

INFORME DE CASO

Síndrome de Gardner en la infancia. Informe de caso

Dr. Juan Mario Reyes Vera¹, Beatriz González González², Manuel Alejandro Hernández Pérez²

¹Hospital Pediátrico Universitario “José Luis Miranda”, Santa Clara, Cuba

²Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Villa Clara, Cuba

RESUMEN

Introducción: el síndrome de Gardner es una variante fenotípica de la poliposis adenomatosa familiar que consiste en una triada típica: osteomas múltiples craneofaciales, tumores cutáneos y poliposis intestinal. **Presentación del caso:** se presenta una paciente de 15 años de edad a la que se le realizó una pesquisa precoz de poliposis adenomatosa familiar. En el examen físico se identificaron dos lesiones de aspecto tumoral: la primera en el arco mandibular derecho y la segunda en la cara anterior de la tibia derecha. Se le realizó una colonoscopia y varios polipos fueron enviados para estudio histológico, que concluyó como pólipos adenomatosos tubulares. Se llegó al diagnóstico final de síndrome de Gardner, enfermedad rara en pacientes pediátricos y que en el adulto se diagnostica a partir de los 30 años de edad, pero ya con neoplasia del colon bien establecida. **Conclusiones:** un rápido diagnóstico y una rápida intervención pueden mejorar la calidad de vida e incluso evitar la aparición de neoplasias muy agresivas en el tubo digestivo, que es la historia natural en esta enfermedad genética.

Palabras clave: síndrome de Gardner; poliposis adenomatosa del colon; osteoma

ABSTRACT

Introduction: Gardner syndrome is a phenotypic variant of familial adenomatous polyposis that consists of a typical triad: multiple craniofacial osteomas, cutaneous tumors and intestinal polyposis. **Case report:** the case of a 15-year-old female patient is reported. She underwent an early investigation of familial adenomatous polyposis. The physical examination showed two tumor-like lesions: the first in the right mandibular arch and the second in the anterior side of the right tibia. A colonoscopy was conducted and several polyps were sent for histological study, which concluded they were tubular adenomatous polyps. The final diagnosis of Gardner syndrome was reached, a rare disease in pediatric patients, which is diagnosed in adults after 30 years of age, but with well established colon neoplasia. **Conclusions:** a rapid diagnosis and rapid intervention can improve the quality of life and even avoid the appearance of very aggressive neoplasms in the digestive tract, which is the natural history in this genetic disease.

Palabras clave: Gardner síndrome; adenomatous polyposis coli; osteomas

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Gardner es una variante fenotípica de la poliposis adenomatosa familiar (PAF) que consiste en una triada típica: osteomas múltiples

craneofaciales, tumores cutáneos y poliposis intestinal. Estos pólipos tienen un riesgo elevado de transformación maligna, lo que suele ocurrir en las tercera y cuarta décadas de la vida.⁽¹⁾ Se conoce que la base genética de la PAF y sus diferentes variantes fenotípicas ocurren por la presencia de mutaciones en la línea germinal del gene adenomatous polyposis coli (gen APC, por sus siglas en inglés), localizado en el brazo largo del cromosoma 5.⁽²⁾ Ya se empieza a asociar la correlación fenotipo-genotipo en la PAF, de tal manera que determinadas manifestaciones fenotípicas se relacionan con mutaciones en áreas concretas del gen APC.⁽³⁾ Las manifestaciones extracolónicas⁽³⁾ en la PAF (osteomas, quistes dermoides, fibromas, leiomiomas, lipomas e hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina) se relacionan con mutaciones localizadas entre los codones 1395 y 1578.⁽⁴⁾ Es raro que un paciente presente la triada completa, como ocurre en este caso; además, el diagnóstico se hace usualmente a partir de la segunda o tercera décadas de la vida, cuando casi siempre está establecida una neoplasia en estadios avanzados.

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Paciente femenina de 15 años de edad, color de piel blanca, estudiante de secundaria básica, procedente de la Ciudad de Santa Clara, que fue llevada a la Consulta ambulatoria de Gastroenterología del Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda" de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara, con el objetivo de realizarle una pesquisa precoz de PAF porque tiene el antecedente de tres familiares de primer y segundo grados de consanguinidad fallecidos por PAF (madre, tía y abuelo por línea materna). En el examen físico practicado se identificaron dos lesiones de aspecto tumoral: la primera en la cara lateral y el borde inferior en el arco mandibular derecho, en correspondencia a un osteoma mandibular (figura 1) y la segunda en la cara anterior de la tibia derecha. El diagnóstico histológico concluyó que la estructura de su pared es análoga a la de la piel y está delimitada por un epitelio escamoso estratificado delgado (epitelio epidermoide) productor de queratina, lo que permitió clasificarlo como un quiste de inclusión epidérmica tipo queratinoso (figura 2).



Figura 1. Osteoma mandibular

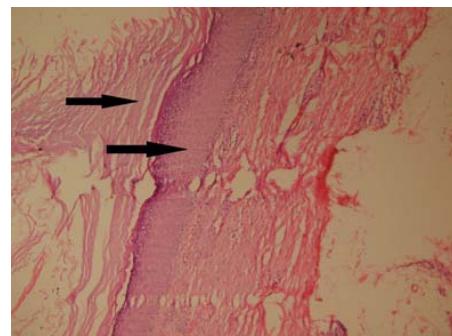


Figura 2. Quiste de inclusión epidérmica tipo queratinoso

Se le realizó un estudio endoscópico del colon, se verificó la presencia de múltiples pólipos, sésiles y de menos de medio centímetro de diámetro, y se llegó al diagnóstico de poliposis del colon (por varios enviados para estudio histológico se concluyó como pólipos adenomatosos tubulares). Debido a la presencia de estas tres manifestaciones clínicas se llegó al diagnóstico final de síndrome de Gardner. Se le realizó una esofagogastroduodenoscopia en busca de alteraciones en el tracto digestivo superior y los resultados fueron normales.

Actualmente a la paciente se le da seguimiento por parte de un equipo multidisciplinario conformado por Especialistas en Cirugía pediátrica y maxilofacial y en Gastroenterología con el objetivo de, en el futuro mediato y con alta probabilidad, valorar la factibilidad de realizar o no tratamiento definitivo quirúrgico (colectomía total profiláctica) por la seguridad de la evolución hacia el cáncer colorrectal, que es la evolución natural de esta enfermedad genética. En el control colonoscópico anual se apreció un incremento en el número de los pólipos y la biopsia diagnosticó adenoma tubular con displasia epitelial de bajo grado (figura 3).

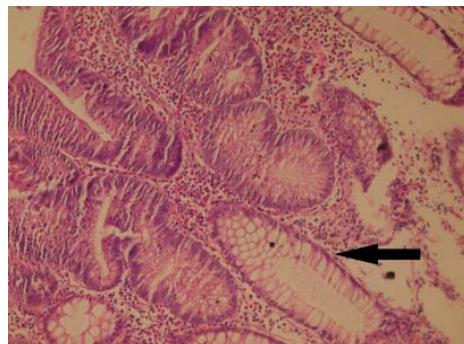


Figura 3. Adenoma tubular con displasia epitelial de bajo grado

DISCUSIÓN

El síndrome de Gardner afecta a uno de 8 300 individuos y a uno en 7 500 nacimientos en los Estados Unidos y es una enfermedad autosómica dominante localizada en el brazo largo del cromosoma 5 (5q21-22).⁽⁵⁾ La mutación en el codón 1309 es la más frecuente y se relaciona con un gran número de pólipos colónicos a temprana edad, en tanto las ubicadas en los codones 1395 y 1493 están asociadas a tumores desmoides, osteomas y quistes epidermoides.⁽⁶⁾ En cuanto a las manifestaciones extracolónicas, los osteomas constituyen el hallazgo benigno más frecuente (14-93%). De todos los osteomas, los mandibulares son los más comunes y grandes.⁽⁴⁾

La PAF afecta con mayor frecuencia el colon. Son adenomas susceptibles de malignizar, por lo que algunos autores sugieren que se trata de la misma enfermedad, pero con asociación a lesiones extraintestinales. La probabilidad de transformación carcinomatosa de un adenoma aumenta con el tamaño de la lesión y con la proporción del componente veloso.⁽¹⁾ Los pólipos se hacen sintomáticos alrededor de los 20 años, en forma de diarrea con sangre intermitente, dolor abdominal, pérdida de peso y anemia de grado variable; son

de tipo adenomatoso y se localizan en todo el trayecto colónico y rectal. En el intestino delgado la ubicación más frecuente de ocurrencia de pólipos es el duodeno y se presentan en el 90% de los pacientes afectados. Otras manifestaciones suelen ser la invaginación intestinal (intususcepción), la pancreatitis (cuando obstruye la ampolla de Vater) y el síndrome oclusivo intestinal.⁽⁷⁾

El 100% de los pacientes desarrollará cáncer colorrectal con una edad promedio de muerte por cáncer de 41 años. No hay cura para esta enfermedad, el abordaje terapéutico se basa en prevenir el cáncer mediante la resección del colon y del recto mientras los pólipos son todavía benignos.⁽⁸⁾

Los osteomas son lesiones osteogénicas benignas caracterizadas por la proliferación lenta de hueso compacto o medular; pueden ser centrales, periféricos o extraesqueléticos. Clínicamente, el osteoma periférico suele ser asintomático, pero puede producir tumefacción y causar asimetría.^(4,9)

Topográficamente los osteomas pueden encontrarse en distintas partes del esqueleto, con mayor frecuencia en la mandíbula, lo que se corresponde con este caso pues, de las dos lesiones diagnosticadas, una tenía localización mandibular. Los pólipos suelen desarrollarse con posterioridad a los osteomas.^(4,9)

Aparte de estos, el componente más constante del síndrome de Gardner son los quistes epidérmicos,⁽¹⁰⁾ los que se desarrollan en un 60% de los casos, aproximadamente. Los quistes se observan con mayor frecuencia en la cara, el cuero cabelludo, los brazos y las piernas. También suelen aparecer antes de la pubertad y de que se manifieste la poliposis intestinal. En el 33% de los casos son quistes solitarios y la edad promedio de aparición es a los 13 años. El tiempo transcurrido entre la aparición de los pólipos y el desarrollo de carcinoma es aproximadamente de unos 10 años, por lo que es fundamental efectuar un diagnóstico precoz mediante el estudio de todos los miembros de la familia. Para ello, la estrategia más habitual consiste en efectuar una vigilancia endoscópica mediante colonoscopia anual a partir de los 13 y los 15 años de edad.⁽⁴⁾

No existe un tratamiento etiológico de la PAF ni del síndrome de Gardner, el único disponible es el sintomático. Debido a que prácticamente el 100% de los pacientes afectados de PAF pueden desarrollar un cáncer colorrectal al sobrepasar los 25 años de edad en el manejo de esta enfermedad se suele realizar una colectomía profiláctica. La importancia de un diagnóstico precoz radica en que si se realiza el tratamiento quirúrgico profiláctico se evita la aparición de enfermedades malignas del tubo digestivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adisen MZ, Okkesim A, Misirlioglu M. The importance of early diagnosis of gardner's syndrome in dental examination. Niger J Clin Pract [Internet]. 2018 Jan [citado 20 Mar 2018];21(1):114-116. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29411735>
2. Yu F, Cai W, Jiang B, Xu L, Liu S, Zhao S. A novel mutation of adenomatous polyposis coli (APC) gene results in the formation of supernumerary teeth. J Cell Mol Med

- [Internet]. 2018 Jan [citado 20 Mar 2018];22(1):152-162. Disponible en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jcmm.13303>
3. Lorca V, Rueda D, Martín-Morales L, Poves C, Fernández Aceñero MJ, Ruiz-Ponte C, et al. Role of GALNT12 in the genetic predisposition to attenuated adenomatous polyposis syndrome. PLoS One [Internet]. 2017 Nov [citado 20 Mar 2018];12(11):e0187312. Disponible en:
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0187312>
 4. Koh KJ, Park HN, Kim KA. Gardner syndrome associated with multiple osteomas, intestinal polyposis, and epidermoid cysts. Imaging Sci Dent [Internet]. 2016 Dec [citado 20 Mar 2018];46(4):267-272. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5192025/>
 5. Casper M, Petek E, Henn W, Niewald M, Schneider G, Zimmer V, et al. Multidisciplinary treatment of desmoid tumours in Gardner's syndrome due to a large interstitial deletion of chromosome 5q. QJM [Internet]. 2014 Jul [citado 20 Mar 2018];107(7):521-7. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24554300>
 6. Pinheiro LV, Fagundes JJ, Rodrigues Coy CS, Cabello C, Toro I, Michellino M, et al. Multiple desmoid tumors in a patient with Gardner's syndrome - Report of a case. Int J Surg Case Rep [Internet]. 2014 [citado 20 Mar 2018];5(7):370-374. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4064399/>
 7. Cristofaro MG, Giudice A, Amantea M, Riccelli U, Giudice M. Gardner's syndrome: a clinical and genetic study of a family. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [Internet]. 2013 Mar [citado 20 Mar 2018];115(3):e1-6. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23453033>
 8. Zhang L, Theodoropoulos PC, Eskiocak U, Wang W, Moon YA, Posner B, et al. Selective targeting of mutant adenomatous polyposis coli (APC) in colorectal cancer. Sci Transl Med [Internet]. 2016 Oct [citado 20 Mar 2018];8(361):361ra140. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27798265>
 9. Agrawal D, Newaskar V, Shrivastava, Anand Nayak P. External manifestations of Gardner's syndrome as the presenting clinical entity. BMJ Case Rep [Internet]. 2014 Aug [citado 20 Mar 2018];2014:bcr2013200293. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4139567/>
 10. Henneton P, Frank M, Litvinova E, et al. Gardner-Diamond syndrome in a young man: A case report and literature review. Rev Med Interne [Internet]. 2017 Sep [citado 20 Mar 2018];38(9):623-627. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28363337>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Recibido: 10-12-2018

Aprobado: 18-2-2019

Juan Mario Reyes Vera. Hospital Pediátrico "José Luis Miranda". Avenida 26 de Julio y 1ra. Reparto Escambray, Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200
Teléfono: (53)42271745
juanmrv@infomed.sld.cu <https://orcid.org/0000-0001-8349-3346>