

Νεώτερα δεδομένα στην παθογένεια του Χερουβισμού

Επαμεινώνδας ΚΑΤΕΝΩΦ¹, Αλεξάνδρα ΤΣΙΤΣΙΡΙΚΗ², Κωνσταντίνος ΤΟΣΙΟΣ³, Αλεξάνδρα ΣΚΛΑΒΟΥΝΟΥ⁴

Εργαστήριο Στοματολογίας, Οδοντιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
(Διευθύντρια: Καθηγήτρια Α. Σκλαβούνου)

Βιβλιογραφική αντιμετώπιση

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Ο χερουβισμός είναι μία σχετικά σπάνια νόσος με ιδιαίτερο ενδιαφέρον τόσο για τον κλινικό γενικό οδοντίατρο, όσο και για τις ειδικότητες και τις κλινικές εξειδικεύσεις της οδοντιατρικής. Τα τελευταία χρόνια, η ιατρική επιστήμη έχει επικεντρωθεί στο γενετικό υπόστρωμα των νόσων και έχει οδηγηθεί στη βαθύτερη γνώση των εξεργασιών που τις χαρακτηρίζουν, με στόχο την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση και καθοδήγηση του ασθενούς.

Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να αναφερθούν οι νεώτερες απόψεις για τον χερουβισμό κυρίως όσον αφορά στην αιτιοπαθογένεια της νόσου, στο γονίδιο που ευθύνεται για τη δημιουργία του, στις διαγνωστικές μεθόδους και στη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Μέχρι σήμερα έχουν διατυπωθεί πολλές θεωρίες για την αιτιολογία του χερουβισμού, αλλά είναι πλέον παραδεκτό ότι η νόσος προκαλείται από ετερόζυγη σημειακή μετάλλαξη που καταλήγει σε αντικαταστάσεις αμινοξέων στο SH3-δέσιμο της SH3BP2 πρωτεΐνης (SH3 binding protein 2), στο χρωμόσωμα 4p16.3. Γίνεται μια προσέγγιση των επιπλοκών της μετάλλαξης σε βιοχημικό επίπεδο, μέσα από μηχανισμούς και αλληλεπιδράσεις που ελέγχονται από την πρωτεΐνη. Αναφέρονται επίσης τα κλινικά, ακτινογραφικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά, τα στάδια της νόσου καθώς και οι διάφορες παθολογικές οντότητες από τις οποίες πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί. Τέλος, γίνεται συζήτηση και παρουσιάζονται χρήσιμα συμπεράσματα για τον κλινικό, σε ότι αφορά στην έγκαιρη διάγνωση και στις πιθανές επιλογές για την αντιμετώπιση της νόσου.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Χερουβισμός, SH3BP2 πρωτεΐνη, Παθογένεια

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο χερουβισμός ή κληρονομική ινώδης δυσπλασία (MIM 118400) είναι ένα αυτοσωμικά επικρατές σύνδρομο με ποικίλη εκφραστικότητα και διεισδυτικότητα, που χαρακτηρίζεται από αντικατάσταση του οστού της άνω και της κάτω γνάθου από ινώδη συνδετικό ιστό, με συνακόλουθη διόγκωση του προσώπου (Ueki και συν. 2001).

Στην τυπική μορφή της νόσου παρουσιάζεται επιπλέον, στροφή των οφθαλμικών βολβών και έκθεση μέρους του σκληρού χιτώνα των οφθαλμών δίνοντας στους ασθενείς χαρακτηριστική εικόνα

των αγγέλων «χερουβείμ» (Neville και συν. 1995, Αγγελόπουλος και συν. 2000).

Η νόσος αναφέρεται συχνά και ως «οικογενής ή κληρονομική ινώδης δυσπλασία», όρος που πρέπει να αποφεύγεται, επειδή ο χερουβισμός και η ινώδης δυσπλασία διαφέρουν ως προς τις εκδηλώσεις και την παθογένεια (Cohen και Howell, 1999, Mangion και συν. 1999, Tiziani και συν. 1999, Τόσιος και συν. 2001). Επιπλέον ο όρος αυτός δημιουργεί σύγχυση με την οικογενή «κраниοπροσωπική ινώδη δυσπλασία» (familial craniofacial fibrous dysplasia), μια σπάνια νοσολογική οντότητα που προσβάλλει αποκλειστικά τα οστά της κρα-

Παρελήφθη: 15/04/08
Εκρίθη: 15/05/08

^{1,2} Οδοντίατροι Μεταπτυχιακοί φοιτητές Βιολογίας Στόματος

³ Λέκτορας Στοματολογίας ΕΚΠΑ

⁴ Καθηγήτρια Στοματολογίας ΕΚΠΑ

νιοπροσωπικής χώρας (Pierce και συν. 1996).

Σκοπός: Στην παρούσα εργασία γίνεται μια προσπάθεια να αναφερθούν οι νεώτερες απόψεις για την αιτιοπαθογένεια της νόσου, τις διαγνωστικές μεθόδους και τη θεραπευτική αντιμετώπιση, ενώ παρατίθενται τα κλινικά, ακτινογραφικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά καθώς και η διαφορική διάγνωση από άλλες παθολογικές καταστάσεις.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Ο χερουβισμός έχει κληρονομικό υπόβαθρο μέσω αυτοσωματικού επικρατούντος χαρακτήρα (McKusik, 1992), με 100% διεισδυτικότητα στους άνδρες (Regezi και Sciubba, 1993, Αγγελόπουλος και συν. 2000, Τόσιος και συν. 2001) και 50-70% στις γυναίκες (Betts και συν. 1993). Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι είναι κληρονομικά μεταβιβαζόμενο νόσημα, ο αριθμός των αναφορών οικογενών περιπτώσεων είναι περιορισμένος (Peters και συν. 1979, Τόσιος και συν. 2001). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει μια περίπτωση που περιγράφεται από τον Peters και συν. (1979), στην οποία αναφέρονται 18 ασθενείς με χερουβισμό στην ίδια οικογένεια, από τους οποίους 12 παρουσίαζαν διόγκωση των γνάθων και πέντε οδοντικές ανωμαλίες. Ενδιαφέρουσα είναι επίσης και η περίπτωση οικογενούς χερουβισμού που περιγράφεται από τους Τόσιο και συν. (2001), διότι η διερεύνηση της οικογένειας ξεκίνησε από τη διάγνωση ενός πάσχοντα. Πιο συγκεκριμένα, εντοπίστηκαν 3 αγόρια από την ίδια οικογένεια, 2 αδέρφια και ο εξάδελφός τους. Ο πρώτος ασθενής παρουσίαζε αμφοτερόπλευρη διόγκωση της κάτω γνάθου, ο δεύτερος μόνον οδοντικές ανωμαλίες, ενώ στον τρίτο διαπιστώθηκε ακτινοδιαγνωστική βλάβη σε σχέση με έγκλειστο δόντι η οποία θεωρήθηκε συμβατή με χερουβισμό. Είναι πιθανό πολλές οικογενείς περιπτώσεις να μη διαγιγνώσκονται, διότι τα κλινικά σημεία της νόσου δεν αναγνωρίζονται και δεν γίνεται ακτινογραφικός έλεγχος (Hitomi και συν. 1996) ή διερεύνηση του ιστορικού των ασθενών (Kaugars και συν. 1992, Timosca και συν. 2000). Έχουν, επίσης, περιγραφεί περιπτώσεις χωρίς οικογενειακό ιστορικό (Grunebaum και Tiqua, 1973, Zachariades και συν. 1985, Bianchi, 1987) που αποδίδονται σε υπολειπόμενο χαρακτήρα ή σε αυτόματη γονιδιακή μετάλλαξη. Όπως έχει διαπιστωθεί (Tiziani και συν. 1999), ο χερουβισμός προκαλείται από ετερόζυγη σημεια-

κή μετάλλαξη του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη προσαρμογέα (adapter protein) SH3BP2 (Src Homology-3 Binding Protein-2) στο χρωμόσωμα 4 στην περιοχή 4p16.3. Με διασταυρούμενη απλοτυπική ανάλυση η θέση της μετάλλαξης εντοπίστηκε σε διάστημα 1.5-μεγαβάσης ανάμεσα στους δείκτες (markers) D4S127 και D4S115. Στη θέση αυτή, συγκεκριμένα στο εξόνιο 9 από τα 13 του SH3BP2, κωδικοποιούνται 6 αμινοξέα, τα 415 ως και 420 (Mangion και συν. 1999). Η πρωτεΐνη SH3BP2 περιλαμβάνει τρεις υπομονάδες πεπτιδικών πεδίων (domains): ένα N-τελικό πεδίο πλεκστρίνης (pleckstrin), το SH3 συνδετικό πεδίο που αποτελείται από δέκα αμινοξέα, και ένα C-τελικό SH2 πεδίο (Ren και συν. 1993, Bell και συν. 1997). Όλες οι μεταλλάξεις που έχουν ανιχνευθεί μέχρι σήμερα εντοπίζονται στο εξόνιο 9 και επηρεάζουν τρία αμινοξέα μέσα σε μία αλληλουχία (RSPPDG) έξι-αμινοξέων που εδράζεται 31-36 αμινοξέα πριν (upstream) από το πεδίο SH2 και 205-210 αμινοξέα μετά (downstream) από το SH3 συνδετικό πεδίο. Μεταλλάξεις στην Pro418 σε Leu, Arg ή His είναι οι πιο συνηθισμένες. Άλλες μεταλλάξεις επηρεάζουν τη Gly420 η οποία αντικαθίσταται από Glu ή Arg και την Arg415 η οποία αντικαθίσταται από Pro ή Glu (Ren και συν. 1993).

Η πρωτεΐνη SH3BP2 αναγνωρίστηκε αρχικά σαν μια πρωτεΐνη που μπορεί να ρυθμίζει αρνητικά το μόριο της πρωτεΐνης «κυτοσωμική κινάση» c-Abl (cytoplasmic Abl) μέσω του SH3 πεδίου σύνδεσης. Εκφράζεται σε πολλούς ιστούς γενικά και συγκεκριμένα στο χερουβισμό στα πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα και στα περισσότερα στρωματικά κύτταρα του συνδετικού ιστού. Με την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης διαπιστώνεται έκφραση της SH3BP2 σε καλλιέργειες κυττάρων του στρώματος από τις αρχικές αλλοιώσεις του χερουβισμού, σε οστεοβλάστες από καλλιέργειες από φυσιολογική κάτω γνάθο και σε καλλιέργειες οστεοκλαστών από ανθρώπινο οστεοκλάστωμα, που έχει καθαρθεί με 23c6 αντίσωμα έναντι του υποδοχέα της βιτρονεκτίνης. Φαίνεται πως μηνύματα σηματοδοτικών οδών όπου εμπλέκεται η SH3BP2 μπορεί να επάγουν την ανάπτυξη οστεοκλαστικών έναντι οστεοβλαστικών λειτουργιών, που είναι απαραίτητες για τη φυσιολογική ανατολή των δοντιών (Ueki και συν. 2001).

Η εμπλοκή της SH3BP2 σε σηματοδοτικές οδούς κυττάρων παρατηρείται φυσιολογικά σε διάφορα

συστήματα όπως στο πεπτικό (ήπαρ), στο ενδοκρινικό (πάγκρεας), στο κεντρικό νευρικό (εγκέφαλος), στο αναπνευστικό (πνεύμονες, λάρυγγας, τραχεία) και στο ουροποιητικό (νεφροί). Εντοπίζεται επίσης στους σκελετικούς μύς, στο επιθήλιο καθώς και στον αιμοποιητικό ιστό και συγκεκριμένα στα λευκοκύτταρα. Ο ρόλος της SH3BP2 είναι τόσο ρυθμιστικός-σηματοδοτικός, όσο και προσκολλητικός σε κάποια άλλα μόρια, ενώ θέτει τις βάσεις για αυξημένη δραστηριότητα οστεοκλαστών και οστεοβλαστών (GENEATLAS). Το τμήμα SH3 αλληλεπιδρά με το ογκογονίδιο ABL κάτι που έχει σαν αποτέλεσμα την αρνητική ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου.

Η πρωτεΐνη SH3BP2 επηρεάζει την αντίδραση των οστεοβλαστών και οστεοκλαστών σε εισερχόμενα σήματα. Επειδή στο χερουβισμό περιλαμβάνονται και οστεολυτικές εξεργασίες, αλλά και ανάπτυξη ιστού «δίκην όγκου», οι ερευνητές υπέθεσαν ότι η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη δρα με διαφορετικό τρόπο σε διάφορα κύτταρα των ιστών. Για παράδειγμα, η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη μπορεί να ενεργοποιεί τους οστεοκλάστες οι οποίοι αποδομούν οστόν και αντίστοιχα στις θέσεις εκείνες η ίδια πρωτεΐνη μπορεί να ενεργοποιεί τους οστεοβλάστες ή πρόδρομα κύτταρα οστεοβλαστών που φυσιολογικά παράγουν οστόν. Αυτοί οι άτυποι οστεοβλάστες πολλαπλασιάζονται, γεμίζουν τις κοιλότητες όπου έχει αποδομηθεί οστόν και συνεχίζουν να αναπτύσσονται σαν μια ινώδης

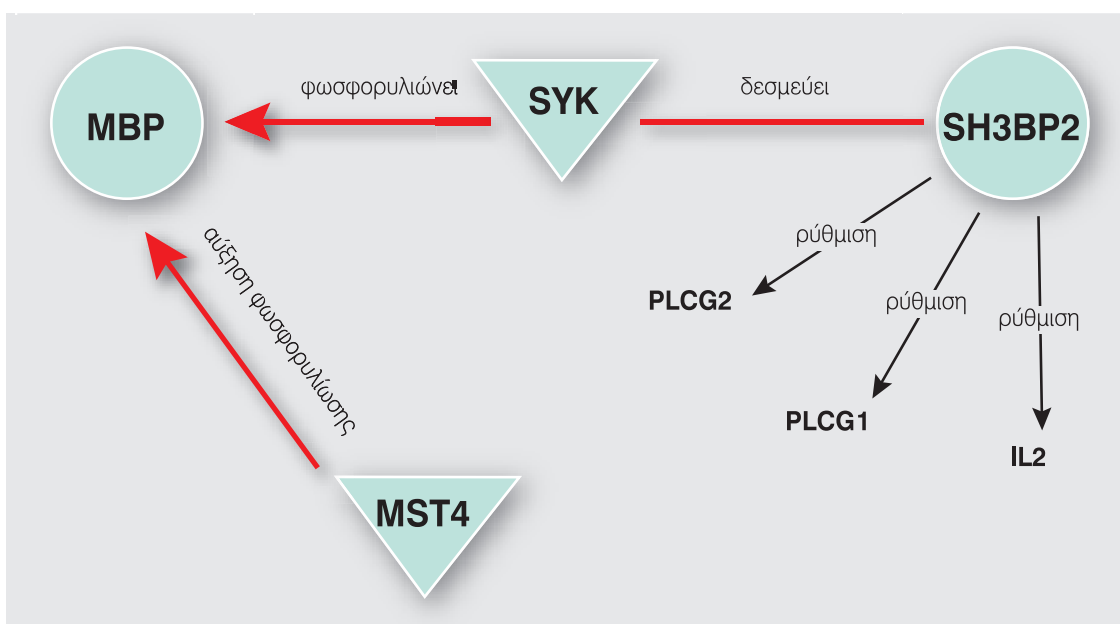
μάζα ιστού, που δίνει και το χαρακτηριστικό παραμορφωμένο προσωπείο στο χερουβισμό (Vosse, 2001).

Σε επίπεδο πρωτεϊνών έχει βρεθεί ότι υπάρχει βιολογική συσχέτιση μεταξύ των SH3BP2, SYK, MST4, MBP γονιδίων/πρωτεϊνών ως ακολούθως (Armstrong και συν. 2002, Ross και συν. 2003, Li J και συν. 2003, Carroll και συν. 2003) (Εικ. 1):

- Η SH3BP2 δεσμεύει την πρωτεΐνη SYK (protein-tyrosine kinase Syk).
- Η SYK φωσφορυλιώνει την MBP (Myelin basic protein) in vitro, η φωσφορυλίωση της οποίας αυξάνει από την ανθρώπινη MST4 (Serine/threonine-protein kinase MST4) πρωτεΐνη.
- Τέλος, η SH3BP2 ρυθμίζει τις λειτουργίες των ενζυμικών πρωτεϊνών PLCG2 (phospholipase C, gamma 2), PLCG1 (phospholipase C, gamma 1), και την κυτταροκίνη IL2 (interleukin 2).

Οι βιολογικές αλληλεπιδράσεις της μεταλλαγμένης SH3BP2 δεν έχουν ακόμα μελετηθεί, φαίνεται όμως πως τελικά, η μετάλλαξη οδηγεί σε ακολουθία σηματοδοτήσεων που επηρεάζουν την κυτταρική απόπτωση και τον κυτταρικό θάνατο (Siu, 2004).

Εξαιτίας της θέσης και της ηλικίας εξάρσης του χερουβισμού, έχει διατυπωθεί η υπόθεση πως η παθογένεια εξαρτάται άμεσα από μηνύματα κατά την ανάπτυξη και την ανατολή των δοντιών τα οποία επάγουν αποδιοργάνωση της σχέσης οστε-



Εικ. 1: Σχηματική παράσταση βιολογικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των SH3BP2, SYK, MST4, MBP

οβλαστικής και οστεοκλαστικής δραστηριότητας, πιθανόν μέσω της παραθυροειδούς ορμόνης (PTH) και του πεπτιδίου που σχετίζεται με αυτήν (parathyroid hormone related peptide, PTHrP) (David και Rice, 2005).

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η νόσος είναι σπάνια και εκδηλώνεται συχνότερα στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες. Οι ασθενείς είναι φυσιολογικοί κατά τη γέννηση. Η μεταβολή του οστού ξεκινά στην ηλικία των τριών ετών, περίπου, με την ανάπτυξη πολλαπλών, συμμετρικών οστεολυτικών περιοχών, οι οποίες εκδηλώνονται κλινικά με διόγκωση. Οι περιοχές αυτές καταλαμβάνονται από ινώδη συνδετικό ιστό με ινοβλαστικά κύτταρα και οστεοκλάστες (Tiziani και συν. 1999, Ueki και συν. 2001).

Ο συνδυασμός της διόγκωσης των γνάθων και της προς τα άνω θέσης των οφθαλμών λόγω της εμπλοκής του εδάφους του οφθαλμικού κόγχου και του κάτω βλεφάρου δίνει την εικόνα «αγγέλων χερουβείμ με τα μάτια στραμμένα προς τον ουρανό», από όπου παίρνει το όνομά του το σύνδρομο (Εικ. 2). Η όλη εικόνα μπορεί να συνοδεύεται από υπερτελορισμό, βλάβες των κονδύλων, μετατοπίσεις νεογιλών και μονίμων δοντιών, καθυστερημένη ανατολή μονίμων δοντιών και σε ακραίες περιπτώσεις δυσκολία στην αναπνοή και διαταραχή στην ομαλή λειτουργία της γλώσσας. Ενδοστοματικά παρατηρείται διόγκωση των φατνιακών ακρολοφιών, άμβλυση της ουλοπαρειικής αύλακας, διογκώσεις της υπερώας, ενώ έκδη-

λες είναι συγκλεισιακές διαταραχές και ανωμαλίες τόσο στο μόνιμο όσο και στο νεογιλό φραγμό (Εικ. 3). Σε επιθετικές βλάβες παρατηρείται αυξημένη κινητικότητα ή απορρόφηση των ριζών των μονίμων δοντιών (Koury και συν. 1993, Regezi και Sciubba, 1993, Neville και συν. 1995, Αγγελόπουλος και συν. 2000, Τόσιος και συν. 2001).

Πολλές φορές οι λεμφαδένες της τραχηλοπροσωπικής χώρας είναι διογκωμένοι, ευκίνητοι και ανελαστικοί, επιτείνοντας την εικόνα πληρότητας του κάτω τριτημορίου του προσώπου που δημιουργεί η διόγκωση των γνάθων. Η εικόνα αυτή της πληρότητας του προσώπου εγκαθίσταται συνήθως πριν από την ηλικία των 6 χρόνων, υποχωρεί μετά τα 8 χρόνια και εξαφανίζεται μετά τα 12 χρόνια (Regezi και Sciubba, 1993, Koury και συν. 1993, Τόσιος και συν. 2001).

Η νόσος υποστρέφει μετά την εφηβεία αφήνοντας κάποιου βαθμού ατροφία στην φατνιακή απόφυση και έλλειμμα στην οστεοποίηση του οστού των γνάθων (Kozakiewicz και συν. 2001). Η εμφάνιση του προσώπου μπορεί να επανέλθει στα φυσιολογικά πλαίσια πριν από την 4η-5η δεκαετία της ζωής.

ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

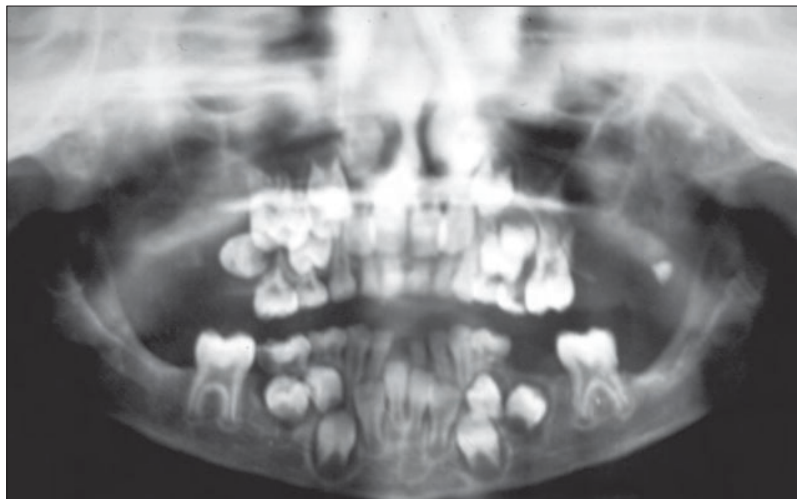
Ακτινογραφικά, παρατηρούνται αμφοτερόπλευρες, πολύχωρες κυστικές διαυγάσεις των προσβεβλημένων οστών, οι οποίες έχουν σαφή όρια. Οι διαυγάσεις μπορεί να επεκτείνονται και στην κορωνοειδή απόφυση ή στους κονδύλους και να προκαλούν λέπτυνση ή διάτρηση του συμπαγούς



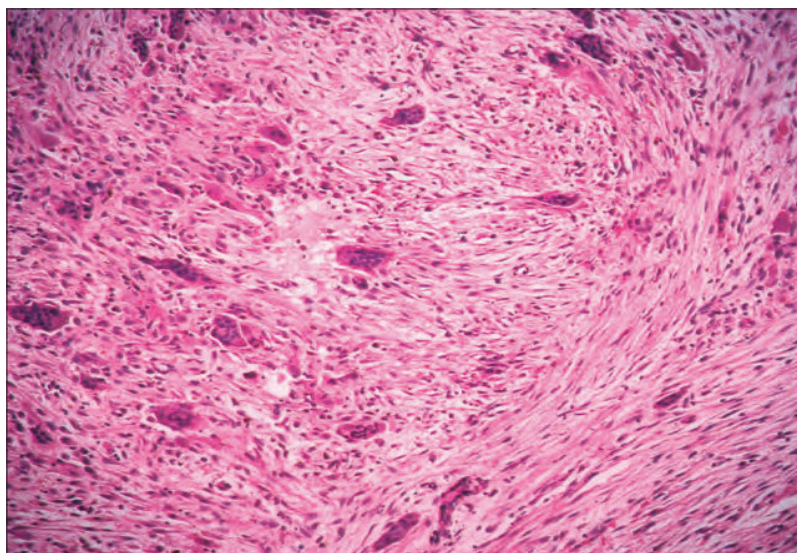
Εικ. 2: Κλινική εικόνα παιδιού με χερουβισμό, στην οποία διακρίνεται η χαρακτηριστική διόγκωση του προσώπου



Εικ. 3: Κλινική εικόνα στόματος ασθενή με χερουβισμό. Διακρίνεται διαταραχή της σύγκλεισης, καθυστερήσεις στην ανατολή των #11, #31, #32, #41, #42 και έκτοπη θέση των #83, #84



Εικ. 4: Πανοραμική ακτινογραφία γνάθων ασθενή με χερουβισμό. Διακρίνονται οι χαρακτηριστικές διαυγαστικές περιοχές στα οστά των γνάθων, έλλειψη των οδοντικών σπερμάτων των 2ων γομφίων, καθυστέρηση στην ανατολή των μονίμων τομέων και του I6, καθώς και η έκτοπη θέση του οδοντικού σπέρματος του τελευταίου



Εικ. 5: Ιστολογική εικόνα χερουβισμού. Διακρίνονται πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα σε υπόστρωμα χαλαρού και κυτταροβριθούς συνδετικού ιστού

πετάλου των γνάθων (Αγγελόπουλος και συν. 2000). Τα οδοντικά σπέρματα και τα δόντια στις προσβεβλημένες περιοχές μοιάζουν σαν να «επιπλέουν» μέσα στις διαυγασίες, ενώ μπορεί να παρατηρηθεί συγγενής έλλειψη γομφίων και έκτοπη θέση δοντιών (Εικ. 4). Διακρίνεται, επίσης, πρόσθια μετατόπιση του σώματος και του κλάδου της γνάθου και μεταβολή της θέσης του οδοντικού τρήματος στα ακρορριζία των δοντιών. Τα ιγμόρεια είναι θολερά και η προβολή τους καλύπτει την άνω γνάθο. Κατά την περίοδο της ύφεσης ανακτούν τη φυσιολογική τους διαφάνεια, ενώ δεν

παρατηρείται υποπερισσική εναπόθεση οστού (Khosla και Korobkin, 1970). Με την πάροδο της ηλικίας οι βλάβες γίνονται ακτινοσκιερές, ενώ μπορεί να παρατηρηθεί σμίκρυνση των γναθιαίων κόλπων, επιπέδωση της σιγμοειδούς εντομής και απώθηση του γναθιαίου πόρου (Kaugars και συν. 1992, Koury και συν. 1993, Regezi και Sciubba, 1993, Neville και συν. 1995, Αγγελόπουλος και συν. 2000, Τόσιος και συν. 2001).

Κατά την ενηλικίωση οι προσβεβλημένες περιοχές οστεοποιούνται με «μπαλώματα σκλήρωσης» (Dunlap και συν. 1989, Caballero και συν. 1992, Caballero και Vinals, 1998, Kozakiewicz και συν. 2001, Lannon και Earley, 2001).

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η ιστολογική εικόνα του χερουβισμού χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολυπυρήνων γιγαντοκυττάρων σε υπόστρωμα χαλαρού ινώδους συνδετικού ιστού, στο οποίο υπάρχουν ωσειδούς-ατρακτοειδούς σχήματος ινοκύτταρα και ινοβλάστες. Παρατηρούνται, επίσης, πολλά τριχοειδή αγγεία με διογκωμένα ενδοθηλιακά κύτταρα και περιαγγειακές εναποθέσεις ηωσινόφιλου υλικού με τη μορφή «περιβλήματος», οι οποίες είναι διαγνωστικές για τη νόσο (Koury και συν. 1993, Kozakiewicz και συν. 2001, Lannon και Earley, 2001) (Εικ. 5).

Τα πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα είναι οστεοκλάστες (Southgate και συν. 1998), όπως αποδεικνύεται από το ότι συνθέτουν ανθεκτική στο τρυγικό άλας όξινη φωσφατάση (tetrates resistant acid phosphatase), εκφράζουν τον υποδοχέα βιτρονεκτίνης (vitronectin receptor) και απορροφούν οστό (Bell και συν. 1997). Εκφράζουν, επίσης, τα αντιγόνα PGM-1 (Glucose phosphomutase-1), KP-1 (CD68), και οστεοποντίνη (Imai και συν. 2003). Ορισμένοι συγγραφείς διακρίνουν 3 ιστολογικά στάδια κατά την εξέλιξη της νόσου. Η οστεολυτική φάση του Iου σταδίου χαρακτηρίζεται από αγγειοβριθείς όζους με πολυάριθμα γιγαντοκύτταρα. Η αλκαλική φωσφατάση και η ATPάση είναι ενεργές μόνο στα τοιχώματα των αγγείων, ενώ αιμοσιδηρίνη και αιμορραγικά στοιχεία περιβάλλουν τα αγγεία. Το 2^ο στάδιο περιλαμβάνει αγγειοβριθείς όζους μέσα στους οποίους υπάρχουν πολυάριθμοι, ενεργοί ινοβλάστες, ενώ στην περιφέρεια παρατηρείται οστεολυτική δράση. Το τελευταίο στάδιο της «οστικής αποκατάστασης»

(bony restoration) χαρακτηρίζεται από οστεογένεση και αύξηση των επιπέδων ΑΤΡάσης και αλκαλικής φωσφατάσης (McKusik, 1992).

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση του χερουβισμού βασίζεται κυρίως στο οικογενειακό ιστορικό, την κλινική εικόνα και τα ακτινογραφικά ευρήματα, ενώ ιστολογική τεκμηρίωση απαιτείται σε αμφίβολες περιπτώσεις (Kaugars και συν. 1992, Regezi και Sciubba, 1993, Τόσιος και συν. 2001).

Η διαφορική διάγνωση των αμφοτερόπλευρων διογκώσεων της γνάθου με πολύχωρες οστεολυτικές βλάβες σε παιδιά, περιλαμβάνει την ινώδη δυσπλασία, η οποία εκδηλώνεται ετερόπλευρα ή σπανιότερα αμφοτερόπλευρα, ως μικρή και σκληρή διόγκωση του οστού που έχει προσβληθεί και αύξηση του μεγέθους της. Προσβάλλει άτομα νεαρής ηλικίας, όμως επειδή η νόσος διαρκεί πολλά χρόνια είναι δυνατόν να παρατηρηθεί και σε ενήλικες ή ηλικιωμένους, κάτι που δεν παρατηρείται στο χερουβισμό. Ιστολογικά διαφέρει από το χερουβισμό διότι χαρακτηρίζεται από κεντρική αντικατάσταση του φυσιολογικού οστού με ινώδη συνδετικό ιστό και στη συνέχεια εναπόθεση οστού μέσα στο συνδετικό ιστό (Αγγελόπουλος και συν. 2000). Η οικογενής κρανιοπροσωπική ινώδης δυσπλασία, είναι μια άλλη σπάνια νόσος, η οποία μεταδίδεται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο κληρονομικότητας και εκδηλώνεται κατά τη δεύτερη δεκαετία με ετερόπλευρες βλάβες που απεικονίζονται ακτινογραφικά ως εικόνα "γυαλιού αμμοβολής" (ground glass), ενώ σταθεροποιούνται με την ολοκλήρωση της σκελετικής ανάπτυξης. Η διαφορική διάγνωση του χερουβισμού από την οικογενή κρανιοπροσωπική ινώδη δυσπλασία μπορεί να είναι ιδιαίτερα δύσκολη σε ορισμένες περιπτώσεις, οπότε και η τελική διάγνωση στηρίζεται στην ιστολογική εξέταση των βλαβών (Pierce και συν. 1996, Τόσιος και συν. 2001). Η οστεομυελίτιδα του Garré είναι μια άλλη νόσος με διαγνωστικό ενδιαφέρον που χαρακτηρίζεται από ετερόπλευρη συνήθως και σπάνια αμφοτερόπλευρη, υποπεριοστική εναπόθεση οστού ως αντίδραση σε κάποιο ήπιο, χρόνιο ερέθισμα, συνήθως οδοντογενούς προέλευσης. Προσβάλλει συνήθως νεαρά άτομα ή παιδιά και εντοπίζεται συχνότερα στην κάτω γνάθο και εμφανίζεται με τη μορφή ανώδυνης σκληρής διόγκωσης διάρκειας μερικών

εβδομάδων προκαλώντας ασυμμετρία του προσώπου. Ακτινογραφικά εμφανίζεται είτε ως πάχυνση του οστού αντίστοιχα προς το ερέθισμα, είτε κατά στρώματα δίκην «φύλλων κρεμμυδιού», ενώ ιστολογικά παρατηρείται νεόπλαστος αντιδραστικός ιστός υπό μορφή δοκίδων με παράλληλη διάταξη (Αγγελόπουλος και συν. 2000). Ο υπερπαραθυρεοειδισμός εμφανίζεται συνήθως σε ενήλικες με εκδηλώσεις από τους νεφρούς, το πεπτικό και το νευρικό σύστημα. Στα οστά αναπτύσσονται πολλαπλά γιγαντοκυτταρικά κοκκιώματα, με ιστολογική εικόνα παρόμοια με αυτή του χερουβισμού, ενώ ανιχνεύονται αυξημένα ή φυσιολογικά επίπεδα παραθορμόνης, σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα ασβεστίου (Regezi και Sciubba, 1993). Το γιγαντοκυτταρικό κοκκίωμα είναι μια ανώδυνη συνήθως εξεργασία και η ύπαρξή του γίνεται αντιληπτή από την ετερόπλευρη διόγκωση που προκαλεί ή ανακαλύπτεται τυχαία. Ακτινογραφικά εμφανίζει είτε μονόχωρες διαυγάσεις με σαφή όρια ή συχνότερα πολύχωρες διαυγάσεις με ασαφή όρια, ενώ σε κεντρικά σημεία της βλάβης παρατηρούνται νησίδες άωρου οστού που περιβάλλεται από οστεοειδές. Τα δόντια της περιοχής υφίστανται μετακίνηση ή ακόμα και απορρόφηση των ριζών τους. Η διάγνωση όμως από άλλες γιγαντοκυτταρικές βλάβες που αναπτύσσονται στα οστά των γνάθων, όπως ο χερουβισμός, καθίσταται ιδιαίτερα δύσκολη ή και αδύνατη μόνο με ιστοπαθολογικά κριτήρια (Αγγελόπουλος και συν. 2000). Το γιγαντοκυτταρικό κοκκίωμα διαφέρει από το χερουβισμό στο ότι εντοπίζεται συνήθως ετερόπλευρα και προσβάλλει άτομα ηλικίας 20 ως 40 ετών (Colombo και συν. 2001), ενώ ο χερουβισμός επιδρά σε παιδική ηλικία και είναι αμφοτερόπλευρος (Southgate και συν. 1998, Colombo και συν. 2001). Ο γιγαντοκυτταρικός όγκος θεωρείται νεοπλασματική βλάβη και προσβάλλει κυρίως τα μακρά οστά. Στις γνάθους εντοπίζεται σπάνια και ως ετερόπλευρη μεμονομένη διόγκωση, ενώ υπάρχει συσχετισμός με τη νόσο του Paget. Η συμπεριφορά του, αντίθετα από το χερουβισμό, είναι αυτή ενός κακοήθους νεοπλασματος και εμφανίζει ταχεία ανάπτυξη με πόνο στην περιοχή. Η ακτινογραφική εικόνα παρουσιάζει μονόχωρη ή πολύχωρη διάυγαση με έκπτυξη συνήθως της φλοιώδους μοίρας του οστού και σαφήνεια των ορίων των διαυγάσεων ανάλογη με την επιθετικότητα του όγκου. Σε ιστοπαθολογικό επίπεδο τη διάκρισή του από βλάβες

όπως ο χερουβισμός, επιτρέπει το γεγονός ότι τα γιγαντοκύτταρα του όγκου είναι μεγαλύτερα, με μεγαλύτερο αριθμό πυρήνων, εμφάνιση πλειομορφίας, μεγαλύτερης πυκνότητας και ισοκατανομής στο χώρο (Αγγελόπουλος και συν. 2000). Διαγνωστικό ενδιαφέρον παρουσιάζουν και οι ανευρυσματικές κύστεις, οι οποίες εμφανίζονται σπάνια στα οστά των γνάθων. Η πιθανότητα εκδήλωσης είναι μεγαλύτερη στην κάτω γνάθο, με εκδήλωση σκληρής διόγκωσης, μετατοπίσεις δοντιών που όμως παραμένουν ζωντανά και άλλοτε πρόκληση πόνου. Ακτινογραφικά, η ανευρυσματική κύστη εμφανίζεται σαν μονόχωρη διαύγαση με ασαφή όρια, ενώ σπάνια εμφανίζεται και σαν πολύχωρη διαύγαση με απορρόφηση των ριζών των γειτονικών δοντιών. Η διάγνωση της από το χερουβισμό γίνεται από την ιστοπαθολογική εικόνα, η οποία αποτελείται από διευρυσμένα τριχοειδικά αγγεία και χαρακτηριστικές «λίμνες αίματος» (Αγγελόπουλος και συν. 2000). Το οστεοπλαστικό ίνωμα είναι μία άλλη νόσος από την οποία προσβάλλονται άτομα κάθε ηλικίας, αλλά κυρίως νεαροί ενήλικες. Αρχικά ο όγκος εμφανίζεται ετερόπλευρα ως διαύγαση, όμως με την πάροδο του χρόνου παρατηρούνται σκιερές περιοχές εξαιτίας σχηματισμού οστεοδοκίδων ή άλλων ενασβεστιωμένων περιοχών, ενώ ιστολογικά η εικόνα του διαφέρει από αυτήν του χερουβισμού (Αγγελόπουλος και συν. 2000).

Άλλες νοσολογικές καταστάσεις που πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν και μιμούνται την κλινική εικόνα του χερουβισμού είναι οι παρωτίτιδες, στις οποίες η διάγνωση βασίζεται στο ιστορικό και τις κλινικές εκδηλώσεις. Συνήθως παρατηρείται πυρετός και πόνος και η διόγκωση μπορεί να είναι ετερόπλευρη ή αμφίπλευρη, βακτηριακής, ιογενούς ή διαιτητικής αιτιολογίας χωρίς προσβολή των οστών των γνάθων.

Διόγκωση των παρωτίδων μπορεί να παρατηρηθεί και σε περιπτώσεις HIV λοίμωξης καθώς και σε περιπτώσεις συνδρόμου Sjögren, που όμως είναι σπάνιο στα παιδιά (Αδαμόπουλος και συν. 1989, Carroll και Wolf, 1998, Αγγελόπουλος και συν. 2000).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τα θεραπευτικά πρωτόκολλα για το χερουβισμό δεν είναι σαφή. Η αυτόματη υποστροφή της νόσου είναι πιθανή, αλλά η συχνότητα της είναι

άγνωστη διότι τα περισσότερα περιστατικά έχουν αντιμετωπιστεί χειρουργικά πριν από την εφηβεία (Riefkohl και συν. 1985). Οι Southgate και συν. (1998), ισχυρίζονται ότι η νόσος υποστρέφει επειδή η γενετική ανωμαλία που προκαλεί αύξηση των οστεοκλαστών στο χερουβισμό, αντιρροπείται από τις ορμόνες του φύλου κατά την εφηβεία.

Σύμφωνα με τους Hammer και Ketcham (1969), διακρίνονται 4 τρόποι αντιμετώπισης: (α) αναμονή για αυτόματη υποστροφή, (β) εξαγωγές δοντιών στις περιοχές ινώδους εξαλλαγής, (γ) οστεοπλαστική των γνάθων, (δ) απόξεση των αλλοιώσεων. Τελευταία περιγράφεται η χρήση καλοσιτονίνης στη θεραπεία του χερουβισμού (Wada και συν. 1996, Hart και συν. 2000, Imai και συν. 2003). Οι Davis και συν. (1983), προτείνουν απόξεση του προσβεβλημένου ιστού με διατήρηση των δοντιών όσο το δυνατόν περισσότερο και μεταμόσχευση οστού μόνο όταν υπάρχει κίνδυνος κατάγματος. Σε μερικούς ασθενείς είναι δυνατόν να αφαιρεθεί ο παθολογικός ιστός με τρόπο όμοιο με τη λιποαναρρόφηση (Dubin και Jackson, 1990), ενώ οι Riefkohl και συν. (1985), αναφέρουν πολλές υποτροπές μετά από συντηρητική απόξεση σε εφήβους ασθενείς και προτείνουν πλήρη ενδοστική απόξεση των παθολογικών ιστών σε νεαρή ηλικία. Οι Zachariades και συν. (1985), απομάκρυναν πλήρως τις αλλοιώσεις και γέμισαν τους χώρους των αλλοιώσεων με λυοφιλημένο οστό, με καλά αποτελέσματα στην κάτω, αλλά όχι και στην άνω γνάθο.

Η ακτινοθεραπεία δεν συνιστάται λόγω των επιπτώσεων όπως η οστεοακτινονέκρωση, καθυστέρηση στην ανάπτυξη του σκελετού και αποτυχία περαιτέρω χειρουργικών παρεμβάσεων (McClellan και συν. 1962, Peters, 1979, Riefkohl και συν. 1985), ενώ το ερώτημα για το ποια είναι η κατάλληλη ηλικία για επέμβαση παραμένει αναπάντητο.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα τελευταία χρόνια η έρευνα έχει στραφεί στη διαλεύκανση της αιτιοπαθογένειας του χερουβισμού και κυρίως στο γενετικό του υπόστρωμα, με προεκτάσεις στην έγκαιρη διάγνωση με τη βοήθεια εργαστηριακών και ιστολογικών εξετάσεων. Ο ρόλος της πρωτεΐνης SH3BP2 και της μετάλλαξης του γονιδίου που την κωδικοποιεί καθίσταται καθοριστικός για την έγκαιρη διαπίστωση του προβλήματος και την τεκμηρίωση της πιθανότητας

της παρουσίας της νόσου σε άτομα του ίδιου οικογενειακού περιβάλλοντος. Ο κλινικός ιατρός (παιδίατρος) και ιδιαίτερα ο παιδοδοντίατρος, κατά την επαφή του με το παιδί στην ηλικία των τριών ή τεσσάρων ετών, θα πρέπει να είναι σε θέση να διακρίνει την πιθανότητα παρουσίας της νόσου μέσα από το οικογενειακό ιστορικό, σε συνδυασμό με τη γνώση των παθήσεων που μπορεί να δίνουν παρόμοια κλινική εικόνα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον πρέπει να εστιαστεί στην μορφολογία του προσώπου (υπερτελορισμός, απώθηση των οφθαλμικών βολβών προς τα πάνω), στην παρουσία των ακτινολογικών ευρημάτων εάν αυτά περιλαμβάνουν πολύχωρες και συμμετρικές κυστικές εξεργασίες των γνάθων, στα έγκλειστα και έκτοπα δόντια, στη διόγκωση λεμφαδένων της τραχηλοπροσωπικής χώρας με σκληρία και ευκινησία, στην καθυστέρηση της ανατολή των δοντιών και στα συγκλεισιακά προβλήματα που ενδεχομένως τα συνοδεύουν. Εάν ο δείκτης υποψίας είναι υψηλός, συνιστάται η παρακολούθηση του παιδιού σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Η διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων σε περιπτώσεις με ύποπτα κλινικά και ακτινογραφικά δεδομένα θα πρέπει να περιλαμβάνει αιματολογική αξιολόγηση των επιπέδων παραθυροειδούς ορμόνης και σβεστίου και βιοψία των αλλοιώσεων. Η εφαρμογή της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης για την ανίχνευση της έκφρασης της SH3BP2 σε κυτταροκαλλιέργειες, η διασταυρούμενη απλοτυπική ανάλυση, καθώς και η ανίχνευση και η αναγνώριση σημειακής μετάλλαξης στην SH3BP2 δεν έχουν ακόμη βρει εφαρμογή στην κλινική πράξη (Kozakiewicz και συν. 2001).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αντιμετώπιση μέχρι σήμερα είναι κατά κανόνα χειρουργική, με διάφορες επεμβάσεις, οι οποίες αποβλέπουν στην απομάκρυνση των παθολογικών ιστών και στην αντικατάστασή τους από φυσιολογικό ή μοσχευματικό. Η αυτόματη υποχώρηση της νόσου έχει λίγο μελετηθεί, αφού οι πλείστες των περιπτώσεων αντιμετωπίζονται χειρουργικά σε μικρή ηλικία, ενώ τα τελευταία χρόνια γίνονται έρευνες σχετικά με την επίδραση των ορμονών του φύλου (κατά την εφηβεία) στην υποχώρηση της νόσου, καθώς και για ορμονική αντιμετώπιση της με καλοπιονίνη (Bell και συν. 1997). Έτσι το θέμα σχετικά με την αντιμετώπιση παραμένει

ακόμα συγκεχυμένο, ενώ περισσότερη έρευνα απαιτείται τόσο σε ότι αφορά στα θεραπευτικά πρωτόκολλα, αλλά και στον καθορισμό της κατάλληλης ηλικίας εφαρμογής τους.

An update on the pathogenesis of Cherubism

E. Katenof, A. Tsitsiriki, K. Tosios, A. Sklavounou

Hellenic Arch Oral Maxillofac Surg (2008) 3, 179-188

Summary: Cherubism is a rather rare genetic disorder with special interest not only for the general Dental practitioner, but also for the specialist. In the past few years, medical science has focused into the genetic background of disorders and has been lead into a deeper knowledge of the procedures that characterize them, in order to treat and guide the patient more efficiently.

The purpose of this study is to review the current aspects on the pathogenesis of cherubism, the gene that is responsible for the disorder, the diagnostic options and the treatment modalities. So far, there have been many theories about the aetiology of cherubism, but nowadays it is well known that the disorder is attributed to point mutations that cause amino-acid substitutions in the SH3-binding protein SH3BP2 on chromosome 4p16.3. There is also a biochemical approach on the implications of the mutation, through the mechanisms and interactions controlled by the SH3BP2 protein. Furthermore, the clinical, radiographic and histological characteristics and stages of the disease are presented, as well as the differential diagnosis.

Finally, there is a discussion and a presentation of useful conclusions for the clinician, concerning early diagnosis and the possible options for the treatment of the disorder.

Key words: Cherubism, SH3BP2 protein, pathogenesis

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Αγγελόπουλος ΑΠ, Παπανικολάου Σ, Αγγελοπούλου Ε. Σύγχρονη Στοματική και Γναθοπροσωπική Παθολογία, 3η Έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσα, Αθήνα 2000
- Αδαμόπουλος Γ, Παπαφράγκου Κ, Φερεκίδης Ε, Τζαγκαρουλάκης Α, Κανδηλώρος Δ, Μανωλόπουλος Λ. Μαθήματα Ωτορινολαρυγγολογίας, Ιατρικές Εκδόσεις Ζήτα, Αθήνα 1989
- Armstrong SA, Staunton JE, Silverman LB, Pieters R, den Boer ML, Minden MD, Sallan SE, Lander S, Golub TR, Korsmeyer SJ: MLL translocations specify a distinct gene expression profile that distinguishes a unique leukemia. *Nature Genetics* 30, 41-47, 2002
- Bell SM, Shaw M, Jou YS, Myers RM, Knowles MA: Identification and characterization of the human homologue of SH3BP2, an SH3 binding domain protein within a common region of deletion at 4p16.3 involved in bladder cancer. *Genom* 44:163-170, 1997
- Betts NJ, Stewart JCB, Fonseca RJ, Scott RF: Multiple central giant cell lesions with a Noonan-like phenotype. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 76: 601-607, 1993
- Bianchi SD, Boccardi A, Mela F, Romaqoli R: The computed tomographic appearances of cherubism. *Skeletal Radiol* 16: 6-10, 1987
- Caballero R, Kaugars GE, Niamtu J 3rd, Svirsky JA: Cherubism: diagnosis, treatment and comparisons with central giant cell granulomas and giant cell tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 73(3): 369-74, 1992
- Caballero R, Vinals H: Cherubism: a study in three generations. *Med Oral* 39(3): 163-71, 1998
- Carroll RW, Wolf TG: Σιαλογόνοι αδένες. In: Ballenger Jacob John, Snow B. James Jr: Ωτορινολαρυγγολογία: Χειρουργική κεφαλής και τραχήλου. 15η έκδοση, Εκδόσεις Πασχαλίδης, 1998, pp 544-558
- Carroll WL, Bhojwani D, Min DJ, Raetz E, Relling M, Davies S, Downing JR, Willman CL, Reed JC: Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematology* 102-31, 2003
- Cohen MM Jr, Howell RE: Etiology of fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg* 28:366-371, 1999
- Colombo F, Cursiefen C, Neukam FW, Holbach LM: Orbital involvement in cherubism. *Ophthalmology* 108(10):1884-1888, 2001
- David PC, Rice: Craniofacial anomalies: from development to molecular pathogenesis. *Curr Mol Med* 5:699-722, 2005
- Davis GB, Sinn DP, Watson SW: Cherubism, Case 43. *J Oral Maxillofac Surg* 41: 119-120, 1983
- Dubin B, Jackson IT: The use of liposuction to contour cherubism. *Plast Reconstr Surg* 86: 996-998, 1990
- Dunlap C, Neville B, Vickers RA, O'Neil D, Barker B: The Noonan Syndrome/ cherubism association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 67(6): 698-5, 1989
- GENEATLAS: GENE Database, At: www.dsi.univ-paris5.fr/genatlas
- Grunebaum M, Tiqua P: Non-familial cherubism: Report of a case. *J Oral Surg* 31: 632-635, 1973
- Hamner JE 3rd, Ketcham AS: Cherubism: an analysis of treatment. *Cancer* 23: 1133-1143, 1969
- Hart W, Schweitzer DH, Slootweg PJ, Grootenhuis LS: Een man met cherubisme. *Ned Tijdschr Geneesk* 144: 34-38, 2000
- Hitomi G, Nishide N, Mitsui K: Cherubism: diagnostic imaging and review of the literature in Japan. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 81:623-628, 1996
- Imai Y, Kanno K, Moriya T, Kayano S, Seino H, Matsubara Y, Yamada A: A Missense Mutation in the SH3BP2 Gene on Chromosome 4p16.3 found in a case of nonfamilial cherubism. *Cleft palate craniofac J* 6: 632-638, 2003
- Kaugars GE, Niamtu III J, Svirsky JA: Cherubism: diagnosis, treatment, and comparison with central giant cell granulomas and giant cell tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 73:369-74, 1992
- Khosla VM, Korobkin M: Cherubism. *Am J Dis Child* 120: 458-461, 1970.
- Koury ME, Stella JP, Epker BN: Vascular transformation in cherubism. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 76(1): 20-27, 1993
- Kozakiewicz M, Perczynska. Perczynska W, Kobos J: Cherubism clinical picture and treatment. *Oral Dis* 7:123-130, 2001
- Lannon DA, Earley MJ: Cherubism and its charlatans. *Br J Plast Surg* 54(8): 708, 2001.
- Li J, Liu H, Downing JR, Yeoh AE, Wong L: Simple rules underlying gene expression profiles of more than six subtypes of acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients. *Bioinformatics* 19(1),71-78, 2003
- Mangion J, Rachman N, Edkins S, Barfoot R, Nguyen T, Sigurdsson A, Townend JV, Fitzpatrick DR, Flanagan AM, Stratton MR: The gene for cherubism maps to chromosome 4p16. *Am. J. Hum. Genet* 65:151-157, 1999
- McCledon JL, Anderson BE, Comelius EA: Cherubism-Hereditary fibrous dysplasia of the jaws. II. Pathologic considerations. *Oral Surg* 15: 17-25, 1962
- McKusik VA: Mendelian Inheritance in Man. In: Catalogues of autosomal dominant, autosomal recessive and X-linked phenotypes. The Johns Hopkins University Press: Baltimore and London, 1992, pp. 216
- Neville B, Damn BB, Allen CM, Bouquot JE, In: Oral and Maxillofacial Pathology. W.B. Saunders: Philadelphia 1995, pp. 247-253
- Neville B, Damn BB, Allen CM, Bouquot JE, In: Oral and Maxillofacial Pathology. W.B. Saunders: Philadelphia 2002, pp. 551
- Peters WJN: Cherubism: a study of twenty cases from one family. *Oral Surg* 47: 307-311, 1979
- Pierce AM, Sampson WJ, Wilson DF, Gross AN: Fifteen year follow up of a family with inherited craniofacial fibrous dysplasia. *J Oral Maxillofac Surg* 54:780-788, 1996

- Regezi JA, Sciubba J, In: Oral Pathology. Clinical-Pathologic Correlations, 2nd edition, WB Saunders: Philadelphia 1993, pp 340-341, 461-464, 469-471
- Ren, R, Mayer BJ, Cicchetti P, Baltimore D: Identification of a ten amino acid praline-rich SH3 binding site. *Science* 259:1157-1161, 1993
- Riefkohl R, Georgiade GS, Georgiade NG: Cherubism. *Ann Plast Surg* 14: 85-90, 1985
- Ross ME, Zhou X, Song G, Shurtleff SA, Girtman K, Williams WK, Liu HC, Mahfouz R, Raimondi SC, Lenny N, Patel A, Downing JR: Classification of pediatric acute lymphoblastic leukaemia by gene expression profiling. *Blood* 102(8), 2951- 2959, 2003
- Siu DS: Rapid Generation of de novo Biological Pathways from Large-Scale Gene Expression Data Using the Ingenuity Pathways Analysis Application. American Association of Cancer Research Annual Meeting 2004. (<http://www.ingenuity.com/library/index.html>)
- Southgate J, Sarma U, Townend JV, Barron J, Flanagan AM: Study of the cell biology and biochemistry of cherubism. *J. Clin. Pathol.* 51:831-837, 1998
- Timosca GC, Galesanu RM, Cotutiu C, Grigoras M. Aggressive form of cherubism: Report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 58:336-44, 2000
- Tiziani V, Reichenberger E, Buzzo C, Niazi S, Fukai N, Stiller M, Peters H, Salzano FM, Rapozo do Amaral CM, Olsen BR: The Gene for Cherubism Maps to Chromosome 4p16. *Am. J. Hum. Genet.* 65:158-166, 1999
- Τόσιος Κ, Χριστόπουλος Π, Παπαδάκης Ε, Παπαδόπουλος Μ: Χερουβισμός: Αναφορά τριών περιπτώσεων σε μια οικογένεια. *Παιδοδ* 15(2):59-64, 2001
- Ueki Y, Tiziani V, Santanna C, Fukai N, Maulik C, Garfinkle J, Ninomiya C, doAmaral C, Peters H, Habal M, Rhee-Morris L, Doss JB, Kreiborg S, Olsen BR, Reichenberger E: Mutations in the gene encoding c-Abl-binding protein SH3BP2 cause cherubism. *Nat Genet* 28:125-126, 2001
- Vosse J: Harvard School of Dental Medicine-Forsyth Scientists Find Gene for Cherubism Bone Disorder, 2001
- Wada S, Udagawa N, Nagata N, Martin TJ, Findlay TM: Calcitonin receptor down- regulation relates to calcitonin resistance in mature mouse osteoclast. *Endocrinology* 137: 1042-1048, 1996
- Zachariades N, Papanicolaou S, Xypolyta A, Constantinidis I: Cherubism. *Int J Oral Surg* 14: 138-145, 1985

Διεύθυνση επικοινωνίας:

Κατενών Επαμεινώνδας

Μυκηνών 21-23

17673 Καλλιθέα

Τηλ.: 210-9516446

e-mail:nkatenof@hotmail.com