

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2017.10.014

· 综述 ·

# Gardner 综合征诊疗现状及进展

唐粟, 张国权 综述; 黄盛兴 审校

暨南大学第二临床医学院·深圳市人民医院口腔医学中心口腔颌面外科, 广东 深圳(518020)

**【摘要】** Gardner综合征是口腔颌面部疾病中比较罕见的一类疾病,以多发结直肠息肉、多发性骨瘤、皮肤和软组织肿瘤三联征为特征。其早期治疗有更好的预后,因此早期诊断非常重要。Gardner综合征早期病变一般在口腔颌面部表现出来,因此,口腔医生在本病的早期诊断中扮演了重要角色。本文总结了Gardner综合征与基因突变相关的病因研究,并且归纳了Gardner综合征以口腔颌面部畸形、多发胃肠道息肉以及硬纤维瘤为特点的临床表现及其相关治疗的进展,综述如下。

**【关键词】** Gardner综合征; 口腔疾病; 早期诊断; 病因; 临床表现

**【中图分类号】** R782 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2017)10-0677-04

**【引用著录格式】** 唐粟,张国权,黄盛兴. Gardner综合征诊疗现状及进展[J]. 口腔疾病防治, 2017, 25(10): 677-680.

**The diagnosis and treatment progress of Gardner syndrome** TANG Su, ZHANG Guoquan, HUANG Shengxing. Department of Maxillofacial Surgery, Center of Stomatology, 2nd Clinical Medical College of Jinan University, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020, China

Corresponding author: Huang Shengxing, Email: shxhuang@sina.com, Tel: 0086-755-22942997

**【Abstract】** Gardner syndrome is a rare disease in oral and maxillofacial diseases which is characterized by intestinal polyposis, multiple osteomas, skin and soft tissue tumors. Early treatment has a better prognosis; therefore the early diagnosis of Gardner syndrome is very important. Maxillofacial pathology always appears to precede the other pathologies, so the importance of early detection of the syndrome by dentists is also emphasized. This review summarizes the etiology of Gardner syndrome-related mutations and the clinical manifestations of Gardner syndrome characterized by oral and maxillofacial deformities, multiple gastrointestinal polyps, and desmoid tumour, and their associated treatment.

**【Key words】** Gardner syndrome; Oral diseases; Early diagnosis; Etiology; Clinical characteristics

Gardner综合征是一种罕见的家族性腺瘤性息肉病亚型,为常染色体显性遗传病。典型的Gardner综合征以多发结直肠息肉、多发性骨瘤、皮肤和软组织间叶组织肿瘤三联征为特征<sup>[1]</sup>。1951年,Gardner<sup>[2-4]</sup>报道软组织肿瘤和结直肠息肉(容易发生恶变)的关系,并发现了多发骨瘤与结肠息肉病有关的显性遗传模式,以及总结出了遗传性肠道息

肉、骨瘤和多个表皮和皮下肿瘤的联系,并命名为Gardner综合征。

## 1 病因

Gardner综合征与位于常染色体5q21-q22的APC基因特定区域的突变有关<sup>[1]</sup>。这些基因突变形成有缺陷的蛋白,从而引起疾病发生<sup>[5-8]</sup>。另一与其关系密切的基因是MYH(1p34.3-p32.1),但APC基因突变后的临床表现要比MYH基因改变所引起的临床表现的程度要重点,肠道外的临床症状几乎全是APC基因的空变造成。基因的突变也与上皮肿瘤的发生有关<sup>[9]</sup>。虽然大部分的病例都显示了家族聚集性,但也有1/3的患者属于自发突变。

**【收稿日期】** 2016-11-01; **【修回日期】** 2016-11-21

**【基金项目】** 深圳市科技计划项目(JCYJ20130402092657769)

**【作者简介】** 唐粟,医师,硕士研究生在读, Email: 18279935309@163.com

**【通信作者】** 黄盛兴,主任医师,硕士, Email: shxhuang@sina.com

## 2 临床表现

Gardner综合征发病率在1/8 300~1/14 000,女性稍多,发病年龄介于2月龄到70岁,以20岁左右居多<sup>[10]</sup>。Gardner综合征以肠道息肉、颌骨多发性骨瘤、牙齿异常(牙列不齐,多生牙,埋伏阻生牙等)、皮肤和软组织肿瘤(包括硬纤维瘤)为主要特征。当临床上同时出现结肠息肉病、骨瘤和软组织肿瘤三大特征时称为完全型。三大特征也可仅出现1~2项临床症状<sup>[11]</sup>。

### 2.1 口腔颌面部表现

Gardner综合征病人的口腔会表现出一些异常,且这些异常往往比病人的肠道出现的临床症状要早。

有30%~75%的病人会有口腔颌面部异常表现,其中以骨瘤为最主要表现。骨瘤好发于鼻旁窦和下颌骨,缓慢生长,大小不同<sup>[12]</sup>。有外生性(外周性)和内生性(中央性)之分。外生性骨瘤也称为外周性骨瘤,和内生性骨瘤(中央性骨瘤)都能触诊到,中央性骨瘤还可以从X线片中发现<sup>[13-14]</sup>。常因骨瘤的增长引起了颌面部的不对称或者是因为骨瘤影响了下颌骨的运动而被发现。骨瘤在影像学检查中表现为与正常骨密度相似的边界清楚的不透射的团块,有时骨瘤是有蒂的<sup>[15]</sup>。

70% Gardner综合征病人在口腔内会有阻生牙、先天性缺牙、多生牙、牙骨质增生、牙源性囊肿、磨牙融合根、长锥形磨牙根、牙发育不全、组合性牙瘤和广泛的龋坏<sup>[6,16]</sup>等表现。颌面部皮肤病损主要为表皮样囊肿,这些病损都是在病人青春期时发生的良性病变<sup>[17-18]</sup>。对于腮腺区发生纤维瘤的病人,也应提高警惕排除 Gardner综合征<sup>[19]</sup>。

Gardner综合征的病人,早期主要由于颌面部的美观或咀嚼功能问题首诊于口腔科。对于口腔医生而言,一旦临床或者影像学检查发现多发性骨瘤以及牙齿异常时,要高度怀疑 Gardner综合征,并提醒患者进行进一步的检查<sup>[20]</sup>。

### 2.2 肠道临床表现

主要表现为胃肠道息肉,发生在结直肠较多。一般在30岁左右可能出现胃肠道临床症状,如下消化道出血、腹痛、腹泻、肠梗阻和黏液样便等。若息肉发生在青春期,这一时期可能由于息肉小,不出现明显的胃肠道反应。息肉均为腺瘤性息肉,可发生癌变,青春期恶变率为5%,30岁时为50%,50岁后基本都会恶变<sup>[17]</sup>。

### 2.3 软组织肿瘤

硬纤维瘤是患者结肠切除死亡的首要原因,同时也是医生最难处理的症状之一<sup>[18]</sup>。发生率约10%,女性多见<sup>[7]</sup>。多发生于腹前壁或者腹部的皮肤,无包膜包被。该瘤虽具有局部侵袭性,但属于良性肿瘤,生长缓慢,不会恶变<sup>[17-18,21]</sup>。腹腔内硬纤维瘤手术切除后复发率高,且可能导致肠梗阻、肠缺血、肠系膜挛缩等并发症。Kallam<sup>[22]</sup>根据家族性腺瘤性息肉病相关的腹内-腹部硬纤维瘤出现的不同症状及体征,建立了一个分期系统。

软组织肿瘤的性质与年龄有着密切关系。Gardner综合征患者在20岁内出现的软组织肿瘤大多为硬纤维瘤及纤维瘤,以颈背部多见;20~40岁出现的软组织肿瘤大多为硬纤维瘤及纤维瘤,且发病部位多见于颈背部;20~40岁出现的软组织肿瘤好发于颜面部和胸背部,且以皮脂腺囊肿为主;40岁以上出现的软组织肿瘤以胸背部及四肢多见,大多为脂肪瘤、脂肪纤维瘤、神经纤维瘤。近年来,对 Gardner综合征发生的脂肪瘤的报道越来越多<sup>[23]</sup>。

### 2.4 其他症状

普通人中该疾病并不常见,但在家族性腺瘤性息肉病患者中将近50%表现出先天性视网膜色素上皮肥大。当发现先天性视网膜色素上皮肥大,连同多发骨瘤等临床特征,应该考虑到 Gardner综合征的可能性<sup>[24]</sup>。

## 3 诊断

结合家族遗传倾向、临床表现以及相应的辅助检查,诊断并不困难。临床检查出现骨骼及牙齿的异常,通过曲面断层片或者CBCT检查可确定是否多发性骨瘤,若有3个以上骨瘤的患者应考虑到本病;通过内窥镜及X线检查以确定是否有多发性息肉;腹壁或腹膜内出现肿块,可通过超声、CT、MRI等检查确定是否为硬纤维瘤;具有两个以上特征表现的病例或者出现典型三联征的患者,可以确诊为 Gardner综合征<sup>[25]</sup>。

## 4 治疗

### 4.1 口腔颌面部异常的治疗

对于骨瘤、皮脂腺囊肿等口腔颌面部的异常表现,若出现了临床症状或外观受到影响时可考虑采用手术治疗,切除骨瘤的范围应包括病变周

围1~2 cm正常组织。冷冻疗法对于软组织肿瘤治疗也有一定的效果。Gardner综合征的病人往往由于牙骨质增生导致牙周膜丧失而使拔牙和正畸变得困难,埋伏牙的存在,也使正畸移动牙齿成为难点,这就需要口腔颌面外科医生与正畸医生一同商讨解决<sup>[26]</sup>。

大部分Gardner综合征的年轻患者由于缺牙而影响美观,因此多数都有严重的精神及心理问题<sup>[27]</sup>。牙缺失致使患者咀嚼效率降低,会导致消化系统不适,修复对于他们是必要的。但是,因为下颌骨骨瘤、含牙囊肿、多个阻生牙及未萌牙等因素的限制,使得我们能够选择的修复方式极为有限。当有多个埋伏牙以及囊肿存在颌骨中时,种植支持式修复和固定修复是禁忌的。覆盖义齿修复对于多颗牙缺失的Gardner综合征患者来说是一种较好的选择<sup>[28]</sup>。

#### 4.2 肠道息肉的治疗

关于肠道息肉的治疗,目前仍存在争议。有专家建议如果患者依从性好,息肉较少且不大,手术可根据情况推迟进行<sup>[29]</sup>。考虑到有将近25%病例出现了恶变的,Fotiadis<sup>[17]</sup>建议肠息肉需要尽早手术治疗,最适手术年龄在16到20岁之间。术式可选择结肠次全切加回肠直肠吻合(IRA),全大肠切除或不加直肠黏膜剥脱和回肠储袋肛管吻合术(IPAA),全结直肠切除加回肠造口,这三种术式各有优缺点,但Hassan等<sup>[30]</sup>研究发现,IPAA术后有更好的肠功能及生活质量,而且长期并发症少。用于肠道息肉的药物主要是舒林酸和环氧合酶-2(COX-2)。Ishikawa<sup>[31]</sup>认为虽然舒林酸能减少大肠息肉的大小和数量,但是由于病人服用药物后频繁出现严重的胃肠道副作用而不适合用于临床治疗;环氧合酶-2对消化道副作用很小,显示出不错的效果。维生素和膳食也正在临床试用,它们的副作用最小,若要临床推广,其疗效仍需进一步评估。

#### 4.3 软组织肿瘤

外科手术是治疗硬纤维瘤的方法之一,但是其复发率高达80%,如无法完全切除,往往术后复发率更高。

临床上需根据肿瘤的部位和范围来制定治疗方案。腹壁硬纤维瘤可首选外科治疗,它容易被切除而且复发率低<sup>[17]</sup>。如为无法切除的肿瘤,治疗方法可以选择系统性治疗,包括化疗药物治疗、非甾体抗炎药物治疗、抗雌激素治疗、干扰素和伊

马替尼治疗;放疗对于并不适合手术的患者或者拒绝手术的患者来说是一种有效的治疗方法<sup>[32-33]</sup>。Cobianchi等<sup>[34]</sup>考虑到手术切除并辅助放疗的复发率依旧很高,扩大切除又有可能对患者生活质量造成严重影响,因此在他们的病例中,使用射频消融术治疗硬纤维瘤取得了不错的效果。

皮肤软组织肿瘤如皮脂腺囊肿、脂肪瘤等可根据其是否出现症状或者影响美观来决定是否需要治疗,其治疗方法首选切除术<sup>[22]</sup>。对于非感染性表皮样囊肿,注射氟羟氢化泼尼松是有效的,然而对于感染的囊肿则需要切排并同时使用抗生素。对于基底细胞癌,临床医生可根据大小、部位、数量以及病变的类型来决定治疗方案,其治疗方式包括切除、烧灼、光动力治疗以及冷冻治疗等<sup>[35]</sup>。

#### 参考文献

- [1] Nandakumar G, Morgan JA, Silverberg D, et al. Familial polyposis coli: clinical manifestations, evaluation, management and treatment [J]. Mt Sinai J Med, 2004, 71(3): 384-391.
- [2] Gardner EJ. A genetic and clinical study of intestinal polyposis, a predisposing factor for carcinoma of the colon and rectum[J]. Am J Hum Genet, 1951, 3(4): 167-176.
- [3] Gardner EJ, Plenk HP. Hereditary pattern for multiple osteomas in a family group[J]. Am J Hum Genet, 1952, 4: 31-69.
- [4] Gardner EJ, Richards RC. Multiple cutaneous and sub-cutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis[J]. Am J Hum Genet, 1952, 5(2): 139-147.
- [5] Lesko AC, Goss KH, Proserpi JR. Exploiting APC function as a novel cancer therapy[J]. Curr Drug Targets, 2014, 15(1): 90-102.
- [6] Anastas JN, Moon RT. WNT signalling pathways as therapeutic targets in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13(1): 11-26.
- [7] Nelson WJ, Nusse R. Convergence of Wnt, beta-catenin, and cadherin pathways[J]. Science, 2004, 303(5663): 1483-1487.
- [8] Xi Y, Chen Y. Wnt signaling pathway: implications for therapy in lung cancer and bone metastasis[J]. Cancer Lett, 2014, 353(2): 853-858.
- [9] Seehra G, Patel S, Bryant C. Gardner's Syndrome revisited: a clinical case and overview of the literature[J]. J Orthod, 2016, 43(1): 59-64.
- [10] Wijn MA, Keller JJ, Giardiello FM, et al. Oral and maxillofacial manifestations of familial adenomatous polyposis[J]. Oral Dis, 2007, 13(4): 360-365.
- [11] Newmann CA, Reuther WL 3rd, Wakabayashi MN. Gastrointestinal case of the day[J]. Radiographics, 1999, 19(2): 546-548.
- [12] Oliveira MR, Rodrigues WC, Gabrielli MF, et al. Gardner Syndrome With Unusual Maxillofacial Manifestation [J]. J Craniofac Surg, 2016, 27(5): 1253-1255.

- [13] Wesley RK, Cullen CL, Bloom WS. Gardner's syndrome with bilateral osteomas of coronoid process resulting in limited opening[J]. *Pediatr Dent*, 1987, 9(1): 53-57.
- [14] Butler J, Healy C, Toner M, et al. Gardner's syndrome-review and report of a case[J]. *Oral oncology Extra*, 2005, 41(2): 89-92.
- [15] Pereira DL, Carvalho PA, Achatz MIW, et al. Oral and maxillofacial considerations in Gardner's syndrome: a report of two cases[J]. *Ecancermedicalscience*, 2016, 9(2): 137-141.
- [16] Butler J, Healy C, Toner M, et al. Gardner's syndrome-review and report of a case[J]. *Oral oncology Extra*, 2005, 41(2): 89-92.
- [17] Fotiadis C, Tsekouras DK, Antonakis P, et al. Gardner's syndrome: a case report and review of the literature[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(34): 5408-5411.
- [18] Sturt NJ, Clark SK. Current ideas in desmoids tumours[J]. *Familial Cancer*, 2006, 5(3): 275-285.
- [19] Guignard N, Cartier C, Crampette L, et al. Gardner's syndrome presenting with a fibromatoustumour of the parotid [J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2016, 133(5): 357-359.
- [20] Boffano P, Bosco GF, Gerbino G, et al. The surgical management of oral and maxillofacial manifestations of Gardner syndrome[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2010, 68(10): 2549-2554.
- [21] Lew D, DeWitt A, Hicks RJ, Cavalcanti MGP. Osteomas of the condyle associated with Gardner's syndrome causing limited mandibular movement[J]. *J Oral MaxillofacSurg*, 1999, 57(2): 1004-1009.
- [22] Kallam AR, Ramakrishna BV, Roy GK, et al. Desmoidtumours: our experience of six cases and review of literature[J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(10): 1-4.
- [23] Acar T, Efe D, Gemici K, et al. Co-occurrence of thoracolumbar intramedullary lipoma and intracranial lipoma during Gardner's syndrome: a rare occurrence[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2015, 157(8): 1429-1431.
- [24] Herrmann SM, Adler YD, Schmidt Petersen K, et al. The concomitant occurrence of multiple epidermal cysts, osteomas and thyroid gland nodules is not diagnostic for Gardner syndrome in the absence of intestinal polyposis: a clinical and genetic report[J]. *Br J Dermatol*, 2003, 149(4): 877-883.
- [25] 冯亮, 杨维良. Gardner综合症的诊治现状[J]. *临床外科杂志*, 2007, 15(10): 709-710.
- [26] Kamel SG, Kau CH, Wong ME, et al. The role of cone beam CT in the evaluation and management of a family with Gardner's syndrome[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2009, 37(8): 461-468.
- [27] Cristofaro MG, Giudice A, Amantea M, et al. Gardner's syndrome: a clinical and genetic study of a family[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2013, 115(3): 1-6.
- [28] Singh K, Singh A, Kumar P, et al. Prosthodontic management of a patient with Gardner's syndrome: A clinical case report[J]. *Dent Res J (Isfahan)*, 2014, 11(2): 276-280.
- [29] Casimiro C. Etiopathogenicfators in colorectal caner. Gentic and clinical features (first of 2 parts) [J]. *Nutr Hosp*, 2002, 17(2): 63-71.
- [30] Hassan I, Chua HK, Wolff BG, et al. Quality of life after ileal pouch - anal anastomosis and ileorectal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis[J]. *Dis Colon Rectum*, 2005, 48(11): 2032-2035.
- [31] Ishikawa H. Chemoprevention of carcinogenesis in familial tumors [J]. *Int J Clin Oncol*, 2004, 9(2): 299-303.
- [32] Escobar C, Munker R, Thomas JO, et al. Update on desmoidtumors [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(3): 562-569.
- [33] Camargo VP, Keohan ML, D'Adamo DR, et al. Clinical outcomes of systemic therapy for patients with deep fibromatosis (desmoid tumor)[J]. *Cancer*, 2010, 116(9): 2258-2265.
- [34] Cobiانchi L, Ravetta V, Viera FT, et al. The challenge of extraabdominaldesmoidtumour management in patients with Gardner's syndrome: radiofrequency ablation, a promising option[J]. *World J Surg Oncol*, 2014, 12(1): 1-4.
- [35] Juhn E, Khachemoune A. Gardner syndrome: skin manifestations, differential diagnosis and management[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2010, 11(2): 117-122.

(编辑 全春天)