

Familiyal Adenomatöz Polipozis Koli Olgu Grubu

CASE REPORT OF FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS COLI

Dr. Aslan ÇELEBİ,^a Dr. Rıza ALİCANOĞLU,^a Dr. Serkan KESKİN,^a
Dr. Ela TEMELOĞLU,^a Dr. İsmail EKİZOĞLU^a

^aII. Dahiliye Kliniği, Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

Özet

Kolorektal kanser etiolojisinde %1 den daha azından sorumlu tutulan Familiyal Adenomatöz Polipozis (FAP) Sendromu; 5. kromozom üzerindeki APC geninde meydana gelen mutasyonlar sonucunda gelişen ve hastaların çocuklarına da %50 oranında iletilen otozomal dominant geçişli bir hastalık tablosudur. Erken tanı konulmasının tedavide çok önemli bir basamak oluşturması nedeniyle aile taramasını zorunlu hale getiren bu hastalıkta adenomatöz polip sayısı giderek artar ve yirmili yaşlara gelindiğinde binlerce polip kolonu adeta halı gibi örter.

Kanlı diyare nedeniyle tetkik edilirken kolonoskopisinde multipl kolon polipleri saptanarak ileri tetkikinde Familiyal Adenomatöz Polipozis (FAP) tanısı konulan 16 yaşındaki erkek olgumuzun 21 birinci derece akrabası incelendi. Tüm hastalara kolonoskopi yanında Gardner ve Turcot varyantlarının araştırılması amacıyla üst gastrointestinal endoskopi, beyin tomografisi, mandibula grafisi ve oftalmolojik muayeneleri yapıldı. İncelenen yedi kişide daha gastrointestinal polip saptandı.

FAP radyolojik ve endoskopik yöntemlerle kolay tanınabilen bir hastalık olmakla birlikte yeterince sorgulanmayan genç bir hastada intestinal kanama nedenleri arasında kolayca akla gelmeyebilir. Rektumun nispeten daha az tutulması ideal olarak tüm kolonun hatta terminal ileumu dahil edecek şekilde araştırılmasını gerekli kılmaktadır. Risk taşıyan ailelerde ideal olarak 10-12 yaşlarında rektosigmoidoskopik inceleme yapılmalı, özellikle kongenital retinal pigment hipertrofisi saptananlarda 3-5 yıl aralıklarla tercihen kolonoskopik inceleme ile takip sürdürülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Familiyal adenomatöz polipozis, kolonoskopi, aile taraması

Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2004, 15:117-121

Abstract

Familial Adenomatous Polyposis (FAP) syndrome is an autosomal dominant disease resulting from a mutation on the APC gene, which is on the 5 th chromosome and it is responsible from less than 1% of all colorectal cancers. Patients with FAP syndrome inherit this disease to their children by 50%. Early diagnosis is an important step in therapy which makes family screening mandatory. In this disease, the numbers of adenomatous polyps increase progressively and generally in the 3 rd decade, the colon becomes surrounded by thousands of polyps.

We screened 21 first degree relative of a 16 year-old male who admitted with bloody diarrhea and received a diagnosis of FAP by a colonoscopic examination which revealed multiple colonic polyps. All cases had colonoscopic examination as well as upper gastrointestinal endoscopy, brain CT, mandibular x-ray and ophthalmologic examination in order to identify Gardner and Turcot variants. Gastrointestinal polyps were observed in 7 relatives.

Although FAP can be diagnosed by radiological and endoscopic examinations, it can also be missed if a detailed medical and family history is not obtained from a young patient with gastrointestinal bleeding. Ideally the whole colon and even the terminal ileum should be investigated, as the rectum is less often involved. In the families carrying the risk of FAP, a rektosigmoidoscopic examination should be made between ages 10-12 and control colonoscopic examinations must be repeated every 3 to 5 years especially in patients with congenital retinal pigment hypertrophy.

Key Words: Familial adenomatous polyposis, colonoscopy, family investigation

Adenokarsinomlar kolon kanserlerinin %95'inden fazlasını oluşturur. Tüm kanserler içinde kolon ve rektum kanseri kadınlarda ikinci, er-

keklerde üçüncü sırada yer almaktadır. Risk faktörleri arasında ileri yaş, inflamatuvar barsak hastalığı, kolon kanseri veya adenomu öyküsü, ailesel polipozis sendromları, meme veya jinekolojik kanser öyküsü sayılabilir. Risk faktörü olan hastalarda, gaitada gizli kan, demir eksikliği anemisi, taze rektal kanama veya barsak alışkanlığında değişiklik kolon kanserini akla getirmelidir. Kolorektal kanser etiolojisinde küçük bir bölümü oluşturan FAP; 5. kromozom üzerindeki APC geninde meydana gelen mutasyonlar sonucunda gelişen

Geliş Tarihi/Received: 03.06.2004 **Kabul Tarihi/Accepted:** 03.11.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Serkan KESKİN
Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi
II. Dahiliye Kliniği, Sıraselviler Cad.
Beyoğlu, İSTANBUL
drkeskin76@hotmail.com

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

Tablo 1. Familial adenomatöz polipozis sendromları: klinik varyasyonlar.

Sendrom	Polipler	Ekstraintestinal Anomaliler	Genetik Lezyon
Klasik FAP	Kolonik adenomlar (binlerce) Duodenal özellikle periampuller adenomlar Gastrik fundik gland hiperplazisi Jejunal ve ileal adenomlar İleal lenfoid polipler	Mandibuler osteomlar Dental anomaliler	APC geninde mutasyon
Gardner varyantı	FAP'daki gibi Bazı ailelerde klasik FAP'a göre daha az sayıda kolonik adenomlar	Mandibula, kafatası, uzun kemiklerde osteomlar Epidermoid ve sebace kistler Lipomlar Fibromlar Desmoid tümörler Tiroid ve adrenal tümörler	APC geninde mutasyon
Turcot varyantı	FAP'a göre daha az sayıda kolonik adenomlar	Çocuklarda ve adolesanlar- da malign beyin tümörleri, özellikle Glioblastoma Multiforme	APC geni ile ilişkili olmayabilir Otosomal resesif olabilir

otosomal dominant geçişli bir hastalık tablosudur. İlerleyen yaşla beraber kanser gelişme riski %100'e ulaşır. Klasik FAP olguları dışında esas olarak ekstraintestinal ek bulgulardaki farklılıklar Gardner ve Turcot send-romları olarak isimlendirilmektedir (Tablo 1).¹⁻³

Olgular

16 yaşında erkek hasta dört gündür devam eden karın ağrısı, kanlı ishal, yüksek ateş, halsizlik, bulantı, kusma yakınmaları ile Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'ne yatırıldı. Öyküsünde benzer şikayetlerinin son sekiz ayda 8-10 gün sürelerle toplam dört kez tekrarladığı, ishal ile birlikte tenesmus yakınmasının da olduğu tespit edildi. İnfeksiyöz diyare nedenleri ekarte edilen hastaya yatışının altıncı gününde rektosigmoidoskopik inceleme yapıldı ve tüm rektumu kaplayan, en büyüğü 0.5 cm çapında, bazıları pediküllü multipl polipoid yapılar saptandı. Alınan biyopsi materyalinin histopatolojik incelenmesinde orta derecede displazi gösteren tubuler adenom tanısı konuldu. Takiben çekilen kolon grafisi ve kolonoskopi sonucu hastada FAP düşünüldü. Kolon tümörü yönünden aile öyküsü bulunmayan hastanın bir kardeşi beyin tümörü nedeniyle ölmüş-

tü. İlk olguyu takiben yaşları 11 ile 59 arasında değişen 21 birinci derece akrabası kolonoskopi ile incelemeye alındı. 6 olgu daha kolonda yaygın adenomatöz polip saptanarak hasta grubuna alınırken 18 yaşındaki olgunun ise terminal ileumunda lenfoid polipler ve rektumda tek tübüler adenom varlığı nedeniyle takibi uygun bulundu. Gardner ve Turcot varyantlarının araştırılması amacıyla sekiz olgunun üst gastrointestinal endoskopi ve yandan görüşlü duodenoskop ile papilla vateri biyopsisi, bilgisayarlı beyin tomografisi, mandibula grafisi ve oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Olgu grubuna ait veriler Tablo 2'de sunulmuştur.

Tartışma

Kolorektal tümörler sıklıkla adenomatöz polip zemininde gelişmesine karşın adenomatöz poliplerin ancak %5-10'u malign transformasyon gösterir. Bu tümörlerin %80'inde APC geninde somatik mutasyon görülmektedir. Etiolojide nadir bir neden olan FAP, APC geninde (5q21-q22) meydana gelen mutasyonlar sonucu gelişen otosomal dominant geçişli bir hastalıktır. APC geninde bu zamana kadar 1000'in üzerinde patogenik mutasyon tespit edilmiştir.⁵ Retinanın pigment tabakasında

Tablo 2. Familial adenomatöz polipozis olgu grubu.

Sıra	Tanı yaşı Cins	Kolon	Terminal ileum	Mide, duodenum	Göz (CHRPE)	Mandibula Grafisi	Kraniya l BT	Tedavi
1	50/K	Sağ kolonda yoğun olmak üzere tüm kolonda polipler (Resim 1)	Multiple lenfoid polipler (Resim 2)	Normal	Sağ gözde +	Normal	Normal	Total prok-tokolektomi+IPAA
2	16/E	Tüm kolonda yaygın polipozis (Resim 3)	Normal	Duodenum 1. ve 2. kıtada 5-6 adet tubuler adenom, fundusta çok sayıda polip-gland hiperplazisi	Negatif	Normal	Normal	Total prok-tokolektomi+IPAA
3	58/E	10 cm'den başlayıp sigmoidden itibaren sıklaşan yaygın polipozis	Normal	Normal	Sağ gözde +	Radyo-opak kemik adacığı	Normal	Total prok-tokolektomi+IPAA
4	44/K	Sağ kolon ve transversde yoğun olmak üzere tüm kolonda yaygın polipozis	Normal	Normal	Negatif	Normal	Normal	Total prok-tokolektomi+IPAA
5	31/K	Sağ kolon ve transversde yoğun olmak üzere tüm kolonda yaygın polipozis	Multiple lenfoid polipler	Normal	Sol gözde +	Normal	Normal	Total prok-tokolektomi+IPAA
	28/K	Tüm kolonda yaygın polipler	Normal	Normal	Bakılmadı	Normal	Normal	Total prok-tokolektomi+IPAA
7	24/K	Tüm kolonda yaygın polipozis	Normal	Fundusta multiple gland hiperplazisi	Negatif	Normal	Normal	Total prok-tokolektomi+IPAA
8	18/K	Rektumda bir adet 0,3 cm çapında tübüler adenom	Multiple lenfoid polipler	Normal	Negetif	Normal	Normal	Takip edilmekte

hipertrofi bulunmayan vakalardaki mutasyon exon 9'un 5' ucundadır. Genin uç kısımlarındaki mutasyonlarda tablo daha hafiftir. Exon 15'te 1255-1467 arası kodonları ilgilendiren mutasyonlarda ise binlerce polip gelişir.⁵ Adenomların çoğu tubulerdir. Kansere gelişme riski ilerleyen yaşla beraber %100'e ulaşır. FAP sendromunda poliplerin semptomatik prezantasyon yaşı ortalama 25, kanserleşme ise 35-40 yaşları arasında olup tanı konulamayan olgular ortalama 45 yaşında ölümle sonuçlanır. 10 yaş altı ve 50 yaş üzeri vakalara da rastlanılmaktadır. Genetik geçişin yanı sıra %30 oranında aile öyküsü olmayan, yeni mutasyonlara bağlı olarak gelişen FAP vakaları da hastalığı yeni nesillere geçirirler.^{1,3}

Genellikle 2. dekatta ortaya çıkan polipler tüm kolonu halı gibi döşer. Sayıları binleri bulabilir. Adenomatöz poliplerin çoğu 0.5 cm'nin altındadır. Tipik olgularda tutulum sol kolonda daha yoğundur ancak ilginç olarak rektum daha az tutulmuş olabilir. Sağ kolona sınırlı tutulum nadirdir.⁶ Olgularımızda dikkati çeken özellik literatür bilgilerinin aksine sağ kolon tutulumunun belirginliği olmuştur.

Resim 1. 50 yaşındaki kadın olgunun kolonunda yaygın polipler.

Mide ve duodenum FAP'ta gerçek adenomatöz poliplerin nadir olmayarak saptandığı lokalizasyonlardır. Fundik gland polipleri non-neoplastik olup en sık bulunan gastrik lezyonlardır

adenomlar %50 olguda bildirilmiş olup kolektomi operasyonu sonrasında da devam eden mortalite nedenlerindedir. Bir olgumuzda duodenumda multiple tubuler adenomlar saptanırken yandan görüşlü duodenoskop ile yapılan biyopsilerde papiller adenoma rastlanmamıştır. Duodenal ve papiller adenom ve karsinom olasılığı olduğundan hastalar yaşam boyu endoskopik kontroller ile takip edilmeli ve gereğinde lokal eksizyonlardan Whipple operasyonuna kadar gerekli cerrahi girişimler uygulanmalıdır.⁷

Kongenital retinal pigment epitel hipertrofisi (Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium, CHRPE) FAP sendromunda erken bir bulgu olarak düşünülür ve üç olgumuzda tek taraflı olarak saptanmıştır. CHPRE bulunan genç yaşta bireylerin endoskopik kontrolü önerilmektedir. CHRPE hastalığının gelişmediği yakın akrabalarda da bulunabilmektedir.⁸

Beyin tomografisi olgularımızda normal bulunurken bir olgumuzun mandibula grafisinde radyopak kemik adacağı tespit edilmiştir.

FAP'ta tedavi cerrahidir ve geciktirilmemelidir. Ancak puberteyi tamamlamamış hastalar, radikal cerrahi bir girişimin emosyonel yükünü ve olası postoperatif morbiditeyi tolere edebileceği yaşa kadar bekletilebilir.

Tedavide rektumun yerinde bırakıldığı subtotal kolektomi+ileorektal anastomoz (IRA) ile tüm kolonun çıkarılarak ileumdan rektum işlevini sürdüreceği bir poşun yapıldığı total proktokolektomi + ileal pouch-anal anastomoz (IPAA) şeklinde iki esas yöntem vardır. Hangi yöntemin seçileceği tamamen vaka bazında verilecek bir karar olmakla birlikte kalan rektum segmentinde malignite gelişme olasılığı nedeniyle total proktokolektomi+IPAA kalıcı tedavi olanağı sağladığından üstün gibi görünmektedir.⁹ Bazı çalışmalarda ise onarıcı proktokolektomi ameliyatlarından sonra ölümün nüksten çok duodenum tümörlerine veya desmoid tümörlere bağlı olduğu gösterilmiştir.¹⁰ Bizim yedi hastamıza bugüne kadar total proktokolektomi+IPAA uygulanmıştır. 18 yaşındaki kadın hastamız ise takip edilmektedir.

Resim 2. 50 yaşındaki kadın olgunun ileumunda lenfoid polipler.

Resim 3. 15 yaşındaki olgunun baryumlu kolon grafisinde yaygın polipozis.

ve tedavi gerektirmezler.¹⁰ İki olgumuzda saptanmıştır. Papilla vateri ve komşu duodenumdaki

Sonuç

FAP radyolojik ve endoskopik yöntemlerle kolay tanımlanabilen bir hastalık olmakla birlikte aile öyküsü olmayan yada yeterince sorgulanmayan genç bir hastada intestinal kanama nedenleri arasında kolayca akla gelmeyebilir. Rektumun nispeten daha az tutulabilmesi nedeniyle hastalar tüm kolonu hatta terminal ileumu dahil edecek şekilde araştırılmalıdır. Terminal ileumda lenfoid poliplerin varlığı ileride gelişecek kolonik poliplerin öncüsü olabilir. CHRPE olgularımızda literatürde bildirilenden daha az oranda bulunmuştur. Hastalığın ortaya çıkmadığı akrabalarda benzer retinal lezyonlar saptandığında FAP ileri tetkiklerle ekarte edilmelidir. Risk taşıyan ailelerde ideal olarak 10-12 yaşlarında rektosigmoidoskopik inceleme yapılmalı, özellikle CHRPE lezyonu saptananlarda 3-5 yıl aralıklarla tercihen kolonoskopik inceleme ile takip sürdürülmelidir. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi tanının başlangıcında yapılmalı ve belirli aralıklarla tekrar edilmelidir. 16 yaşındaki olgumuzun tanısı esnasında yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisi normal bulunurken 4. yıldaki tekrarında multiple adenomlar saptanmıştır. Tüm FAP olgularında Gardner ve Turcot varyantları yönünden olarak ekstraintestinal bulguların araştırılması yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, Klein S. Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 6th ed. Philadelphia: Saunders Co; 1998. 2, p.1887-94.
2. Rhodes M, Bradburn DM. Overview of screening and management of familial adenomatous polyposis. Gut 1992;33(1):125-31.
3. Bockus HL, Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE. Benign and Malignant Tumors of the Stomach Other than Carcinoma. Bochs Gastroenterology. 5th ed. Philadelphia: Saunders Company; 1995. p.1731-43.
4. Bisgaard ML, Ripa RS, Bulow S. Mutation analysis of the adenomatous polyposis coli (APC) gene in Danish patients with familial adenomatous polyposis (FAP). Gastroenterology 2004;23(5):522.
5. Ökten A, Mungan Z, Çakaloğlu Y, Boztaş G, Kaymakoğlu S, Beşışık F, Özdil S. Gastroenterohepatoloji. Kolorektal tümörler 2001;260.
6. Watanabe H, Enjoji M, Yao T, Ohsato K. Gastric lesions in familial adenomatosis coli: their incidence and histologic analysis. Hum Pathol 1978;9(3):269.
7. Burke CA, Beck GJ, Church JM, van Stolk RU. The natural history of untreated duodenal and ampullary adenomas in patients with familial adenomatous polyposis followed in an endoscopic surveillance program. Gastrointest Endosc 1999; 358-64.
8. Rossato M, Rigotti M, Grazia M, Turco AE, Bonomi L. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium (CHRPE) and familial adenomatous polyposis (FAP). Acta Ophthalmol Scand 1996;338-42.
9. Bussey HJ, Evers AA, Ritchie SM, Thomson JP. The rectum in adenomatous polyposis: The St. Mark's policy. Br J Surg 1985;529.
10. Malafosse M. Familial adenomatous polyposis: long term follow-up of patients after surgical treatment. Prognostic factors. Bull Acad Natl Med 2003;187(1):103-14; discussion 114-6.