

## آملوزنرایمپر فکتا هیپوپلاستیک نوع GI (آژنزی مینایی): گزارش مورد و مروری بر مقالات

دکتر پگاه مسنن مظفری<sup>۱</sup>، دکتر صالحه سکندری<sup>۲\*</sup>، فاطمه سکندری<sup>۳</sup>

۱-دانشیار گروه بیماری های دهان و فک و صورت، مرکز تحقیقات بیماریهای دهان و فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- استادیار گروه دندانپزشکی ترمیمی و زیبایی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳ دانشجوی دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

وصول مقاله: ۱۴۰۰/۵/۷ اصلاح نهایی: ۱۴۰۰/۱۰/۱۰ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۱۰/۱۲

### Hypoplastic Amelogenesis Imperfecta type GI (enamel agenesis): a case report

Pegah Mosannen Mozaffari<sup>1</sup>, Salehe Sekandari<sup>2\*</sup>, Fateme Sekandari<sup>3</sup>

1-Associate Professor, Oral and Maxillofacial Diseases Research Center, School of Dentistry, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- Assistant Professor, Department of Cosmetic and Restorative Dentistry, School of Dentistry, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3-Dentistry Student, School of Dentistry, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Received: July 2021 ; Accepted: Dec 2022

#### Abstract

**Background and Aim:** Amelogenesis Imperfecta is a hereditary complication that affects the quality and quantity of tooth enamel. This disease usually affects both deciduous and permanent dentition and causes various abnormalities such as unaesthetic appearance, dental sensitivity, and severe attrition. The incidence of this condition is estimated at 1 in 14,000 people. At the moment, there are no specific treatment recommendations for patients suffering from AI. when treating these patients, a comprehensive treatment with interdisciplinary approach should be considered.

**Case Report:** The patient was a 14-year-old girl who had referred to Shahab Dental Clinic in Mashhad with a complaint about the improper shape and color of her teeth. The patient had no history of any specific disease and no family history of this disease was reported in his family. After clinical and radiographic examination the patient was diagnosed with AI (hypoplastic type).

**Conclusion:** Related to Patient's functional and emotional impression of AI, treatment of these patients has specific importance.

**Keywords:** Amelogenesis Imperfecta, Enamel agenesis, Hypoplastic.

\*Corresponding Author: salehesekandari@yahoo.com

J Res Dent Sci. 2022;19 (2):165-173

**خلاصه:**

**سابقه و هدف:** آملوژنز ایمپرکتا یک عارضه ارثی است که کیفیت و کمیت مینای دندان را تحت تاثیر قرار می دهد. این بیماری معمولاً هم دندان های شیری و هم دایمی را مبتلا می سازد و سبب بروز ناهنجاری های متعددی نظیر ظاهر نازیبا، حساسیت دندان ها و سایش شدید در بیمار می شود. وقوع این حالت ۱ در ۱۴۰۰۰ فرد تخمین زده شده است در حال حاضر، توصیه های درمانی مشخصی برای بیمارانی که از AI رنج می برند، وجود ندارد. هنگام درمان این بیماران ، یک درمان جامع با کمک اغلب رشته های دندانپزشکی باید در نظر گرفته شود .

**معرفی مورد:** بیمار دختر چهارده ساله ای بود که با شکایت از فرم و رنگ نامناسب دندانها به کلینیک دندانپزشکی شهاب در شهر مشهد مراجعه کرده بود. در نمای بالینی کودک سابقه بیماری خاصی نداشته و تاریخچه خانوادگی از این بیماری در خانواده وی گزارش نشد. معاینه کلینیکی و رادیوگرافی، تشخیص آملوژنز ایمپرکتا از نوع هیپوپلاستیک داده شد.

**نتیجه گیری:** از آنجایی که آملوژنز ایمپرکتا از نظر روانی و عملکردی بیمار را تحت تاثیر قرار میدهد، درمان این بیماران از اهمیت ویژه ای برخوردار است.

**کلیدواژه ها :** آملوژنز ایمپرکتا، آژنزی مینایی، هیپوپلاستیک.

**مقدمه:**

آملوژنیزس ایمپرکتا (Amelogenesis Imperfecta) یک عارضه تکاملی و اغلب ارثی است که باعث بروز تغییرات تکاملی در ساختار مینا می شود و معمولاً با هیچگونه عارضه سیستمیک واضحی همراه نیست<sup>(۱، ۲)</sup>. این بیماری ممکن است همه یا تعدادی از دندان های شیری و یا دایمی را درگیر کند<sup>(۳)</sup>. از مشکلات اصلی این بیماران می توان به کاهش زیبایی، حساسیت دندان و از دست رفتن ارتفاع عمودی اکلون اشاره کرد.<sup>(۴)</sup> طبق مطالعات التهاب لثه ، نقص مینای دندان و حساسیت دندان بیشتر در بیماران جوان مبتلا به AI و به طور خاص در کودکان با زیرگروه hypocalcified مشاهده می شود<sup>(۵)</sup>. این عارضه عموماً با Fluorosis که بافت مینا را درگیر می کنند اشتباه گرفته می شود<sup>(۶)</sup>، تاریخچه دریافت بیش از حد فلوراید به علت عاداتی مانند خوردن خمیردندان در کودکی یا وجود فلوراید

زیاد در منابع آب محلی، می تواند به تشخیص این دو بیماری از یکدیگر کمک کند<sup>(۴)</sup>. یکی دیگر از تشخیص های افتراقی AI ، هیپوپلازی مینایی وابسته به زمان (Time-Dependent Enamel Hypoplasia) می باشد که این عارضه می تواند حین شکل گیری دندان ها، به علل مختلفی از جمله ناراحتی معده ای-روده ای طولانی مدت و بیماری های تب دار تا مصرف داروهای ضد لوسمی به وجود آید. این بیماری را می توان با تاریخچه و توزیع وابسته به زمان علامتها تشخیص داد. هیپومینرالیزاسیون ثنایا-مولر (Molar Incisor Hypomineralization) هم از دیگر تشخیص های افتراقی میباشد که البته یافته های کاملاً متفاوتی را نشان میدهد<sup>(۷)</sup>

اولین طبقه بندی این بیماری در سال ۱۹۴۵ منتشر شد و نویسندگان، AI را به ۲ گروه تقسیم کردند: هیپوپلاستیک و هیپوکلسیفیه<sup>(۸)</sup>. ولی با مشخص شدن مواردی از بیماری که در طبقه بندی های قبلی نمی گنجید در سالهای اخیر طبقه

SP6 و RELT و ژن های Distal - less Homeobox

می تواند با بروز AI مرتبط باشد<sup>(۱۶-۲۰)</sup>

الگوی وراثتی و شیوع AI در جوامع مختلف متغیر است<sup>(۶)</sup> برای مثال شیوع آن در آمریکا یک مورد در هر ۱۴۰۰۰ نفر و در شمال سوئد یک مورد در هر ۷۰۰ نفر گزارش شده است<sup>(۲۱، ۲۲)</sup>، هر چند در ایران در این رابطه آمار رسمی چاپ نشده است<sup>(۶)</sup>. آملوژنریس ایمپر فکتا می توانند با الگوهای اتوزومال غالب، اتوزومال مغلوب و یا وابسته به X به ارث برسند<sup>(۲۳، ۲۲، ۹)</sup>. توزیع نوع الگوی وراثتی این بیماری در بین جمعیت های مختلف، متفاوت است. در مطالعه ی Backman و همکاران نشان داده شد که در سوئد ۶۳ درصد موارد به صورت اتوزومال غالب به ارث می رسد<sup>(۲۴)</sup> در حالی که در خاورمیانه الگوی اتوزومال مغلوب شایع ترین فرم وراثت می باشد.<sup>(۲۵، ۲۶)</sup>

جدول - انواع آملوژنریس ایمپر فکتا بر اساس طبقه بندی

#### Witkop

نوع AI	خصوصیت
نوع I	
IA	هیپوپلاستیک، حفره دار، اتوزومال غالب
IB	هیپوپلاستیک، موضعی، اتوزومال غالب
IC	هیپوپلاستیک، موضعی، اتوزومال مغلوب
ID	هیپوپلاستیک، صاف، اتوزومال غالب
IE	هیپوپلاستیک، صاف، وابسته به جنس غالب
IF	هیپوپلاستیک، خشن، اتوزومال غالب
IG	آژنری مینایی، اتوزومال مغلوب
نوع II	
IIA	هیپومچور، پیگمانته، اتوزومال مغلوب
IIB	هیپومچور، وابسته به جنس مغلوب
IIC	دندان های snow capped، وابسته به جنس
IID	دندان های snow capped، اتوزومال غالب
نوع III	
IIIA	اتوزومال غالب
IIIB	اتوزومال مغلوب
نوع VI	
IVA	هیپومچور-هیپوپلاستیک همراه با تاردنتیسم، اتوزومال غالب
IVB	هیپومچور-هیپوپلاستیک همراه با تاردنتیسم، اتوزومال مغلوب

بندی های جدیدی ارائه شده که مبنای آنها روش های تشخیص مولکولی می باشد<sup>(۹)</sup> طبقه بندی Witkop در سال ۱۹۷۶ و بر مبنای نمای بالینی بافت شناختی ، رادیوگرافی و ژنتیکی صورت گرفته و هم اکنون نیز مورد توجه محافل علمی قرار دارد (جدول ۱). این طبقه بندی AI را به چهار گروه اصلی و چهارده زیر گروه تقسیم بندی می کند: نوع I: هیپوپلاستیک، نوع II: هیپومچور ، نوع III: هیپوکلسیفیه و نوع IV: هیپومچور - هیپوپلاستیک همراه با تاردنتیسم<sup>(۲)</sup>. در نوع هیپوپلاستیک، مینا از نظر کمی کاهش می یابد اما نسبتاً خوب معدنی شده است، در نوع هیپومچور که در آن مراحل نهایی فرآیند معدنی سازی غیر عادی است و در نوع هیپوکلسیفیه که در آن مینا در مقادیر نسبتاً طبیعی تشکیل می شود اما کمتر معدنی شده است<sup>(۴)</sup>. ویژگی های بالینی ، انواع هیپوپلاستیک و هیپوکلسیفیه را از یکدیگر متمایز می کند. در فرم های هیپوپلاستیک ، مینای دندان ضخامت کمتری نسبت به دندان های طبیعی دارد<sup>(۱۰)</sup>. برخلاف انواع هیپوپلاستیک ، انواع هیپوکلسیفیه مینای دندان را با ضخامت طبیعی ایجاد می کنند، اما مینای دندان نرم و شکننده بوده و به راحتی از روی عاج برداشته می شود انواع هیپومچور مینای دندان را با ضخامت طبیعی ایجاد می کنند، اما برخلاف انواع هیپوکلسیفیه مینای دندان سخت تر است و دارای لکه هایی به رنگ های سفید مات ، زرد مایل به قهوه ای یا قهوه ای متمایل قرمز است و بیشتر تمایل به ورقه ورقه شدن از عاج زیرین دارد.<sup>(۱۱-۱۳)</sup>

AI اغلب در اثر بروز جهش در ساختار ژنی پروتئین های تشکیل دهنده مینا بوجود می آید<sup>(۱۴، ۱۵)</sup>. درواقع موتاسیون در هر یک از ژن های کد کننده پروتئین های مینایی مثل Enamelin (ENAMI)، Amelogenin (AMELX)، ( KLK4 ) ، Kallikrein4 ، ( MMP- 20 ) و 20Matrix Metalloproteinase ژن ( DLX3 )

بودند. (شکل ۲). دندان های مولر بیمار دارای اکلوزن کلاس I بوده و دندان های قدامی در حالت نوک به نوک قرار داشتند (شکل ۳). معاینه پرپودونشیم و پروبینگ، وضعیت نرمال پرپودنتال را نشان داد. بیمار شکایتی از درد و حساسیت دندان ها نداشت و تنها به دلیل ظاهر نازیباً مراجعه کرده بود.

برای بیمار رادیوگرافی پانورامیک تجویز شد. در بررسی رادیوگرافیک، دندان ها از نظر شکل ریشه نرمال بوده، ضخامت مینا کم بود (قوام آن در معاینه با سوند طبیعی بود) (شکل ۴). دندان های کانین چپ فک بالا و دندان های کانین و پرمولرهای چپ پایین و پرمولر دوم راست پایین در حال رویش بودند و دندان های شیری باقیماند در حال اکسفولیه شدن بودند (شکل ۴). براساس معاینه کلینیکی و رادیوگرافی تشخیص AI، از نوع هیپوپلاستیک داده شد.

در حال حاضر، توصیه های درمانی مدونی برای بیمارانی که از AI رنج می برند، وجود ندارد<sup>(۳۷)</sup>. هنگام درمان این بیماران، یک درمان جامع با کمک اغلب رشته های دندانپزشکی باید در نظر گرفته شود<sup>(۳۷)</sup>. طرح درمان در بیماران با نقص مینایی می تواند از یک درمان محافظه کارانه مثل bleaching تا یک درمان پیچیده مثل روکش کامل تغییر نماید. در برخی موارد حتی برای جبران این بایت قدامی این افراد، جراحی و ارتودنسی پیشنهاد می شود<sup>(۶)</sup>. رویکرد درمانی مناسب شامل تشخیص زودهنگام و معاینات مرتب برای جلوگیری از سایش پیشرونده اکلوزال و یا تخریب زود هنگام ناشی از پوسیدگی می باشد<sup>(۳۷)</sup>.

در اینجا یک مورد آملوژنز ایمپرفکتا از نوع هیپوپلاستیک نوع GI گزارش میگردد که بدلالی آزمایش ژنتیک نیز انجام داده است و نوع جهش ژنی دقیقاً در وی مشخص شده است.

### گزارش مورد

بیمار دختر چهارده ساله ای بود که با شکایت از فرم و رنگ نامناسب دندانها به کلینیک دندانپزشکی شهاب در شهر مشهد مراجعه کرده است. در نمای بالینی کودک سابقه بیماری خاصی نداشته و تاریخچه خانوادگی از این بیماری در خانواده وی گزارش نشد. معاینه خارج دهانی یافته مرتبط با بیماری را نشان نداد. در معاینه داخل دهانی، افزایش خفیف حجم لثه ها و رشد بیش از حد استخوان آلوئول ماگزایلا قابل مشاهده بود. تغییر رنگ زرد ژنرالیزه و دیاستم مابین دندانهای قدامی مشهود بود (شکل ۱). سطوح دندانانی خشن، از نظر شکل نامنظم و کوچکتر از دندان های طبیعی بودند، همچنین پریدگی دندانهای قدامی و پوسیدگی شدید دندانهای مولر اول بالا و مولر اول و دوم پایین در هر دو سمت مشاهده شد (شکل ۲). دندان های مولر شیری مندیبل باقیمانده در دهان بیمار دچار پوسیدگی شدید



شکل ۱- نمای داخل دهانی فک بالا و پایین از رو به رو.



شکل ۲- الف) قوس فک پایین از نمای اکلوزال ، ب) قوس فک بالا نمای اکلوزال.



شکل ۳- الف) اورجت و اوربایت بیمار از نمای لترال ، ب) دندان های فک بالا و پایین از نمای لترال چپ، پ) دندان های فک بالا و پایین از نمای لترال راست.

(شکل ۵) بیمار جهت بررسی سنگ کلیه به متخصص نفرولوژیست ارجاع شد و از نظر دندانی و اقدامات پیشگیرانه دندانپزشکی تحت فالوآپ منظم قرار گرفت.



شکل ۵- رادیوگرافی پانورامیک بعد از درمان اولیه

#### بحث

آملوژنیزس ایمپرفکتا یک بیماری ارثی است که باعث ایجاد اختلال در تشکیل مینای دندان می شود<sup>(۲۹)</sup>. تظاهرات بالینی انواع آملوژنیزس ایمپرفکتا بسیار متفاوت است. در نوع هیپوپلاستیک، مینا سخت، براق و بد شکل است و اغلب به شکل سوراخ دار، نازک و با ته رنگ زرد- قهوه ای دیده می شود. دندانها ممکن است به شدت سایش یافته باشند و تماس های بین دندانی از بین رفته باشد. در یک مطالعه مروری مشاهده شد که بیماران مبتلا آملوژنیزس ایمپرفکتا استعداد به پوسیدگی پائینی دارند، که عامل احتمالی می تواند فقدان تماس پروگزیمال و از بین رفتن پیت و فیشور ها در اثر سایش و حذف مینای دندان باشد<sup>(۳۰)</sup>. در این نوع AI رویش دندان با مشکل مواجه است و برخی دندان ها ممکن است با ریشه تحلیل یافته، رویش پیدا کنند. مینا در نوع هیپو مچور نرم و اپک است و دارای لکه های سفید، زرد یا قهوه ای می باشد و به راحتی از عاج زیرین جدا می شود. در نوع هیپوکلسیفیه مینا اغلب سایش یافته است و از عاج زیرین مدت زمان کوتاهی پس از رویش دندان جدا می شود.

در تاریخچه بیمار هیچ یافته ای دال بر بیماری تب دار در کودکی و سابقه تشنج که احتمال سایر تشخیص های افتراقی را مطرح کند وجود نداشت. گاهی AI با ناهنجاری های استخوانی همراه است به همین دلیل بیمار جهت بررسی های بیشتر به روماتولوژیست ارجاع شد. طی بررسی ها به تجویز روماتولوژیست بررسی ژنتیکی بیمار انجام شد و ناهنجاری ژنتیکی در ژن FAM20A ( exon12: c.C988T:p.Q330X ) تشخیص داده شد که وراثت این ژن به شکل اتوزومال مغلوب بوده است. طبق گزارش ژنتیک و باتوجه به اینکه Amelogenesis imperfecta نوع IG (AI1G) در اثر جهش در FAM20A ایجاد می شود<sup>(۲۸)</sup>، تشخیص ژنتیکی آملوژنیزس ایمپرفکتا نوع IG تایید شد.



شکل ۴- رادیوگرافی پانورامیک قبل از درمان

بعد از آموزش بهداشت، بروساژ و فلورایدتراپی، ترمیم دندانهای خلفی با آمالگام انجام شد و طرح درمان ونیرکامپوزیت دندانهای قدامی جهت بهبود ظاهر و بستن دیاستم و برای ارتقا عملکرد آنها تعیین شد، اما به علت مرحله دندانی و مشکلات اکلوژنی بیمار توصیه شد درمانهای زیبایی بعد از رویش دندان های دائمی و اصلاح اکلوژن بیمار با درمان ارتودنسی انجام گردد بیمار برای شروع درمان ارتودنسی به متخصص ارتودنسی ارجاع گردید.

جهش FAM20A وجود دارد<sup>(۲۴)</sup>. احتمال ایجاد سنگ کلیه در سنین جوانی در افراد مبتلا به AIIG کم گزارش شده است<sup>(۲۹)</sup>. همچنین تعیین زمان بروز بالینی سنگهای کلیوی، غیرقابل پیش بینی است. بنابراین توصیه می شود که وضعیت کلیوی در بیماران مبتلا به AIIG به طور منظم کنترل شود<sup>(۲۹)</sup>.

AI یک مشکل جدی است که می تواند منجر به کاهش کیفیت زندگی و برخی از مشکلات فیزیولوژیکی و روانی شود<sup>(۳۴)</sup>. لذا دوری از جامعه و کاهش اعتماد به نفس را به دنبال دارد<sup>(۳۷)</sup>. درمان دندانپزشکی در این بیماران چالش های فراوانی دارد<sup>(۳۸)</sup>. گاید لاین مشخصی برای درمان موفق در این بیماران بیان نشده است<sup>(۳۹)</sup>. طرح درمان این بیماران وابسته به عواملی مثل سن، شدت اختلال، وضعیت اجتماعی- اقتصادی و میزان همکاری بیمار می باشد<sup>(۴۰)</sup>. درمان های پیشگیرانه شامل اصلاح رژیم غذایی، مصرف مکمل های فلوراید و آموزش بهداشت می باشد. کاربرد فلوراید موضعی میتواند در طی دوره دندانهای دایمی انجام شود<sup>(۳۷)</sup>.

### نتیجه گیری

به طور خلاصه، AI نوعی اختلال است که باید در مراحل اولیه و سن کم تشخیص داده شود تا تخریب های ناشی از آن به حداقل برسد. ملاقات های مکرر دندانپزشکی برای بهبود وضعیت پریدنتال، تقویت بهداشت دهان و انجام غربالگری تخریب های پیشرونده مورد نیاز است. بیماران مبتلا به فرم هایپوپلاستیک AI نیازمند درمان ارتودنسی برای بدست آوردن بهترین اکلوزن ممکن برای درمان بادوام تر ترمیمی و پروتزی در آینده می باشند. به محض اتمام رشد اسکلت، بازسازی پروتز کامل دهان برای تمام بیمارانی که از AI رنج می برند برای جلوگیری از سایش و تخریب بیشتر دندان ها و جلوگیری از از دست دادن ابعاد عمودی، مورد نیاز است.

دندانها به شدت به تغییرات حرارتی حساس هستند و به رنگ قهوه ای تیره در می آیند<sup>(۳۱)</sup>.

AI با برخی مشکلات کرانیوفاسیال نیز همراه می باشد. در این بیماران گاهی قوس ماگزیلای تنگ، قوس اسپی معکوس، افزایش ارتفاع تحتانی صورت و این بایت اسکلتی دیده می شود<sup>(۳۲، ۳۳)</sup>. با وجودی که این بایت اسکلتی در بیماران مبتلا به آملوژنزیس ایمپر فکتا نسبت به سایر جمعیت شایع تر است<sup>(۳۳)</sup> ولی مکانیسم مرتبط با این درگیری مشخص نشده است.

AI در اثر جهش در ژن هایی ایجاد می شود که آملوژن را کنترل می کنند و از طریق انواع مختلف الگوهای وراثت، شامل اتوزومال غالب (AD)، اتوزومال مغلوب (AR) یا وابسته به X انتقال می یابند<sup>(۳۴)</sup>. در انواع وابسته به X، اختلال ناشی از جهش ژن آملوژنین و در انواع اتوزوم غالب، ژن اناملین دچار اختلال می شود<sup>(۳۵)</sup>. اخیراً یک سندرم اتوزومال مغلوب مرتبط با AI و هیپرپلازی لثه گزارش شده است که با استفاده از تعیین توالی ژنوم بیماران مبتلا به این سندرم، جهشی را در ژن FAM20A شناسایی کردند<sup>(۳۶)</sup>.

براساس یک مطالعه مروری که توسط Nitayavardhana و همکاران انجام شد، مینای هیپوپلاستیک جنرالیزه و هیپرپلازی لثه در همه بیماران دارای جهش FAM20A مشاهده شده بود<sup>(۳۸)</sup>. دندان های دارای هیپوپلازی مینایی به سرعت تخریب شده و می توانند باعث ایجاد فاصله بین دندانانی، مال اکلوزن و کاهش ابعاد عمودی صورت شوند. دیگر یافته هایی که به طور مکرر در افراد مبتلا به این سندرم مشاهده می شود شامل دندان های دائمی رویش نیافته، باقی ماندن طولانی مدت دندان های شیری و کلسیفیکاسیون داخل پالپ می باشد<sup>(۳۹)</sup>. این یافته های بالینی و رادیوگرافی می تواند دندانپزشک را به وجود جهش در ژن FAM20A بیمار مشکوک کند<sup>(۳۹)</sup>. طبق مطالعات، رابطه مستقیم نه چندان محکمی بین بروز سنگ کلیه و

## References:

1. Winter G, Brook A. Enamel hypoplasia and anomalies of the enamel. *Dental clinics of North America*. 1975;19(1):3-24.
2. Witkop Jr C. Amelogenesis imperfecta, dentinogenesis imperfecta and dentin dysplasia revisited: problems in classification. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 1988;17(9-10):547-53.
3. Aldred M, Crawford P. Amelogenesis imperfecta—towards a new classification. *Oral diseases*. 1995;1(1):2-5.
4. Khodaeian N, Sobouhi M, Ataei E. A review of amelogenesis imperfecta and its treatment planning. *J Isfahan Dent Sch*. 2013;8(7):695-705.
5. Quandalle C, Boillot A, Fournier B, Garrec P, DE LA Dure-Molla M, Kerner S. Gingival inflammation, enamel defects, and tooth sensitivity in children with amelogenesis imperfecta: a case-control study. *J Appl Oral Sci*. 2020;28:e20200170.
6. Azari A, Nikzad S, Geramipناه F, Mahgoli H, Sedighpor L. Treatment plan in amelogenesis imperfecta: A structured literature review on treatment protocols and dedicating the best possible options. *Journal of Dental Medicine*. 2008;21(۳):200-209.
7. Crawford PJ, Aldred M, Bloch-Zupan A. Amelogenesis imperfecta. *Orphanet journal of rare diseases*. 2007;2(1):17.
8. Weinmann JP, Svoboda JF, Woods RW. Hereditary disturbances of enamel formation and calcification. *The Journal of the American Dental Association*. 1945;32(7):397-418.
9. Aldred M, Savarirayan R, Crawford P. Amelogenesis imperfecta: a classification and catalogue for the 21st century. *Oral diseases*. 2003;9(1):19-23.
10. Ooya K, Nalbandian J, Noikura T. Autosomal recessive rough hypoplastic amelogenesis imperfecta: A case report with clinical, light microscopic, radiographic, and electron microscopic observations. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*. 1988;65(4):449-58.
11. Soxman, J.A.; Wunsch, P.B.; Haberland, C.M. Anomalies of Enamel Formation. In *Anomalies of the Developing Dentition: A Clinical Guide to Diagnosis and Management*; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2019; pp. 109–121.
12. Sengun A, Özer F. Restoring function and esthetics in a patient with amelogenesis impertecta: A case report. *Quintessence international*. 2002;33(3): 199-204.
13. Sari T, Usumez A. Restoring function and esthetics in a patient with amelogenesis imperfecta: a clinical report. *The Journal of prosthetic dentistry*. 2003;90(6):522-5.
14. Kim J-W, Simmer J, Hu Y, Lin B-L, Boyd C, Wright J, et al. Amelogenin p. M1T and p. W4S mutations underlying hypoplastic X-linked amelogenesis imperfecta. *Journal of dental research*. 2004;83(5):378-83.
15. Li W, Gao C, Yan Y, DenBesten P. X-linked amelogenesis imperfecta may result from decreased formation of tyrosine rich amelogenin peptide (TRAP). *Archives of oral biology*. 2003;48(3):177-83.
16. Stephanopoulos G, Garefalaki M-E, Lyroudia K. Genes and related proteins involved in amelogenesis imperfecta. *Journal of dental research*. 2005;84(12):1117-26.
17. Liu J, Saiyin W, Xie X, Mao L, Li L. Ablation of Fam20c causes amelogenesis imperfecta via inhibiting Smad dependent BMP signaling pathway. *Biol Direct*. 2020;15(1):16.
18. Kim J-W, Zhang H, Seymen F, Koruyucu M, Hu Y, Kang J, et al. Mutations in RELT cause autosomal recessive amelogenesis imperfecta. *Clin Genet*. 2019;95(3):375-83.
19. Poulter JA, Murillo G, Brookes SJ, et al. Deletion of ameloblastin exon 6 is associated with amelogenesis imperfecta. *Hum Mol Genet*. 2014;23(20):5317–24.
20. Smith CE, Whitehouse LL, Poulter JA, Hewitt LW, Nadat F, Jackson BR, et al. A missense variant in specificity protein 6 (SP6) is associated with amelogenesis imperfecta. *Hum Mol Genet*. 2020;29(9):1417-25.
21. Bäckman B, Holm AK. Amelogenesis imperfecta: prevalence and incidence in a northern Swedish county. *Community dentistry and oral epidemiology*. 1986;14(1):43-7.
22. Bäckman B, editor *Inherited enamel defects*. Ciba Foundation Symposium; 1997: Wiley Online Library.
23. Witkop C. Hereditary defects in enamel and dentin. *Acta genetica et statistica medica*. 1957;7(1):236-9.
24. Bäckman B, Holmgren G. Amelogenesis imperfecta: a genetic study. *Human heredity*. 1988;38(4):189-206.
25. Chosack A, Eidelman E, Wisotski I, Cohen T. Amelogenesis imperfecta among Israeli Jews and the description of a new type of local hypoplastic autosomal recessive amelogenesis imperfecta. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1979;47(2):148-56.



26. Nusier M, Yassin O, Hart TC, Samimi A, Wright JT. Phenotypic diversity and revision of the nomenclature for autosomal recessive amelogenesis imperfecta. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2004;97(2):220-30.
27. Sabandal MM, Schäfer E. Amelogenesis imperfecta: review of diagnostic findings and treatment concepts. *Odontology*. 2016;104(3): 245-56.
28. Nitayavardhana I, Theerapanon T, Srichomthong C, Piwluang S, Wichadakul D, Porntaveetus T, et al. Four novel mutations of FAM20A in amelogenesis imperfecta type IG and review of literature for its genotype and phenotype spectra. *Molecular Genetics and Genomics*. 2020;295(4):923-31.
29. Ozturk N, Sari Z, Ozturk B. An interdisciplinary approach for restoring function and esthetics in a patient with amelogenesis imperfecta and malocclusion: a clinical report. *The Journal of prosthetic dentistry*. 2004;92(2):112-5.
30. Kallel F, Labidi A, Bekri S, Ammar S, Ghoul S, Mansour L. DMF Index among Amelogenesis Imperfecta Patients: Systematic Review of the Literature. *International Journal of Dentistry*. 2021.
31. Crawford PJ, Aldred M, Bloch-Zupan A. Amelogenesis imperfecta. *Orphanet journal of rare diseases*. 2007;2(1):1-11.
32. 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;31(8):585-91.
33. Atasu M, Biren S, Mumcu G. Hypocalcification type amelogenesis imperfecta in permanent dentition in association with heavily worn primary teeth, gingival hyperplasia, hypodontia and impacted teeth. *J Clin Pediatr Dent*. 1999;23(2):117-21.
34. Ghodsi S, Rasaeipour S, Vojdani M. Oral rehabilitation of a patient with amelogenesis imperfecta using removable overlay denture: a clinical report. *J Contemp Dent Pract*. 2012;13(2):227-31.
35. Rathu NV, Singh MG, Kumar M, Dahake PT, Thakur R, Ranjanq MK. Oral Rehabilitation Of Amelogenesis Imperfecta: A Case Report. *Indian Journal of Dental Sciences*. 2013;5(۳):64-6.
36. O'Sullivan J, Bitu CC, Daly SB, Urquhart JE, Barron MJ, Bhaskar SS, et al. Whole-Exome sequencing identifies FAM20A mutations as a cause of amelogenesis imperfecta and gingival hyperplasia syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 2011;88(5):616-20.
37. Hali H, Nahvi A. Hypoplastic Amelogenesis Imperfecta: A Case Report. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2016;25(133):346-51.
38. Suchancova B, Holly D, Janska M, Stebel J, Lysy J, Thurzo A, et al. Amelogenesis imperfecta and the treatment plan-interdisciplinary team approach. *Bratislavske lekarske listy*. 2014;115(1):44-8.
39. Mehta DN, Shah J, Thakkar B. Amelogenesis imperfecta: Four case reports. *Journal of natural science, biology, and medicine*. 2013;4(2):462.
40. Trambuwala A, Kulkarni A, Tembey A, Bohra T, Ul Haque Chand M. Amelogenesis imperfect. *URJD*. 2012;2(3):127-31.