

GARDNER SENDROMU : Olgu SunumuDr. Altay ÇELEBİ¹, Dr. Ömer ŞENTÜRK¹, Dr. Dilek BAYRAMGÜRLER³, Dr. Ergun VELİDEDEOĞLU⁴Dr. Hülya DAL⁵, Dr. Sadettin HÜLAGÜ²KOÜ Tıp Fak. İç Hastalıkları ABD², Gastroenteroloji BD², Dermatoloji³, Genel Cerrahi⁴ ve., Patoloji ABD⁵.**ÖZET**

Ailesel adenomatöz polipozis koli sendromları; kolonda yüzlerce-binlerce adenomatöz polipe karakterize, nadir görülen, otozomal dominant geçişli sendromlardır. Gardner sendromundaki ekstraintestinal bulgular; osteomalar, yumuşak doku tümörleri, tiroid ve adrenal tümörleri ve retinal pigment epitel hipertrofidir. Tedavi cerrahidir.

Anahtar kelime: Gardner Sendromu.

GARDNER SYNDROME : Case Report**SUMMARY**

Familial Adenomatous Polyposis Coli (FAPC) Syndromes are rare dominantly inherited syndromes characterized by hundreds to thousands of colonic adenomatous polyps. Extraintestinal abnormalities of Gardner syndrome are osteomas, soft tissue tumors, thyroid and adrenal tumors, hypertrophy of the retinal pigment epithelium. Management of FAPC is surgery.

Key Word: Gardner Syndrome.

Ailesel Adenomatöz Polipozis Sendromları; otozomal dominant geçiş gösteren, kolonda yüzlerce adenomatöz polip oluşumu ile karakterize, ekstraintestinal bulgulara göre birbirinden ayrılan üç sendromdan oluşur (1). Bunlardan biri olan Gardner Sendromunda, ekstraintestinal olarak; osteomalar, yumuşak doku tümörleri, epidermoid ve sebace kistler, retinal pigment epitel hipertrofisi, tiroid ve adrenal tümörleri görülmektedir. Geniş serilerde poliplerin başlama yaşı 25, semptomların başlama yaşı ise 33 olarak bulunmuştur. sadece hastaların % 20 kadarında aile hikayesi bulunmaz ve bunların yeni mutasyonlar oldukları kabul edilir. Polipler adenomatöz tipte olduklarından doğal seyir sonucu bu hastalarda kolorektal kanser gelişecek olması erken tanı ve tedavinin önemini gösterir.

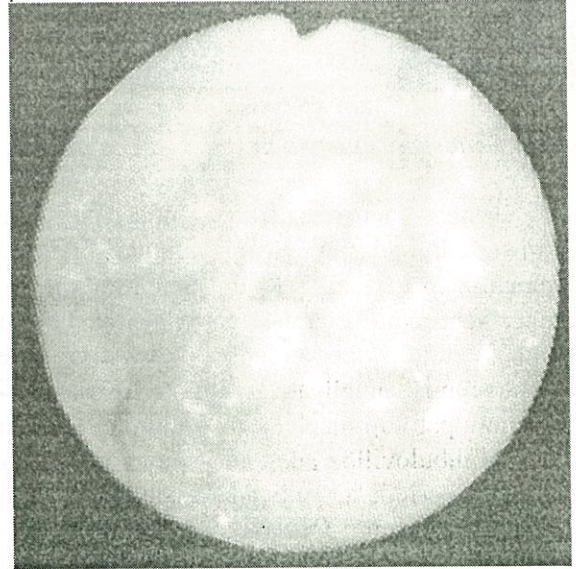
Bu olgu sunumunda; Gardner Sendromu, son literatür bilgileri taranarak değerlendirildi.

OLGU

49 yaşında, iki çocuklu erkek hasta; sık gayta yapma ihtiyacı duyma, gayta yaparken zorlanma ve kilo kaybı şikayetleri ile başvurdu. Anamnez derinleştirildiğinde; son iki yıldır günde ortalama 3 kez yarı katı kıvamda gayta yaptığı ve gayta yaparken zorlanma olduğu, son altı ay içerisinde 12 kg. zayıfladığı, yemek sonrası karın ağrısı olduğu, şu anda 15 yaşında olan oğlundan 6 yaşında iken rektumdan üç adet polip eksize edildiği, annesinin 60 yaşında karaciğer kanserinden öldüğü öğrenildi (annesinin hastalığı

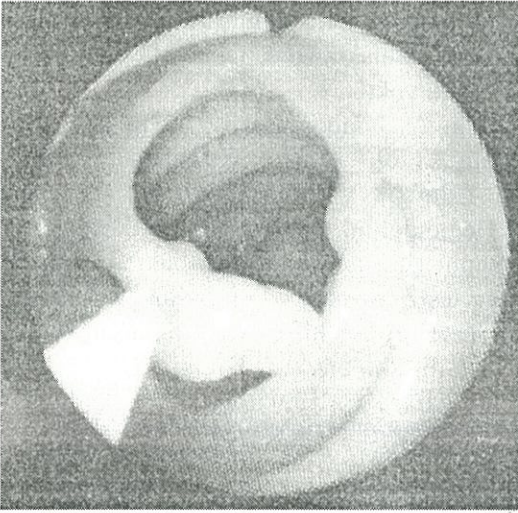
ile ilgili daha ayrıntılı bilgi almamadı). Fizik muayenesinde; cilt renginde solukluk; alın sol üst köşesinde 0.5 cm. çaplı, yumuşak kıvamda, mobil kitle; tüm el parmaklarında çomaklaşma dışında patolojik bulgu yoktu.

Rutin laboratuvar tetkiklerinde; Hemoglobin (7.9 g/dl), Hematokrit (%27), Ortalama Eritrosit Volümü (58.9 fL), Ortalama Eritrosit Hemoglobini (17.2 pg), Total Protein (5.7 g/dl), Albumin (3.3 g/dl), Üç kez bakılan Gaytada Gizli Kan testi bir kez (1+) bulundu. Bunların dışındaki Tam idrar tahlili, AKŞ, Transaminazlar, ALP, Bilirubinler, Kreatinin, Lipid profili, CEA, AlfaFP, Ca 19.9 normal sınırlarda idi.



Resim 1: Endoskopik görünüm

Yapılan gözdebi değerlendirmesinde; bilateral retina periferinde farklı bölgelerde “atipik pigment epitel hipertrofisi” saptandı. Alın bölgesindeki mobil kitlenin patoloji sonucu “yağ ve bağ dokusu” olarak geldi. Teknik olarak yetersiz olan kolon grafisinde, sigmoid ve inen kolonda mukoza düzensizliği saptandı. Kolonoskopide; rektumdan başlayarak çekuma kadar uzanan, değişik çap ve sayıda, saplı ve sapsız yüzlerce polip gözlemlendi, terminal ileum normaldi (Resim 1). Endoskopik polipektomi ile kolonun farklı bölgelerinden altı adet polip patolojik değerlendirme için çıkarıldı (Resim 2). Patolojik incelemede “ağır derecede displazik değişim gösteren villöz ve tubulovillöz adenomlar” tespit edildi. Hastanın Üst Gastrointestinal Sistem endoskopisi normal bulundu. Paranasal sinus BT incelemesinde sol frontal sinüste “osteoma” veya “non ossifiye fibroma” olabileceği düşünülen etrafı minimal sklerotik yuvarlak bir lezyon tespit edildi. Batın ve Beyin BT normal bulundu.



Resim 2: Endoskopik görünüm

Hasta; anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulgularının ışığı altında; Ailesel Adenomatöz Polipozis Koli Sendromlarından “Gardner Sendromu” olarak değerlendirildi. Tedavi amacıyla, total abdominal kolektomi ve ileoprotostomi ameliyatı yapıldı. Kolektomi materyalinin patoloji incelemesi “polipoid yapıların tamamında tubulovillöz adenom yapısı izlenip, yer yer bez epitellerinde ağır displazi saptanıp, stromal invazyon izlenmedi. Disseke edilen tüm lenf ganglionlarında sinüzal histiositozis tarzında reaktif hiperplazi saptandı” olarak geldi.

Hastanın iki çocuğunun da kolonoskopik tetkiki yapıldı. 15 ve 18 yaşlarındaki erkek çocuklarda da kolonda küçük, sapsız çok fazla sayıda polip oluşumu izlendi. Endoskopik polipektomi materyalinin patolojisi “hafif derecede displazi” olarak değerlendirildi. Çocukların ikisinin de gözdebi muayelerinde; hastamızda olduğu gibi, retina periferinde atipik pigment epitel hipertrofisi saptandı. Aile periyodik kontrollerle takibe alındı.

TARTIŞMA

Otozomal dominant geçiş gösteren ve nadir görülen Gardner Sendromundan, diğer Ailesel Adenomatöz Polipozis Koli Sendromlarında da olduğu gibi 5.kromozomun uzun kolundaki Adenomatöz Polipozis Koli (APC) genindeki mutasyonlar sorumludur(1,2). Poliplerin başlama yaşı ortalama 25, semptomların başlama yaşı ise ortalama 33 olarak bulunmuştur. Olguların %90’ dan fazlası 50 yaşından önce tanı almaktadır. Hastamızın tanı sırasındaki yaşı Gardner Sendromu için ileri bir yaştır. Polipler; hastamızda da olduğu gibi, adenomatöz tipte olduklarından doğal seyir sonucu kolorektal kanser gelişir. Gardner Sendromunda kolon mukozası dışında; mide (%29), duodenum(%66) ve terminal ileumda (%41) da adenomatöz polipler, ampulla vateride adenomatöz değişiklikler bildirilirken (3), hastamızın üst GIS endoskopisinde ve kolonoskopi sırasında terminal ileum bölgesinde polip tespit etmedik. En sık kolon dışı gastrointestinal neoplazm ampulla vateri de görülmektedir (4). Hastalarda kafatası, mandibula ve uzun kemiklerde osteomalar (%79), çeşitli diş anormallikleri (%18), çeşitli yumuşak doku tümörleri (%18) -özellikle desmoid tümör- (5), retinal pigment epitelinde hipertrofi (6) sıklıkla adenomatöz polipozise eşlik etmektedir. Hastamızın paranasal sinüs BT incelemesinde de, sol frontal sinüste osteoma veya non ossifiye fibroma olarak değerlendirilen lezyon tespit edildi. Yapılan bir çalışmada; APC genindeki mutasyon pozisyonu ile ailesel adenomatöz poliposis sendromlarının bazı fenotipik özellikleri ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada APC geninde exon 9 ile codon 1444 arasında mutasyon gösteren 16 aileden 38 kişinin tümünde konjenital retinal pigment hipertrofisi (KRPH) saptanırken, codon 1444’ün 3’ mutasyonu bulunan 4 ailede KRPH bulunmamıştır (7). Hastamızda tespit edilen retina pigment epitel hipertrofisinin, hastanın çocuklarının ikisinde de saptanması; bu çalışmada olduğu gibi, mutasyon pozisyonu ile fenotipik özelliklerin ilişkili

olduğunu düşündürmektedir. Daha nadir olarak sürrenal , tiroid neoplazmları ve hepatosellüler ca. ile Gardner Sendromu birliktelikleri de bildirilmiştir (8-10). Ayrıntılı anamnez alınamamasına rağmen, hastamızın annesinin karaciğer kanserinden ölmesi, anneden geçiş olabileceğini ve annede Gardner Sendromu ile hepatosellüler kanser birlikteliğini veya kolon kanserinin karaciğer metastazını akla getirmektedir.

Ayrıca, yapılan deneysel çalışmalarda: artmış tetraploidi (11), eilt fibroblast kültürlerinde normal kontakt inhibisyonun kaybolduğu (12), kriptlerin apikal kısımlarında DNA sentezinin baskılanmadığı, anormal müssin yapımı (13) ve kromozomal instabilite (14) bulunduğu gösterilmiştir.

Gardner Sendromlu hastaların tedavisi, hastamızda olduğu gibi total abdominal kolektomi ve ileorektal anastomozdur(eğer korunacak rektum bölgesinde polip yoksa) (15).Ameliyat sonrası korunan rektal sfinkter bölgesinde olabilecek rekürren polipleri yakalamak için düzenli aralıklarla rektoskopik kontrollerin yapılması önerilmektedir.

Bu hastaların ailelerinin taranması ve riskli olan bireylerin takibi sonuçta gelişebilecek olan kolorektal kanser riskini önlemek için gereklidir(1).

KAYNAKLAR:

Burt RW; Bishop DT; Lynch HT; Rozen P; Winaver SJ : Risk and surveillance of individuals with heritable factors for colorectal cancer. WHO Collaborating Centre for the Prevention of Colorectal Cancer. Bull World Health Organ. 1990 .68(5) : 655-65.
Pathak S; Hopwood VL; Hughes JJ; Jackson GL: Identification of colon cancer-predisposed individuals a cytogenetic analysis. Am J Gastroenterol. 1991;86:679-84.
Tonelli F; Nardi F; Bechi P; Taddei G; Gozzo P; Romagnoli P : Extracolonic polyps in familial polyposis coli and Gardner's syndrome. Dis Colon Rectum 1985 Sep.28(9): 664.

4. Nannery WM; Barone JG; Abouchedid C : Familial polyposis coli and Gardner's syndrome. N J Med. 1990 Sep. 87(9) : 731-3.
5. Bridge JA; Sreekantaiah C; Mouron B; Neff JR; Sandberg AA; Wolman SR: Clonal chromosomal abnormalities in desmoid tumors. Implications for histopathogenesis. Cancer 1992 Jan. 15 69(2): 430-6.
6. Salvi G; Menucci R; Scrivanti M; Valanzano R : Hypertrophy of the pigment epithelium in familial intestinal polyposis. Ophtalmologie. 1990. 4 : 246-8.
7. Davies DR; Armstrong JG; Thakker N; Horner K; Guy SP; Clancy T; Sloan P; Blair V; Dodd C; Warnes TW; et al : Severe Gardner syndrome in families with mutations restricted to a specific region of the APC gene. Am J Hum Genet. 1995 Nov. 57(5) :1151-8.
8. Bell B; Mazzaferri EL : Familial adenomatous polyposis (Gardner's syndrome) and thyroid carcinoma. A case report and review of the literature. Dig Dis Sci. 1993 Jan. 38(1) :185-90.
9. Naylor EW; Gardner EJ : Adrenal adenomas in a patient with Gardner's syndrome. Clin Genet. 1981 . 20(1) :67-73.
10. Zeze F; Ohsato K; Mitani H; Ohkuma R; Koide O : Hepatoceellular carcinoma associated with familial polyposis of the colon. Report of case. Dis Colon Rectum. 1983 Jul. 26(7) : 465-8.
11. Danes BS; Deschner EE : Detection of in vitro tetraploidy in heritable colon cancer syndromes. Confirmation by three different assays. Cancer 1984. 54 :1353.
12. Heim S : In vitro growth characteristics of skin fibroblasts from patients with adenomatosis of the colon and rectum and their relatives. Clin Genet. 1983 Jan. 23(1) : 41-8.
13. Sams JS; Lynch HT; Burt RW; Boland CR : Abnormalities in lectin binding profiles in familial colon cancer and familial polyposis coli. Gastroenterology 1985 88 :1568.
14. Heim S; Johansen SG; Kolnig AM; Strombeck B : Increased levels of spontaneous and mutagen-induced chromosome aberrations in skin fibroblasts from patients with adenomatosis of the colon and rectum. Cancer Genet Cytogenet. 1985 Aug. 17(4) : 333-46.
15. Ponz de Leon M; Sassatelli R; Zaughieri G; Sacchetti C; Roncucci L; Scalmati A; Bertoni G; Conigliaro R; Mortilla MG; Rombaldi C; et al : Hereditary adenomatosis of the colon and rectum : clinical features of eight families from northern Italy. Am J Gasroenterol. 1989 Aug. 84(8) : 906-16.