

Artículo Original

La dermatitis atópica como nuevo factor etiológico en el origen de la hipomineralización incisivo-molar

MIGUEL HERNÁNDEZ¹, JUAN BOJ¹, ENRIC ESPASA¹, PALOMA PLANELLS², BENJAMIN PERETZ³

¹Facultad de Odontología. Universidad de Barcelona. Barcelona. ²Facultad de Odontología. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. ³Departamento de Odontopediatría. The Maurice and Gabriela Goldschleger School of Dental Medicine. Tel Aviv University, Israel

RESUMEN

Introducción: la hipomineralización incisivo-molar (HIM) es una alteración del desarrollo dental que afecta a los primeros molares permanentes y en la que los incisivos permanentes también pueden verse involucrados. La prevalencia de la HIM en la población infantil varía del 2.5 % al 40 % en los estudios publicados.

Objetivo: estudiar la asociación de diferentes causas etiológicas con la HIM en niños escolares de dos poblaciones seleccionadas aleatoriamente de la provincia de Barcelona.

Material y método: se llevó a cabo un estudio transversal en una muestra de 705 niños con edades entre 6 años y 6 meses y 14 años y 11 meses de edad. Las exploraciones se practicaron de enero a abril de 2016 siguiendo las recomendaciones de la Academia Europea de Odontopediatría para el diagnóstico de la HIM.

Resultados: se hallaron 56 casos de HIM, 22 (39,3 %) niños y 34 (60,7 %) niñas. La prevalencia resultante fue 7,94 % (6,39 % en niños y 9,41 % en niñas). Se halló una asociación (χ^2 , $p < 0,05$) con dermatitis atópica, complejo bronquitis/asma, varicela, otitis media, neumonía y síndrome febril.

Conclusión: en este artículo, se asocia de manera importante a la dermatitis atópica con la presencia de HIM.

PALABRAS CLAVE: Hipomineralización incisivo-molar. Desarrollo dental. Dermatitis atópica. Asma.

INTRODUCCIÓN

Fue en la Reunión de la Academia Europea de Odontopediatría, celebrada en Atenas en el año 2003, cuando se aceptó la terminología “hipomineralización incisivo-molar” (HIM), sugerida por Weerheijm y cols. (1) en el año 2001, y que hacía referencia a una entidad patológica de etiología desconocida, que afecta de uno a cuatro primeros molares permanentes, frecuentemente asociada a opacidades en los incisivos permanentes.

ABSTRACT

Introduction: molar-incisor hypomineralization (MIH) is a disturbance in tooth development that affects the first permanent molars. It sometimes involves the permanent incisors. The prevalence of MIH among the child population in the studies published varies between 2.5 % and 40 %.

Objectives: to study the association of different etiological factors with MIH in school children in two populations randomly chosen in the province of Barcelona.

Material and methods: a cross-sectional study was carried out using a sample of 705 children aged between 6 years and 6 months and 14 years and 11 months. The examinations were performed between January and April 2016 following the recommendations of the European Academy of Pediatric Dentistry for diagnosing MIH.

Results: 56 cases of MIH were found, 22 (39.3 %) boys and 34 (60.7 %) girls. The prevalence that arose was 7.94 % (6.39 % in boys and 9.41 % in girls). An association was found of (χ^2 , $p < 0.05$) with atopic dermatitis, asthma/bronchitis, chickenpox, otitis media, pneumonia and febrile syndrome.

Conclusion: this article makes an important association between atopic dermatitis and the presence of MIH.

KEYWORDS: Molar-incisor hypomineralization. Dental development. Atopic dermatitis. Asthma.

Recibido: 19/12/2019 • Aceptado: 25/02/2020

Hernández M, Boj J, Espasa E, Planells P, Peretz B. La dermatitis atópica como nuevo factor etiológico en el origen de la hipomineralización incisivo-molar. *Odontol Pediátr* 2020;28(1):14-24

La mayoría de estudios sobre la prevalencia de HIM se han realizado en Europa, aunque, recientemente, su estudio se ha globalizado y está siendo estudiada en muchos más países del mundo. En la actualidad, se barajan unas cifras de prevalencia que varían entre el 2,4 % y el 40,2 % (2), existiendo un gran consenso ante el hecho de que los niños con peor salud general los primeros 3 años de su vida, tienen mayores probabilidades de presentar HIM severo (3-8).

El esmalte dental es un tejido altamente mineralizado, siendo el tejido más duro del organismo, el cual deriva del epitelio oral que procede, al igual que la epidermis, del ectodermo. El epitelio oral interactúa con el ectomesénquima mediante una serie de acontecimientos que conducen a la diferenciación de las células epiteliales en ameloblastos que son los responsables de la formación del esmalte. Su producción consta de varios estadios, en los que, inicialmente, existe una fase secretora de proteínas que forman una matriz para ser reemplazada, más tarde, por las fases de mineralización y maduración (9).

Los defectos del desarrollo del esmalte pueden ser heredados, como consecuencia de mutaciones en los genes que codifican las proteínas del esmalte o como rasgos de anomalías familiares generalizadas que, a menudo, involucran a otros tejidos como la piel que comparte orígenes embriológicos comunes con los dientes (10).

Hay muchos síndromes genéticos que se expresan en el epitelio oral y los ameloblastos. Las mutaciones en los genes que codifican para proteínas importantes en la formación del esmalte producen cambios que afectan la vía metabólica molecular resultando en una variedad de fenotipos del esmalte que responden a deficiencia en la cantidad, cambio en la composición y/o en la estructura (11). Además, los defectos del esmalte también pueden ser ocasionados por múltiples alteraciones ambientales y sistémicas adquiridas, tales como problemas metabólicos, infecciones, productos químicos, radiaciones y traumatismos (12).

El desarrollo dental está, por tanto, controlado genéticamente pero es altamente sensible a las alteraciones ambientales por lo que los efectos de las agresiones a los ameloblastos son detectables, como defectos, en el esmalte maduro. Si la función de los ameloblastos se interrumpe, temporal o permanentemente, y en función del momento de la afectación, se producirá hipoplasia o hipomineralización (4).

La formación del esmalte, en su totalidad, toma sobre unos mil días (13) y dos tercios de este tiempo se dedican a la fase de maduración de la amelogénesis. Para los primeros molares y los incisivos permanentes se considera que el periodo de afectación de los agentes causales es, muy probablemente, entre el nacimiento y los tres años de edad.

La formación del esmalte humano es un proceso altamente especializado y regulado a nivel molecular gracias al concurso de múltiples genes que se encargan de mediar en la diferenciación celular (14), la producción y el procesamiento de la matriz extracelular, la quimiotaxis y fijación celular, la modificación de la función celular durante las diferentes fases de la formación del esmalte y la regulación del trasvase de proteínas, del flujo de iones, del nivel de hidratación, del pH y de otras condiciones microambientales, principalmente (12).

La amelogénesis usa un proceso de interacciones epitelio-mesenquimatosas dentro del cual existen numerosos genes que codifican para los factores de crecimiento, los factores de transcripción y las proteínas de estructuras comunes para otros procesos de desarrollo embriológico (15). Las alteraciones genéticas pueden afectar directamente al epitelio oral modificando, así, la diferenciación o función de los ameloblastos y del tejido de soporte celular. Si los genes afectados se expresan predominantemente en los tejidos dentales la consecuencia es que los dientes son las principales estructuras afectadas (11).

A pesar de que, histológicamente, la microestructura está conservada lo que indica el normal funcionamiento de los ameloblastos durante la fase de secreción (16), se piensa que la raíz del problema pueda ser una alteración en el poder de reabsorción de la matriz orgánica y la inhibición de las enzimas proteolíticas, lo que supone retención de proteínas e interferencia con la formación de cristales al faltar espacio para la deposición de los minerales (17).

La etiología de la HIM es desconocida aunque se supone de origen sistémico y, a pesar de que se han propuesto una gran variedad de factores etiológicos como mediadores en la aparición de la HIM, aún no hay un acuerdo definitivo sobre su etiología. Dentro de las últimas publicaciones que estudian las posibles causas de HIM comienza a ser relevante la presencia de la inmadurez inmunológica como factor a destacar (18) y, en la actualidad, parece que cada vez se tiene más claro que se trata de alguna disfunción del sistema inmunitario, del tipo afectación atópica, durante los primeros años de vida del niño.

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad compleja que está causada por la interrelación entre múltiples factores genéticos y ambientales siendo la enfermedad inflamatoria crónica más frecuente de la niñez. Los defectos de la barrera cutánea permiten a los antígenos medioambientales entrar en el cuerpo e interactuar con elementos del sistema inmunitario, natural y adquirido, provocando una respuesta alérgica muy intensa, de tipo Th2 (19).

La DA es, a menudo, el punto inicial de la llamada “marcha atópica”, término que hace referencia a la evolución de las manifestaciones atópicas y que se caracteriza por una secuencia típica de respuestas inmunológicas asociadas a la producción de IgE específica frente a alérgenos y por la aparición temprana de una sintomatología clínica de las enfermedades alérgicas, que incluye a la dermatitis atópica, las alergias alimentarias, la rinitis alérgica y el asma (20).

El estrato córneo, la capa más externa de la epidermis, es la primera línea de defensa que hay entre el organismo y su entorno. Se ha demostrado que las mutaciones en el gen que codifica para la proteína filagrina de la barrera cutánea son el mayor factor de riesgo para la aparición de la dermatitis atópica, aunque aún estén por aclarar las interacciones específicas entre la barrera cutánea y el sistema inmunológico (21).

El sistema de defensas naturales de la piel es un hecho determinante en las funciones de barrera de la epidermis tanto a nivel físico como químico, microbiano e inmunológico. Una disfunción en este sistema puede llevar a una respuesta

inadecuada del huésped frente a un agente patógeno o a un estado inflamatorio crónico. Los pacientes con DA exhiben, tanto una función de la barrera cutánea como de las defensas cutáneas naturales, defectuosas (22). Parece, pues, bastante probable que los agentes que actúen negativamente sobre la piel y su desarrollo puedan hacerlo, también, sobre el esmalte dental en formación.

Dado que no existen datos definitivos y concluyentes sobre el origen etiológico de la HIM y aceptando que la amelogénesis está bajo control genético (12,15) es fácil deducir que las alteraciones o mutaciones en los genes responsables puedan estar asociadas a malformaciones del esmalte, tanto cualitativa como cuantitativamente.

El objetivo de este trabajo ha sido estudiar y evaluar la fortaleza que relaciona diversos factores etiológicos con la HIM en una población de niños españoles.

MATERIAL Y MÉTODO

El estudio recibió la aprobación del comité ético del Departamento de Salud de la Generalidad de Cataluña, con el número P15/022.

El cálculo del tamaño de la muestra para una potencia del 80 % y $\alpha = 0,05$ indicó un mínimo de 600 niños. Nuestra muestra constaba de 772 niños de entre 6 años y 6 meses y 14 años y 11 meses de edad provenientes de dos poblaciones de la provincia de Barcelona, seleccionadas aleatoriamente entre 51 posibles. Se excluyeron sesenta y siete niños de 772 por no tener referencias sobre el embarazo de los mismos. Finalmente, la muestra fue de 705 escolares, 375 niños (53,19 %) y 330 niñas (46,80 %). Las exploraciones se llevaron a cabo como parte del programa gubernamental de revisiones escolares desde enero hasta abril de 2016 y se obtuvo el consentimiento informado de todos los individuos participantes en el estudio.

Todos los niños fueron examinados por un odontopediatra calibrado. Para la calibración se usaron 50 fotografías clínicas de dientes afectados con diferentes grados de HIM y otras lesiones como hipoplasia, amelogénesis imperfecta y fluorosis, obteniendo un factor Kappa intraexaminador del 97,6 %.

Se siguieron las recomendaciones de la Academia Europea de Odontopediatría para el estudio de dientes con HIM (1). Los niños fueron observados en un gabinete dental con buena luz y bajo visión directa, con la ayuda de un espejo dental. Previamente, se habían limpiado todos los dientes y éstos estaban húmedos. Se excluyeron opacidades dentales menores de 2 mm.

Si se hallaba HIM se informaba a los padres indicándoles la necesidad de traer, de nuevo, al niño a la consulta dental para las explicaciones y actuaciones pertinentes. Tras informar a los padres de las características de la HIM se les pidió si consentían en participar en un estudio sobre los posibles factores etiológicos de la HIM para lo que deberían responder, previa firma por parte de sus padres o responsables de un nuevo consentimiento informado, a un cuestionario que se componía de varios bloques temáticos: filiación y diagnóstico

dental; antecedentes maternos y tipo de parto; antecedentes médicos durante los tres primeros años de edad; medicación habitual recibida durante este periodo y antecedentes dentales.

Los datos se trataron con un programa estadístico SPSS, versión 20, y se usó el test de la Chi cuadrado (χ^2) para determinar diferencias en los factores etiológicos de HIM.

RESULTADOS

Se hallaron 56 casos de HIM (30,35 % niños y 48,21 % niñas) que supone una prevalencia en esta población del 7,94 %. Del total de 56 niños afectos, 44 dieron su consentimiento para participar en el estudio.

No se halló correlación estadísticamente significativa entre la presencia de HIM y los antecedentes médicos preexistentes valorados de la madre (cardiopatía, diabetes, hipertensión arterial, alergias y otros, que incluían casos aislados de hipotiroidismo, talasemia *minor* y fecundación *in vitro*).

No se encontró correlación estadísticamente significativa entre la presencia de HIM y los problemas de salud sufridos por la madre durante el embarazo (diabetes gestacional, pre-eclampsia, eclampsia o vómitos).

No se halló correlación estadísticamente significativa entre la presencia de HIM y el número de ecografías practicadas a la madre durante el embarazo.

No se encontró correlación estadísticamente significativa entre la presencia de HIM y los hábitos tóxicos de la madre. Los niños afectados de HIM, hijos de madres fumadoras, no presentaban diferencia en sus alteraciones con las de los hijos de madres no fumadoras. Los niños afectados de HIM, hijos de madres que consumieron alcohol durante el embarazo, no presentaban diferencia en sus alteraciones con las de los hijos de madres que no consumieron alcohol durante el embarazo, aunque se observó, de manera no estadísticamente significativa, un mayor número de dientes afectos, fundamentalmente molares, en los hijos de madres que consumieron alcohol durante el embarazo.

No se halló correlación estadísticamente significativa entre la presencia de HIM y la actividad física de la madre durante el embarazo.

No se halló correlación estadísticamente significativa entre la presencia de HIM y el tipo de parto (vaginal, cesárea, único, múltiple, a término, prematuro, con anestesia epidural) ni si hubo o no sufrimiento fetal. Tampoco se halló correlación significativa con el peso y la talla al nacer ni con la duración de la lactancia materna.

No se encontró correlación estadísticamente significativa entre la presencia de HIM y la medicación consumida frecuentemente por el niño durante sus tres primeros años de vida (antitérmicos, antibióticos, antiinflamatorios, broncodilatadores, corticoides inhalados).

No se halló correlación estadísticamente significativa entre la presencia de HIM y la historia dental del niño y de la familia (agenesias, supernumerarios, traumatismos, infecciones, familiares con alteraciones de número, forma y color).

En cuanto a los problemas médicos, se estudió la posible relación de la HIM con: varicela, neumonía, gastroenteritis aguda, virus respiratorias, dermatitis atópica y con la aparición frecuente de fiebres altas, otitis y complejo bronquitis/asma (Tabla I).

Se halló una asociación estadísticamente significativa (χ^2 , $p < 0,05$) con varicela, otitis media, neumonía, bronquitis/asma, dermatitis atópica y síndrome febril (Tabla II).

DISCUSIÓN

En el presente estudio se utilizaron los criterios recomendados para los estudios de HIM (1). Al realizar el diagnóstico, no fueron incluidas opacidades menores a 2 mm para no sobreestimar la frecuencia de la alteración y para favorecer la reproductibilidad y comparación de los diferentes estudios (23,24), encontrándose una prevalencia de HIM en la población estudiada del 7,94 %, que es comparable a las encontradas en otras poblaciones infantiles (2).

El rango de edades en nuestro estudio iba de los 6 años y 6 meses a los 14 años y 11 meses y, aunque en la normativa dada por la Academia Europea de Odontopediatría (1) se dice que la edad más conveniente para realizar la exploración es a los 8 años de edad, se consideró que la investigación sobre los factores estudiados no se vería alterada por el hecho de que se determinara la presencia de HIM en el rango de edades de nuestra muestra.

TABLA II.
PRUEBA DE LA χ^2 Y EVIDENCIA ESTADÍSTICA SIGNIFICATIVA DE LOS DISTINTOS PROBLEMAS MÉDICOS ESTUDIADOS

Variable	Total (%)	HIM (%)	No HIM (%)	χ^2	p
Varicela	42 (5,9)	29 (65,9)	13 (2,0)	301,06	0,000
Otitis media	72 (10,2)	22 (50,0)	50 (7,6)	81,01	0,001
Neumonía	13 (1,8)	13 (29,5)	0 (0,0)	198,96	0,003
Bronquitis/asma	192 (27,2)	28 (63,6)	164 (24,8)	31,38	0,000
Dermatitis atópica	26 (3,7)	20 (45,5)	6 (0,9)	230,48	0,000
Síndrome febril	90 (12,76)	21 (47,7)	69 (10,4)	51,50	0,004

Finalmente, se rechazaron 67 niños porque no se podía asegurar que el embarazo hubiera estado convenientemente controlado; así como, las revisiones pediátricas durante los primeros años de vida de los niños en cuestión.

TABLA I.
PROBLEMAS MÉDICOS ESTUDIADOS Y SU INCIDENCIA EN NIÑOS AFECTOS DE HIM

	n = 705		n♂ = 375 (53,19 %)		n♀ = 330 (46,80 %)		HIM n = 44		HIM n♂ = 17/44 (38,63)		HIM n♀ = 27/44 (61,36)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
GEA	162	22,97	96	25,60	66	20,00	15	34,09	5	29,41	10	37,03
Varicela	42	5,95	18	4,80	24	7,27	29	65,90	12	70,58	17	62,96
Otitis media	72	10,21	42	11,20	30	9,09	22	50,00	7	41,17	15	55,55
CVA	260	36,87	129	34,40	131	39,69	18	40,90	8	47,05	10	37,03
Neumonía	13	1,84	9	2,40	4	1,21	13	29,54	9	52,94	4	14,81
Bronquitis/asma	192	27,23	93	24,80	99	30,00	28	63,63	12	70,58	16	59,25
Dermatitis atópica	26	3,68	14	3,73	12	3,63	20	45,45	8	47,05	12	44,44
Síndrome febril	90	12,76	46	12,26	44	13,33	21	47,72	8	47,05	13	48,14
Amigdalitis	8	1,13	7	1,86	1	0,30	9	20,45	4	23,52	5	18,51
Vómitos	10	1,41	4	1,06	6	1,81	11	25,00	5	29,41	6	22,22
Deshidratación	7	0,99	4	1,06	3	0,90	7	15,90	2	11,76	5	18,51
Pie-mano-boca	10	1,41	4	1,06	6	1,81	10	22,72	4	23,52	6	22,22

GEA: gastroenteritis aguda; CVA: catarro vías altas.

Se ha informado del hallazgo de asociación entre lesiones de HIM en población infantil y la presencia de problemática médica prenatal de las madres (25,26) y perinatal de los niños (bajo peso al nacer y partos prematuros) (27) aunque otros estudios (26) han informado de diferencias no estadísticamente significativas entre la presencia de lesiones de HIM y problemas relacionados con el embarazo, el parto o el peso al nacer. Se ha sugerido que, más que el bajo peso al nacer, la hipoxia jugaría un papel importante como factor causal en el desarrollo de malformación del esmalte al actuar sobre los ameloblastos en fase activa (28).

Este estudio no ha encontrado una relación significativa entre la presencia de HIM y el peso al nacer del niño, ni con la existencia de problemas de salud de la madre durante los trimestres del embarazo, considerados tanto por separado como conjuntamente.

Coincidiendo con otros autores (26,29) este estudio no halló correlación entre la duración de lactancia materna y la presencia de defectos de HIM, a pesar de que Alaluusua y cols. (30) informaron de la relación entre una lactancia prolongada y la presencia de HIM debida, posiblemente, a agentes contaminantes presentes en la leche materna, y que Ghanim y cols. (31) informaron que los niños que habían sido amamantados por un periodo inferior a 6 meses tenían el triple de posibilidades de tener HIM que aquellos que habían mamado durante su primer año de vida.

Si nos referimos a los procesos patológicos, se ha especulado mucho con los factores etiológicos de HIM (4,7-9,18,25-30) y se ha sugerido que tienen mayor riesgo los niños que, durante los primeros tres años de vida (18)¹⁸, han tenido enfermedades respiratorias, alteraciones metabólicas referentes al calcio y los fosfatos, enfermedades que se acompañaban de fiebres altas (30-32) y ciertos polucionantes ambientales como dioxinas (6,33) y furanos (34).

Ya que parece estar muy claro que los niños con HIM tienen más enfermedades durante los primeros 3 años de vida que los niños sin HIM, hemos estudiado la repercusión que pudieran tener una serie de enfermedades, mencionadas en diferentes artículos durante esos años, como posibles factores etiológicos en la aparición de la HIM. Nos centramos en: varicela, neumonía, gastroenteritis aguda, deshidratación, virasis respiratorias, enfermedad pie-mano-boca, dermatitis atópica, síndrome febril frecuente, otitis, complejo bronquitis/asma, amigdalitis aguda y vómitos.

Hemos encontrado una relación significativa (Tabla II) entre la HIM y haber padecido varicela, otitis media, neumonía, complejo bronquitis/asma, dermatitis atópica y síndrome febril durante los tres primeros años de vida del niño.

Este estudio halló una correlación estadísticamente significativa entre la HIM y haber tenido la varicela antes de los 3 años de edad, coincidiendo con los estudios de Whatling y Fearne (26) y Sonmez y cols. (28) Este último estudio considera que dado que el virus de la varicela ataca las superficies epiteliales y ya que los ameloblastos son de origen epitelial, las lesiones de HIM serían debidas a cambios degenerativos en los ameloblastos producidos por los virus, aunque no existen evidencias al respecto.

Aún se desconoce el papel que juega la otitis media aunque, en nuestro estudio, se halló una correlación entre la HIM y la presencia de cuadros frecuentes de otitis media durante los primeros 3 años de vida; también, hemos hallado una relación significativa entre la HIM y el complejo bronquitis/asma y/o haber tenido neumonía durante los primeros 3 años de vida del niño. En este punto, coincidimos con Beentjes y cols. (7) y discrepamos con Sonmez y cols. (28) y con Whatling y Fearne (26).

Diversos autores han informado de la relación entre las enfermedades respiratorias y la HIM (5,7,18,28,29,35). Se sugiere, como causa de hipomineralización, una alteración en la reabsorción de las proteínas de la matriz debido a un fallo en el aporte de oxígeno (36). Estudios experimentales muestran que las condiciones que afectan al pH de la matriz del esmalte en varias enfermedades respiratorias, como el asma o las infecciones adenoidales, inhiben la acción de los enzimas proteolíticos y el desarrollo de los cristales de hidroxiapatita dando como resultado, hipomineralización del esmalte (37,38).

Aunque no hemos encontrado referencias bibliográficas que mencionen la relación positiva entre la presencia de HIM y la dermatitis atópica durante los primeros 3 años de vida de los niños afectados de HIM, hemos hallado una correlación estadísticamente significativa con esta patología.

Las enfermedades atópicas han ido aumentando su frecuencia en las últimas décadas hasta afectar, aproximadamente, al 20 % de la población mundial (39). Los defectos de la barrera cutánea facilitan la entrada de patógenos, alérgenos y otros agresores ambientales como toxinas y agentes irritantes sugiriendo que las infecciones cutáneas y respiratorias juegan un papel importante en el desarrollo de la atopía (40) y se consideran, actualmente, el mecanismo primario del desarrollo de la DA (41).

Aunque no hay datos concretos en relación a la etiología de la HIM, el estudio de Jeremias y cols. (11) ha sido el primero en evaluar la posibilidad de que las mutaciones genéticas interactúen, de alguna forma, con factores ambientales y se asocien, en lo que respecta al proceso de amelogénesis, a la presencia de MIH. Considerando que la totalidad del proceso de formación del esmalte está sometido al control genético es fácilmente deducible que las variaciones genéticas pueden estar en la raíz de las alteraciones de la amelogénesis.

CONCLUSIONES

1. Del total de 705 niños de la muestra estudiada, se hallaron 56 casos de HIM con una prevalencia resultante de 7,94 %.
2. Esta investigación halló una asociación (χ^2 , $p < 0,05$), por vez primera, con la dermatitis atópica.
3. Durante muchos años se ha considerado la DA como una enfermedad primariamente inmunológica pero, recientemente, la disfunción de la barrera epitelial ha sobresalido como otra causa distintiva.

CORRESPONDENCIA:

Miguel Hernández
 Facultat de Odontologia
 Pavelló de Govern
 Universitat de Barcelona
 Feixa Llarga s/n, 08907
 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona
 e-mail: m_hernandez_j@ub.edu

BIBLIOGRAFÍA

- Weerheijm KL, Duggal M, Mejère I, Papagiannoulis L, Koch G, Martens L, et al. Judgement criteria for molar incisor hypomineralisation (MIH) in epidemiologic studies: a summary of the European meeting on MIH held in Athens, 2003. *Eur J Paediatr Dent* 2003;4:110-3.
- Hernández M, Boj JR, Espasa E. Do we really know the prevalence of MIH? *J Clin Paed Dent* 2016;40:259-63.
- Ghanim AM, Manton DJ, Morgan MV, Mariño RJ, Bailey DL. Trends of oral health care and dental treatment needs in relation to molar incisor hypomineralisation defects: a study amongst a group of Iraqi children. *Eur Arch Paediatr Dent* 2012;13:171-8.
- Alaluusua S. Aetiology of molar incisor hypomineralisation: a systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent* 2010;11:53-8.
- Kuscu O, Caglar E, Sandalli N. The prevalence and aetiology of molar incisor hypomineralisation in a group of children in Istanbul. *Eur J Paediatr Dent* 2008;9:139-44.
- Laisi S, Kiviranta H, Lukinmaa P, Vartiainen, Alaluusua S. Molar incisor hypomineralisation and dioxins: new findings. *Eur Arch Paediatr Dent* 2008;9:224-7.
- Beentjes VE, Weerheijm KL, Groen HG. Factors involved in the aetiology of molar incisor hypomineralisation (MIH). *Eur J Paediatr Dent* 2002;3:9-13.
- Jälevik B, Norén JG. Enamel hypomineralization of permanent first molars: a morphological study and survey of possible aetiological factors. *Int J Paediatr Dent* 2000;10:278-89.
- Brook AH. Multilevel complex interactions between genetic, epigenetic and environmental factors in the aetiology of anomalies of dental development. *Arch Oral Biol* 2009;54S:S3-S17.
- Seow WK. Developmental defects of enamel and dentine: challenges for basic science research and clinical management. *Aust Dent J* 2014;59:143-54.
- Jeremias F, Koruyucu M, Küchler E, Bayram M, Tuna E, Deeley K, et al. Genes expressed in dental enamel development are associated with molar incisor hypomineralization. *Arch Oral Biol* 2013;58:1434-42.
- Wright JT, Carrion IA, Morris C. The molecular basis of hereditary enamel defects in humans. *J Dent Res* 2015;94:52-61.
- Reid DJ, Dean MC. Variation in modern human enamel formation times. *J Hum Evol* 2006;50:329-46.
- Molla M, Naulin C, Berdal A. Anomalies de mineralization de l'email: fréquence, étiologie, signes d'alerte et prise en charge. *Archives de Pédiatrie* 2010;17:758-9.
- Thesleff I. The genetic basis of tooth development and dental defects. *Am J Med Genet A* 2006;140:2530-5.
- Nurbaeva M, Eckstein M, Feske S, Lacruz R. Ca²⁺ transport and signaling in enamel cells. *J Physiol*. DOI: 10.1113/JP272775
- Farah R, Monk B, Swain M, Drummond B. Protein content of molar incisor hypomineralisation enamel. *J Dent* 2010;38:591-6.
- Silva MJ, Scurrah KJ, Craig JM, Manton DJ, Kilpatrick N. Etiology of molar incisor hypomineralization – A systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol* 2016;44:342-53.
- Lee L. Atopic dermatitis and allergy in children: a dynamic relationship. *Food Chem Toxicol* 2008;46:S6-S11.
- Irvine A, McLean I, Leung D. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011;365:1315-27.
- McAleer M, Irvine A. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:280-91.
- Kuo I, Yoshida T, De Benedetto A, Beck LA. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:266-78.
- Leppäniemi A, Lukinmaa P, Alaluusua S. Nonfluoride hypomineralizations in the permanent first molars and their impact on the treatment need. *Caries Res* 2001;35:36-40.
- Calderara P, Gerthoux P, Mocarelli P, Lukinmaa P, Tramacere P, Alaluusua S. The prevalence of molar incisor hypomineralisation (MIH) in a group of Italian school children. *Eur J Paediatr Dent* 2005;6:79-83.
- Souza JF, Costa-Silva CM, Jeremias F, Santos-Pinto L, Zuanon AC, Cordeiro RC. Molar incisor hypomineralisation: possible aetiological factors in children from urban and rural areas. *Eur Arch Paediatr Dent* 2012;13:164-70.
- Whatling R, Fearne JM. Molar incisor hypomineralization: a study of aetiological factors in a group of UK children. *Int J Paediatr Dent* 2008;18:155-62.
- Chawla N, Messer LB, Silva M. Clinical studies on molar incisor hypomineralisation part I: distribution and putative associations. *Eur Arch Paediatr Dent* 2008;9:180-90.
- Sönmez H, Yildirim G, Bezgin T. Putative factors associated with molar incisor hypomineralisation: an epidemiological study. *Eur Arch Paediatr Dent* 2013;14:375-80.
- Jälevik B, Norén JG, Klingberg G, Barregård L. Etiologic factors influencing the prevalence of demarcated opacities in permanent first molars in a group of Swedish children. *Eur J Oral Sci* 2001;109:230-4.
- Alaluusua S, Lukinmaa P, Koskimies M, Pirinen S, Hölttä P, Kallio M, et al. Developmental dental defects associated with long breast feeding. *Eur J Oral Sci* 1996;104:493-7.
- Ghanim AM, Morgan MV, Mariño RJ, Bailey DL, Manton DJ. Molar incisor hypomineralisation: prevalence and defect characteristics in Iraqi children. *Int J Paediatr Dent* 2011;21:413-21.
- Crombie F, Manton D, Kilpatrick N. Aetiology of molar incisor hypomineralization: a critical review. *Int J Paediatr Dent* 2009;19:73-83.
- Laisi S, Kiviranta H, Lukinmaa PL, Vartiainen T, Alaluusua S. Molar incisor hypomineralisation and dioxins: new findings. *Eur Arch Paediatr Dent* 2008;9:224-7.
- Kuscu O, Caglar E, Aslan S, Durmusoglu E, Karademir A, Sandalli N. The prevalence of molar incisor hypomineralization (MIH) in a group of children in a highly polluted urban region and a windfarm-green energy island. *Int J Paediatr Dent* 2009;19:176-85.
- Allazzam SM, Alaki SM, El Meligy O. Molar incisor hypomineralization, prevalence and etiology. *Int J Dent* 2014;2014:234508.
- van Amerongen WE, Kreulen CM. Cheese molars: a pilot study of the etiology of hypocalcifications in first permanent molars. *ASDC J Dent Child* 1995;62:266-9.
- Garg N, Jain AK, Saha S, Singh J. Essentiality of early diagnosis of molar incisor hypomineralization in children and review of its clinical presentation, etiology and management. *Int J Clin Ped Dent* 2012;5:190-6.
- Sui W, Boyd C, Wright JT. Altered pH regulation during enamel development in the cystic fibrosis mouse incisor. *J Dent Res* 2003;82:388-92.
- Ballardini N, Bergström A, Böhme M, van Hage M, Hallner E, Johansson E, et al. Infantile eczema: Prognosis and risk of asthma and rhinitis in preadolescence. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:594-6.
- Hansel TT, Johnston SL, Openshaw PJ. Microbes and mucosal immune responses in asthma. *Lancet* 2013;381:861-73.
- Bantz S, Zhu Z, Zheng T. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *J Clin Cell Immunol* 2014;5:202-17.

Original Article

Atopic dermatitis as a new etiological factor in the origin of molar-incisor hypomineralization

MIGUEL HERNÁNDEZ¹, JUAN BOJ¹, ENRIC ESPASA¹, PALOMA PLANELLS², BENJAMIN PERETZ³

¹Faculty of Dentistry. University of Barcelona. Barcelona, Spain. ²Faculty of Dentistry. Complutense University of Madrid. Madrid, Spain.

³Department of Pediatric Dentistry. The Maurice and Gabriela Goldschleger School of Dental Medicine. Tel Aviv University, Israel

ABSTRACT

Introduction: molar-incisor hypomineralization (MIH) is a disturbance in tooth development that affects the first permanent molars. It sometimes involves the permanent incisors. The prevalence of MIH among the child population in the studies published varies between 2.5 % and 40 %.

Objectives: to study the association of different etiological factors with MIH in school children in two populations randomly chosen in the province of Barcelona.

Material and methods: a cross-sectional study was carried out using a sample of 705 children aged between 6 years and 6 months and 14 years and 11 months. The examinations were performed between January and April 2016 following the recommendations of the European Academy of Pediatric Dentistry for diagnosing MIH.

Results: 56 cases of MIH were found, 22 (39.3 %) boys and 34 (60.7 %) girls. The prevalence that arose was 7.94 % (6.39 % in boys and 9.41 % in girls). An association was found of (χ^2 , $p < 0.05$) with atopic dermatitis, asthma/bronchitis, chickenpox, otitis media, pneumonia and febrile syndrome.

Conclusion: this article makes an important association between atopic dermatitis and the presence of MIH.

KEYWORDS: Molar-incisor hypomineralization. Dental development. Atopic dermatitis. Asthma.

INTRODUCTION

It was at the meeting of the European Academy of Pediatric Dentists held in Athens in the year 2003 that the term “molar-incisor hypomineralization” was accepted. It had been suggested by Weerheijm et al. (1) in the year 2001 and referred to a pathological entity of unknown etiology

RESUMEN

Introducción: la hipomineralización incisivo-molar (HIM) es una alteración del desarrollo dental que afecta a los primeros molares permanentes y en la que los incisivos permanentes también pueden verse involucrados. La prevalencia de la HIM en la población infantil varía del 2.5 % al 40 % en los estudios publicados.

Objetivo: estudiar la asociación de diferentes causas etiológicas con la HIM en niños escolares de dos poblaciones seleccionadas aleatoriamente de la provincia de Barcelona.

Material y método: se llevó a cabo un estudio transversal en una muestra de 705 niños con edades entre 6 años y 6 meses y 14 años y 11 meses de edad. Las exploraciones se practicaron de enero a abril de 2016 siguiendo las recomendaciones de la Academia Europea de Odontopediatría para el diagnóstico de la HIM.

Resultados: se hallaron 56 casos de HIM, 22 (39,3 %) niños y 34 (60,7 %) niñas. La prevalencia resultante fue 7,94 % (6,39 % en niños y 9,41 % en niñas). Se halló una asociación (χ^2 , $p < 0,05$) con dermatitis atópica, complejo bronquitis/asma, varicela, otitis media, neumonía y síndrome febril.

Conclusion: en este artículo, se asocia de manera importante a la dermatitis atópica con la presencia de HIM.

PALABRAS CLAVE: Hipomineralización incisivo-molar. Desarrollo dental. Dermatitis atópica. Asma.

that affected one to four permanent first molars and it was frequently associated with opacities in permanent incisors.

Most of the studies on the prevalence of MIH have been carried out in Europe although recently the study has become worldwide. The figures regarding prevalence that are currently being put forward vary between 2.4 % and 40.2 % (2). There is considerable consensus regarding children with

worse general health during the first 3 years of life having greater probabilities of developing severe MIH (3-8).

Dental enamel is a highly mineralized tissue, and the hardest tissue of the body. It arises from the oral epithelium that like the epidermis comes from the ectoderm. The oral epithelium interacts with the ectomesenchyme after a series of events that lead to the differentiation of epithelial cells into ameloblasts. These are responsible for enamel formation. Their production is made up of various stages in which initially there is a secretory stage of proteins that form a matrix. This is later replaced by the mineralization and maturation phases (9).

Developmental defects of the enamel may be inherited as a result of mutations in the genes that encode for enamel proteins or as traits of generalized family anomalies that often involve other tissues such as the skin, which shares common embryological origins with teeth (10).

There are many genetic syndromes that are expressed in the oral epithelium and ameloblasts. The mutations of the genes that encode for important proteins in the formation of the enamel produce changes that affect the molecular metabolic pathway leading to a variety of enamel phenotypes that respond to a deficiency in quantity, composition change and/or structure (11). In addition, enamel defects can also be caused by multiple acquired environmental and systemic disturbances such as metabolic problems, infections, chemical products, radiation and trauma (12).

Dental development is therefore controlled genetically but it is highly sensitive to environmental disturbances. The effect of any attack on the ameloblasts can be detected, and will appear as defects in mature enamel. If the function of the ameloblasts is interrupted either temporarily or permanently, depending on the moment this takes place, hypoplasia or hypomineralization will arise (4).

The complete formation of the enamel will take about a thousand days (13) and two thirds of this time will be taken up with the maturation stage of amelogenesis. With regard to the first molars and permanent incisors, the period over which the causal agents will have an effect is very probably between birth and the age of three years.

Human enamel formation is a highly specialized process and regulated at a molecular level thanks to the competition of multiple genes that are responsible for mediating cell differentiation (14), the production and processing of the extracellular matrix, chemotaxis and cell adhesion, modification of cellular function during the different phases of enamel formation and regulation of protein transport, flow of ions, level of hydration, pH and other mainly microenvironmental conditions (12).

Amelogenesis uses a process of epithelial-mesenchymal interactions within which there are numerous genes that code for growth factors, transcription factors and common structural proteins for other embryological development processes (15). Genetic disturbances can directly affect the oral epithelium and thus modify the differentiation or function of the ameloblasts and supporting cell tissue. If the genes that are affected are expressed predominantly in the dental tissues, the consequence is that the teeth will be the main structures affected (11).

Despite that histologically the microstructure is conserved, which would indicate the normal functioning of ameloblasts during the secretory phase (16), it is thought that the root of the problem may be a disturbance in the resorption capacity of the organic matrix and the inhibition of proteolytic enzymes. This entails the retention of proteins and interference with the formation of crystals as there is not enough space for mineral deposition (17).

The etiology of MIH is unknown although it is assumed that it is of systemic origin. Despite that a considerable variety of etiological factors have been put forward as mediators in the appearance of MIH, there is still no consensus on its etiology. Recent publications on the possible causes of MIH point to immunological immaturity being a factor that should be highlighted (18). Currently, it is increasingly clear that it is some sort of dysfunction of the immune system, of the atopic type, during the first years of life of the child.

Atopic dermatitis (AD) is a complex disease caused by the interrelationship of multiple genetic and environmental factors and it is the most common inflammatory disease in childhood. The defects of the skin barrier permit environmental antigens to enter the body and interact with elements of the immune system, both natural and acquired, leading to a very intense allergic response of the Th2 type (19).

AD is often the starting point in the so-called "atopic march", a term that refers to the development of atopic manifestations that are characterized by a typical sequence of immunological responses associated with the production of allergen specific IgE and with the early appearance of clinical symptoms of allergic disease that include atopic dermatitis, food allergies, allergic rhinitis and asthma (20).

The stratum corneum is the outermost layer of the epidermis, and it is the first line of defense between the body and its surroundings. It has been demonstrated that the mutations of the gene that codes for the skin barrier protein filaggrin are the greatest risk factor for the onset of atopic dermatitis, although the specific interactions between the skin barrier and the immunological system still need clarification (21).

The skin's natural defense system is a determining factor in the barrier function of the epidermis at a physical as well as chemical, microbial and immunological level. A dysfunction in this system can lead to an inadequate response of the host before a pathogen or chronic inflammatory condition. Patients with AD exhibit a defective function of the skin barrier and also of its natural defenses (22). It seems quite likely that the agents that negatively affect the skin and its development can also affect dental enamel during its formation.

Given that there is no definitive and conclusive data on the etiological origin of MIH, and if we accept that amelogenesis is under genetic control (12,15), it is easy to deduce that any alterations or mutations in the genes responsible can be associated with malformations of the enamel, both qualitatively and quantitatively.

The aim of this work was to study and evaluate the strength of various etiological factors that are linked with MIH in a population of Spanish children.

MATERIAL AND METHOD

The study was approved by the ethical committee of the Department of Health of the Generalitat of Catalonia, and given the number P15/022.

The calculation for the sample size for a power of 80 % and $\alpha = 0.05$ pointed to a minimum of 600 children. Our sample consisted of 772 children between 6 years and 6 months and 14 years and 11 months from two communities in the province of Barcelona, randomly selected from 51 possible ones. Sixty-seven children out of 772 were excluded due to no pregnancy information. The sample was finally made up of 705 school children, 375 boys (53.19 %) and 330 girls (46.80 %). The examinations were carried out as part of a review program of government schools between January and April 2016 and informed consent was obtained from all the individuals participating in the study.

All the children were examined by a calibrated pediatric dentist. For the calibration, 50 clinical photographs of the teeth affected to different degrees with MIH and other lesions such as hypoplasia, amelogenesis imperfecta and fluorosis were used, and a kappa intra-examiner factor of 97.6 % was obtained.

The recommendations of the European Academy of Pediatric Dentistry for the study of teeth with MIH were followed (1). The children were observed in a dental office with adequate light and direct vision, with the help of a dental mirror. All the teeth had been cleaned previously and were moist. Dental opacities smaller than 2 mm were excluded.

If MIH was found, the parents were asked to bring the child back to the dental office where they were given an appropriate explanation on the measures to be taken and why. After informing the parents on the characteristics of MIH, they were asked if they would participate in a study on the possible etiological factors of MIH. This required the signature of the parents or guardians of a new informed consent form, and it consisted in a questionnaire with several thematic sections: filiation and dental diagnosis, medical history of the mother and type of delivery, medical history during the first three years of life, the medication taken regularly during this period and dental history.

The data was treated with the SSPS statistical program, version 20, and the Chi-square test (χ^2) was used to determine differences in the etiological factors of MIH.

RESULTS

The number of MIH cases found was 56 (30.35 % boys and 48.21 % girls) which represented a prevalence in this population of 7.94 %. Of the 56 children affected, 44 gave their consent and participated in the study.

No statistically significant correlation was found between the presence of MIH and the pre-existing medical history of the mother (heart disease, diabetes, high blood pressure, allergies and others, which included isolated cases of hypothyroidism, minor thalassemia and in vitro fertilization).

No statistically significant correlation was found between the presence of MIH and health problems suffered by the mother during pregnancy (gestational diabetes, pre-eclampsia, eclampsia or vomiting).

No statistically significant correlation was found between the presence of MIH and the number of ultrasounds undergone by the mother during pregnancy.

No statistically significant correlation was found between the presence of MIH and the mother's toxic habits. The children affected by MIH, children of smoking mothers, had no difference in the disturbance when compared with the children of non-smoking mothers. The children affected by MIH, who were children of mothers who consumed alcohol during pregnancy, showed no difference in the disturbances when compared with the children of mothers who did not consume alcohol during pregnancy. However, a greater number of affected teeth, mainly molars, was observed in the children of mothers who consumed alcohol during pregnancy, but this was not statistically significant.

No statistically significant correlation was found between the presence of MIH and the mother's physical activity during pregnancy.

No statistically significant correlation was found between the presence of MIH and the type of delivery (vaginal, caesarean section, single, multiple, term, premature, with epidural anesthesia) and whether or not there was fetal distress. Nor was a significant correlation found with weight and height at birth or with the duration of breastfeeding.

No statistically significant correlation was found between the presence of MIH and the medication frequently consumed by the child during the first three years of life (anti-thermal, antibiotics, anti-inflammatory, bronchodilators, inhaled corticosteroids).

No statistically significant correlation was found between the presence of MIH and the dental history of the child and the family (agenesis, supernumerary, trauma, infections, family members with alterations in number, shape and color).

Regarding medical problems, the possible relationship of MIH with: chickenpox, pneumonia, acute gastroenteritis, respiratory viral infection, atopic dermatitis, the frequent occurrence of high fevers, otitis and asthma/bronchitis was studied (Table I).

A statistically significant association (χ^2 , $p < 0.05$) with chickenpox, otitis media, pneumonia, asthma/bronchitis, atopic dermatitis and febrile syndrome was found (Table II).

DISCUSSION

The criteria recommended for investigating MIH were used in this study (1). On carrying out the diagnosis, opacities under 2 mm were not used in order not to overestimate the frequency of the disturbance and to favor the reproducibility and comparison of the different studies (23,24). A prevalence of MIH was found in the population studied of 7.94 %, which is comparable with what has been found in other child populations (2).

TABLE I.
MEDICAL PROBLEMS STUDIED AND INCIDENCE IN CHILDREN AFFECTED BY MIH

	<i>n</i> = 705		<i>n</i> ♂ = 375 (53.19 %)		<i>n</i> ♀ = 330 (46.80 %)		HIM <i>n</i> = 44		HIM <i>n</i> ♂ = 17/44 (38.63)		HIM <i>n</i> ♀ = 27/44 (61.36)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
AGE	162	22.97	96	25.60	66	20.00	15	34.09	5	29.41	10	37.03
Chickenpox	42	5.95	18	4.80	24	7.27	29	65.90	12	70.58	17	62.96
Otitis media	72	10.21	42	11.20	30	9.09	22	50.00	7	41.17	15	55.55
UAI	260	36.87	129	34.40	131	39.69	18	40.90	8	47.05	10	37.03
Pneumonia	13	1.84	9	2.40	4	1.21	13	29.54	9	52.94	4	14.81
Asthma/ bronchitis	192	27.23	93	24.80	99	30.00	28	63.63	12	70.58	16	59.25
Atopic dermatitis	26	3.68	14	3.73	12	3.63	20	45.45	8	47.05	12	44.44
Febrile syndrome	90	12.76	46	12.26	44	13.33	21	47.72	8	47.05	13	48.14
Tonsillitis	8	1.13	7	1.86	1	0.30	9	20.45	4	23.52	5	18.51
Vomiting	10	1.41	4	1.06	6	1.81	11	25.00	5	29.41	6	22.22
Dehydration	7	0.99	4	1.06	3	0.90	7	15.90	2	11.76	5	18.51
Foot-hand-mouth	10	1.41	4	1.06	6	1.81	10	22.72	4	23.52	6	22.22

AGE: acute gastroenteritis; UAI: upper airway infection.

TABLE II.
χ² TEST AND EVIDENCE OF STATISTICAL SIGNIFICANCE REGARDING THE DIFFERENT MEDICAL PROBLEMS STUDIED

Variable	Total (%)	HIM (%)	No HIM (%)	χ ²	<i>p</i>
Chickenpox	42 (5.9)	29 (65.9)	13 (2.0)	301.06	0.000
Otitis media	72 (10.2)	22 (50.0)	50 (7.6)	81.01	0.001
Pneumonia	13 (1.8)	13 (29.5)	0 (0.0)	198.96	0.003
Asthma/ bronchitis	192 (27.2)	28 (63.6)	164 (24.8)	31.38	0.000
Atopic dermatitis	26 (3.7)	20 (45.5)	6 (0.9)	230.48	0.000
Febrile syndrome	90 (12.76)	21 (47.7)	69 (10.4)	51.50	0.004

The age range in our study was 6 years and 6 months to 14 years and 11 months. Even though the regulations of the European Academy of Pediatric Dentistry (1) state that the

most convenient age for carrying out the examination is at the age of 8 years, it was felt that the research on the factors would not be affected by the presence of MIH being determined in the age range in our sample.

Finally, 67 children were rejected because a properly controlled pregnancy could not be assured, in addition to the pediatric check-ups during the first years of life of the children in question.

Reports have been made on the findings of an association between MIH lesions in a child population and prenatal medical problems in mothers (25,26) and perinatal problems in children (low birth weight and premature deliveries) (27) although other studies (26) have reported differences that are not statistically significant regarding the presence of MIH lesions and problems related to pregnancies, deliveries or birth weight. It has been suggested that more than a low birth weight, hypoxia plays an important role as a causal factor in the development of malformations of the enamel when acting on the ameloblasts in the active phase (28).

This study did not find a significant relationship between the presence of MIH and birth weight of the child, nor with the existence of health problems in the mother during the pregnancy trimesters, when considered both separately or together.

Coinciding with other authors (26,29), this study did not find a correlation between the duration of breastfeeding and the presence of MIH defects, despite Alaluusua et al. (30) reporting that the relationship between prolonged breastfeeding and the presence of MIH was due possibly to contaminating agents

present in maternal milk, and Ghanim et al. (31) reporting that the children who had been breastfed for a period of under 6 months were three times more probable of having MIH than those who had been breastfed for the first year of life.

With regard to pathological processes, there has been much speculation on the etiological factors of MIH (4,7-9,18,25-30) and it has been suggested that the children at greater risk are those who during the first three years of life (18), suffered breathing difficulties, metabolic disturbances with regard to calcium and phosphates, diseases accompanied by high fever (30-32) and certain environmental pollutants such as dioxins (6,33) and furans (34).

Although it appears to be clear that children with MIH have more diseases during the first 3 years of life than children without MIH, we studied the repercussions of a series of diseases that appeared in different articles over the years, as possible etiological factors in the appearance of MIH. We concentrated on: chickenpox, pneumonia, acute gastroenteritis, dehydration, viral respiratory infections, hand foot and mouth disease, atopic dermatitis, recurrent fever syndrome, otitis, asthma/bronchitis, acute tonsillitis and vomiting.

We found a significant relationship between (Table II) MIH and having suffered chickenpox, otitis media, pneumonia, asthma/bronchitis, atopic dermatitis and fever syndrome during the first three years of life of the child.

This study found a statistically significant correlation between MIH and having had chickenpox before the age of 3 years, concurring with the studies by Whatling and Fearn (26) and Sonmez (28). This last study considers that, given that the chickenpox virus attacks the epithelial surfaces, and that ameloblasts are derived from the epithelium, MIH lesions could be due to degenerative changes in the ameloblasts as a result of the virus, although there is no evidence in this regard.

The role of otitis media is still not known, although our study found a correlation between MIH and the presence of frequent bouts of otitis media during the first three years of life. We also found a significant relationship between MIH and asthma/bronchitis and/or the child having suffered pneumonia during the first three years of life. On this point we are in agreement with Beentjes et al.(7) but not with Sonmez et al. (28) nor with Whatling and Fearn (26).

Various authors have reported a relationship between breathing diseases and MIH (5,7,18,28,29,35). A cause of hypomineralization that has been suggested is a disturbance in the resorption of protein matrix due to oxygen supply failure (36). Experimental studies show that the conditions that affect the pH of the enamel matrix in various respiratory diseases, such as asthma or adenoid infection, inhibit the action of proteolytic enzymes and the development of hydroxyapatite crystals leading to hypomineralization of the enamel (37,38).

Although we did not find references in the literature mentioning a positive relationship between the presence of MIH and atopic dermatitis during the first 3 years of life of the children affected by MIH, we did find a statistically significant correlation with this pathology.

Atopic diseases have been increasing in frequency in recent decades to a point that approximately 20 % of the world population is affected (39). Skin barrier defects facilitate the entry of pathogens, allergens and other environmental aggressors such as toxins and irritants suggesting that skin and respiratory infections play an important role in the development of atopy (40) and they are currently considered the primary mechanism for developing AD (41).

Although there is no concrete data regarding the etiology of MIH, the study by Jeremias et al. (11) was the first to evaluate the possibility that genetic mutations somehow interact with environmental factors and that they are associated with regard to amelogenesis with the presence of MIH. Taking into account that the whole enamel formation process is subject to genetic control, it is easy to deduce that genetic variations may be the root of amelogenesis disturbance.

CONCLUSIONS

1. Out of the total of 705 children in the sample studied, 56 cases of MIH were found giving a prevalence of 7.94 %.
2. This investigation found an association (χ^2 , $p < 0.05$), for the first time with atopic dermatitis.
3. For many years AD has been considered a primarily immunological disease but recently a dysfunction of the epithelial barrier has emerged as another specific cause.