

Die Möglichkeiten der Früherkennung der familiären adenomatösen Polypose des Gastrointestinaltraktes auf Grund dentomaxillärer Befunde

Christoph Kunz*, Karl Heinemann**

* Klinik für Wiederherstellende Chirurgie der Universität Basel
** FG Humangenetik, Departement Forschung, Kantonsspital Basel

Schlüsselwörter: Gardner Syndrom, Familiäre adenomatöse Polypose, multiple Osteome, Früherkennung, dentomaxilläre Befunde bei Gardner Syndrom

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Dr. med. dent. Ch Kunz
Universitätsklinik für Wiederherstellende Chirurgie
Kantonsspital Basel
Spitalstrasse 21
CH-4031 Basel
Tel. 061/265 73 40
Fax 061/265 74 58

(Texte français voir page 198)

Die familiäre adenomatöse Polypose (FAP) des kolorektalen Intestinums stellt eine ernsthafte, autosomal dominant vererbte und progressive Erkrankung dar, welche unerkannt in der Regel bis zum vierzigsten Altersjahr in ein kolorektales Karzinom übergeht. Die Inzidenz der FAP wird mit 1:7000 angegeben, etwa 1% aller kolorektalen Karzinome soll auf einer FAP-Veranlagung basieren. In Kombination mit extrakolonischen Merkmalen wird die FAP als Gardner-Syndrom bezeichnet. Unter den extrakolonischen Befunden sind enossäre Osteome und Exostosen, komplexe Odontome, zementomähnliche Läsionen des Gesichtsskelettes sowie Aberrationen im Zahnstatus bezüglich Zahl und Form häufig (> 75%). Diese Merkmale gehen in der Regel der initial asymptomatischen FAP um Jahre vorher und können meistens auf zahnärztlichen Röntgenbildern, speziell dem Orthopantomogramm, diagnostiziert werden. So liegt in einer Frühdiagnose durch den Zahnarzt die grosse Chance für den Patienten mit FAP, nie an einem intestinalen Karzinom zu erkranken.

Einleitung

Bei der familiären adenomatösen Polypose (FAP) handelt es sich um eine autosomal dominant vererbte, sich progressiv ab Pubertätsalter entwickelnde Polypose des Gastrointestinaltraktes. Charakteristisch ist dabei die grosse Anzahl der Polypen (mehrere 100 bis 1000) sowie die Tatsache, dass unbehandelt in der Regel schon bis zum vierzigsten Altersjahr aus den maligne entarteten Polypen ein kolorektales Karzinom entsteht (CAMPBELL et al. 1994, HEINIMANN et al. 1999, WOLF et al. 1986). Tritt die

FAP zusammen mit Osteomen, benignen Hauttumoren und -zysten auf, wird die Erkrankung als Gardner-Syndrom bezeichnet (JAERVINEN et al. 1982). Anfänglich wurden die FAP und das Gardner-Syndrom als unabhängige genetische Entitäten angesehen (WOLF et al. 1986). Im Laufe der Zeit wurden weitere extrakolonische intestinale und extraintestinale Krankheitsmerkmale beschrieben (Tab. I) und dem Gardner-Syndrom zu-

Tab. I Extraintestinale Merkmale bei der familiären adenomatösen Polypose und ihre Häufigkeit (HEINIMANN et al. 1999)

| | |
|--|--------|
| Osteome (enossär, extraossär) v.a. Gesichtsschädel | 23–82% |
| Auffälligkeiten im Zahnstatus (vgl. Tab. II) | 18–50% |
| Kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels (CHRPE) | 66–89% |
| Epidermoidzysten Extremitäten, Kopf | 65% |
| Desmoide nach Laparatomie (intra-, retroperitoneal) | 5–26% |
| Neoplasien (Schilddrüse, Nebennierenrinde, Pankreas, Gallengänge, ZNS) | < 1% |
| Pigmentverschiebungen Gesicht, Extremitäten | ? |

geordnet. Mittlerweile hat sich die Ansicht durchgesetzt, dass es sich bei der FAP um eine systemische Erkrankung handelt und das Gardner-Syndrom der gleichen genetischen Einheit zuzuordnen ist. Die Erkenntnis, dass sich umso mehr extrakolonische Befunde finden lassen, je intensiver die Suche gestaltet wird, hat sich zwischenzeitlich bewahrheitet (WOLF et al. 1986). So können auf Orthopantomogrammen von FAP-Patienten in 76–92% kleine Osteome gefunden werden (WOLF et al. 1986, JÄRVINEN et al. 1982, Ida et al. 1981). Aus diesem Grund befürworten einige Autoren Panoramaaufnahmen als Screeningmethode bei jüngeren Familienangehörigen von FAP-Patienten. Dabei wird der Tatsache, dass andere dentale Abnormitäten eine Rolle in der Früherkennung der Erkrankung spielen können, oft zu wenig Bedeutung zugemessen. Ida (IDA et al. 1981) hat in einer systematischen Untersuchung an 52 Patienten mit FAP ein vermehrtes Auftreten verlagertes Zähne (exkl. Weisheitszähne) (23,1%), überzähliger Zähne (21,2%) sowie komplexer Odontome (11,5%) nachgewiesen. 38,5% der Patienten zeigten dabei mindestens eine der genannten Abnormitäten.

Die für die FAP verantwortliche Mutation auf dem «Adenomatous Polyposis Coli» (APC-)Gen, lokalisiert auf dem kurzen Arm von Chromosom 5 (5q21–22), zeigt eine derart hohe Penetranz, dass beinahe alle Genträger mit Erreichen des vierzigsten Altersjahres eine kolorektale Polyposis aufweisen (HEINIMANN et al. 1999). Die Inzidenz der Erkrankung (FAP) wird derzeit mit 1:7000, bei gleichmässiger Geschlechtsverteilung, beziffert (BULOW 1981). Schätzungen zufolge beruht etwa 1% aller kolorektalen Karzinome auf einer FAP-Veranlagung.

Die Bedeutung einer Früherkennung der FAP wird angesichts des progressiven Verlaufes klar ersichtlich, zumal nicht nur der betroffene Patient, sondern auch seine Familienangehörigen entscheidend davon profitieren können.

Kasuistik

Der 21-jährige Patient musste aufgrund einer Trümmerfraktur des Unterkiefers im Bereich des Horizontalastes links hospitalisiert werden. Auf den anlässlich der Frakturbehandlung angefertigten Orthopantomogrammen wurden als Zufallsbefund multiple intra- und extraossäre Osteome sowie Zementomähnliche Läsionen in Unter- und Oberkiefer gefunden (Abb. 1).

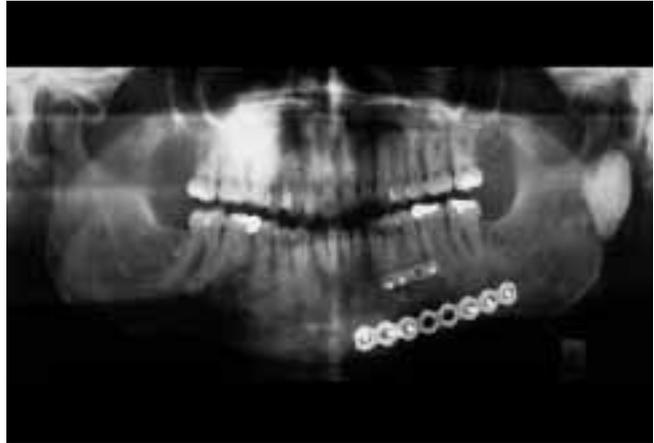


Abb. 1 Orthopantomogramm postoperativ. Multiple osteomähnliche und radiopake Areale in Ober- und Unterkiefer

Fig. 1 Orthopantomogramme postopératoire. Multiples zones ressemblant à des ostéomes, opaques à la radiographie, dans les maxillaires inférieur et supérieur

Bezüglich dieser Befunde war der Patient völlig symptomfrei. Aufgrund dieses radiologischen Befundes wurde der Verdacht auf das Vorliegen eines Gardner-Syndromes geäußert. Trotz negativer Familienanamnese wurde eine gastroenterologische Abklärung eingeleitet, da zwischen 50–70% der Patienten mit phänotypischen Merkmalen der FAP aufgrund einer Keimbahn-Mutation im «Adenomatous Polyposis Coli» (APC)-Gen erkranken. Kolonoskopisch konnten knapp 100 adenomatöse, teilweise geringgradig dysplastische Polypen verteilt auf Rektum (ca. 20), Sigmoid (ca. 20), Colon descendens und transversum (ca. 35–40) sowie im Zoekum (ca. 15) nachgewiesen werden. Die Oesophago-Gastro-Duodenoskopie ergab weitere 50–60 glandulo-zystische Polypen mit leichter Epitheldysplasie im Magenfundus und angrenzendem Duodenum.

Die die Polyposis verursachende Genmutation konnte nach Isolierung von DNS und RNS aus Lymphozyten des Patienten durch In-vitro-Herstellung des mutierten APC-Proteins identifiziert werden (HEINIMANN et al. 1999).

Eine entsprechende Familienabklärung wurde eingeleitet.

Als therapeutische Massnahme wurde eine Proktokolektomie mit ileo-analer Anastomose und Rektumrekonstruktion durchgeführt. Auf eine Magenresektion wurde angesichts des histologischen Befundes verzichtet und jährliche endoskopische Kontrollen vorgeschlagen. Der Prostaglandinsynthesehemmer Sulindac (Clinoril®) soll im Sinne einer Chemoprophylaxe Grösse und Zahl der Polypen vermindern.

Diskussion

Das Gardner-Syndrom, charakterisiert durch kolorektale Adenome und Polypen, vorwiegend am Gesichtsschädelskelett auftretende multiple enossale und extraossäre Osteome, Epidermoidzysten und Desmoide sowie einer häufiger als normal auftretenden Zahnüberzahl und Impaktierung von Zähnen, ist für den Zahnarzt und Kieferchirurgen von besonderer Bedeutung. Die Erstbeschreibung erfolgte 1912 als Trias bestehend aus intestinaler Polyposis, multiplen Osteomen und verschiedenen Weichteiltumoren (DEVIC & BULOW 1912). GARDNER et al. (GARDNER & PLENK 1952, GARDNER & RICHARDS 1953) zeigten den autosomal dominanten Erbgang mit einer fast vollständigen Penetranz, aber sehr variablen Ausprägung auf und ergänz-

ten die ursprüngliche Triade mit weiteren extraintestinalen Befunden, wie dentalen Abnormitäten und generalisierten skelettalen Veränderungen. COHEN (COHEN 1989) ordnete das Gardner-Syndrom den dyshistogenetischen Syndromen zu, welche prinzipiell durch Hamartome, Gewebshyperplasien sowie einer Neigung zu Neoplasien aller drei Keimblätter gekennzeichnet sind.

Die Früherkennung dieser Erkrankung ist von grösster Bedeutung, da unbehandelte, an Adenomatosis coli erkrankte Patienten in der Regel noch vor dem vierzigsten Altersjahr ein Kolo- rektalkarzinom entwickeln (CAMPBELL et al. 1994, HALLING et al. 1992, IDA et al. 1981).

In einer frühen Diagnose liegt die grosse Chance für den Patienten, nicht an einem intestinalen Malignom zu erkranken, da die beschriebenen extraintestinalen Befunde der in der Regel symptomlos auftretenden Polyposis oft um Jahre vorhergehen und häufig bereits im Pubertätsalter entstehen (HALLING et al. 1992, OFFERHAUS et al. 1987, TAKEUCHI et al. 1993, WOLF et al. 1986, YUASA et al. 1993). Zudem muss bei Bestätigung der Verdachtsdiagnose das Screening auf das familiäre Umfeld des Patienten ausgedehnt werden. Das Vollbild eines Gardner Syndroms bilden etwa 18–35% der Patienten mit APC (Adenomatous Polyposis Coli)-Gen aus. Vielfach treten intestinale und extraintestinale Merkmale in variabler Zusammensetzung auf (Tab. I).

Die für den Zahnarzt wichtigen Befunde (Tab. II) umfassen einerseits multiple Osteome (enossär, extraossär), welche sich im Bereich des Unter- und Oberkiefers sowie des Mittelgesichtes (Nasennebenhöhlen) manifestieren können. Häufig treten röntgendichte Areale, Sklerosezonen ähnlich, auf, welche komplexen Odontomen oder sich entwickelnden enossären Osteomen entsprechen. In der Regel befinden sich diese radiopaken Bezirke im zahntragenden Bereich von Ober- und Unterkiefer (WOLF et al. 1986) (Abb. 2, 3, 4). Bei 93% der FAP-Patienten lassen sich radiopake Bezirke mit einer Grösse von 3–10 mm nachweisen. In der Normalpopulation finden sich diese Befunde in 0–10% (OFFERHAUS et al. 1987). Gelegentlich können sich Osteome in Form einer mechanisch bedingten Bewegungseinschränkung manifestieren, beispielsweise bei Vorliegen eines Osteomes im Bereich des Processus muscularis des Unterkiefers (HALLING et al. 1992). Exostotische Osteome (Abb. 5) finden sich häufig in den Kieferhöhlen, am Kieferwinkel, dem Tuberculum articulare sowie am Jochbogen (WOLF et al. 1986). Mit zunehmendem Alter nehmen Zahl und Grösse der Osteome zu, deshalb sind Verlaufskontrollen langfristig zu empfehlen (TAKEUCHI et al. 1993). Es besteht eine Korrelation zwischen der Anzahl an Osteomen und dem Auftreten von Zahnüberzahl, Impaktierung von Zähnen oder Wurzelverschmelzungen (WOLF et al. 1986). Wolf beschreibt auch Wurzelresorptionen im Bereich enossärer Veränderungen. Die osteomähnlichen Veränderungen stellen klar abgegrenzte, radiopake Zonen dar, die keine perifokale Aufhellung zeigen. Histologisch konnten neben eindeutigen Osteomen auch zementbildende Läsionen nachge-

Tab. II Abnormitäten, welche im OPT erkennbar sind, und ihre Häufigkeit bei FAP-Patienten

| | | |
|---|------------------------|---------|
| Osteome | enossär | ca. 26% |
| | extraossär | ca. 80% |
| Überzählige Zähne | | ca. 20% |
| Komplexe Odontome | in Kombination bis 50% | ca. 20% |
| Impaktierte Zähne | | ca. 16% |
| Wurzelfusionen Molaren (exkl. Weisheitszähne) | | ? |

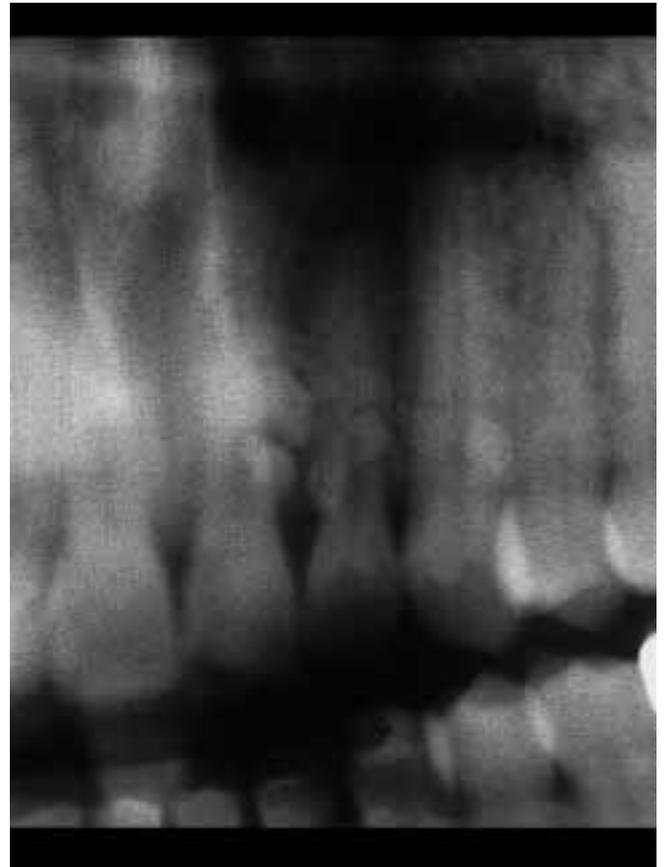


Abb. 2 Osteomähnliche Veränderungen regio der Zähne 21–23 (Ausschnitt OPG)

Fig. 2 Altérations semblables à des ostéomes dans la région des dents 21–23 (détail OPG)

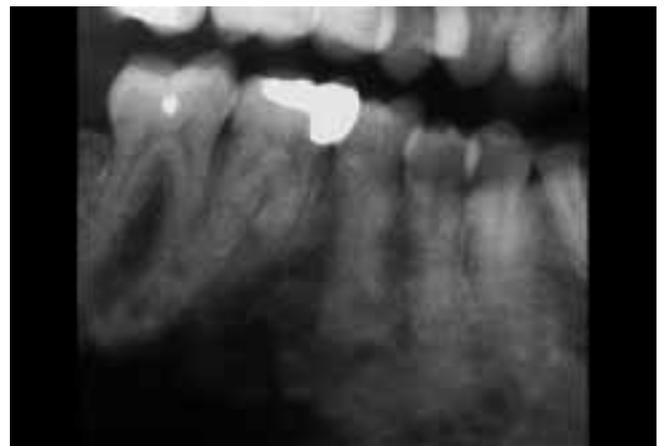


Abb. 3 Radioopake Areale im Unterkiefer Prämolaren- und Molarengebiet regio der Zähne 44–47 (Ausschnitt OPG)

Fig. 3 Zones opaques à la radiographie dans le maxillaire inférieur: région des prémolaires et molaires, des dents 44–47 (détail OPG)

wiesen werden (COHEN et al. 1989). Die Unterscheidung zwischen zellreichen zementbildenden Geweben und Knochen ist allerdings oft schwierig. Es wird davon ausgegangen, dass neben zementären auch ossäre Proliferationsvorgänge ablaufen (YUASA et al. 1993).

Andererseits treten regelmässig, wenn auch nicht in der gleichen Häufigkeit wie multiple Osteome mit 79–82% (JAERVINEN



Abb. 4 Multiple radiopake Areale im Oberkieferalveolarfortsatz

Fig. 4 Multiples zones opaques à la radiographie dans le prolongement alvéolaire du maxillaire supérieur



Abb. 5 Ausgedehntes Osteom dem linken aufsteigenden Ast dorsal aufsetzend (Massstab in cm). Trotz beträchtlicher Grösse besteht keine mechanisch bedingte Bewegungseinschränkung des Unterkiefers

Fig. 5 Ostéome étendu sur la partie dorsale de la branche gauche ascendante (échelle en cm). Malgré une taille importante, il n'y a aucune diminution mécanique de la mobilité du maxillaire inférieur

et al. 1982, WOLF et al. 1986), in 18–50% Auffälligkeiten im Zahnstatus (vgl. Tab. II) auf (CARL & HERRERA 1994, HALLING et al. 1992, IDA et al. 1981, JÄRVINEN et al. 1982, TAKEUCHI et al. 1993, WOLF et al. 1986). Überzählige Zähne finden sich im Front-, Eckzahn- sowie Prämolarenbereich, nicht jedoch im Molarengebiet, wo Verschmelzungen der mesialen und distalen Wurzeln unter Bildung zapfenförmiger Apices beobachtet werden können (CARL & HERRERA 1994). Auch Nichtanlagen sind beschrieben worden. Impaktierte Zähne (Weisheitszähne ausgenommen) treten ebenfalls mit bis zu 16% häufiger bei Patienten mit familiärer Adenomatosis coli (FAP) auf (WOLF et al. 1986) als bei Kontrollgruppen. Oft liegt der Verlagerung ein Durchbruchshindernis in Form überzähliger Zähne oder eine Kombination mit einem komplexen Odontom zugrunde (IDA et al. 1981). Ida schreibt dem Knochenumbauprozess während des Zahndurchbruches eine ursächliche Rolle bei der Enostosenentstehung zu. Allerdings sind so die, wenn auch selteneren, Veränderungen ausserhalb des zahntragenden Kiefers nicht erklärt. Überzählige Zähne und Odontome finden sich oft in Kronennähe nicht durchgebrochener Zähne oder zwischen Zahnwurzeln. Ihre

Entstehung wird mit Proliferationsvorgängen ektodermaler (Lamina dentalis) und mesenchymaler Gewebe erklärt.

Aufgrund der häufig auftretenden Koinzidenz dieser radiologisch erkennbaren Merkmale mit einer FAP wird die grosse Bedeutung des Orthopantomogrammes oder vergleichbarer Aufnahmetechniken deutlich, wenngleich YUASA (YUASA et al. 1993) die höhere Sensitivität der Computertomographie hervorhebt und das Auftreten kortikaler Verdichtungen (Abb. 6), welche im Bereich langer Röhrenknochen bereits im Zusammenhang mit dem Gardner-Syndrom beschrieben wurden, in der Mandibula als ein weiteres neues Merkmal extrakolischer Befunde bei FAP postuliert. Auch liess sich zeigen, dass die vermeintlich in der Maxilla und aufsteigendem Unterkieferast selten auftretenden osteomähnlichen Veränderungen häufiger vorzufinden sind als dies aufgrund konventioneller radiologischer Untersuchungen anzunehmen war.

Da die osteomähnlichen Veränderungen am Schädel skelett die häufigsten extraintestinalen Merkmale der FAP darstellen, kann dem Zahnarzt so eine entscheidende Rolle bei der Früherkennung der FAP zukommen, auch wenn der diagnostische Wert des Orthopantomogrammes nicht überschätzt werden darf und keinesfalls eine systematische Kolonoskopie ersetzen kann. Werden bei einem Patienten mehr als drei osteomähnliche Läsionen gefunden, muss eine sorgfältige Familienanamnese hinsichtlich gastrointestinaler Erkrankungen durchgeführt werden. Bei mehr als sechs Läsionen ist bei anamnestisch unauffälligen Patienten eine Kolonoskopie sowie eine obere Endoskopie von Magen und Duodenum zu empfehlen. Stammt der Patient aus einer Familie mit FAP, so muss er als Risikopatient angesehen werden. Es ist darauf hinzuweisen, dass das Fehlen obiger Merkmale eine FAP nicht ausschliesst. Dennoch stellen die Kieferläsionen gute Marker für eine spätere Polyposeentwicklung dar.

Literaturverzeichnis

- BULOW S: The Danish polyposis registry. *Dis Colon Rectum* 27: 351–355 (1981)
 CAMPBELL W J, SPENCE R A, PARKS T J: Familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 81: 1722–1733 (1994)
 CARL W, HERRERA L: Dental and bone abnormalities in patients with familial polyposis coli. *Semin Surg Oncol* 3(2): 77–83 (1987)



Abb. 6 CT präoperativ. Enossäre osteomähnliche Strukturen rechter Unterkiefer, fokale kortikale Verbreiterung lingual rechts (Pfeil)

Fig. 6 CT préopératoire: Structures semblables à des ostéomes endo-osseux du maxillaire droit, élargissement cortical focal, lingual droit, (flèche)

- COHEN M: Syndromology; an updated conceptual overview: II. Syndrome Classification. *Int J Oral Maxillofac Surg* 18: 223–228 (1989)
- DEVIC A, BUSSY M M: Un cas de polypose adenomateuse généralisée autour de l'intestine. *Arch Mal Appar Dig* 6: 278–299 (1912)
- GARDNER E J, PLENK H P: Hereditary patterns for multiple osteomas in a family group. *Am J Hum Genet* 4: 31–36 (1952)
- GARDNER E J, RICHARDS G C: Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis. *American J Hum Genet* 5: 139 (1953)
- HALLING F, MERTEN H A, LEPSIEN G, HÖNIG J F: Clinical and radiological findings in Gardner's syndrome: a case report and follow-up study. *Dentomaxillofac Radiol* 21: 93–98 (1992)
- HEINIMANN K, KUNZ C, FARINE E, REY J P, MÜLLER H, DOBBIE Z: Frühzeitige Diagnose einer familiären adenomatösen Polypose wegen multipler Osteome des Gesichtsschädels. *Schweiz Med Wochenschr* 129: 665–669 (1999)
- IDA M, NAKAMURA T, UTSUNOMIYA J: Osteomatous changes and tooth abnormalities found in the jaws of patients with adenomatosis coli. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 52(1): 2–11 (1981)
- JÄRVINEN H J, PELTOKALLIO P, LANDTMAN M, WOLF J: Gardner's stigmas in patients with familial adenomatosis coli. *Br J Surg* 69: 718–721 (1982)
- OFFERHAUS G J, LEVIN L S, GIARDIELLO F M et al.: Occult radio-opaque jaw lesions in familial adenomatous polyposis coli and hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 93(3): 490–497 (1987)
- TAKEUCHI T, TAKENOSHITA Y, KUBO K, IDA M: Natural course of jaw lesions in patients with familial adenomatosis coli (Gardner's syndrome). *Int J Oral Maxillofac Surg* 22(4): 226–230 (1993)
- WOLF J, JÄRVINEN H J, HIETANEN J: Gardner's dento-maxillary stigmas in patients with familial adenomatosis coli. *Br J Oral Maxillofac Surg* 24: 410–416 (1986)
- YUASA K, YONETSU K, TAKEUCHI T, ABE K, TAKENOSHITA Y: Computed tomography of the jaws in familial adenomatosis coli. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 76(2): 251–255 (1993)