

GUÍA DE MANEJO DE POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

*Grupo de Trabajo en Cáncer Hereditario de la Sociedad Española de Oncología
Médica (S.E.O.M.)*

POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

INTRODUCCIÓN

La poliposis adenomatosa familiar es, con una incidencia de 1:8.000 recién nacidos, el segundo síndrome más frecuente de predisposición genética a cáncer colorrectal tras el cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis (HNPCC), siendo responsable de entre el 1 y 2% de todos los casos de cáncer colorrectal.

En un contexto actual, el término Poliposis Adenomatosa familiar incluye la poliposis adenomatosa familiar clásica (FAP), la poliposis adenomatosa atenuada (AAPC) el síndrome de Gardner y el Síndrome de Turcot, que serían los fenotipos producidos por las mutaciones en células germinales del gen *APC*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La poliposis adenomatosa familiar está caracterizada por la aparición de un número rápidamente creciente de **pólipos adenomatosos en el intestino grueso** y en menor medida a lo largo de otras regiones del tracto gastrointestinal.

Tabla 1. Manifestaciones extracolónicas de FAP

1.- Neoplasias gastrointestinales: <ul style="list-style-type: none">- Hamartomas gástricos- Adenomas gástricos- Adenomas duodenales- Carcinoma duodenal y periampular
2.- Otros cánceres <ul style="list-style-type: none">- Hepatoblastoma- Tiroides- Páncreas- Meduloblastoma
3.- Lesiones de sobrecrecimiento extraintestinal: <ul style="list-style-type: none">- Osteomas- Hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (CHRPE)- Tumores desmoides.- Quistes dérmicos- Adenoma adrenocortical

Definición: La poliposis adenomatosa familiar está clínicamente diagnosticada cuando:

- existe un número mayor de 100 pólipos adenomatosos colorrectales o
- existen un número menor pero un familiar de 1º grado que ha sido diagnosticado de FAP.

Curso clínico: Los pólipos comienzan a aparecer a una edad media de 16 años, son clínicamente sintomáticos a los 29 años y degeneran en cáncer de colon inevitablemente al comienzo de la cuarta década de la vida.

Entre las **otras manifestaciones de presentación variable** (tabla 1) resultan de especial interés clínico:

Los *adenomas duodenales*, presentes en el 50% de pacientes. Contienen un potencial maligno del 4-12%, especialmente los de la región periampular y suponen la segunda causa de muerte en pacientes con FAP colectomizados

tras los tumores desmoides.

Los *tumores desmoides* abdominales que son tumores benignos que no metastatizan pero que resultan localmente invasivos y cuyo crecimiento se ve estimulado por la cirugía abdominal, el embarazo y los anticonceptivos orales. Tienen un alto grado de recurrencia tras la cirugía por lo que se han ensayado otros tratamientos como AINEs, antiestrógenos, citotóxicos y radioterapia con éxito desigual.

La *hipertrofia del epitelio pigmentario de la retina*, que es una lesión que, al ser congénita, puede detectarse previa a la aparición de los pólipos en el 33% de las familias con FAP. Varios autores refieren sensibilidad de estas lesiones cercanas al 100% en las familias portadoras (Tabla 2 y figura 1).

Tabla 2

Lesion	Características	Requeridas (100% especificidad)
Tipo A	Hiperpigmentada > 2 mm. halo	1
Tipo B	Hipopigmentada > 2 mm.	+ Tipo C
Tipo C	Hiperpigmentada < 2 mm.	>5 3+ Tipo B
Tipo D	Hipopigmentada < 2mm.	+ Tipo C

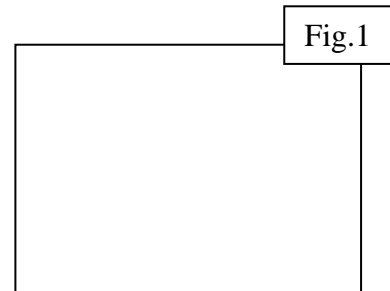


Tabla 2. Tipo de lesiones en FAP y requerimientos para diagnóstico 100% específico.

Fig.1. Lesión tipo A en un paciente con FAP

VARIANTES CLÍNICAS (*Heterogeneidad alélica de mutaciones en APC*)

Poliposis familiar del colon atenuada (AAPC): Presencia de un número menor de pólipos (alrededor de 30), de localización más proximal que malignizan a partir de los 50-55 años. Las manifestaciones extraintestinales son raras.

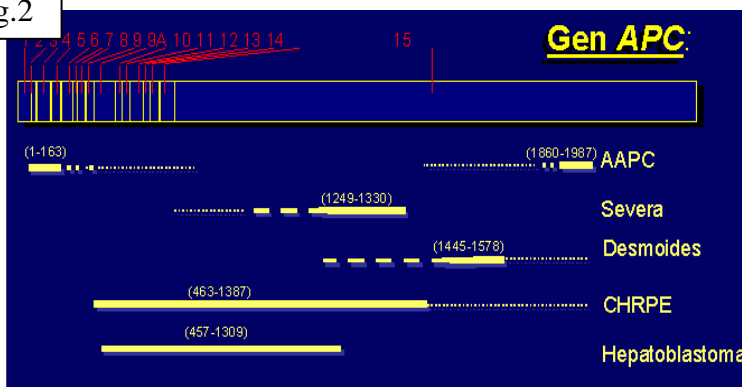
Síndrome de Gardner: Es la asociación de pólipos adenomatosos con osteomas y tumores de tejidos blandos

Síndrome de Turcot: Es la asociación de poliposis con tumores del sistema nervioso central. Dos terceras partes de los casos están causadas por mutaciones en APC mientras que el tercio restante resulta de mutaciones en los genes reparadores de los errores de la replicación relacionados con el HNPCC.

Adenoma/Cáncer de colon: Los portadores de dos variantes del gen APC, la I1307K y la E1317Q, presentan de 2 a 20 veces más riesgo de padecer cáncer de colon que la población general, si bien la primera de ellas es exclusiva de población de origen Judío

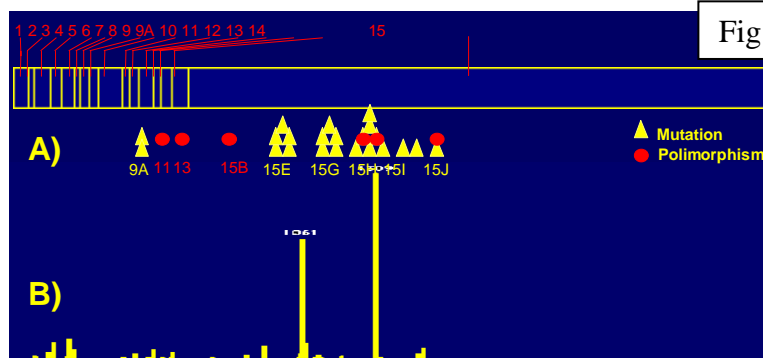
FACTORES GENÉTICOS

Fig.2



La poliposis adenomatosa familiar está causada por mutaciones en las células germinales del gen APC, que resultan en un patrón de herencia autosómico dominante con una penetrancia del 100%, aunque hasta un 25% de los casos no presentan antecedentes familiares como resultado de una

mutación de novo. Existe una marcada variación en la expresión del fenotipo en relación con la posición de la mutación dentro de la secuencia del gen APC. (Figura 2).



Un 33% de las mutaciones germinales en las familias FAP ocurren en los codones 1061 ó 1039. Sin embargo, el resto están muy distribuidas a lo largo de toda la longitud del gen, tanto en familias españolas (Figura 3A) como en series mundiales (Figura 3B).

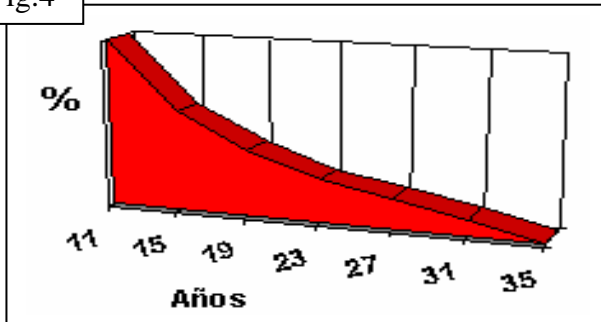
El 95% de las mutaciones germinales en APC son mutaciones sin sentido o cambios en el marco de lectura que condiciona la aparición de una proteína truncada con una función anormal y puede ser detectada por técnicas que utilizan la transcripción traducción in vitro como la PTT.

De acuerdo a la hipótesis del doble impacto (Knudson), los tumores colorrectales de pacientes FAP adquieren una segunda mutación somática o una pérdida de heterocigosidad (LOH) en ese locus. Si la mutación germinal está entre los codones 1194 y el 1392, este segundo impacto se produce por pérdida alélica mientras que si está fuera de esta región, es más probable que se produzca debida a una mutación truncante.

DIAGNÓSTICO

Sigmoidoscopia flexible: El uso del sigmoidoscopio flexible (60-70 cm) es el método de elección para screening de familiares en la FAP clásica, pues el 100% de los pacientes con poliposis colónica tienen lesiones en este tramo. Dado el curso descrito para la enfermedad, la posibilidad de padecer poliposis de un individuo en riesgo decrece con el paso del tiempo, pasando a ser <5% si la sigmoidoscopia es normal a los 35 años. (Fig. 4). Una vez detectada la presencia de los primeros pólipos se hace mandatorio realizar una colonoscopia completa.

Fig.4



con poliposis colónica tienen lesiones en este tramo. Dado el curso descrito para la enfermedad, la posibilidad de padecer poliposis de un individuo en riesgo decrece con el paso del tiempo, pasando a ser <5% si la sigmoidoscopia es normal a los 35 años. (Fig. 4). Una vez detectada la presencia de los primeros pólipos se hace mandatorio realizar una colonoscopia completa.

Estudio genético: Tres tipos de estudios de DNA son clínicamente válidos:

1.- *Protein truncation testing (PTT):* Es el método de elección para localizar la mutación en el individuo índice solo o en combinación con otras técnicas de rastreo de mutaciones. Detecta el 80% de las mutaciones germinales en FAP de modo rápido pero no está ampliamente disponible en nuestro país.

2.- *Screening de mutaciones (SSCP, HA etc):* Son técnicas complejas por el gran tamaño del gen APC lo cual dilata el tiempo de resultado para mutaciones poco frecuentes. Además siempre debe ir acompañada de secuenciación posterior para confirmar la patogeneidad de los patrones aberrantes. Su sensibilidad está entre 50-66% y se encuentran disponibles en algunos laboratorios españoles.

3.- *Análisis de ligamiento:* Permite determinar el status de portador, pero no identifica la mutación, de los individuos en riesgo pertenecientes a grandes familias con más de dos miembros clínicamente afectados con un 98% de confianza.

Otros métodos de diagnóstico: Siempre debe rastrearse la existencia de manifestaciones extracolónicas de FAP en individuos diagnosticados, sin pasar por alto

la posibilidad de emplear otras técnicas que permiten el diagnóstico presintomático en algunos individuos en riesgo como la oftalmoscopia indirecta.

TRATAMIENTO

A. Cirugía

Existen dos técnicas para tratar a los pacientes diagnosticados clínica o molecularmente de FAP:

Proctocolectomía total y anastomosis ileoanal con reservorio. (IPAA): es la técnica profiláctica de elección aunque la morbilidad y los resultados funcionales dependen en gran medida de la experiencia del equipo quirúrgico.

Colectomía y anastomosis ileorectal (IRA) es también posible en tumores colónicos como segunda opción ya que a pesar de ir seguida de rectoscopia anual la posibilidad de morir de cáncer rectal con esta técnica es del 15.5% a los 65 años.

B. Antiinflamatorios no esteroideos.

Los AINES, especialmente sulindac y celecoxib, causan regresión y facilitan la excisión endoscópica de los adenomas en FAP, especialmente en el recto de personas que han sufrido una colectomía subtotal. Su uso prequirúrgico ha sido objeto de numerosos estudios pero sigue siendo experimental

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS DE MANEJO

A. Pacientes con FAP establecida:

A.1. Evaluación al diagnóstico:

- Colonoscopia completa
- Gastroscofia y tránsito G-I
- Ecografía abdominal
- Oftalmoscopia indirecta
- Ortopantomografía
- Diagnóstico genético

Es imprescindible una exposición pre-quirúrgica con los potenciales riesgos de malignización derivados de posponer la cirugía así como las ventajas e inconvenientes de cada técnica quirúrgica.

A.2. Seguimiento: incluyen las siguientes pruebas a realizar con periodicidad anual:

- Colonoscopia/rectoscopia en pacientes no operados o con recto remanente.
- Gastroscofia con polipectomía cuando proceda y tránsito G-I
- Ecografía abdominal

B. Individuos en riesgo (portadores asintomáticos de mutaciones APC conocidas o familiares de 1º grado de afectos sin estudio genético)

- Desde los 6 meses a los 6 años:
Alfafetoproteína y ecografía abdominal anual (para prevenir la aparición del hepatoblastoma)
- A los 10 años:
Rectosigmoidoscopia
Oftalmoscopia indirecta
Ortopantomografía
- De los 10-35 años
Rectosigmoidoscopia anual
- De los 35 a los 50 años.
Rectosigmoidoscopia bi-trianual.

En poliposis atenuada (AAPC) el regimen de vigilancia endoscópica incluye colonoscopia completa cada 2-3 años desde los 18 a los 60 años.

Los tests genéticos presintomáticos de portadores deben posponerse, salvo excepciones, hasta la edad de aparición de los primeros pólipos, es decir los 10 años.

BIBLIOGRAFÍA

“Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene”. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H, Joslyn G, Stevens J, Spirio L, Robertson M, et al Cell, 1991; 66:589-600

“Restriction of ocular fundus lesions to a specific subgroup of APC mutations in adenomatous polyposis coli patients”. Olschwang S, Turet A, Laurent-Puig P, Muleris M, Parc R, Thomas G. Cell, 1993; 75:959-68

“Genetic heterogeneity of congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium (CHRPE) in families with familial adenomatous polyposis” Hodgson SV, Bishop DT, Jay B. J Med Genet 1994;31:55-58

“Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate” Bisgaard ML, Fenger K, Bulow S, Niebuhr E, Mohr J Hum Mutat 1994; 3:121-5

“The molecular basis of Turcot's syndrome” Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, Krush AJ, Berk T, Cohen Z, Tetu B, et al. N Engl J Med, 1995; 332:839-47

“The protocol for a European double-blind trial of aspirin and resistant starch in familial adenomatous polyposis: the CAPP study” Burn J, Chapman P & CAPP study collaborative group Eur. J. Cancer 1995; 31A (7-8): 1385-86

“Germline mutations in the 3' part of APC exon 15 do not result in truncated proteins and are associated with attenuated adenomatous polyposis coli” van der Luijt RB, Meera Khan P, Vasen HF, Breukel C, Tops CM, Scott RJ, Fodde R Hum Genet, 1996; 98:727-34

“Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis” Vasen HF, van der Luijt RB, Slors JF, Buskens E, de Ruiter P, Baeten CG, Schouten WR, Oostvogel HJ, Kuipers JH, Tops CM, Meera Khan P. Lancet,1996; 348:433-5

“Novel germline mutations in the APC gene and their phenotypic spectrum in familial adenomatous polyposis kindred” Walon C, Kartheuser A, Michils G, Smaers M, Lannoy N, Ngounou P, Mertens G, Verellen-Dumoulin C Hum Genet, 1997; 100:601-5

“The use and interpretation of commercial APC gene testing for familial adenomatous polyposis” Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM et al. N Engl J Med 1997;336:823-827

“Molecular analysis of APC gene in 46 patients with familial adenomatous polyposis”. San Román C, Alonso A., Cotarelo C, Valcorba P, García Sagredo JM. Ferro MT, Cabello P. Eur J Hum Genet, 1998; 6(1): 63

“Decision analysis in the surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis”. Vase HF, van Duijvendijk P, Buskens C, Bjork J, Jarvinen HJ, Bullow S Gut 2001; 49(2):231-5

“Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in FAP? Experience from 680 families” Friedl W, Caspari, Sengteller M, Urhlaas S and col Gut 2001; 48:515-21

“Mutations in the APC tumour suppressor gene cause chromosomal instability” Fodde R, Kuipers J, Rosenberg C, Smits R, Kielman M, Gaspar C, van Es JH, Breukel C, Wiegant J, Giles RH, Clevers H. Nat Cell Biol, 2001; 3:433-8

“The ABC of APC” Fearnhead NS, Britton MP, Bobmer WF. Hum Mol Genet, 2001; 10:721-733

DIRECCIONES DE UTILIDAD SOBRE FAP EN LA RED

<http://perso.curie.fr/Thierry.Soussi/APC.html>

<http://www.nfdht.nl/>

<http://www.geneclinics.org>