

Poliposis adenomatosa familiar: seguimiento de las manifestaciones extracolónicas

R. Ayuso Velasco, R. Núñez Núñez, C. Moreno Hurtado, E. Enríquez Zarabozo, R. Cabrera García*, C. Jiménez Jaén**

*Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Materno Infantil. Badajoz. *Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. **Servicio de Digestivo. Hospital Infanta Cristina. Badajoz.*

RESUMEN

Introducción. La colectomía total es el único tratamiento eficaz para prevenir el cáncer de colon en pacientes con Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF). El objetivo es exponer nuestra experiencia con 4 niños colectomizados por PAF con especial atención al seguimiento a largo plazo para la detección de manifestaciones extracolónicas.

Pacientes y métodos. Revisamos las historias clínicas de 4 pacientes de entre 10 y 16 años, con antecedentes familiares de PAF. En cada paciente se realiza: estudio genético, colonoscopia, enema de doble contraste, esófago-gastro-duodenoscopia, ecografías abdominal y tiroidea, fondo de ojo y marcadores tumorales (CEA, Ca 19.9). Se les practica colectomía total con mucosectomía anorrectal y anastomosis ileo-anal con reservorio ileal en "J". Durante el seguimiento se controlan periódicamente con técnicas de imagen (incluida la videocápsula en un paciente) y endoscopia. También se valoran la continencia fecal, alimentación y el desarrollo pondero-estatural.

Resultados. Todos los pacientes presentan múltiples pólipos en colon y mutación del gen APC. En tres se observa hipertrofia del epitelio pigmentario de la retina. En el postoperatorio inmediato se producen abundantes deposiciones diarreicas; dos presentan un episodio de "pouchitis" y otro desnutrición moderada. Una enferma sufre una hemorragia intraperitoneal que se resuelve mediante transfusión sanguínea. La continencia fecal es normal en los 4 pacientes. Durante los primeros meses del postoperatorio se aprecia pérdida de peso considerable en dos enfermos. En el seguimiento (mayor de 3 años) se observa desnutrición moderada sólo en una enferma. En dos pacientes se descubren pólipos duodenales mediante duodenoscopia; en uno de ellos se confirmaron mediante la videocápsula, que no demostró alteraciones en el intestino delgado.

Conclusiones. Los pacientes con PAF, tras la colectomía, pueden desarrollar otras manifestaciones clínicas extracolónicas, pudiendo ser algunas de ellas malignas, como el cáncer tiroideo y periampular. Por ello, es muy importante realizar un cuidadoso seguimiento de estos pacientes con controles anuales mediante gastroduodenoscopia y ecografías tiroidea y abdominal.

PALABRAS CLAVE: Poliposis adenomatosa familiar; Cáncer de colon; Reservorio ileal; Seguimiento postoperatorio; Manifestaciones extracolónicas.

FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS: A FOLLOW-UP OF THE EXTRACOLONIC MANIFESTATIONS

ABSTRACT

Introduction. Total colectomy is the only effective treatment for prophylaxis against colon cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP). We present our experience with 4 children colectomized for FAP, with a particular focus on the long-term surveillance to detect extracolonic manifestations.

Patients and methods. We review the clinical histories of 4 patients from 10 to 16 years old, with family histories of FAP. Performed for each patient were: genetic testing, colonoscopy, double contrast enema, gastro-oesophageal duodenoscopy, thyroid and abdominal ultrasound, fundus oculi, and tumour markers (CEA, CA 19.9). They underwent total colectomy with ileoanal anastomosis and anorectal mucosectomy with an ileal J-pouch. During follow-up, they were monitored regularly with imaging techniques (including a video capsule in one patient) and endoscopy. Also evaluated were faecal continence, food intake, and height-weight development.

Results. All had multiple polyps in the colon, and mutation of the APC gene. Hypertrophy of the retinal pigment epithelium was observed in three. Immediately postoperative, there were abundant diarrhoeic stools, two presented an episode of "pouchitis", and one moderate undernourishment. One patient had an intraperitoneal haemorrhage that was resolved by blood transfusion. All 4 have normal faecal continence. During the first months postoperative, two patients showed considerable weight loss. In the follow-up (> 3 years), moderate undernourishment was observed in one patient. Duodenal polyps were found in two patients – in one by duodenoscopy, and in the other with the video capsule.

Conclusions. After colectomy, FAP patients may develop extracolonic clinical manifestations, some of which may be malignant such as thyroid and periampullary cancer. Careful surveillance of these patients is therefore very important, with annual checks using gastroduodenoscopy and thyroid and abdominal ultrasound.

KEY WORDS: Familial adenomatous polyposis; Colon cancer; Ileal pouch; Postoperative follow-up; Extracolonic manifestations.

Correspondencia: Rafael Ayuso Velasco. Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Materno Infantil Infanta Cristina. Complejo Hospitalario Universitario. Calle La Violeta, s/n. 06010 Badajoz.
E-mail: rayusov@telefonica.net

Presentado al XLVIII Congreso Nacional de la SECP.

Recibido: Mayo 2009

Aceptado: Marzo 2010

INTRODUCCIÓN

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es una enfermedad hereditaria, de carácter autosómico dominante, en la que se desarrollan múltiples pólipos adenomatosos premalignos (más de 100) a nivel colorrectal⁽¹⁾. La PAF se debe a la mutación del gen APC (*adenomatous polyposis coli*), situado en el brazo largo del cromosoma 5 (q21-q22)⁽²⁾. Los adenomas colorrectales suelen desarrollarse en la pubertad (alrededor de los 16 años) y el inicio de los síntomas intestinales (diarrea, rectorragia) secundarios a los mismos de los 20 a los 30 años. Si no se realiza la colectomía profiláctica, el 100% de los pacientes con PAF desarrollan cáncer de colon antes de los 50 años⁽³⁾. En la actualidad, la proctocolectomía con construcción de un reservorio ileal y mucosectomía anorrectal es la opción quirúrgica más utilizada, pues elimina prácticamente la posibilidad de cáncer colorrectal⁽⁴⁾. Si bien la expresión fenotípica más frecuente de la PAF es la poliposis colorrectal, esta enfermedad también puede afectar a otros segmentos del tubo digestivo y a otros tejidos extraintestinales⁽⁵⁾. La colectomía profiláctica ha aumentado la vida media de estos pacientes y, como consecuencia de lo mismo, la expresión de la enfermedad en otros órganos. Las dos complicaciones más graves son los tumores desmoides y los adenocarcinomas gastrointestinales (4,5%), siendo la región periampular del duodeno la localización más frecuente⁽⁶⁾.

El objetivo es exponer nuestra experiencia con 4 niños colectomizados debido a la PAF, con especial atención al seguimiento a largo plazo para la detección de manifestaciones extracolónicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisamos las historias clínicas de 4 pacientes, de edades entre 10 y 16 años, con antecedentes familiares de PAF. En todos los enfermos se realiza: estudio genético (gen APC), colonoscopia, enema de doble contraste, esófago-gastro-duodenoscopia, ecografías abdominal y tiroidea, fondo de ojo y marcadores tumorales (CEA, Ca 19.9). Se les practica colectomía total con mucosectomía anorrectal (la incisión de la mucosa rectal inmediatamente por encima de la línea pectínea) y anastomosis íleo-anal con reservorio ileal en "J" de unos 10 cm de longitud.

En el postoperatorio se administra nutrición parenteral (NPT) en los primeros días, seguida de una nutrición mixta (NPT y enteral). Para disminuir el número de deposiciones, se administra Loperamida y Resincolestamina. A las 2 semanas se inician dilataciones anales con tallos de Hegar manteniéndose de 2 a 3 meses. Durante el seguimiento se controlan periódicamente con técnicas de imagen y endoscopia (incluida la videocápsula en un paciente). También se valoran la continencia fecal, la alimentación y el desarrollo pón-dero-estatural.

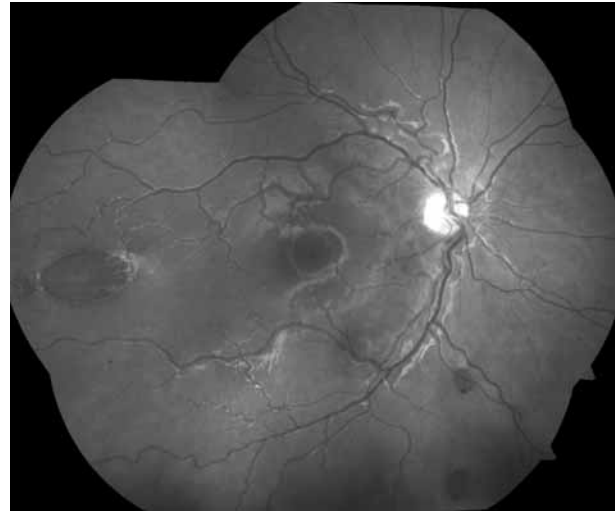


Figura 1. Hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina.

RESULTADOS

De los 4 pacientes, 2 son hombres y 2 son hermanas. El diagnóstico de la PAF se realiza entre los 5 y 11 años. Solo uno de los niños presenta clínica digestiva de rectorragia y dolor abdominal. Otro paciente es diagnosticado al detectarse, tras un traumatismo ocular, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (HCEPR) y antecedentes familiares de PAF (Fig. 1). A la exploración física, solo se encuentran 2 lesiones quísticas en la pierna y cuero cabelludo de uno de ellos, resultando ser quistes epidermoides, y un posible osteoma en cara anterior de la rodilla derecha.

La colonoscopia pone de manifiesto la existencia de múltiples pólipos en los 4 pacientes. La biopsia de los pólipos demuestra en un paciente displasia de alto grado, en otro displasia de grado leve-moderado y en los otros 2, displasia de bajo grado. En el enema de doble contraste se observan múltiples pólipos (Fig. 2) en 3 pacientes. En el restante no se ven los pólipos en el enema de doble contraste, pero es el único que los presenta en el duodeno antes de la intervención. El estudio genético es positivo en todos para la mutación del gen APC; los 2 hermanos presentan delección de 5 bases en el codón 1061. Las ecografías abdominales y cervicales son normales en los 4 enfermos. En el fondo de ojo se detecta la HCEPR en 3 pacientes. Los niveles plasmáticos de marcadores tumorales (CEA y Ca 19.9) son normales en los 2 niños en los que se estudian. La TC de cráneo realizada en 2 niños no muestra alteraciones significativas.

A los 4 pacientes se les practica colectomía total con mucosectomía anorrectal, reservorio en "J" de unos 10 cm y anastomosis íleo-anal sin complicaciones intraoperatorias. En la Figura 3 se puede observar el aspecto macroscópico de los pólipos. En el postoperatorio inmediato se deja sonda rectal transanastomótica durante 7-9 días. El estudio anatomopato-



Figura 2. El enema de doble contraste muestra múltiples pólipos colónicos.

lógico revela la presencia de pólipos adenomatosos con numerosas atipias y mitosis celulares en los 4 enfermos; además, a una de las mujeres se le extirpa un teratoma ovárico derecho de 8 cm de diámetro sin signos de malignidad.

La NPT se introduce a las 24 horas de la operación. La nutrición enteral se inicia entre el 7º y el 10º día postoperatorio,

manteniéndose la nutrición mixta unas 2 semanas. Todos los niños presentan numerosas deposiciones diarreas, que tras la administración de Loperamida y Resincolesteramina, disminuyen a 4-5/día. Dos pacientes sufren dermatitis perianal. En uno de los niños aparece un episodio de “pouchitis” al 12º día de la intervención que se resuelve con la administración de Ciprofloxacino e irrigaciones con suero fisiológico del reservorio. Este paciente se mantiene con un probiótico durante un año. Otro paciente más presentó otro episodio de “pouchitis” a los 5 meses. Una de las mujeres sufre una hemorragia intraperitoneal en el 10º día postoperatorio coincidiendo con la administración profiláctica de heparina. Requiere transfusión sanguínea, pero no es necesario tratamiento quirúrgico.

Los 4 pacientes reciben una alimentación normal y mantienen conservada la continencia fecal. Un enfermo presenta desnutrición en el postoperatorio inmediato, pero se resuelve con aportes hipercalóricos en 2-3 meses. Su hermana (con anorexia nerviosa) sigue presentando desnutrición moderada 3 años después de la intervención. El resto tienen un desarrollo pondero-estatural adecuado.

Durante los controles anuales con gastroduodenoscopia y ecografía abdominal y tiroidea se han detectado múltiples pólipos a nivel gástrico y periampular en dos pacientes. Estas lesiones duodenales se han tratado mediante electrocauterización. En uno de estos pacientes, la cápsula endoscópica no demostró alteraciones a nivel del intestino delgado. En la Tabla I se resumen las pruebas diagnósticas y el seguimiento postoperatorio.

DISCUSIÓN

La PAF afecta a 1/13-18.000 individuos y representa aproximadamente el 1% del cáncer colorrectal⁽⁷⁾. Esta enfermedad se comporta como un espectro malformativo en cuanto a



Figura 3. Pieza quirúrgica: múltiples pólipos adenomatosos.

Tabla I Pruebas diagnósticas y seguimiento postoperatorio.

Sexo Edad (años)	Colonoscopia	Enema opaco	EGD	Estudio genético	Manifestaciones extracolónicas	Complicaciones	Desarrollo ponderal
H 13	↑Pólipos: displasia alto grado	↑Pólipos	N	APC +	HCEPR	“Pouchitis”	Normal
H 16	↑Pólipos: displasia leve-mod.	↑Pólipos	N	APC +	2 Quistes dermoides	Pólipos gastro-duodenales	Desnutrición postoperatoria
M 16	↑Pólipos	↑Pólipos	N	APC +	HCEPR, Teratoma ovario	Hemorragia intraabdominal	Desnutrición
M 10	↑Pólipos: displasia bajo grado	N	Pólipos fundus, duodeno	APC +	HCEPR	“Pouchitis”	Normal

EGD: esófago-gastro-duodenoscopia.

la edad de aparición y número de pólipos y manifestaciones extracolónicas⁽³⁾. Algunos autores consideran al síndrome de Gardner como un subtipo de la PAF⁽⁸⁾. Sin embargo, otros no ven diferencias entre ambas entidades, pues comparten tanto los pólipos como las manifestaciones extracolónicas⁽⁹⁾. El elevado número de pólipos en la mucosa colorrectal aumenta el riesgo de degeneración maligna (100% antes de los 50 años) de los pacientes con PAF. Sin embargo, para que se produzca esta transformación, se requiere una mutación somática en el otro alelo del gen APC, por lo que el cáncer se comportaría como recesivo⁽³⁾. Esta evolución inevitable obliga a detectar precozmente a los portadores de la mutación del gen APC, debiendo realizarse un estudio genético a todos los pacientes con antecedentes familiares de PAF en los primeros años de vida, teniendo en cuenta que al tener carácter autosómico dominante, la probabilidad de transmitirse es del 50% en cada hijo. En nuestro caso, en 2 de las familias el 100% de los hijos están afectados.

Como la sensibilidad de esta prueba no es del 100%, a los pacientes con resultado negativo pero con antecedentes familiares de PAF se les realiza una colonoscopia y fondo de ojo cada 5-10 años desde los 12 hasta los 35 años. Si el estudio genético confirma la presencia de la mutación, pero están asintomáticos, la colonoscopia se realiza entre los 10 y 12 años y se sigue controlando anualmente hasta que aparezcan los pólipos. Si esto ocurre antes de la pubertad, la colectomía se retrasa hasta ese momento. En los pacientes con rectorragia o con displasia en la biopsia de los pólipos la colectomía se practica a cualquier edad. La aparición de pólipos en nuestros pacientes ha sido precoz (5-11 años) si se compara con la edad media de desarrollo de los mimos descrita en la literatura (16 años)⁽³⁾. En nuestra experiencia, la indicación de la colectomía temprana es por la displasia de diferente grado en 3 de los pacientes y en la otra paciente, por el aumento del número de pólipos y la edad de 16 años.

Además de la técnica empleada por nosotros, colectomía total con mucosectomía anorrectal y anastomosis íleo-anal

con reservorio ileal en “J”, existen otras opciones como son la proctocolectomía con ileostomía, la colectomía subtotal con anastomosis íleo-rectal y la anastomosis íleo-anal⁽¹⁰⁾. A nuestro juicio, el uso de la enterostomía, aunque puede prevenir complicaciones (dehiscencia de anastomosis), aumenta la morbilidad sobre todo en niños. La técnica con remanente de mucosa rectal obliga a un seguimiento estricto para detectar futuros pólipos y no se elimina el riesgo de cáncer en esta zona^(11,12).

La readaptación del íleon tras la colectomía no ha supuesto problemas nutritivos ni del crecimiento, tampoco alteraciones de la continencia fecal en nuestros pacientes. Una de ellas presenta discreta desnutrición ya existente antes de la intervención debido a anorexia nerviosa.

Si bien la colectomía elimina el riesgo de cáncer de colon, este aumento de supervivencia origina una mayor incidencia de manifestaciones extracolónicas, algunas malignas (carcinoma periampular, papilar tiroideo) o potencialmente malignas (tumores desmoides). Las manifestaciones extracolónicas se observan en el 70% de pacientes con PAF. En nuestra experiencia las hemos observado en todos nuestros pacientes. Se ha descrito que la expresión de estas manifestaciones depende de la localización de la mutación en el gen APC⁽⁷⁾. Aunque el primer hallazgo clínico suelen ser los pólipos, la HCEPR (hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina) puede aparecer, o descubrirse como en nuestro caso, antes de la poliposis. Por ello, algunos autores la consideran un auténtico marcador genético del PAF a nivel ocular⁽³⁾.

Debido a la morbimortalidad ocasionada por los tumores desmoides y los carcinomas periampular y tiroideo, es necesario realizar un estricto seguimiento con controles periódicos (anuales) mediante estudio ecográfico tiroideo y abdominal, y endoscópico del tracto digestivo alto y del reservorio íleo-anal. Aunque en el paciente en el que utilizamos la videocápsula no encontramos patología intestinal, consideramos que este método es útil para detectar pólipos yeyunales e ileales en los pacientes afectados de PAF⁽¹³⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soto G, López-Köstner F, Zárate A, Vuletin F, Rahmer A, León F et al. Treatment of Familial Adenomatous Polyposis and family screening. *Rev Med Chile*. 2005; 133: 1043-50.
2. Macrae F, du Sart D, Nasioulas S. Familial adenomatous polyposis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009; 23: 197-207.
3. Núñez Núñez R, Galán Gómez E, Moreno Hurtado C, Romero Albillo A, Santamaría Ossorio JI. Poliposis adenomatosa familiar: Síndrome de Gardner. *Cir Pediatr*. 2006; 19: 111-4.
4. Kohen S, Hernández N, Ono A. Poliposis adenomatosa familiar. *Rev Med Uruguay*. 2003; 19: 178-181.
5. Tulchinsky H, Keidar A, Strul H, Goldman G, Klausner JM, Rabau M. Extracolonic manifestations of familial adenomatous polyposis after proctocolectomy. *Arch Surg*. 2005; 140: 159-63.
6. Offerhaus GJ, Giardiello FM, Krush AJ, Booker SV, Tersmette AC, Kelley NC, Hamilton SR. The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*. 1992; 102: 1980-2.
7. Nilbert M, Kristoffersson U, Ericsson M, Johansson O, Rambech E and Mangell P. Broad phenotypic spectrum in familial adenomatous polyposis; from early onset and severe phenotypes to late onset of attenuated polyposis with the first manifestation at age 72. *BMC Medical Genetics*. 2008; 9: 101.
8. Fotiadis C, Tsekouras DK, Antonakis P, Sfiriadakis J, Genetzakis M, Zografos GC. Gardner's syndrome: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2005; 11(34): 5408-11. Review.
9. Burt RW. Gardner's syndrome. In: Uptodate, Basow DS (Ed), Uptodate, Waltham MA, 2009.
10. Tilney HS, Constantinides V, Ioannides AS, Tekkis PP, Darzi AW, Haddad MJ. Pouch-anal anastomosis vs straight ileoanal anastomosis in pediatric patients: a meta-analysis. *J Pediatr Surg*. 2006; 41(11):1799-808.
11. Nandakumar G, Morgan JA, Silverberg D, Steinhagen RM. Familial Polyposis Coli: Clinical manifestations, evaluation, management and treatment. *Mt Sinai J Med*. 2004; 71: 384-91.
12. Cordero Fernández C, Pizarro Moreno A, Garzón Benavides M, García Lozano R, Belda Laguna O, Sobrino S y cols. Follow-up after surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis: Results in a southern Spanish population. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007; 99: 440-445.
13. Rondonotti E, Villa F, Mulder C, Jacobs M, Franchis R. Small bowel capsule endoscopy in 2007: Indications, risks and limitations. *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 6140-6149.