

Πρόλογος

Εν γίνεται το φαινόμενο των καλοηθών ινωδών και οστικών δυσπλασιών του κρανίου και ειδικότερα ο ρόλος της σηματοδοτικής οδού του Wnt δεν έχει μελετηθεί αρκετά. Είναι ευρέως γνωστό ότι όλες οι παθήσεις (ακόμα και αυτές, που μέχρι πρότινος θεωρούντο μονογονιδιακές) είναι αποτέλεσμα ενός δικτύου, το οποίο περιλαμβάνει τις περίπλοκες αλληλεπιδράσεις του περιβάλλοντος με το γονιδίωμα. Ειδικότερα, τα τελευταία δέκα περίπου έτη έχει προκύψει μια μεγάλη συζήτηση αλλά ταυτοχρόνως και εκτενής έρευνα πάνω στο ρόλο σηματοδοτικών οδών στην ανθρώπινη παθοφυσιολογία. Προς την κατεύθυνση αυτή συνέβαλαν πολλοί παράγοντες μερικοί εκ των οποίων περιλαμβάνουν την τεχνολογική πρόοδο, όπως τις σύγχρονες μεθοδολογίες της γενωμικής και πρωτεομικής. Το μέγεθος των παραγόμενων δεδομένων από τις μεθόδους αυτές οδήγησε στην ανάγκη κατανόησής τους και με αυτό με τη σειρά του οδήγησε στην ανάπτυξη μεθοδολογιών για την κατανόηση της μετάδοσης σήματος στο κυτταρικό επίπεδο.

Ως εκ τούτου, η προκύπτουσα γνώση έφερε στο προσκήνιο το ρόλο διαφόρων μορίων, τα οποία παίζουν ρόλο σε πολλαπλές λειτουργίες, γεγονός το οποίο καθιστά την κατανόησή τους εξαιρετικά δύσκολη.

Ένα από τα πλέον μελετημένα μόρια και ταυτοχρόνως σηματοδοτική οδός είναι το Wnt. Ο ρόλος και οι λειτουργίες του έχουν μεγάλο εύρος στη φυσιολογία του ευκαρυωτικού κυττάρου. Οι λειτουργίες της σηματοδοτικής οδού του Wnt εμπλέκονται στη λειτουργία του εγκεφάλου, στην εμβρυογένεση και στη φυσιολογική ή παθολογική λειτουργία των οστών.

Εισαγωγή

Οι ινώδεις και οστικές βλάβες του κρανιοπροσωπικού συμπλέγματος (Fibro-Osseous Lesions of the Craniofacial Complex) αποτελούν μία ομάδα βλαβών με εντόπιση στις γνάθους, στα οστά του κρανίου και του προσώπου και χαρακτηρίζονται από ανάπτυξη ινώδους ιστού εντός του μυελού των οστών. Η ταξινόμηση και κατ' επέκταση η διάγνωσή τους είναι δύσκολη καθώς ανευρίσκονται κοινά κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά. Ωστόσο, σύμφωνα με την ταξινόμηση του WHO [2], οι βλάβες διακρίνονται στις τρεις ακόλουθες κατηγορίες: 1) Ινώδης δυσπλασία (Fibrous Dysplasia) η οποία περιλαμβάνει τρεις μορφές: τη μονοοστική (*Monostotic Dysplasia*), την πολυοστική (*Polyostotic Dysplasia*), την κρανιοπροσωπική (*Craniofacial Dysplasia*) και το χερουβισμό (*Cherubism*) [3], 2) Οστική δυσπλασία (*Osseous*

Dysplasia) όπου περιλαμβάνονται 4 υποκατηγορίες: η περιακρορριζική (*Periapical Osseous Dysplasia*) και η εντοπισμένη οστεϊνική δυσπλασία (*Focal Osseous Dysplasia*) καθώς και δύο ακόμη μορφές η διάχυτη οστεϊνική δυσπλασία (*Florid Osseous Dysplasia*), και το γιγαντοκυτταρικό ίνωμα (*Giant Cell Fibroma*), 3) Οστεοποιούμενο ίνωμα ή οστεοϊνώδης δυσπλασία μία μορφή νεοπλάσματος με δύο υποκατηγορίες: το νεανικό δοκιδώδες ίνωμα (*Juvenile Trabecular Ossifying Fibroma*) και το νεανικό ψαμμωματώδες ίνωμα (*Juvenile Psammomatoid Ossifying Fibroma*).

Οι αναφορές στη βιβλιογραφία σχετικά με το ρόλο του μονοπατιού *Wnt/β-κατενίνης* στις διάφορες ινώδεις και οστικές βλάβες του κρανιοπροσωπικού συμπλέγματος είναι λίγες. Η ινώδης δυσπλασία, μία εξ'αυτών, είναι μία σκελετική διαταραχή που οφείλεται σε ενεργοποιητική μεταλλαγή της α υποομάδας των G-πρωτεϊνών (γονίδιο *GNAS*) και η οποία χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη ανάπτυξη ινώδους ιστού εντός του μυελού των οστών λόγω αυξημένου πολλαπλασιασμού και ελαττωμένης διαφοροποίησης οστεοβλαστών καθώς και από φτωχή επιμετάλλωση οστού. Πρόσφατα ερευνηθήκε η αλληλεπίδραση του *GNAS* με το σηματοδοτικό μονοπάτι *Wnt/β-κατενίνης* και η πιθανή συμμετοχή του στη πρόκληση της ινώδους δυσπλασίας [4]. Συγκεκριμένα τα αυξημένα επίπεδα *β-κατενίνης* στο προσβεβλημένο από ινώδη δυσπλασία οστίτη ιστό συγκριτικά με το φυσιολογικό οστό (control) έδειξαν αυξημένη ενεργοποίηση του εν λόγω σηματοδοτικού μονοπατιού στα προσβεβλημένα κύτταρα, λόγω της ενεργοποιητικής μετάλλαξης του *GNAS* που παρατηρείται σε αυτά, ενώ αντίθετα η απώλεια του *GNAS* οδήγησε σε μείωση της σηματοδότησης του και σε μειωμένο οστικό σχηματισμό. Σε άλλες μελέτες έχει φανεί ότι η ενεργοποιητική μετάλλαξη του *GNAS* σε οστεοπρογονικά κύτταρα ενισχύει τη σηματοδότηση του μονοπατιού *Wnt/β-κατενίνης* και αναστέλλει την ωρίμανση των οστεοβλαστών. Αυτή η αυξημένη ενεργοποίηση του μονοπατιού *Wnt/β-κατενίνης* σε πρόδρομους οστεοβλάστες, σε αντίθεση με ώριμους οστεοβλάστες, συμβάλλει στο φαινότυπο της ινώδους δυσπλασίας, με αποτέλεσμα η αναστολή του εν λόγω μονοπατιού να αποτελεί μία νέα πιθανή θεραπευτική προσέγγιση της ινώδους δυσπλασίας. Ωστόσο η ενεργοποιημένη *GNAS* αν και έχει σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο στο μονοπάτι *Wnt/β-κατενίνης*, τουλάχιστον στο σκελετό, δεν αποτελεί απαραίτητα στοιχείο σηματοδότησης του, καθώς ασκείται διαφορετική επίδραση στα διάφορα κύτταρα αυξάνοντας ή ελαττώνοντας την ισχύ της σηματοδότησης του μονοπατιού *Wnt/β-κατενίνης*, αναλόγως του είδους της *GNAS* που ενεργοποιείται.

1. Ινώδης δυσπλασία

Η ινώδης δυσπλασία (Fibrous Dysplasia) αποτελεί μία βραδέως εξελισσόμενη αναπτυξιακή πάθηση του οστικού μεταβολισμού που αποτελεί το 2,4% της παθολογίας του [3]. Πρόκειται για ένα συγγενές, μη κληρονομούμενο, αγνώστου αιτιολογίας, σκελετικό νόσημα που αποτελεί αναπτυξιακή ανωμαλία ή καλοήγη νεοπλασματική αλλοίωση του ινώδους ιστού[5]. Η νόσος χαρακτηρίζεται από αντικατάσταση του μυελώδους οστού από ινώδη ιστό που ακτινολογικά απεικονίζεται με την ακτινοδιαγνωστική εικόνα της «θαμβής υάλου». Η νόσος εκδηλώνεται με μικρή και σκληρή ανώδυνη διόγκωση του οστού που έχει προσβληθεί, η οποία βαθμιαία αυξάνεται σε μέγεθος (Εικόνα 1) [6].

Εμφανίζεται κυρίως στο φατνιακό και στα παρακείμενα οστά της άνω ή κάτω γνάθου με συνέπεια την ασυμμετρία προσώπου (Εικόνα 2) [7,8]. Γενικότερα, πρόκειται για μια βραδέως εξελισσόμενη αναπτυξιακή πάθηση του οστικού μεταβολισμού που αποτελεί το 2,4% της παθολογίας του. Η πρόγνωση εξαρτάται από το βαθμό της βλάβης στο οστό [9].

Κλινικά, περιλαμβάνει τέσσερις τύπους και συγκεκριμένα διακρίνεται σε μονοοστική, πολυοστική, κρανιοπροσωπική και χερουβισμό.

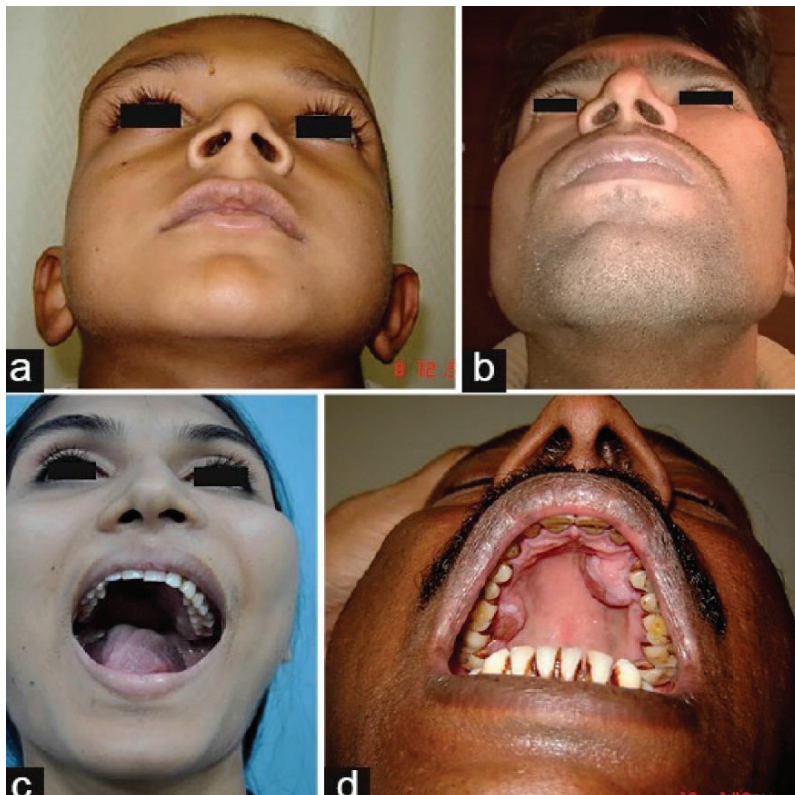


Εικ. 1. Κλινική εικόνα ινώδους δυσπλασίας με σκληρή διόγκωση της άνω και της κάτω γνάθου. (Πηγή: Αγγελόπουλος Α. και συν (2000) [6]).

1.1 Μονοοστική

Η μονοοστική ινώδης δυσπλασία (Monostotic Dysplasia), αποτελεί καλοήγη βλάβη, που χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη συνδετικού ιστού με στροβιλοειδή διάταξη και άωρες οστικές δοκίδες. Πρόκειται για μία σπάνια νόσο (1:1.000.000) με συχνότερη

Εικ. 2. Κοινή εκδήλωση ινώδους δυσπλασίας (Α), στην περικογχική περιοχή (Β), στο ζύγωμα (C) και στην άνω γνάθο και στην υπερώια επιφάνεια της άνω γνάθου (D). (Πηγή: Bhattacharya, S & Mishra, RK (2005) [7]).





Εικ. 3. Μονοοστική Ινώδης δυσπλασία με ασυμμετρία στο πρόσωπο του ασθενούς. (Πηγής: Λάσκαρης (1996) [8]).

εντόπιση στην άνω και στην κάτω γνάθο [10]. Αποτελεί το 70-80% των ασθενών με ινώδη δυσπλασία, είναι συνήθως ετερόπλευρη και παρατηρείται σε άτομα ηλικίας 10-70 ετών. Εντοπίζεται, κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας, στις πλευρές (28%), το μηριαίο (23%), την κνήμη ή τα κρανιοπροσωπικά οστά (10-25%), το βραχιόνιο και τους σπονδύλους. Στο κρανίο, προσβάλλει συχνότερα το μετωπιαίο, το σφηνοειδές, το ηθμοειδές, την άνω και τη κάτω γνάθο. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει ανώδυνη προοδευτική

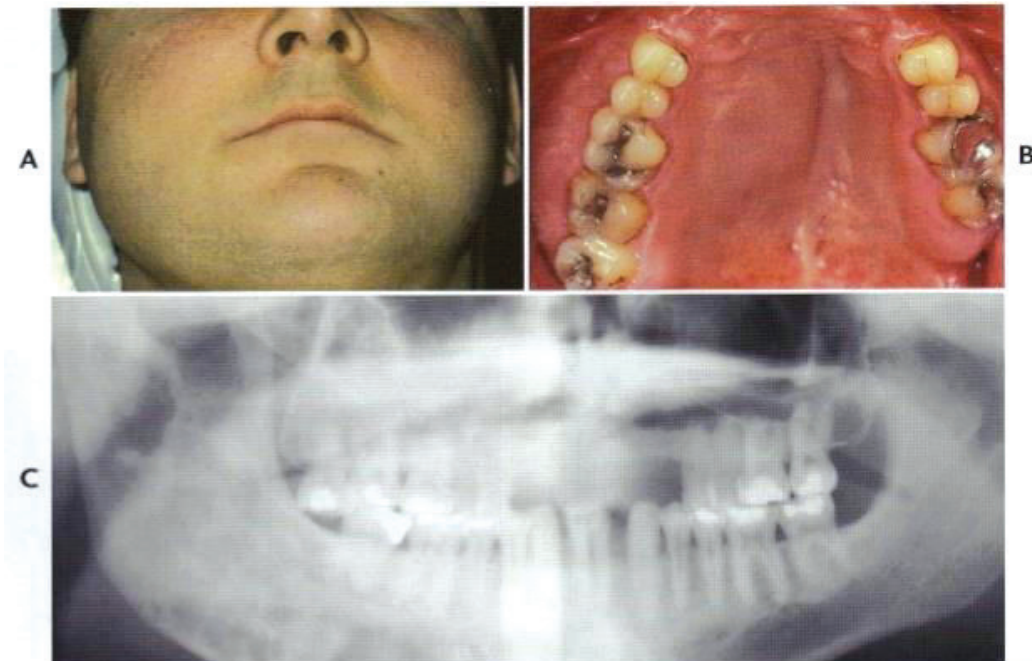
διόγκωση των γνάθων ετερόπλευρα, προκαλώντας ασυμμετρία στο πρόσωπο (Εικόνα 3), ελαστική ή σκληρή σύσταση και φυσιολογικό βλεννογόνο [10].

Η μονοοστική ινώδης δυσπλασία κατά κανόνα δεν μεταπίπτει σε πολυοστικό τύπο, δεν μεγαλώνει σε μέγεθος και αδρανοποιείται στην εφηβική ηλικία [11,12]. Ιστολογικά παρατηρείται κυτταροβριθής συνδετικός ιστός με σχηματισμό οστού, το οποίο παρουσιάζει ανώμαλες γραμμώσεις. Η πρόγνωση για τη μονοοστική μορφή της νόσου είναι συνήθως ευνοϊκή και η θεραπεία απαιτεί χειρουργική επανορθωτική παρέμβαση σε μεγάλες βλάβες με αισθητικό πρόβλημα, ενώ οι μικρές βλάβες δεν απαιτούν θεραπευτική αντιμετώπιση.

1.2 Πολυοστική

Η πολυοστική ινώδης δυσπλασία (Polyostotic Dysplasia) ουσιαστικά προσβάλλει περισσότερο από ένα οστά. Παρατηρείται τυπικά πριν από το 10^ο έτος της ηλικίας και αποτελεί το 20-30% των ασθενών με ινώδη δυσπλασία. Οι εκδηλώσεις της πολυοστικής ινώδους δυσπλασίας δεν επεκτείνονται και γενικά ηρεμούν στην διάρκεια της εφηβείας, αλλά οι υπάρχουσες παραμορφώσεις μπορεί να επιδεινωθούν [11,12]. Η πολυοστική μορφή χαρακτηρίζεται από «café-au-lait» κηλίδες στο δέρμα και ενδοκρινικές διαταραχές. Τα 2/3 των ασθενών παρουσιάζουν συμπτώματα πριν από το 10^ο έτος της ηλικίας. Συχνά, το αρχικό σύμπτωμα είναι πόνος στο προσβληθέν μέλος συνδεδεμένος με χωλότητα, ή/και αυτόματο

Εικ. 4. Σύνδρομο *Jaffe-Lichtenstein*. Διόγκωση της δεξιάς άνω και κάτω γνάθου (Α). Ενδοστοματική φωτογραφία που δείχνει την ετερόπλευρη διόγκωση στην άνω γνάθο (Β). Πανοραμική ακτινογραφία που δείχνει τις αλλοιώσεις στη δεξιά πλευρά και των δύο γνάθων (C). (Πηγής: Χατζηθαθανασίου, Χ και συν. (2004) [13]).





Εικ. 5. Παραμόρφωση προσώπου σε άτομο με το McCune-Albright σύνδρομο. (Πηγή: Δρύλλη Α και συν (2015) [4]).

κάταγμα. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τον υπερπαραθυρεοειδισμό, τη νόσο του Paget και την νευροϊνωμάτωση. Η αντιμετώπιση εξαρτάται από την εντόπιση της βλάβης και τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου.

Η πολυοστική δυσπλασία διακρίνεται στην: α) απλή πολυοστική μορφή γνωστή και ως τύπος *Jaffe-Lichtenstein*, και β) στο σύνδρομο *McCune-Albright*. Το 1926, ο *Jaffe* υποστήριξε ότι οι οστικές βλάβες που τότε αποτελούσαν την γενικευμένη ινώδη οστεΐτιδα, συνέθεταν ένα σύνολο οστικών όγκων. Πιο συγκεκριμένα, στην ινώδη δυσπλασία τύπου *Jaffe-Lichtenstein*, η προσβολή των οστών είναι περιορισμένης έκτασης και το μεγαλύτερο μέρος του σκελετού είναι φυσιολογικό. Συνοδεύεται από μελαγχρωματικές κηλίδες στο δέρμα, χωρίς όμως ενδοκρινοπάθεια. Γενικότερα, αποτελεί μια ήπια ή μη εξελικτική μορφή του συνδρόμου *McCune-Albright* [13] (Εικόνα 4).

Το σύνδρομο *McCune-Albright* πήρε την ονομασία του από τους Albright et al. και McCune et al. το 1937.

από τους οποίους περιεγράφηκε. Συγκεκριμένα, ο *Albright* περιέγραψε πολυοστικές κυστικές βλάβες που συνυπήρχαν με μελαγχρωματικές κηλίδες σε ασθενή με γενικευμένη ινώδη οστεΐτιδα. Παράλληλα, οι *McCune* και *Bruck* χρησιμοποίησαν τον όρο ινώδης οστεοδυστροφία για τις οστικές κυστικές βλάβες, ενώ το 1938 ο *Lichtenstein* έδωσε το όνομα πολυοστική ινώδης δυσπλασία στη νόσο [3].

Το σύνδρομο *McCune-Albright* προσβάλλει περισσότερα από ένα οστά, συχνότερα τα κρανιοπροσωπικά, με αποτέλεσμα την παραμόρφωση του προσώπου σε μεγαλύτερες ηλικίες (Εικόνα 5). Λόγω της μειωμένης οστικής μάζας και της λέπτυνσης του φλοιώδους οστού παρατηρούνται συχνά κατάγματα, ιδίως στην ηλικία 4-10 ετών.

Το σύνδρομο *McCune-Albright* χαρακτηρίζεται επίσης από μελαγχρωματικές κηλίδες στο δέρμα και πιθανόν στο βλεννογόνο του στόματος, αλλά και από ενδοκρινικές διαταραχές όπως πρώιμη ήβη σε θήλεα άτομα [14]. Η υπέρχρωση δέρματος έχει τη μορφή «*café au lait*» κηλίδων και μεγάλων υπέρχρωων περιοχών με ανώμαλα όρια σε σχήμα «*ακτής του Maine*» (Εικόνα 6) [15].

Η νόσος αφορά περίπου στο 3% των περιπτώσεων ινώδους δυσπλασίας [16].

Στους ασθενείς με πολυοστική ινώδη δυσπλασία πρέπει να πραγματοποιείται τακτικός κλινικός, ακτινολογικός και ορμονολογικός έλεγχος για την έγκαιρη διάγνωση πιθανής βλάβης του οπτικού νεύρου, την πρόληψη παθολογικών καταγμάτων, αλλά για τον αποκλεισμό ενδοκρινικών διαταραχών, αντίστοιχα [13].

Η χειρουργική τεχνική αποσυμπίεσης μπορεί να χωριστεί σε δύο υποτύπους: Τη συντηρητική αποσυμπίεση και τη ριζική χειρουργική επέμβαση. Η συντηρητική χειρουργική επέμβαση συνίσταται στη διαμόρφωση των δυσπλαστικών οστών, και συχνά επαναλαμβάνεται με την πάροδο του χρόνου. Επι της ουσίας, έχει ως στόχο την αναβολή της ριζικής χειρουργικής επέμβασης. Η ριζική προσέγγιση συνίσταται στη ριζική απομάκρυνση των δυσπλαστικών

Εικ. 6. *Café-au-lait* κηλίδες σε σχήμα «ακτής του Maine». (Πηγή: Boyce and Collins (2015) [17]).





Εικ. 7. Κλινική εικόνα ασθενούς με διόγκωση στην αριστερή ζυγωματοπαραρειακή περιοχή (Α), Μετεγχειρητική όψη της ασθενούς ένα χρόνο μετά (Β).
(Πηγή: Δρύλλη και συν. (2015) [3]).

οστών και στην ανασυγκρότηση με αυτόλογο οστικό μόσχευμα. Μετεγχειρητικές επιπλοκές συμβαίνουν συνήθως στο 50% των ασθενών και περιλαμβάνουν λοιμώξεις, διόφθαλμη διπλωπία, παράλυση κρανιακών νεύρων, πόνο και επίσταξη. Η προφυλακτική αποσυμπίεση είναι αμφιλεγόμενη, και η απομάκρυνση του δυσπλαστικών οστών αυξάνει τον κίνδυνο χειρουργικών επιπλοκών όπως απώλεια όρασης [18].

1.3 Κρανιοπροσωπική ινώδης δυσπλασία

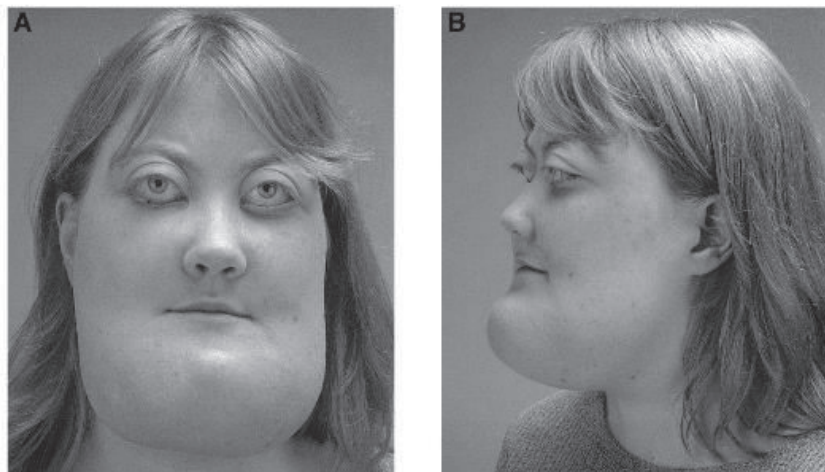
Η κρανιοπροσωπική ινώδης δυσπλασία (Craniofacial Dysplasia) (Εικόνα 7) απαντάται στο 10-25% και στο 50% των ασθενών με μονοοστική και πολυοστική μορφή, αντίστοιχα [9]. Πρόκειται για μία σπάνια νόσο, όπου προσβάλλονται τα οστά των γνάθων και τα οστά του κρανίου. Περιλαμβάνει την άνω γνάθο, το ζυγωματικό οστό, τα ρινικά οστά, τη μαλακή και σκληρά υπερώα, το ηθμοειδές και σφηνοειδές οστό, μεταξύ άλλων. Πιο συγκεκριμένα, εντοπίζεται συχνότερα στο μετωπιαίο, το σφηνοειδές, το ηθμοειδές οστό και στην άνω γνάθο ενώ λιγότερο συχνά στα κροταφικά και το ινιακό οστό [3]. Η διά-

γνωση της κρανιοπροσωπικής ινώδους δυσπλασίας βασίζεται στην παρουσία κεφαλαλγίας, νευραλγίας, αισθητηριακών διαταραχών (όραση, ακοή, ισορροπία, οσμή), λειτουργικών διαταραχών (ρινική απόφραξη και απόφραξη του ρινοδακρυικού πόρου), και λοιμωδών επιπλοκών (ιγμορίτιδα, ωτίτιδα, μαστοειδίτιδα) [19]. Επίσης, κλινικά χαρακτηρίζεται από υπερτελορισμό, ασυμμετρία του κρανίου, εξασθένηση της όρασης, εξόφθαλμο και τύφλωση λόγω προσβολής των κογχικών και περικογχικών ιστών. Συχνά, αναπτύσσονται σοβαρές παραμορφώσεις του προσώπου παρόμοιες με λεόντειο προσωπίο (οστική λεοντίαση, *leontiasis ossea*) λόγω προσβολής των οστών του μετώπου και του προσώπου [20,21].

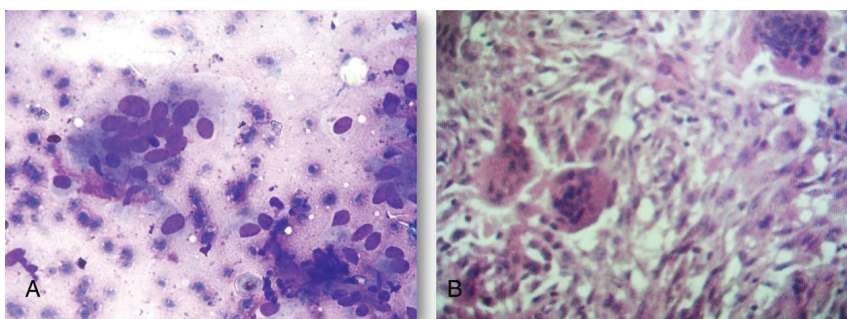
Ακτινογραφικά ανευρίσκονται ασαφείς βλάβες στην κάτω γνάθο, στην οπίσθια περιοχή της άνω γνάθου και στην περιοχή της γενειακής σύμφυσης της κάτω γνάθου (Εικόνα 8) [22]. Ενδείξεις για χειρουργική θεραπεία αποτελούν η σοβαρή παραμόρφωση, που προκαλεί αισθητικό και λειτουργικό πρόβλημα, οι νευρολογικές διαταραχές και η υποψία κακοήθους εξαλλαγής [9].

Εικ. 8. Πανοραμική ακτινογραφία που απεικονίζει ασαφή βλάβες οχήματος «round glass» σε τρεις διαφορετικές περιοχές της άνω και κάτω γνάθου.
(Πηγή: Ulan Erzurumlu et al. (2015) [22]).





Εικ. 9. Χερουβισμός. Πρόσθια-κατώτερη όψη που αποδεικνύει παραμόρφωση του προσώπου και τον ορατό σκληρό χιτώνα κάτω από την ίριδα, λόγω υπερανάπτυξης της άνω γνάθου (Α). Πλευρική όψη με έμφαση στην προεξέχουσα κάτω γνάθο και στην πρόπτωση των ματιών (Β).



Εικ. 10. Χερουβισμός-Ιστολογική Εικόνα που δείχνει μεγάλο αριθμό πολυπύρηνων γιγαντιαίων οστεοκλαστικών κυττάρων (Α). Χρώση Αιματοξυλίνης-Ηωσίνης, μεγέθυνση $\times 40$ (Β). (Πηγή: Misra et al. (2014) [1]).

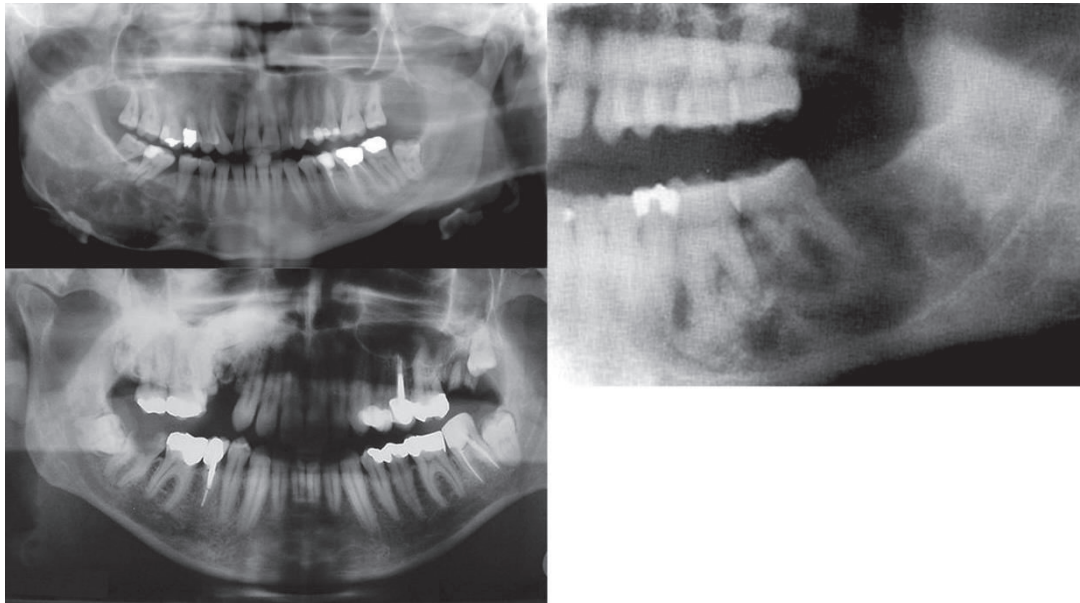
1.4 Χερουβισμός

Ο χερουβισμός (*cherubism*) αποτελεί μία σπάνια καλοήγη ινοστική βλάβη των γνάθων με ποικίλη εκφραστικότητα, με 100% διεισδυτικότητα στους άνδρες και 50-70% στις γυναίκες, το οποίο μεταβιβάζεται με τον αυτοσωμικό επικρατητικό τύπο κληρονομικότητας [23,24]. Ο χερουβισμός χαρακτηρίζεται από αντικατάσταση του οστού της άνω και κάτω γνάθου από αγγειο-ινώδη συνδετικό ιστό. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει αμφοτερόπλευρη ανώδυνη διόγκωση στο σπλαγχνικό κρανίο, ειδικότερα στον κρανιοπροσωπικό τύπο, εφόσον προσβάλλει συμμετρικά τη γνάθο, χαλάρωση του κάτω βλέφαρου και αποκάλυψη του σκληρού χιτώνα του οφθαλμού κάτω από την ίριδα (Εικόνα 9Α, 9Β). Παρατηρείται συχνή προσβολή της κάτω γνάθου και πιο σπάνια της άνω. Η εμφάνιση της νόσου ποικίλει, υποστρέφει στην ήβη, και είναι συχνότερη στα άρρενα άτομα με εξαίρεση την υπεροχή των θήλεων ατόμων σε νόσηση από το σύνδρομο *McGune-Albright* [25,26].

Η βλάβη ανευρίσκεται συχνά στην περιοχή της

παιδιάς, με άθικτο τον υπερκείμενο βλεννογόνο, και οι διαστάσεις της προσεγγίζουν τα 2,5-7,5 εκ., ενώ έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία και βλάβες μεγαλύτερου μεγέθους. Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα από τις οστικές βλάβες του χερουβισμού είναι όμοια με τις υπόλοιπες γιγαντοκυτταρικές βλάβες των γνάθων που έχουν περιγραφεί, από τις οποίες πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί [27]. Συγκεκριμένα, παρατηρείται χαλαρό ινώδες υπόστρωμα με πολυάριθμα πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα και πλούσια αγγειοβρίθεια (Εικόνα 10).

Ακτινογραφικά ανευρίσκονται πολύχωρες διαυγαστικές περιοχές με οστική διάταξη και παρεκτόπιση των οδοντικών σπερμάτων. Οι διαυγασίες ενδέχεται να επεκτείνονται και στην κορωναοειδή απόφυση ή στους σπονδύλους και να προκαλούν λέπτυνση ή διάτρηση του συμπαγούς πετάλου των γνάθων [6] (Εικόνα 11). Η πρόγνωση της νόσου θεωρείται ευνοϊκή, εφόσον μετά την αρχική αύξηση, η διόγκωση παραμένει στάσιμη, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις ελαττώνεται σε μέγεθος. Θεραπεία απο-



Εικ. 12. Ακτινογραφική εικόνα ινώδους δυσπλασίας σε ενδιάμεσο (2^ο) στάδιο.

τελεί η χειρουργική διόρθωση, η οποία εφαρμόζεται μετά την ήβη [10].

1.5 Επιδημιολογία ινώδους δυσπλασίας

Η ακριβής συχνότητα της ινώδους δυσπλασίας δεν είναι γνωστή, δεδομένου ότι οι περισσότερες περιπτώσεις είναι ασυμπτωματικές. Η ινώδης δυσπλασία αποτελεί περίπου το 10% όλων των καλοήθων όγκων των οστών. Το 1% των βιοψιούμενων οστικών αλλοιώσεων οφείλονται στην ινώδη δυσπλασία. Ο μονοοστικός τύπος είναι 7 φορές συχνότερος από τον πολυοστικό. Η ινώδης δυσπλασία είναι συχνότερη στα άρρενα άτομα, με εξαίρεση το σύνδρομο *McCune-Albright*, όπου τα θήλεα άτομα προσβάλλονται συχνότερο. Η νόσος παρατηρείται συχνότερα στην παιδική και εφηβική ηλικία (3-15 ετών) με μέσο όρο εμφάνισης τα 8 έτη. Οι περισσότερες περιπτώσεις παρουσιάζονται μέχρι το 30^ο έτος της ηλικίας, ενώ τα 2/3 των ασθενών με πολυοστική νόσο παρουσιάζουν συμπτωματολογία πριν από το 10^ο έτος της ηλικίας.

1.6 Επιπλοκές ινώδους δυσπλασίας

Η ινώδης δυσπλασία παρουσιάζεται συνήθως με έντονο άλγος συνδεδεμένο με παθολογικό κατάγμα. Τα κατάγματα αυτά γενικά επουλώνονται κανονικά, αλλά νέα μπορεί να παρουσιασθούν στην ίδια περιοχή [12]. Ο κίνδυνος παθολογικού κατάγματος ακολουθεί γεωμετρική πρόοδο όταν προϋπάρχει ανευρυσματική οστική κύστη, η οποία εξασθενεί περισσότερο το προσβληθέν οστό [3].

Ο πολυοστικός τύπος εξαλλάσσεται κακοήθως σε οστεοσάρκωμα, ινοσάρκωμα και το κακόηθες ινώδες ιστοκύττωμα σε <1% των περιπτώσεων. Συχνότερα, το κρανίο και τα οστά του προσώπου υφί-

στανται κακοήθη εξαλλαγή στον μονοοστικό τύπο, ενώ τα μηριαία και τα οστά του προσώπου στον πολυοστικό τύπο [28].

Ακτινολογικά ευρήματα ενδεικτικά κακοήθους εξαλλαγής αποτελούν η ταχεία αύξηση του μεγέθους της αλλοίωσης, η καταστροφή του φλοιού, η μετάπτωση μιας προηγούμενης επιμεταλλομένης οστικής αλλοίωσης σε λυτική και η απεικόνιση μάζας μαλακών μορίων. Κλινικές εκδηλώσεις ενδεικτικές κακοήθους εξαλλαγής είναι ο αυξανόμενος πόνος και η μεγεθυνόμενη μάζα μαλακών μορίων. Αξίζει να σημειωθεί ότι η συχνότητα της κακοήθους εξαλλαγής σε οστεοσάρκωμα, ινοσάρκωμα, κακόηθες ινώδες ιστοσάρκωμα και χονδροσάρκωμα που παρατηρούνται στο πολυοστικό τύπο της νόσου είναι <1% [3].

1.7 Διάγνωση της ινώδους δυσπλασίας

Η έγκαιρη διάγνωση της ινώδους δυσπλασίας είναι αναγκαία και η προσεκτική διαφορική διάγνωση παθήσεων με ανάλογα κλινικά και ακτινογραφικά ευρήματα πολύ σημαντική [9]. Η διάγνωση της νόσου μόνο με ιστολογικά στοιχεία είναι δύσκολη. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει περαιτέρω ινοοστικές βλάβες όπως το οστεοποϊό ίνωμα. Η τελική διάγνωση βασίζεται στην εκτίμηση κλινικών, ακτινογραφικών, ιστολογικών και εργαστηριακών ευρημάτων.

1.8 Ακτινολογικά ευρήματα

Η ακτινογραφική εικόνα ποικίλλει ανάλογα με το στάδιο εξέλιξης της νόσου. Αρχικά εμφανίζεται σαν διάχυτη διαύγαση χωρίς σαφή όρια, γνωστή και ως περίοδος οστεολυσίας. Στα ενδιάμεσα στάδια (Εικόνα 12) παρατηρείται συνδυασμός διαύγασης και σκί-



Εικ. 13. 3D αναπαράσταση της δεξιάς πλευράς της κάτω γνάθου ινώδους δυσπλασίας (ΙΔ) (Α), εγκάρσια τομή και 3D αναπαράσταση του αριστερού ζυγωματικού βλάβης ΙΔ (Β), 3D αναπαράσταση δεξιάς υπερκόγχιας βλάβης ΙΔ (C). (Πηγή: *Bhattacharya & Mishra (2015) [7]*).

ασης και εναπόθεση δοκίδων ανώριμου οστίτη ιστού με εικόνα αμμοβολημένου γυαλιού με ασαφή όρια. Στα τελικά στάδια ανάπτυξης της βλάβης αυξάνεται ο βαθμός ενασβεστίωσης της και εμφανίζεται διάχυτη σκίαση [9]. Η προσβολή της γνάθου παρουσιάζει μικτή ακτινοδιαγαστική και ακτινοσκιερή εικόνα, με παρεκτόπιση των οδόντων και παραμόρφωση των ρινικών κοιλοτήτων.

1.9 Αξονική - μαγνητική τομογραφία

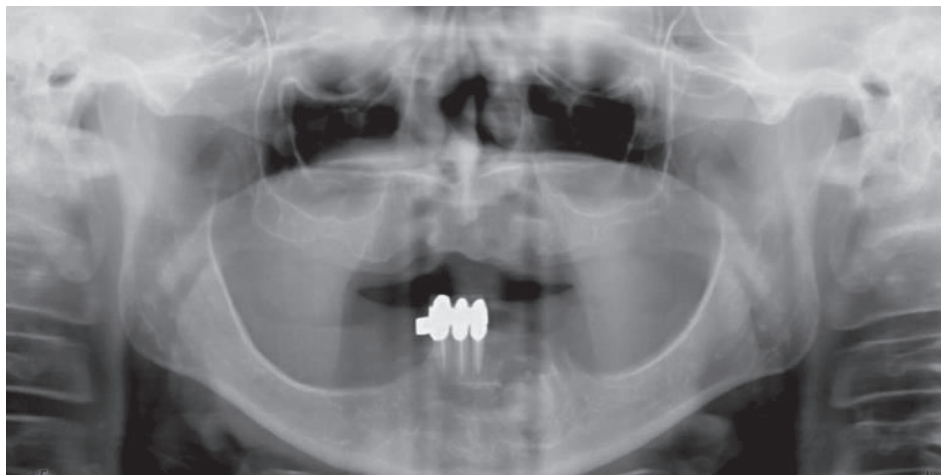
Η αξονική τομογραφία (CT) (Εικόνα 13) και η μαγνητική τομογραφία (MRI) προσδιορίζουν τα συστατικά των μαλακών μορίων και την συνολική έκταση της αλλοίωσης. Η MRI δείχνει ενδιάμεσης έως χαμηλής έντασης σήμα στις ακολουθίες T1 προσανατολισμού, ενδιάμεσο έως υψηλό στις ακολουθίες T2 και ετερογενή ενίσχυση μετά την χορήγηση.

1.10 Ιστολογικά ευρήματα

Στην ινώδη δυσπλασία παρατηρούνται τρία ιστολογικά στάδια. Στο αρχικό στάδιο παρατηρείται ινώδης συνδετικός ιστός χωρίς ή με λίγα στοιχεία



Εικ. 14. Ιστολογική εικόνα ινώδους δυσπλασίας.



Εικ. 15. Μεταγενέστερο στάδιο της βλάβης με ενασβεστίωση στο κέντρο της βλάβης. (Πηγή: Foghi et al., (2014) [30]).

οστεοποίησης. Στο ενδιάμεσο στάδιο, ο συνδετικός ιστός περιέχει οστικές δοκίδες σε ίσες περιπου αναλογίες, ενώ στο τελικό στάδιο παρατηρείται μεγάλη πύκνωση των οστικών δοκίδων (Εικόνα 14). Μακροσκοπικά, η ινώδης δυσπλασία παρουσιάζεται ως σκληρή, συμπαγής λευκή μάζα, η οποία αντικαθιστά την μυελική κοιλότητα. Μικροσκοπικά, χαρακτηρίζεται από ακανόνιστες ατράκτους άναρχου οστού, συνήθως μη επιμεταλλωμένου, διεσπαρμένες μέσα σε ινοκυτταρική θεμέλια ουσία. Μπορεί ακόμα να υπάρχουν εστίες χόνδρου, οι οποίες συχνά οδηγούν στη λανθασμένη διάγνωση του χονδροσαρκώματος. Οι περισσότεροι ακτινοδιαγνωστικές αλλοιώσεις συνίστανται κυρίως από ινώδη στοιχεία, ενώ οι περισσότεροι ακτινοσκιερές περιέχουν μεγαλύτερη αναλογία άναρχου οστού. Μερικές αλλοιώσεις παρουσιάζουν κυστική εικόνα, η οποία αφορά περιοχές νέκρωσης.

1.11 Θεραπεία

Η θεραπεία είναι συντηρητική, με παρακολούθηση των βλαβών, ενώ η χειρουργική επέμβαση (ριζική ή συντηρητική) ενδείκνυται για τη λειτουργική και αισθητική αποκατάσταση μεγάλων βλαβών ανάλογα με τη θέση, την έκταση των βλαβών και την ηλικία του ασθενούς. Συνήθως χειρουργικές επεμβάσεις αναδιαμόρφωσης για την αισθητική και λειτουργική αποκατάσταση του ασθενούς ενδείκνυται μετά την ολοκλήρωση της ανάπτυξης του ασθενούς [9]. Οι περισσότερες μονοοστικές αλλοιώσεις δεν αποτελούν πρόβλημα και δεν χρειάζονται αφαίρεση [29]. Ακόμη και μετά από χειρουργική απόξεση του παθολογικού ιστού, η πιθανότητα υποτροπής είναι μεγάλη. Στην απόφαση για την έκταση της χειρουργικής αντιμετώπισης πρέπει να αξιολογούνται τόσο η εντόπιση, το μέγεθος, η βιολογική συμπεριφορά της βλάβης όσο και η ηλικία του πάσχοντος [3].

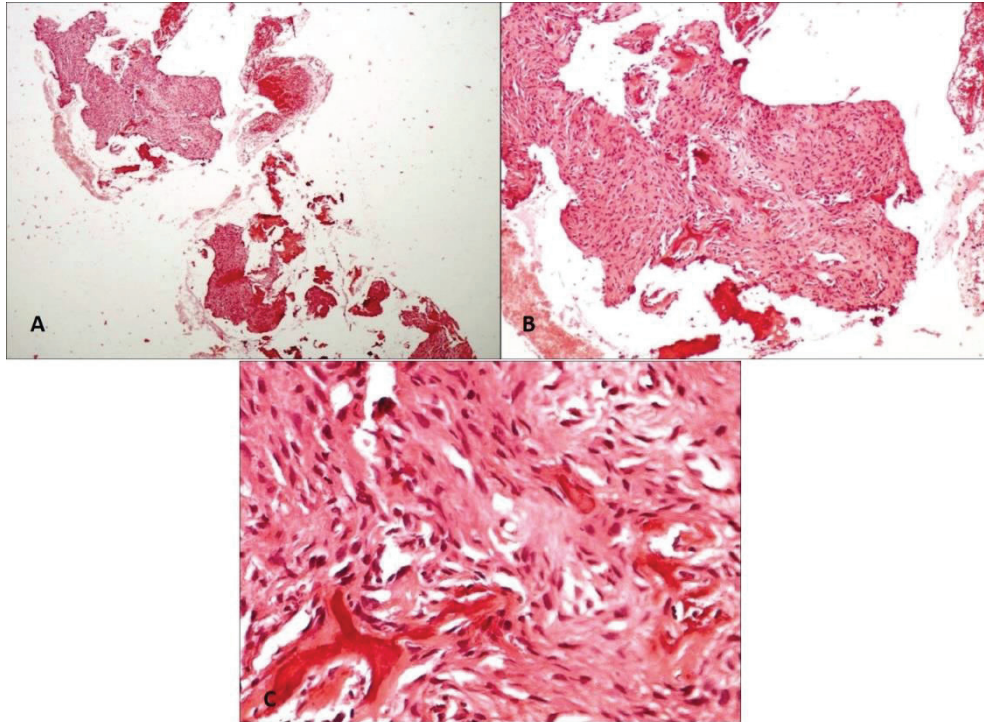
2. Οστεϊνική δυσπλασία

2.1 Περιακρορριζική δυσπλασία της οστεϊνης

Η περιακρορριζική δυσπλασία της οστεϊνης (Periapical Osseous Dysplasia) αποτελεί ενδοοστική ασυμπτωματική βλάβη των γνάθων, που εντοπίζεται στο 90% των περιπτώσεων ακρορριζικά των τομέων της κάτω γνάθου, αλλά μπορεί να εμφανισθεί συγχρόνως και σε άλλες περιοχές των γνάθων στο ίδιο άτομο. Προσβάλλει κυρίως άτομα ηλικίας 30-50 ετών [6]. Είναι βλάβη ασυμπτωματική, μονήρης ή πολλαπλή με κύριο χαρακτηριστικό ότι τα δόντια στα οποία εντοπίζεται έχουν πάντοτε ζωντανό πολφό χωρίς μετατόπιση ή απορρόφηση ρίζας, που συνήθως αποκαλύπτεται μετά από τυχαίο ακτινογραφικό έλεγχο.

Ακτινογραφικά, η νόσος έχει τρία στάδια ανάπτυξης. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι ανεξάρτητα από το στάδιο εξέλιξης, η βλάβη έχει συνήθως σαφώς καθορισμένα και ομαλά ακτινοδιαγνωστικά όρια. Οι πρώιμες βλάβες απεικονίζονται ως καλά περιγεγραμμένες διαυγάσεις στην ακρορριζική περιοχή του δοντιού, όπου αναπτύσσονται ινοβλάστες, κολλαγόνες ίνες και αγγεία. Σε μεταγενέστερα στάδια, οι ινοβλάστες διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες ή/και οστεϊνοβλάστες και παράγουν οστεοειδές. Έτσι σχηματίζονται σποραδικές εστίες ενασβεστίωσης στο κέντρο της βλάβης (Εικόνα 15). Η ουσία που παράγεται μπορεί να είναι οστεϊνή ή οστού ή συνδυασμοί. Ακτινογραφικά, μέσα στη διαύγαση αναπτύσσονται σκιάσεις: ακτινοδιαγνωστική περιοχή που περιέχει ακτινοσκιερά στοιχεία διαφόρου μεγέθους. Στο τελικό στάδιο στην ώριμη βλάβη οι οστεοειδείς σχηματισμοί έχουν αυξηθεί και συνενωθεί σε μία ομοιογενή, συμπαγή ενασβεστωμένη μάζα, ενώ ακτινογραφικά η σκίαση περιβάλλεται από ακτινοδιαγνωστική άλω [6].

Η θεραπευτική προσέγγιση για την περιακρορρι-



Εικ. 16. Θραύσματα κυτταρικών μεσεγχυματικών ιστών με περιοχές αιμορραγίας. Χρώση αιματοξυλίνη-Εοσίνη, μεγένθυση $\times 4$ (A), $\times 10$ (B), $\times 40$ (C). (Πηγή: Bhandari et al. (2012)[32]).

ζική δυσπλασία της οστεΐνης είναι συντηρητική και αποτελείται από περιοδικό κλινικό και ακτινογραφικό έλεγχο. Έχει προταθεί ότι εκτομή της βλάβης επιφυλάσσεται για τις περιπτώσεις με προφανή κατάσταση χρόνιας φλεγμονής, ή για τις περιπτώσεις εκείνες που χαρακτηρίζονται από επαναλαμβανόμενα αποστήματα, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιας σκληρυντικής οστεομυελίτιδας [30]. Τα συμπτώματα συνήθως ξεκινούν με σημεία φλεγμονής. Σε αυτές τις περιπτώσεις, το δόντι μπορεί να θεραπευτεί ενδοοδοντικά. Η εξαγωγή του συνήθως δεν συνιστάται, λόγω της πτωχής επούλωσης από την κακή κυκλοφορία του αίματος στην πληγείσα περιοχή των οστών. Εκτεταμένη χειρουργική εκτομή έχει προταθεί ως θεραπευτική επιλογή, όταν οι βλάβες γίνονται εκτεταμένες και συμπτωματικές [31].

2.2 Εντοπισμένη οστεΐνική δυσπλασία

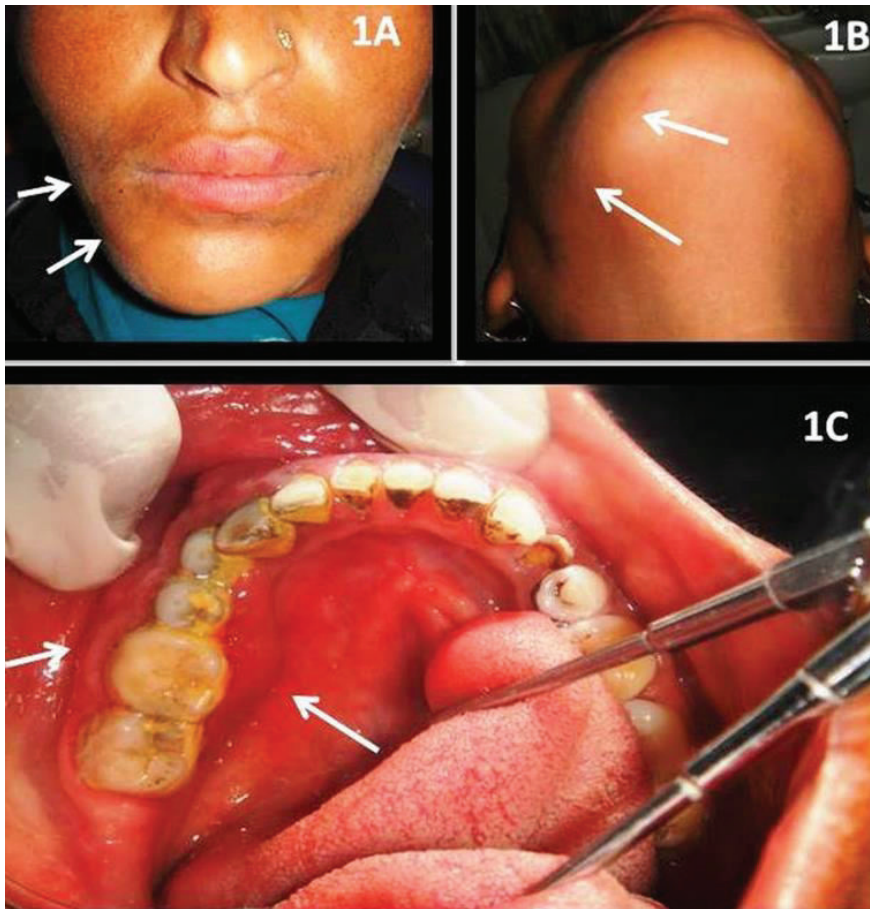
Η εντοπισμένη οστεΐνική δυσπλασία (Focal Osseous Dysplasia) αποτελεί μία καλοήγη, ασυμπτωματική ινο-οστική βλάβη που παρατηρείται στη περιοχή των γομφίων και προγομφίων της κάτω γνάθου. Η αιτιολογία παραμένει άγνωστη, αλλά πιστεύεται ότι είναι αντιδραστική στη φύση, μετά από βλάβη σε προηγούμενες εξαγωγές δοντιών. Περαιτέρω πιθανούς αιτιολογικούς παράγοντες αποτελούν το τραύμα, η τερηδόνα, η περιοδοντική νόσος, η μόλυνση ή οι συστηματικές ασθένειες. Έχουν επίσης αναφερθεί λίγες περιπτώσεις αυτοσωματικής κληρονομικό-

τητας [32]. Η διάγνωση της εντοπισμένης οστεΐνικής δυσπλασίας συνήθως βασίζεται σε κλινικά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά. Ακτινολογικά, η βλάβη έχει τρία στάδια ωρίμανσης. Στο αρχικό στάδιο (οστεολυτικό στάδιο), οι αλλοιώσεις εμφανίζονται ακτινοδιαγαστικές, ενώ σε μεταγενέστερα στάδια (οστεοσκληρωτικό στάδιο), οι αλλοιώσεις έχουν μικτή ακτινοδιαγαστική-ακτινοσκιερή εμφάνιση με ασαφή όρια ή ακτινοσκιερή εμφάνιση [33]. Κατά τη διάρκεια αυτών των σταδίων η βλάβη μπορεί να διαγνωσθεί λανθασμένα [34]. Εντοπισμένες αλλοιώσεις έχουν περιγραφεί ως αποτέλεσμα που προκύπτει από τραυματισμό του οστού [35].

Ιστοπαθολογικά, η εντοπισμένη οστεΐνική δυσπλασία είναι μία ετερογενής βλάβη που αποτελείται από ένα καλόηθες ινώδες στρώμα με ακανόνιστες άωρες και ώριμες δοκίδες οστίτη ιστού και οστεΐνης (Εικόνα 16). Περαιτέρω χειρουργική επέμβαση δεν απαιτείται, αλλά συνιστάται περιοδική παρακολούθηση, λόγω της πιθανότητας να εξελιχθεί σε διάχυτη οστεΐνική δυσπλασία [32,36,37].

2.3 Διάχυτη οστεΐνική δυσπλασία

Η διάχυτη οστεΐνική δυσπλασία (Florid Osseous Dysplasia) περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1976 από τους Melrose, Abrams και Mills [38, 39]. Αποτελεί την πιο δραματική και σπάνια παραλλαγή από τις οστικές βλάβες κατά την οποία το φυσιολογικό σπογγώδες οστό αντικαθίσταται από πυκνό, μη κυτταρικό ιστό [40]. Οι αλλοιώσεις παρατηρούνται συνηθέστερα σε



Εικ. 17. Φωτογραφία προφίλ προσώπου με διάχυτη οστεϊνική δυσπλασία που δείχνει: α) ασαφές οίδημα στη δεξιά κάτω όψη του προσώπου, β) ασυμμετρία της γνάθου που οφείλεται σε οίδημα στο δεξιό κάτω όριο της γνάθου, γ) ενδοστοματική όψη που δείχνει διάχυτη διάγκωση. (Πηγή: Mohan et al. (2013) [40]).

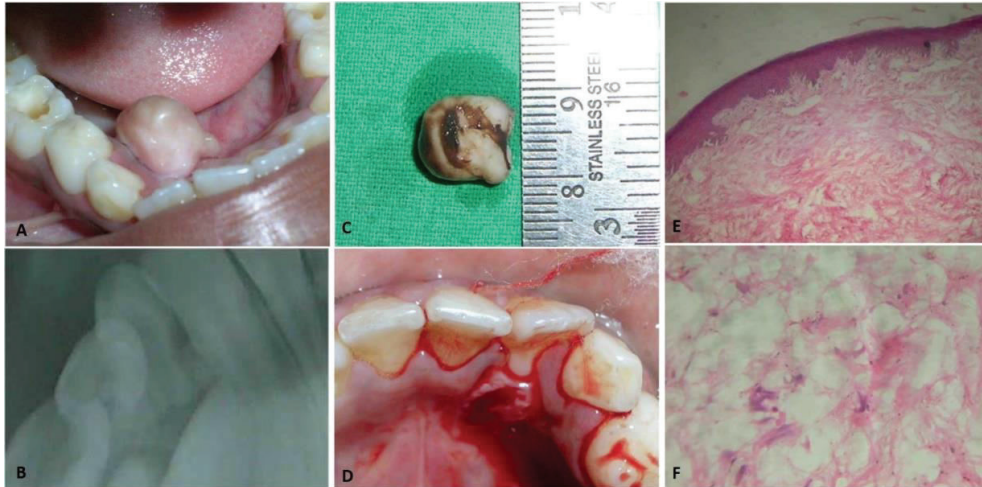
Αφροαμερικανούς μέσης ηλικίας (>45 ετών) αν και ενδέχεται να εμφανίζονται και σε Καυκάσιους και Ασιάτες [41,42]. Η αναλογία των αρσενικών ατόμων προς τα θηλυκά είναι 1:2.6. Η αιτιολογία της νόσου και οι λόγοι για τις διαφορές στον επιπολασμό μεταξύ των φυλών και των φύλων δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί. Προηγούμενες μελέτες υποστηρίζουν ότι η ασθένεια προέρχεται από τον περιοδοντικό σύνδεσμο, με βάση την ιστοπαθολογική ομοιότητα και την εμφάνισή του σε κοντινές περιοχές. Ωστόσο, ορισμένες μελέτες έχουν επίσης υποστηρίξει ότι μπορεί να προκύψουν από την οστεΐνη που έχει εναπομείνει μετά από εξαγωγή [43]. Πρόκειται για μία ασυμπτωματική νόσο, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε πόνο και παραμορφώσεις του προσώπου (Εικόνα 17).

Η θεραπεία της διάχυτης οστεϊνικής δυσπλασίας εξαρτάται από την παρουσία των συμπτωμάτων. Σε μία ασυμπτωματική εκδήλωση, η παρέμβαση δεν είναι απαραίτητη, αν και είναι προτιμότερο οι ασθενείς να υποβάλλονται σε κλινική και ακτινολογική παρακολούθηση [43]. Η θεραπεία κρίνεται απαραίτητη σε περιπτώσεις μόλυνσης του τραύματος. Αξίζει να σημειωθεί εδώ ότι η άσηπτη φύση της βλάβης

συμβάλλει στην ανάπτυξη ευαισθησίας έναντι πιο σοβαρών λοιμώξεων όπως η οστεομυελίτιδα [42,44].

2.4 Γιγαντοκυτταρικό ίνωμα

Το γιγαντοκυτταρικό ίνωμα (Giant Cell Fibroma) είναι ινώδης όγκος που παρουσιάζει ιδιαίτερη κλινική και ιστοπαθολογική εικόνα και αποτελεί το 3-5% των καλοήθων όγκων του συνδετικού ιστού στο στόμα (Εικόνα 18A, 18C). Περιεγράφηκε για πρώτη φορά το 1974 από τους Weathers και Gallihan [45]. Κλινικά, εμφανίζεται ως ανώδυνο, καλά περιγεγραμμένο μισχωτό ογκίδιο, με φυσιολογικό χρώμα και μικρή επιφάνεια που εντοπίζεται συχνότερα στα ούλα, ενώ ακολουθούν η γλώσσα, η παρειά, η υπερώα και άλλες περιοχές του στοματικού βλεννογόνου. Προσβάλλει συνήθως νεαρά άτομα, κυρίως Καυκάσιους, με μικρή υπεροχή στα θήλεα άτομα [46]. Ιστολογικά αποτελείται από ινώδη συνδετικό ιστό που περιέχει αυξημένο αριθμό αιμοφόρων αγγείων. Επίσης, χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη ατρακτοειδών ή αστεροειδούς σχήματος πολυπύρηνων κυττάρων με υπερμικροσκοπικά γνωρίσματα ινοβλαστών, σε ινώδες υπόστρωμα πλούσιο σε δικτυωτές ίνες, αλλά χωρίς μαστοκύτταρα (Εικόνα 18) [6].



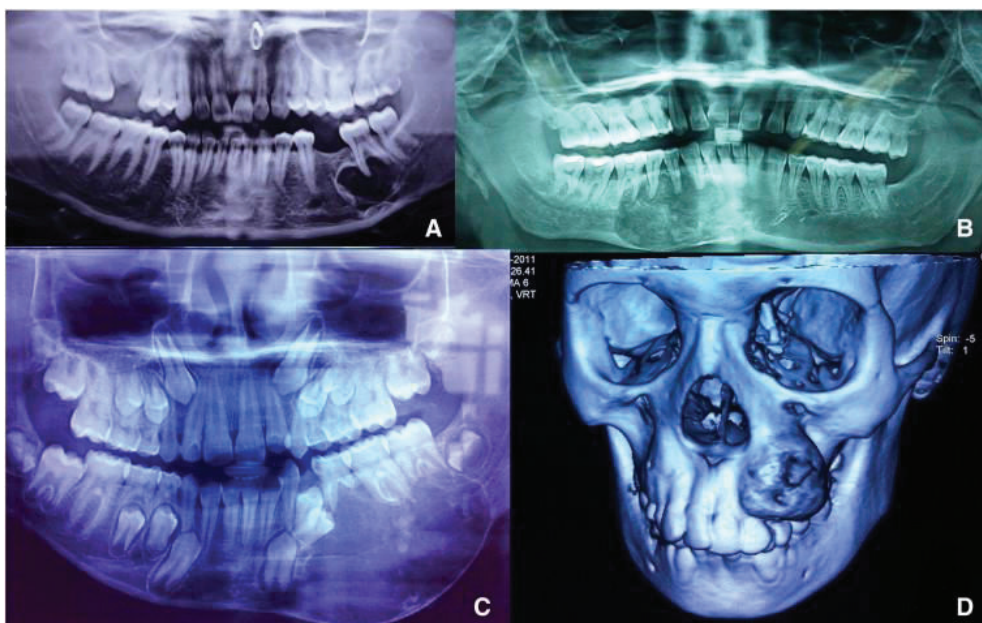
Εικ. 18. Γιγαντοκυτταρικό ίνωμα από κορίτσι ηλικίας 10 ετών. Κλινική εξέταση (A), ακτινογραφική εικόνα νόσου (B), βιοψία ιστού (C), μετεχειρητική εικόνα (D) και ιστολογικές εικόνες νόσου (E, F). (Πηγή: Reddy et al. (2015) [45]).

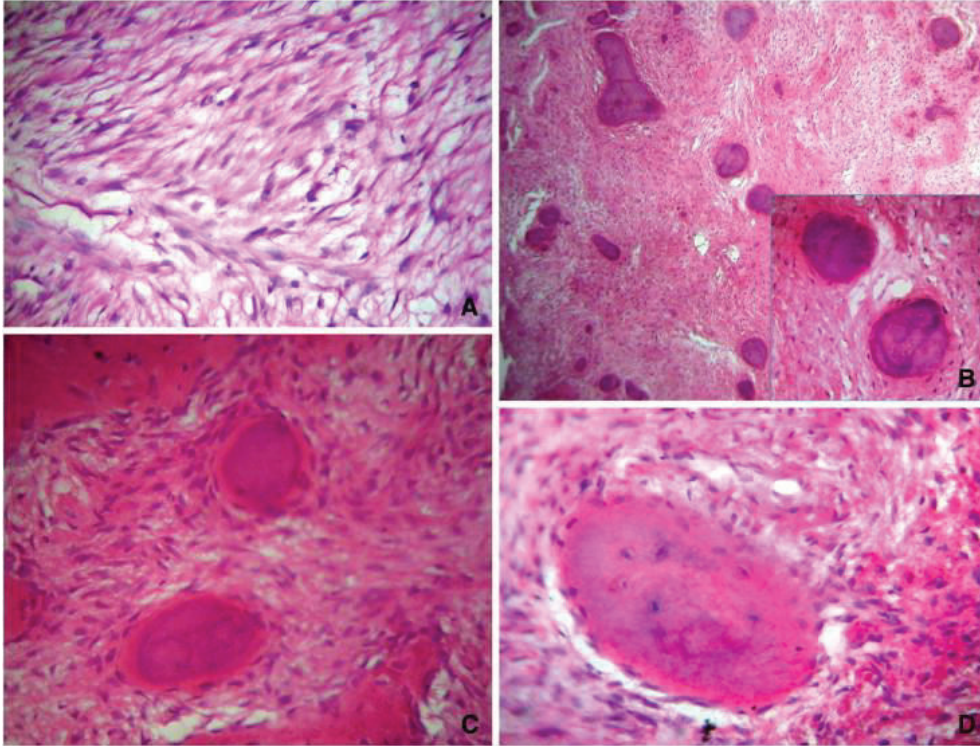
Η ακτινογραφική εικόνα συνήθως δεν αποκάλυπτει οστική συμμετοχή (Εικόνα 18B). Κλινικά το γιγαντοκυτταρικό ίνωμα μοιάζει με το τραυματικό και για το λόγο αυτό σε ιστολογικό επίπεδο η διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνεται σε σύγκριση με αυτό. Η πρόγνωση του όγκου είναι άριστη εφόσον θεραπευτεί με συντηρητική χειρουργική εξαίρεση (Εικόνα 18D) [6].

3. Οστεοποιούμενο ή οστεοποϊό ίνωμα

Το οστεοποιούμενο ή οστεοποϊό ίνωμα (Ossifying Fibroma) ανήκει στο ευρύτερο σύνολο των ινο-οστικών δυσπλασιών και περιγράφεται ως μία κυστική εξεργασία σαφώς περιγεγραμμένη, ασυμπτωματική και βραδέως εξελισσόμενη. Προσβάλλει συνήθως θήλεα άτομα στη δεύτερη με τέταρτη δεκαετία της ζωής τους. Κλινικά το οστεοποιούμενο ίνωμα είναι

Εικ. 19. Ακτινογραφίες από τέσσερα περιστατικά. Πανοραμική ακτινογραφία που παρουσιάζει μία καλά καθορισμένη ακτινοδιαγαστική βλάβη (A). Οστεοποιούμενο ίνωμα με συμμετοχή της κάτω γνάθου που εμφανίζεται ως ακτινοδιαγαστική βλάβη με ασαφή όρια (B). Οστεοποιούμενο ίνωμα με χαρακτηριστική διεύρυνση στην κάτω γνάθο (C) και Τρισδιάστατη απεικόνιση που δείχνει την αλλοιωμένη έκταση του ινώματος στην πρόσθια άνω γνάθο (D). (Πηγή: Urs et al. (2013) [47]).





Εικ. 20. Ιστολογικές παρατηρήσεις: Ατρακτοειδή κύτταρα σε μία περίπτωση με κυτταρικό στρώμα υποστήριξης (A). Μικροφωτογραφία με βασεόφιλα σφαιρίδια οστείνης (cementicles) υπό υψηλή μεγέθυνση (B). Cementicles και οστεώδεις δοκίδες σε κυτταρικό υπόβαθρο (C). Ωοειδής επένδυση οστεοβλαστών που περιέχει οστεοκύτταρα μέσα σε ένα κυτταρικό στρώμα (D). (Πηγή: Urs et al. (2013) [47]).



Εικ. 21. Περίπτωση όπου ο όγκος προκαλεί διόγκωση της αριστερής κάτω γνάθου και παραμόρφωση του προσώπου. (Πηγή: Slootweg, PJ (2012) [57]).

ασυμπτωματικό έως ότου η διόγκωση λάβει αξιόλογες διαστάσεις προκαλώντας ασυμμετρία στο πρόσωπο. Ως πρώιμο σύμπτωμα θεωρείται η μετατόπιση των δοντιών που βρίσκονται κοντά στη βλάβη. Στα

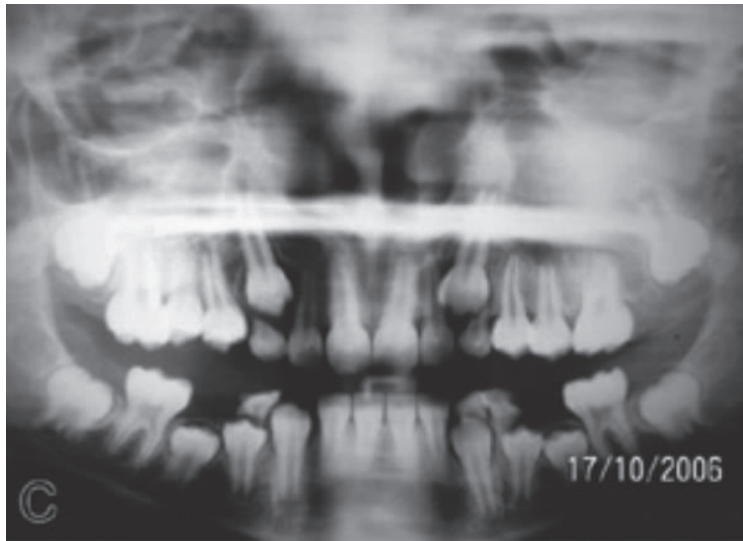
αρχικά στάδια η βλάβη εμφανίζεται ακτινοδιαυγής, ενώ καθώς αναπτύσσεται και ενασβεστιώνεται, παρουσιάζεται πιο ακτινοσκιερή. Γενικότερα, η ακτινολογική του εμφάνιση ποικίλλει όπως τεκμηριώνεται και από τους Chang et al. (2008) (Εικόνα 19).

Σύμφωνα με τους Sarwar et al. (2008), το οστεοποιούμενο ίνωμα εμφανίζεται ως μία σαφώς περιγεγραμμένη βλάβη, σφαιρικού σχήματος, η οποία έχει την τάση να αναπτύσσεται στον ίδιο βαθμό προς όλες τις κατευθύνσεις [48]. Η διάγνωση τίθεται με βάση την ιστοπαθολογική εικόνα (Εικόνα 20).

Η θεραπεία συνίσταται στη ριζική χειρουργική εκτομή [49], ενώ η έκταση και το μέγεθος της βλάβης καθορίζουν την ενδοστοματική ή εξωστοματική προσπέλαση κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Ωστόσο, η ατελής χειρουργική εκτομή έχει συσχετισθεί με υψηλά ποσοστά υποτροπής που αγγίζουν έως και το 56% [50]. Σύμφωνα με τα επικρατούντα χαρακτηριστικά το οστεοποιούμενο ίνωμα διακρίνεται σε νεανικό δοκιδώδες και σε νεανικό ψαμμωματώδες.

3.1 Νεανικό δοκιδώδες ίνωμα (Juvenile Trabecular Ossifying Fibroma)

Το νεανικό δοκιδώδες ίνωμα αποτελεί γναθική βλάβη, η οποία διακρίνεται από την παρουσία δοκίδων ινώδους οστεοειδούς [51]. Ο τύπος αυτός χαρακτηρίζεται από προοδευτική και ενίοτε γρήγορη



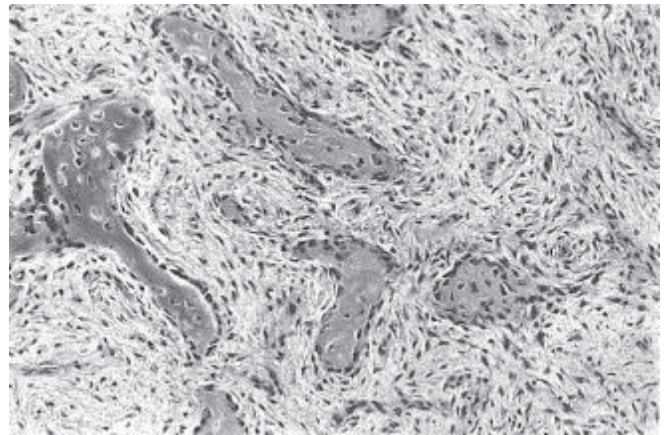
Εικ. 22. Πανοραμική ακτινογραφία που αποκαλύπτει μια βλάβη με απροσδιόριστα όρια και τη συμμετοχή της άνω γνάθου αριστερά των κόλπων. (Πηγή: Silva et al. (2011) [59]).

ανάπτυξη, αλλά όχι σε όλες τις περιπτώσεις [51,52], διότι αργή ανάπτυξη έχει επίσης αναφερθεί [52]. Στην άνω γνάθο, ο όγκος μπορεί να προκαλέσει ρινική απόφραξη, επίσταξη και εντοπισμό των οφθαλμών. Σπάνια εκδηλώνονται πόνος και παραισθησία. Η μέση ηλικία εμφάνισης του νεανικού δοκιδώδους ινώματος είναι 8-12 ετών, ενώ απαντάται συχνότερα στην άνω γνάθο [47,53].

Ο όγκος διατείνει το προσβεβλημένο οστό με αποτέλεσμα να οδηγεί σε ασυμμετρία προσώπου και να προκαλεί παραμόρφωση. Οι όγκοι στην άνω γνάθο τείνουν να εκτείνονται προς το εσωτερικό καθώς τείνουν να εξαφανίσουν το ιγμόρειο. Στην κάτω γνάθο, εμπλέκονται συχνότερα η γωνία και ο κλάδος. Επίσης, έχει παρατηρηθεί απορρόφηση της ρίζας και παρεκτόπιση των εμπλεκόμενων δοντιών (Εικόνα 21) [54-58].

Ακτινολογικά, το νεανικό δοκιδώδες ίνωμα είναι επεκτατικό, καλά καθορισμένο με φλοιώδη λέππυνη και διάτρηση [54]. Η μάζα του όγκου είναι ακτινοδιαγνωστική με μεταβλητή ασβεστοποίηση που προκαλείται από ραδιο-σκιάσεις [54-56,58]. Αύξηση στη ραδιοπυκνότητα μπορεί να παρατηρηθεί με το πέρασμα του χρόνου (Εικόνα 22).

Η μικροσκοπική εξέταση δείχνει καλά καθορισμένη, αλλά όχι οριοθετημένη βλάβη που διηθείται στο περιβάλλον οστό [54]. Ο όγκος αποτελείται από πλούσιο ινοβλαστικό στρώμα κυττάρων ατρακτοειδούς σχήματος. Αναπτύσσεται ινώδες οστεοειδές στρώμα ενσωματώνοντας ηωσινοφιλικά οστεοβλαστικά κύτταρα. Αρχικά, οι δομές αυτές γύρω από το στρώμα είναι δύσκολο να διακριθούν [54]. Οι εντοπισμένες συλλογές πολυπύρηνων γιγαντιαίων κυττάρων είναι κοινές (Εικόνα 23). Σε ορισμένες περιπτώσεις έχουν περιγραφεί σχηματισμός κυστικού εκφυλισμού και ανευρυσματική κύστη στα οστά [56,58].



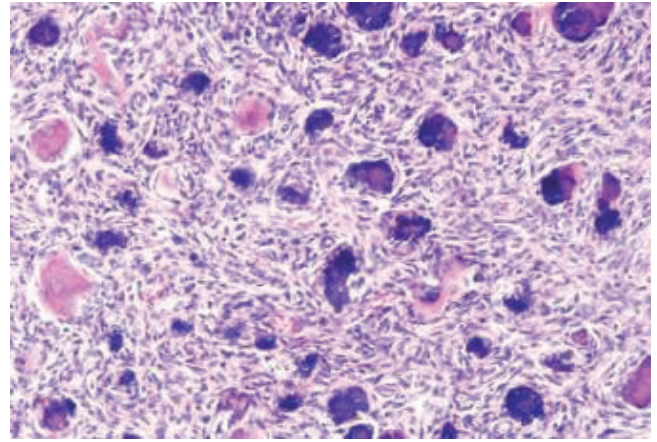
Εικ. 23. Νεανικό δοκιδώδες ίνωμα με δοκίδες ανώριμων οπών περιβαλλόμενες από οστεοβλάστες και οστεοκύτταρα. Χρώση αιματοξυλίνης/εωσίνης, μεγένθυση x200. (Πηγή: Mofly et al. (2002)[54]).

3.2 Νεανικό ψαμμωματώδες ίνωμα

Ο όρος «ψαμμωματοειδή σωμάτια» προέρχεται από την αρχαία ελληνική λέξη ψάμμος (κόκκοι της άμμου) και περιεγράφηκε για πρώτη φορά από τον Benjamins το 1938 ως οστεοειδές ίνωμα με άτυπη οστεοποίηση του μετωπιαίου κόλπου [60]. Αργότερα, το 1949 πήρε το όνομα νεανικό ψαμμωματώδες ίνωμα (Juvenile Psammomatoid Ossifying Fibroma) από τον Gögl [61,62]. Αφορά κυρίως σε ηλικίες 16-33 ετών με συχνότερη εντόπιση τα οστέινα τοιχώματα των παραρρινίων κόλπων (Εικόνα 24) [47,50,53]. Η πρόγνωση του νεανικού ψαμμωματώδους ινώματος θεωρείται ευνοϊκή. Παρά το γεγονός ότι οι βλάβες τείνουν να επανέρχονται τοπικά, δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μετάστασης. Οι χειρουργικές επι-



Εικ. 24. Κλινική εικόνα ασθενούς με νεανικό ψαμμωματώδες ίνωμα. (Πηγή: Βαλασίδης και συν.,(2012) [50]).



Εικ. 25. Παρουσία βασεόφιλων οστεοποιημένων σωματίων ψαμμωματώδους τύπου (αιματοξυλίνη-ηωσίνη, x200). (Πηγή: Βαλασίδης και συν. (2012) [50]).

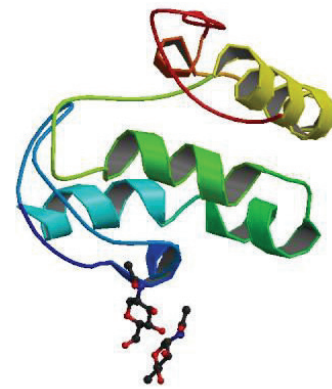
πλοκές μπορεί να περιλαμβάνουν σημαντική απώλεια αίματος που να απαιτεί μετάγγιση καθώς και απώλεια της όρασης. Μηνιγγίτιδα έχει επίσης αναφερθεί ως δευτερεύουσα της εισβολής στην κρανική κοιλότητα [63].

Ιστολογικά, στις περιοχές με αυξημένη κυτταροβρίθεια ανευρέθηκαν δοκίδες οστίτη ιστού, άφθονα βασεόφιλα οστεοποιημένα σωματίδια ψαμμωματώδη τύπου (Εικόνα 25). Τα οστεοποιημένα σωματίδια ψαμμωματώδους τύπου εμφανίζουν παχύ και ακαθόριστο κολλαγονώδες περίγραμμα, ενώ στο εσωτερικό τους ανευρίσκονται και άλλα όμοια με αυτά σωματίδια [2].

4. Η σηματοδοτική οδός του Wnt

Η ανακάλυψη της σηματοδοτικής οδού του Wnt ξεκίνησε από την έρευνα των νεοπλασιών και πιο συγκεκριμένα από τις ιογενείς νεοπλασίες των ρετροϊών. Το 1982 οι Roel Nusse and Harold Varmus επιμόλυναν μύες με τον ρετροϊό *mouse mammary tumor virus* με σκοπό να διερευνήσουν ποιες μεταλλάξεις μπορούσαν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη νεοπλασίας και ειδικότερα νεοπλάσματα του μαστού. Από τις μελέτες αυτές προέκυψε ότι ένα τέτοιο γονίδιο ήταν το πρωτο-ογκογονίδιο (*proto-oncogene*), το οποίο ονόμασαν και *Int1* (*integration 1*) [64,65].

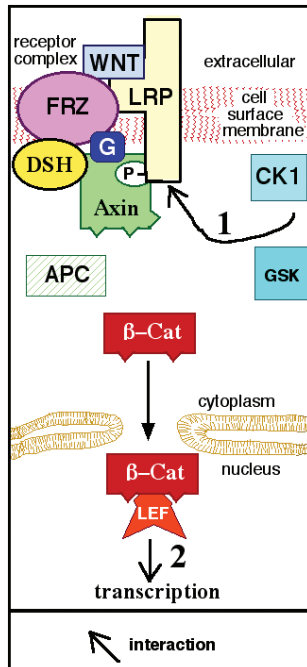
Το γονίδιο *Int1* είναι συντηρημένο ανάμεσα στα είδη, που ξεκινά από τη Δροσόφylla μέχρι τον άνθρωπο (*Drosophila Melanogaster*). Η παρουσία του γονιδίου στη Δροσόφylla οδήγησε την έρευνα προς αυτή την κατεύθυνση, όπου ήταν γνωστό ως *Wingless (Wg)* [64]. Η μελέτη στη Δροσόφylla είχε γίνει από τους Christiane Nüsslein-Volhard και Eric Wieschaus, οι οποίοι είχαν ήδη ταυτοποιήσει το γονίδιο *Wg* στη ρύθμιση της πολικότητας του εμβρύου της Δροσόφyllας. Η ταυτόχρονη ανακάλυψη του γονιδίου *Int1* στη Δροσόφylla οδήγησε στο συνδυασμό των δύο ονομάτων *Wg* και *Int* και προέκυψε η ονομασία *Wnt* [64,66].



Εικ. 26. Παράδειγμα πρόσδεσης της πρωτεΐνης Wnt8 στον υποδοχέα Frizzled8. Η υπολογιστική δομή προέκυψε από την ανάλυση της κρυσταλλικής δομής του συμπλέγματος των δύο πρωτεϊνών. (Πηγή: https://en.wikipedia.org/wiki/Wnt_signaling_pathway).

Οι πρωτεΐνες του *Wnt* ανήκουν σε μια οικογένεια σηματοδοτικών οδών, οι οποίες συμμετέχουν στη μεταφορά σήματος από την κυτταρική μεμβράνη, μέσω μεμβρανικών υποδοχέων, στον κυτταρικό πυρήνα. Μέχρι σήμερα έχουν χαρακτηριστεί τρεις σηματοδοτικές οδοί του Wnt: Η κανονική σηματοδοτική οδός (*canonical Wnt pathway*), η μη-κανονική σηματοδοτική οδός κυτταρικής πολικότητας (*non-canonical planar cell polarity pathway*) και η μη-κανονική σηματοδοτική οδός του ασβεστίου (*non-canonical Wnt/calcium pathway*). Όλες οι προαναφερόμενες σηματοδοτικές οδοί, ενεργοποιούνται με την πρόσδεση του υποστρώματος, της πρωτεΐνης *Wnt*, στην οικογένεια υποδοχέων *Frizzled* (Εικόνα 26).

Το σύμπλεγμα αυτό μεταφέρει το σήμα στην πρωτεΐνη *Dishevelled* μέσα στο κυτταρόπλασμα. Στην κανονική οδό (*canonical Wnt pathway*) η σηματοδότηση αυτή οδηγεί στη ρύθμιση της μεταγραφής. Από την άλλη μεριά η μη-κανονική οδός της



Εικ. 27. Η κανονική σηματοδοτική οδός του Wnt. Η πρωτεΐνη Wnt προσδέεται στο σύμπλεγμα του υποδοχέα Frizzled, και τον ενεργοποιεί. Η αξίνη (Axin) απομακρύνεται από το σύμπλεγμα των πρωτεϊνών CK1 (Casein Kinase 1) και GSK (Glycogen synthase kinase) και σε συνέχεια η πρωτεΐνη β-Cat (β-Catenin) μαζί με την πρωτεΐνη LEF (Lymphoid enhancer-binding factor 1), μετακινούνται στον πυρήνα, όπου προσδένονται σε μεταγραφικό παράγοντα και ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση. (Πηγή: https://en.wikipedia.org/wiki/Wnt_signaling_pathway).

κυτταρικής πολικότητας (*non-canonical planar cell polarity pathway*) ρυθμίζει τη δομή του κυτταροσκελετού, ο οποίος είναι υπεύθυνος για το κυτταρικό σχήμα. Τέλος, η μη-κανονική οδός του ασβεστίου (*non-canonical Wnt/calcium pathway*) ρυθμίζει την ομοιοστασία του ασβεστίου στο κύτταρο. Στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 27) παρουσιάζεται διαγραμματικά η σηματοδότηση Wnt μέσω του συμπλέγματος της πρωτεΐνης Frizzled.

Οι πρωτεΐνες Wnt είναι συντηρημένες πρωτεΐνες, ήτοι έχουν διατηρήσει κοινή δομή στην εξελικτική πορεία και είναι όμοιες ανάμεσα στα είδη από τα έντομα μέχρι και τον άνθρωπο [64,67].

Η σηματοδοτική οδός του Wnt, είναι γνωστή για τη λειτουργία και το ρόλο της σε πολλαπλές λειτουργίες του ευκαρυωτικού κυττάρου και της φυσιολογίας του οργανισμού. Ορισμένοι από αυτές τις λειτουργίες περιλαμβάνουν την καρκινογένεση, την εμβρυϊκή διαφοροποίηση, στην οποία παίζει ρόλο στη διαφοροποίηση των εμβρυϊκών κυττάρων, στον εμβρυϊκό κυτταρικό πολλαπλασιασμό και στην εμβρυϊκή κυτταρική μετανάστευση. Οι διαδικασίες αυτές είναι σημαντικές στην ανάπτυξη του καρδιαγγειακού, των μυών και των οστών. Ο ρόλος του Wnt στην εμβρυϊκή ανάπτυξη ανακαλύφθηκε

Πίν. 1. Η οικογένεια πρωτεϊνών Wnt και η παρουσία τους στα είδη.

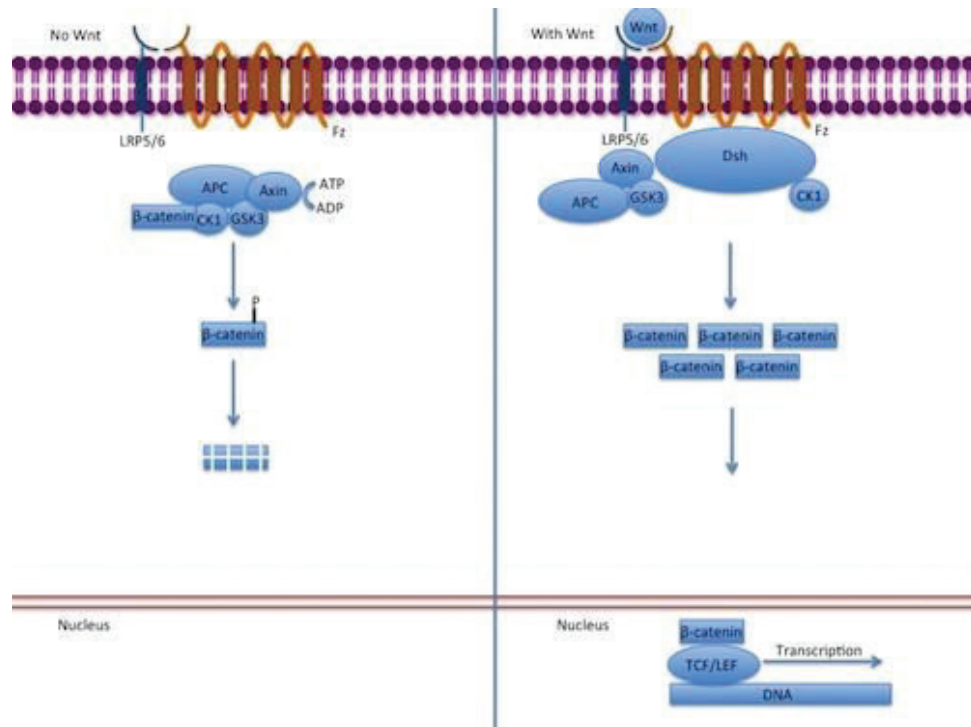
Species	Wnt proteins
Homo sapiens	Wnt1, Wnt2, Wnt2B, Wnt3, Wnt3A, Wnt4, Wnt5A, Wnt5B, Wnt6, Wnt7A, Wnt7B, Wnt8A, Wnt8B, Wnt9A, Wnt9B, Wnt10A, Wnt10B, Wnt11, Wnt16
Mus musculus	Wnt1, Wnt2, Wnt2B, Wnt3, Wnt3A, Wnt4, Wnt5A, Wnt5B, Wnt6, Wnt7A, Wnt7B, Wnt8A, Wnt8B, Wnt9A, Wnt9B, Wnt10A, Wnt10B, Wnt11, Wnt16
Xenopus	Wnt1, Wnt2, Wnt2B, Wnt3, Wnt3A, Wnt4, Wnt5A, Wnt5B, Wnt7A, Wnt7B, Wnt8A, Wnt8B, Wnt10A, Wnt10B, Wnt11, Wnt11R
Danio rerio	Wnt1, Wnt2, Wnt2B, Wnt3, Wnt3A, Wnt4, Wnt5A, Wnt5B, Wnt6, Wnt7A, Wnt7B, Wnt8A, Wnt8B, Wnt10A, Wnt10B, Wnt11, Wnt16
Drosophila	Wg, DWnt2, DWnt3/5, DWnt 4, DWnt6, WntD/DWnt8, DWnt10
Hydra	hywnt1, hywnt5a, hywnt8, hywnt7, hywnt9/10a, hywnt9/10b, hywnt9/10c, hywnt11, hywnt16

αρχικά από μεταλλάξεις του γονιδίου του Wnt σε έμβρυα δροσόφυλλας. Τέλος, η Wnt σηματοδότηση ρυθμίζει τη διαφοροποίηση στα κύτταρα του μυελού των οστών, στο δέρμα και το παχύ έντερο στους ενήλικες [68].

Η βασική έρευνα επί της σηματοδοτικής οδού Wnt ανέδειξε το ρόλο της στην κλινική πράξη, όπου φάνηκε ότι διαδραματίζει ρόλο στον καρκίνο του μαστού, του προστάτη, του γλοιοβλαστώματος, του διαβήτη κ.ά. [69,70].

Οι πρωτεΐνες Wnt, αποτελούν μια μεγάλη οικογένεια γλυκοπρωτεϊνών, μήκους 350-400 αμινοξέων [71]. Όπως προαναφέραμε, οι πρωτεΐνες αυτές είναι συντηρημένες ανάμεσα στα είδη και βρίσκονται σε πολλούς οργανισμούς, όπως οι μύες, ο *Xenopus Laevis* (βάτραχος), το *Zebrafish* και η Δροσόφυλλα. Οι οικογένειες των πρωτεϊνών Wnt παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 1), όπου παρουσιάζονται οι πρωτεΐνες του Wnt ανά είδος.

Ο μηχανισμός της σηματοδοτικής οδού Wnt ξεκινά με την πρόσδεση της πρωτεΐνης Wnt στο αμινο-τελικό άκρο κυστεΐνης (N-terminal extra-cellular cysteine-rich domain) της πρωτεΐνης Frizzled [72]. Το σύμπλεγμα πρωτεϊνών του υποδοχέα Frizzled εκτείνεται στην κυτταρική μεμβράνη διαπερνώντας την περίπου επτά φορές. Το σύμπλεγμα του υποδοχέα Frizzled ανήκει στην κατηγορία των G-συνδεδεμένων πρωτεϊνών (*G-protein coupled receptors (GPCRs)*) [73]. Σε πολλές περιπτώσεις, πέραν της πρόσδεσης της πρωτεΐνης Wnt με τον υποδοχέα Frizzled, απαιτείται και η ενεργοποίηση ενός συστήματος συν-υποδοχέων, όπως ο συμπαράγοντας LRP (*lipoprotein receptor-*



Εικ. 28. Η κανονική σηματοδοτική οδός Wnt.

related protein (LRP)-5/6), ο υποδοχέας RTK (*Receptor Tyrosine Kinase*) και ο παράγοντας ROR2 (*Tyrosine-protein Kinase Transmembrane Receptor*, γνωστός και ως *Neurotrophic Tyrosine Kinase, Receptor-Related 2*) [69] (Εικόνα 27). Μετά την ενεργοποίηση του συμπλέγματος του υποδοχέα, το σήμα μεταβιβάζεται προς τη φωσφοπρωτεΐνη *Dishevelled (Dsh)*, η οποία βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα. Η μετάδοση του σήματος αυτού, λαμβάνει χώρα με άμεσα μεταξύ των πρωτεϊνών *Frizzled (Fz)* και *Dishevelled (Dsh)*. Οι *Dsh* πρωτεΐνες ανευρίσκονται σε όλους τους οργανισμούς και έχουν παρόμοια, εξελικτικά συντηρημένη δομή, η οποία περιλαμβάνει μία αμινο-τελική *DIX* περιοχή (*amino-terminal DIX domain*), μια κεντρική *PDZ* περιοχή και μια καρβόξυ-τελική *DEP* περιοχή. Η παρουσία των τριών περιοχών είναι εξαιρετικής σημασίας, διότι μετά τη μετάβαση του σήματος στην πρωτεΐνη *Dishevelled* η σηματοδότηση μπορεί να διακλαδωθεί σε πολλαπλές διαφορετικές οδούς, όπου κάθε πιθανή σηματοδότηση οδηγεί σε διαφορετική λειτουργία [76].

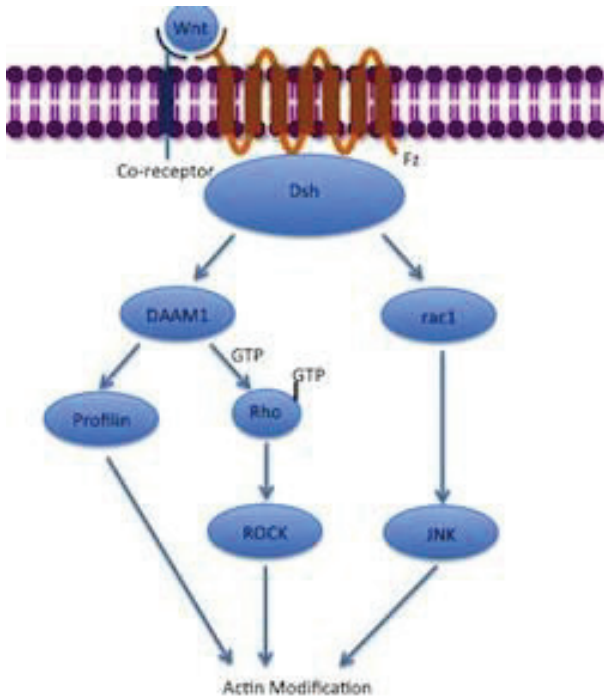
¹ Η περιοχή *PDZ* (η συντόμευση *PDZ* προέρχεται από τα ακρωνύμια τριών πρωτεϊνών: *post synaptic density protein (PSD95)*, *Drosophila disc large tumor suppressor (Dlg1)*, και *zonula occludens-1 protein (zo-1)*) αφορά σε μια δομική περιοχή των πρωτεϊνών μήκους 80-90 αμινοξέων και ανευρίσκεται σε σηματοδοτικά μόρια, σε οργανισμούς που κυμαίνονται από τα βακτήρια και τους ιούς [74] μέχρι τα θηλαστικά [75]. Οι πρωτεΐνες, με την περιοχή *PDZ* είναι προσκολλητικά μόρια και υποβοηθούν στην αγκίστρωση πρωτεϊνικών υποδοχέων στην κυτταρική μεμβράνη.

4.1 Η κανονική και μη-κανονική οδός σηματοδότησης του Wnt

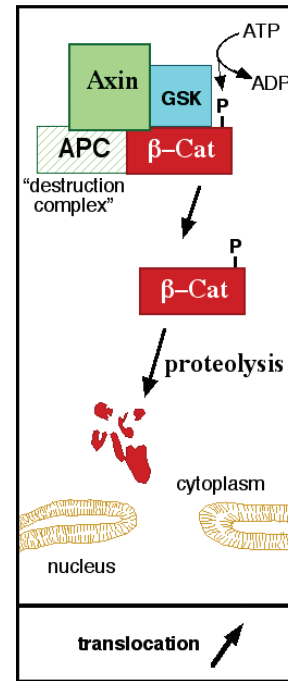
Οι πλέον καλύτερα ταυτοποιημένες σηματοδοτικές οδοί του *Wnt* αφορούν στην κανονική οδό, στη μη-κανονική οδό και στη μη-κανονική οδό *Wnt/ασβεστίου*. Η διαφορά μεταξύ των δύο οδών είναι ότι η κανονική οδός περιλαμβάνει τη συμμετοχή της *β-κατενίνης (β-catenin)* ενώ η μη-κανονική οδός λειτουργεί ανεξάρτητα από τη *β-κατενίνη* [72].

4.1.1 Η κανονική οδός

Η κανονική οδός του *Wnt* (ή αλλιώς *Wnt/β-catenin pathway*) έχει ως λειτουργικό αποτέλεσμα τη συσσώρευση της *β-catenin* στο κυτταρόπλασμα και την επικείμενη μεταφορά της στον πυρήνα. Τελικά, η *β-κατενίνη* στον πυρήνα δρα ως μεταγραφικός συμπαραγοντας ήτοι ως συμπαραγοντας σε άλλους μεταγραφικούς παράγοντες, όπως οι μεταγραφικοί παράγοντες που ανήκουν στην οικογένεια *TCF/LEF (T-cell factor/lymphoid enhancing factor)* [77] (Εικόνα 28). Χωρίς τη σηματοδότηση του *Wnt* η *β-κατενίνη* δεν θα μπορούσε να συσσωρευθεί στο κυτταρόπλασμα, αφού ο εναλλακτικός μηχανισμός περιλαμβάνει την καταστροφή της. Η εναλλακτική οδός καταστροφής της *β-κατενίνης* περιλαμβάνει τις πρωτεΐνες *αξίνη (Axin)*, *APC (Adenomatosis Polyposis Coli)*, *PP2A (Protein Phosphatase 2A)*, *GSK3 (Glycogen Synthase Kinase 3)* και *CK1α (Casein Kinase 1α)* [78,79]. Η αποδόμηση της *β-κατενίνης* προκύπτει μετά από τη σήμανση της *β-κατενίνης* με *ουβικουτίνη (ubiquitin)*, μια διαδικασία γνωστή ως *ουβικουτι-*



Εικ. 29. Η μη-κανονική σηματοδοτική οδός κυτταρικής πολικότητας Wnt.



Εικ. 30. Η μη-κανονική σηματοδοτική οδός κυτταρικής πολικότητας Wnt, όπου παρουσιάζεται η αποδόμηση της β-κατενίνης.

νίωση (*ubiquitination*). Η σήμανση της β-κατενίνης με ουβικουιτίνη οδηγεί την πρωτεΐνη προς το πρωτεάσωμα (*proteasome*), όπου και συντελείται η τελική αποδόμηση της πρωτεΐνης (κατακερμάτιση της πρωτεΐνης στα επιμέρους αμινοξέα της) [72,80]. Πάρα ταύτα, η σύνδεση του Wnt με την πρωτεΐνη Fz και το σύμπλεγμα LRP5/6, οδηγεί στην αναστολή της αποδόμησης της β-κατενίνης. Η αναστολή της αποδόμησης της β-κατενίνης προκαλείται από τη μετάθεση της αξίνης, η οποία είναι ανασταλτικός παράγοντας της αποδόμησης της β-κατενίνης. Ακολούθως, η φωσφορυλίωση του συμπλέγματος αποδόμησης προσδένει την αξίνη στο κυτταροπλασματικό τμήμα των LRP5/6. Η αξίνη αποφωσφορυλιώνεται και έτσι μειώνονται τα επίπεδά της στο κυτταρόπλασμα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την απενεργοποίηση της Dsh, φωσφορυλίωση των DIX και PDZ και αναστολή της δράσης της GSK3. Με αυτή τη διαδικασία γίνεται δυνατή η συσσώρευση της β-κατενίνης στο κυτταρόπλασμα και η επικείμενη μεταφορά της στον πυρήνα. Η μετάβαση της β-κατενίνης στον πυρήνα προκαλεί την ανάλογη γονιδιακή ρύθμιση σε συνεργασία με το σύμπλεγμα μεταγραφικών παραγόντων TCF/LEF (*T-cell factor/lymphoid enhancing factor*) [77,80]. Η κανονική οδός παρουσιάζεται στην (Εικόνα 28).

4.1.2 Η μη-κανονική οδός κυτταρικής πολικότητας

Η μη-κανονική σηματοδοτική οδός της κυτταρικής πολικότητας (*Planar Cell Polarity (PCP)*) διαφέρει από την κανονική οδό όσον αφορά τη συμμετοχή της β-κατενίνης. Επίσης, δε συμμετέχει το σύμπλεγμα LRP5/6 και είναι πιθανό ότι συμμετέχουν οι πρω-

τεΐνες NRH1, Ryk, PTK7 και ROR2. Η οδός PCP ενεργοποιείται μετά τη σύνδεση του Wnt με την Fz και το σύμπλεγμα υποδοχέων της. Το σύμπλεγμα αυτό χρησιμοποιεί την πρωτεΐνη Dsh, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί τις PDZ και DIX περιοχές. Η σύνδεση αυτή οδηγεί τη διαμόρφωση ενός συμπλέγματος με την πρωτεΐνη *Dishevelled-associated activator of morphogenesis 1 (DAAM1)*. Η Daam1 στη συνέχεια ενεργοποιεί τις πρωτεΐνες G-protein Rho. Η πρωτεΐνη Rho ενεργοποιεί την πρωτεΐνη *Rho-associated kinase (ROCK)*, η οποία αποτελεί έναν από τους βασικούς παράγοντες ρύθμισης του κυτταροσκελετού. Τέλος, η πρωτεΐνη Dsh σχηματίζει ένα σύμπλεγμα με την πρωτεΐνη rac1, η οποία καταλύει τη σύνδεση των πρωτεϊνών προφιλίνης (*profilin*) και ακτίνης (*actin*). Η πρωτεΐνη Rac1 με τη σειρά της ενεργοποιεί την JNK κινάση (*c-Jun N-terminal kinases*) και προκαλεί τον πολυμερισμό της ακτίνης [76,81]. Η μη-κανονική οδός της κυτταρικής πολικότητας παρουσιάζεται στην Εικόνα 29 και στην Εικόνα 30.

4.1.3 Η μη-κανονική οδός Wnt/ασβεστίου

Η τρίτη σηματοδοτική οδός του Wnt είναι η μη-κανονική σηματοδότηση Wnt/ασβεστίου (*noncanonical Wnt/calcium pathway*). Όπως και στην προηγούμενη περίπτωση, η σηματοδότηση αυτή δεν περιλαμβάνει τη β-κατενίνη. Η σηματοδοτική αυτή οδός συμμετέχει στη ρύθμιση του ασβεστίου ήτοι στο μηχανισμό απελευθέρωσής του από το ενδοπλασματικό δίκτυο (*Endoplasmic Reticulum (ER)*). Όπως και στις άλλες σηματοδοτικές οδούς, η ενεργοποίηση του μονοπατιού αρχίζει με την πρόσδε-

ση του *Wnt* με τον ενεργοποιημένο υποδοχέα *Fz*. Πάρα ταύτα, σε αντίθεση με τις προηγούμενες υποπεριπτώσεις της *Wnt* σηματοδότησης, ο υποδοχέας *Fz* συνδέεται άμεσα με μια *τριμερή G-πρωτεΐνη (trimeric G-protein)*. Από τη σύνδεση αυτή, προκύπτει μια συν-ενεργοποίηση της πρωτεΐνης *Dsh* και μιας *G-πρωτεΐνης (G-protein)*. Αυτή η συν-ενεργοποίηση οδηγεί με τη σειρά της στην ενεργοποίηση μιας *φωσφολιπάσης C (PLC)* ή της *φωσφοδιεστεράσης (PDE)* ειδικά ενεργοποιούμενη από την κυκλική *Μονοφωσφορική Γουανοσίνη (cGMP-specific PDE)*. Στην περίπτωση ενεργοποίησης της *PLC* το κυτταρομεμβρανικό φωσφολιπίδιο *PIP₂ (Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate or PtdIns(4,5)P₂)*, επίσης γνωστό ως *PIP₂*² ενεργοποιείται και χωρίζεται σε δύο μέρη σε μια *διακύλ-γλυκερόλη (diacylglycerol (DAG))* και στην *τριφωσφορική ινοσιτόλη (Inositol trisphosphate ή inositol 1,4,5-trisphosphate, επίσης γνωστά ως triphosphoinositol και εν συντομία InsP₃ ή Ins3P, ή IP₃)*³. Ο παράγοντας *IP₃* προσδένεται στον υποδοχέα των οιστρογόνων (*ER*) και με τον τρόπο αυτό απελευθερώνεται ασβεστόιο. Η αύξηση της συγκέντρωσης ιόντων ασβεστίου και *DAG* ενεργοποιείται η πρωτεΐνη *Cdc42 (Cell division control protein 42 homolog)*⁴ μέσω της κινάσης *PKC (Protein Kinase C)*. Η αύξηση της συγκέντρωσης των ιόντων ασβεστίου έχει και περαιτέρω δράσεις, όπως η ενεργοποίηση της *καλσινευρίνης (calcineurin)* και του παράγοντα *CaMKII (Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II, ή εν συντομία CaM kinase II, ή CaMKII)*⁵. Επίσης, η *CaMKII* επάγει την ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα *NFAT (Nuclear factor of activated T-cells)*, ο οποίος είναι γνωστό για το ρόλο του στην κυτταρική προσκόλληση, στην κυτταρική μετανάστευση και τη διαφοροποίηση των ιστών [69]. Η προαναφερόμενη *καλσινευρίνη (Calcineurin)* ενεργοποιεί την κινάση *TAK1 (Transforming growth factor beta-activated kinase 1)* και την κινάση *NLK (Serine/threonine protein kinase NLK)*, οι οποίες με το σύμπλεγμα *TCF/β-Catenin* στην κανονική σηματοδοτική οδό του *Wnt* [82]. Στην προαναφερόμενη ενεργοποίηση του μηχανισμού απελευθέρωσης

ασβεστίου υπάρχει και ο μηχανισμός της αναστολής του, ο οποίος λειτουργεί μέσω της της ενεργοποίησης της *φωσφοδιεστεράσης (PDE)*, αφού προκαλείται η αναστολή της λειτουργίας του υποδοχέα των οιστρογόνων (*ER*). Η αναστολή αυτή επιτελείται πρωτίστως μέσω της αναστολής της *PKG (cGMP-dependent protein kinase or Protein Kinase G (PKG))* [69].

4.1.4 Λοιπή σηματοδότηση του *Wnt*

Πέραν των παραπάνω προσεγγίσεων, περαιτέρω μελέτες επί της σηματοδότησης του *Wnt* έδειξαν ότι ο διαχωρισμός μεταξύ των κανονικών και μη-κανονικών μονοπατιών φάνηκε ότι δεν αποτελούσε τη μοναδική ανασκόπηση της σηματοδότησης. Στον αντίποδα των δύο αυτών κατηγοριών βρίσκεται η συστημική προσέγγιση της σηματοδοτικής οδού, ήτοι αυτή που ανασκοπεί το μηχανισμό αυτό ως ένα ολοκληρωμένο σύστημα [83]. Τα ευρήματα για το εννιάο σύστημα του *Wnt* βρέθηκε από ένα μόριο υπόστρωμα του *Wnt (Wnt5A)* [84]. Τα βασικά ευρήματα για την ενιαία σηματοδοτική οδό του *Wnt* και η οποία δείχνει ότι υπάρχει κοινή σηματοδοτική οδός στην ενεργοποίηση του *Wnt/Ca²⁺* και του *Wnt/β-catenin* συστήματος προέκυψαν από μελέτες σε κυτταρικές σειρές ευκαρυωτικών κυττάρων [85].

Ως εκ τούτου, πέραν των προαναφερόμενων σηματοδοτικών συστημάτων υπάρχουν και άλλα μονοπάτια στα οποία συμμετέχει το *Wnt*. Μια τέτοια σηματοδότηση αφορά στην αλληλεπίδραση μεταξύ του *Wnt* και της κινάσης *GSK3*. Κατά τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό το *Wnt* αναστέλλει την *GSK3*, το οποίο με τη σειρά του ενεργοποιεί την οδό του *mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin)* παρουσία της *β-κατενίνης*. Ταυτόχρονα, όμως με την αναστολή του *mTOR*, το *Wnt* μπορεί να λειτουργήσει και ως αναστολέας του *mTOR*. Η αναστολή αυτή λαμβάνει χώρα μέσω της ενεργοποίησης του ογκοκατασταλτικού γονιδίου *TSC2*, το οποίο ρυθμίζεται μέσω της πρωτεΐνης *Dsh* και της κινάσης *GSK3* [86]. Ειδικότερα, κατά τη μιογένεση, το *Wnt* χρησιμοποιεί την κινάση *Protein Kinase A (PA)* και του

² Το φωσφολιπίδιο *PIP₂* είναι ένα μικρό φωσφολιπιδικό τμήμα της κυτταρικής μεμβράνης. Το *PtdIns(4,5)P₂* σχηματίζεται στην κυτταρική μεμβράνη, όπου αποτελεί σημαντικό στοιχείο άλλων σηματοδοτικών πρωτεϊνών. Το *PtdIns(4,5)P₂* αρχικά σχηματίζεται από το *type I phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinases*.

³ *Inositol trisphosphate, ή inositol 1,4,5-trisphosphate* επίσης γνωστή ως *triphosphoinositol* και εν συντομία *InsP₃* ή *Ins3P*, ή *IP₃*, μαζί με την *διακύλ-γλυκερόλη (diacylglycerol (DAG))* αποτελούν δευτεροταγή σηματοδοτικά μόρια, τα οποία παίζουν ρόλο στην κυτταρική σηματοδότηση. Το λιπίδιο *DAG* παραμένει μέσα στην κυτταρική μεμβράνη, ενώ το μόριο *IP₃* είναι διαλυτό και εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα. Το φωσφολιπίδιο *IP₃* προκύπτει από την υδρόλυση του *phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP₂)*.

⁴ Η πρωτεΐνη *Cdc42* είναι ένας σημαντικός παράγοντας στη ρύθμιση και διαφοροποίηση της κοιλιακής εμβρυϊκής περιοχής.

⁵ Η πρωτεΐνη *Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II (CaM kinase II ή CaMKII)* είναι ειδική κινάση σερίνης-θρεονίνης (*serine/threonine-specific protein kinase*), η οποία ρυθμίζεται από την παρουσία του συμπλέγματος *καλμοδουλίνης/ασβεστίου (calmodulin/Ca²⁺ complex)*. Η *CaMKII* συμμετέχει σε πληθώρα σηματοδοτικών μονοπατιών και θεωρείται από τους πλέον σημαντικούς παράγοντες στις διαδικασίες της μάθησης και της μνήμης. Η *CaMKII* είναι επίσης απαραίτητη για την ομοιοστασία του ασβεστίου *Ca²⁺* και στην επαναπρόσληψή του από τα καρδιοκύτταρα, τη μεταφορά χλωρίου στα επιθηλιακά κύτταρα, την ομοιοστασία των *Tα-λεμφοκυττάρων* και στην ενεργοποίηση των *CD8* θετικών *T-λεμφοκυττάρων*. Η απορρύθμιση της πρωτεΐνης *CaMKII* έχει ενοχοποιηθεί για το ρόλο της στη νόσο του *Alzheimer*, στο σύνδρομο *Angelman*, στην καρδιακή αρρυθμία και στις καλοήθειες δυσπλασίες.

μεταγραφικού παράγοντα *CREB* και οι οποίοι με τη σειρά τους ενεργοποιούν τους μεταγραφικούς παράγοντες *MyoD* και *Myf5* [87]. Επιπροσθέτως, το *Wnt* δρα σε συνέργεια με την κινάση *Ryk* (*related to receptor tyrosine kinase*) και την *Src* (*Tyrosine-protein kinase CSK, γνωστή ως C-terminal Src kinase*) προς ρύθμιση της λειτουργίας των νευρώνων και την καθοδήγηση των αξονίων. Επίσης, το *Wnt* ρυθμίζει τη διαμόρφωση της γάστρουλας κατά την εμβρυογένεση, όπου συνδέεται με την κινάση *CK1* και δρα ως αναστολέας του *Rap1-ATPase*. Ο μηχανισμός αυτός ρυθμίζει τη λειτουργία του κυτταροσκελετού του γαστριδίου (*gastrula*) του εμβρύου. Στη διαδικασία αυτή συμμετέχει και πάλι η πρωτεΐνη *Dsh* καθώς και οι *aPKC*, *Pa3*, *Par6* και *LGI* μέσω των οποίων ελέγχεται η κυτταρική πολικότητα και τα μικροϊνίδια. Παρά το γεγονός ότι το παραπάνω μονοπάτι αλληλοεπιδρά με την κανονική και μη-κανονική οδό του *Wnt*, θεωρείται μια ξεχωριστή και ενιαία σηματοδοτική οδός.

4.1.5 Η ρύθμιση της σηματοδότησης του *Wnt*

Η σηματοδοτική οδός του *Wnt*, τελεί υπό το συνεχή έλεγχο πολλαπλών μηχανισμών, οι οποίοι εξασφαλίζουν ότι δεν θα προκύψουν λάθη κατά τη μεταφορά του σήματος από την εναρκτήρια πηγή προς τον πυρήνα, ήτοι τη γονιδιακή ρύθμιση [88]. Ένας από τους μηχανισμούς ελέγχου είναι η *παλμιτυλίωση* (*palmitoylation*)⁶. Επί παραδείγματι, οι πρωτεΐνες *Wnt* είναι *παλμιτυλωμένες* (*palmitoylated*). Η διαδικασία της παλμιτυλώσεως ρυθμίζεται από την πρωτεΐνη *porcupine*. Ο περαιτέρω έλεγχος του *Wnt* ελέγχεται περαιτέρω από πρωτεΐνες, όπως η *wntless* και το σύμπλεγμα *retromer*. Μετά την έκχυσή του το υπόστρωμα του *Wnt* μπορεί να ανασταλεί από τη σύνδεση με τον υποδοχέα μέσω πρωτεϊνών, όπως οι *Dally* και η *glypican 3*, οι οποίες αναστέλλουν την περαιτέρω διάχυση του υποστρώματος. Ένας άλλος μηχανισμός αναστολής αφορά στην πρόσδεση πρωτεϊνών, διαφορετικών από το *Wnt*, στον υποδοχέα *Fz*. Ανταγωνιστές του *Wnt* είναι η *Dickkopf* (*Dkk*), η *Wnt inhibitory factor 1* (*WIF-1*), η *secreted Frizzled-related proteins* (*SFRP*), η *Cerberus*, η *Frzb*, η *Wise* και η *SOST*. Πέ-

⁶ Η παλμιτυλίωση (*Palmitoylation*) αφορά στην πρόσδεση λιπαρών οξέων, όπως το παλμιτικό οξύ, κυρίως με την κυστεΐνη (και λιγότερο συχνά με σερίνες και θρεονίνες) μέσω ομοιοπολικών δεσμών. Συνήθως η πρόσδεση του παλμιτικού οξέος γίνεται σε πρωτεΐνες της κυτταροπλασματικής μεμβράνης. Η ακριβής λειτουργία της παλμιτυλώσεως εξαρτάται από τον τύπο της πρωτεΐνης, στην οποία προσκολλάται το παλμιτικό οξύ. Ο βασικός ρόλος της παλμιτυλώσεως αφορά στην αύξηση της υδροφοβικότητας των πρωτεϊνών και ως εκ τούτου, στην προσκόλλησή τους στην κυτταρική μεμβράνη. Επίσης, η παλμιτυλίωση παίζει ρόλο στη μεταφορά μορίων ανάμεσα στα κυτταρικά οργανίδια καθώς και στη διαμόρφωση των διαπρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων. Σε αντίθεση με τη πρενυλίωση (*prenylation*) ή την μυριστοϋλίωση (*myristoylation*), η παλμιτυλίωση είναι συνήθως αναστρέψιμη.

ραν αυτών και άλλα μόρια αποτελούν ανταγωνιστές του *Wnt*. Στον αντίποδα βρίσκονται μόρια, τα οποία δρουν ως ενεργοποιητές της σηματοδότησης του *Wnt* και δρουν ως τέτοια απουσία του *Wnt*. Μερικά από αυτά είναι οι πρωτεΐνες *Norrin* και *R-Spondin2*. Όπως προαναφέραμε η σηματοδότηση *Wnt*/ασβεστίου (*Wnt/calcium pathway*) αναστέλλει το σύμπλεγμα *TCF/β-catenin* και με αυτό τον τρόπο αναστέλλει την κανονική οδό του *Wnt*. Ένα επιπλέον σημαντικό μόριο για την ενεργοποίηση της κανονικής οδού του *Wnt* είναι η προσταγλανδίνη *E2* (*Prostaglandin E2* ή *PGE2*). Η αλληλεπίδραση του *PGE2* με τους υποδοχείς τους *E2/E4* σταθεροποιεί τη β-κατενίνη μέσω της φωσφορυλίωσης του *cAMP/PKA*. Η σύνθεση του *PGE2* είναι απαραίτητη για τη ρύθμιση της σηματοδότησης του *Wnt* και ειδικότερα για τις διαδικασίες της αναγέννησης των ιστών και/ή της ρύθμισης των βλαστικών κυττάρων [79].

4.2 Ο ρόλος της σηματοδότησης του *Wnt* στις κυτταρικές διεργασίες

Ήδη μιλήσαμε προηγουμένως για το ρόλο του *Wnt* σε διάφορες φυσιολογικές, αλλά και παθολογικές διαδικασίες. Ως εκ τούτου, έχει δειχθεί ότι η σηματοδότηση του *Wnt* παίζει σημαντικό ρόλο στην εμβρυϊκή ανάπτυξη. Έχει βρεθεί ότι ο ρόλος του είναι συντηρημένος ανά τα είδη και εμφανίζεται τόσο στα σπονδυλωτά (θηλαστικά) τόσο και στα ασπονδυλωτά. Η πρώτες ενδείξεις για το ρόλο του στην εμβρυογένεση, ήρθε από μελέτες στη Δροσόφylla, όπου έχει δειχθεί ότι ρυθμίζει την πολικότητα του εμβρύου. Δηλαδή, η σηματοδότηση του *Wnt* συνδράμει στο σχηματισμό της εμπρόσθιας και οπίσθιας ανατομικής του εμβρύου της Δροσόφyllας, της σπλαχνικής μεσοδερμικής διαφοροποίησης [89].

Περαιτέρω, στην αρχική ανάπτυξη του εμβρύου είναι ο σχηματισμός του βασικού άξονα, ο οποίος καθορίζει το πρόσθιο και το οπίσθιο μέρος του εμβρύου καθώς και τον ραχιαίο και κοιλιακό άξονα. Η σηματοδότηση του *Wnt* συμμετέχει στην ανάπτυξη του αρχέγονου άξονα (*primitive streak*) με τη συνδρομή και άλλων μορφογενετικών παραγόντων, όπως είναι τα σηματοδοτικά μόρια *Bone Morphogenetic Proteins* (*BMPs*), *Fibroblast Growth Factors* (*FGFs*), *Nodal* και το *Ρετινοϊκό Οξύ* [83,89]. Οι παράγοντες αυτοί είναι από τους κύριους συντελεστές στη διαμόρφωση του γαστριδίου (*gastrula*).

Περαιτέρω διεργασίες στις οποίες συμμετέχει η σηματοδότηση του *Wnt* είναι η διαφοροποίηση των κυττάρων από πολυδύναμους τύπους σε πιο εξειδικευμένα κύτταρα. Ως εκ τούτου, η σηματοδότηση του *Wnt* συμβάλει στη διαφοροποίηση των πολυδύναμων κυττάρων σε μεσοδερματικά και ενδοδερματικά κύτταρα [64,90]. Τα κύτταρα αυτά διαφοροποιούνται περαιτέρω σε ποιο ειδικούς τύπους, όπως καρδιακά, αγγειακά, ενδοθηλιακά και μυϊκά κύτταρα [91].

Πίν. 2. Ταξινόμηση των καλοήθων ινώδων και οστικών δυσπλασιών της κρανιοπροσωπικής περιοχής. (Προσαρμοσμένο από Eversole et al (2008) [41]).

I. Bone dysplasias

- a. Fibrous dysplasia
 - i. Monostotic
 - ii. Polyostotic
 - iii. Polyostotic with endocrinopathy (McCune-Albright) iv Osteofibrous dysplasia
- b. Osteitis deformans
- c. Pagetoid heritable bone dysplasias of childhood
- d. Segmental odontomaxillary dysplasia

II. Cemento-osseous dysplasias

- a. Focal cemento-osseous dysplasia
- b. Florid cemento-osseous dysplasia

III. Inflammatory/reactive processes

- a. Focal sclerosing osteomyelitis
- b. Diffuse sclerosing osteomyelitis
- c. Proliferative periostitis

IV. Metabolic Disease: hyperparathyroidism

V. Neoplastic lesions (Ossifying fibromas)

- a. Ossifying fibroma NOS
- b. Hyperparathyroidism jaw lesion syndrome
- c. Juvenile ossifying fibroma
 - i. Trabecular type
 - ii. Psammomatoid type
- d. Gigantiform cementomas

Πίν. 3. Μικροσκοπικές διαφοροποιήσεις και ομοιότητες μεταξύ των ινώδων δυσπλασιών. (Προσαρμοσμένο από Eversole et al (2008) [41]).

Fibrous element variations

- Homogeneous plump monomorphic fibroblasts, hypercellularity,
- thin collagen fibers
- Mature, hypocellular
- Fasciculated, Storiform

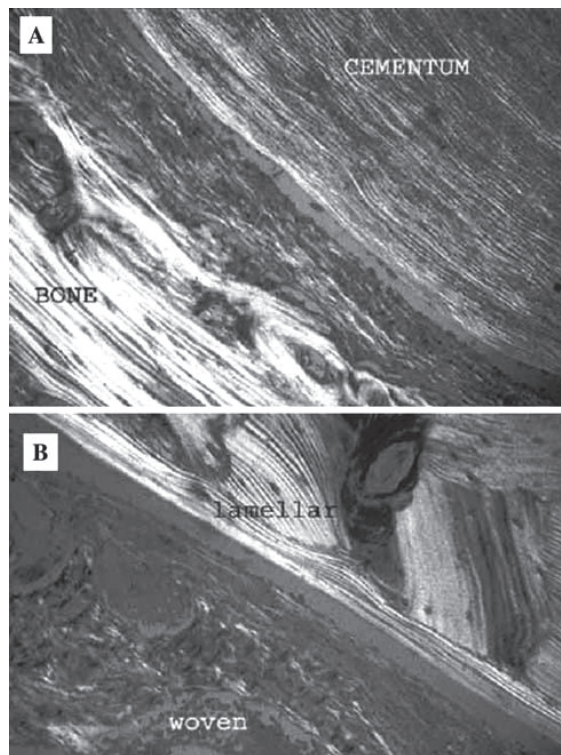
Ossification (trabeculation) variations

- Metaplastic woven bone
- “Chinese/Hebrew” figure trabeculae
- Lamellar bone trabeculae
- Osteoblastic rimming
- Mosaic resting/reversal lines
- Trabecular paralleling
- Cemental woven
- Cemental microlamellar
- Sharpey fiber fringe
- Droplet (psammomatoid)
- Curvilinear conglomerates (“Ginger root”)

5. Η σηματοδοτική οδός του Wnt στις καλοήθειες ινώδεις και οστικές βλάβες

Οι καλοήθειες ινώδεις και οστικές δυσπλασίες της κρανιοπροσωπικής περιοχής αποτελούν μια κατηγορία ενδο-οστικών παθήσεων, οι οποίες φέρουν κοινά χαρακτηριστικά μορφολογικά, μικροσκοπικά και γονιδιακά χαρακτηριστικά [92-95]. Πολλά από τα νεοπλάσματα αυτά/δυσπλασίες είναι τόσο διαγνωστικά όσο και μορφολογικά/ιστολογικά διαχωρίσιμα. Στον αντίποδα, σε πολλές περιπτώσεις πολλά από τα νεοπλάσματα της κρανιοπροσωπικής περιοχής είναι μοναδικά για τη συγκεκριμένη περιοχή όπου εμφανίζονται αλλά ταυτοχρόνως τα ίδια νεοπλάσματα εμφανίζονται και σε άλλα σημεία του σκελετικού συστήματος [96,97]. Η παρατήρηση αυτή έχει εξαιρετικό ενδιαφέρον αφού δείχνει ότι οι γονιδιακοί μηχανισμοί, που τις προκαλούν δεν είναι ειδικοί για συγκεκριμένες δυσπλασίες, ήτοι ειδικοί για κάθε είδος δυσπλασίας που εμφανίζεται αλλά πιθανότατα υπάρχει ένα κοινό υπόβαθρο για τις καλοήθειες δυσπλασίες.

Η ταξινόμηση των δυσπλασιών παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 2) [41,96] (προσαρμοσμένος πίνακας από Eversole et al (2008) [41]). Η ταξινόμηση των καλοήθων δυσπλασιών παρουσιάζει αρκετές δυσκολίες. Πολλές αναφορές δίνουν ένα γενικό ορισμό, ο οποίος περιγράφει τις ινώδεις και



Εικ. 31. Δομές ιών κολλαγόνου στο ώριμο οστό (A) και στο νεοσχηματισθέν (B). (Προσαρμοσμένο από Eversole et al (2008) [41]).

οστικές δυσπλασίες ως νεοπλασίες οι οποίες αποτελούνται από ένα ινώδες δυσπλαστικό και ένα οστεώδες δυσπλαστικό τμήμα. Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 3) παρουσιάζονται οι διαφοροποιήσεις των

Πίνακ. 4. Γενωμικά χαρακτηριστικά των ινώδων και οστικών δυσπλασιών. (Προσαρμοσμένο από Eversole et al (2008) [41]).

Disease	Genomic lesions
Adult osteitis deformans	<ul style="list-style-type: none"> • Sequestosome 1 gene (SQSTM1), a scaffold protein in the NFkappaB pathway; • Inactivating mutations in TNFRSF11B, which encodes osteoprotegerin (a decoy receptor for RANK ligand)
Childhood Paget disease (idiopathic hyper-Phosphatasemia)	<ul style="list-style-type: none"> • Insertion mutations in TNFRSF11A, a receptor activator of nuclear factor (NF)kappaB (RANK)-a critical regulator of osteoclast function
Hereditary inclusion body myopathy, Paget's disease	<ul style="list-style-type: none"> • Mutation in Valosin-containing protein (VCP), targeting the and fronto-temporal dementia inhibitor of NFkappaB for degradation by the proteasome
Familial expansile osteolysis/expansile skeletal Hyperphosphatasia	<ul style="list-style-type: none"> • Tandem duplications in TNFRSF11A
Fibrous dysplasia, McCune Albright syndrome	<ul style="list-style-type: none"> • Mutations of the Gsalpha gene (GNAS), the alpha-subunit of the stimulatory G protein
Hyperparathyroidism associated ossifying fibroma	<ul style="list-style-type: none"> • Mutations in tumor suppressor gene HRPT2
Psammomatoid Ossifying Fibroma	<ul style="list-style-type: none"> • Chromosomal breakpoints t(X;2)(q26;q33); interstitial insertion of bands 2q24.2q33 into Xq26

ινώδων και οστικών δυσπλασιών ως προς την ιστολογική τους κατάταξη (προσαρμοσμένος πίνακας από Eversole et al (2008) [41]). Οι διαφοροποιήσεις των δυσπλασιών είναι πολλές φορές μοναδικές για κάθε μια από αυτές, ενώ σε άλλες περιπτώσεις δύο ή περισσότερα χαρακτηριστικά ανευρίσκονται ταυτοχρόνως σε αυτά και μάλιστα παρουσιάζουν πολλές φορές και πανομοιότυπη ιστολογική εικόνα παρά το γεγονός ότι είναι τελείως διαφορετικές μορφολογικές οντότητες [57,93-98]. Σε γενικές γραμμές, τα στρωματικά κύτταρα στις δυσπλασίες αυτές μπορεί να είναι ομοιογενή και άωρα, ήτοι παρόμοιου ιστολογικού τύπου ενώ σε άλλα τα στρωματικά κύτταρα μπορεί να είναι πιο ώριμα και να έχουν ιστολογική εικόνα ινοβλαστών.

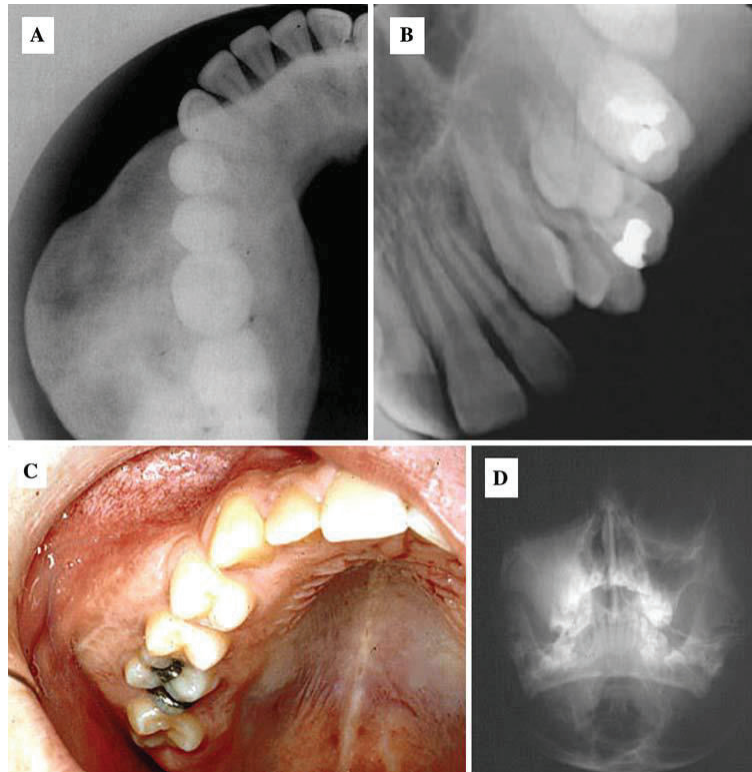
Όπως προαναφέραμε, οι δυσπλασίες της κρανιοπροσωπικής περιοχής έχουν εξαιρετική διαφοροποίηση τόσο μορφολογικά όσο και ιστολογικά. Ένα νεοσχηματισθέν οστό παρουσιάζει μια κολλαγονική ινώδη δομή όταν εξετάζεται υπό πολωμένο φως. Αντιθέτως, το ώριμο οστό παρουσιάζει διαφορετική δομή, τέτοια που προσομοιάζει το οδοντικό σύστημα (Εικόνα 31).

Πέραν των μορφολογικών και ιστολογικών διαφοροποιήσεων, οι ινώδεις και οστικές δυσπλασίες έχουν και γονιδιακές διαφορές, οι οποίες συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 4).

Οι ινώδεις δυσπλασίες ως καλοήγη νεοπλασματά, μπορούν να εμφανισθούν είτε σε ένα οστό (οπότε και μιλάμε για μονο-οστική νόσο) ή ταυτοχρόνως σε περισσότερα (οπότε και μιλάμε για πολύ-οστική νόσο) [94-96]. Στην περίπτωση των πολύ-οστικών ινο-οστικών δυσπλασιών, όταν παρατηρούνται

δευτερογενείς ανωμαλίες και ενδοκρινείς παθολογίες, μιλάμε για το σύνδρομο *McCune-Albright (McCune-Albright Syndrome (MAS))*. Έχει βρεθεί ότι ο γονιδιακός μηχανισμός του συνδρόμου, αποδίδεται σε μια μετάλλαξη στο γονίδιο, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη *G protein alpha-subunit (Gs-alpha)*. Η πρωτεΐνη αυτή αποτελεί τον καταλύτη που συνδέει το *cAMP* σε ορμονικούς υποδοχείς [99-106]. Η μετάλλαξη αυτή έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των *GTPase* ενζύμων, τα οποία με τη σειρά τους οδηγούν στην παρατεταμένη ενεργοποίηση της *Gs-alpha* και την επακόλουθη διέγερση των ενδοκρινικών υποδοχέων [41,92,96-98]. Οι βιοψίες των δυσπλασιών αυτών, εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα *cAMP* στα οστεοποιητικά κύτταρα στο μυελό των οστών. Είναι πολύ πιθανό, ότι οι προαναφερθείσες εξαλλαγές ενεργοποιούν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό με ταυτόχρονη ενεργοποίηση της κυτταρικής διαφοροποίησης. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο, που κωδικοποιεί για την πρωτεΐνη *Gs-alpha*, ανευρίσκονται επίσης στο 40% των όγκων της υπόφυσης, οι οποίοι προκαλούν ακρομεγαλία.

Στις ινώδεις δυσπλασίες, αυτές οι γενετικές εξαλλαγές είναι σωματικές και οδηγούν σε έναν κυτταρικό μωσαϊκισμό. Αυτό σημαίνει ότι το φυσιολογικό οστό στις περιοχές της δυσπλασίας δεν φέρει τις εξαλλαγές αυτές. Στην περίπτωση των κληρονομικών δυσπλασιών, όπως το σύνδρομο κληρονομικής οστεοδυστροφίας (ψευδο-υπο-παραθυροϊδισμός) (σύνδρομο *Albright*) επίσης ανευρίσκονται μεταλλάξεις στο γονίδιο *Gs-alpha* το οποίο είναι υπεύθυνο (στις κληρονομικές δυσπλασίες) και για άλλες ανωμαλίες του σκελετικού.



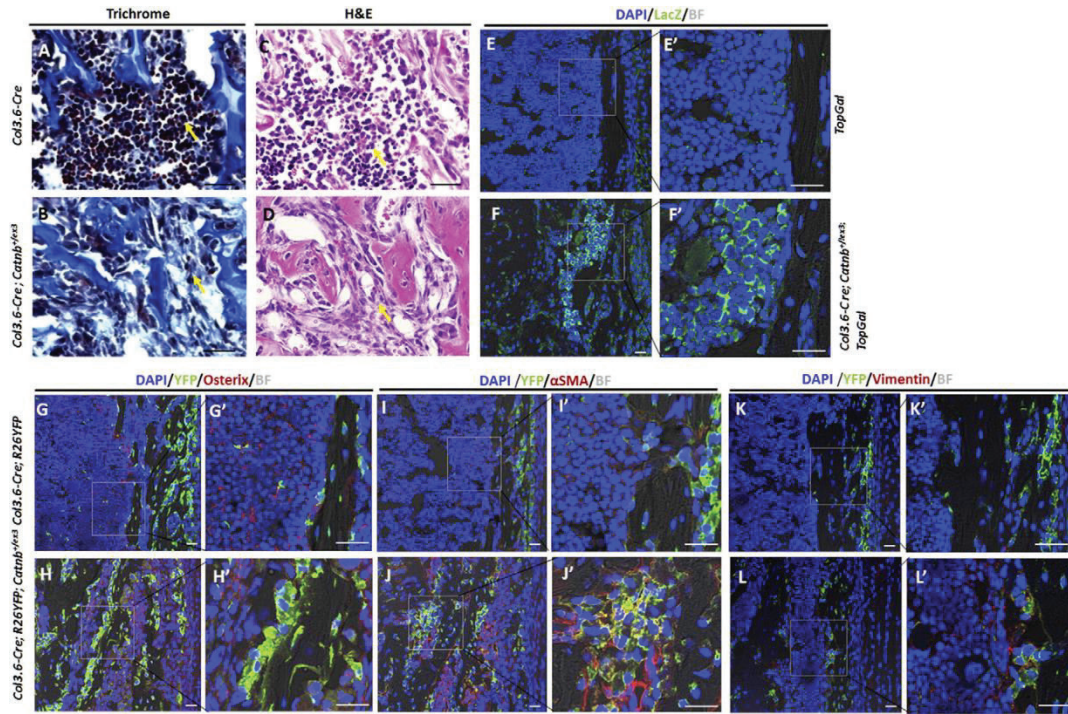
Εικ. 32. Ινώδης δυσπλασία. Ίνωση της άνω γνάθου (A, B), κλινική παρουσίαση της πρόσθιας εξάπλωσης της νόσου (C) και απεικονιστική εικόνα της διάχυσης της νόσου στο γναθιαίο κόλπο (D). (Προσαρμοσμένο από Eversole et al (2008) [41]).

Οι μονο-οστικές ινώδεις δυσπλασίες του κρανιοπροσωπικού συχνά συγχίζονται με άλλες δυσπλασίες του κρανιοπροσωπικού και πιο συνηθέστερα με τις οστικές δυσπλασίες και τις διάχυτες σκληρωτικές οστεομυελίτιδες των γνάθων. Συνήθως οι μονοοστικές δυσπλασίες εμφανίζονται στις γνάθους, όπως έχουμε αναφέρει και σε προηγούμενη ενότητα. Η απεικονιστική διάγνωση διαφέρει ανάλογα με το στάδιο της νόσου, όπως φαίνεται στην Εικόνα 32.

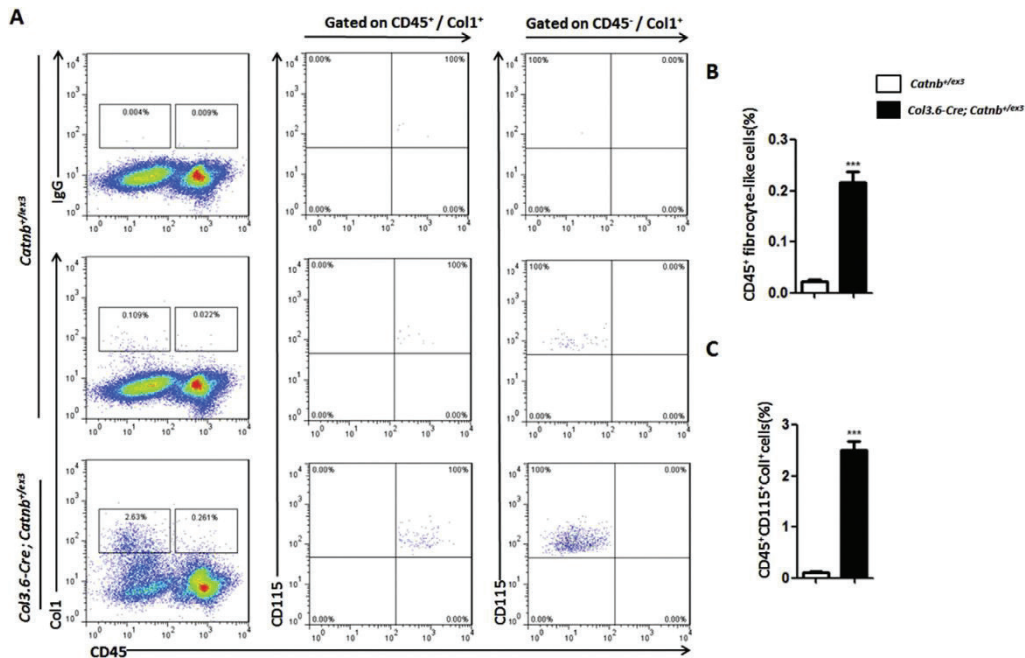
Μια άλλη μορφή οστικής δυσπλασίας, η νόσος Paget (*Paget disease of bone* (PDB)) χαρακτηρίζεται από ταχεία ανακατασκευή του οστού (*remodeling*). Σε αντίθεση με τις ινώδεις δυσπλασίες, οι οστικές δυσπλασίες έχουν μεγαλύτερο επιπολασμό στις μεγαλύτερες ηλικίες παρά το γεγονός ότι νοσήματα προσομοιάζουν στη νόσο Paget εμφανίζονται στην παιδική και νεανική ηλικία. Η νόσος Paget στις μεγαλύτερες ηλικίες εμφανίζει το ίδιο γενετικό προφίλ με τις υπόλοιπες δυσπλασίες, αφού εμπλέκονται οι πρωτεΐνες *osteoprotegerin*, *TNFRSF11A* και η *RANKL/RANK* με τα αντίστοιχα σηματοδοτικά μονοπάτια τους [107-112]. Έχει βρεθεί επίσης ότι οι οστικές δυσπλασίες είναι συνυφασμένες με μεταλλάξεις του γονιδίου *TNFRSF11B*, το οποίο εκφράζει την *osteoprotegerin*. Επιπροσθέτως, έχουν ανευρεθεί μεταλλάξεις στο γονίδιο *SQSTM1* (*p62*), ή γνωστό ως *sequestosome*, το οποίο κωδικοποιεί για μια πρωτεΐνη που συνδέεται με τον μεταγραφικό παράγοντα *NFκappaB*. Αυτού

του είδους οι μεταλλάξεις έχουν ως αποτέλεσμα την απώλεια της λειτουργίας της ουβικιτινύωσης μέσω της εξαλλαγής ή απαλοιφής της περιοχής πρόσδεσης της ουβικουτίνης (*ubiquitin binding-associated (UBA) domain*). Αντίστοιχα, η νεανική νόσος του Paget ή η ιδιοπαθής υπερφωσφαταιμία είναι αυτοσωματικό υπολειπόμενο νόσημα, το οποίο προκύπτει από τη διαγραφή του εξονίου 3 του γονιδίου *TNFRSF11B* και το οποίο με τη σειρά του οδηγεί στην απώλεια ενός ασπαρτικού στην πρωτεΐνη *osteoprotegerin*. Η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη δεν μπορεί να αναστείλει την οστεοκλαστική απορρόφηση.

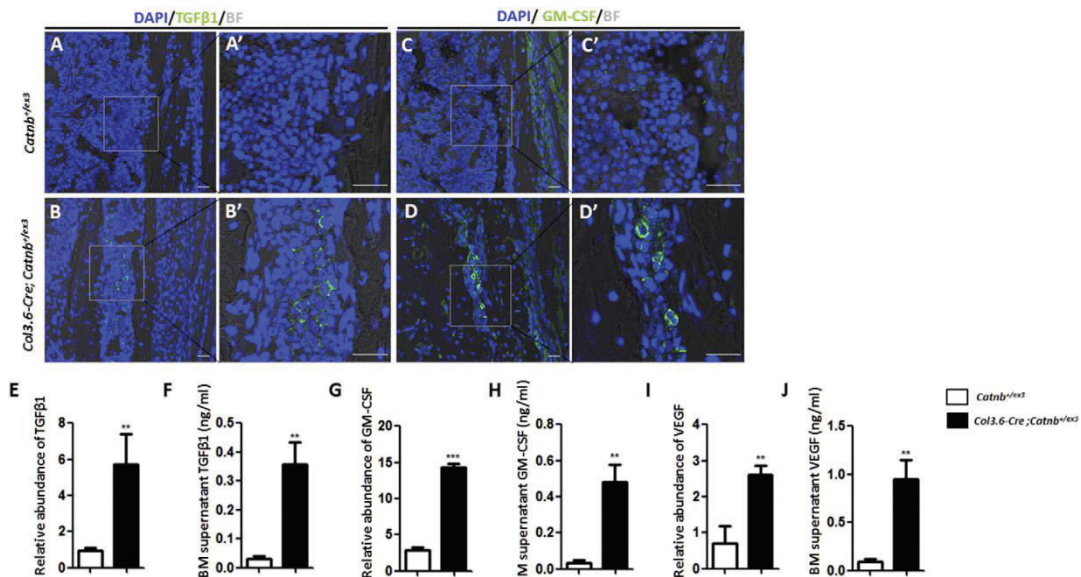
Σε άλλη μελέτη δείχθηκε σε πειραματικά μοντέλα μυών ότι η ίνωση των οστών προκαλείται από την ενεργοποίηση της β-κατενίνης στα πρόδρομα οστικά κύτταρα [113]. Ειδικότερα, δείχθηκε ότι το σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt/β-κατενίνης συμμετέχει στην ινώδη δυσπλασία μέσω της επίδρασης στους ινοβλάστες και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Σε κύτταρα μυελού των οστών μυών φάνηκε ότι σε ιστολογικές τομές η ίνωση περιελάμβανε τόσο ινοβλάστες όσο και πρόδρομα οστικά κύτταρα και μυοϊνοβλάστες (Εικόνα 33). Η προκαλούμενη μεταβολή φάνηκε ότι προκαλείτο από την ενεργοποίηση της β-κατενίνης και της παρουσίας της στον πυρήνα με επακόλουθη την υπερενεργοποίηση της σηματοδοτικής οδού του Wnt. Επιπλέον, φάνηκε ότι η ενεργοποίηση της β-catenin στα κύτταρα μυών,



Εικ. 33. Η ενεργοποίηση της β-catenin στα κύτταρα μύων οδήγησε σε ίνωση του μυελού των οστών όπως φαίνεται σε ιστοχημική χρώση (A-D). (Τρίχρομη (A, B) και Αιματοξυλίνη-Ηοσίνη (HE) (C, D)). Αντίστοιχα η ανοσοιστοχημική χρώση E-F' έδειξε παρόμοια αποτελέσματα, όπως αντίστοιχα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν και με χρώσεις φθορισμού (G-K). (Προσαρμοσμένο από Yu et al 2016 [113]).



Εικ. 34. Ενεργοποίηση της β-catenin στα κύτταρα μύων, η οποία οδηγεί στην άθροιση ινοβλαστών στο μυελό των οστών. Τα διαγράμματα διασποράς (scatter plots) δείχνουν την παρουσία CD45+Col1+CD115+ and CD45-Coll+CD115+ πληθυσμών ινοβλαστών σε κύτταρα με παρουσία β-κατενίνης στον πυρήνα. (Προσαρμοσμένο από Yu et al 2016 [113]).



Εικ. 35. Η ενεργοποίηση της β-κατενίνης οδήγησε στην ακόλουθη ενεργοποίηση προ-ινωτικών σημάτων, το οποίο επιβεβαιώθηκε από την παρουσία αντι-TGFβ1 και αντι-GM-CSF αντισωμάτων. Η ταυτοποίηση αυτή αφορούσε τόσο στα επίπεδα έκφρασης των δύο προαναφερόμενων γονιδίων (κάτω) όσο και στην παρουσία των πρωτεϊνών στον ινώδη ιστό την άθροιση ινοβλαστών στο μυελό των οστών (επάνω). (Προσαρμοσμένο από Yu et al 2016 [113]).

οδηγεί στην άθροιση ινοβλαστών στο μυελό των οστών (Εικόνα 34).

Τέλος, στην ίδια μελέτη φάνηκε ότι η ενεργοποίηση της β-κατενίνης οδήγησε στην ακόλουθη ενεργοποίηση προ-ινωτικών σημάτων, το οποίο επιβεβαιώθηκε από την παρουσία TGFβ1 και GM-CSF. Η ταυτοποίηση αυτή αφορούσε τόσο στα επίπεδα έκφρασης των δύο προαναφερόμενων γονιδίων όσο και στην παρουσία των πρωτεϊνών στον ινώδη ιστό (Εικόνα 35).

Όπως προαναφέραμε, η κανονική οδός του *Wnt* στα φυσιολογικά κύτταρα (και λέγοντας φυσιολογικά εννοούμε όλα αυτά που δεν συμμετέχουν ή δεν βρίσκονται σε παθοφυσιολογικές διαδικασίες) ρυθμίζει μια πληθώρα διαδικασιών, όπως ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός και η κυτταρική διαφοροποίηση. Επίσης, ήδη αναφέραμε ότι οι διεργασίες αυτές έχουν ως αφετηρία την πρόσδεση του *Wnt* στο σύμπλεγμα υποδοχέων *Frizzled* με επακόλουθη ενεργοποίηση της β-κατενίνης [114]. Έχει ήδη αναφερθεί ο ρόλος των *Wnt/b-catenin* στη ρύθμιση της ομοιοστασίας των οστών, όπου έχει φανεί ότι τα δύο αυτά μόρια είναι καταλυτικά στη λειτουργία τους. Ως εκ τούτου, τα μη-φυσιολογικά επίπεδα των δύο αυτών πρωτεϊνών ευθύνονται για μια πληθώρα μυοσκελετικών διαταραχών [115-119]. Πέρα των μη φυσιολογικών επιπέδων των πρωτεϊνών *Wnt/b-catenin* ιδιαίτερο ρόλο παίζουν οι μεταλλάξεις, οι οποίες εμπλέκονται επίσης σε μια σειρά νεοπλασιών [120-123]. Ειδικότερα, έχει αναφερθεί ότι το γονίδιο *CTNNB1*, το οποίο κωδικοποιεί τη *b-catenin*, ή το γονίδιο *APC*⁷, φέρει μεταλλάξεις οι οποίες προκαλούν την αποκόλληση της β-κατενίνης από το κυτταρομεμβρανικό σύ-

μπλεγμα πρωτεϊνών και με τον τρόπο αυτό προκαλείται η συσσώρευση της β-κατενίνης στον πυρήνα και με τη σειρά της ρυθμίζει τη γονιδιακή έκφραση [124]. Για παράδειγμα, η ινωμάτωση δεσμοειδούς τύπου προκύπτει από μεταλλάξεις της γαμετικής σειράς του γονιδίου *APC* ή από σωματικές μεταλλάξεις του *CTNNB1* [125-127]. Επιπλέον, η μη-φυσιολογική εναπόθεση της β-κατενίνης στον πυρήνα, χρησιμοποιείται ως διαγνωστικό εργαλείο για το διαχωρισμό των δεσμοειδών όγκων από άλλες νεοπλασματικές παθήσεις, οι οποίες μπορεί να προσομοιάζουν μεταξύ τους. Επίσης είναι γνωστό ότι η σηματοδοτική οδός του *Wnt* παίζει σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση του κρανιοεγκεφαλικού σκελετού [114,128] και πρόσφατα δεδομένα έχουν δείξει ότι μεταλλάξεις της β-κατενίνης ανευρίσκονται και σε οδοντικά νεοπλάσματα των γνάθων [129,130]. Οι γνάθοι, το κρα-

⁷ *Adenomatous polyposis coli (APC)* γνωστό και ως *deleted in polyposis 2.5 (DP2.5)*. είναι μια πρωτεΐνη, η οποία κωδικοποιείται από το γονίδιο *APC*. Η πρωτεΐνη *APC* είναι ένας ανασταλτικός παράγοντας, ο οποίος ελέγχει τη συγκέντρωση της β-κατενίνης και αλληλοεπιδρά με την *E-cadherin*, όπου και τα δύο μόρια αυτά συμμετέχουν στην κυτταρική προσκόλληση. Μεταλλάξεις στο γονίδιο έχει δείχθει ότι συμμετέχουν στην πρόκληση των νεοπλασιών του παχέος εντέρου. Πιο συγκεκριμένα, το γονίδιο *APC* έχει ταξινομηθεί ως ογκοκατασταλτικό γονίδιο. Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια συμμετέχουν στον έλεγχο του κυτταρικού πολλαπλασιασμού αποτρέποντας τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και ως εκ τούτου, εμποδίζουν την ανάπτυξη νεοπλασιών. Επιπλέον, η πρωτεΐνη *APC* συμμετέχει στον έλεγχο του αριθμού των χρωμοσωμάτων κατά την κυτταρική διαίρεση.

νίο και τα κρανιοπροσωπικά οστά αποτελούν ανατομικά σημεία, τα οποία εμφανίζουν ινώδεις οστικές δυσπλασίες. Οι δυσπλασίες αυτές, ανατομικά, αφορούν σε ανώμαλο πολλαπλασιασμό μεσεγχυματικών κυττάρων, ο οποίος οδηγεί στο σχηματισμό ινώδους ιστού αλλά και οστεοποίηση [41].

Οι ινώδεις δυσπλασίες περιλαμβάνουν ένα φάσμα από παθήσεις, μερικές από τις οποίες είναι η περιστίτιδα, η εμβρυϊκή δυσπλασία και νεοπλασματικές νόσοι (π.χ. οστεοποιητικό ίνωμα). Τα νοσήματα αυτά εμφανίζονται, σε κάποιες περιπτώσεις στο κρανιοπροσωπικό σύμπλεγμα ενώ άλλες στο υπόλοιπο σκελετικό σύστημα [41,131]. Στο σύνολό τους οι ινώδεις οστικές δυσπλασίες είναι καλοήθειες, αλλά πολλές φορές περιπλέκονται με οστεοσαρκώματα χαμηλού βαθμού κακοήθειας. Επί παραδείγματι, στην περίπτωση του δεσμοπλαστικού ινώματος, το οποίο ορίζεται ως ένα αμιγώς ινώδες νεόπλασμα των οστών, υπάρχει το ενδεχόμενο μεταπλαστικής νόσου. Οι ινώδεις και οστικές δυσπλασίες σε πολλές περιπτώσεις είναι δύσκολο να διαχωρισθούν απόλυτα από άλλες νεοπλασίες των οστών. Σε πολλές επίσης περιπτώσεις είναι απαραίτητο να γίνεται ενδελεχείς έλεγχος σε πολλά επίπεδα, όπως η παθολογοανατομική, η κυτταρολογική εκτίμηση αλλά και ακτινογραφική αξιολόγηση.

Μέχρι σήμερα, πολύ λίγα είναι γνωστά για το ρόλο της σηματοδότησης *Wnt/b-catenin* στις ινώδεις και οστικές δυσπλασίες. Ακόμα περισσότερο, είναι πολύ λίγο μελετημένη η δράση της σηματοδότησης *Wnt/b-catenin* στη φυσιολογία του κρανιοπροσωπικού. Πρόσφατα ευρήματα έχουν δείξει ότι η σηματοδότηση *Wnt/b-catenin* στις ινώδεις δυσπλασίες λαμβάνουν χώρα μέσω της *Gas* πρωτεΐνης [4]. Από τα πρόσφατα ευρήματα έχει φανεί ότι το δεσμοπλαστικό ίνωμα είναι μια νόσος στην οποία η συσσώρευση της β -κατενίνης στον πυρήνα παίζει ρόλο. Πάρα ταύτα, σε άλλη πρόσφατη μελέτη υπήρξαν αντίθετα αποτελέσματα, αφού δεν παρουσιάστηκε συσσώρευση της β -κατενίνης στον πυρήνα ή άλλες μεταλλάξεις γνωστές για τις ινώδεις δυσπλασίες [131]. Το εύρημα αυτό προέκυψε από μικρό αριθμό δειγμάτων αλλά είναι μια ένδειξη τόσο για την περιπλοκότητα του φαινομένου όσο και ενός πιθανού διφασικού ρόλου της β -κατενίνης στις ινώδεις δυσπλασίες.

Σε μία άλλη μελέτη, οι ερευνητές ανέλυσαν ανοσοιστοχημικά 171 ινώδεις και οστικές βλάβες του κρανιοπροσωπικού συμπλέγματος προκειμένου να μελετήσουν τη συσσώρευση β -κατενίνης στο πυρήνα αυτών [124]. Αυτή ανιχνεύτηκε στο 20% του συνόλου των βλαβών με αποτέλεσμα να έχει περιορισμένη χρησιμότητα στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ αυτών (Πίνακας 5). Ωστόσο η μόνη εξαίρεση αφορούσε τις περιπτώσεις της ινώδους δυσπλασίας όπου παρατηρήθηκε απουσία χρώσης για τη β -κατενίνη, εύρημα μη αναμενόμενο σύμφωνα με τη μελέτη των *Regard* και συν (2012) οι οποίοι έδειξαν αυξημένη ενεργοποίηση του μονοπατιού *Wnt/b-catenin* στις εν λόγω βλάβες. Έτσι, η θετική χρώση για τη β -κατενίνη μπο-

Πίν. 5. Περίληψη των ασθενών, οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν για το ρόλο των μεταλλάξεων των γονιδίων CTNNB1 και APC στις ινώδεις δυσπλασίες. (Πηγή: *Horvai EA & Jordan CR (2014) [124]*).

Age (years)	
Median (range)	32 years (2-69 years)
Gender	
Male (%)	48 (29)
Female (%)	115 (71)
Diagnosis	
No. of tumors (%)	
Fibrous dysplasia	45 (26)
Ossifying fibroma	32 (19)
Cemento-osseous dysplasia	30 (18)
Desmoplastic fibroma	7 (4)
Juvenile trabecular ossifying fibroma	5 (3)
Fibro-osseous lesion NOS	52 (30)
Location	
No. of patients (%)	
Mandible	91 (57)
Maxilla	20 (13)
Frontal	14 (9)
Parietal	6 (4)
Temporal	3 (2)
Skull NOS	8 (5)
Sphenoid	7 (4)
Ethmoid	2 (1)
Clivus	2 (1)
Orbit	6 (4)
Mastoid	1 (1)
<i>NOS not otherwise specified</i>	

Πίν. 6. Εκκινητές για τα γονίδια CTNNB1 και APC ειδικό για τις φερόμενες μεταλλάξεις στις ινώδεις δυσπλασίες. (Πηγή: *Horvai EA & Jordan CR (2014) [124]*).

Γονίδιο στόχος	Εκκινητής
CTNNB1_x3a_ver2_F	CTGCTTTTCTTGGCTGTCTTTC
CTNNB1_x3a_ver2_R	GGACTGAGAAAATCCCTGTTC
CTNNB1_x3b_ver2_F	ATTCTGGTGCCACTACCACAG
CTNNB1_x3b_ver2_R	TCAACACTCACTATCCACA-
	GTTCA
APC_x15a_ver2_F	ACCTTCATCTAATGCCAAGAGG
APC_x15a_ver2_R	GTCTGCTGGATTTGGTTCTAGG
APC_x15b_ver2_F	TTGGAAGTACTAGTCCAGCTGAAGA
APC_x15b_ver2_R	ATGGTTTGTCCAGGGCTATCT
APC_x15c_ver2_F	GCATTATAAGCCCCAGTGATCT
APC_x15c_ver3_R	TGCTCTGATTCTGTTTCATTCC
APC_x15d_ver3_F	ATAATGCCTCCAGTTCAGGAAA
APC_x15d_ver2_R	AACATAACATGCTTTTGGGGTTG

ρεί να αποβεί χρήσιμη στη διαφορική διάγνωση ώστε να αποκλείσει τις περιπτώσεις της ινώδους δυσπλασίας. Επομένως η παρουσία θετικής χρώσης για τη

β-κατενίνη με παρόμοια συχνότητα στις διάφορες βλάβες, με εξαίρεση αυτές της ινώδους δυσπλασίας, εμπλέκει το μονοπάτι *Wnt/β-κατενίνης* στη παθογένεια αυτών. Όσον αφορά τον υποκείμενο μοριακό μηχανισμό που οδηγεί στη συσσώρευση της β-κατενίνης στο πυρήνα στις περιπτώσεις τις θετικές στη χρώση για τη β-κατενίνη δεν φαίνεται να ενέχονται μεταλλάξεις στα γονίδια *CTNNB1*, το οποίο κωδικοποιεί τη β-κατενίνη ή στο γονίδιο *APC*. Ωστόσο, μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια οδηγούν στην απελευθέρωση της β-κατενίνης από το σύμπλοκο Axin, η οποία διαφεύγει της φωσφορυλίωσης και αποδόμησης της από αυτό, με αποτέλεσμα να συσσωρεύεται και να μεταναστεύει στο πυρήνα, όπου σχηματίζει σύμπλοκα με τους *TCF/LEF* ενεργοποιώντας την έκφραση γονιδίων στόχων του *Wnt* και αυτός ο μηχανισμός ευθύνεται για πολλούς τύπους ανθρωπίνων νεοπλασμάτων.

Οι μεταλλάξεις των γονιδίων *CTNNB1* και *APC* έγινε με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης και ειδικότερα με εκκινητές ειδικούς για

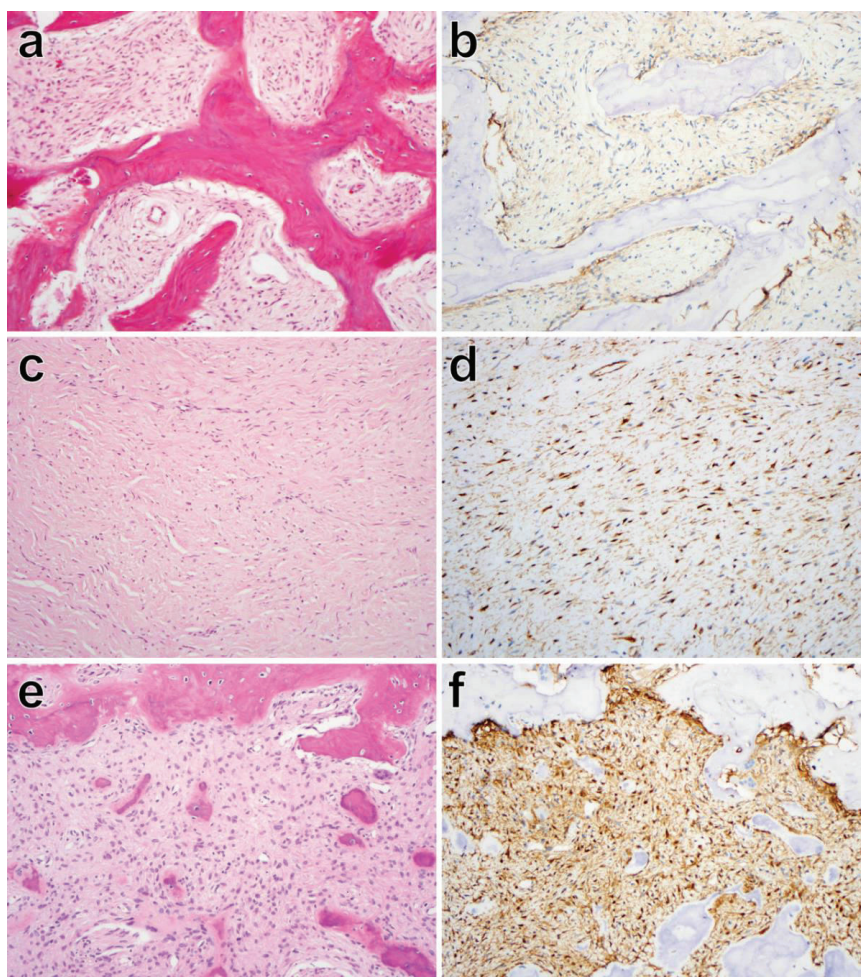
Πίν. 7. Σύνοψη των αποτελεσμάτων από την ανοσοιστοχημική διερεύνηση της παρουσίας της β-κατενίνης στις ινώδεις και οστικές δυσπλασίες. (Πηγή: *Horvai & Jordan (2014) [124]*).

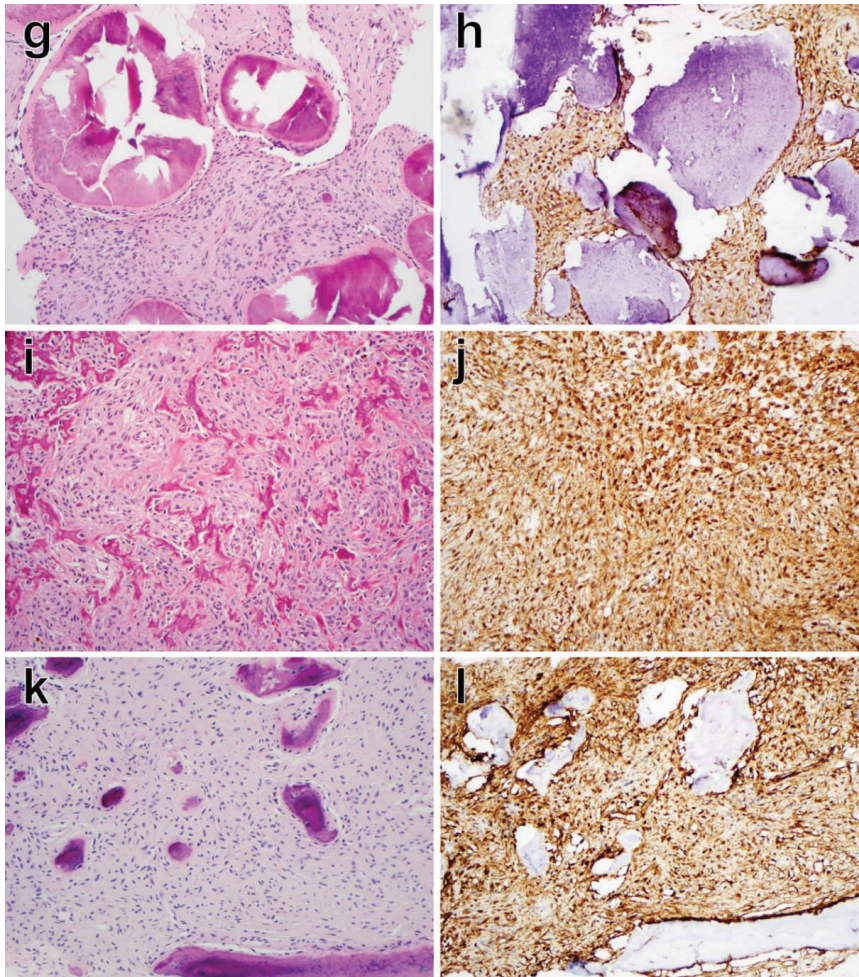
Diagnosis	No. of cases (Total=171)	Nuclear b-catenin staining (%)
Fibrous dysplasia	45	2 Samples (4%)
Ossifying fibroma	32	8 Samples (25%)
Cemento-osseous dysplasia	30	10 Samples (30%)
Desmoplastic fibroma	7	4 Samples (57%)
Juvenile trabecular ossifying fibroma	5	2 Samples (40%)
Fibro-osseous lesions	52	8 Samples (15%)

τις περιοχές των γονιδίων, οι οποίες θεωρούνται ότι φέρουν τις μεταλλάξεις (Πίνακας 6).

Στην παραπάνω πρόσφατη μελέτη η συγκέντρω-

Εικ. 36. Ιστολογικά ευρήματα της πυρηνικής εναπόθεσης της β-κατενίνης σε ινώδεις δυσπλασίες. Η πλειονότητα των ινώδων δυσπλασιών ήταν αρνητικές για την β-κατενίνη στον πυρήνα (A, B). Από την άλλη το δεσμοπλαστικό ίνωμα (C, D) και η οστεοποιούμενη δυσπλασία παρουσίασαν θετική χρώση για την πυρηνική β-κατενίνη (E, F).





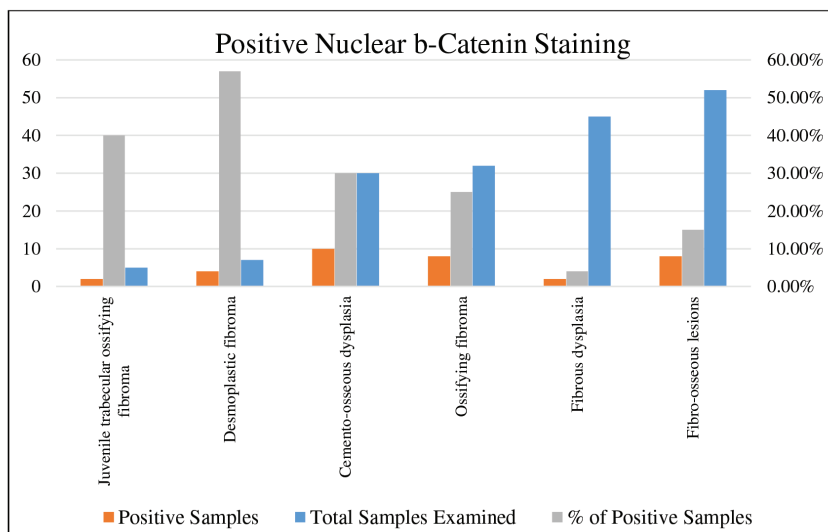
Εικ. 37. Ιστολογικά ευρήματα της πυρηνικής εναπόθεσης της β-κατενίνης σε ινώδεις δυσπλασίες. Θετική σήμανση της β-κατενίνης στον πυρήνα ανευρέθη στο οστεοποιούμενο ίνωμα (G, H), στο νεανικό ισχιακό οστεοποιούμενο ίνωμα (I, J) και σε μη ταξινομούμενες δυσπλασίες (K, L).

ση της β-κατενίνης στον πυρήνα βρέθηκε στο 20% των ινώδων δυσπλασιών (Εικόνα 36 και Εικόνα 37). Από τα ευρήματα αυτά δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας της β-κατενίνης στον πυρήνα και της ηλικίας, του φύλου ή του βαθμού οστεοποίησης του ιστού. Από την ίδια μελέτη τα αποτελέσματα των ποσοστών της θετικής παρουσίας της β-κατενίνης στον πυρήνα των ινώδων και οστικών δυσπλασιών παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 7) καθώς επίσης προσαρμόστηκαν όπως παρουσιάζεται στην Εικόνα 38. Από τα αποτελέσματα αυτά φαίνεται ότι δεν υπάρχει κάποιο συγκεκριμένο μοτίβο ως προς την παρουσία της β-κατενίνης στον πυρήνα. Από αυτό το εύρημα φαίνεται ότι η παρουσία της β-κατενίνης δεν είναι ένα αξιόπιστο διαγνωστικό εργαλείο.

Το μόνο διαγνωστικό εύρημα στη μελέτη αυτή ήταν ότι στις ινώδεις δυσπλασίες υπήρχε μικρή παρουσία της β-κατενίνης στον πυρήνα (4%) συγκριτικά με τις υπόλοιπες δυσπλασίες, όπως το δεσμοπλαστικό ίνωμα (57%), το νεανικό ισχιακό οστεοποιητικό ίνωμα

(40%) και την οστεοποιητική δυσπλασία (30%) (30-57%, $p=0.0034$). Πέραν των παραπάνω θετικών δειγμάτων υπήρχαν και δύο αρνητικά δείγματα. Επιπλέον, σε ασθενείς στους οποίους υπήρχαν πολλαπλά νεοπλάσματα η παρουσία της β-κατενίνης ήταν σε όλα τα περιστατικά. Ταυτόχρονα, το φαινόμενο αυτό γίνεται πιο περίπλοκο αφού σε μια γυναίκα, η οποία είχε πολλαπλά νεοπλάσματα από υποτροπή (πρώτη διάγνωση είχε παρουσία της β-κατενίνης στον πυρήνα, ενώ στην υποτροπή που παρουσιάστηκε τρία έτη μετά η β-κατενίνη δεν ανιχνεύθηκε στον πυρήνα).

Ταυτόχρονα με τα παραπάνω ευρήματα, σε 15 δείγματα με παρουσία της β-κατενίνης στον πυρήνα εντοπίστηκαν μεταλλάξεις στο εξόνιο 3 του γονιδίου CTNNB1. Επίσης, στο εξόνιο 15 του γονιδίου APC, σε μια περίπτωση οστεοποιούμενου ινώματος ταυτοποιήθηκε μια G-C μεταλλαγή και η οποία προέκυπτε στην παραγωγή μιας γλουταμίνης (Glu1317). Σε ένα δεσμοπλαστικό ίνωμα είχε μια G-to-A μεταλλαγή, η οποία οδηγούσε στην παρουσία ενός κωδικονίου τερματισμού με την παρουσία μιας



Εικ. 38. Διαγραμματική παρουσίαση των αποτελεσμάτων της ανοσοϊστοχημικής ανάλυσης της πυρηνικής παρουσίας της β-κατενίνης στις ινώδεις και οστικές δυσπλασίες. (Προσαρμοσμένο από Horvai & Jordan (2014) [124]).

ασπαραγίνης (Asp1536). Επιπροσθέτως, σε δώδεκα δυσπλασίες παρουσιάστηκαν μη κωδικοποιούσες μεταλλάξεις, ήτοι G-to-A μεταθέσεις με επικείμενη παραγωγή τυροσίνης (Tyr1493) στο γονίδιο APC και επίσης σε έντεκα δυσπλασίες δεν υπήρξαν ευρήματα μεταλλάξεων.

Καθώς το *Wnt* σηματοδοτικό μονοπάτι συμμετέχει στη διαφοροποίηση, το πολλαπλασιασμό, την ωρίμανση και τη δραστηριότητα διαφόρων κυττάρων κατέχοντας σημαντικό ρόλο σε ποικίλες βιολογικές διαδικασίες όπως η εμβρυογένεση, η οργανογένεση και η ογκογένεση καθώς και στη διατήρηση της ομοιοστασίας σε ιστούς ενηλίκων, οι μεταλλάξεις σε διάφορα στοιχεία του εν λόγω μονοπατιού και/ή σε πρωτεΐνες ρυθμιστές του προκαλούν ένα ευρύ φάσμα ασθενειών.

Το μονοπάτι *Wnt/β-κατενίνης* κατέχει ουσιαστικό ρόλο στον έλεγχο του οστικού σχηματισμού και στη ρύθμιση της οστικής μάζας [132,133]. Πιο συγκεκριμένα, στο σκελετό, η πρωτεΐνη *LRP5* (low-density lipoprotein receptor-related protein 5) είναι ένας συνυποδοχέας των *Wnt*, βρίσκεται στη κυτταρική μεμβράνη του οστεοβλάστη μεταξύ δύο άλλων υποδοχέων, των *Frizzled* και *Kremen*. Οι υποδοχείς *Frizzled* και *LRP5* συνδέονται με τις πρωτεΐνες *Wnt* και έτσι αναστέλλεται η αποδόμηση της β-κατενίνης από το σύμπλοκο Axin, η οποία εν συνεχεία μεταναστεύει στο πυρήνα όπου ενεργοποιεί την έκφραση γονιδίων-στόχων με αποτέλεσμα τη διέγερση του οστικού σχηματισμού. Έτσι, αδρανοποιητική μετάλλαξη του γονιδίου *LRP5* προκαλεί το σύνδρομο *οστεοπορωτικό ψευδογλίωμα (osteoporosis-pseudoglioma)*, το οποίο χαρακτηρίζεται από σοβαρή οστεοπόρωση με έναρξη στη παιδική ηλικία, κατάγματα και διαταραχές όρασης (τύφλωση). Αντίθετα, ενεργοποιητική μετάλλαξη

του γονιδίου *LRP5* οδηγεί σε φαινότυπους που χαρακτηρίζονται από υψηλή οστική πυκνότητα (*high bone mass phenotypes*), λόγω αυξημένης ενεργοποίησης του μονοπατιού *Wnt* άρα και διέγερσης των οστεοβλαστών. Σε ασθενείς με τέτοιου είδους οστικές σκληρυντικές δυσπλασίες συνίσταται ανάλυση για ανεύρεση μεταλλάξεων του γονιδίου *LRP5*.

Μία άλλη πρωτεΐνη, με εξέχοντα ρόλο στη ρύθμιση της βιολογίας του οστού είναι η σκληροστίνη η οποία κωδικοποιείται από το γονίδιο *SOST* και ταυτοποιήθηκε κατά τη μελέτη ασθενών που έπασχαν από σκληροστέωση και νόσο *Van Buchem* [134,135]. Πρόκειται για μία γλυκοπρωτεΐνη η οποία συνδέεται στους υποδοχείς *LRP4*, *LRP5* και *LRP6* με αποτέλεσμα να αναστέλλει τη σηματοδότηση του μονοπατιού *Wnt/β-κατενίνης* άρα το πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών δηλαδή καταστέλλει τον οστικό σχηματισμό. Αποτελεί επομένως ένα ενδογενή αναστολέα του οστεοαναβολικού μονοπατιού. Στις δύο προαναφερθείσες σκελετικές παθήσεις, η απουσία έκφρασης της σκληροστίνης οδηγεί σε μία γενικευμένη οστεοσκλήρυνση και υπερόστωση του σκελετού, με κύριες εκδηλώσεις στο κρανίο (πάχυνση), ενώ η κάτω γνάθος, οι πλευρές και τα μακρά οστά μπορούν επίσης να προσβληθούν. Λόγω της στένωσης των κρανιακών τρημάτων διαμέσου των οποίων διέρχονται τα νεύρα μπορεί να παρατηρηθεί παράλυση του προσωπικού νεύρου, απώλεια ακοής καθώς και ατροφία των οπτικών νεύρων. Επίσης μετάλλαξη στο γονίδιο *SOST* προκαλεί τη κρανιοδιαφυσική δυσπλασία με υπερόστωση του κρανίου και των οστών του προσώπου, νευρολογικά συμπτώματα και προσβολή των διαφύσεων των μακρών οστών [136].

Άλλες παθήσεις οι οποίες σχετίζονται με διατα-

ραχές στη σηματοδότηση Wnt αφορούν: 1.τη κρανιοσυνουστέωση όπου παρατηρήται πρόωρη σύγκλιση των ραφών του κρανίου λόγω επιταχυνόμενης ενδομεμβρανώδους οστεοποίησης λόγω έλλειψης της *Axin2* [137], 2. τη νόσο *Paget* όπου ανιχνεύτηκαν αυξημένα επίπεδα της πρωτεΐνης *Dickkopf-1 (Dkk-1)* (αναστολέας του *Wnt*) στον ορό ασθενών με νόσο *Paget* [138] 3.τη τετρα-αμελία (απώλεια και των 4 άκρων) λόγω μετάλλαξης στο γονίδιο *WNT3*, 4.Το σύνδρομο *Robinow*, με κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, κοντό ανάστημα και άκρα λόγω μετάλλαξης στο γονίδιο *WNT5A*, 5. Άλλα σύνδρομα λόγω μετάλλαξης στο γονίδιο *WNT7A*, 6. Την οδοντο-ονυχο-δερμική δυσπλασία, λόγω μετάλλαξης στο *WNT10A*, 7. διάφορους τύπους νεοπλασμάτων, ιδίως το καρκίνο του παχέος εντέρου.

6. Επίλογος

Οι ινώδεις και οστικές δυσπλασίες της κρανιοπροσωπικής περιοχής αποτελούν ένα πεδίο στο οποίο η γνώση είναι εξαιρετικά περιορισμένη. Στις μελέτες που έχουν γίνει μέχρι τώρα έχει μελετηθεί ο ρόλος της σηματοδοτικής οδού του *Wnt* και της *β-κατενίνης*. Φάνηκε από τα μέχρι τώρα ευρήματα ότι το *Wnt* είναι από τους σημαντικούς παράγοντες στην παθογένεια των δυσπλασιών αυτών. Δείχθηκε επίσης ότι η σηματοδότηση του *Wnt* παίζει ρόλο τόσο μέσω της δικής του δυσλειτουργίας όσο και με τη συμμετοχή και άλλων μονοπατιών, όπως η σηματοδοτική οδός του NFκB και του RANKL.

Στην παρούσα εργασία ανασκοπήσαμε τη βιβλιογραφία αναφορικά με την υπάρχουσα γνώση του ρόλου της σηματοδότησης του *Wnt* στις ινώδεις και οστικές δυσπλασίες του κρανιοπροσωπικού. Από τη μελέτη μας προέκυψε ότι η παθογένεια των νοσημάτων αυτών είναι εξαιρετικά περίπλοκη και περιλαμβάνει τη λειτουργία ενός εκτενούς δικτύου σηματοδότησης. Επίσης, φάνηκε ότι η παθοφυσιολογία των οστικών δυσπλασιών, από τη μια παρουσιάζει διαφορετικές μορφολογικές, ιστολογικές αλλά και κλινικές απεικονίσεις, από την άλλη όμως φαίνεται ότι υπάρχουν κοινές μοριακές οδοί σε όλους τους τύπους αυτών των καλοηθειών.

Ένα άλλο εύρημα της μελέτης μας ήταν ότι δεν υπάρχει εκτενής βιβλιογραφία για το αντικείμενο αυτό και ειδικότερα για τους μοριακούς μηχανισμούς, που το περιβάλλουν. Ενώ αναφορικά με την κλινική γνώση υπάρχει μεγάλη πληθώρα από βιβλιογραφικές αναφορές, ο ρόλος των μοριακών παραγόντων δεν είναι αρκετά μελετημένος και ακόμα πιο πολύ δεν έχει μελετηθεί ο ρόλος της σηματοδότησης του *Wnt* στην παθογένειά τους.

Ως εκ τούτου, φαίνεται ότι ο ρόλος της σηματοδότησης του *Wnt* στις καλοήθειες ινώδεις και οστικές δυσπλασίες αποτελεί ένα πεδίο έρευνας με μεγάλο περιθώριο διερεύνησης και στο οποίο επιπλέον μελέτες απαιτούνται για να γίνει κατανοητή η παθοφυσιολογία του.

7. Βιβλιογραφία

- Misra SR, et al. Cherubism with multiple dental abnormalities: a rare presentation. *BMJ case reports* 2014;2014.
- Barnes L, et al. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon: IARC Press; 2005.
- Δρούλλη Α, et al. Κρανιοπροσωπική ινώδης δυσπλασία. *Ελληνική Οτορινολαρυγγολογία* 2015; 36(1):59-63.
- Regard JB, et al. Wnt/beta-catenin signaling is differentially regulated by Galpha proteins and contributes to fibrous dysplasia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011;108(50):20101-6.
- Stanton RP, et al. Glucocorticoids decrease interleukin-6 levels and induce mineralization of cultured osteogenic cells from children with fibrous dysplasia. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 1999;14(7):1104-14.
- Αγγελόπουλος Α, et al. Σύγχρονη στοματική και γναθοπροσωπική παθολογία. 3η Έκδοση ed. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας; 2000.
- Bhattacharya S, et al. Fibrous dysplasia and cherubism. *Indian journal of plastic surgery: official publication of the Association of Plastic Surgeons of India* 2015; 48(3):236-48.
- Singer SR, et al. Clinical and radiographic features of chronic monostotic fibrous dysplasia of the mandible. *Journal (Canadian Dental Association)* 2004; 70(8):548-52.
- Δρούκας Χ, et al. Ινώδης δυσπλασία. Αναφορά περίπτωσης. *Στοματολογία* 2007;64(2):60-5.
- Λάσκωρης Γ. Έγχρωμος Άτλας: Νοσήματα του στόματος σε παιδιά και εφήβους. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας; 1996.
- Kakitsubata Y, et al. Cartilaginous endplates of the spine: MRI with anatomic correlation in cadavers. *Journal of computer assisted tomography* 2002; 26(6):933-40.
- Resnick D, et al. Do patients with primary sclerosing cholangitis have a greater frequency of pancreatic abnormalities at MRI than patients with other liver diseases? *Journal of computer assisted tomography* 2002;26(6):994-9.
- Χατζηθανασίου Χ, et al. Πολυοστική Ινώδης Δυσπλασία με Προσβολή των Γνάθων σε Αγόρι 9 Ετών. *Αρχεία Ελληνικής Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής* 2004;5(1):34-7.
- de Sanctis C, et al. McCune-Albright syndrome: a longitudinal clinical study of 32 patients. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM* 1999; 12(6):817-26.
- Βαργιάμη Ε, et al. Σύνδρομο McCune-Albright. Περιγραφή μιας περίπτωσης. *Παιδιατρική Βορείου Ελλάδος* 2003;15:288-93.
- Feuillan PP. McCune-Albright syndrome. *Current therapy in endocrinology and metabolism* 1994;5:205-9.
- Boyce AM, et al. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome. 2015.
- Belsuzari TA, et al. McCune-Albright syndrome with craniofacial dysplasia: Clinical review and surgical management. *Surgical neurology international* 2016;7(Suppl 6):S165-9.
- Couturier A, et al. [Craniofacial fibrous dysplasia]. *La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne* 2016.
- Ozek C, et al. Craniofacial fibrous dysplasia. *The Journal of craniofacial surgery* 2002;13(3):382-9.
- Ozek MM, et al. Surgical approach to thalamic tumors. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 2002;18(8):450-6.
- Unal Erzurumlu Z, et al. CT Imaging of Craniofacial Fibrous Dysplasia. *Case reports in dentistry* 2015;2015:134123.
- Betts NJ, et al. Multiple central giant cell lesions with a Noonan-like phenotype. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology* 1993;76(5):601-7.
- Regezi JA, et al. Oral pathology: clinical pathologic correlations: Elsevier Health Sciences; 2012.
- Idowu BD, et al. Mutations in SH3BP2, the cherubism gene, were not detected in central or peripheral giant cell tumours of the jaw. *The British journal of oral & maxillofacial surgery* 2008;46(3):229-30.
- Mortellaro C, et al. Diagnosis and treatment of familial cherubism characterized by early onset and rapid development. *The Journal of craniofacial surgery* 2009;20(1):116-20.
- Orhan E, et al. Idiopathic bilateral central giant cell reparative granuloma of jaws: a case report and literature review. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2010;74(5):547-52.
- Ruggieri P, et al. Malignancies in fibrous dysplasia. *Cancer* 1994;73(5):1411-24.
- Tomero Salto J, et al. [Monostotic fibrous dysplasia. Three cases and literature review]. *Anales otorinolaringologicos ibero-americanos* 2004;31(2):147-58.
- Roghi M, et al. Periapical cemento-osseous dysplasia: clinicopathological features. *Anticancer research* 2014;34(5):2533-6.

31. Arijji Y, et al. Florid cemento-osseous dysplasia. Radiographic study with special emphasis on computed tomography. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology* 1994;78(3):391-6.
32. Bhandari R, et al. Focal cemento-osseous dysplasia masquerading as a residual cyst. *Contemporary clinical dentistry* 2012;3(Suppl 1):S60-2.
33. Rao GS, et al. Focal cemento-osseous dysplasia masquerading as benign cementoblastoma: A diagnostic dilemma. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP* 2014;18(1):150.
34. Cankaya AB, et al. Focal cemento-osseous dysplasia of mandible. *BMJ case reports* 2012;2012.
35. Sinanoglu A, et al. Case of osseous dysplasia with an unusual concentric, circular, radiological appearance. *The British journal of oral & maxillofacial surgery* 2016;54(1):e7-9.
36. Bulut EU, et al. Expansive focal cemento-osseous dysplasia. *The journal of contemporary dental practice* 2012;13(1):115-8.
37. Salem YM, et al. Focal cemento-osseous dysplasia: review and a case report. *SADJ: journal of the South African Dental Association = tydskrif van die Suid-Afrikaanse Tandheelkundige Vereniging* 2010;65(9):422-3.
38. Sarmento DJ, et al. Immunohistochemical analysis of mismatch proteins in carcinogenesis of the lower lip. *Histopathology* 2013;63(3):371-7.
39. Sarmento DJ, et al. Severe florid cemento-osseous dysplasia: a case report treated conservatively and literature review. *Oral and maxillofacial surgery* 2013;17(1):43-6.
40. Mohan RP, et al. Florid osseous dysplasia. *BMJ case reports* 2013;2013.
41. Eversole R, et al. Benign fibro-osseous lesions of the craniofacial complex. A review. *Head and neck pathology* 2008;2(3):177-202.
42. Minhas G, et al. Orthodontic treatment and cemento-osseous dysplasia: a case report. *Journal of orthodontics* 2008;35(2):90-5.
43. Kucukurt S, et al. Familial florid osseous dysplasia: a report with review of the literature. *BMJ case reports* 2016;2016.
44. Goncalves M, et al. Clinical, radiographic, biochemical and histological findings of florid cemento-osseous dysplasia and report of a case. *Brazilian dental journal* 2005;16(3):247-50.
45. Reddy VK, et al. Giant Cell Fibroma in a Paediatric Patient: A Rare Case Report. *Case reports in dentistry* 2015;2015:240374.
46. Nikitakis NG, et al. Giant cell fibroma in children: report of two cases and literature review. *Journal of oral & maxillofacial research* 2013;4(1):e5.
47. Urs AB, et al. Clinicopathologic and radiologic correlation of ossifying fibroma and juvenile ossifying fibroma - an institutional study of 22 cases. *Annals of diagnostic pathology* 2013;17(2):198-203.
48. Sarwar HG, et al. Cemento-ossifying fibroma—a rare case. *Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry* 2008;26(3):128-31.
49. Hasselblatt M, et al. Juvenile psammomatoid ossifying fibroma of the neurocranium. Report of four cases. *Journal of neurosurgery* 2005;102(6):1151-4.
50. Βαλασίδης Α, et al. Νεανικό ψαμμωματώδες οστεοποιούμενο ίνωμα. Παρουσίαση περίπτωσης. *Αρχεία Ελληνικής Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής* 2012;2:107-14.
51. Rahman T, et al. Trabecular Variant of Juvenile Aggressive Ossifying Fibroma. *Rare tumors* 2015;7(2):5890.
52. Rai S, et al. Trabeculae type of juvenile aggressive ossifying fibroma of the maxilla: Report of two cases. *Contemporary clinical dentistry* 2012;3(Suppl 1):S45-50.
53. Pandit N, et al. Juvenile trabecular ossifying fibroma. *Journal of Indian Society of Periodontology* 2014;18(2):232-5.
54. El-Mofty S. Psammomatoid and trabecular juvenile ossifying fibroma of the craniofacial skeleton: two distinct clinicopathologic entities. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 2002;93(3):296-304.
55. Halkias LE, et al. Rapidly growing, expansile mass of the mandible in a 6-year-old boy. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 1998;56(7):866-71.
56. Noffke CE. Juvenile ossifying fibroma of the mandible. An 8 year radiological follow-up. *Dento maxillo facial radiology* 1998;27(6):363-6.
57. Slootweg PJ. Juvenile trabecular ossifying fibroma: an update. *Virchows Archiv: an international journal of pathology* 2012;461(6):699-703.
58. Williams HK, et al. Juvenile ossifying fibroma. An analysis of eight cases and a comparison with other fibro-osseous lesions. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 2000;29(1):13-8.
59. Silva CA, et al. Trabecular juvenile ossifying fibroma with aneurysmal bone cyst: a rare presentation. *Pediatric dentistry* 2011;33(5):388-91.
60. Benjamins C. Das osteoid-fibrom mit atypischer verkalkung im sinus frontalis. *Acta Oto-Laryngologica* 1938;26(1):26-44.
61. Gogl H. [Not Available]. *Monatsschrift für Ohrenheilkunde und Laryngo-Rhinologie* 1949;83(1):1-10.
62. Malathi N, et al. Psammomatoid juvenile ossifying fibroma of the jaws. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP* 2011;15(3):326-9.
63. Sarode SC, et al. Juvenile psammomatoid ossifying fibroma: a review. *Oral oncology* 2011;47(12):1110-6.
64. Nusse R. Wnt signaling in disease and in development. *Cell research* 2005;15(1):28-32.
65. Nusse R, et al. Mode of proviral activation of a putative mammary oncogene (int-1) on mouse chromosome 15. *Nature* 1984;307(5947):131-6.
66. Klaus A, et al. Wnt signalling and its impact on development and cancer. *Nature reviews Cancer* 2008;8(5):387-98.
67. Nusse R, et al. Wnt genes. *Cell* 1992;69(7):1073-87.
68. Goessling W, et al. Genetic interaction of PGE2 and Wnt signaling regulates developmental specification of stem cells and regeneration. *Cell* 2009;136(6):1136-47.
69. Komiya Y, et al. Wnt signal transduction pathways. *Organogenesis* 2008;4(2):68-75.
70. Logan CY, et al. The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annual review of cell and developmental biology* 2004;20:781-810.
71. Cadigan KM, et al. Wnt signaling: a common theme in animal development. *Genes & development* 1997;11(24):3286-305.
72. Rao TP, et al. An updated overview on Wnt signaling pathways: a prelude for more. *Circulation research* 2010;106(12):1798-806.
73. Schulte G, et al. The Frizzled family of unconventional G-protein-coupled receptors. *Trends in pharmacological sciences* 2007;28(10):518-25.
74. Boxus M, et al. The HTLV-1 Tax interactome. *Retrovirology* 2008;5:76.
75. Ponting CP. Evidence for PDZ domains in bacteria, yeast, and plants. *Protein science: a publication of the Protein Society* 1997;6(2):464-8.
76. Habas R, et al. Dishevelled and Wnt signaling: is the nucleus the final frontier? *Journal of biology* 2005;4(1):2.
77. Staal FJ, et al. Tcf/Lef transcription factors during T-cell development: unique and overlapping functions. *The hematology journal: the official journal of the European Haematology Association / EHA* 2000;1(1):3-6.
78. Minde DP, et al. Messing up disorder: how do missense mutations in the tumor suppressor protein APC lead to cancer? *Molecular cancer* 2011;10:101.
79. Minde DP, et al. Large extent of disorder in Adenomatous Polyposis Coli offers a strategy to guard Wnt signalling against point mutations. *PLoS one* 2013;8(10):e77257.
80. MacDonald BT, et al. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Developmental cell* 2009;17(1):9-26.
81. Gordon MD, et al. Wnt signaling: multiple pathways, multiple receptors, and multiple transcription factors. *The Journal of biological chemistry* 2006;281(32):22429-33.
82. Sugimura R, et al. Noncanonical Wnt signaling in vertebrate development, stem cells, and diseases. *Birth defects research Part C, Embryo today: reviews* 2010;90(4):243-56.
83. van Amerongen R, et al. Towards an integrated view of Wnt signaling in development. *Development (Cambridge, England)* 2009;136(19):3205-14.
84. van Amerongen R, et al. Wnt5a can both activate and repress Wnt/beta-catenin signaling during mouse embryonic development. *Developmental biology* 2012;369(1):101-14.
85. Thrasivoulou C, et al. Activation of intracellular calcium by multiple Wnt ligands and translocation of beta-catenin into the nucleus: a convergent model of Wnt/Ca2+ and Wnt/beta-catenin pathways. *The Journal of biological chemistry* 2013;288(50):35651-9.
86. Inoki K, et al. TSC2 integrates Wnt and energy signals via a coordinated phosphorylation by AMPK and GSK3 to regulate cell growth. *Cell* 2006;126(5):955-68.
87. Kuroda K, et al. Canonical Wnt signaling induces BMP-4 to specify slow myofibrogenesis of fetal myoblasts. *Skeletal muscle* 2013;3(1):5.
88. Malinauskas T, et al. Extracellular modulators of Wnt signalling. *Current opinion in structural biology* 2014;29:77-84.
89. Gilbert SF. *Developmental Biology: Sinauer Associates; 2010.*
90. Nusse R. Wnt signaling and stem cell control. *Cell research* 2008;18(5):523-7.
91. Bakre MM, et al. Generation of multipotential mesodermal progenitors from mouse embryonic stem cells via sustained Wnt pathway activation. *The Journal of biological chemistry* 2007;282(43):31703-12.
92. Hamner JE 3rd, et al. Benign fibro-osseous jaw lesions of periodontal membrane origin. An analysis of 249 cases. *Cancer* 1968;22(4):861-78.
93. Waldron CA, et al. Benign fibro-osseous lesions of the jaws: a clinical-radiologic-histologic review of sixty-five cases. II. Benign fibro-osseous lesions of periodontal ligament origin. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology* 1973;35(3):340-50.
94. Waldron CA, et al. Benign fibro-osseous lesions of the jaws: a clinical-radiologic-histologic review of sixty-five cases. *Oral surgery, oral medicine, and oral*

- pathology 1973;35(2):190-201.
95. Waldron CA, et al. Sclerotic cemental masses of the jaws (so-called chronic sclerosing osteomyelitis, sclerosing osteitis, multiple enostosis, and gigantiform cementoma). *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology* 1975;39(4):590-604.
 96. Eversole LR, et al. Fibrous dysplasia: a nosologic problem in the diagnosis of fibro-osseous lesions of the jaws. *Journal of oral pathology* 1972;1(5):189-220.
 97. Slootweg PJ. Maxillofacial fibro-osseous lesions: classification and differential diagnosis. *Seminars in diagnostic pathology* 1996;13(2):104-12.
 98. Alawi F. Benign fibro-osseous diseases of the maxillofacial bones. A review and differential diagnosis. *American journal of clinical pathology* 2002;118 Suppl:S50-70.
 99. Cohen MM, Jr. The new bone biology: pathologic, molecular, and clinical correlates. *American journal of medical genetics Part A* 2006;140(23):2646-706.
 100. de Sanctis L, et al. Genetics of McCune-Albright syndrome. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM* 2006;19 Suppl 2:577-82.
 101. Kalfa N, et al. Searching for somatic mutations in McCune-Albright syndrome: a comparative study of the peptidic nucleic acid versus the nested PCR method based on 148 DNA samples. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2006;155(6):839-43.
 102. Lietman SA, et al. A highly sensitive polymerase chain reaction method detects activating mutations of the GNAS gene in peripheral blood cells in McCune-Albright syndrome or isolated fibrous dysplasia. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2005;87(11):2489-94.
 103. Lumbroso S, et al. Activating Gsalpha mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome—a European Collaborative Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004;89(5):2107-13.
 104. Perdigo PF, et al. Investigation of the GSalpha gene in the diagnosis of fibrous dysplasia. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2004;33(5):498-501.
 105. Weinstein LS. G(s)alpha mutations in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2006;21 Suppl 2:P120-4.
 106. Weinstein LS, et al. Minireview: GNAS: normal and abnormal functions. *Endocrinology* 2004;145(12):5459-64.
 107. Cavey JR, et al. Loss of ubiquitin binding is a unifying mechanism by which mutations of SQSTM1 cause Paget's disease of bone. *Calcified tissue international* 2006;78(5):271-7.
 108. Chong B, et al. Idiopathic hyperphosphatasia and TNFRSF11B mutations: relationships between phenotype and genotype. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2003;18(12):2095-104.
 109. Janssens K, et al. An intermediate form of juvenile Paget's disease caused by a truncating TNFRSF11B mutation. *Bone* 2005;36(3):542-8.
 110. Whyte MP. Paget's disease of bone and genetic disorders of RANKL/OPG/RANK/NF-kappaB signaling. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006;1068:143-64.
 111. Whyte MP, et al. Expansile skeletal hyperphosphatasia is caused by a 15-base pair tandem duplication in TNFRSF11A encoding RANK and is allelic to familial expansile osteolysis. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2002;17(1):26-9.
 112. Yip KH, et al. p62 ubiquitin binding-associated domain mediated the receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand-induced osteoclast formation: a new insight into the pathogenesis of Paget's disease of bone. *The American journal of pathology* 2006;169(2):503-14.
 113. Yu J, et al. Bone marrow fibrosis with fibrocytic and immunoregulatory responses induced by beta-catenin activation in osteoprogenitors. *Bone* 2016;84:38-46.
 114. Liu F, et al. Wnt/beta-catenin signaling in oral tissue development and disease. *Journal of dental research* 2010;89(4):318-30.
 115. Day TF, et al. Wnt/beta-catenin signaling in mesenchymal progenitors controls osteoblast and chondrocyte differentiation during vertebrate skeletogenesis. *Developmental cell* 2005;8(5):739-50.
 116. Day TF, et al. Wnt and hedgehog signaling pathways in bone development. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2008;90 Suppl 1:19-24.
 117. Gong Y, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 2001;107(4):513-23.
 118. Hill TP, et al. Canonical Wnt/beta-catenin signaling prevents osteoblasts from differentiating into chondrocytes. *Developmental cell* 2005;8(5):727-38.
 119. Loughlin J, et al. Functional variants within the secreted frizzled-related protein 3 gene are associated with hip osteoarthritis in females. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004;101(26):9757-62.
 120. Abutail AS, et al. Cadherins, catenins and APC in pleural malignant mesothelioma. *The Journal of pathology* 2003;201(3):355-62.
 121. Iwai S, et al. Mutations of the APC, beta-catenin, and axin 1 genes and cytoplasmic accumulation of beta-catenin in oral squamous cell carcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2005;131(12):773-82.
 122. Munemitsu S, et al. Regulation of intracellular beta-catenin levels by the adenomatous polyposis coli (APC) tumor-suppressor protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1995;92(7):3046-50.
 123. Palacios J, et al. Mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) in endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer research* 1998;58(7):1344-7.
 124. E Horvai A, et al. Fibro-osseous lesions of the craniofacial bones: beta-catenin immunohistochemical analysis and CTNNB1 and APC mutation analysis. *Head and neck pathology* 2014;8(3):291-7.
 125. Alman BA, et al. Increased beta-catenin protein and somatic APC mutations in sporadic aggressive fibromatoses (desmoid tumors). *The American journal of pathology* 1997;151(2):329-34.
 126. Bhattacharya B, et al. Nuclear beta-catenin expression distinguishes deep fibromatosis from other benign and malignant fibroblastic and myofibroblastic lesions. *The American journal of surgical pathology* 2005;29(5):653-9.
 127. Ng TL, et al. Nuclear beta-catenin in mesenchymal tumors. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2005;18(1):68-74.
 128. Jarvinen E, et al. Continuous tooth generation in mouse is induced by activated epithelial Wnt/beta-catenin signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2006;103(49):18627-32.
 129. Sekine S, et al. Beta-catenin mutations are frequent in calcifying odontogenic cysts, but rare in ameloblastomas. *The American journal of pathology* 2003;163(5):1707-12.
 130. Sirwardena BS, et al. Aberrant beta-catenin expression and adenomatous polyposis coli gene mutation in ameloblastoma and odontogenic carcinoma. *Oral oncology* 2009;45(2):103-8.
 131. Hauben EI, et al. Desmoplastic fibroma of bone: an immunohistochemical study including beta-catenin expression and mutational analysis for beta-catenin. *Human pathology* 2005;36(9):1025-30.
 132. Johnson ML, et al. LRP5 and Wnt signaling: a union made for bone. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2004;19(11):1749-57.
 133. Wang Y, et al. Wnt and the Wnt signaling pathway in bone development and disease. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)* 2014;19:379-407.
 134. Balemans W, et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Human molecular genetics* 2001;10(5):537-43.
 135. Weivoda MM, et al. Developments in sclerostin biology: regulation of gene expression, mechanisms of action, and physiological functions. *Current osteoporosis reports* 2014;12(1):107-14.
 136. Kim SJ, et al. Identification of signal peptide domain SOST mutations in autosomal dominant craniodiaphyseal dysplasia. *Human genetics* 2011;129(5):497-502.
 137. Liu B, et al. Craniosynostosis caused by Axin2 deficiency is mediated through distinct functions of beta-catenin in proliferation and differentiation. *Developmental biology* 2007;301(1):298-308.
 138. Marshall MJ, et al. Increased circulating Dickkopf-1 in Paget's disease of bone. *Clinical biochemistry* 2009;42(10-11):965-9.