

## Gardner sendromu: Olgu sunumu

Hakan DEMİRCİ (\*), Yusuf Serdar SAKİN (\*), Zülfikar POLAT (\*), Murat KANTARCIOĞLU (\*), Ahmet UYGUN (\*), Sait BAĞCI (\*),

### ÖZET

Gardner Sendromu, gastrointestinal sistemde polipozis, osteoma, cilt ve yumuşak doku tümörleriyle karakterize otozomal dominant kalıtım gösteren, nadir görülen multisistemik bir hastalıktır. Bu sendromda, profilaktik rezeksiyon yapılmazsa hastalarda %100'e yakın oranda malignite gelişmektedir. Hastaların yaklaşık yarısında görülen osteomlar çoğunlukla baş bölgesinde yer almaktadırlar. Üç veya daha fazla sayıda osteom varlığında Gardner Sendromunun araştırılması gereklidir. Cilt bulguları; Epidermoid kist, fibrom, lipom, leiomyom ve desmoid tümörleri içermektedir. Burada karın ağrısı ve ishal şikayetiyle kliniğimize başvuran polipozis koli ve osteomu olan 21 yaşındaki olguyu sunuyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** *Cpolipozis koli, osteom, epidermoid kist*

### SUMMARY

#### Gardner Syndrome: Case Report

Gardner Syndrome is a rare multi systemic, autosomal dominant inherited disorder characterized with poliposis, skin and soft tissue tumors. In this syndrome, if prophylactic total colectomy is not performed, malignant neoplasms may develop nearly in all patients. Half of the osteomas occur in head region. Gardner syndrome must be investigated in patients with three or more osteomas. Skin findings include epidermoid cyst, fibroid, lipoma, leiomyoma ve desmoid tumors. We present a case of a 21-year-old patient with polyposis coli and osteoma, which admitted to our hospital with abdominal pain and diarrhea.

**Key words:** *poliposis coli, osteoma, epidermoid cyst*

### Giriş

Gardner Sendromu, intestinal polipozis, kemik ve yumuşak doku tümörleri, epidermal inklüzyon kistleri, lipom, fibrom, kolonik, gastrik ve duodenal polipozis ile karakterize otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır. Gardner sendromu, Familial Adenomatöz Polipozisin (FAP) bir subgrubu olarak değerlendirilmektedir. 1951 yılında Gardner ve arkadaşları, malign transformasyonla karakterize kolon polipleri ve yumuşak doku tümörleri arasındaki bağlantıları saptamıştır. Hemen ardından ise bu hastalığın otozomal dominant kalıtım paterinde olduğunu göstermişlerdir (1,2,3). Gardner Sendromundaki genetik mutasyonun Adenomatöz Polipozis Koli (APC) lokusu olan 5q21 kromozomal band bölgesinde olduğu saptanmıştır. Bu bölgede 1400'den fazla mutasyon gösterilmiştir (4). Gardner Sendromunda gözlenen ekstrakolonik birçok farklı tutulum aynı genetik mutasyonun değişik penetransı ile açıklanmaktadır. Ekstrakolonik tutulum daha çok APC gen mutasyonuna sahip hastalarda gözlenmektedir. Ayrıca hastalığın multifaktöriyel olup yaşam tarzı, sigara ve diyet gibi birçok çevresel faktöründe etkili olduğu düşünülmektedir (5).

Gardner Sendromu tanısı yaklaşık bir milyon kişide bir konulmaktadır. Gastrointestinal polipoziste profilaktik rezeksiyon yapılmazsa hastalarda %100'e yakın oranda malignite gelişmektedir (5).

Burada karın ağrısı ve ishal şikayetiyle kliniğimize başvurup yapılan tetkikler sonucunda Gardner Sendromu tanısı alan olguyu sunuyoruz.

### Olgu Sunumu

21 yaşındaki erkek hasta karın ağrısı ve ishal şikayetleriyle GATA Gastroenteroloji polikliniğine başvurdu. Alınan anamnezde karın ağrısı şikayetinin yaklaşık 4 yıldır devam ettiği ve zaman zaman artış gösterdiği öğrenildi. İshal şikayetinin ise çocukluk yaşlarından itibaren olduğunu ve günde 3-4 kez dışkıladığını ifade etti. Bu şikayetlerle birkaç kez hastaneye başvurmuş. Ayrıntılı tetkik yapılmayan hasta verilen tedavilerden fayda görmemiş. Hastanın özgeçmişinde yaklaşık 5 ay önce mandibuladaki şişlik nedeniyle opere olduğu öğrenildi. Çıkartılan lezyon osteom olarak değerlendirilmiş. Soygeçmişinde babasının 45 yaşında kolon kanseri nedeniyle ex olduğu öğrenildi. Abisinin ise 30 yaşında kolon kanseri nedeniyle total kolektomi operasyonu olduğunu ifade etti. Yapılan fizik muayenede; Kalp ve akciğer sesleri tabii, batin muayenesi normal olarak değerlendirildi. Sağ mandibular bölgede operasyona bağlı skar ve yaklaşık 1 cm çapında şişlik izlendi. Yapılan laboratuvar incelemede; WBC: 3.900/mm<sup>3</sup>, Hb: 16.5 g/dL, Plt: 256.000 /mL, INR: 1.08, aPTT: 27 sn, Sedimentasyon: 6 mm/h, Üre: 28 mg/dL, Kreatinin: 0.92 mg/dL, AST: 29 U/L, ALT: 45 U/L, Na: 141 mmol/L, K: 4.7 mmol/L, TSH: 1.99 mikroU/mL, Anti-Transglutaminaz antikolar: Negatif, Viral markerlar: Negatif, ANA: Negatif, Gaita mikroskopisi ve parazitolojik inceleme: Normal, TİT: Normal saptandı. Yapılan gastroduode-

\*Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Gastroenteroloji BD.

**Ayrı basım isteği:** Hakan Demirci  
Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Gastroenteroloji BD  
e-mail: hakandemircigata@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: Jan 14, 2013 • Kabul Tarihi: Jul 04, 2013 • Çevrim İçi Basım Tarihi: 30 Haziran 2015

noskopide pangastrit, kolonoskopide ise anal kanaldan çekuma kadar devam eden, çok sayıda, en büyüğü 1 cm olan polipoid lezyonlar izlendi (Resim 1). Alınan biyopsilerde hafif derece



**Resim 1.** Kolonoskopide görülen çok sayıda, en büyüğü 1 cm olan polipoid lezyonlar

displaziye sahip tubüler adenom saptandı. İnce barsak pasaj grafisi normal olarak değerlendirildi. Yapılan tüm batin ve tiroid ultrasonografide patoloji saptanmadı. Beyin ve maksillo-fasial bölge bilgisayarlı tomografi incelemesinde; Sağ mandibular kondil komşuluğunda, antero-mediale doğru küçük bir parmaklı bir çıkıntı şeklinde uzanım gösteren, 1 cm'den küçük hiperdens lezyon izlendi. Ayrıca sağ angulus mandibula komşuluğunda da korteksten mediale doğru ekzofitik uzanım gösteren yaklaşık 15x10 mm boyutlarında ikinci bir sklerotik alan izlendi (Resim 2). Kemik sintigrafisinde; Sağ angulus mandibula inferiorunda yaklaşık 18x9 mm boyutlarında fokal



**Resim 2.** Sağ angulus mandibula komşuluğunda korteksten mediale doğru ekzofitik uzanım gösteren yaklaşık 15x10 mm boyutlarında sklerotik alan (ok ile gösterilmiştir)

artmış aktivite tutulumu izlendi ve bunun benign karakterde olduğu değerlendirildi (Resim 3). Hastaya göz hastalıkları konsültasyonu alındı. Yapılan muayenede her iki gözde yer



**Resim 3.** Kemik sintigrafisinde sağ angulus mandibula inferiorunda yaklaşık 18x9 mm boyutlarında fokal artmış aktivite tutulumu

yer ovoid şekilde, çevresi iyi sınırlı, hiperpigmente lezyonlar izlendi. Mandibular osteom ve kolonda polipozis koli saptanan, bununla birlikte ailede kolon kanseri öyküsü olan hastaya Gardner Sendromu tanısı konuldu. Hasta ile kolorektal kanser riski bilgisi paylaşılarak total kolektomi önerildi. Hastanın tüm aile bireylerinin bu sendrom açısından değerlendirilmeleri gerektiği bildirildi.

## Tartışma

FAP'ın bir varyantı olan Gardner Sendromu, gastrointestinal sistemde polipozis, osteoma, cilt ve yumuşak doku tümörleriyle karakterize, otozomal dominant kalıtım gösteren, nadir görülen multisistemik bir hastalıktır. İnsidansı 1/1.000.000 olarak değerlendirilmektedir (5). Gardner Sendromunun gastrointestinal sistem bulguları; Kolonik adenomatöz polipler, mide ve ince barsakta adenomatöz polipler (hastaların yaklaşık %10'u) ve periampuller tümörlerdir (hastaların yaklaşık %1'i) (6).

Gardner Sendromunda saptanan genetik mutasyon APC geninde 5q21 kromozomal band bölgesinde (kodon 1403 ve 1578) iken klasik FAP'ta kodon 169-1600'dadır. Gardner Sendromunda gözlenen ekstrakolonik birçok farklı tutulum aynı genetik mutasyonun değişken penetransı ile açıklanmaktadır (7). Ayrıca hastalık multifaktöriyel karakterde olup sigara, diyet ve travma gibi birçok çevresel faktörün de etkili olduğu düşünülmektedir (5). Hastaların büyük çoğunluğu aile hikayesine sahiptir. Fakat hastaların %25'i yeni dominant gelişim gösterip ailede etkilenen ilk birey olabilirler. Bu hastalar genellikle barsak semptomları açısından tıbbi kontrol altında olmadıklarından %67'sinde kolorektal kanser gelişmektedir. Tedavisiz hastaların neredeyse tamamında 40 yaşına gelmeden kolon kanseri gelişmektedir. Polip gelişimi genellikle ergenlik döneminde başlamakla birlikte tanı çoğunlukla 3. dekatta konulmaktadır. Kolonoskopik takip yapılan hastalarda 40 yaşına kadar polip saptanmamış ise takip sonlandırılabilir. Polip gelişimiyle ilgili olarak önemli noktalardan biri de gastrointestinal kanalın diğer bölgelerinde de gelişebilmeleridir. Kolektomiye takiben FAP hastalarının yaklaşık %5'inde duodenal kanser gelişmektedir (8).

Hastaların %75'inde, bizim olgumuzda da görüldüğü gibi, göz muayenesi sonucunda konjenital hipertrofik multifokal pigmente lezyonlar saptanırlar. Bu lezyonlar normal popülasyona göre 3 kat daha sık görülmelerine karşın bu hastalık için spesifik değildir (9).

Osteomlar hastaların %50'sinde görülmektedir. Çoğunlukla baş bölgesinde yer almakta olup sıklıkla mandibula ve maksilla kemikleri etkilenmiştir. Bizim olgumuzda da mandibula tutulumu mevcuttu. Birçok hastada dental cerrahi hikayesi mevcuttur. Genellikle rutin panoramik grafi taramalarında saptanırlar (10). Çoğunlukla asemptomatiktir ve ağrı sık gözlenmez. Lezyonlar asimetri yarattıkları zaman semptomatik hale geçerler (11). Uzun kemikler ve falankslar da etkilenebilirler. 3'ten daha fazla sayıda osteom tespit edildiğinde Gardner Sendromu yönünden araştırma yapmak gereklidir.

Gardner Sendromunda gözlenen en sık cilt bulgusu epidermoid kisttir (%70). Ekstremiteler, yüz ve kafa derisinde saptanabilir. Çoğunlukla asemptomatik olan bu lezyonlar nadiren kaşıntı ve kızarıklık ile birlikte olabilirler. Gözlenen diğer cilt bulguları ise; Fibrom, lipom, leiomyom ve hiperpigmente cilt lezyonlarıdır (12).

Desmoid tümörler hastaların yaklaşık %5'inde gözlenmektedir. Gelişiminde 3 faktör olduğu düşünülmektedir; Genetik defekt, travma ve seks steroidleri (13). Herhangi bir dönemde görülebilmesine karşın çoğunlukla cerrahi operasyonu takiben 5 yıl içinde gelişirler. Geçirilmiş cerrahi ile güçlü bağlantısı olmasına rağmen FAP hastalarında intraabdominal desmoid tümörler spontan gelişebilmektedir. Desmoid tümörler kadınlarda daha sık gözlenir ve anti-östrojen ilaçlarla başarılı bir şekilde

kilde tedavi edilirler (14). Bu hastalardaki genetik mutasyonun kodon 1444'te olduğu gösterilmiştir (15).

Gardner Sendromunda görülen diğer bulgular; Hepatom, hepatoblastom, tiroid papiller karsinom, biliyer ve adrenal neoplazmlar, osteosarkom, kondrosarkom, benign intrakranial neoplazm, fibrom ve leiomyomdur. Gardner Sendromu tanısı konulan hastalar yukarıda bahsedilen bulgular açısından mutlaka araştırılmalıdır (16).

Kolonoskopide 30 veya daha fazla polip gözlenmesi ve biopside displazi saptanması durumunda kolektomi önerilmektedir. Önerilen cerrahi seçenekleri; Proktokolektomi ve kalıcı terminal ileostomi, subtotal kolektomi ve ileorektal anastomoz, restoratif proktokolektomi ve ileal poş anastomozudur. Rektumu koruyan cerrahilerde %25-59 oranında rektal karsinom gelişme riski vardır. Bu nedenle rektal mukoza bırakılmaması önerilmektedir (17). Profilaktik cerrahi rezeksiyon 30 yaşından önce yapılmalıdır. Daha genç yaşlarda çok sayıda polip saptanması durumunda erken cerrahi tedavi fayda gösterebilmektedir.

Cerrahi tedavilerin hiçbiri ideal değildir ve birçok komplikasyona neden olabilir. Bu nedenle bir grup ilaç denenmiş ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların bu hastalardaki kolorektal karsinomların regresyonuna neden olduğu bildirilmiştir (18,19,20,21). Seleleksiob 400 mg/gün, polip boyutlarını azaltmak için kullanılmakta olup FDA tarafından da onaylanmıştır.

Sonuç olarak polipozis koli, osteom, cilt ve yumuşak doku tümörleriyle karakterize bir hastalık olan Gardner Sendromu; İntestinal poliplerin yüksek malign transformasyon riskinden dolayı yakın takip edilmeli ve cerrahi tedavi açısından değerlendirilmelidir.

## Referanslar

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 subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis. *Am J Hum Genet* 1952; 5: 139-47.
4. Fotiadis C, Tsekouras DK, Antonakis P, Sfiniadakis J, Genetzakis M, Zografos GC. Gardner's syndrome: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2005;11: 5408-5411
5. 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.
6. Luk GD. Diagnosis and therapy of hereditary polyposis syndromes. *Gastroenterologist* 1995; 3: 153-67.
7. Fotiadis C, Tsekouras DK, Antonakis P, Sfiniadakis J, Genetzakis M, Zografos GC. Gardner's syndrome: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5408-5411
8. Spigelman A D, Arese P, Phillips R K S. Polyposis: the Peutz-Jeghers syndrome. *Br J Surg* 1995; 82: 1311-1314.
9. Burn J, Chapman P, Delhanty J, et al. The UK northern region genetic register for familial adenomatous polyposis coli: use of age of onset, CHRPE and DNA markers in risk calculations. *J Med Genet* 1991; 28:289-296.
10. Ramaglia L, Morgese F, Filippella M, Colao A. Oral and maxillofacial manifestations of Gardner's syndrome associated with growth hormone deficiency: case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103(6):e30-4.
11. Jones EL, Corell WP. Gardner's syndrome. *Arch Surg* 1966;92:287-299
12. 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.
13. Clark SK, Phillips RK: Desmoids in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1996;83:1494-1504.
14. Sportiello DJ, Hoogerland DL: A recurrent pelvic desmoid tumor successfully treated with tamoxifen. *Cancer* 1991; 67:1443-1446.
15. Caspari R, Olschwang S, Friedl W, et al: Familial adenomatous polyposis: Desmoid tumors and lack of ophthalmic lesion (CHRPE) associated with APC mutations beyond codon 1444. *Hum Mol Genet* 1995; 4:337-340.
16. 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.
17. Schneider LC, Dolinsky HB, Grodjesk JE. Solitary peripheral osteoma of the jaws: report of a case and review of literature. *J Oral Surg* 1980;38:452
18. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R, McKeown-Eyssen G, Summers RW, Rothstein R, Burke CA, Snover DC, Church TR, Allen JI, Beach M, Beck GJ, Bond JH, Byers T, Greenberg ER, Mandel JS, Marcon N, Mott LA, Pearson L, Saibil F, van Stolk RU. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003; 348: 891-899
19. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R, Petrelli N, Pipas JM, Karp DD, Loprinzi CL, Steinbach G, Schilsky R. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 883-890
20. Frattini M, Carnevali I, Signoroni S, Balestra D, Moiraghi ML, Radice P, Varesco L, Gismondi V, Ballardini G, Sala P, Pierotti MA, Pilotti S, Bertario L. Cyclooxygenase-2 expression in FAP patients carrying germ line MYH mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2049-2052
21. Brosens LA, Iacobuzio-Donahue CA, Keller JJ, Hustinx SR, Carvalho R, Morsink FH, Hyland LM, Offerhaus GJ, Giardiello FM, Goggins M. Increased cyclooxygenase-2 expression in duodenal compared with colonic tissues in familial adenomatous polyposis and relationship to the -765G -> C COX-2 polymorphism. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 4090-4096