

# Poliposis adenomatosa familiar: síndrome de Gardner\*

R. Núñez Núñez<sup>1</sup>, E. Galán Gómez<sup>2</sup>, C. Moreno Hurtado<sup>1</sup>, A. Romero Albillo<sup>2</sup>, J.I. Santamaría Ossorio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía Pediátrica. <sup>2</sup>Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Materno Infantil, Badajoz.

**RESUMEN:** La asociación de poliposis adenomatosa familiar (PAF) con tumores de tejidos blandos u óseos constituye el síndrome de Gardner, de herencia autosómica dominante. Estos pacientes tienen un riesgo de cáncer de colon de un 100%.

Se presenta un paciente con síndrome de Gardner al que se le practicó colectomía a una edad temprana. Niño de 11 años, remitido por antecedentes familiares de PAF y tumoraciones subcutáneas (occipital y en muslo izquierdo). El estudio genético demuestra mutación del gen APC y la colonoscopia confirma la poliposis, observando en la biopsia displasia moderada. A los 12 años se practica colectomía total con mucosectomía y exéresis de las lesiones subcutáneas (quistes epidermoides). El postoperatorio cursa sin complicaciones. La colectomía profiláctica es el único tratamiento eficaz para prevenir el cáncer de colon. Estos pacientes requieren controles periódicos para descartar la aparición de nuevas tumoraciones o anomalías en la retina. La duodenoscopia es imprescindible en el seguimiento de estos pacientes dada la frecuente afectación duodenal.

**PALABRAS CLAVE:** Poliposis adenomatosa familiar; Síndrome de Gardner; Cáncer colorrectal.

## FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS: GARDNER'S SYNDROME

**ABSTRACT:** Familial adenomatous polyposis (PAF) associated to soft tissue tumors or osteomas constitutes the Gardner's syndrome of autosomal dominant inheritance. The risk of colorectal cancer in these patients is 100%. We present a patient with Gardner's syndrome who was had colectomy at early age. An eleven years old boy he was evaluated due to a family history of PAF and subcutaneous tumors (occipital and left thigh). Genetic profile shows a mutation in gene APC and the colonoscopy confirms the polyposis; the biopsy also suggested moderate dysplasia. When the patient reached the age of twelve, a total colectomy with colorectal mucosectomy was performed. Cystic subcutaneous lesions (epidermoid cysts) were also excised. In the postoperative period there were no complications.

**Correspondencia:** Ramón Núñez, C/Fco. Vaca Morales 3º 8 B, 06011 Badajoz

E-mail: ranunez@wanadoo.es

\*Presentado al III Congreso Ibérico de Cirugía Pediátrica (XLIV de la SECP y XIII de la SPCP) Madeira 18-21 mayo 2005.

Recibido: Mayo 2005

Aceptado: Enero 2006

perative period there were no complications. The prophylactic colectomy, is the only effective treatment to prevent the colorectal cancer. Gardner's syndrome patients requires periodic controls to rule out the appearance of new tumors or anomalies in the retina. The duodenoscopy is essential in the follow up of these patients because of the frequency of duodenal affectation.

**KEY WORDS:** Familial adenomatous Polyposis; Gardner's Syndrome; Colorectal cancer.

## INTRODUCCIÓN

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es un trastorno hereditario autosómico dominante en el que se desarrollan múltiples pólipos premalignos en el colon debido a la mutación del gen APC (*adenomatous polyposis coli*), situado en el brazo largo del cromosoma 5 (q21-q22)<sup>(1)</sup>. Aunque la PAF se ha diagnosticado a partir del año de edad, pocos pacientes presentan pólipos en los primeros años de la vida, siendo los 16 años la edad media del desarrollo de los mismos, 29 años el inicio de los síntomas intestinales y de 40 años la aparición del cáncer colorrectal, si no se realiza el tratamiento adecuado<sup>(2,3)</sup>. El paciente más joven con cáncer de colon y PAF se diagnosticó a los 8 años<sup>(4)</sup>. La prevalencia en todo el mundo de la PAF es 1/24.000 habitantes<sup>(5)</sup>.

La asociación de PAF con tumoraciones extracolónicas (tumores óseos o tejidos blandos) constituye el síndrome de Gardner, descrito en 1952<sup>(6)</sup>. En este síndrome, y como sucede en la PAF, son frecuentes además, los pólipos gastroduodenales y de intestino delgado<sup>(3)</sup>. La colectomía total continúa siendo el único tratamiento eficaz para prevenir el cáncer de colon en la PAF o en el síndrome de Gardner; se recomienda a cualquier edad, si el niño tiene síntomas, y en la adolescencia, en los pacientes asintomáticos<sup>(7-9)</sup>.

Presentamos un paciente con síndrome de Gardner al que se le practicó colectomía a una edad temprana.

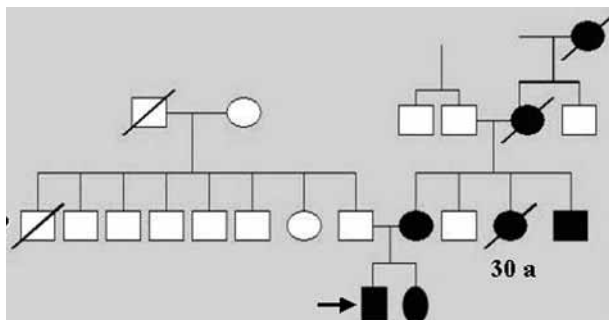


Figura 1. Árbol genealógico.

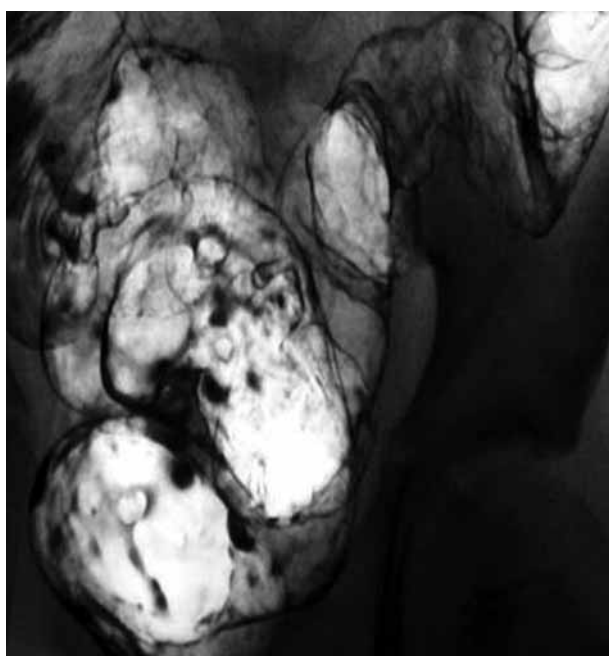


Figura 3. Enema de doble contraste: se observan múltiples pequeños pólipos.

## PACIENTE

Paciente hombre, que a los 11 años de edad se remite para estudio por antecedentes de poliposis adenomatosa familiar (PAF) (Fig. 1) y tumoraciones subcutáneas. Su bisabuela y su abuela materna con PAF, fallecieron de cáncer de colon. Madre, tío y tía maternos afectados de PAF. Esta última falleció de cáncer de colon a los 30 años. Una hermana de 14 afectada de PAF, pendiente de colectomía (seguida en otro Hospital). Antecedente personal de tratamiento de epilepsia de Aicardi.

De la exploración destaca una lesión subcutánea, quística de 1x2 cm en cara externa del muslo izquierdo y otra similar en región occipital (Fig. 2A) Peso: 32 kg (P10) y talla 140 cm (P25). Fondo de ojo y tacto rectal sin hallazgos patológicos.

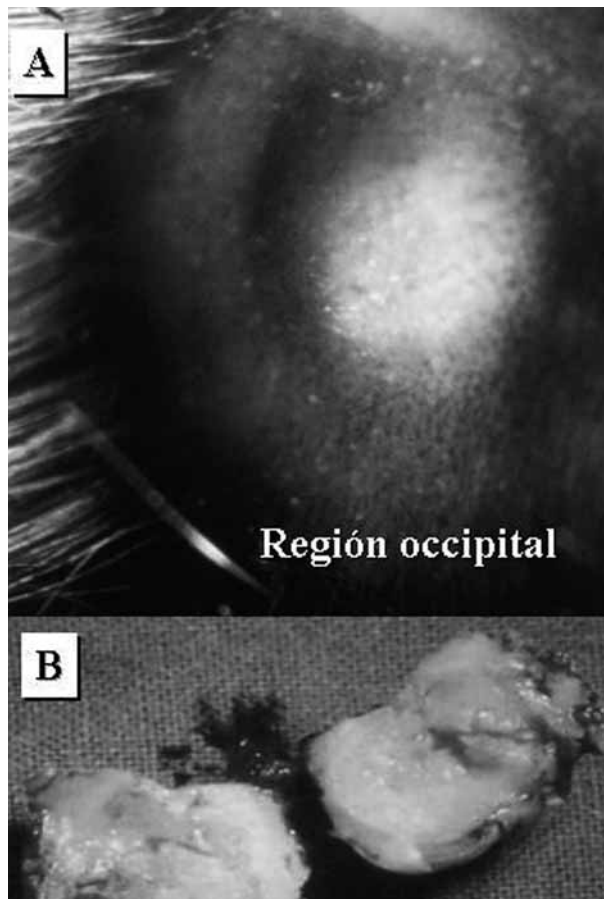


Figura 2. A) Aspecto de la lesión subcutánea occipital. B) Aspecto macroscópico (quiste epidermoide).

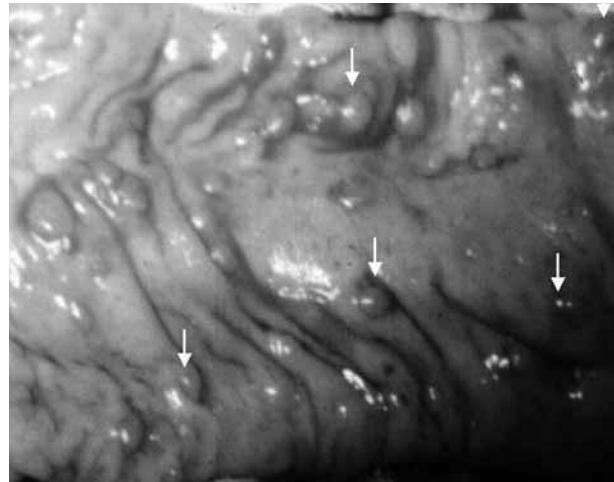
*Estudio de genética molecular: Portador de una mutación en el gen APC del cromosoma 5q21.q22. Por secuenciación automática, se detecta delección de 5 bases en el codón 1061 del exon 15 del gen APC. Cariotipo de alta resolución (nivel 600 bandas) 46,XY. Rectocolonoscopia: pequeños pólipos de 1 a 2 mm, de 12 a 14 mm en rectosigmoide y de 4 a 5 mm en colon descendente. Esofagogastroduodenoscopia: normal. En el control rectocolonoscópico al año, se aprecia un incremento en el número de los pólipos, observando en la biopsia de los mismos: adenomas tubulares con displasia moderada y mitosis frecuentes. El enema de doble contraste demuestra que la poliposis afecta a todos los tramos del colon (Fig. 3). TC craneal, tránsito intestinal y ecografía abdominal, sin alteraciones. A los 12 años se realiza colectomía total con mucosectomía anorrectal, y reservorio ileal en «J» con anastomosis ileoanal así como exéresis de las lesiones quísticas subcutáneas (quistes epidermoides) (Fig. 2B). En la mucosa rectocolónica se aprecian múltiples pequeños pólipos (Fig. 4), cuyo estudio histológico demuestra que son adenomas tubulares con moderada displasia y abundantes mitosis. En el postoperatorio se instaura tratamiento antibiótico (metronidazol y aminoglucósido) y se administra nutrición parenteral exclusiva*

durante 9 días. Al 10º día se inicia nutrición mixta, con alimentación enteral con fórmula elemental, lográndose fraccionar ésta a 4 tomas/día y una enteral continua nocturna de 9 horas. A las 2 semanas se inician dilataciones anales con tallos de Hegar que se mantienen durante 2 meses. La alimentación parenteral se suspende a los 20 días de la intervención. El número de deposiciones/día al principio es entre 8-10, de escaso volumen, líquidas y de color verdoso que le ocasionan dermatitis perianal. Tras la administración de loperamida y resincolestiramina se reduce el número de deposiciones, y su consistencia es más grumosa. Posteriormente se introduce una fórmula semielemental y crema de arroz. A los 3 meses se administra leche de vaca y dieta astringente y se suspenden la loperamida, la resincolestiramina y la alimentación nocturna. Durante este período, la ganancia ponderal es aceptable. A los 6 meses de la intervención se introduce una alimentación normal, con abundantes productos lácteos y aportes periódicos de preparados hipercalóricos; el número de deposiciones disminuye a 2-3 deposiciones/día y su continencia fecal es normal. El estudio anomanométrico es normal. En los 3 años de seguimiento se han realizado controles anuales de gastroduodenoscopia, anoileoscopia, fondo de ojo, y ecografía abdominal y tiroidea que son normales. Durante este tiempo no presentó ningún episodio de enteritis del reservorio. Peso actual en P25 y talla P50. Recientemente se intervino de un pilomatrixoma en pierna derecha.

## DISCUSIÓN

El síndrome de Gardner es una variante fenotípica del espectro de la poliposis adenomatosa familiar (PAF), en el que, a los pólipos del colon, se asocian manifestaciones extracolónicas como tumores óseos, tumores desmoides, quistes epidermoides, pilomatrixomas, quistes sebáceos, leiomiomas, anomalías dentarias, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (HCEPR), pólipos gastroduodenales y de intestino delgado, y una predisposición especial para el cáncer periampular y de tiroides<sup>(8,10-13)</sup>. Las tumoraciones subcutáneas (quistes epidermoides) en cuero cabelludo y en muslo izquierdo que presenta nuestro paciente, unido a su historia familiar de PAF, indican que puede padecer la enfermedad. En estos enfermos, algunas de las manifestaciones extracolónicas se pueden observar, incluso, antes que los pólipos en el colon, como la HCEPR, que para algunos autores es un verdadero marcador genético a nivel ocular de PAF o del síndrome de Gardner<sup>(10-14)</sup>. En la observación que discutimos, hasta el momento actual, con 15 años, el fondo de ojo es normal.

Para confirmar o descartar el diagnóstico de síndrome de Gardner o la PAF se recomienda realizar, tal como hemos hecho con nuestro paciente, el estudio genético y la colonoscopia<sup>(1,5,8,9,15)</sup>. La genética molecular, en nuestro niño, y como se describe en el síndrome de Gardner o en la PAF<sup>(1,15,16)</sup>, muestra una mutación del gen APC. Éste es un gen supre-



**Figura 4.** Pieza de colon abierta. En la mucosa se aprecia el tamaño de los pólipos, con relativa uniformidad, y la densidad de los mismos.

tor tumoral que se encuentra en todas las células del organismo, y su mutación es la responsable de la aparición de los pólipos y de las manifestaciones extracolónicas; la localización de dicha mutación en el gen parece ser que influye en la naturaleza de estas manifestaciones, cuya expresión aumenta conforme avanza la edad<sup>(8,16)</sup>.

La PAF y el síndrome de Gardner tienen una herencia autosómica dominante<sup>(1)</sup>. Si el padre o la madre padecen la enfermedad, cada hijo tiene un riesgo de un 50% de heredar una mutación germinal del gen APC en todas sus células<sup>(1)</sup>. Posteriormente, para que se desarrolle el cáncer (que lo padecerían todos los portadores de no mediar el tratamiento adecuado), se necesita una segunda mutación somática (2º alelo de ese gen) en algunas de las células, por lo que este cáncer se comporta como recesivo a nivel celular. Se debe realizar el test genético en los primeros años de la vida, a los niños con riesgo de padecer la enfermedad para identificar a los portadores de la mutación y a los negativos. Hay que tener en cuenta que la sensibilidad del test es del 80 al 95%, según la técnica empleada para detectar la mutación del gen APC<sup>(5,15)</sup>. Los pacientes negativos pero con antecedentes familiares de PAF o síndrome Gardner precisarán colonoscopias, cada 5-10 años, a partir de los 12 años hasta los 35 años<sup>(15)</sup>. En los enfermos con mutación del gen, pero asintomáticos, la primera colonoscopia se puede efectuar entre los 10-12 años, y debe ser anual hasta la aparición de los pólipos; si éstos aparecen antes de la pubertad, la colectomía se puede retrasar hasta ese momento; si hay síntomas (rectorragias) o en la biopsia se aprecia displasia, la colectomía se efectuará de inmediato, a cualquier edad<sup>(7-9)</sup>. En nuestro paciente, a los 11 años de edad, la rectocolonoscopia confirma el síndrome de Gardner al observar la poliposis en el colon. Se puede considerar que la aparición de los pólipos en nuestro enfermo es precoz, si tenemos en cuenta que la media de edad de pre-

sentación de los mismos, es sobre los 16 años<sup>(2,3,17)</sup>. La endoscopia control al año en nuestro niño, demuestra en el rectosigma un gran incremento en el número de los pólipos, y el enema de doble contraste revela que afectan a todos los tramos del colon.

La PAF y el síndrome de Gardner suponen un riesgo de desarrollar cáncer del colon de un 100%<sup>(2,3)</sup>. En el momento actual, la exéresis profiláctica del colon es el único tratamiento eficaz para prevenir la degeneración maligna de uno o más de los adenomas del colon. Los antiinflamatorios no esteroideos como el sulindac y el celocoxib disminuyen el número de los pólipos o producen la regresión de los mismos en pacientes afectos de PAF o síndrome de Gardner, pero la eficacia de ambos fármacos parece ser transitoria, pues tres meses después de suspender el tratamiento, se aprecia un aumento en el número y tamaño de los pólipos<sup>(18)</sup>. En nuestro paciente se decide realizar la colectomía profiláctica a los 12 años porque presenta un desarrollo pondoestatural aceptable, una aparición precoz de los pólipos, el hallazgo en la biopsia de displasia y abundantes mitosis, así como por el antecedente de un familiar joven con cáncer de colon. La técnica empleada en nuestro enfermo, la colectomía total con mucosectomía y reservorio ileal en «J» con anastomosis ileoanal, la recomiendan diversos autores<sup>(8,20,21)</sup>, como la más adecuada para prevenir el cáncer colorrectal, pues se extirpa la mucosa coloanal desde 1-2 mm distal a la línea pectínea.

Nuestro paciente, como puede apreciarse de la evolución postoperatoria, toleró bien la colectomía; para ello fue imprescindible la nutrición parenteral, la alimentación enteral con fórmulas elementales así como la administración de la loperamida y resincolestaramina. Actualmente, a los 15 años de edad, presenta un buen desarrollo pondoestatural, recibe una alimentación normal, defeca 2-3 veces al día y su continencia fecal es normal.

La mayor morbilidad y mortalidad, tras la colectomía, en estos pacientes se debe al cáncer de la ampolla de vater, a los tumores desmoides y al cáncer de tiroides, por lo que es importante el diagnóstico precoz de estas complicaciones con controles anuales de gastroduodenoscopia, ecografía abdominal y tiroidea<sup>(8,11,12)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Estivill X. Genética humana: Impacto diagnóstico y preventivo de la nueva genética en medicina. *Med Clin* 1992;**99**:265-272.
- Petersen GM, Bresinger JD, Johnson KA, Giardello FM. Genetic testing and counseling for hereditary forms of colorectal cancer. *Cancer* 1999;**86**:2540-2550.
- Iwama T, Mishima Y, Utsonomiya J. The impact of familial adenomatous polyposis on the tumorigenesis and mortality at the aseveral organs. *Ann Surg* 1993;**217**:101-108.
- Johson JG, Zimmerann B, Watne AL. Gardner's syndrome, colon cancer, and sarcoma. *J Surg Oncol* 1972;**4**:354-362.
- Cosme A, Castiella A. Poliposis gastrointestinal hereditarias. En: *Actualizaciones temáticas en gastroenterología*. Madus S.A. 1999;1-60.
- Rabelo R, Foulkes W, Gordon PH, Wong N, Yuan ZQ, MacNamara E, Chong G, Pinsky L, Lasko D. Role of molecular diagnostic testing in familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *Dis Colon Rectum* 2001;**44**:437-446.
- Gardner EJ, Richards RC. Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis. *Am J Hum Genet* 1952;**5**:139-147.
- Michelassi F, Hurst R. Restorative proctocolectomy with J-Pouch ileoanal anastomosis. *Arch Surg* 2000;**135**:347-353.
- Nandakumar G, Morgan JA, Silverberg D, Steinhagen RM: Familial polyposis coli: clinical manifestations, evaluation, management and treatment. *Mt Sinai J Med* 2004;**71**:384-391.
- Tulchinsky H, Keidar A, Goldman G, Klausner JM, Rabau M. Surgical treatment and long-term outcome of patients with familial adenomatous polyposis: 16 years experience at the Tel Aviv Sourasky Medica Center. *Isr Med Assoc J* 2005;**7**:82-85.
- Diaz-Llopis M, Monteagudo Montesinos E, Gutierrez San Roman C, Menezo Rozalen JL. Importancia del fondo de ojo en el diagnóstico precoz en la infancia de la poliposis Cólica familiar. *Cir Pediatr* 1988;**1**:39-42.
- Tulchinsky H, Keidar A, Strul H, Goldman G, Klausner JM, Rabau M. Extracolonic manifestations of familial adenomatous polyposis after proctocolectomy. *Arch Surg* 2005;**140**:159-163.
- Campos FG, Habr-Gama A, Kiss DR, Atui FC, Katayama F, Gama-Rodrigues J. Extracolonic manifestations of familial adenomatous polyposis: incidence and impact on the disease outcome. *Arq Gastroenterol* 2003;**40**:92-98.
- Meyer CH, Becker R, Schmidt JC, Kroll P. When is congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium (CHRPE) associated with the Gardner's syndrome? An overview with clinical examples. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002;**219**:644-648.
- Toure G. Contribution of maxillofacial signs in the diagnosis of Gardner syndrome. *Rev Stomatol Maxillofac* 2004;**105**:177-81.
- Casimiro C. Factores etiopatogénicos en el cáncer colorrectal. Aspectos genéticos y clínicos. *Nutr Hosp* 2002;**2**:63-71.
- Bertario L, Russo A, Sala P, Varesco L, Giarola M, Mondini P, Pierotti M, Spinelli P, Radice P. Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol* 2003;**21**:1698-707.12.
- Traboulsi EI. Ocular manifestations of familial adenomatous polyposis (gardner syndrome). *Ophthalmol Clin North Am* 2005;**18**:163-66.
- Jäma PA, Meyer JR. Chemoprevention of colorectal cancer. *New Engl Med* 2000;**342**:1960-1968.
- Alonso MA, Castiella A, Cosme A. Poliposis adenomatosa familiar de colon. Presentación de un caso de variante atenuada. *MEDI-FAN* 2002;**12**:597-600.
- Michelassi F, Hurts R. Restorative proctocolectomy with J-Pouch ileoanal anastomosis. *Arch Surg* 2000;**135**:347-353.
- Koen S, Hernández N, Ono A. Poliposis adenomatosa familiar. Presentación de un caso clínico. *Rev Med Uruguay* 2003;**19**:178-181.