

Osteomas mandibulares en la poliposis adenomatosa familiar

J. Reyes, A. Llompарт, L. Barranco, J. Gayà, I. Forteza-Rey^a y A. Obrador

Servicios de Digestivo y ^aCirugía Maxilo-Facial. Hospital Son Dureta. Palma. Mallorca.

RESUMEN

Nuestro objetivo ha sido valorar la frecuencia de osteomas mandibulares en un grupo de pacientes con poliposis adenomatosa familiar y en otro grupo de familiares de riesgo, pertenecientes al registro de poliposis adenomatosa familiar de Mallorca. También se ha tratado de determinar si la presencia de osteomas es un buen marcador de la existencia de la enfermedad.

Se realizaron 42 ortopantomografías, de las cuales 25 correspondían a pacientes y 17 a familiares de riesgo. El 68% de los sujetos con poliposis adenomatosa familiar tenían osteomas. Esta frecuencia es compatible con la observada en otros estudios (57-82%). Un 6% de los familiares de riesgo presentaban osteomas, frecuencia inferior a la observada en otras series (16-18%). La diferencia entre pacientes y familiares de riesgo fue estadísticamente significativa, con un valor de $p < 0,001$. La sensibilidad fue del 68%, la especificidad del 94% y el valor predictivo positivo del 94%.

El porcentaje de familias en que se detecta la mutación del gen *APC* (*adenomatous polyposis coli*) oscila entre el 48 y el 82%. En las familias en las que no se detecta mutación, cuando ésta no es informativa o cuando el estudio genético no está disponible, se debe continuar como método de cribado con las rectosigmoidoscopias seriadas y la valoración de los datos fenotípicos extracolónicos.

La frecuencia de osteomas mandibulares en los pacientes es superior a la de los familiares de riesgo ($p < 0,001$). Los osteomas pueden ser un buen marcador de las manifestaciones extracolónicas de la poliposis adenomatosa familiar.

OSTEOMATOUS JAW LESIONS IN FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS

The first aim of this study is to assess the frequency of osteomatous jaw lesions in patients with a diagnosis of familial

adenomatous polyposis (FAP), and a group of FAP-relatives from the FAP registry of Majorca (Balearic Islands, Spain). The second aim is to study the predictive significance of osteomatous jaw lesions in families with FAP.

The study included forty-two people. Twenty-five patients and seventeen relatives. All individuals underwent pantomography. Osteomatous jaw lesions were diagnosed in 68% of FAP-patients, and 6% of FAP-relatives. The difference was statistically significant ($p < 0.001$). The sensitivity was 68%, the specificity 94% and positive predictive value 94%. This frequency of osteomatous jaw lesions agree with previous studies of FAP-patients (57-82%), but differ from these of the previous studies of FAP-relatives (16-18%).

The available method detect *APC* (*adenomatous polyposis coli*) gene mutations in 48-82% of FAP families. In the families without detected mutation, non-informative study or non-available study, the screening is based in seriated sigmoidoscopy and study of the extraintestinals lesions of the FAP syndrome.

The frequency of osteomatous jaw lesions in FAP-patients is greater than the observed in FAP-relatives ($p < 0.001$). Osteomas in families with FAP are of predictive significance.

INTRODUCCIÓN

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante que se caracteriza por la presencia de centenares o miles de pólipos adenomatosos en el colon (convencionalmente más de 100), alguno o algunos de los cuales se transformarán en carcinoma de no realizarse una colectomía profiláctica¹⁻³. Esta enfermedad se produce como consecuencia de la mutación del denominado gen *APC* (*adenomatous polyposis coli*), un gen supresor situado en el brazo largo del cromosoma 5, en concreto en el locus 5q21-q22. Hasta el momento se han descrito más de 700 mutaciones de este gen.

Inicialmente, la poliposis adenomatosa familiar era considerada como una enfermedad hereditaria premaligna que afectaba de manera exclusiva al colon. Sin embargo, al

Correspondencia: Dr. A. Obrador.
Servei de Digestiu. Hospital Son Dureta.
Andrea Doria, 55. 07014 Palma. Mallorca.
Correo electrónico: obrador@hsd.es

Recibido el 31-8-2001; aceptado para su publicación el 12-12-2001.

TABLA I. Distribución de los pacientes según la presencia de osteomas en la mandíbula

	Total pacientes			Excluyendo familia A		
	Afectado	No afectado		Afectado	No afectado	
Osteomas en mandíbula	17	1	18	17	1	18
Sin osteomas	8	16	24	4	12	16
Total	25	17	42	21	13	34

TABLA II. Índices de predicción diagnóstica según el grupo de pacientes estudiados

	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
Total pacientes	0,68	0,94	0,94	0,66
Excluyendo familia A	0,80	0,92	0,94	0,75

principio de la década de los años cincuenta se describieron las primeras manifestaciones extracolónicas al detectar la presencia de múltiples osteomas y quistes sebáceos en miembros de una familia afectada de poliposis⁴. Estos pacientes fueron clasificados como si padecieran una entidad propia denominada síndrome de Gardner. Desde entonces se han descrito diversas lesiones extracolónicas asociadas a la poliposis adenomatosa familiar.

En la actualidad, muchos autores aceptan que la diferenciación entre el denominado síndrome de Gardner y la poliposis adenomatosa familiar no tiene razón de ser y deben considerarse como diferentes expresiones fenotípicas de un mismo trastorno genético^{5,6}. De hecho, algunos autores japoneses llamaron la atención sobre la elevada frecuencia de lesiones radioopacas, compatibles con osteomas, en las pantomografías mandibulares practicadas a pacientes con poliposis adenomatosa familiar sin osteomas evidentes a la inspección ocular.

La elevada frecuencia de lesiones mandibulares radioopacas en los pacientes con poliposis adenomatosa familiar abrió el camino para que otros investigadores valoraran su utilidad como método de cribado para conocer si miembros inicialmente no afectados de familias con poliposis presentaban o no la enfermedad. En la actualidad disponemos de métodos para determinar la presencia de la mutación causante de la enfermedad, que se incluye, si es posible, en el cribado de los familiares de los pacientes de PAF. Sin embargo, en los estudios realizados, el porcentaje de familias en las que se puede detectar la mutación oscila entre el 48 y el 82%⁷⁻¹⁰. En aquellas familias en las que el estudio de la mutación no se puede realizar, la mutación no es detectada o el estudio no es informativo, debemos seguir aplicando los métodos de cribado clásicos con rectosigmoidoscopias periódicas y considerar los factores fenotípicos a la hora de valorar el riesgo de un familiar de desarrollar la enfermedad^{11,12}.

Nuestro objetivo en este trabajo ha sido valorar la frecuencia de lesiones radioopacas en un grupo de pacientes y en un grupo de familiares de riesgo pertenecientes al Registro de Poliposis Adenomatosa Familiar de Mallorca. Consideramos estos datos como relevantes, dada la poca

información relativa a este tema publicada hasta el momento en nuestro medio.

PACIENTES Y MÉTODO

El Registro de Poliposis Adenomatosa Familiar de Mallorca funciona desde el año 1987 y realiza exploraciones periódicas a todos los familiares con riesgo pertenecientes a las familias registradas y que aceptan su participación. En otro artículo hemos descrito con más detalle el funcionamiento del registro¹³. Una de las exploraciones que incluimos en el estudio de los pacientes y familiares de riesgo es la pantomografía para estudiar las lesiones mandibulares asociadas a la poliposis. Hemos realizado un total de 44 pantomografías mandibulares a 25 pacientes y 19 familiares de riesgo. Dos pacientes del grupo de familiares de riesgo no han aceptado la rectosigmoidoscopia, por lo que han sido excluidos del estudio al no poder clasificar adecuadamente al sujeto como portador o no de poliposis adenomatosa familiar.

De esta manera, el total de personas estudiadas es de 42, 25 afectados y 17 familiares de riesgo. Se han analizado las siguientes alteraciones: piezas dentales supernumerarias, presencia o ausencia de osteomas en la mandíbula y, en el caso que hubiera osteomas, hemos registrado el número de ellos. La lectura de las placas radiográficas se ha realizado desconociendo la situación del individuo (si se trataba de un paciente con poliposis adenomatosa o de un familiar con riesgo aunque sin poliposis) por parte de los miembros del servicio de cirugía maxilofacial. Se comparó la frecuencia de osteomas mandibulares entre casos y familiares de riesgo mediante la prueba estadística de la χ^2 a través del programa Sigma-Stat (versión 2.03. SPSS Inc. Chicago. EE.UU.). A su vez, se comparó la media de edad de los casos y los familiares de riesgo mediante la prueba estadística de la t de Student.

También se realizó un estudio genético para la mutación causante de la poliposis adenomatosa familiar en un subgrupo de estos pacientes, aunque este aspecto no ha sido completamente evaluado, ya que no constituye el objetivo primordial del presente estudio.

RESULTADOS

En el total de pantomografías practicadas se han detectado 3 piezas supernumerarias, todas ellas correspondientes a pacientes con enfermedad. De los 25 pacientes con poliposis a los que hemos practicado una pantomografía, en 18 hemos diagnosticado osteomas, mientras que en el grupo de riesgo compuesto por 17 individuos sólo 3 tenían este tipo de lesión. Si evaluamos únicamente la localización mandibular de los osteomas, en el grupo de pacientes se han identificado un total de 17 osteomas en la mandíbula, mientras que en el grupo de familiares de riesgo sólo se han detectado osteomas mandibulares en un caso (tabla I).

Todos los individuos pertenecientes a una misma familia (familia A), 4 pacientes y 4 familiares de riesgo, presentaron un resultado negativo en el cribado de osteomas realizado mediante pantomografía. La frecuencia de osteomas mandibulares para los pacientes de nuestra serie fue del 68%, mientras que si excluimos a la familia A se situó en el 80% (tabla I). Los índices de precisión diagnóstica de la pantomografía, teniendo en cuenta la localización mandibular, son la sensibilidad de 0,68 y la especificidad de 0,94. Si tenemos en cuenta que la familia A no expresa este marcador fenotípico de la enfermedad y, por tanto, excluimos a todos los individuos (tanto afectados como de riesgo) de la evaluación, estas cifras varían y mejoran discretamente los índices de precisión diagnóstica; así, la sensibilidad es de 0,80 y la especificidad es de 0,92, alcanzando un valor predictivo positivo para la presencia de enfermedad en el caso de la localización mandibular del 0,94 (tabla II).

TABLA III. Frecuencia de osteomas mandibulares en diferentes series

Estudio	Año	Número de casos estudiados	Porcentaje de casos con osteomas	Número de familiares estudiados	Porcentaje de familiares con osteomas	Número de controles estudiados	Porcentaje de controles con osteomas
Utsunomiya et al	1975	29	93	19	16		
Ida et al	1981	52	80				
Järvinen et al	1982	34	79				
Bulow et al	1984	46	76			46	4,3
Wolf et al	1986	41	82				
Katou et al	1989	26	62			264	14
Carl et al	1989	24	79				
Ullbro et al	1990	19	57	113	18	250	2
Serie actual	2001	25	68	17	6		

En cuanto a la edad, los 25 casos presentaban edades entre 18 y 66 años ($36,2 \pm 14,10$). En el grupo de los 17 familiares de riesgo, las edades oscilaban entre 16 y 38 años ($28,29 \pm 9,29$). La comparación de las medias demostró que las diferencias no eran estadísticamente significativas ($p > 0,05$). Por otro lado, el reducido número de sujetos no permitió efectuar un subanálisis por edades.

DISCUSIÓN

El osteoma es un tumor óseo benigno que en los pacientes con poliposis adenomatosa se localiza preferentemente en la mandíbula y en los huesos del cráneo (aunque puede observarse en otros huesos del cuerpo, en especial en los largos). En general, no suele ocasionar otros problemas distintos de los derivados de la alteración estética y la compresión de estructuras vecinas. En ocasiones sólo puede detectarse por medio de estudios radiológicos.

Estudios iniciales, llevados a cabo por autores japoneses, detectaban lesiones radioopacas en el 93% de los casos¹⁴. La práctica de una pantomografía mandibular a pacientes afectados de poliposis adenomatosa familiar ha demostrado que la frecuencia de lesiones radioopacas mandibulares en estos enfermos oscila entre el 57 y el 82%¹⁵⁻²¹. En los familiares, la prevalencia se situaría en torno al 16-18%^{14,21}, estimándose que entre la población general la prevalencia es del 2-4%^{17,21}, aunque existe algún estudio puntual que pone de manifiesto incidencias mayores¹⁹. La tabla III expone de forma resumida los datos de los diferentes estudios. Entre pacientes afectados de cáncer colorrectal sin demostrada predisposición genética la prevalencia es del 24%^{22,23}, y entre casos de cáncer colorrectal hereditario no polipoideo es del 26%²⁴.

Nuestros datos concuerdan con los de la mayoría de autores en cuanto a la frecuencia de osteomas mandibulares en pacientes con poliposis adenomatosa familiar, que se sitúa en el 68% si incluimos a la familia A y en el 80% si la excluimos, mientras que la frecuencia en los familiares es del 6% considerando a la familia A y del 7,6% si excluimos a dicha familia, datos inferiores a los de otras series. Las diferencias de frecuencias de osteomas entre casos y familiares de riesgo son estadísticamente significativas, con un valor de $p < 0,001$, tanto si se incluye a la familia A como si no.

Esta elevada frecuencia de lesiones mandibulares radioopacas en pacientes afectados de poliposis adenomatosa

familiar abrió el camino para que otros investigadores valoraran su utilidad como método de cribado para conocer si miembros inicialmente no afectados de familias con poliposis presentaban o no la enfermedad. Los investigadores del Registro del Hospital John Hopkins de Baltimore estudiaron a 8 familias compuestas por 111 individuos a los que realizaron una ortopantomografía. Se detectaron lesiones en todos los casos con pólipos pertenecientes a siete de las 8 familias y en ninguno de la familia restante. Asimismo, se detectaron lesiones en siete de los 12 miembros con edad < 16 años. Todos ellos desarrollaron pólipos en un período de 4 años y ninguno de los cinco restantes presentó pólipos durante un período de seguimiento de 5-10 años. Los autores concluyen que las lesiones mandibulares radioopacas pueden ser buenos marcadores pronósticos para el desarrollo de pólipos en aquellos miembros de familias cuyos sujetos afectados las presentan²⁵. Sin embargo, otros autores, tras examinar a 51 pacientes, no comparten esta opinión, al localizar dichas lesiones en tan sólo un 14% de los casos²⁶.

La historia natural de los osteomas mandibulares ha sido estudiada por autores japoneses mediante el seguimiento radiológico de pacientes en edad prepuberal, en torno a los 8 años. Las lesiones iniciales consistían en cambios osteoescleróticos próximos a las raíces de las piezas permanentes no erupcionadas. Posteriormente, tras un seguimiento de 6 años, se aprecia un progresivo aumento de densidad ósea que acaba conformando un osteoma. Sin embargo, las lesiones permanecen estacionarias en la edad adulta.

En nuestro registro, con un seguimiento relativamente discreto, podemos adelantar que en dos casos de familiares de riesgo, evaluados a una edad inferior a los 20 años, en los se detectaron osteomas en la pantomografía (mandibulares o extramandibulares), uno de ellos ha desarrollado pólipos durante el seguimiento y en el otro caso los polimorfismos de fragmentación de ADN son informativos de que puede ser portador de la alteración genética, aunque de momento no ha desarrollado los pólipos.

Además de los ya comentados osteomas mandibulares, los pacientes con poliposis adenomatosa familiar presentan anomalías dentales con una frecuencia superior a la de la población general, como pueden ser ausencia congénita de algunas piezas, dientes supernumerarios, dientes impactados y otras anomalías morfológicas. Un estudio de 97 pacientes permitió detectar anomalías dentales en el

17%. El 11% tenía dientes supernumerarios y 9% tenía dientes permanentes impactados²⁷. Una anomalía dental infrecuente en la población general es la fusión de las raíces dentales entre el primer y el segundo molar. Esta anomalía también ha sido descrita con relativa frecuencia en estos pacientes^{20,28,29}. En nuestra serie hemos detectado como única anomalía dentaria asociada la presencia de piezas supernumerarias en 3 casos, todos ellos pacientes ya diagnosticados.

El hijo de un paciente con PAF tiene un 50% de probabilidades de heredar el gen *APC*. Consideramos que realizar un seguimiento adecuado es suficiente para prevenir el desarrollo de las complicaciones de la PAF. Sí será preciso que los padres tengan presente que el hijo tiene riesgo de desarrollar la enfermedad, siendo necesario un seguimiento periódico y el estudio específico para la mutación del gen *APC*. Es importante que la familia entienda la naturaleza de esta enfermedad y la necesidad de realizar un seguimiento para disminuir el riesgo de cáncer. Hemos observado que en algunas familias con PAF existe un fatalismo en relación con la posibilidad de desarrollar un cáncer y se resisten a realizar exploraciones. Es una labor del médico vencer con argumentos esta resistencia.

Actualmente se dispone de la posibilidad de estudiar la presencia de las mutaciones asociadas a la poliposis adenomatosa familiar en el gen *APC* (5q21-q22). En algunos estudios se ha correlacionado la zona mutada con algunas de las manifestaciones extracolónicas^{2,8,30}. Se ha observado que, al aplicar estos estudios a familias de sujetos con PAF, el porcentaje de familias en las que se detecta mutación oscila entre el 48 y el 82%. En nuestra serie (datos pendientes de publicación) se detecta la mutación en un 55% de las familias, sin hallar relación entre la zona de la mutación y la presencia de osteomas, lo cual es concordante con otros estudios. En aquellas familias en las que se detecta mutación este hecho supone un gran avance, ya que es posible estudiar a los familiares del paciente mediante cribado genético y definir de forma clara qué sujetos precisarán seguimiento^{11,12}. Sin embargo, podemos observar que existe un porcentaje no despreciable de familias sin mutación detectable. Prueba de la gran cantidad de mutaciones posibles es un estudio sueco en el que se estudiaba todo el gen de la poliposis adenomatosa familiar de 7 pacientes, detectándose en seis de ellos mutaciones todavía no descritas³¹.

Este hecho nos obliga a trabajar de forma similar a como se hacía antes de la existencia del cribado genético en las familias sin mutación detectada o con estudio no informativo, realizando rectosigmoidoscopias periódicas y dando relevancia a los datos fenotípicos a la hora de valorar el riesgo de desarrollar enfermedad en los familiares de riesgo. Dentro de estos parámetros fenotípicos, dos de los más importantes son las lesiones retinianas (hipertrofia congénita del epitelio pigmentado de la retina) y los osteomas mandibulares.

En resumen, podemos indicar que la frecuencia de osteomas mandibulares observada en nuestra serie en los pacientes es similar a la descrita en la bibliografía. La frecuencia de osteomas es superior en pacientes con polipo-

sis adenomatosa familiar que en los familiares de riesgo ($p < 0,001$).

Los osteomas mandibulares pueden ser un buen marcador de manifestaciones extracolónicas de la poliposis adenomatosa familiar, en ausencia de estudio genético de la mutación, cuando éste no es informativo o es negativo en una familia determinada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975;36:2251-70.
2. Itzkowitz SH, Kim YS. Colonic polyps and polyposis syndromes. En: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, editors. *Gastrointestinal and liver disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1998; p. 1865-905.
3. Herrera L, Obrador A. Hereditary polyposis syndromes. En: Cohen AM, Winawer SJ, editors. *Cancer of the colon, rectum and anus*. New York: McGraw-Hill, 1995; p. 83-104.
4. Gardner EJ, Richard RC. Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis. *Am J Hum Genet* 1953;4:139-47.
5. Gardner EJ. Familial polyposis coli and Gardner syndrome - is there a difference? *Prog Clin Biol Res* 1983;115:39-60.
6. Jagelman DG. Extra-colonic manifestations of familial adenomatous polyposis. *Oncology (Huntingt)* 1991;5:23-7.
7. Scott RJ, Meldrum C, Crooks R, Spigelman AD, Kirk J, Tucker K, et al. Familial adenomatous polyposis: more evidence for disease diversity and genetic heterogeneity. *Gut* 2001;48:508-14.
8. Traboulsi EI, Apostolides J, Giardiello FM, Krush AJ, Booker SV, Hamilton SR, et al. Pigmented ocular fundus lesions and APC mutations in familial adenomatous polyposis. *Ophthalmic Genet* 1996;17:167-74.
9. Su LK, Steinbach G, Sawyer JC, Hindi M, Ward PA, Lynch PM. Genomic rearrangements of the APC tumor-suppressor gene in familial adenomatous polyposis. *Hum Genet* 2000;106:101-7.
10. Giarola M, Stagi L, Presciuttini S, Mondini P, Radice MT, Sala P, et al. Screening for mutations of the APC gene in 66 Italian familial adenomatous polyposis patients: evidence for phenotypic differences in cases with and without identified mutation. *Human Mutat* 1999;13:116-23.
11. Cole TRP, Sleightolme HV. ABC of colorectal cancer: the role of clinical genetics in management. *BMJ* 2000;321:943-6.
12. Berk T, Cohen Z, Bapat B, Gallinger S. Negative genetic test result in familial adenomatous polyposis clinical screening implications. *Dis Colon Rectum* 1999;42:310-2.
13. Llompart A, Gayà J, Sansó A, Vaquer P, Riera J, Garrido C, et al. El registro de poliposis adenomatosa familiar de Mallorca y Menorca. *Gastroenterol Hepatol* 1994;17:401-9.
14. Utsunomiya J, Nakamura T. The occult adenomatous changes in the mandible in patients with familial polyposis coli. *Br J Surg* 1975;62:45-51.
15. 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* 1981;52:2-11.
16. Järvinen HJ, Peltokallio P, Landtman M, Wolf J. Gardner's stigmata in patients with familial adenomatosis coli. *Br J Surg* 1982;69:718-21.
17. Bulow S, Sondergaard JO, Witt I, Larsen E, Tetens G. Mandibular osteomas in familial polyposis coli. *Dis Colon Rectum* 1984;27:105-8.
18. Wolf J, Järvinen HJ, Hietanen J. Gardner's dento-maxillary stigmata in patients with familial adenomatosis coli. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1986;24:410-6.
19. Katou F, Motegi K, Baba S. Mandibular lesions in patients with adenomatosis coli. *J Craniomaxillofac Surg* 1989;17:354-8.
20. Carl W, Sullivan MA. Dental abnormalities and bone lesions associated with familial adenomatous polyposis: report of cases. *J Am Dent Assoc* 1989;119:137-9.
21. Ullbro C, Alm T, Ericson S, Koch G, Schiöler R. Occult radiopaque jaw lesions in familial adenomatous polyposis. *Swed Dent J* 1990;14:201-12.

22. Sondergaard JO, Svendsen LB, Witt IN, Bulow S, Lauritsen KB, Tetens G. Mandibular osteomas in colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 1985;20:759-61.
23. Sondergaard JO, Rasmussen MS, Videbaek H, Bernstein IT, Myrholm T, Kristiansen VB, et al. Mandibular osteomas in sporadic colorectal carcinoma. A genetic marker. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:23-4.
24. Sondergaard JO, Svendsen LB, Witt IN, Bulow S, Lauritsen KB, Tetens G. Mandibular osteomas in the cancer family syndrome. *Br J Cancer* 1985;52:941-3.
25. Offerhaus GJ, Levin LS, Giardiello FM, Krush AJ, Welsh SB, Booker SV, et al. Occult radiopaque jaw lesions in familial adenomatous polyposis coli and hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1987;93:490-7.
26. Woods RJ, Sarre RG, Ctercteko GC, Jagelman DJ, Smith JW, Duchesneau PM, et al. Occult radiologic changes in the skull and jaw in familial adenomatous polyposis coli. *Dis Colon Rectum* 1989;32:304-6.
27. Sondergaard JO, Bulow S, Jarvinen H, Wolf J, Witt IN, Tetens G. Dental anomalies in familial adenomatous polyposis coli. *Acta Odontol Scand* 1987;45:61-3.
28. Carl W, Sullivan MA. Dental abnormalities and bone lesions associated with familial adenomatous polyposis: report of cases. *J Am Dent Assoc* 1989;119:137-9.
29. Carl W, Sullivan MA, Herrera L. Dental abnormalities and bone lesions in patients with familial adenomatous polyposis. En: Herrera L, editor. *Familial adenomatous polyposis*. New York: Alan R. Liss, 1990; p. 115-20.
30. Giardiello FM, Petersen GM, Piantadosi S, Gruber SB, Traboulsi EI, Offerhaus GJA, et al. APC gene mutations and extraintestinal phenotype of familial adenomatous polyposis. *Gut* 1997;40:521-5.
31. Nilbert M, Fernebro J, Kristofferson U. Novel germline APC mutations in Swedish patients with familial adenomatous polyposis and Gardner syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:1200-03.