det som om pasienter med autosomal recessiv generalisert hypoplastisk AI er alvorligere rammet av de tilknyttede dentale anomaliene enn pasienter med andre AI typer [Macedo et al., 2005].

Kraniofasiale manifestasjoner ved AI

Det har i flere tilfeller blitt observert malokklusjoner, spesielt dental eller skeletalt åpent bitt, hos pasienter med AI (Fig. 3). Åpent bitt av skeletalt opprinnelse forekommer hos AI berørte pasienter, men er avhengig av AI type og slekt [Ravassipour et al., 2005]. I tillegg har anteriort åpent bitt samt dypt overbitt blitt rapportert hos AI pasienter [Poulsen et al., 2008]. På den annen side er forekomsten av klasse III og klasse II divisjon 1 malokklusjoner lik hos personer med medfødte tann anomalier som i den generelle befolkningen [Bertola et al., 2009]. De etiologiske aspektene ved malokklusjoner hos pasienter med AI er fortsatt uklart. Det har imidlertid lenge

vært spekulert over at åpent bitt kan skyldes en unormal tunge-posisjon forårsaket av ising i tennene, et anterior dypt overbitt pga sammenbrudd av posteriore okklusale segmenter, eller begge malokklusjonene kan være vanlige trekk ved selve AI tilstanden [Pavlic et al., 2011]. Dannelsen av overkjeve og underkjeve bein kan være unormal, noe som også kan være årsaken bak et anteriort åpent bitt, eller kan i sjeldnere tilfeller føre til prognatisme.



Fig. 3. Amelogenesis imperfecta med anteriort åpent bitt.

Pasienter med AI viser signifikante ulikheter når det gjelder kefalometriske parametere, spesielt de med X-bundet arvegang. På grunnlag av disse funnene, virker det som om den hyppige forekomsten av malokklusjoner ved AI, spesielt anteriort åpent bitt, er forårsaket av en genetisk bestemt anomali av den kraniofasiale utviklingen snarere enn av lokale faktorer som påvirker alveolær vekst [Pavlic et al., 2011]. Det er i 50 % av tilfellene med X-bundet AI påvist et anteriort skeletalt åpent bitt. En slik assosiasjon kan betraktes som et syndrom, men dette vises ikke som sådan i noen klassifisering. Betydningen av denne felles assosiasjonen er ennå ikke klarlagt [Crawford et al., 2007].

Radiografiske manifestasjoner ved AI

Røntgen er av avgjørende betydning både for å stille riktig diagnose og for å sikre adekvat behandling. AI diagnostiseres først og fremst ved vanlig klinisk undersøkelse, men radiografiske trekk vil kunne supplere det kliniske bildet. De ulike typer for AI viser seg noe ulikt på røntgen,

noe som kan være med å hjelpe i differensialdiagnostiseringen. Røntgenologiske tegn på hypoplastisk AI inkluderer en firkantet krone (Fig. 4), et relativt tynt radioopak emaljelag, lave eller fraværende kusper, og flere åpne kontaktpunkter mellom nabotenner. Fronttenner sies å ha et "stakittgjerde" utseende på røntgenbilder. Emalje rammet av hypomaturasjons type AI framstår med normal tykkelse, men tettheten er den samme som for dentin, slik at det er vanskelig å skille mellom dentin og emalje. I den hypokalsifiserte formen er emaljetykkelsen normal men tettheten er enda mindre (mer radiolusent) enn dentin. Dersom tennene utsettes for sterk slitasje, vil oblitasjon av pulpa grunnet sekundær dentin dannelse, komplisere gjenkjennelsen av det røntgenologiske bildet [Korbmacher et al., 2007] (Tabell 2).

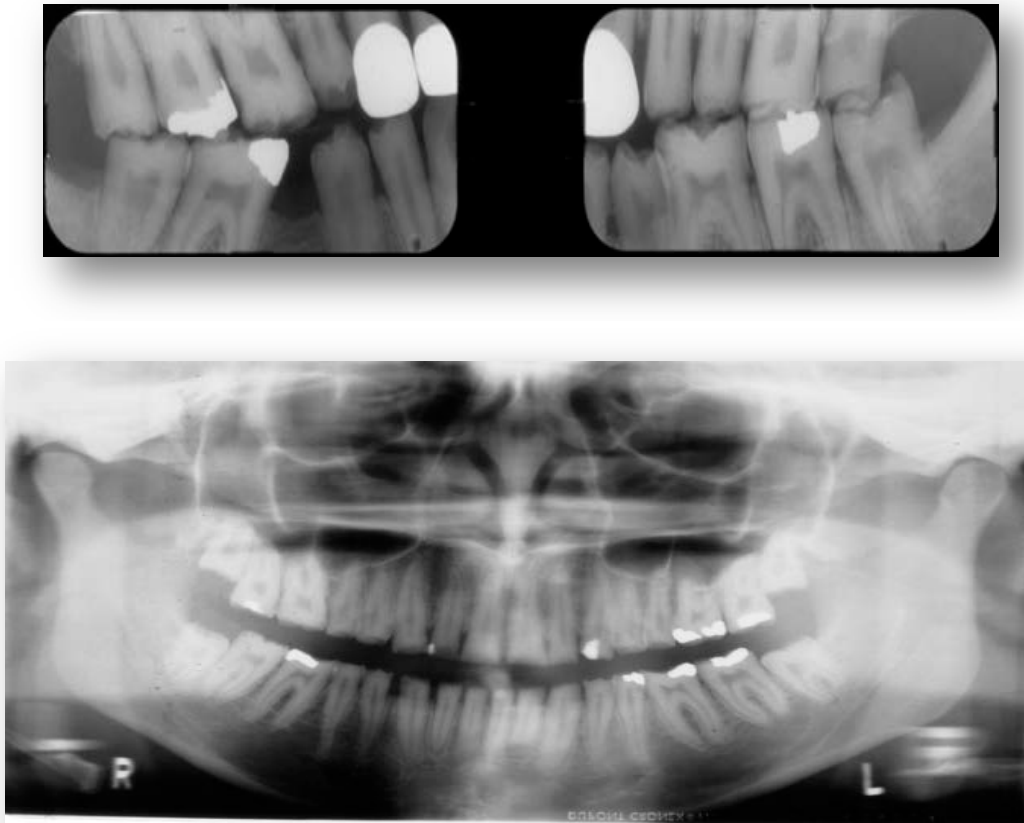


Fig. 4. *A, Bitewing av sidesegmenter hos en pas. med AI. Legg merke til firkantet form og tynn emalje. B, Et panoramabilde av hypoplastisk AI. Legg merke til det tynne emaljelaget og manglende approximale kontaktpunkter.*

Amelogenesis imperfecta, arv og gener

Denne delen av oppgaven fokuserer hovedsakelig på kandidat gener involvert i AI og proteiner avledet fra dem. Kunnskap om proteinenes struktur og lokalisering innenfor vev vil også bli diskutert (Tabell 3).

AI viser alle slags arvemønstre; autosomal dominant, autosomal recessiv og X-bundet arvemønster, samt sporadiske tilfeller (dvs. mutasjoner). Genene ansvarlig for ulike typer AI er ENAM, FAM83H, DLX3, KLK4, MMP20, WDR72 og AMELX.

Autosomal dominant amelogenesis imperfecta (ADAI)

Autosomal dominant arv er en arvemåte der en person trenger kun et gen med mutert arvestoff for å bli syk. En stor epidemiologisk studie av 51 svenske familier med AI viste ca 63 % av tilfellene seg å være autosomal dominant (AD) [Bailleul-Forestier et al., 2008]. Det molekylære grunnlaget for autosomal dominant AI er ennå ikke fullt ut forstått, men det er flere studier som bekrefter at ADAI vanligvis rammer et eller flere individer i hver generasjon i en familie. Denne formen for AI manifesterer seg på svært forskjellige måter, noe som resulterer i betydelig inter- og intrafamiliar variasjon med tanke på klinisk bilde og funn [Crawford et al., 2007]. Denne variasjonen gjør det vanskelig å beskrive sammenhengen mellom fenotype, genotype og patogenese [Hart et al., 2002].

De ulike arvemønstre korresponderer med ulike genomiske områder. Flere koblingsstudier har påvist at 4q11-221 regionen er assosiert med både autosomt dominant og autosomt recessivt arvemønster. Ameloblastin (AMBN, 4q13.3), amelotin (AMTN, 4q13.3) og enamelin (ENAM, 4q11-q21) genene kartlegges alle til den samme regionen og er derfor kandidat gener for autosomal dominant AI [Hart et al., 2009]. Så langt har ingen mutasjoner i amelotin og ameloblastin genene vært knyttet til AI [Hart et al., 2004; Crawford et al., 2007]. I tillegg til disse genene, har nyere studier oppdaget flere gener som er lokalisert på andre kromosomer, og som kan være kandidat gener for autosomal dominant AI. Disse inkluderer tuftelin (Tuft, 1q21-q23), distal less 3 (DLX3, 17q21.3-q22) og genet som koder for "Family with

sequence similarity 83, member H²-proteinet (FAM83H; 8q24.3) [Crawford et al., 2007; Stephanopoulos et al., 2005; Wright et al., 2006; El-Sayed et al., 2010]. Nedenfor følger omtale av de gener som har vært rapportert som kausale gener.

ENAM gen og protein

Proteiner utskilt av ameloblaster er av avgjørende betydning for normal emalje dannelse. Enamelin er et av disse proteinene, og utgjør ca. 3-5 % av den totale proteinmengden [Pavlic et al., 2007]. Til tross for at det ikke dominerer i mengde, er enamelin det største ekstracellulære matriksproteinet. Om lag en tredjedel av molekylvekten kommer fra glykosyleringer. Det produseres av ameloblaster. Den spesifikke rollen til enamelin i amelogenesis er ukjent, men antas å være involvert i vekstregulering og forlengelse av krystallene. Enamelin har dermed en viktig rolle i mineralisering og strukturering av tannemaljen [Gopinath et al., 2008].

Enamelin er sammensatt av 1103 aminosyrer (aa) og et signal peptid på 39 aa [Hu et al., 2003]. Eksperimenter på mus har vist at enamelin produseres og skilles ut under alle tre stadiene i emalje-dannelsen, og dets ekspresjon opphører like før ekspresjonen av amelogenin [Hu et al., 2007; Stephanopoulos et al., 2005]. Enamelin er et glykosylert og fosforylert protein som er raskt spaltet etter sekresjonen. Den enzymatiske nedbrytingen av enamelin er svært viktig for adekvat emalje utvikling.

Enamelin genet, ENAM, inneholder instruksjoner for fremstilling av enamelin proteinet. "Radiation hybrid analysis" (RHA) og "fluorescent *in situ* hybridization" (FISH), har vist at enamelin genet er lokalisert på den lange armen av kromosom 4 ved posisjon 13,3 [Shore et al., 2010]. Ameloblastin genet er lokalisert på samme sted (kun 15 kb skiller disse genene). Dette tyder på at denne regionen inneholder en samling av emaljeprotein kodende gener. Enamelin (ENAM) genet er et tannspesifikt gen som uttrykkes hovedsakelig av emalje organet, og på et lavt nivå, i odontoblaster [Gutierrez et al., 2007]. Dette genet består av 10 eksoner og 8 introner. Strukturen til enamelin genet og posisjonene til kjente ENAM mutasjoner assosiert med AI er vist på figur 5.

Til dags dato har minst 9 ulike sykdomsfremkallende mutasjoner blitt identifisert i ENAM genet. Enamelin genmutasjoner er muligens den mest signifikante faktoren i etiologien

bak AI. Disse mutasjonene forårsaker autosomal dominante former for AI [Hart et al., 2003; Hu et al., 2007]. Av alle mutasjoner beskrevet i ENAM genen, tilsvarer fem substitusjoner, to insersjonsmutasjoner og to delesjonsmutasjoner. Disse mutasjonene har en rekke ulike effekter på emaljedannelsen [Kim et al., 2005]. Noen av mutasjonene fører til nedsatt enamelindannelse, mens andre fører til produksjon av en kort versjon av enamelin som mangler kritiske regioner [Kida et al., 2002]. Slike endringer kan forårsake alvorlige konsekvenser for emaljeutviklingen, men kan også noen ganger føre til mildere morfologiske defekter som groper eller horisontale spor i emaljen. ENAM mutasjoner har derfor lenge vært assosiert med generaliserte og lokaliserte hypoplastiske fenotyper [Kavitha et al., 2010].

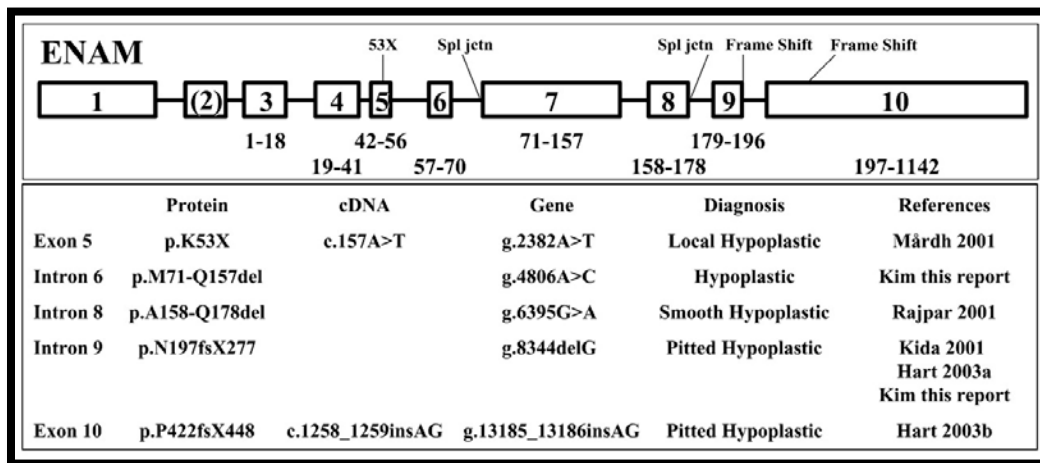


Fig. 5. Enamelin gen struktur og mutasjoner som forårsaker autosomal-dominant AI. Eksoner er blokker nummerert fra 1-10, introner er linjene mellom disse. Under hvert ekson er det oppgitt utvalget av aminosyrer som kodes av det eksonet. Den nederste boksen viser den forventede effekten av hver mutasjon på proteinet, plasseringen av mutasjonen i genen, type emalje defekt og referansene hvor mutasjonene er beskrevet.

FAM83H gen og protein

”Family with sequence similarity 83, member H” er et protein som hos mennesker er kodet av FAM83H genen. I motsetning til andre gener som er involvert i AI patologien, koder ikke FAM83H genen et ekstracellulært matriks protein. Proteinets beliggenhet inne i cellen er helt ukjent, det samme gjelder dets funksjon. Defekter i dette genet fører til autosomal dominant AI (ADAI) [Kim et al., 2008]. Genet er lokalisert på kromosom 8q24.3 og består av 5 eksoner og 4 introner (Fig 6).

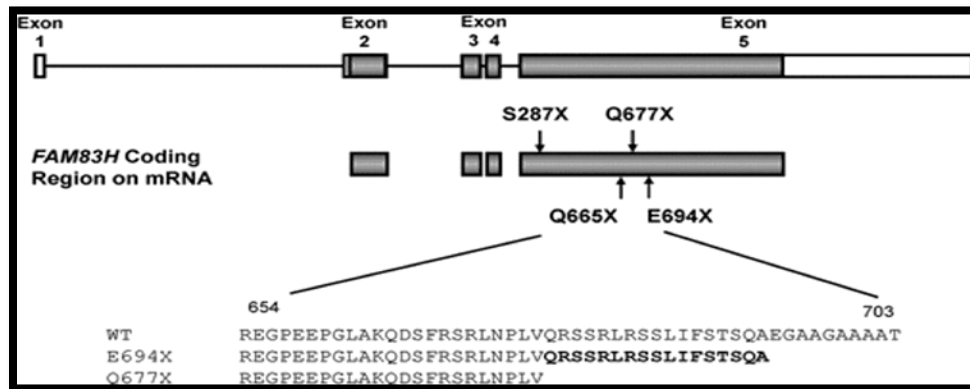


Fig.6 FAM83H gen struktur. De mørke områdene i eksonene er proteinkodende regioner.

Nylig ble 2 nonsense mutasjoner i FAM83H genet identifisert i to familier med hypokalsifisert ADAI [Lee et al., 2008]. I 2008 ble det gjort flere studier som konkluderte med at 6 mutasjoner i FAM83H genet er ansvarlig for hypokalsifisert ADAI (ADHCAI) [Lee et al., 2011; Haubek et al., 2011]. Ett år senere har antallet mutasjoner økt til 16, ifølge arbeid utført av Hart et al. (2009), Wright et al. (2009), Hyun et al. (2009) og El-Sayed et al. (2010). Disse mutasjonene ble lokalisert til ekson 5 og har vært beskrevet i familier med ulik etnisk bakgrunn. To av disse mutasjonene er delesjonsmutasjoner som fører til sletting av to basepar, noe som resulterer i prematur avslutning av proteinet [Lee et al., 2008]. De resterende 14 mutasjonene er transisjonsmutasjoner (9) og transvesjonsmutasjoner (5). Analyser av genotype-fenotype korrelasjoner har påpekt at hypokalsifisert ADAI skyldes mutasjoner som fører til at FAM83H proteinet avkortes til lengder mindre enn 700 aa og utøver en dominerende negativ effekt [Lee et al., 2010]. Avkortede proteiner som er større enn 700 aminosyrer vil være ansvarlig for en mindre alvorlig klinisk fenotype [Wright et al., 2009; Urzua et al., 2012].

DLX3 gen og protein

Det offisielle navnet på DLX3 genet er "distal-less homeobox 3". Genet er lokalisert til kromosom 17 (17q21.3-q22) og består av tre eksoner, der homeodomenet befinner seg i ekson 2 og 3. DLX3 genet koder for et protein bestående av 287 aminosyrer. Tilstedeværelse av dette proteinet er av avgjørende betydning bl.a. for normal kraniofasial-, hår- og tannutvikling.

DLX3 genen har lenge vært et kandidatgen for autosomal dominant AI, og i 2005 rapporterte Dong et al. for første gang at mutasjoner i det humane DLX3 genet er assosiert med AI (hypoplastisk-hypomaturasjonstype) med taurodontisme (AIHHT). Denne mutasjonen var av typen delelsjon, og førte til sletting av 2 bp i ekson 3. Resultatet var et for tidlig stoppkodon, og derved et avkortet protein. Mutasjon utenfor DLX3 genet hadde tidligere blitt rapportert og assosiert med tricho-dento-ossøst syndrom (TDO) [Stephanopoulos et al., 2005]. Dong et al. (2005) foreslo at TDO og enkelte former for AIHHT er alleliske. Det kreves imidlertid ytterligere studier som kan bekrefte hypotesen om assosiasjon mellom TDO og AIHHT.

Autosomal recessiv amelogenesis imperfecta (ARAI)

Ved autosomal recessiv arvegang vil et barn arve ett mutert gen fra begge foreldre. Autosomal recessiv AI har blitt rapportert i familier med kjent nært slektskap. En hovedregel er nemlig at ved kjent nært slektskap i en familie hvor 1 av 4 barn er affisert, bør ARAI mistenkes. I dette tilfellet er begge foreldre som regel bærere, uttrykker ikke fenotypen selv. Når en av foreldrene viser fenotypen og den andre er bærer, kan halvparten av barna rammes [Ng et al., 2009]. Forskere har kommet frem til at ARAI oftere forekommer i visse etniske og kulturelle grupper hvor inngifte kan være mer vanlig. I en studie som vurderte 70 000 israelske skolebarn, var autosomal recessiv AI den mest utbredte AI typen [Bailleul-Forestier et al., 2008].

Under amelogenesisen har proteasene essensielle funksjoner ettersom de spalter proteiner og dermed bidrar til tilstrekkelig mineralisering av emaljen. De viktigste proteasene i denne forbindelsen er kallikrein 4 og enamelysin. Mutasjoner i genene som koder for enamelysin (MMP20 gen) og kallikrein 4 (KLK4 gen) har vært forbundet med autosomal recessive former for AI [Hu & Simmer, 2007]. Til tross for at proteasene blir utskilt ved forskjellig tidspunkt under amelogenesisen, vil defekter i begge genene kunne forårsake samme type AI. I 2003 beskrev Hart et al. tre pasienter med autosomal recessiv AI der årsaken var en mutasjon i ENAM genen. I tillegg har mutasjoner i genene som koder for WDR72 proteinet vært forbundet med autosomal recessive former for AI. MMP-20, KLK4, ENAM og WDR72 genene har derfor alle vært kandidatgener for ARAI. I det følgende omtales disse genene og deres proteiner.

KLK 4 gen og protein

Serin protease superfamilien er en gruppe proteaser som inkluderer plasminogen, prostatin og kallikrein. Kallikrein 4 (KLK 4) er en emalje matriks serin protease som ble først oppdaget i svinetenner av forskere i Japan [Lu et al., 2008]. Denne proteasen har gjennom tidene fått flere navn, deriblant prostase, EMPS1 og KLK-L1. Selve proteinet er en kalsiumuavhengig serin protease som utskilles som et inaktivt zymogen. Ved hjelp av MMP20, blir dette zymogenet til et aktiv protein som utøver viktige funksjoner i cellen [Rajpar et al., 2001]. Kallikrein-4 er kjent for å være sterkt uttrykt under modningsfasen av amelogenesisen og er tenkt å være kritisk for krystallenes vekstregulering. Oppgaven til disse proteinene er å spalte og fjerne matriks proteiner og på den måten gjøre plass for endelig krystallvekst [Wright et al., 2008].

KLK4 genet er kartlagt til kromosom 19 (19q13.3-19q13.4), og regnes som et medlem av den "humanvev kallikrein gen"- familien. Genet består av 6 eksoner og 5 introner. Nyere studier har vist at mutasjoner i kallikrein 4 genet assosieres med autosomal recessiv hypomaturasjon AI, noe som indikerer at normal KLK4-funksjon er avgjørende for emalje mineralisering. Tap av denne funksjonen vil kunne hemme emaljekrystallenes vekst i modningsstadiet. Fenotypen observert ved KLK4 mutasjon vil som ofte være preget av en utilstrekkelig mineralisert emalje med høyt proteininnhold. Pasienter med denne mutasjonstypen har en markert oransjebrun farge i begge tannsett. Røntgen viser normale tenner med noe redusert røntgentetthet i emaljen [Hart et al., 2009].

MMP20 gen og protein

Enamelysin, også kjent som MMP20, ble opprinnelig identifisert av Bartlett et al. (1996), og er medlem av "matriks metallopeptidase"- familien (MMP). Funksjonen er å starte hydrolyse av emalje matriks proteiner for så å tillate krystall vekst. MMP20 står for mesteparten av den proteolytiske aktiviteten i emalje matriksen. Under denne prosessen er mye av emalje matriksen fjernet og emalje krystallene vokser til 40-60 volumprosent mineraler [Kim et al., 2005].

Hos mennesker kodes enamelysin proteinet av MMP20 genet som er lokalisert til kromosom 11q22.3-q23. MMP20 genet har 10 eksoner og 9 introner. Til dags dato er MMP-20 betraktet som et tannspesifikt gen, siden Northern blot analyse av RNA fra flere humane vev ikke har klart å påvise noen positive hybridiserings signaler med human enamelysin prober [Papagerakis et al., 2008]. Til tross for forskjeller i ekspresjonstidspunkt, vil mutasjoner i

MMP-20 og KLK4 gener forårsake samme type AI, nemlig autosomal recessiv hypomaturasjon AI. Mutasjoner i MMP20 genet vil føre til svekket hydrolyseevne, noe som igjen forstyrrer emalje mineraliseringen [Ozdemir et al., 2005]. Minst fire enamelysin mutasjoner har hittil blitt identifisert. Fenotypen er tilsvarende til den ved mutasjoner i KLK4 genet [Kim et al., 2006; Wright et al., 2011].

WDR72 gen og protein

WD repeat-containing protein 72 er et intracellulært protein som hos mennesker er kodet av WDR72 genet. Dette genet er lokalisert til kromosom 15 [Lee et al., 2010]. WDR72 protein funksjonen er ukjent, men det er antatt å være av betydning for protein-protein interaksjoner.

Til dags dato har det blitt rapportert fire forskjellige mutasjoner i WDR72 genet som årsak til AI. Tre av disse mutasjonene har blitt oppdaget i pakistanske familier [El-Sayed et al., 2011]. WDR72 genet består av 19 eksoner, der mutasjonene ligger innen ekson 14-16. Ved kartlegging viste mutasjonene et recessivt arvemønster, dvs. at kun personer med begge kopier av det mutante allelet blir rammet. Disse mutasjonene resulterer i hypomaturasjons type AI. Ved tann frembrudd, er emaljen relativt jevn og kremet/brun-farget, men vil raskt utsettes for slitasje og misfarging, noe som gjør emaljeoverflaten uregelmessig og mørkebrun eller oransjefarget [Li et al., 2003].

X-bundet amelogenesis imperfecta (XAI)

X-bundet arv er nedarving av egenskaper som er plassert på X-kromosomet. Videre har mann X-bundet recessiv og X-bundet dominant arvegang. Ved X-bundet recessiv arvegang er kun et av genene på X-kromosomet rammet av genfeilen. Sykdommen eller tilstanden rammer bare menn, mens kvinner er bærere. Ved X-bundet dominant arvegang oppstår det en mutasjon i begge genene på X-kromosomet. Enkel dose av genfeilen hos kvinner som også har et normalt X-kromosom, gir opphav til tilstanden. Enkel dose av genfeilen i et befruktet egg som kun har ett X-kromosom, kan medføre spesielt alvorlige forløp.

X-bundet AI utgjør bare 5 % av AI tilfellene [Tanimoto et al., 2008]. Molekylære studier og mutasjons analyser av biologisk materiale fra pasienter med X-bundet AI har identifisert to

genloci som er korrelert med denne tilstanden (Xp22.1-Xp22.3 og Xq24- Xq27.1). Studiene har videre etablert dens sammenheng med amelogenin genet på X-kromosomet (AMELX). Dette har ført til genetisk heterogenitet i X-bundet AI. Hele 15 AMELX-assosierte AI mutasjoner har blitt oppdaget til dags dato [Kida et al., 2007]. Et annet amelogenin gen fins på Y-kromosomet (AMELY, Yp11.2), men dette genet er kun uttrykt ved lave nivåer, og bidrar ikke til etiologien bak AI. Under følger en detaljert omtale av amelogenin proteinet og dets kodende gen, samtidig som det gjøres rede for de forskjellige typer mutasjoner i dette genet.

AMELX gen og protein

Amelogeniner representerer en familie av proteiner som er involvert i dannelsen av emalje matriksen. Dette finner sted før emalje biomineralisering. Proteinene kodes av gener plassert på kjønnskromosomene, AMELX og AMELY, og utgjør opptil 90 % av emalje matriksen. Eksperimenter i mus har vist at amelogenin uttrykkes av ameloblaster gjennom sekretorisk, transisjon, og tidlig modningsstadiet [Hu et al., 2007]. Ameloblaster skiller ut amelogeniner som lange proteiner (bestående av 175 aminosyrer). Disse proteinene vil så bearbeides slik at det dannes flere små peptidfragmenter. Disse små peptidene vil så fungere som et skjelett for emalje mineralisering og krystall dannelse. Amelogenin er derfor kritisk for normal emalje tykkelse og struktur [Richard et al., 2007]. Til tross for at amelogeninets funksjoner er av avgjørende betydning for krystall vekst, er ikke dens eksakte funksjoner fullstendig kjent. Studier av emaljedannelsen under innflytelse av genetisk endret amelogenin bør derfor gi enestående innsikt i funksjonen til proteinet [Kim et al., 2004].

Amelogenin genet, AMELX, er et tannspesifikt gen som uttrykkes i preameloblaster, ameloblaster og Hertwig's rot epitel [Hobson et al., 2009]. Dette genet består av 7 eksoner og 6 introner. Selv om de eksakte funksjonene til amelogenin proteinet ikke har vært fullt etablert, er dens avgjørende rolle i emalje utviklingen verifisert av assosiasjonen mellom emalje defekter og AMELX mutasjoner hos mennesker, og tilstedeværelsen av alvorlig emalje hypoplasi i amelogenin knockout mus [Greene et al., 2002]. Flere mutasjonstyper har blitt påvist i AMELX genet, deriblant delesjoner, missense og nonsense mutasjoner. Disse mutasjonene resulterer hovedsaklig i to forskjellige og noen ganger overlappende fenotyper som inkluderer emalje hypoplasi og hypomaturasjon [Wright et al., 2006]. Hvilken fenotype som inntreffer er relatert til

endringer i amelogenin proteinet som varierer fra fullstendig tap av proteinet grunnet store delesjoner til signal peptid mutasjoner og endring av spesifikke funksjonelle domener. De observerte fenotypene varierer også i alvorlighetsgrad, så vel som i sine primære trekk [Gu et al., 2006]. Store variasjoner eksisterer også mellom mannlige og kvinnelige pasienter, fordi menn kun uttrykker ett mutant allel, mens kvinner viser et mosaikk ekspresjons mønster, grunnet X-kromosom inaktivering (Lyonisering). Kvinner med AMELX mutasjoner har vanligvis enten misfarging eller bånd hypoplasi som løper vertikalt på tennene på grunn av klynger av ameloblaster som uttrykker enten det normale eller mutante AMELX allelet [Hart et al., 2002]. Av de 15 mutasjonene hittil identifisert i AMELX genet, er 6 delesjons mutasjoner, 4 frameshift mutasjoner og 5 nonsense mutasjoner.

Sporadisk tilfeller ved AI

Det kan være flere årsaker til de sporadiske tilfellene ved AI. De kan representere eksempler på ARAI, kan skyldes nye mutasjoner, eller de kan være illustrerende for variabel ekspresjon med eller uten ufullstendig penetrans av et dominant gen [Crawford et al., 2007]. I slike tilfeller er det svært viktig med nøye undersøkelse av andre familiemedlemmer. Dessuten bør man helst unngå å feildiagnostisere individer med AI, ettersom flere differensialdiagnoser (fluorose, tetracyklin misfarging, MIH) kan komme inn i bildet. Det er fortsatt uklart om nye mutasjoner vil bli overført som en autosomal dominant egenskap, men bevis fra andre genetiske tilstander foreslår dette til å være en mulighet.

Tabell 3. Kandidatgener for AI.

<u>Gen</u>	<u>Lokalisering</u>	<u>Protein</u>	<u>Rolle</u>	<u>Antall mutasjonstyper</u>	<u>Arvemønster</u>
ENAM	4q13,3	Enamelin	Vekstregulering og forlengelse av emalje krystaller	9 ulike mutasjonstyper	ADAI og ARAI
FAM83H	8q24,3	Family with “sequence similarity 83, member H”	Ukjent funksjon	16 mutasjonstyper	ADAI
DLX3	17q21.3-q22	Distal less 3	Avgjørende for normal kraniofasial, hår og tannutvikling	1 mutasjonstype	ADAI
KLK4	19q13.3-19q13.4	Kallikrein 4	Avgjørende for krystallvekst og emalje mineralisering	1 mutasjonstype	ARAI
MMP20	11q22.3-q23	Enamelysin	Proteolytisk aktivitet	4 mutasjonstyper	ARAI
WDR72	15q21,3	WD repeat-containing protein 72	Viktig for protein-protein interaksjoner. Vesikkel turnover.	4 mutasjonstyper	ARAI
AMELX	Xp22.1-Xp22.3, Xq24- Xq27.1	Amelogenin	Avgjørende for normal emalje tykkelse og struktur	15 mutasjonstyper	X-bundet

Tabell. 4. Oversikt over artikler som omhandler de forskjellige gener.

<u>Gener</u>	<u>Artikler</u>
ENAM	<ul style="list-style-type: none">- Rajpar et al., 2001- Kida et al., 2002- Mårdh et al., 2002- Hart et al., 2003- Hart et al., 2003- Ozdemir et al., 2005- Kim et al., 2005- Pavlic et al., 2007- Gutierrez et al., 2007- Gopinath et al., 2008- Kang et al., 2009- Chan et al., 2010- Lindemeyer et al., 2010- Shore et al., 2010
FAM83H	<ul style="list-style-type: none">- Kim et al., 2008- Lee et al., 2008- Hart et al., 2009- Wright et al., 2009- Hyun et al., 2009

	<ul style="list-style-type: none">- El-Sayed et al., 2011- Lee et al., 2011
DLX3	<ul style="list-style-type: none">- Aldred et al., 2002- Dong et al., 2005- Pavlic et al., 2007- Wright et al., 2007- Lee et al., 2008
KLK4	<ul style="list-style-type: none">- Hart et al., 2004- Wright et al., 2006
MMP20	<ul style="list-style-type: none">- Kim et al., 2004- Ozdemir et al., 2005- Papagerakis et al., 2008- Lee et al., 2010
WDR72	<ul style="list-style-type: none">- Lee et al., 2010- El-Sayed et al., 2011
AMELX	<ul style="list-style-type: none">- Hart et al., 2001- Greene et al., 2001- Li et al., 2002- Kim et al., 2004- Richard et al., 2007- Kida et al., 2007- Tanimoto et al., 2008

DEL II

Syndromer assosiert med AI

Den tidligere definisjonen av AI spesifiserte en emalje-defekt uten tilknytning til noe annet funn i kroppen. Men det er et intellektuelt problem i bruk av en altfor snever definisjon ettersom en slik begrensning kan føre til at klinikere overser alvorligheten ved diagnoser assosiert med AI. Til tross for at AI er en genetisk sykdom som ofte forekommer isolert, er det rapportert tilfeller med en assosiasjon mellom AI og annen tilstand. Dette gjør at man kan anta en mulig felles etiologi for disse tilstandene, og dermed blir det også lettere for klinikere å finne de beste metodene for utredning og behandling av pasienter rammet. Denne gjennomgangen illustrerer betydningen av å merke seg positive funn i andre organer ved AI. Det illustrerer også hvor viktig det er med samarbeid mellom odontologer og genetikere.

Tricho-dento-ossøst syndrom

Tricho-dento-ossøst syndrom (TDO) er en autosomal dominant tilstand. Navnet stammer fra de tre først og fremst rammede vev inkludert hår, tenner og ben. Til dags dato har tre store slekter og beslektede familier med TDO vært beskrevet i USA. I tillegg til disse godt dokumenterte slektene, har det vært isolerte kasus-rapporter om TDO fra hele verden [Wright et al., 2011]. Tilstanden karakteriseres av kruset, grovt og/eller krøllete, blondt hår, som er til stede ved fødselen i 80 % av tilfellene. Halvparten av pasientene beholder denne fenotypen utover barndommen [Dong et al., 2005]. Pasienter med TDO lider ofte av kranial fortykkelse (calvariet), fortetting av ørekanalen og generelt fortykket kortikalt ben. Skeletale manifestasjoner kan sees i rammede individer helt ned til tre årsalder [Lee et al., 2008]. Det er en tendens til at skeletale manifestasjoner blir mer utbredt hos eldre individer. Videre har personer med TDO emalje hypoplasi og taurodontisme (Fig. 7). Dentale manifestasjoner sees hos alle personer med TDO, men ekspresjonen er svært variabel. Tennene er misfarget i 3/4 av tilfellene. Emalje forandringene varierer fra ekstremt tynn emalje og/eller ru og gropet til å være av normal farge

og bare litt redusert i tykkelse. Både primære og permanente tenner er vanligvis rammet [Pavlic et al., 2007]. Det er i tillegg rapportert andre tilleggsfunn slik som høy karies-forekomst, multiple dentale abscesser og splitting av det øverste negllaget.

Flere studier har påvist at mutasjoner i DLX3 genet forårsaker TDO. Dette genet uttrykkes i en rekke forskjellige vev, inkludert placenta, hud, hår, tenner og bein. Den spesifikke rollen til genet i forbindelse med veksten gjenstår å bli definert. Analyse av flere familier i North Carolina og en stor familie i Virginia avslørte at TDO fenotypen var assosiert med delesjon av fire basepar i DLX3 genet. Mutasjonen resulterer i et DLX3 translasjons produkt som er 32 aminosyrer kortere enn det normale proteinet [Hart et al., 2004].

De dentale anomaliene som forekommer hos personer med TDO er tilsvarende de observert i AI hypomaturisasjon-hypoplasi type med taurodontisme (AIHHT). Det er imidlertid slik at personer med AIHHT ikke har endringer i hår eller bein [Lee et al., 2011]. Disse fenotypiske variasjoner danner et grunnlag for differensial-diagnostisering av TDO og AIHHT i mange tilfeller. Til tross for tilsvarende dentale manifestasjoner i TDO og AIHHT, er den sist nevnte en distinkt tilstand som ikke er assosiert med mutasjoner i DLX3 genet. Dong et al. (2005) identifiserte likevel en sletting av to nukleotider i homeodomenet til DLX3 genet i en stor slekt med AIHHT, noe som indikerer at noen former for AIHHT er alleliske med TDO. Det kliniske ekspresjonsmønsteret for DLX3 mutasjoner avhenger av det endrede funksjonelle domenet til DLX3 proteinet: AI og taurodontisme er et konstant trekk, men hår og bein anomalier er observert ved mutasjoner utenfor homeodomenet [Wright, 2006].

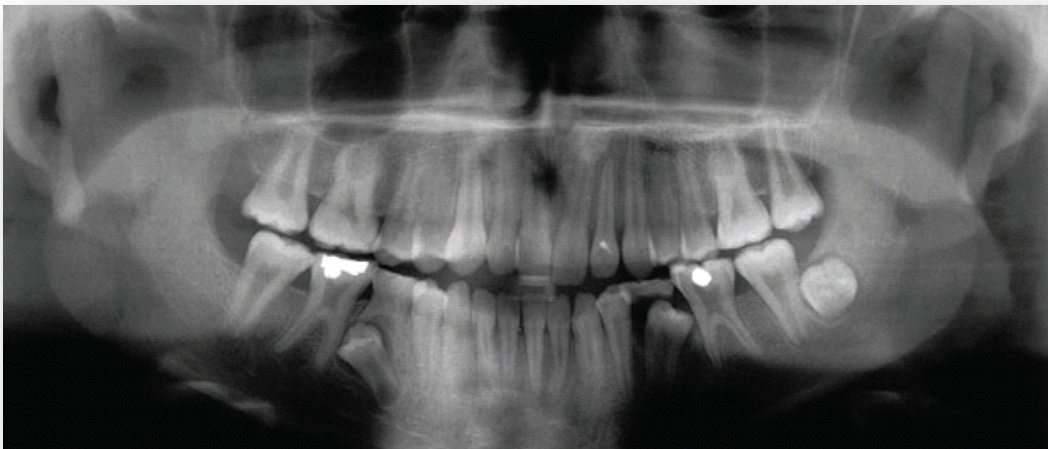


Fig. 7. Taurodontiske tenner hos en pas. med Tricho-dento-ossøst syndrom.

Nefrokalsinose (McGibbon syndrom)

Nefrokalsinose er avleiring av kalsium i nyrevev, og kan være overveiende kortikal eller, mer vanlig, medullær (Fig. 8). Nefrokalsinose kan være årsaken til svekket nyrefunksjon, men fører sjelden til terminal nyresvikt, med mindre det kompliseres av nyrestein og tilbakevendende infeksjoner [Hunter et al., 2007].

Emalje-nyre syndrom ("Enamel-renal syndrome") er et sjeldent syndrom der AI er assosiert med nefrokalsinose, og ble først rapportert av Mac-Gibbon i 1972. Siden denne rapporten, har bare ti andre tilfeller blitt beskrevet i engelskspråklig litteratur [Martelli-Júnior et al., 2011]. Assosiasjonen har vært beskrevet i beslektede og ubeslektede familier, og noen ganger isolert, noe som tyder på at syndromet er arvelig som en autosomal recessiv egenskap [Ozdemir et al., 2005]. Det hender at pasienter som lider av AI og nefrokalsinose syndrom unngår nyre-komplikasjoner som barn, men disse har stadig tilbakevendende urinveisinfeksjoner [Elizabeth et al., 2007]. Kliniske manifestasjoner som kjennetegner syndromet er tilstedeværelse av tynn eller fraværende emalje (hypoplastisk type AI), intrapulpale forkalkninger, tannstendannelse, sent tannfrembrudd og gingival hypertrofi. Dessuten karakteriseres syndromet av bilateral nefrokalsinose og normal plasma kalsium [Paula et al., 2005].

Det faktiske forholdet mellom emalje-defekten og nefrokalsinose er fortsatt ukjent. Gitt det lave antallet rapporterte tilfeller til dags dato, er prognosen assosiert med dette syndromet ennå ikke klarlagt. Likevel, er det stor enighet om at uoppdaget og ubehandlet nefrokalsinose er forbundet med betydelig morbiditet [Kirzioglu et al., 2009; Suda et al., 2006]. Det har tidligere vært foreslått at barn med autosomal recessiv AI bør tilbys ultralydundersøkelse av nyrene. Paula et al. (2005) foreslår at alle pasienter med AI gjennomgår en slik undersøkelse. Videre forskning er nødvendig for å avklare den genetiske defekten bak dette syndromet, som kombinerer to relativt uvanlige tilstander som AI og nefrokalsinose. Tidlig diagnose gitt av de orale symptomene fører til en bedre prognose for nyrene. Tannleger bør derfor være klar over denne

mulige sammenhengen.

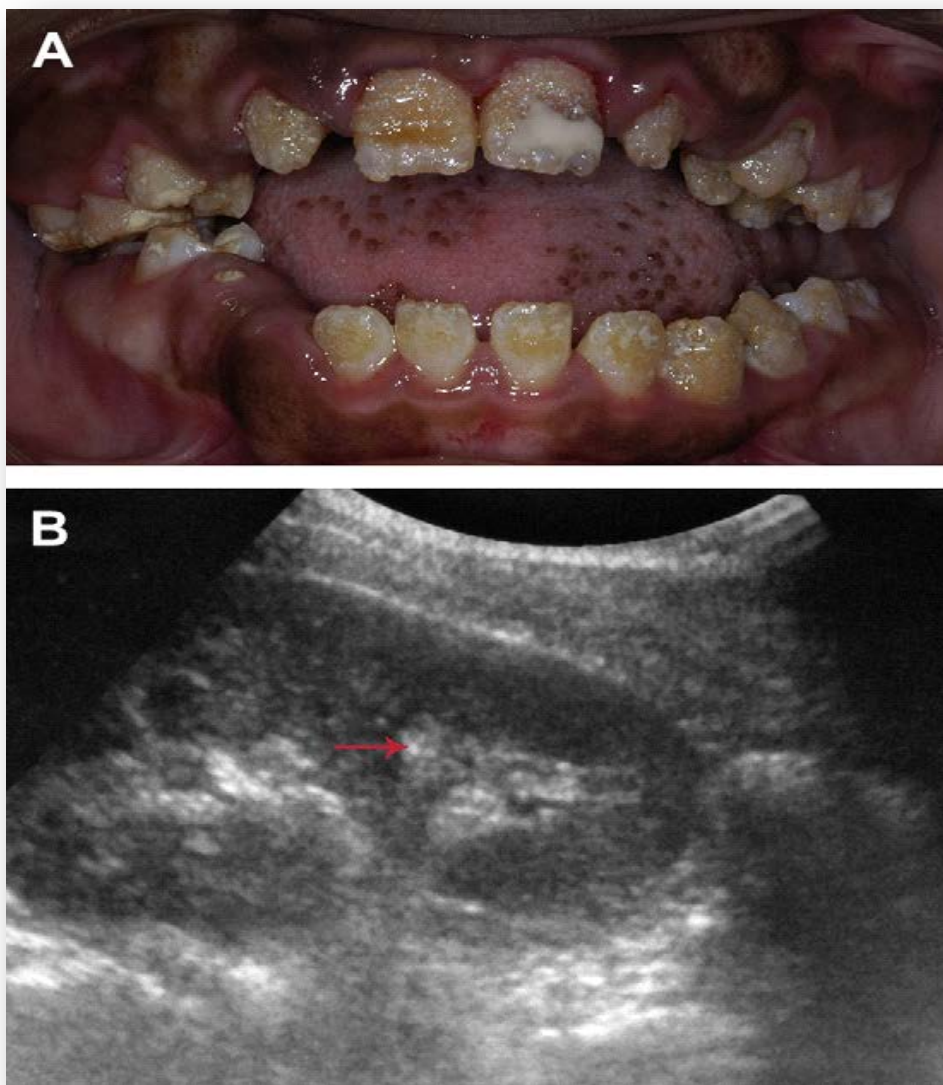


Fig. 8. *Amelogenesis imperfecta med nefrokalsinose. A, Klinisk bilde av tenner med hypoplastisk emalje*

og tannsten. **B**, Renal ultrasonografi: medullær kalsinose (pil).

Cone-rod dystrofi (CRD) og amelogenesis imperfecta (Jalili syndrom)

Cone-rod dystrofi er en arvelig øye lidelse preget av tap av konus celler, dvs. fotoreseptorene som er ansvarlig for både det sentrale- og fargesynet. De mest vanlige symptomene ved cone-rod dystrofi er synstap (debutalder varierer alt fra slutten av tenårene til sekstiårene), følsomhet for sterkt lys, og dårlig fargesyn. Synet forverres vanligvis gradvis. Det finnes to former for cone-rod dystrofi, en syndromisk og en ikke-syndromisk form.

I motsetning til ikke-syndromiske cone-rod dystrofier, er syndromiske cone-rod dystrofier genetisk heterogene. Dette vil si at mutasjonene forekommer i gener som koder for strukturelle og transportør proteiner. Nylig har et nytt autosomal recessivt syndrom som assosierer CRD og AI blitt beskrevet og kartlagt til humant kromosom 2q116,7 [Polok et al., 2009] (Fig. 9). Kombinasjonen av CRD og AI ble først rapportert av Jalili & Smith i 1988 i en stor beslektet arabisk familie, og det har siden vært rapportert i flere familier [Parry et al., 2009]. Dette syndromet har derfor fått navnet "Jalili syndrom". Flere studier har vist at mutasjoner i CNNM4 genet forårsaker Jalili syndrom.

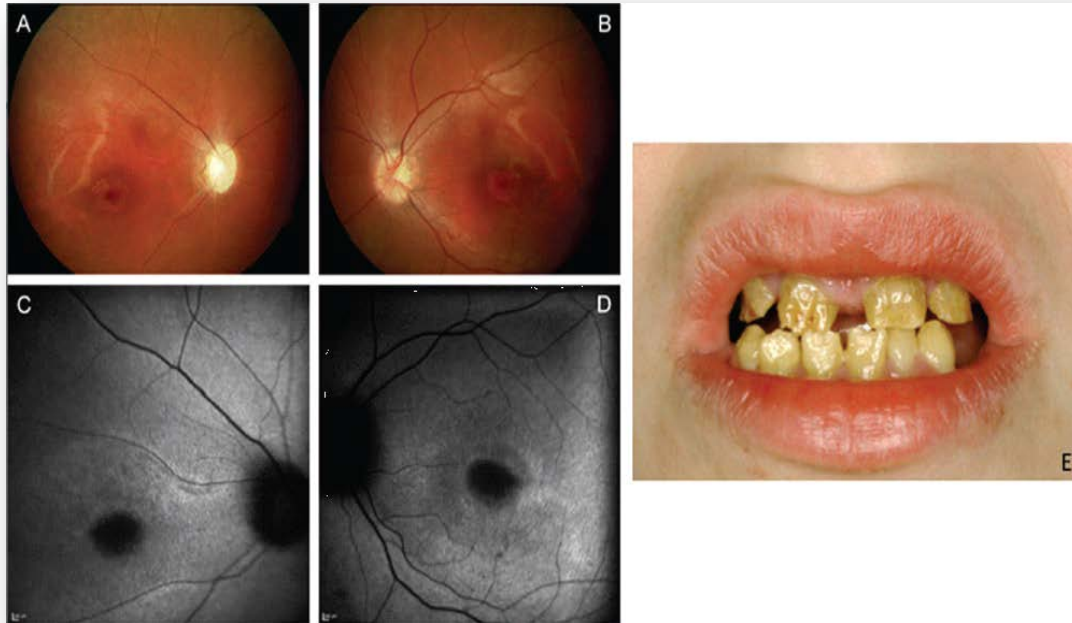


Fig. 9. Jalili syndrom. Fundus oculi (øyebunn) (A, B) og autofluorescence bilder (C, D) viser bilateral optisk atrofi. (E) Amelogenesis imperfecta i blandingstannsettet.

Det er antatt at CNNM4 koder for en metalltransportør som er innblandet i ione transport, muligens av magnesium [Zobor et al., 2012]. Immunhistokjemisk lokalisering av CNNM4 har vist at den befinner seg i emaljen, særlig i ameloblaster, og i øyet [Parry et al., 2009]. I hornhinnen, ble CNNM4 hovedsakelig observert i epitelet, keratocytter og i endoderm. Det gjenstår å oppdage den viktigste fysiologiske funksjonen til CNNM4 metall transportør [Michaelides et al., 2004]. Det har vært foreslått at det kan delta i mineralisering av tennene og kan spille en støttende rolle for transduksjons-prosesser i netthinnen. Dette er en mulig hypotese ettersom magnesium-ioner er en viktig kofaktor for mange enzymer involvert i fototransduksjon, adaptasjon og andre visjon-prosesser [Zobor et al., 2012].

Pasienter med Jalili syndrom vil i de første leveårene lide av fotofobi, horisontal nystagmus og redusert sentral visjon. Manglende evne til å se klart i sterkt lys (hemeralopi) er rapportert ved utgangen av første tiår [Downey et al., 2002]. I tillegg vil hypoplastisk/hypomineralisert type AI være tilstede. Tennene er dysplastiske, gul/brune med nesten ingen synlig emalje [Michaelides et al., 2004]. Røntgen undersøkelse av disse pasientene vil vise ingen kontrastforskjell mellom emalje og dentin.

Kohlschutter-Tonz syndrom

Kohlschutter-Tonz syndrom er et sjeldent syndrom som innebærer degenerasjon av det sentrale nervesystemet, kramper og unormal tannutvikling. Ytterligere manifestasjoner omfatter spasmer, ataksi, nærsynthet, forstørrede hjerteventrikler, tørr hud og brede tær. Emaljen er hypoplastisk som tegn på AI. Unevrologiske symptomer starter mellom 1 og 2 år og dødsfall kan forekomme både i barndom og voksen alder. Dette syndromet ble første gang beskrevet i 1974 av Kohlschutter et al., og inntil nå har 19 tilfeller blitt registrert. Variabel ekspressivitet har blitt observert [Haberlandt et al., 2006].

De fleste rapporterte familiene har vært i samsvar med autosomal recessiv arv, men i familien observert av Guazzi et al. (1994) var en dominant arvegang foreslått fordi fire søsken, far og bestefar var påvirket av AI ledsaget av variable nevrologiske symptomer [Donnai et al., 2005].

Gingival hyperplasi og AI

Det har gjentatte ganger vært rapportert i litteraturen om sammenhengen mellom AI og gingival hyperplasi. Gingival overvekst har vært forbundet med lokale og systemiske faktorer. Plakk er den vanligste lokale etiologiske faktoren som kan føre til erytematøst, hyperplastisk gingivalt vev. Assosiasjonen mellom disse lesjonene og AI skyldes først og fremst at plakk og tannsten lett akkumuleres på den ru emaljeoverflaten og at det er vanskelig å få det fjernet grunnet dentinets overfølsomhet. Macedo et al. rapporterte i 2005 et tilfelle med AI og hyperplastisk gingiva. Det typiske histologiske utseendet til gingival hyperplasi er et hyperplastisk tett fibrøst bindevev. Små forkalkede partikler, ulcerasjon av slimhinner, og inflammasjon kan også ses av og til. AI typen som vanligvis observeres ved gingival hyperplasi er av ru hypoplastisk type, vanligvis med en autosomal recessiv arvemønster. I 2008 rapporterte Roquebert et al. et tilfelle som assosierte AI, gingival hyperplasi og dental follikulær hamartoma. En hamartoma er en godartet, fokal malformasjon som ligner en neoplasme i vev. Dette er ikke en ondartet svulst, og det vokser i

samme takt som det omkringliggende vev. Det består av vevselementer som normalt finnes på det området, men som vokser i en uorganisert masse. Identifikasjon av en mutasjon i dette syndromet vil tjene oss til en bedre forståelse av komplekse ameloblastiske og odontogene misdannelser.

Pseudoxanthoma elasticum og AI

Pseudoxanthoma elasticum (PXE), også kjent som Grönblad-Strandberg syndrom, er en genetisk sykdom som fører til fragmentering og mineralisering av elastiske fibre i noen vev. De vanligste problemene oppstår i hud og øyne, og senere i blodkar i form av tidlig åreforkalkning. PXE skyldes autosomal recessive mutasjoner i ABCC6 genen på den korte armen av kromosom 16 (16p13.1). Det har blitt rapportert om assosiasjon mellom denne tilstanden og AI. Karakteristisk for denne assosiasjonen er store intrapulpale kalsifikasjoner i permanente tenner. Disse generaliserte kalsifikasjonene forekommer både i erupterte og uerupterte tenner, noe som indikerer at de er en primær defekt og ikke et resultat av emalje slitasje etter erupsjon. Kalsifikasjonene, som forårsakes av PXE, har blitt sammenlignet med pulpasteiner. Pulpa steiner har vært forbundet med kariøse lesjoner, lokale patologiske endringer av pulpavevet og pulpa aldring. Noen av dem kan være idiopatiske. De fleste forskere mener at disse kan resultere fra den innledende forkalkning av vevskomponenter, inkludert kollagen fibriller, non-kollagenøse glykoproteiner, eller nekrotiske celle rester [Morrier et al., 2008].

Non-Herlitz junctional Epidermolysis bullosa og AI

Non-Herlitz junctional Epidermolysis bullosa (nH-JEB) er en tilstand som resulterer i hud blemmer, atrofi og tannemalje hypoplasi. Flertallet av pasienter med nH-JEB har mutasjoner i COL17A1 genen som koder kollagen type XVII. Heterozygoter med en enkel COL17A1 mutasjon, dvs. nHJEB defekt bærere, viser kun emalje hypoplasi. En studie utført av Nakamura og medarbeidere i 2006 undersøkte om COL17A1 mutasjoner kan ligge til grunn for eller forverre emalje hypoplasi sett i pasienter med AI som er karakterisert ved defekter i tannemalje dannelsen uten annen systemiske manifestasjoner. Basert på funnene i denne studien konkluderte forskerne med at ingen signifikante nukleotid endringer i COL17A1 genen har forekommet i AI pasienter. Dette tyder på at de mekanismene som forårsaker emalje hypoplasi er ulikt ved nH-JEB og AI [Nakamura et al., 2006]. Emaljehypoplasi ved junctional Epidermolysis bullosa skyldes trolig at det ikke er god nok adhesjon mellom cellene og basalmembranen under tanndannelsen, og at

man får vesikler mellom emaljeorganet og dentinet. Altså, har trolig ikke Col17A1 noen direkte effekt på emaljedannelsen, men organiseringen av tannanlegget. Men det finnes lite litteratur om dette.

Tabell 5. Tilstander assosiert med AI

<u>Tilstander assosiert med AI</u>	<u>Karakteristika</u>	<u>Artikler</u>
Tricho-dento-ossøst syndrom	<ul style="list-style-type: none"> - Autosomal dominant tilstand - Rammer hår, tenner og ben - Mutasjoner i DLX3 genet - AIHHT - Hypomaturert/hypoplastisk emalje - Taurodontiske tenner 	<ul style="list-style-type: none"> - Aldred et al., 2002 - Dong et al., 2005 - Pavlic et al., 2007 - Wright et al., 2006 - Lee et al., 2008
Nefrokalsinose (McGibbon syndrom)	<ul style="list-style-type: none"> - Autosomal recessiv egenskap - Ca²⁺-avleiring i nyrevev 	<ul style="list-style-type: none"> - Paula et al., 2005

	- Urinveisinfeksjoner	- Suda et al., 2006
	- Hypoplastisk emalje	- Hunter et al., 2007
	- Intrapulpale forkalkninger, tannsten, sen tannfrembrudd osv.	- Elizabeth et al., 2007 - Kirzioglu et al., 2009 - Martelli-Júnior et al., 2011
Jalili syndrom	- Dystrofi av netthinnen	
	- Mutasjoner i CNNM4 genet	- Downey et al., 2002
	- Fotofobi, horisontal nystagmus og redusert sentral versjon	- Michaelides et al., 2004 - Polok et al., 2009
	- Hypoplastisk/hypomineralisert AI	- Parry et al., 2009 - Jalili, 2010 - Zobor et al., 2012
Kohlschutter-Tonz syndrom	- Nevrodegenerativ lidelse	
	- Kramper, spasmer, ataksi	- Donnai et al., 2005
	- Hypoplastisk emalje	- Haberlandt et al., 2006
	- Utbrudd i barndommen	
Gingival hyperplasi og AI	- Akkumulering av plakk og kalkulus	- Macedo et al., 2005
	- Hyperplastisk tett fibrøst bindevev	- Roquebert et al., 2008
	- Ulcerasjon av slimhinner, inflammasjon	
	- Hypoplastisk AI	
	- Dental follikulær hamartoma	
Pseudoxanthoma elasticum og AI	- Fragmentering og mineralisering av elastiske	- Morrier et al., 2008

	<ul style="list-style-type: none"> - fibre - Rammer hud, øynene og blodkar - Store intrapulpare kalsifikasjoner - Idiopatiske pulpasteiner 	
Non-Herlitz junctional Epidermolysis bullosa og AI	<ul style="list-style-type: none"> - Mutasjoner i COL17A1 genet - Hud blemmer, atrofi og tannemalje hypoplasi - Ingen påvist sammenheng med AI 	- Nakamura et al., 2006

Diskusjon

Denne oppgaven ble gjennomført som en systematisk gjennomgang av originalartikler og oversiktsartikler som omhandler genmutasjoner som forårsaker AI. Den vitenskapelige litteraturen på dette fagfeltet er meget omfattende, og det er vanskelig å avgrense kildevalg. Derfor er problemformuleringen svært viktig og avklarende for hva søket skal omfatte.

PubMed er en medisinsk forskningsdatabase som inneholder mye av den informasjonen helsepersonell trenger, men det er utfordrende å finne frem til de gode svarene uten å bruke mye tid. Et søk i PubMed gir 716 treff på AI. Det er en stor variasjon av studier avhengig av studiedesign. I løpet av de 10 siste årene ble det bare presentert noen få epidemiologiske studier

som hadde som hensikt å fastslå forekomsten av AI i ulike deler av verden. I undersøkelsene har større pasientmaterialer vært relativt sjeldne, og flertallet av artiklene er kasusrapporter, noen med beskrivelse av familiemedlemmer, mens andre presenterer den kliniske situasjonen hos den enkelte pasient. Dessuten ble det identifisert en rekke artikler som fokuserte på kraniofasiale manifestasjoner ved AI. Nyere studier har også rapportert om assosiasjonen mellom AI og andre syndromer.

Emaljedannelsen krever ekspresjon av flere gener som transkriberer matriksproteiner og proteinaser som er nødvendig for å kontrollere den komplekse prosessen med krystallvekst og mineralisering. Mutasjoner i amelogenin, enamelin og kallikrein-4 gener har vist seg å resultere i ulike typer AI. En rekke andre gener som er kritiske for normal emaljedannelse, har blitt identifisert og foreslått som kandidater for AI. Dette inkluderer ameloblastin, tuftelin og enamelysin. AI kan også være forårsaket av endringer i gener som ennå ikke er kjent. Ytterligere mutasjonsanalyse av familier med AI er nødvendig for å kunne bekrefte betydningen av genmutasjoner ved AI.

På nåværende tidspunkt, er flere gener ansvarlig for ulike typer AI identifisert. Identifisering av større gener og kunnskap om deres funksjoner og regulering av lokale, systemiske og miljømessige faktorer bør gi en bedre forståelse av kliniske manifestasjoner. Dessuten er mange gener involvert i syndromer, noe som viser betydningen av en helhetlig vurdering av pasienter med AI. I den forbindelse er det verd å nevne OMIM-databasen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>). Dette er en database som katalogiserer alle de kjente sykdommene som har en genetisk komponent, og - når det er mulig - lenker dem til relevante gener i det menneskelige genom. OMIM gir referanser for videre forskning og verktøy for genomisk analyse av et katalogisert gen. Selv om denne databasen er åpen for allmennheten, oppfordres pasienter som søker informasjon om personlig medisinsk og genetisk tilstand til å konsultere en kvalifisert fagperson for nøyaktig diagnostisering og svar på spørsmål.

Basert på litteraturgjennomgangen, har jeg konstruert en kandidat-gen-basert strategi (modifisert etter Kang et al., 2009) som har som hensikt å styrke kvalitet og bredde i diagnostisering av personer med AI (fig. 10). Følgende gener var inkludert i diagrammet; FAM83H, DLX3, WDR72 og gener som koder emalje matriks proteiner (AMELX, ENAM, MMP20 og KLK4). Dette diagrammet kan brukes som utgangspunkt for videre mutasjonsanalyse

av personer med AI. Men det er jo relativt ofte at det ikke er en familiehistorie. Da kan man ikke si noe om arvegang. Det er først og fremst de alvorlige fenotypene av AI hvor det er enklest å dokumentere og samle inn opplysninger om forekomst i familien.

Arvegangen er avhengig av hvilket gen som er involvert, om genet har en dominant eller recessiv virkning og om det sitter på et kjønnskromosom eller på ett av de andre kromosomene. Endringer i AMELX genet er ansvarlig for X-bundet AI. De ulike emaljefenotyper observert i familier med X-bundet AI korrelerer med mutasjons områder i den kodende regionen av amelogenin genet. Mutasjoner i ENAM, KLK4 og MMP-20 gener forårsaker AI med autosomt arvemønster. Nylig har en mutasjon innenfor DLX3 genet blitt beskrevet og forbundet med hypomaturasjon-hypoplastisk AI med taurodontisme. Det kliniske bildet ved AI er svært variabel og utallige varianter har blitt beskrevet. Litteraturen har generelt fokusert på tre hovedtyper, den hypoplastiske typen og to hypomineraliserte typer, nemlig hypomatureerte og hypokalsifiserte typer. Videre har en fjerde type som blander hypoplastiske og hypomatureerte trekk, og er i tillegg preget av taurodontisme, blitt nevnt i litteraturen. Mineralinnholdet i AI affiserte tenner er lavere enn i uaffiserte tenner, men graden av hypomineralisering varierer ved de ulike typene. Noen kasusrapporter har rapportert at forekomsten av anteriort åpent bitt er vanligere hos pasienter med AI.

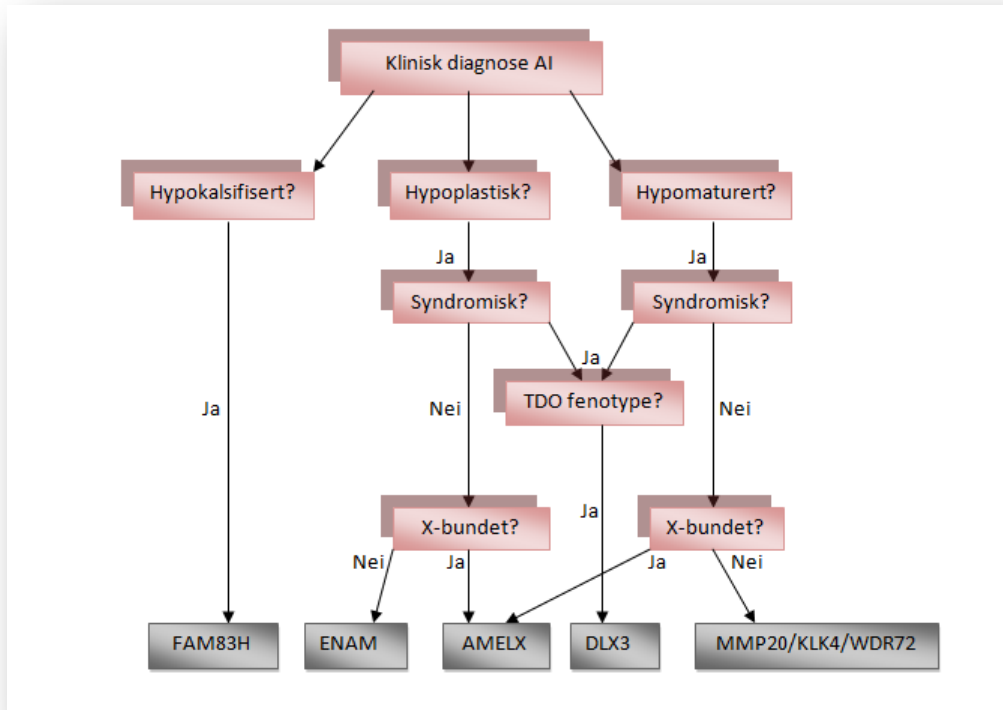


Fig 10. Strategi diagram for kandidat-gen-basert mutasjonsanalyse av personer med AI.

Denne strategien, sammen med nøyaktig undersøkelse av klinisk fenotype og arvemønster hos personer med AI, er ment å kunne hjelpe klinikere til å fastslå den genetiske årsaken til AI. Det kan dessuten være med å gi en bedre forståelse av mekanismen for emaljedannelse gjennom genotype-fenotype korrelasjoner. Gjenkjenning av genotype-fenotype korrelasjoner vil tillate klinikere å veilede genetisk testing og å velge riktig behandling for pasienter som uttrykker ulike fenotyper.

I løpet av de siste 30 årene, har et ekstremt sjeldent syndrom som assosierer AI og nefrokalsinose blitt rapportert hos noen få familier. Hittil har det vært antatt at det er den autosomalt recessive hypoplastiske AI typen som er involvert i dette syndromet. Det er imidlertid behov for mer forskning for å finne ut om denne nyrepatologien forekommer kun ved autosomal recessiv hypoplastisk AI, eller om det også kan forekomme ved andre AI varianter. Dette vil derfor stille større krav til forskning på molekylært nivå. Denne assosiasjonen har ført til debatt om det eventuelt er nødvendig med en nyreundersøkelse av alle pasienter med AI. Tidligere har

det vært foreslått at bare barn med autosomalt recessivt AI skal gjennomgå en slik test, men dette har endret seg over tid. Paula et al. (2005) foreslår at alle pasienter med AI skal utsettes for slike nyreundersøkelser, der de argumenterer med at udiagnostisert og ubehandlet nefrokalsinose er forbundet med signifikant morbiditet. Selv om prognosen ved dette syndromet er vanskelig å vurdere, er det ikke tvil om at tidlig diagnostisering på grunnlag av assosiasjonen mellom AI og nefrokalsinose vil føre til en bedre renal prognose.

Det har lenge vært foreslått et klassifiseringssystem der arvegangen brukes som en primær faktor og fenotypen som en sekundær faktor. Ettersom AI er en genetisk og fenotypisk heterogen lidelse som involverer flere gener, vil klassifisering av spesifikke former av tilstanden være vanskelig. Dermed blir diagnostiseringen av enkelttilfeller også problematisk. Klassifisering av denne arvelige tilstanden etter genom og biokjemi ville derfor vært fordelaktig ettersom mange biokjemiske prosesser er med i bestemmelse av arvegangen. Til tross for problemer som oppstår grunnet genetisk og fenotypisk heterogenitet ved AI, vil både tannleger og pasienter sannsynligvis finne det mer naturlig å bruke et klassifiseringssystem som inkluderer arvemønster når dette er kjent. Kunnskap om AI er viktig, ettersom det kan bidra til essensiell informasjon med betydelige konsekvenser for pasienten. Identifikasjon av det genetiske grunnlaget for en lidelse gir ofte første skritt for genetisk testing, forståelse av sykdommens patologi og utvikling og i fremtiden mulighet for etiologi basert forebyggelse og behandling.

Nasjonalt har det vært diskusjoner om en eventuell gentesting av pasienter med AI har noen klinisk betydning. I 2011 var TAKO-senteret, som er et landsdekkende kompetansesenter for oral helse ved sjeldne medisinske tilstander, i kontakt med Oslo universitetssykehus angående å sette opp en genetisk test for AI pasienter. Tankegangen bak denne ideen var lettere å kunne diagnostisere AI pasienter, ettersom det ofte er vanskelig å skille det fra for eksempel fluorose eller andre tilstander som skyldes miljø/medikamenter. En slik gentesting kunne derfor avklare mye av usikkerheten rundt diagnostiseringen ved AI. Sykehuset prioriterte imidlertid ikke å sette opp slike tester. Det som spilte inn ved avgjørelsen var at behandlingen av pasientene antakelig ikke er avhengig av påvist mutasjon. Ettersom testene ikke har en behandlingsmessig konsekvens for pasienter som har den ene eller den andre genetiske formen ved AI, vil den kliniske nytten være begrenset.

Valg av riktige behandlingsmetoder for pasienter med AI kan være svært komplisert.

Lindemeyer et al. demonstrerte i en studie fra 2010 at emaljestruturen i tenner rammet av AI har en prismatisk defekt. Dette kan igjen føre til at konvensjonell bondingbasert restorative terapi ikke egner seg ved behandling av pasienter med AI. Syreetsing av emaljen hos pasienter med hypoplastisk og hypomineralisert AI har vist mangel på typisk etsemønster, noe som kan være et resultat av unormal prismestruktur. Dessuten kan standard etsetid og syrekonsentrasjon være utilstrekkelig ved etsing av affisert emalje. Til tross for dette blir syreetsingsprinsipper benyttet ved restaurering av tenner ved hypoplastisk AI, og det synes å ha en rimelig grad av suksess. Dette tyder på at selv et tynt, aprismatisk emaljelag kan være tilstrekkelig til å retinere bondingsmaterialer. Samme studie har også vist at en forbehandling av hypomineralisert emalje med NaOCl vil forbedre bondingsmekanismene, men dette er ikke tilfellet ved behandling av emalje med hypoplastisk type AI. En forutsetning for å gi riktig behandling er derfor å kjenne til de ulike emaljetyperne ved AI. Protetiske behandlingsoppgaver hos individer med AI er sterkt påvirket av tannkvaliteten. De protetiske behandlingsutfordringene kan være store hos disse pasientene. Hovedmål for behandlingen er å etablere en tilstrekkelig vertikal ansiktsdimensjon med akseptable fronttannsrelasjoner. En svensk studie fra 2005 hvor 15 pasienter har deltatt i viste at protetisk behandling har potensial for å bidra til bedring av pasientenes psykiske helse og sosiale funksjon i en langt høyere grad enn hva tilfellet er for slik behandling i befolkningen for øvrig [Lindunger et al., 2005]. Studien konkluderte med at det estetiske resultatet blir som oftest veldig bra ved protetisk behandling av AI pasienter.

Avslutningsvis er det viktig å understreke at det gjenstår fortsatt mye arbeid i kartlegging av gener som har betydning for forekomsten av AI. Det er fremdeles mye uoppdaget innen feltet og det gjøres stadig interessante funn. Det åpner nye veier for videre forskning og behandling av pasienter med AI.

Ordliste

Ameloblastin: (også kjent som amelin) er et emalje protein som er ansvarlig for krystallvekst.

Amelogenese: emaljedannelsen.

Amelogenin: er et emaljeprotein som er ansvarlig for krystalldannelsen under den sekretoriske fasen av amelogenesen.

Ataksi: nedsatt evne til å utføre samordnende hensiktsmessige bevegelser uten at musklens kraft er nedsatt.

Autosomal arv: ikke kjønnsbundet arv, gutter og jenter har samme sjanse for å arve egenskapene.

Autosomal recessiv: "vikende arv" der barnet må arve sykdomsanlegg fra begge foreldre for å bli syk.

Delesjonsmutasjon: (fjerning/sletting) er en mutasjon der en del DNA sekvens (fra en enkel til en rekke baser) mangler, dvs. at den har blitt slettet i løpet av evolusjonen.

Dominant arv: arvemåte der en person trenger en kopi av mutert arvestoff for å bli syk.

Ekson: er en DNA – sekvens i et gen som gir opphav til et ferdig funksjonelt RNA molekyl.

Enamelin: er det største emaljeproteinet og er ansvarlig for mineralisering av emaljen.

Fosforlyring: enzymatisk celleprosess som fører til at et molekyl inngår en forbindelse med fosforsyre.

Frameshift mutasjon: (no. leseramme) forårsakes av at en eller flere baser fjernes eller innsettes i en kodende region slik at alle de etterfølgende kodonene endres.

Funksjonell genomforskning: er forskning på gener, genomer og genenes produkter.

Genekspresjon: prosessen som fører til at en DNA-sekvens (gen) blir overført til strukturer og/eller funksjoner i cellen.

Genlokus: (flertall: loci) Posisjonen til et gen på et kromosom.

Genomisk posisjon: angir den fysiske plasseringen av et gen på et genom eller kromosom.

Glykosylering: er addisjon av polysakkarider til molekyler, f.eks. proteiner.

Homeobox: Stykker av DNA som finnes i visse gener og som regulerer uttrykk av andre gener som kontrollerer vekst og differensiering av en organisme.

Homeodomene: er en gruppe transkripsjonsfaktorer med et DNA-bindende domene som er kodet av Homeoboksgener.

Hypoplasi: kvantitativ emalje defekt som resulterer i redusert mengde emalje.

Human Genome Project: The Human Genome Project (HGP) er et pågående prosjekt som har som mål å kartlegge hele det menneskelige genom. Dette innebærer å kartlegge over 3 milliarder

nukleotider og rundt 30 000 gen.

Inersjonsmutasjon: Ved en insersjonsmutasjon vil en få et eller flere ekstra basepar til DNA tråden.

Intron: er en DNA-sekvens i et gen som blir transkribert til RNA, men som ikke finnes i modent RNA (i motsetning til ekson).

Kandidatgen: er et gen som mistenkes å være involvert med en bestemt sykdom.

Kb: Kilobaser (Kb) er enheten for tusen basepar (1 Kb) i DNA eller RNA.

Kjønnsbundet arv: arveegenskaper som er lokalisert til X-kromosomet

Kortikal nyrevev: (cortex renalis) ytterst nyrebark.

Medullær nyrevev: (medulla renalis) innerst nyremarg.

Missense mutasjon: er en type genetisk mutasjon som en enkelt base er erstattet med en annen base, endre en "bokstav" i koding sekvensen av DNA.

Mutasjon: er en forandring i et gen eller kromosom under en celledeling.

Nonsense mutasjon: er en enkelt base substitusjon, eller punkt mutasjon. Når en nonsense mutasjon oppstår, er bare én base endret i DNA-tråden.

Northern blot analyse: er en molekylærbiologisk metode som brukes for å undersøke mengden av et bestemt mRNA molekyl.

Nystagmus: er ufrivillige øyebevegelser.

Opasitet: et mål på «ugjennomsiktighet» for lys. Opasiteter anses å være en kvalitativ defekt.

Prognatisme: er en tilstand der en del av kjeven stikker ut og fører til at haka eller overkjeven stikker frem.

Proteolyse: oppspalting av protein til kortere kjeder eller frie aminosyrer ved hjelp av spesielle enzymer (proteaser).

Serin proteaser: er en gruppe enzymer, som spalter peptidbindinger og som alle har aminosyren serin i det aktive sete.

Substitusjonsmutasjon: er når et basepar blir byttet ut med et annet.

Transisjonsmutasjon: er et punkt mutasjon som endrer et purin nukleotid til et annet purin (A ↔ G) eller en pyrimidin nukleotid til et annet pyrimidin (C ↔ T).

Transkripsjon: er en biologisk prosess der et gen «omskrives» til RNA-molekyler.

Transversjonsmutasjon: Ved transversjonsmutasjoner blir en purin byttet ut med en pyrimidin og omvendt, (dette skjer sjeldent ved DNA replikasjon).

Tuftelin: er et emaljeprotein som er avgjørende for mineralisering av emaljen.

Zymogen: er inaktiv forløper til et enzym.

Akronymliste

aa- amino acid

ABCC6- ATP-binding cassette subfamily C member 6

AD- Autosomal dominant

ADAI- Autosomal dominant amelogenesis imperfecta

ADAIT- Autosomal dominant amelogenesis imperfecta med taurodontisme

ADHCAI- hypokalsifisert autosomal dominant amelogenesis imperfecta

AI- Amelogenesis imperfecta

AIHHT- Hypomaturasjon-hypoplastisk AI med taurodontisme

AMBN- ameloblastin

AMELX- Amelogenin X Gen

AMELY- Amelogenin Y Gen

AMTN- amelotin

ARAI- Autosomal recessiv amelogenesis imperfecta

CNNM4- cyclin M4

COL17A1- type XVII collagen

CRD- Cone-rod dystrofi

DLX3- distal-less homeobox 3

ENAM- Enamelin

FAM83H- Family with sequence similarity 83, member H

FISH- fluorescent in situ hybridization

kb- kilobaser

KLK4- Kallikrein 4

MIH- Molar-Incisor Hypomineralisation

MMP-20- Matrix metalloproteinase-20

nH-JEB- Non-Herlitz junctional Epidermolysis bullosa

OMIM- Online Mendelian Inheritance in Man

PXE- Pseudoxanthoma elasticum

RHA- Radiation hybrid analysis

TDO- tricho-dento-ossøst syndrome

TUFT- tuftelin

WDR72- WD repeat-containing protein 72

WHO- WORLD HEALTH ORGANIZATION

XAI- X-bundet amelogenesis imperfecta

Figurliste

Figur 2: Crawford et al., 2007

Figur 3:

http://en.wikipedia.org/wiki/File:B_amelogenesis_imperfecta.jpg

Figur 4:

<http://oral-radiology.org/radiographic-interpretation/tooth-anomalies/shape-variations-generalized/amelogenesis-imperfecta/>

Figur 5: Kim et al., 2005

Figur 6: Lee et al., 2011

Figur 7:

http://2.bp.blogspot.com/_JG8TFIJ5Xeo/THIF5SCdXri/AAAAAAAAABx4/9seyAF2hYZ4/s1600/taurodontism.jpg

Figur 8: Bailleul-Forestier et al., 2008

Figur 9: Zobor et al., 2012

Referanser

1. Aldred MJ, Crawford PJ. Amelogenesis imperfecta--towards a new classification. *Oral Dis.* 1995 Mar;1(1):2-5.
2. Aldred MJ, Hall RK, Kilpatrick N, Bankier A, Savarirayan R, Lamandé SR, Lench NJ, Crawford PJ. Molecular analysis for genetic counselling in amelogenesis imperfecta. *Oral Dis.* 2002 Sep;8(5):249-53.
3. Aldred MJ, Savarirayan R, Crawford PJ. Amelogenesis imperfecta: a classification and catalogue for the 21st century. *Oral Dis.* 2003 Jan;9(1):19-23.
4. Aldred MJ, Savarirayan R, Lamandé SR, Crawford PJ. Clinical and radiographic features of a family with autosomal dominant amelogenesis imperfecta with taurodontism. *Oral Dis.* 2002 Jan;8(1):62-8.
5. Aren G, Ozdemir D, Firatli S, Uygur C, Sepet E, Firatli E. Evaluation of oral and systemic manifestations in an amelogenesis imperfecta population. *J Dent.* 2003 Nov;31(8):585-91.
6. Bailleul-Forestier I, Berdal A, Vinckier F, de Ravel T, Fryns JP, Verloes A. The genetic basis of inherited anomalies of the teeth. Part 2: syndromes with significant dental involvement.

- Eur J Med Genet. 2008 Sep-Oct;51(5):383-408.
7. Bailleul-Forestier I, Molla M, Verloes A, Berdal A. The genetic basis of inherited anomalies of the teeth. Part 1: clinical and molecular aspects of non-syndromic dental disorders. Eur J Med Genet. 2008 Jul-Aug;51(4):273-91.
 8. Becerik S, Cogulu D, Emingil G, Han T, Hart PS, Hart TC. Exclusion of candidate genes in seven Turkish families with autosomal recessive amelogenesis imperfecta. Am J Med Genet A. 2009 Jul;149A(7):1392-8.
 9. Bertola DR, Antequera R, Rodovalho MJ, Honjo RS, Albano LM, Furquim IM, Oliveira LA, Kim CA. Brachyolmia with amelogenesis imperfecta: further evidence of a distinct entity. Am J Med Genet A. 2009 Mar;149A(3):532-4.
 10. Chan HC, Mai L, Oikonomopoulou A, Chan HL, Richardson AS, Wang SK, Simmer JP, Hu JC. Altered enamel phosphorylation site causes amelogenesis imperfecta. J Dent Res. 2010 Jul;89(7):695-9.
 11. Crawford PJ, Aldred M, Bloch-Zupan A. Amelogenesis imperfecta. Orphanet J Rare Dis. 2007 Apr 4;2:17.
 12. Dong J, Amor D, Aldred MJ, Gu T, Escamilla M, MacDougall M. DLX3 mutation associated with autosomal dominant amelogenesis imperfecta with taurodontism. Am J Med Genet A. 2005 Mar 1;133A(2):138-41.

13. Donnai D, Tomlin PI, Winter RM. Kohlschutter syndrome in siblings. *Clin Dysmorphol.* 2005 Jul;14(3):123-6.
14. Downey LM, Keen TJ, Jalili IK, McHale J, Aldred MJ, Robertson SP, Mighell A, Fayle S, Wissinger B, Inglehearn CF. Identification of a locus on chromosome 2q11 at which recessive amelogenesis imperfecta and cone-rod dystrophy cosegregate. *Eur J Hum Genet.* 2002 Dec;10(12):865-9.
15. DüNDAR B, Erçal D, Böber E, Berk T, Büyükgebiz A. Amelogenesis imperfecta with growth hormone deficiency in a 12 year-old boy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002 May;15(5):659-62.
16. Elizabeth J, Lakshmi Priya E, Umadevi KM, Ranganathan K. Amelogenesis imperfecta with renal disease--a report of two cases. *J Oral Pathol Med.* 2007 Nov;36(10):625-8.
17. El-Sayed W, Shore RC, Parry DA, Inglehearn CF, Mighell AJ. Hypomaturation amelogenesis imperfecta due to WDR72 mutations: a novel mutation and ultrastructural analyses of deciduous teeth. *Cells Tissues Organs.* 2011;194(1):60-6.
18. El-Sayed W, Shore RC, Parry DA, Inglehearn CF, Mighell AJ. Ultrastructural analyses of deciduous teeth affected by hypocalcified amelogenesis imperfecta from a family with a novel Y458X FAM83H nonsense mutation. *Cells Tissues Organs.* 2010;191(3):235-9.
19. Gopinath VK, Yoong TP, Yean CY, Ravichandran M. Identifying polymorphism in enamelin gene in amelogenesis imperfecta (AI). *Arch Oral Biol.* 2008 Oct;53(10):937-40.

20. Greene SR, Yuan ZA, Wright JT, Amjad H, Abrams WR, Buchanan JA, Trachtenberg DI, Gibson CW. A new frameshift mutation encoding a truncated amelogenin leads to X-linked amelogenesis imperfecta. *Arch Oral Biol.* 2002 Mar;47(3):211-7.
21. Gupta SK, Saxena P, Jain S, Jain D. Prevalence and distribution of selected developmental dental anomalies in an Indian population. *J Oral Sci.* 2011 Jun;53(2):231-8.
22. Gutierrez SJ, Chaves M, Torres DM, Briceño I. Identification of a novel mutation in the enamalin gene in a family with autosomal-dominant amelogenesis imperfecta. *Arch Oral Biol.* 2007 May;52(5):503-6.
23. Gu X, Bäckman B, Coates PJ, Cullman I, Hellman U, Lind L, Nylander K. Exclusion of p63 as a candidate gene for autosomal-dominant amelogenesis imperfecta. *Acta Odontol Scand.* 2006 Apr;64(2):111-4.
24. Haberlandt E, Svejda C, Felber S, Baumgartner S, Günther B, Utermann G, Kotzot D. Yellow teeth, seizures, and mental retardation: a less severe case of Kohlschütter-Tönz syndrome. *Am J Med Genet A.* 2006 Feb 1;140(3):281-3.
25. Hart PS, Aldred MJ, Crawford PJ, Wright NJ, Hart TC, Wright JT. Amelogenesis imperfecta phenotype-genotype correlations with two amelogenin gene mutations. *Arch Oral Biol.* 2002 Apr;47(4):261-5.
26. Hart PS, Becerik S, Cogulu D, Emingil G, Ozdemir-Ozenen D, Han ST, Sulima PP, Firatli E,

- Hart TC. Novel FAM83H mutations in Turkish families with autosomal dominant hypocalcified amelogenesis imperfecta. *Clin Genet.* 2009 Apr;75(4):401-4.
- 27.** Hart PS, Michalec MD, Seow WK, Hart TC, Wright JT. Identification of the enamelin (g.8344delG) mutation in a new kindred and presentation of a standardized ENAM nomenclature. *Arch Oral Biol.* 2003 Aug;48(8):589-96.
- 28.** Hart PS, Hart TC, Michalec MD, Ryu OH, Simmons D, Hong S, Wright JT. Mutation in kallikrein 4 causes autosomal recessive hypomaturation amelogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 2004 Jul;41(7):545-9.
- 29.** Hart PS, Hart TC, Simmer JP, Wright JT. A nomenclature for X-linked amelogenesis imperfecta. *Arch Oral Biol.* 2002 Apr;47(4):255-60.
- 30.** Hart PS, Wright JT, Savage M, Kang G, Bensen JT, Gorry MC, Hart TC. Exclusion of candidate genes in two families with autosomal dominant hypocalcified amelogenesis imperfecta. *Eur J Oral Sci.* 2003 Aug;111(4):326-31.
- 31.** Hart TC, Hart PS. Genetic studies of craniofacial anomalies: clinical implications and applications. *Orthod Craniofac Res.* 2009 Aug;12(3):212-20.
- 32.** Hart TC, Hart PS, Gorry MC, Michalec MD, Ryu OH, Uygur C, Ozdemir D, Firatli S, Aren G, Firatli E. Novel ENAM mutation responsible for autosomal recessive amelogenesis imperfecta and localised enamel defects. *J Med Genet.* 2003 Dec;40(12):900-6.

33. Haubek D, Gjørup H, Jensen LG, Juncker I, Nyegaard M, Børglum AD, Poulsen S, Hertz JM. Limited phenotypic variation of hypocalcified amelogenesis imperfecta in a Danish five-generation family with a novel FAM83H nonsense mutation. *Int J Paediatr Dent*. 2011 Nov;21(6):407-12.
34. Hobson GM, Gibson CW, Aragon M, Yuan ZA, Davis-Williams A, Banser L, Kirkham J, Brook AH. A large X-chromosomal deletion is associated with microphthalmia with linear skin defects (MLS) and amelogenesis imperfecta (XAI). *Am J Med Genet A*. 2009 Aug;149A(8):1698-705.
35. Hu JC, Chun YH, Al Hazzazzi T, Simmer JP. Enamel formation and amelogenesis imperfecta. *Cells Tissues Organs*. 2007;186(1):78-85.
36. Hu JC, Simmer JP. Developmental biology and genetics of dental malformations. *Orthod Craniofac Res*. 2007 May;10(2):45-52.
37. Hu JC, Yamakoshi Y. Enamelin and autosomal-dominant amelogenesis imperfecta. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(6):387-98.
38. Hunter L, Addy LD, Knox J, Drage N. Is amelogenesis imperfecta an indication for renal examination? *Int J Paediatr Dent*. 2007 Jan;17(1):62-5.
39. Hyun HK, Lee SK, Lee KE, Kang HY, Kim EJ, Choung PH, Kim JW. Identification of a novel FAM83H mutation and microhardness of an affected molar in autosomal dominant hypocalcified amelogenesis imperfecta. *Int Endod J*. 2009 Nov;42(11):1039-43.

40. Jalili IK. Cone-rod dystrophy and amelogenesis imperfecta (Jalili syndrome): phenotypes and environs. *Eye (Lond)*. 2010 Nov;24(11):1659-68.
41. Kang HY, Seymen F, Lee SK, Yildirim M, Tuna EB, Patir A, Lee KE, Kim JW. Candidate gene strategy reveals ENAM mutations. *J Dent Res*. 2009 Mar;88(3):266-9.
42. Kavitha B, Priyadharshini V, Sivapathasundharam B, Saraswathi TR. Role of genes in oro-dental diseases. *Indian J Dent Res*. 2010 Apr-Jun;21(2):270-4.
43. Kida M, Ariga T, Shirakawa T, Oguchi H, Sakiyama Y. Autosomal-dominant hypoplastic form of amelogenesis imperfecta caused by an enamelin gene mutation at the exon-intron boundary. *J Dent Res*. 2002 Nov;81(11):738-42.
44. Kida M, Sakiyama Y, Matsuda A, Takabayashi S, Ochi H, Sekiguchi H, Minamitake S, Ariga T. A novel missense mutation (p.P52R) in amelogenin gene causing X-linked amelogenesis imperfecta. *J Dent Res*. 2007 Jan;86(1):69-72.
45. Kim JW, Lee SK, Lee ZH, Park JC, Lee KE, Lee MH, Park JT, Seo BM, Hu JC, Simmer JP. FAM83H mutations in families with autosomal-dominant hypocalcified amelogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet*. 2008 Feb;82(2):489-94.
46. Kim JW, Seymen F, Lin BP, Kiziltan B, Gencay K, Simmer JP, Hu JC. ENAM mutations in autosomal-dominant amelogenesis imperfecta. *J Dent Res*. 2005 Mar;84(3):278-82.
47. Kim JW, Simmer JP, Hart TC, Hart PS, Ramaswami MD, Bartlett JD, Hu JC. MMP-20 mutation in autosomal recessive pigmented hypomaturation amelogenesis imperfecta. *J Med*

- Genet. 2005 Mar;42(3):271-5.
48. Kim JW, Simmer JP, Hu YY, Lin BP, Boyd C, Wright JT, Yamada CJ, Rayes SK, Feigal RJ, Hu JC. Amelogenin p.M1T and p.W4S mutations underlying hypoplastic X-linked amelogenesis imperfecta. *J Dent Res.* 2004 May;83(5):378-83.
 49. Kim JW, Simmer JP, Lin BP, Seymen F, Bartlett JD, Hu JC. Mutational analysis of candidate genes in 24 amelogenesis imperfecta families. *Eur J Oral Sci.* 2006 May;114 Suppl 1:3-12.
 50. Kirzioglu Z, Ulu KG, Sezer MT, Yüksel S. The relationship of amelogenesis imperfecta and nephrocalcinosis syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009 Nov 1;14(11):e579-82.
 51. Koch G, Poulsen S (eds). *Pediatric Dentistry- A clinical approach.* Munksgaard, 2009.
 52. Korbmacher HM, Lemke R, Kahl-Nieke B. Progressive pre-eruptive crown resorption in autosomal recessive generalized hypoplastic amelogenesis imperfecta. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Oct;104(4):540-4.
 53. Lee SK, Hu JC, Bartlett JD, Lee KE, Lin BP, Simmer JP, Kim JW. Mutational spectrum of FAM83H: the C-terminal portion is required for tooth enamel calcification. *Hum Mutat.* 2008 Aug;29(8):E95-9.
 54. Lee SK, Lee KE, Jeong TS, Hwang YH, Kim S, Hu JC, Simmer JP, Kim JW. FAM83H mutations cause ADHCAI and alter intracellular protein localization. *J Dent Res.* 2011 Mar;90(3):377-81.

55. Lee SK, Lee ZH, Lee SJ, Ahn BD, Kim YJ, Lee SH, Kim JW. DLX3 mutation in a new family and its phenotypic variations. *J Dent Res.* 2008 Apr;87(4):354-7.
56. Lee SK, Seymen F, Kang HY, Lee KE, Gencay K, Tuna B, Kim JW. MMP20 hemopexin domain mutation in amelogenesis imperfecta. *J Dent Res.* 2010 Jan;89(1):46-50.
57. Lee SK, Seymen F, Lee KE, Kang HY, Yildirim M, Tuna EB, Gencay K, Hwang YH, Nam KH, De La Garza RJ, Hu JC, Simmer JP, Kim JW. Novel WDR72 mutation and cytoplasmic localization. *J Dent Res.* 2010 Dec;89(12):1378-82.
58. Lindemeyer RG, Gibson CW, Wright TJ. Amelogenesis imperfecta due to a mutation of the enamelin gene: clinical case with genotype-phenotype correlations. *Pediatr Dent.* 2010 Jan-Feb;32(1):56-60.
59. Li W, Gao C, Yan Y, DenBesten P. X-linked amelogenesis imperfecta may result from decreased formation of tyrosine rich amelogenin peptide (TRAP). *Arch Oral Biol.* 2003 Mar;48(3):177-83.
60. Lindunger A, Smedberg JI. A retrospective study of the prosthodontic management of patients with amelogenesis imperfecta. *Int J Prosthodont.* 2005 May-Jun;18(3):189-94.
61. Lu Y, Papagerakis P, Yamakoshi Y, Hu JC, Bartlett JD, Simmer JP. Functions of KLK4 and MMP-20 in dental enamel formation. *Biol Chem.* 2008 Jun;389(6):695-700.
62. Lykogeorgos T, Duncan K, Crawford PJ, Aldred MJ. Unusual manifestations in X-linked amelogenesis imperfecta. *Int J Paediatr Dent.* 2003 Sep;13(5):356-61.

63. Macedo GO, Tunes RS, Motta AC, Passador-Santos F, Grisi MM, Souza SL, Palioto DB, Taba M Jr, Novaes AB Jr. Amelogenesis imperfecta and unusual gingival hyperplasia. *J Periodontol.* 2005 Sep;76(9):1563-6.
64. 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 Jul;79(7):1287-96.
65. Martelli-Júnior H, dos Santos Neto PE, de Aquino SN, de Oliveira Santos CC, Borges SP, Oliveira EA, Lopes MA, Coletta RD. Amelogenesis imperfecta and nephrocalcinosis syndrome: a case report and review of the literature. *Nephron Physiol.* 2011;118(3):p62-5. doi: 10.1159/000322828.
66. Michaelides M, Bloch-Zupan A, Holder GE, Hunt DM, Moore AT. An autosomal recessive cone-rod dystrophy associated with amelogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 2004 Jun;41(6):468-73.
67. Morrier JJ, Romeas A, Lacan E, Farges JC. A clinical and histological study of dental defects in a 10-year-old girl with pseudoxanthoma elasticum and amelogenesis imperfecta. *Int J Paediatr Dent.* 2008 Sep;18(5):389-95.
68. Mårdh CK, Bäckman B, Holmgren G, Hu JC, Simmer JP, Forsman-Semb K. A nonsense mutation in the enamelin gene causes local hypoplastic autosomal dominant amelogenesis imperfecta (AIH2). *Hum Mol Genet.* 2002 May 1;11(9):1069-74.

69. Nakamura H, Sawamura D, Goto M, Nakamura H, Kida M, Ariga T, Sakiyama Y, Tomizawa K, Mitsui H, Tamaki K, Shimizu H. Analysis of the COL17A1 in non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa and amelogenesis imperfecta. *Int J Mol Med*. 2006 Aug;18(2):333-7.
70. Ng FK, Messer LB. Dental management of amelogenesis imperfecta patients: a primer on genotype-phenotype correlations. *Pediatr Dent*. 2009 Jan-Feb;31(1):20-30.
71. 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 Feb;97(2):220-30.
72. Ozdemir D, Hart PS, Firatli E, Aren G, Ryu OH, Hart TC. Phenotype of ENAM mutations is dosage-dependent. *J Dent Res*. 2005 Nov;84(11):1036-41.
73. Ozdemir D, Hart PS, Ryu OH, Choi SJ, Ozdemir-Karatas M, Firatli E, Piesco N, Hart TC. MMP20 active-site mutation in hypomaturational amelogenesis imperfecta. *J Dent Res*. 2005 Nov;84(11):1031-5.
74. Papagerakis P, Lin HK, Lee KY, Hu Y, Simmer JP, Bartlett JD, Hu JC. Premature stop codon in MMP20 causing amelogenesis imperfecta. *J Dent Res*. 2008 Jan;87(1):56-9.
75. Parry DA, Mighell AJ, El-Sayed W, Shore RC, Jalili IK, Dollfus H, Bloch-Zupan A, Carlos R, Carr IM, Downey LM, Blain KM, Mansfield DC, Shahrabi M, Heidari M, Aref P, Abbasi M, Michaelides M, Moore AT, Kirkham J, Inglehearn CF. Mutations in CNNM4 cause Jalili

- syndrome, consisting of autosomal-recessive cone-rod dystrophy and amelogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet.* 2009 Feb;84(2):266-73.
- 76.** 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 Feb;50(2):237-42.
- 77.** Pavlic A, Battelino T, Trebusak Podkrajsek K, Ovsenik M. Craniofacial characteristics and genotypes of amelogenesis imperfecta patients. *Eur J Orthod.* 2011 Jun;33(3):325-31.
- 78.** Pavlic A, Lukinmaa PL, Nieminen P, Kiukkonen A, Alaluusua S. Severely hypoplastic amelogenesis imperfecta with taurodontism. *Int J Paediatr Dent.* 2007 Jul;17(4):259-66.
- 79.** Pavlic A, Petelin M, Battelino T. Phenotype and enamel ultrastructure characteristics in patients with ENAM gene mutations g.13185-13186insAG and 8344delG. *Arch Oral Biol.* 2007 Mar;52(3):209-17.
- 80.** Polok B, Escher P, Ambresin A, Chouery E, Bolay S, Meunier I, Nan F, Hamel C, Munier FL, Thilo B, Mégarbané A, Schorderet DF. Mutations in CNNM4 cause recessive cone-rod dystrophy with amelogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet.* 2009 Feb;84(2):259-65.
- 81.** Poulsen S, Gjørup H, Haubek D, Haukali G, Hintze H, Løvschall H, Errboe M. Amelogenesis imperfecta - a systematic literature review of associated dental and oro-facial abnormalities and their impact on patients. *Acta Odontol Scand.* 2008 Aug;66(4):193-9.

82. Rajpar MH, Harley K, Laing C, Davies RM, Dixon MJ. Mutation of the gene encoding the enamel-specific protein, enamelin, causes autosomal-dominant amelogenesis imperfecta. *Hum Mol Genet.* 2001 Aug 1;10(16):1673-7.
83. Ravassipour DB, Powell CM, Phillips CL, Hart PS, Hart TC, Boyd C, Wright JT. Variation in dental and skeletal open bite malocclusion in humans with amelogenesis imperfecta. *Arch Oral Biol.* 2005 Jul;50(7):611-23.
84. Richard B, Delgado S, Gorry P, Sire JY. A study of polymorphism in human AMELX. *Arch Oral Biol.* 2007 Nov;52(11):1026-31.
85. Roquebert D, Champsaur A, Gil del Real P, Prasad H, Rohrer MD, Pintado M, Heo Y, Koutlas IG. Amelogenesis imperfecta, rough hypoplastic type, dental follicular hamartomas and gingival hyperplasia: report of a case from Central America and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008 Jul;106(1):92-8.
86. 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 Jan 31;3:8.
87. Santos MC, Line SR. The genetics of amelogenesis imperfecta: a review of the literature. *J Appl Oral Sci.* 2005 Sep;13(3):212-7.
88. Shore RC, Bäckman B, Brookes SJ, Kirkham J, Wood SR, Robinson C. Inheritance pattern and elemental composition of enamel affected by hypomaturational amelogenesis imperfecta. *Connect Tissue Res.* 2002;43(2-3):466-71.

89. Shore RC, Bäckman B, Elcock C, Brook AH, Brookes SJ, Kirkham J. The structure and composition of deciduous enamel affected by local hypoplastic autosomal dominant amelogenesis imperfecta resulting from an ENAM mutation. *Cells Tissues Organs*. 2010;191(4):301-6.
90. Simmer JP, Hu JC. Dental enamel formation and its impact on clinical dentistry. *J Dent Educ*. 2001 Sep;65(9):896-905.
91. Stephanopoulos G, Garefalaki ME, Lyroudia K. Genes and Related Proteins Involved in Amelogenesis Imperfecta. *J Dent Res*. 2005 Dec;84(12):1117-26.
92. Suda N, Kitahara Y, Ohyama K. A case of amelogenesis imperfecta, cleft lip and palate and polycystic kidney disease. *Orthod Craniofac Res*. 2006 Feb;9(1):52-6.
93. Sundell S, Koch G. Hereditary amelogenesis imperfecta. I. Epidemiology and clinical classification in a Swedish child population. *Swed Dent J*. 1985;9(4):157-69.
94. Tanimoto K, Le T, Zhu L, Witkowska HE, Robinson S, Hall S, Hwang P, Denbesten P, Li W. Reduced amelogenin-MMP20 interactions in amelogenesis imperfecta. *J Dent Res*. 2008 May;87(5):451-5.
95. Urzúa B, Ortega-Pinto A, Farias DA, Franco E, Morales-Bozo I, Moncada G, Escobar-Pezoa N, Scholz U, Cifuentes V. A multidisciplinary approach for the diagnosis of hypocalcified amelogenesis imperfecta in two Chilean families. *Acta Odontol Scand*. 2012 Jan;70(1):7-14.

96. 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 Feb;49(1-2):104-21.
97. Witkop CJ Jr. Amelogenesis imperfecta, dentinogenesis imperfecta and dentin dysplasia revisited: problems in classification. *J Oral Pathol.* 1988 Nov;17(9-10):547-53.
98. Wright JT, Daly B, Simmons D, Hong S, Hart SP, Hart TC, Atsawasuwan P, Yamauchi M. Human enamel phenotype associated with amelogenesis imperfecta and a kallikrein-4 (g.2142G>A) proteinase mutation. *Eur J Oral Sci.* 2006 May;114 Suppl 1:13-7.
99. Wright JT, Frazier-Bowers S, Simmons D, Alexander K, Crawford P, Han ST, Hart PS, Hart TC. Phenotypic variation in FAM83H-associated amelogenesis imperfecta. *J Dent Res.* 2009 Apr;88(4):356-60.
100. Wright JT, Hong SP, Simmons D, Daly B, Uebelhart D, Luder HU. DLX3 c.561_562delCT mutation causes attenuated phenotype of tricho-dento-osseous syndrome. *Am J Med Genet A.* 2008 Feb 1;146(3):343-9.
101. Wright JT. The molecular etiologies and associated phenotypes of amelogenesis imperfecta. *Am J Med Genet A.* 2006 Dec 1;140(23):2547-55.
102. Wright JT, Torain M, Long K, Seow K, Crawford P, Aldred MJ, Hart PS, Hart TC. Amelogenesis imperfecta: genotype-phenotype studies in 71 families. *Cells Tissues Organs.* 2011;194(2-4):279-83.

- 103.** Zobor D, Kaufmann DH, Weckerle P, Sauer A, Wissinger B, Wilhelm H, Kohl S. Cone-rod dystrophy associated with amelogenesis imperfecta in a child with neurofibromatosis type 1. *Ophthalmic Genet.* 2012 Mar;33(1):34-8.