

Gardner sendromu: Olgu sunumu

Gardner's syndrome: A case report

Berna BAYRAKÇI¹, Erdal ÖZEN¹, Ahmet SEVER², A. Ömer ÖZÜTEMİZ¹

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı¹, Radyoloji Ana Bilim Dalı², İzmir

Gardner sendromu polipozis koli, çok sayıda osteom ve cilt ve yumuşak dokuda mezenşimal tümör varlığı ile tanımlanmış otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır ve nadir olarak görülür. Polipozis koli malign transformasyon için çok yüksek risk taşır. Bu nedenle erken tanı ve tedavisi önemlidir. Osteom kemik dokunun benign tümörüdür ve yavaş büyüme özelliğine sahiptir, üç veya daha fazla osteom saptandığında Gardner sendromu araştırılmalıdır. Cilt bulguları epidermoid kist, desmoid tümör ve diğer benign tümörleri içermektedir. Biz bu yazıda polipozis koli, osteom ve epidermoid kistleri saptanan Gardner sendromu tanılı 36 yaşındaki bir erkek olguyu sunuyoruz.

Anahtar sözcükler: Gardner sendromu, osteom, epidermoid kist, cerrahi tedavi

Gardner syndrome is a rare autosomal dominant disease characterized by the presence of colonic polyposis, osteomas and a multitude of soft tissue tumors. Colonic polyposis has a very high risk of undergoing malignant transformation; consequently, early identification and therapy of the disease are important. Osteoma is a benign neoplasm of bone tissue and it is characterized by slow continuous growth. A finding of three or more osteomas is investigated as Gardner syndrome. Cutaneous findings include epidermoid cyst, desmoid tumors, and other benign tumors. We present a case of a 36-year-old male patient with Gardner syndrome who presented with colonic polyposis, osteomas and epidermoid cysts.

Key words: Gardner's syndrome, osteoma, epidermoid cyst, surgical treatment

GİRİŞ VE AMAÇ

1951 yılında Gardner malign dejenerasyona eğilimi olan kolonik polipler ve yüzeysel tümörler arasındaki ilişkiyi yayınlamıştır (1). 1952 yılında ise Gardner ve Plenk bu hastalığın otozomal dominant kalıtıldığını göstermişlerdir (2). Aynı yıl Gardner ve Richards herediter kolonik polipozis, çok sayıda kutanöz ve subkutanöz tümörle osteomlar arasındaki ilişkiyi göstermiş ve bunu Gardner sendromu olarak adlandırmışlardır (3).

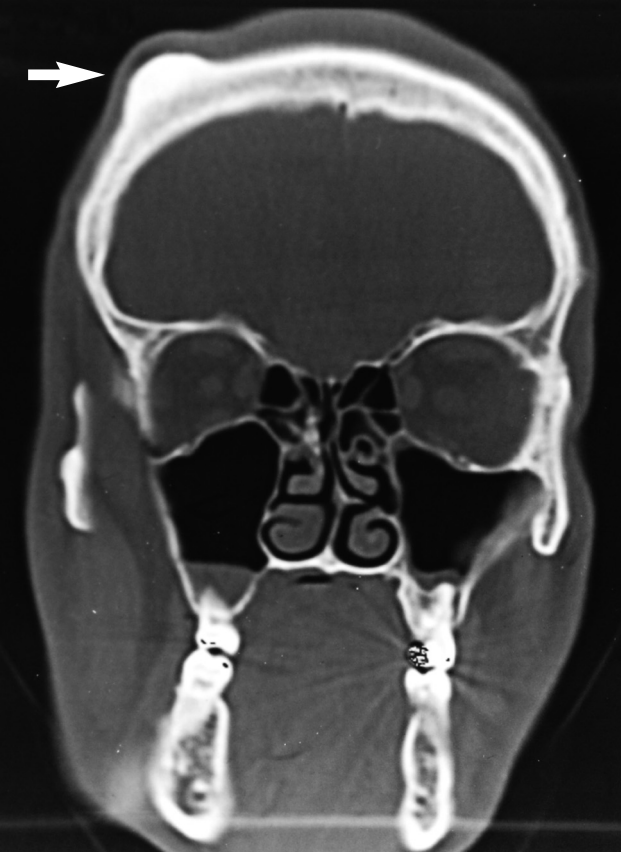
Aynı genetik değişiklik saptandığından beri Gardner sendromu ve familial adenomatöz polipozis (FAP)'in aynı hastalığın varyantları olduğuna inanılmaktadır. Gardner sendromundaki ekstrakolonik özellikler aynı mutasyonun değişken penetransıyla açıklanabilmektedir. Adenomatöz polipozis koli lokusu (APC geni) 5q21-q22 bandında 1400 farklı mutasyon tarif edilmiştir. Hastaların büyük çoğunda ailesel kümelenme görülse de 1/3'ü spontan mutasyona bağlı olarak gelişmektedir. MYH (1p34.3-32.1) FAP ile ilişkili başka bir gendir. Genellikle MYH'de mutasyonu olan hastalarda FAP kliniği APC gen mutasyonu olanlardan daha hafiftir. Ekstrakolonik bulguların varlığı daha çok APC gen mutasyonu olanlar-

da görülmektedir. Ayrıca patogenezinde diyet, egzersiz ve sigara gibi çevresel faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir (4).

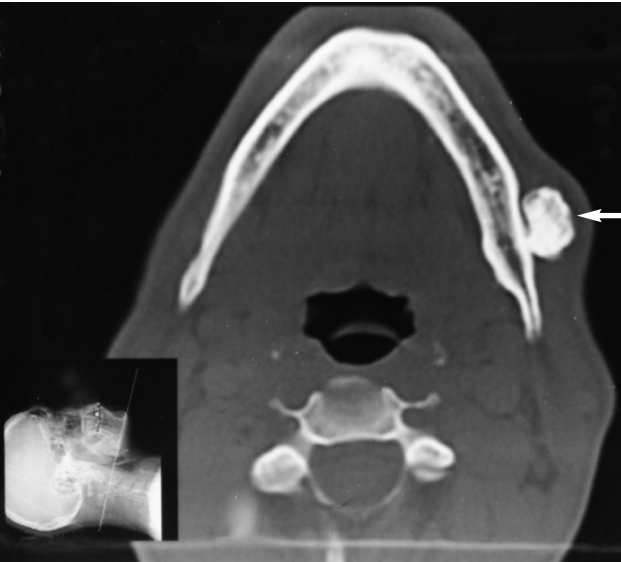
Amerika'da Gardner sendromu tanısı bir milyon kişide bir koyulmaktadır. Eğer cerrahi tedavi uygulanmazsa gastrointestinal polipler %100'e yakın olarak malignensiye dönüşmektedir (4). Biz bu yazıda nadir görülen ancak yüksek mortaliteye sahip olması nedeniyle erken tanı ve tedavisi önemli olan Gardner sendromu tanılı bir olguya dikkat çekmeyi amaçladık.

OLGU

36 yaşındaki erkek olgu Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Cerrahi Kliniği'ne baş bölgesinde yaklaşık 2-3 cm çaplarında çok sayıda ve çenenin sol tarafında 8 cm çapında kitle olması nedeniyle başvurmuştur. Hastanın hemogramı ve biyokimyasal değerleri normal bulunmuştur. Yapılan beyin ve mandibuler BT tetkikinde bilateral parietal ve sol frontal yerleşimli multipl kalvarial osteomlar, sol mandibular korpusta pedinkule egzofitik osseoz kitle lezyonu saptanmıştır (Resim 1,

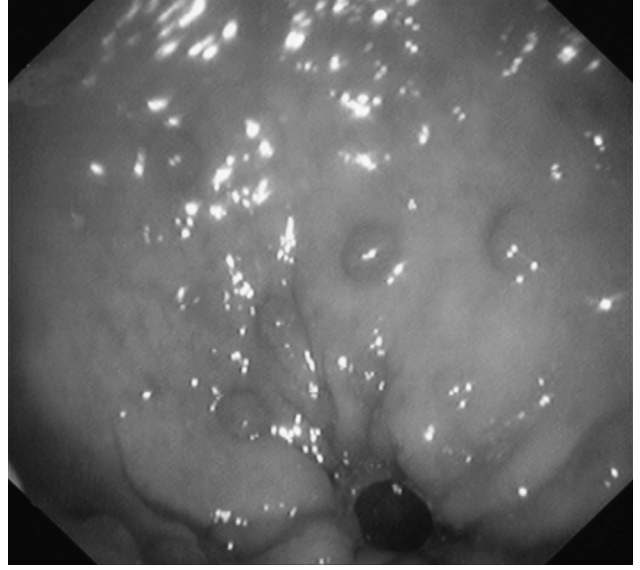


Resim 1. Olgunun beyin BT'sinde sağ frontoparietal bölgede saptanan osteom görüntüsü

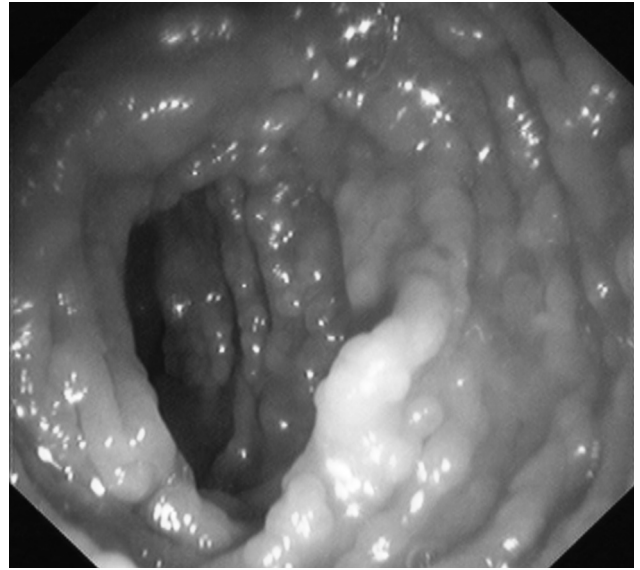


Resim 2. Olgunun mandibuler BT'sinde saptanan osteom görüntüsü

Resim 2). Yapılan kemik sintigrafisinde bu lezyonların benign karakterde olduğu gösterilmiştir.



Resim 3. Olgunun kolonoskopisinde saptanan polip görüntüleri (rektum)



Resim 4. Olgunun kolonoskopisinde saptanan polip görüntüleri (transvers kolon)

Bunun üzerine hasta opere edilmiş ve 5 adet kitle eksize edilmiştir. Patolojik değerlendirmede sol angular ve frontoparietal bölgeden gönderilen 8 cm, 2 cm ve 2.5 cm çaplarında 3 adet örnek osteom, 2 cm çaplarındaki diğer 2 örnek epidermoid kist ile uyumlu bulunmuştur. Bunun üzerine hasta Gardner sendromu ön tanısıyla kliniğimize yönlendirilmiştir. Polikliniğimizde değerlendirilen hastanın sorgulamasında 1-2 yıldır rektal kanama, mukus deşarjı ve tenezm hissi olduğu öğrenilmiştir. Sigara ve alkol kullanım öyküsü mevcut

değildir. Yapılan kolonoskopisinde tüm kolonu kaplayan 2-5 mm çaplarında çok sayıda polipoid lezyonlar izlenmiş ve biyopsiler alınmıştır (Resim 3-4). Biyopsi sonucu tubuler adenom ve tubuler mikroadenom olarak rapor edilmiştir. Üst gastro-intestinal sistem endoskopisi ve ince barsak pasaj grafisinde poliplere rastlanmamıştır. Ayrıca yapılan tiroit ve batin incelemelerinde patoloji saptanmamıştır. Bu bulgularla Gardner sendromu tanısı konulan hasta operasyon önerilerek genel cerrahi kliniğine yönlendirilmiştir. Annesi astım, babası karaciğer sirozu nedeniyle eksitus olan hastanın kardeşlerinin bu sendrom açısından incelenmesi gerektiği belirtilmiştir.

TARTIŞMA

Gardner sendromu nadir görülen multisistemik bir hastalıktır. Semptomlar çoğunlukla 20'li yaşlarda ortaya çıkmakla birlikte 2 ay ve 70 yaş arasında herhangi bir zamanda saptanabilmektedir. Genel olarak cilt ve kemik anormallikleri polipozisten önce yaklaşık olarak 10 yaş civarında gelişmektedir (4, 5).

Gardner sendromunun gastrointestinal bulguları kolonik adenomatoz polipleri (tübüler, villöz, tubülovillöz), gastrik ve ince barsak adenomatöz poliplerini (hastaların %12'si) ve periampuller karsinomu (hastaların %2'si) içermektedir. Polip formasyonu pubertede başlamakta fakat tanı çoğunlukla 3. dekatta konmaktadır. Malign transformasyon ise 4. dekatta %100 gelişmektedir. Malignensi için ortalama yaş 39.2'dir. Bulguları anemi, alt gastrointestinal sistem kanaması, karın ağrısı, ishal, barsak obstrüksiyonu ve mukus defekasyonudur. Poliplerin çoğu küçüktür (<5mm) ve bu nedenle görüntüleme yöntemleriyle saptanması zordur. Daha büyük boyutta polipler anüsden prolapse olabilir veya intusepsiyon veya ileusa neden olabilmektedir. Kolonoskopide, rektum ve tüm kolonun poliplerle kaplı olduğu görülmektedir (4-6).

Osteomlar Gardner sendromu hastalarının yaklaşık yarısında görülmektedir. Osteomların çok büyük kısmı baş lokalizasyonundadır. En yaygın olarak etkilenen kemikler mandibula ve maksilladur. Birçok hastada başlangıçta dental cerrahi girişimler mevcuttur. Bununla birlikte uzun kemikler ve falanksalar dahi etkilenebilmektedir. Üç veya daha fazla osteom saptandığında Gardner sendromu araştırılması önerilmektedir. Periferik osteomların patogenezi hala tartışmalıdır. Bazı

otörler gerçek neoplazm olarak değerlendirirken bazıları ise travmanın tetiklediği reaktif bir durum olarak kabul etmektedir (4, 7, 8).

Gardner sendromunun en sık cilt lezyonu epidermoid kisttir (%66). Yüz, kafa derisi ve ekstremitelerde saptanabilir. Bazen hafif kaşınma veya inflamasyon bulgusu olsa da çoğunlukla asemptomatiktir. Diğer cilt lezyonları fibrom, nörofibrom, lipom, leomyom ve pigmente deri lezyonlarıdır (4, 10).

Desmoid tümör hastalarda %3,5-%5,7 oranında görülmektedir. Herhangibir zamanda görülebilirse de çoğunlukla cerrahiye takiben ilk 3 yıl içerisinde saptanmaktadır. En yaygın lokalizasyonları insizyon sahası, abdominal kavite ve retroperitoneal bölgedir (11).

Hastaların %80'inde oftalmolojik muayenede fundusta multifokal pigmente lezyonlar görülmektedir. Gardner sendromunun diğer manifestasyonları papiller tiroit kanseri, benign intrakranial neoplazm, hepatom, hepatoblastom, fibrom, leomyom, lipom, bilier ve adrenal neoplazm, osteosarkom, kondrosarkomdur. Hastaların %70'inde dental bozukluklar görülmektedir. Hastaların bu açılardan taranması ve takibi gerekmektedir (4, 6).

Polipozis koli potansiyel malign olması nedeniyle tedavi edilmelidir. Tedavi seçenekleri proktokolektomi ve kalıcı terminal ileostomi, restoratif prokolektomi ve ileal poş anal anastomoz (RPC/IPAA), subtotal kolektomi ve ileorektal anastomozdur (IRA). Proflaktik rezeksiyon 25 yaşından önce ideal olarak 16-20 yaş arasında yapılmalıdır. Bununla birlikte erken yaşlarda çok sayıda polip saptanan hastalar da operasyondan fayda görmektedirler. Bu seçeneklerin hiçbiri ideal değildir ve operasyonun seçimi her zaman hastanın tercihi ve cerrahın deneyimi birlikte düşünülerek yapılmalıdır. İlk cerrahi seçenek en güvenilir görülmektedir ve hiç kolon epiteli kalmamaktadır, fakat hasta ileostomi ile yaşamayı öğrenmelidir. İkinci seçenekte ileostomiden kaçınılmaktadır, fakat teknik olarak daha zordur ve morbiditesi daha fazladır. Son çalışmalarda mortalite oranı %0-1, morbidite oranı %10-25'dir. Olası rezidüel mukoza nedeniyle ömür boyu takip gereklidir. Üçüncü seçenek rektumu görece olarak korunmuş (20'den az polip) hastalar için saklanmalıdır. Bu prosedürün etkinliği tartışmalıdır. Çünkü rektal mukoza bırakıldığında %25-59 oranında rektal karsinom gelişmektedir. FAP nedeniyle IRA

uygulananlarda yıllık rektoskopi, IPAA uygulananlarda yıllık proktoskopi kontrolü yapılması gerekmektedir (4, 5, 11-14).

Cerrahi tedavinin morbidite ve mortalitesi nedeniyle adenomatoz poliplerin malign potansiyelini azaltabilecek ilaçlar araştırılmaya başlanmıştır. Sulindak ve diğer NSAİ ilaçlarla polip sayısı ve boyutunda azalma olduğu gösterilmiştir. NSAİ ilaçların uzun dönem kullanımında yan etkilerden kaçınmak için COX-2 inhibitörleri incelenmeye başlanmıştır. Selekoksisib 400mg/gün dozu polip boyutunu azaltmak için FDA'den onay almıştır. Fakat bunun malign potansiyeli azaltıp azaltmadığı hala araştırılmaktadır (11, 15, 16).

Gardner sendromunun kutanöz kistleri ve osteomlar fonksiyon bozukluğu yaptığında veya kozmetik bozukluk yarattığında rezeke edilebilmektedir. Hastalığın otozomal dominant kalıtımı nedeniyle aile taraması yapılması gerekmektedir (8-11).

Sonuç olarak 3 veya daha fazla osteom ve çok sayıda epidermoid kist nedeniyle hekime başvuran hastalarda Gardner sendromu açısından gastro-intestinal sistemin taraması yapılması gereklidir. Polipozis koli saptanan hastalara yüksek malignite potansiyeli nedeniyle cerrahi tedavi önerilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Gardner EJ. A genetic and clinical study of intestinal polyposis: a predisposing factor for carcinoma of the colon and rectum. *Am Hum Genet* 1951; 3: 167-76.
2. Gardner EJ, Plenk HP. Hereditary pattern for multiple osteomas in a family group. *Am J Hum Genet* 1952; 4: 31-69.
3. Gardner EJ, Richards RC. Multiple cutaneous and sub-cutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis. *Am J Hum Genet* 1952; 5: 139-47.
4. Nandakumar G, Morgan JA, Silverberg D, Steinhagen RM. Familial polyposis coli: clinical manifestations, evaluation, management and treatment. *Mt Sinai J Med* 2004; 71: 384-91.
5. Cruz-Correa M, Giardiello FM. Diagnosis and management of hereditary colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 537-49.
6. Luk GD. Diagnosis and therapy of hereditary polyposis syndromes. *Gastroenterologist* 1995; 3: 153-67.
7. Leblanc R. Familial adenomatous polyposis and benign intracranial tumors; a new variant of Gardner's syndrome. *Can J Neurol Sci* 2000; 27: 341-6.
8. Bodner L, Gatot A, Sion-Vardy N, et al. Peripherical osteoma of the mandibular ascending ramus. *J Oral Maxillofac Surg* 1998; 56: 1446.
9. Bilkay U, Erdem O, Ozek C, et al. Benign osteoma with Gardner syndrome: Review of the literature and report of a case. *The J Craniofacial Surg*; 15: 506-9.
10. Perniciaro C. Gardner's syndrome. *Dermatol Clin* 1995; 13: 51-6.
11. Fotiadis C, Tsekouras DK, Antonakis P, et al. Gardner's syndrome: A case report and review of the literature. *World Gastroenterol* 2005; 11: 5408-11.
12. Contessini-Avesani E, Botti F, Negri C. Familial adenomatous polyposis. Surgical treatment: when and how. *Tech Coloproctol* 2004; 8: 309-14.
13. Vasen HF, van Duijvendijk P, Buskens E. Decision analysis in the surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis: a Dutch-Scandinavian collaborative study including 659 patients. *Gut* 2001; 49: 231-5.
14. Kartheuser A, Stangherlin P, Brandt D, et al. Restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis revisited. *Familial Cancer* 2006; 5: 241-60.
15. Ishikawa H. Chemoprevention of carcinogenesis in familial tumors. *Int J Clin Oncol* 2004; 9: 299-303.
16. Giardiello FM, Yang VWW, Hyland LM. Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac. *N Eng J Med* 2002; 346: 1054-9.