

Poliposis adenomatosa familiar: a propósito de 2 casos

Familial adenomatous polyposis: report of 2 cases

Luis Vásquez Elera^{1a}, Patricia Guzman Rojas^{2b}, Manuel Sánchez Herrera^{2b}, Víctor Prado^{2b}, Carlos García Encinas^{1c}, Eduar Albán Bravo Paredes^{1c,2d}, Alejandro Bussalleu^{2d}

¹ Servicio de Gastroenterología, Hospital Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

^a Médico residente, ^b Médico egresado, ^c Gastroenterólogo, ^d Docente

Recibido: 8-8-2017

Aprobado: 4-1-2018

RESUMEN

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) se basa en una mutación autosómica dominante de pérdida de la función en el gen supresor tumoral APC. El síndrome de Gardner es un tipo de PAF y está caracterizado por múltiples pólipos adenomatosos colónicos además de anomalías extracolónicas como tumores desmoides, osteomas, lipomas, anomalías dentales, quistes dermoides y adenomas duodenales. Este reporte tiene como propósito presentar dos casos referentes a PAF. El primer caso, trata de un paciente con osteomas e historia de hematoquezia, con diagnóstico de síndrome de Gardner posterior a la colonoscopia. El segundo caso es un paciente con historia familiar de cáncer de colon, que al examen colonoscópico se le diagnostica PAF con adenocarcinoma tubular bien diferenciado. Se decide reportar los casos debido a que son los primeros reportes en el Perú sobre esta entidad.

Palabras clave: Poliposis adenomatosa del colon; Síndrome de Gardner; Neoplasias del colon (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Familial Adenomatous polyposis (FAP) it is based on an autosomal dominant mutation which results in loss of function of the APC tumor suppressor gene. On the other hand, Gardner syndrome is a type of FAP and is characterized for multiple colonic adenomatous polyps and extracolonic abnormalities as desmoid tumors, osteomas, lipomas, dental abnormalities, dermoid cysts and duodenal adenomas. This report aims to present two patients with FAP: The first one is a patient who presented with osteomas and hematochezia, being diagnosed with Gardner Syndrome after the colonoscopy. The second patient has a family history of colon cancer, who is diagnosed with FAP with tubular adenocarcinoma. We decide to report both cases due to the absence of previous reports in Peru.

Keywords: Adenomatous polyposis coli; Gardner syndrome; Colonic neoplasms (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La poliposis adenomatosa familiar polipósica (PAF) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante en donde el paciente desarrolla múltiples pólipos adenomatosos en el epitelio del intestino grueso debido a una mutación en el gen APC (adenomatous polyposis coli) en el cromosoma 5q21⁽¹⁾, es por ello que la mayoría de pacientes tiene un familiar con la enfermedad; pese a esto, hasta el 25-30% pueden ser mutaciones de novo⁽²⁾. Se recomienda la proctocolectomía profiláctica en los pacientes con PAF debido al alto riesgo existente para desarrollar cáncer de colon: 7% de los pacientes no tratados desarrollaran cáncer de colon hacia los 21 años, 87% para cuando tengan 45 años y 93% para los 50 años⁽³⁾.

Una de las presentaciones que puede tomar la PAF es el síndrome de Gardner, que se caracteriza

por adenomatosis familiar polipósica sumado a tumores extracolónicos⁽⁴⁾. Presentamos dos casos de PAF y se decide reportarlos debido a que no existen publicaciones previas referentes a esta enfermedad en nuestro medio.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente varón de 40 años, natural de Ancash, acude al consultorio de estomatología debido a que presenta una tumoración en el maxilar inferior desde los 13 años de edad que ha ido aumentando de tamaño (Figura 1). Deciden realizar una radiografía panorámica dental en la cual se observan hallazgos anormales (Figura 2), por lo que proceden a referir al paciente a consultorio de gastroenterología para estudios posteriores. Al examen físico no se



Figura 1. Asimetría facial, la fecha azul señala una tumoración basal mandibular de consistencia pétreo, no dolorosa a la palpación.



Figura 2. Radiografía panorámica: donde se aprecia odontomas, osteomas en zona mandibular y dientes supernumerarios.

observan anomalías salvo las ya descritas en rostro; sin embargo, el paciente refiere presencia de hematoquezia intermitente cada 2 a 3 meses durante el último año.

Debido al diagnóstico de osteoma mandibular y el antecedente de hematoquezia se decide realizar una colonoscopia, en donde se encuentran múltiples pólipos (Figura 3). En sigmoideas a 35 cm de margen anal se observa pólipo pediculado de aspecto vellosa de 2 cm, el cual se extrae con asa caliente previa inyección de adrenalina, finalmente, a 2 cm de margen anal se observan 2 pólipos sésiles de 10 mm con mucosa irregular tomándose las biopsias respectivas. Los resultados de histopatología muestran cambios compatibles con adenomas y displasias de bajo grado (Figuras 4, 5 y 6).

Por último, el paciente es diagnosticado con síndrome de Gardner, siendo referido a cirugía general para manejo profiláctico del caso. No obstante, el paciente rechaza el tratamiento quirúrgico a pesar de la explicación médica e insistencia familiar. Actualmente está en controles colonoscópicos regulares para extracción de pólipos.

Caso 2

Paciente varón de 50 años, natural y procedente de Lima, refiere presentar desde hace dos meses antes del ingreso astenia, baja de peso de aproximadamente 5 kg en un mes y dolor en epigastrio tipo urente. Como antecedente familiar de importancia tiene a un hermano con cáncer de colon y una hermana fallecida por cáncer de colon a los 35 y 38 años respectivamente. El examen físico es normal, con un abdomen blando, depresible, sin tumoraciones ni dolor a la palpación. No obstante, debido a los signos de alarma, la edad del paciente y los antecedentes familiares se decide realizar una colonoscopia. La colonoscopia revela múltiples pólipos durante todo el trayecto a predominio de colon derecho y transversa (Figura 7). Además, en colon transversa y recto se encuentran lesiones pediculadas de gran tamaño y una lesión de recto ulcerada con restos de coágulos, la cual en los resultados de histopatología se describe como adenocarcinoma tubular (Figura 8). Luego del diagnóstico establecido se decide referir al paciente al servicio de oncología y a cirugía general para el tratamiento respectivo.

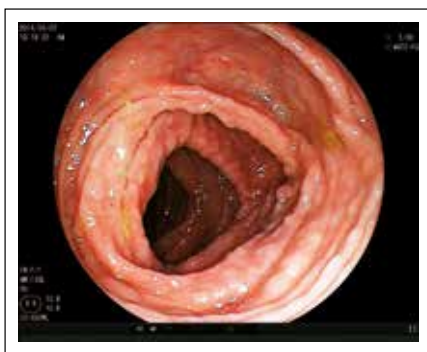


Figura 3. En todos los segmentos del colon se observan pólipos entre 2 a 5 mm, llegando a más de 100.

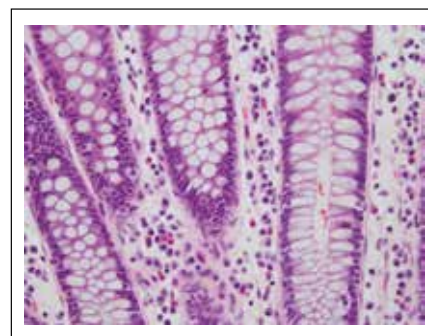


Figura 4. Adenoma tubular de bajo grado de pólipo pediculado grande de sigmoideas.

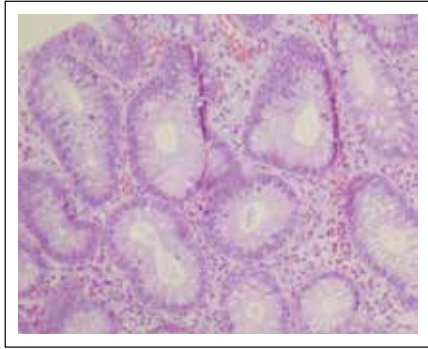


Figura 5. Adenoma tubular con displasia de alto grado.

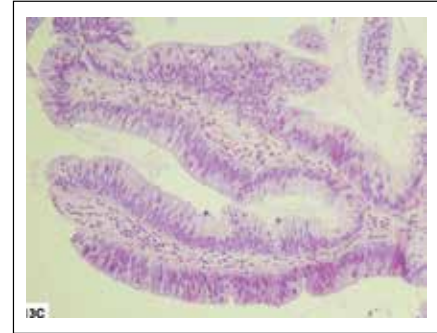


Figura 6. Displasia de bajo grado en el 95% del tejido y de alto grado en el restante 5%.

DISCUSIÓN

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es una condición autosómica dominante que se caracteriza por la presencia de más de cien pólipos adenomatosos en el tracto gastrointestinal secundario a mutaciones en el gen APC ⁽⁵⁾. La mayoría de pacientes con PAF tienen como antecedente una historia familiar de cáncer de colon o pólipos colorrectales. Sin embargo, entre el 25-30% de los casos se trata de manifestaciones “de novo”, sin evidencia clínica o genética de PAF en familiares. Se explican parcialmente estas manifestaciones como resultado de mosaïcismo de línea germinal ⁽⁶⁾. Se identificó en uno de nuestros pacientes (Caso 2) historia de cáncer de colon en dos de sus hermanos.

En la PAF es común encontrar algunas manifestaciones extraintestinales como tumores desmoides, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (CHRPE), quistes epidermoides, osteomas y cáncer de tiroides ⁽⁷⁾. Los tumores desmoides en pacientes con PAF suelen encontrarse relacionados al sexo femenino (9-18%). Estas clases de tumores, junto al cáncer duodenal, constituyen la causa más común de muerte en los pacientes después de ser sometidos a una proctocolectomía total profiláctica ⁽⁸⁾. En el caso de nuestro primer paciente encontramos osteomas en

la mandíbula, sin embargo, en nuestro segundo caso, no se encontraron manifestaciones extra intestinales.

Una variación de la PAF es el síndrome de Gardner. Éste patología fue reportada por primera vez en 1950 y consiste en la triada de pólipos colónicos, osteomas y tumores de tejido blando ⁽⁹⁾. Sin embargo, dicha presentación típica se presenta sólo en el 38% de los casos ⁽¹⁰⁾. Dentro de las manifestaciones orofaciales podemos encontrar osteomas en la mandíbula, odontomas y dientes supernumerarios e impactados; estas manifestaciones suelen preceder a la poliposis intestinal ⁽¹¹⁻¹³⁾. Los osteomas suelen ser clínicamente asintomáticos, pero pueden causar desfiguración o movimientos mandibulares restrictivos ^(11,14). Panjawi *et al.* concluyeron que los osteomas de cráneo y de ángulo mandibular en pacientes con síndrome de Gardner son rasgos óseos característicos que un dentista debería poder identificar y estar consciente de la posibilidad de transformación maligna ⁽¹⁵⁾. Tal y como sucedió con nuestro primer paciente quien fue referido acertadamente a nuestro servicio de Gastroenterología.

Otra de las posibles manifestaciones del síndrome de Gardner es el reportado por Patel *et al.*, quienes presentan el caso de un paciente con tumor desmoide en el pie y quistes en espalda, miembro inferior y cabeza además

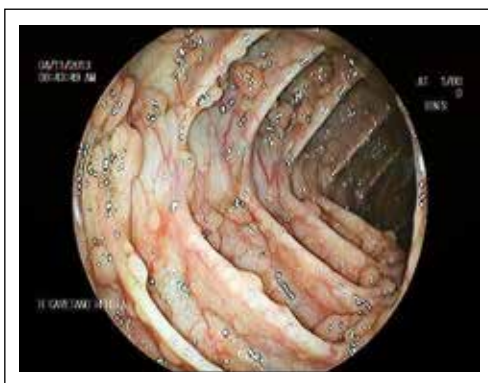


Figura 7. Colonoscopia con presencia de múltiples pólipos múltiples sésiles de 7 a 18 mm.

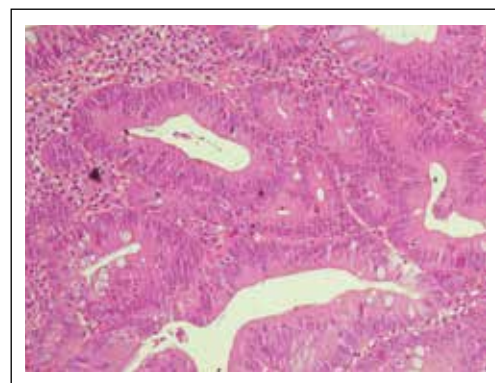


Figura 8. Adenocarcinoma tubular bien diferenciado ulcerado, con fragmento de adenoma tubular de alto grado.

de sintomatología gastrointestinal caracterizada por poliposis en colon, duodeno y estomago⁽¹⁶⁾. El desarrollo de poliposis en duodeno también es reportado por Assalita *et al.* quienes presentan a un hombre con PAF y colectomía previa debido a adenocarcinoma colónico, que posteriormente muestra síntomas gastrointestinales altos. Luego de lo cual se diagnóstica poliposis duodenal con presencia de adenocarcinoma⁽¹⁷⁾.

En el Perú, el cáncer de colon es el 5to cáncer más frecuente, con alrededor de 3 000 pacientes nuevos cada año⁽¹⁸⁾. Alrededor del 85% de casos de cáncer de colon son esporádicos, siendo 15% familiares. Del grupo de patologías familiares, la poliposis adenomatosa familiar es causa de menos del 1% de cáncer de colon⁽⁶⁾. En el Perú no existen datos acerca de la incidencia de poliposis adenomatosa familiar por tratarse de una enfermedad poco común. El estudio más grande referido a esta entidad la realizó el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) en el año 2014. Se trata de un estudio descriptivo observacional, que reclutó pacientes con antecedentes personales o familiares de cáncer de colon y/o poliposis colónica durante el periodo 2009-2013. Solo 86 pacientes cumplieron los requerimientos del estudio. 19 (22,1%) de estos pacientes cumplieron con los requisitos clínicos genéticos de poliposis adenomatosa familiar, con presencia de más de 100 pólipos colónicos⁽¹⁹⁾.

El cáncer de colon en los pacientes con PAF se presenta aproximadamente 10 años después de la aparición de los pólipos⁽²⁰⁾. No obstante, se ha evidenciado que la cirugía profiláctica con colectomía total o proctocolectomía con creación de reservorio intestinal previene el desarrollo de cáncer^(21,22). Nuestro primer paciente era un candidato para dicho procedimiento por ello fue referido a cirugía general, lamentablemente el paciente rechazó dicho tratamiento. En los pacientes con diagnóstico de PAF se sugiere el estudio molecular del gen APC, para poder identificar si es portador de una mutación genética germinal y, por consiguiente, el riesgo en sus familiares, debido a su herencia dominante⁽¹⁹⁾.

Presentamos estos dos reportes de casos de PAF debido a ser una etiología poco frecuente en nuestro medio y para recalcar el crucial reconocimiento temprano y referencia al servicio de Gastroenterología de pacientes con presencia de manifestaciones extraintestinales (osteomas por ejemplo) de PAF. Es importante mencionar el manejo multidisciplinario en esta entidad ya que involucra la intervención de otras especialidades para una identificación precoz y realizar un tratamiento oportuno. Además, es de utilidad recalcar la evolución tórpida hacia cáncer de colon de los pacientes que no son sometidos a cirugías profilácticas.

Conflictos de intereses: No existen conflictos de interés

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lamlum H, Ilyas M, Rowan A, Clark S, Johnson V, Bell J, *et al.* The type of somatic mutation at APC in familial adenomatous polyposis is determined by the site of the germline mutation: A new facet to Knudson's "two-hit" hypothesis. *Nat Med.* 1999;5(9):1071-5.
- Wennstrom J, Pierce ER, McKusick VA. Hereditary benign and malignant lesions of the large bowel. *Cancer.* 1974;34(3 suppl):850-7.2.
- Bussey HJR. *Familial Polyposis Coli.* Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1975.
- Groen EJ, Roos A, Muntinghe FL, Enting RH, de Vries J, Kleibeuker JH, *et al.* Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(9):2439-50.
- Turner JR. The gastrointestinal tract. In: Kumar V, Abbas A, Aster J, eds. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease.* 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015. p. 782-783, 809-810.
- Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:22. doi:10.1186/1750-1172-4-22.
- Anaya DA, Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA. Extracolonic manifestations of hereditary colorectal cancer syndromes. *Clin Colon Rectal Surg.* 2008;21(4):263-72.
- Arvanitis MI, Jagelman DG, Fazio VW, Lavery IC, McGannon E. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon rectum.* 1990;33(8):639-42.
- Seehra J, Patel S, Bryant C. Gardner's Syndrome revisited: a clinical case and overview of the literature. *J Orthod.* 2016;43(1):59-64.
- Järvinen HJ, Peltokallio P, Landtman M, Wolf J. Gardner's stigmata in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg.* 1982;69(12):718-21.
- Wijn MA, Keller JJ, Giardiello FM, Brand HS. Oral and maxillofacial manifestations of familial adenomatous polyposis. *Oral Diseases.* 2007;13(4):360-5.
- Katou F, Motegi K, Baba S. Mandibular lesions in patients with adenomatous polyposis coli. *J Craniomaxillofac Surg.* 1989;17(8):354-8.
- Wesley R, Cullen C, Bloom W. Gardner's syndrome with bilateral osteomas of coronoid process resulting in limited opening. *Pediatr Dent.* 1987;9(1):53-57.
- Lew D, Hewitt A, Hicks RJ, Cavalcanti MGP. Osteomas of the condyle associated with Gardner's syndrome causing limited mandibular movement. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999;57(8):1004-9.
- Panjwani S, Bagewadi A, Keluskar V, Arora S. Gardner's Syndrome. *J Clin Imaging Sci.* 2011;1:65. doi: 10.4103/2156-7514.92187.
- Patel H, Schwartz B, Rahman M, Grossman E. A patient with Gardner's syndrome and familial adenomatous polyposis presenting with extra-abdominal desmoid tumors and diffuse intestinal polyposis. *ACG Case Rep J.* 2015;2(3):133-4.
- Assalita S, Latifi M, Hanouneh I. A preponderance of polyps: sequelae of familial adenomatous polyposis. *ACG Case Rep J.* 2015;3(1):11-2.
- IARC - International Agency for Research on Cancer [Internet]. Lyon: IARC; c2016 [citado el 15 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.iarc.fr/>
- Castro-Mujica MC, Sulcahuamán-Allende Y, Barrera-Bolaños F, Taxa-Rojas L. Síndromes hereditarios de predisposición al cáncer colorrectal identificados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima, Perú. *Rev Gastroenterol Peru.* 2014;34(2):107-14.
- Petersen GM, Slack J, Nakamura Y. Screening guidelines and premalignant diagnosis of familial adenomatous polyposis using linkage. *Gastroenterology.* 1991;100(6):1658-64.
- Drews M, Banasiewicz T, Krokowicz P, Plawski A, Paszkowski. Familial polyposis coli syndromes. *Współczesność.* 2006;10(8):395-400.
- Cruz-Correa M, Giardiello FM. Diagnosis and management of hereditary colon cancer. *Gastroenterol Clin N Am.* 2002;31(2):537-49.

Correspondencia:

Patricia Guzmán Rojas

Calle Buenos Aires 251. Sta Patricia La Molina. Lima, Perú.

E-mail: patricia.guzman@upch.pe