

11227
29/13

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
Centro Hospitalario "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.



SINDROME DE GARDNER
Revisión de la literatura y Publicación de un caso

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO EN
LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A:
DR. JOSE ALEJANDRO MADRIGAL FERNANDEZ



Vols
M/aulg Catva

MEXICO, D. F.

LIBRO CON
FALLA DE ORIGEN 1983



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ANTECEDENTES HISTORICOS

En 1721 Menzel fue el primero en describir un cuadro que él llamó adenomatosis del colon. Virchow en 1863 mencionó la poliposis múltiple del colon. Cripps denominó adenomatosis familiar (1). En 1912 Devic y Bussy reportaron la asociación de poliposis intestinal generalizada, osteomas de la mandíbula, quistes sebáceos múltiples y lipomas.

Fitzgerald (2) en 1943, reportó el caso de una mujer italiana de 39 años de edad con múltiples dientes rudimentarios y odontomas en hueso frontal, esfenoidal, maxilar y huesos largos, combinados con sangrado rectal debido a poliposis adenomatosa del colon, pero ningún miembro de la familia fue evaluado en este reporte.

Gardner y colaboradores fueron los primeros en enfatizar la asociación en la poliposis colónica, y los tumores extraintestinales, la tendencia premaligna de los pólipos y el patrón hereditario dominante de la enfermedad. En una serie de artículos publicados entre 1950 y 1953 (3-6) Gardner reportó sus hallazgos en una familia integrada por 51 personas, con un rango de edad entre 6 meses y 47 años. En su primer reporte, 6 miembros de la familia tenían poliposis adenomatosa múltiple del colon en asociación con osteomatosis múltiples, quistes epidermoides, fibromas u otras masas de tejido conectivo. Otros 9 miembros de la familia habían muerto de cáncer de colon, y varios de ellos tenían diagnóstico previo de poliposis colónica, así como tumores de huesos y de tejidos blandos.

A partir de esta primera familia estudiada, múltiples casos esporádicos han aparecido en la literatura, así como reportes de familias completas. En 1955 Weiner y Cooper (7) reportaron inicialmente 4 casos en la segunda generación de la familia D, 3 de éstos pacientes tenían poliposis y tumores óseos y de tejidos blandos, el cuarto tenía poliposis colónica y tumores óseos, pero no tumores en tejidos blandos. En la misma familia, 15 años después Coli y Cols (8) describen dos casos en la tercera generación con la tríada completa.

En 1967 McDonald y colaboradores (9) reportaron 118 pacientes tomados de la literatura y en julio de 1975 Watne y Cols (10) reportaron 280 casos estudiados en 11 familias con síndrome de Gardner, de 778 pacientes estudiados de 15 familias que tenían poliposis familiar.

En el Centro Hospitalario 20 de Noviembre del ISSSTE, el caso que se reporta en el presente trabajo, es el único detectado y completamente estudiado.

DEFINICION

El síndrome de Gardner como originalmente él lo describió (3-6), se integra por los siguientes datos clínicos:

- A) OSTEOMITOSIS
- B) TUMORES MULTIPLES DE TEJIDOS BLANDOS
- C) POLIPOSIS ADENOMATOSA MULTIPLE DEL COLON

En la literatura han aparecido reportes de otros datos asociados, sin embargo también se citan en la literatura otros datos clínicos como integrantes del síndrome, como odontomas (2), así como la presencia de otros tumores como carcinoma tiroideo o adenomatosis endócrina múltiple (11).

CUADRO CLINICO

Las características del síndrome de Gardner, varían en su presentación como se hace notar en diversas series (9-10), pero de acuerdo a la tríada descrita por Gardner se describirá cada uno de sus integrantes por separado.

POLIPOSIS COLONICA:

La poliposis adenomatosa empieza como excrecencia que eventualmente cubre el colon y el recto; los pólipos pedunculados han sido vistos solo en pocos casos. La poliposis sin tratamiento generalmente es progresiva en tamaño y número y en la mayoría de los casos se inicia en el colon distal, pero se han descrito casos en donde al tiempo de la colectomía, la poliposis fue más grande y numerosa en el colon derecho (paciente III-1 de la serie de Coli-8). La poliposis colónica ha sido solo ocasionalmente reportada antes de la adolescencia (4), el paciente más joven con síndrome de Gardner que tenía poliposis fue de 4 años de edad (12), pero en la gran mayoría la poliposis es usualmente detectada entre los 12 y los 15 años de edad, siendo generalizada a fines de la adolescencia.

En la mayoría de los casos, la poliposis en el síndrome de Gardner es más numerosa que la que se encuentra en los casos típicos de poliposis familiar.

En pacientes con síndrome de Gardner mayores de 20 años de edad, la incidencia de cáncer de colon es del 53% (13). Y se podría afirmar que en los pacientes que no reciben tratamiento morirán antes de los 50 años de edad por cáncer de colon (14), como se ejemplifica en la serie de Watne (10) donde 41 de los pacientes desarrollaron carcinoma del intestino, y al tiempo de publicar el artículo, 30 de ellos habían muerto por dicha enfermedad, con una sobrevivencia de 27%.

Existen varios reportes de la literatura (12-15) de poliposis ilial y duodenal en pacientes con la tríada de Gardner, y unos pocos casos de poliposis gástrica (6-15). Los pólipos en intestino delgado generalmente son escasos, pero pueden ser generalizados en un carácter maligno como reporta McDonald (9) en dos pacientes con adenocarcinoma en la región periampular. Diversos reportes (6,9,12,15) sugieren que la mucosa del intestino delgado en el síndrome de Gardner tiene un pequeño pero definido papel potencial pre-maligno, cuando se asocia con poliposis.

TUMORES OSEOS:

A diferencia de la poliposis de colon, los tumores extraintestinales, en el síndrome de Gardner son poco dañinos y son usualmente de importancia solo cosmética, y a la fecha no parecen existir en el síndrome de Gardner ningún tumor óseo o de tejido blando que se transformen en malignos o originen metástasis.

Los osteomas son más frecuentemente encontrados en el maxilar inferior, originados por la corteza externa (16). Los osteomas pueden ser múltiples y clínicamente obvios o escasos, y diagnosticables solo por Rayos X.

Los tumores óseos pueden estar presentes desde temprana edad, aún en la infancia, como lo reporta Gardner (17), con un caso de osteoma occipital en un niño de siete meses en la sexta generación de la familia original de Gardner.

En la serie de Watne (10), 40 pacientes presentaban anomalías óseas, como osteomas, que consistían en proliferación ósea variando de mínimo engrosamiento a grandes cortical localizado en los huesos tubulares largos (siendo una de las más comunes anomalías óseas encontradas), los huesos tubulares cortos también estaban afectados. El hueso frontal fue el sitio más frecuente donde se reportó osteoma en cráneo, con osteoma mandibular o enostosis central también presentes.

TUMORES DE TEJIDOS BLANDOS:

Estos tumores son cutáneos o subcutáneos en la localización y son usualmente múltiples y se encuentran en todas las áreas del cuerpo, pero sobre todo en el tronco; los quistes de inclusión epidérmica, fibromas, y tumores desmoides son los más comunes pero también se han descrito lipomas, leiomiomas, y tumores mixtos retroperitoneales (18).

Los tumores desmoides surgen del tejido conectivo del músculo o de la fasciada del músculo, pueden ser localmente invasivos y pueden parecer clínicamente malignos, pero los tumores desmoides son compuestos de tejido colágeno maduro y nunca se ha demostrado que originen metástasis.

En la serie de Watne (10) los tumores de tejidos blandos fueron reportados en 75 casos, la mayoría de ellos fueron quistes de inclusión epidérmica, grandes quistes alrededor de la cara y cuello, extremidades superiores e inferiores.

Los quistes se han observado en niños de 14 días de nacidos (18), pero generalmente se presentan antes de la pubertad, e incrementan en tamaño y en número con la edad aún después de la colectomía e ilioproctostomía por pólipos.

En 1964 Simpson (19) reportó un total de 22 casos de fibromatosis mesentérica benigna asociada con poliposis familiar del colon; 13 de estos pacientes (60%) tenían otros estigmas del síndrome de Gardner, estos autores notaron similitud entre estas lesiones y tumores desmoides, y sugirieron que la lesión mesentérica representaba una proliferación fibrosa benigna con tendencia infiltrativa desarrollada después de la cirugía intestinal.

ANORMALIDADES DENTALES:

En recientes años otras anomalías heredables distintas a la tríada descrita por Gardner han sido reportadas.

En 1962 Fader y colaboradores (20) reportaron cuatro miembros de una familia con osteomas, tumor de tejidos blandos y dientes supernumerarios múltiples impactados en el maxilar superior e inferior.

Las dos anomalías dentales más frecuentes reportadas son dientes supernumerarios y formación ósea densa, y dichas alteraciones pueden estar presentes ya en la pubertad.

OTROS HALLAZGOS:

Se han citado en la literatura múltiples datos clínicos, que en forma esporádica acompañan el síndrome de Gardner como es el caso de la pigmentación melaninica de el torso como lo reportan Weston (21) en tres hermanos de una familia con síndrome de Gardner.

Se sabe de un caso de poliposis familiar del colon asociada con adenomatosis endócrina múltiple (22).

Camiel (11) menciona dos hermanas con síndrome de Gardner, cada una de ellas tenía carcinoma medular del tiroides.

Entre otros hallazgos se ha descrito hiperplasia linfóide del íleon distal (18).

En la serie de Watne se citan casos con carcinoma de páncreas, dos tenían leucemia, y en otro caso se detectó un cáncer de mama, así mismo se observó en la gran mayoría de los casos una marcada tendencia a la cardiopatía arteriosclerosa.

ASPECTOS GENÉTICOS

El patrón de herencia en el Síndrome de Gardner, muy probablemente envuelve la acción de un raro gen autosómico dominante defectuoso, que es pleiotrófico (responsable de afectar diversas partes del organismo), mostrando generalmente un alto grado de penetrancia (17-22).

Tal como sucede con otros rasgos autosómicos dominantes el defecto genético es manifestado en el heterocigoto y puede ser transmitido y heredado por ambos sexos, siendo el desorden en cualquiera de ellos igualmente severo.

A causa de la rareza de genes mutantes, y como no ocurre cruzamiento, entre heterocigotos, no se han reportado individuos homocigotos.

Como lo refiere Coli (8), el rasgo está presente en un pariente de cada individuo afectado, así que el pedigrée muestra un patrón vertical de herencia que afecta heterocigotos en generaciones sucesivas, así mismo los análisis estadísticos en diversas series (17-22), confirman la falta de una significativa diferencia de distribución en distintos sexos.

El carácter autosómico dominante implica que aproximadamente el 50% de la descendencia de un individuo afectado puede recibir el alelo dominante y manifestar el desorden, la descendencia que recibe el alelo recesivo no será afectada.

Como lo confirma Coli (8), un solo gen defectuoso, es responsable de todas las variantes de excesiva proliferación celular en dicho síndrome, cinco miembros de la familia por él reportada tenían la tríada completa, mientras que en el sexto, faltaban solo las manifestaciones extraintestinales. Por todos los datos y hallazgos podría parecer que los individuos afectados heredan un defecto fundamental que predispone a los tejidos epidérmico y mesenquimatoso a varios grados de cambios neoplásicos.

Aunque muchos modelos teóricos muy simples se han propuesto para explicar como las lesiones hereditarias podrían mediar el desarrollo de neoplasias, hasta la fecha ninguna ha sido totalmente satisfactoria (22).

En algunos reportes se menciona que el cultivo de fibroblastos muestra tetraploidia, es decir que se dividen los núcleos celulares sin dividirse las células, sin embargo ninguna alteración cromosómica y de peso ha sido demostrada.

TRATAMIENTO

El manejo quirúrgico de este padecimiento debe estar basado en el hecho de que al igual que la poliposis familiar del colon, el síndrome de Gardner es uno de los más dañinos de todos los precursores conocidos de carcinoma intestinal.

Existen diversos criterios y opiniones en cuanto al tipo de manejo quirúrgico y el momento adecuado para llevarlo a cabo.

La mayoría de los autores (18, 19, 23), coinciden en que el procedimiento de elección es fulguración de todos los pólipos rectales, seguido por colectomía subtotal con anastomosis iliosigmoides o Ilio-Rectal, y examinación con rectosigmoidoscopia cada 3 a 6 meses, durante toda la vida del paciente.

En caso de desarrollar neoplasia maligna, la cirugía y la quimioterapia son el tratamiento de elección, pero evidentemente el pronóstico es malo.

Las alteraciones en otros tejidos como los osteomas y tumores de tejidos blandos tienen indicación o corrección quirúrgica con fines cosméticos, y en algunos casos para evitar o descomprimir alguna zona u órgano. De importancia fundamental es el consejo genético, como en todos los padecimientos con carácter autosómico dominante y donde no existe forma de detectar al heterocigoto, la progenie como se mencionó tiene un 50% de probabilidades de heredar dicha patología.

La búsqueda y detección temprana en otros miembros de la familia permitirá un manejo temprano y oportuno de las lesiones, sobre todo aquella con alto potencial premaligno.

PRESENTACION DE UN CASO

NOMBRE: G.P.J.A.

EDAD: 32 AÑOS

SEXO: MASCULINO

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES:

Abuelos paternos y maternos fallecidos, se desconoce edad y causa, Padre vivo de 53 años de edad, con gastritis crónica de 5 años de evolución. Madre de 51 años de edad con carcinoma de colon que fue intervenido en octubre de 1976, con resección de 19 cm. de colon descendente y sigmoides, con diagnóstico de adenocarcinoma de colon bien diferenciado no metastásico, en febrero de 1980 se le diagnosticó adenocarcinoma poco diferenciado metastásico a pulmón derecho. Seis hermanos, una hermana de 28 años de edad con diagnóstico clínico de colitis crónica, el tercer hermano de 27 años de edad se refiere sano, el cuarto de 25 años de edad con resección de una tumoración en piel con diagnóstico no confirmado, la quinta hermana de 23 años de edad, con resección de un tumor blando en axila con diagnóstico no confirmado, el último un varón de 17 años, sano. Tiene dos sobrinos productos del cuarto y segundo hermano así como una hija al parecer sanos.

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLOGICOS:

Originario de Saltillo, en línea paterna proveniente de Jalisco y materna de Coahuila, maestro de secundaria, y estudia Ingeniería Electrónica. Habita en casa que cuenta con todos los servicios urbanos. Alimentación bien balanceada, así como higiene personal adecuada. Tabaquismo positivo desde los 22 años de edad, 10 cigarrillos al día, alcoholismo positivo intenso que requirió manejo de Grupo M, actualmente abstemio.

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS:

Refiere haber padecido las enfermedades propias de la infancia, así como cuadros de faringoamigdalitis de repetición. En 1978 urosépsis que se manejó con meatotomía y antibioticoterapia. En julio de 1980 cuadro diarreico con evacuaciones sanguinolentas, diagnosticado y manejado como colitis ambiana.

PADECIMIENTO ACTUAL:

Ingresó a la Unidad Hospitalaria de Zacatecas por primera ocasión el 22 de enero de 1981, con cuadro de anemia severa y rectorragia, se le diagnosticó úlcera duodenal por serie esófago-gastroduodenal (SGD), y se manejó con transfusiones, antiácidos y cimetidina, mejorándose sus condiciones generales por lo que se dió de alta. Reingresa el 16 de marzo del mismo año con cuadro semejante al anterior y con evacuaciones melénicas con Hg

de 5 gr., se le practica nuevamente SBCD confirmando la filicera por lo que se le interviene practicándosele vagotomía total, proctotomía, antrectomía con reconstrucción tipo Billroth I, el reporte anatómopatológico menciona segmento de estómago sin cambios significativos de la pared y mucosa, en la serosa se encuentran pequeños nidos acinares pancreáticos, en los 12 días siguientes a la intervención presenta evacuaciones melénicas, se le manejó con transfusiones y se egresa, reingresa nuevamente el día 31 de diciembre de el mismo año con cuadro semejante a los anteriores por lo que se decide su traslado al CH "20 de Noviembre" del ISSSTE el día 8 de enero de 1982. A su ingreso se le encontró con manifestaciones clínicas de anemia severa, en cráneo se encontró exostosis frontal y occipital, cardiopulmonar sin alteraciones, abdomen blando depresible, palpándose en mesogastrio tumoración dura de aproximadamente 12 cm. de diámetro adherida a planos profundos, no dolorosa, resto de exploración normal. Se le practica rectosigmoidoscopia que revela pólipos en recto y sigmoides de tamaño variable de medio a un centímetro, pediculados los grandes y sésiles los pequeños, también en el colon ascendente se observaron aunque en menor cantidad, la muestra histológica reporta pólipo adenomatoso. Se le practica gastroscopia que reporta: 1) hernia hiatal grado II, 2) esofagitis grado I/II, 3) estómago operado con reconstrucción tipo Billroth I, 4) Gastritis hipertrófica.

El 19 de febrero se intervino quirúrgicamente, la descripción de la operación menciona que posterior a seccionar peritoneo, se encuentra la vesícula biliar normal, adherida a porción superior del abdomen por cirugía previa, estómago y duodeno normales, se encuentra gran tumoración de mesenterio que toma yeyuno en su parte proximal y colon ascendente, se liberó éste desde la periferia del tumor a la sección del tumor fue necesario seccionar 50 cm. de yeyuno, en su parte proximal e ileón terminal, colon ascende y mitad del transverso, se practicó anastomosis termino-terminal entre yeyuno e ileón y colon transverso.

El reporte anatómopatológico de la tumoración resecada describe una masa que mide 13 x 10 x 8 cm. de superficie lisa, de color blanquecino, al corte de consistencia firme con áreas reblandecidas de color blanco amarillento y áreas de necrosis, así como zonas hemorrágicas y otras de aspecto purulento verdoso fétido, dicha lesión infiltra al yeyuno, sin afectar apéndice o colon.

El diagnóstico anatómopatológico enuncia:

- Adenocarcinoma bien diferenciado exofítico e infiltrante de yeyuno con invasión a serosa de ileón.
- Hiperplasia epitelial del colon principalmente de ciego.
- Apéndice cecal sin alteraciones
- Ganglios linfáticos mesentéricos con hiperplasia linfocítica.

El paciente evoluciona satisfactoriamente en el postoperatorio, se mantiene con alimentación parenteral, transfusiones y medidas generales; al mes es egresado y manejado por el servicio de Oncología, quien inicia quimioterapia con el protocolo de 5-Fluoracilo, Adriamicina, y Mitomicina C, la rectosigmoidoscopia seriada reporta presencia de pólipos en colon-residual, en el reporte anatómopatológico se encuentra carcinoma epidermoide en uno de ellos.

Se hospitaliza nuevamente el 8 de septiembre de 1982, al servicio de Oncología, por deterioro en sus condiciones generales, se maneja con medidas generales y transfusiones, en el rastreo óseo así como en gammagrafía hepática y radiografías no se encuentran evidencia de metástasis. El día 15 de septiembre del mismo año se decide manejo con radioterapia con finalidad paliativa a dosis de 400 O.R., mediante campos opuestos. Hasta el día 22 de septiembre en que se da de alta (por solicitarlo los familiares), con traslado a su lugar de origen.

COMENTARIO

La fecha más temprana de la que se tiene noticia en la que el paciente manifestó sangrado de tubo digestivo, corresponde a julio de 1980, posteriormente presentó tres internamientos por la misma sintomatología, se le practicó cirugía por úlcera péptica, la que no se confirmó por estudio histopatológico, y no es sino hasta enero de 1982 en que se evidencia la presencia de pólipos por rectosigmoidoscopia, y se sospecha en la etiología del cuadro, sin embargo, existe el antecedente de cáncer de tracto digestivo en la madre del paciente y diversas tumoraciones en los hermanos.

El síndrome de Gardner es una entidad rara pero que en todo paciente con sangrado de tubo digestivo se debe descartar sobre todo cuando se encuentre poliposis colónica, o se cuente con el antecedente de sangrado de tubo digestivo por pólipos en familiares o neoplasias de colon en los mismos. Dado el carácter hereditario autosómico dominante, la sospecha o confirmación en algún miembro de la familia obliga a la búsqueda y detección temprana en el resto de los integrantes de la familia para normar una conducta quirúrgica temprana.

El tipo de neoplasia reportada en el presente caso de adenocarcinoma en yeyuno es en realidad una entidad poco frecuente, y ésto sumado al hecho del reporte de un carcinoma epidermoide la hace más especial, por lo que será objeto de una publicación posterior.

El manejo difirió de lo que se indica en la literatura general, pero dado los hallazgos quirúrgicos y el tipo de cirugía requerida por el paciente, otra medida quirúrgica más agresiva hubiera entorpecido el pronóstico quirúrgico inmediato y mediato.

En el presente caso, se está estudiando a todos los integrantes de la familia, se sabe que en dos hermanos existe poliposis colónica, y el reporte completo de toda la familia será motivo de una publicación posterior.

- 1) DEVIC A. BUSSY UN CAS DE POLIPOSE ADENOMATEUSE GENERALISEE A TOUT L' INTESTIN. ARCH.MAL.APP.DIGEST (REF: ANN CHIR. - INFANT., 1966-7,213-220).
- 2) FITZGERALD.GM.MULTIPLE COMPOSITE ODONOMAS COINCIDENTAL WITH OTHER TUMOROUS CONDITIONS.J.AM.DENT.A.1943.30,1408.
- 3) GARDNER EJ. STEVENS FE. CANCER OF THE LOWER DIGESTIVE TRACT IN ONE FAMILY GROUP.AMER.J.HUM. GENET.1950.2.41.
- 4) GARDNER EJ.A. GENETIC AND CLINICAL STUDY OF INTESTINAL POLYPOSIS, A PREDISPOSING FACTOR FOR CARCINOMA OF THE COLON AND RECTUM.AMER.J.HUM.GENET.1951.,3.167.
- 5) GARDNER EJ.PLENK HP. HEREDITARY PATTERNS FOR MULTIPLE OSTEO-MAS IN A FAMILY GROUP. AMER.J.HUM.GENET.1952.,4.37.
- 6) GARDNER EJ.MULTIPLE CUTANEOUS AND SUBCUTANEOUS LESIONES - OCCURRING SIMULTANEOUSLY WITH HEREDITARY POLYPOSIS AND - OSTEOMATOSIS.AMER.J.HUM.GENET.1953.,5.193.
- 7) WEINER R.S.COOPER.P.MULTIPLE POLIPOSIS DEL COLON, OSTEO-MATOSIS Y TUMOR DE TEJIDOS BLANDOS. REPORTE DE UN SINDROME - FAMILIAR. NEW. ENG.J.MED. 1955.253:795.
- 8) COLI.MD.GARDNER 'S SINDROME.A. REVISIT TO A PREVIOUSLY DES-CRIBED FAMILY. DIGESTIVE DISEASES. 1970.15(6) .,551.
- 9) McDONALD JM. GARDNER'S SYNDROME AND PERILAMPULARY MALIGNAN-CY.AMER.J.SURG.1967.,113;425.
- 10) ALVIN L. WAYNER, M.D.GARDNER'S SYNDROME. SURGERY, GYNECOLOGY, & OBSTETRICS 1975.141.55.
- 11) MORTIMER R.CAMEL.ASSOCIATION OF THYROID CARCINOMA WITH-GARDNER'S SYNDROME IN SIBLINGS.NEW ENG.J.OF MED. 1968 - 278., 1o56.
- 12) GORLIN RJ.MULTIPLE OSTEOMATOSIS,FIBROMAS, LIPOMAS, AND FIBROSARCOMAS OF THE SKIN AND MENTERY,EPIDERMOID IN-CLUSION CYSTS OF THE SKIN,LEIOMYOMAS AND MULTIPLE INTES-TINAL POLYPOSIS: A HERITABLE DISORDER OF CONNECTIVE TISSUE. NEW.ENG.J.MED.1960.263.1151.
- 13) WEARY PE. GARDNER'S SYNDROME.ARCH.DERM.1964.90.,20.
- 14) DOCKERTYMD. PATHOLOGIC ASPECTS IN THE CONTROL OF SPREAD-OF COLONIC CARCINOMA. PROC. MAYO. CLIN. 1958.,33.157.

- 15) MARTEL M.D. MULTIPLE POLYPOSIS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT WITH OSTEOMA AND SOFT TISSUE TUMORS. AMER. J. DIG. DIS. 1968. 12. 588.
- 16) CRAMEL L.M. GARDNER'S SYNDROME. PLAST. RECONSTR. SURG. 1962. 29. 402.
- 17) GARDNER EJ. FOLLOW UP STUDY OF A FAMILY GROUP EXHIBITING OSTEO- MAS, FIBROMAS AND EPIDERMAL CYSTS. AMER. J. HUM. GENET. 1962. 14. 376.
- 18) BOCHETTO. J.F. MULTIPLE POLYPOSIS EXOSTOSIS AND SOFT TISSUE TUMOR SURG. GYNEC. OBSTET 1963. 117. 489.
- 19) SIMPSON M.D. MESENTERIC FIBROMATOSIS AND FAMILIAL POLYPOSIS VARIANT OF GARDNER'S SYNDROME. CANCER 1964. 17. 526.
- 20) FADER M.D. GARDNER'S SYNDROME AN A NEW DENTURAL DISCOVERY. ORAL SURG. 1962. 15. 153.
- 21) WESTON SD. FAMILIAL POLYPOSIS ASSOCIATED WITH A NEW TYPE OF SOFT TISSUE LESION (SKIN PIGMENTATION). DIS COLON RECTUM. - 1967., 10:311.
- 22) MAKUSIK, GENETIC FACTORS IN INTESTINAL POLYPOSIS. JAMA. - 1962., 271. 182.
- 23) JONESEL. CORNELL WP. GARDNER'S SYNDROME: REVIEW OF THE LITERATURE AND REPORT OF A FAMILY. ARCH SURG. 1966. 92. 287.