

Poliposis adenomatosa familiar. Presentación de dos casos

Dras. Patricia Alejandra Nacif¹, Graciela Caballero², Carmen Gutiérrez³, Virginia Méndez⁴

Resumen

La poliposis adenomatosa familiar es el síndrome de poliposis genético más frecuente, aunque es raro en la infancia. Tiene una prevalencia estimada entre 1:17.000 y 1:5.000, de herencia autosómica dominante y la mutación espontánea ocurre en el 20% de los casos aproximadamente.

Se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos adenomatosos que no sólo se localizan en el colon sino que pueden encontrarse en cualquier sector del tubo digestivo.

Puede presentarse con manifestaciones digestivas y/o extradigestivas o de manera asintomática. El riesgo de malignización es de 100%. La proctocolectomía total es el tratamiento de elección. Se presentan dos casos clínicos derivados al Servicio de Gastroenterología, uno por hemorragia digestiva baja y el segundo por screening familiar. Se realizaron los estudios diagnósticos confirmándose poliposis adenomatosa familiar en ambos casos.

Palabras clave: POLIPOSIS ADENOMATOSA DEL COLON
PÓLIPOS INTESTINALES

Summary

Familial adenomatous polyposis is the most common genetic syndrome, although not common in children. It has an estimated prevalence of 1:17.000 and 1:5.000. Inheritance can be autosomic dominant or by spontaneous mutations which occurs in approximately 20% of the cases. It is characterized by the presence of multiple adenomatous polyps not only in the colon but also in other regions of the gastrointestinal tract.

Expression can vary from gastrointestinal symptoms or not; even asymptomatic. Malignization risk is 100%. Total proctocolectomy is the selective treatment. Two clinical cases have been found in the gastroenterology unit. One had low digestive bleeding and the other one was found by familiar screening. Familial adenomatous polyposis was confirmed in both.

Key words: ADENOMATOUS POLYPOSIS COLI
INTESTINAL POLYPS

1. Pediatra.

2. Pediatra. Gastroenteróloga.

3. Patóloga Pediátrica. Jefe del Servicio de Anatomía Patológica Pediátrica del Ministerio de Salud Pública.

4. Prof. Agda. de Clínica pediátrica. Gastroenteróloga.

Servicio de Gastroenterología. Centro Hospitalario Pereira Rossel (CHPR). Montevideo Uruguay.

Fecha recibido: 19 de abril de 2006.

Fecha aprobado: 29 de agosto de 2006.

Introducción

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es una enfermedad hereditaria con penetración autosómica dominante con una prevalencia estimada entre 1:17.000 y 1:5.000^(1,2), producida por una mutación en el gen APC (adenomatus poliposis coli) ubicado en el cromosoma 5 q21^(1,3). Puede ocurrir mutación espontánea aproximadamente en el 20% de los casos⁽⁴⁾. El gen APC es una proteína que regula la degradación de la betacatenina, una proteína con múltiples funciones: regula la organización del citoplasma, interviene en la migración y adhesión celular y organización de la arquitectura celular⁽⁵⁾.

Según el lugar donde se produzca la mutación del gen APC habría una correlación clínica para que la enfermedad sea más atenuada o más severa y que el comienzo de la misma sea más temprano o tardío⁽⁶⁾.

El paciente que hereda el gen de la PAF, o que presenta mutación de novo suele permanecer asintomático hasta la pubertad, sin embargo los pólipos pueden aparecer en la primera década de la vida, la edad promedio en el momento del diagnóstico es aproximadamente a los 36 años⁽⁷⁾. Además de las manifestaciones digestivas, los pacientes pueden presentar manifestaciones extradigestivas. Las manifestaciones digestivas se deben a la presencia de múltiples pólipos distribuidos en el recto y el colon, aunque también es posible la localización en la parte superior del tubo digestivo⁽⁸⁾. Las manifestaciones extradigestivas pueden ser: tumores desmoides, quistes epidermoides, osteomas, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario retinal y lipomas.

Existen variantes fenotípicas de la PAF como el síndrome de Gardner y el síndrome de Turcot^(9,10), que anteriormente no se consideraban variantes del PAF. El síndrome de Gardner incluye pólipos adenomatosos en el tubo digestivo, osteomas del maxilar inferior⁽¹¹⁾, cráneo y huesos largos⁽¹²⁾, hipertrofia congénita del epitelio pigmentado de la retina⁽¹³⁾, tumores desmoides⁽¹⁴⁾, quistes epidermoides, tumores de las glándulas tiroideas⁽¹⁵⁾, suprarrenales⁽¹⁶⁾ y hepatobiliares⁽¹⁷⁾ y el síndrome de Turcot asocia pólipos adenomatosos del tubo digestivo con tumores del sistema nervioso central⁽¹⁸⁾. El cáncer colorrectal debe ser considerado una consecuencia inevitable de la evolución natural de la PAF que aparecerá de 10 a 15 años después del comienzo de la poliposis^(1,2).

El objetivo de esta publicación es presentar una enfermedad poco frecuente en pediatría que se puede manifestar con síntomas digestivos, extradigestivos o puede no tener síntomas, cuya evolución natural es a la malignización y que el pediatra debe conocer. El

diagnóstico temprano y el tratamiento quirúrgico con proctocolectomía total logran modificar la evolución natural de la enfermedad^(19,20).

Caso 1

Paciente de 12 años de sexo femenino, sin antecedentes familiares a destacar, con antecedentes patológicos de hiperpigmentación de retina de ojo derecho y dermatitis atópica. Es derivada al Servicio de Gastroenterología por sangrado digestivo bajo.

Comienza dos meses antes de la consulta con sangrado digestivo bajo, rojo, escaso que acompaña las deposiciones normales diarias; sin dolor defecatorio, no pujos, no tenesmo, no moco.

Dolor abdominal de un año de evolución en zona epigástrica, en forma esporádica, no despierta de noche, no afecta la actividad habitual y calma espontáneamente.

Artralgias en grandes articulaciones desde hace 4 meses, no fiebre.

Examen físico

Buen estado general, piel y mucosas bien coloreadas. Peso 30,6 kg (PC 10). Talla 138 cm (PC 5-10). Tumora-ción en zona retroauricular derecha, redondeada, de 1 cm de diámetro de consistencia firme y superficie lisa, indolora.

Tumora-ción en cara interna de ambos pies, sin signos de inflamación ni dolor, redondeada de 0,5 cm de diámetro de consistencia firme, que no limita la funcionalidad.

Resto del examen físico normal. Inspección anoperi-neal y tacto rectal normal.

Diagnóstico

Buen crecimiento y desarrollo. Hemorragia digestiva baja: 1) Pólipo intestinal. 2) Enfermedad inflamatoria intestinal. Tumora-ción retroauricular: ¿quiste sebáceo? Tumora-ción en ambos pies: ¿osteoma?

Se solicitan los siguientes exámenes complementarios:

Laboratorio: Hemograma: glóbulos blancos: 11.200 elementos/mm³ (neutrófilos: 30,7%; linfocitos: 52%; monocitos: 5%; eosinófilos: 11%; basófilos: 0,9%). Hematocrito: 42,7%; hemoglobina: 14,7 g/dl; plaquetas: 395.000 elementos/mm³.

VES: 4 mm.

PCR: < 3,2 mg/l.

Coproparasitario: dos negativos.

Examen de orina: normal.

Fondo de ojo: lesiones pigmentadas de bordes netos



Figura 1. Fondo de ojo. Lesiones pigmentadas de bordes netos no sobreelevadas, no se ven alteraciones vasculares.

no sobreelevadas en ojo derecho, no se ven alteraciones vasculares (figura 1).

Fibrocolonoscopia: Macroscopía: colonoscopia parcial. Poliposis múltiple (figura 2).

Informe anatomopatológico: poliposis adenomatosa

Fibrosocopia digestiva alta: Macroscopía: FGC normal.

Informe anatomopatológico: biopsias digestivas altas sin alteraciones.

Exéresis de tumoración retroauricular: Informe anatomopatológico: xantogranuloma juvenil.

Radiografía de cráneo frente y perfil: sin alteraciones. **Radiografía de pie frente y perfil:** islote de condensación ósea ovalada de 7 mm de eje mayor en calcáneo derecho.

Ecografía abdominal: Normal. **Ecografía de tiroides:** Normal

Fibrocolonoscopia a padres y hermanos: normales.

Con el diagnóstico de poliposis adenomatosa familiar se realiza interconsulta con el Servicio de Cirugía Pediátrica para evaluar la oportunidad quirúrgica.

Caso 2

Paciente de 9 años de sexo femenino con antecedentes familiares de abuelo materno fallecido a los 37 años por cáncer de colon, madre fallecida a los 29 años por cáncer de colon y tía materna de 29 años con poliposis múltiple.

Sin antecedentes patológicos a destacar. Es derivada al Servicio de Gastroenterología con diagnóstico presuntivo de poliposis colónica, realizado por estudio contrastado de colon, indicado por los antecedentes familia-



Figura 2. Fibrocolonoscopia parcial. Macroscopía: colonoscopia parcial, poliposis múltiple

res. Clínicamente sin episodios de sangrado digestivo ni otros síntomas asociados.

Examen físico: buen estado general, delgada. Peso 24,6 kg (PC 10). Talla 134,5 cm (PC 25). Examen normal.

Diagnóstico: buen crecimiento y desarrollo. Probable poliposis intestinal familiar sin manifestaciones extradigestivas. Con este diagnóstico se solicitan los siguientes estudios:

Hemograma 8 de mayo de 2005: glóbulos blancos: 7.300 elementos/mm³ (neutrófilos: 46%; linfocitos: 34%; monocitos: 6,6%; eosinófilos: 11,5%; basófilos: 1,2%). Hematocrito: 37,3%; hemoglobina: 12,6 g/dl; plaquetas: 252.000 elementos/mm³.

Fibrocolonoscopia: Macroscopía: colonoscopia total, poliposis múltiple familiar (figura 3).

Informe anatomopatológico: poliposis adenomatosa con displasia leve (figura 4).

Fibrosocopia digestiva alta: Macroscopía: no hay pólipos. Antro y duodeno de aspecto micronodular como se observa en la gastritis por *Helicobacter pylori*.

Informe anatomopatológico: esofagitis leve, gastritis crónica con severa actividad, *H. pylori* +, duodeno sin alteraciones.

Fibrocolonoscopia a hermano: normal.

Con el diagnóstico de poliposis adenomatosa familiar, se realiza interconsulta con el Servicio de Cirugía Pediátrica para evaluar la oportunidad quirúrgica.

Discusión

Estos casos clínicos son de interés, ya que se trata de una enfermedad poco frecuente en pediatría cuya evolu-



Figura 3. Fibrocolonoscopia total. Macroscopia: colonoscopia total, poliposis múltiple familiar.

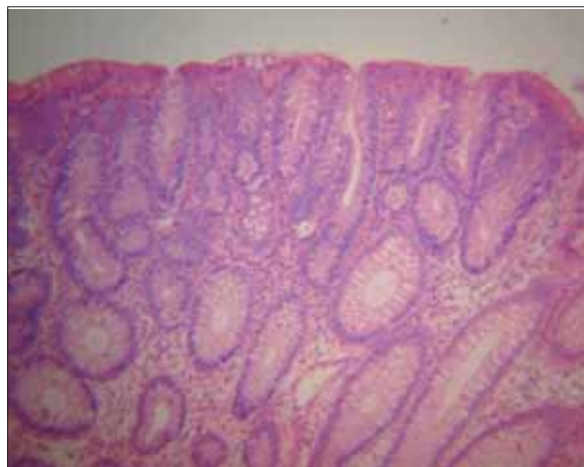


Figura 4. Informe anatomopatológico: poliposis adenomatosa con displasia leve.

ción natural es hacia la malignización en todos los casos.

El caso 1 correspondería a una PAF de presentación por mutación de novo, descrita en el 20% de los casos, ya que los estudios endoscópicos a los familiares fueron negativos.

La presentación con sangrado digestivo es rara en pediatría, ocurriendo más frecuentemente en los casos que son mutaciones de novo.

En el caso 2 no hubo síntomas, diagnosticándose por *screening* en una paciente con cargados antecedentes familiares, siendo esta presentación la más frecuente en pediatría.

La proctocolectomía total es la única opción en el manejo de la PAF. Esta cirugía, con anastomosis ileoanal se considera el procedimiento ideal, ya que elimina el riesgo de carcinoma rectal en la evolución. Está indicada principalmente en pacientes jóvenes, debido a que la quinta parte de ellos desarrollaran cáncer rectal en 5 a 20 años. El tratamiento quirúrgico agresivo, como la colectomía, debe ser individualizado y evaluado cuidadosamente para cada paciente. La mayoría de los autores reconocen realizar la intervención quirúrgica inmediatamente hecho el diagnóstico.

Niños menores de 10 años con PAF que presentan la mutación de novo con asociación de la mutación en el gen APC en el codón 1309 poseen más riesgos, en ellos se indica la colectomía temprana^(21,22).

Referencias bibliográficas

1. **Bussey HJR, Veale AMO, Morson, BC.** Genetics of gastrointestinal polyposis. *Gastroenterology* 1978; 74: 1325.
2. **Rustgi AK.** Hereditary gastrointestinal polyposis and non-polyposis syndromes. *N Engl J Med* 1994; 331: 1694-702.
3. **Bodmer WF, Bailey CJ, Bodmer J, Bussey HJ, Ellis A,**

- Gorman P, et al.** Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature* 1987; 328: 614-6.
4. **Polakis P.** Mutations in the APC gene and their implication for protein structure and function. *Curr Opin Genet Dev* 1995; 5: 66.
5. **Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H, et al.** Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991; 66: 589-600.
6. **Nagase H, Miyoshi Y, Horii A, Aoki T, Ogawa M, Utsunomiya J, et al.** Correlation between the location of germ-line mutation in the APC gene and the number of colorectal polyps in familial adenomatous polyposis patients. *Cancer Res* 1992; 52: 4055.
7. **Bussey HJR.** *Familial Polyposis Coli.* Baltimore: Johns Hopkins Press, 1975.
8. **Burt RW.** Hereditary polyposis syndromes and inheritance of adenomatous polyps. *Semin Gastrointest Dis* 1992; 3: 13.
9. **Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, Miki Y, Ando H, Horii A, et al.** Mutations of chromosome 21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science* 1991; 253: 665.
10. **Giardiello FM, Krush AJ, Petersen GM, Booker SV, Kerr M, Tong LL, et al.** Phenotypic variability of familial adenomatous polyposis in 11 unrelated families with identical APC gene mutation. *Gastroenterology* 1994; 106: 1542.
11. **Bulow S, Sondergaard JO, Witt T, Larsen E, Tetens G.** Mandibular osteomas in familial polyposis coli. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 105.
12. **Utsunomiya J, Nakamura T.** The occult osteomatous changes in patients with familial polyposis coli. *Br J Surg* 1975; 62: 45.
13. **Blair NP, Trempe CL.** Hypertrophy of the retinal pigment epithelium associated with Gardner's syndrome. *Am J Ophthalmol* 1980; 90: 661.
14. **Jones IT, Jagelman DG, Fazio VW, Lavery IC, Weakley FL, McGannon E.** Desmoid tumors in familial polyposis coli. *Ann Surg* 1986; 204: 94.

15. **Plail RO, Bussey HJR, Glazer G, Thomson JP.** Adenomatous polyposis: An association with carcinoma of the thyroid. *Br J Surg* 1987; 7: 377.
16. **Painter TA, Jagelman DG.** Adrenal adenomas and adrenal carcinomas in association with hereditary adenomatosis of the colon and rectum. *Cancer* 1985; 55: 2001.
17. **Walsh N, Qizilbash A, Banerjee R, Waugh GA.** Biliary neoplasia in Gardner's syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 76.
18. **Munden PM, Sobol WM, Weingeist TA.** Ocular findings in Turcot syndrome (glioma-polyposis). *Ophthalmology* 1991; 98: 111.
19. **Hyer W, Beveridge I, Domizio P, Phillips R.** Clinical Management and Genetics of Gastrointestinal Polyps in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 3(5): 469-79.
20. **Erdman S, Barnard J.** Gastrointestinal polyps and polyposis syndromes in children. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14(5): 576-82.
21. **Attard T, Young R, Thorson A, Tinley S, Lynch H.** Familial adenomatous polyposis in children under 10; Presentation and clinical outcome: Who goes to colectomy? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41 (4): 535.
22. **Suárez Cortina L, Fuentes Lugo D.** Pólipos e poliposis. En: Ferreira CT, Carvalho E, Silva LS. *Gastroenterologia e Hepatologia em pediatria: diagnóstico e tratamento.* Rio de Janeiro: Editora Medica e Científica, 2003: 259-66.

Correspondencia: Dra. Patricia Alejandra Nacif. Cno. De los Horneros 220 Lomas de Carrasco lote 111. Ciudad de la Costa. Canelones, Uruguay.
E-mail patnacif@hotmail.com