

DOCUMENTO DE  
CONSENSO EN POLIPOSIS  
ADENOMATOSA FAMILIAR

## 1.- ¿QUÉ ES LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR?

La Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) es una enfermedad hereditaria infrecuente que se caracteriza por el desarrollo de numerosos pólipos adenomatosos gastrointestinales y el desarrollo de cáncer colorrectal en prácticamente el 100% de los pacientes que no reciben un tratamiento adecuado. De forma característica, la PAF se caracteriza por la formación de múltiples (más de 100) pólipos adenomatosos en el colon y recto, que suelen aparecer en la segunda década de la vida, aunque es posible su aparición de forma más temprana.

La PAF presenta un patrón de herencia autosómica dominante afectando a ambos sexos por igual. La penetrancia de la enfermedad es superior al 95%.

Estudios de ligamiento genético permitieron identificar el gen responsable de la PAF, gen APC (*Adenomatous Poliposis Coli gene*) en el cromosoma 5q21.

## 2.- ¿EXISTE UNA ÚNICA FORMA DE POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR?

No. La forma descrita hasta ahora, presencia de más de 100 pólipos, distribución de los mismos por todo el colon y aparición en edades tempranas se conoce como forma clásica de la Poliposis. Sin embargo, se han descrito diferentes variantes fenotípicas de la PAF.

La Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada se caracteriza por la presencia de un número menor de pólipos (<100), aparición más tardía (tercera o cuarta década), y una localización más proximal (predominio en colon derecho).

El Síndrome de Gardner no es más que la PAF que se acompaña de manifestaciones extracolónicas como los osteomas, tumores desmoides, quistes epidermoides, anomalías dentales, y tumores desmoides.

Cuando la PAF se acompaña de tumores del sistema nervioso central se conoce como Síndrome de Turcot. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el Síndrome de Turcot no es exclusivo de pacientes con mutaciones en el gen APC. Se han descrito pacientes con tumores del sistema nervioso central y cáncer colorrectal secundario a mutaciones en los genes reparadores, característicamente alterados en el Cáncer Colorrectal Hereditario No Poliposis.

Recientemente se han identificado mutaciones en el gen MYH en un subgrupo de Poliposis Adenomatosa Familiar que aparentemente presentan un patrón de herencia autosómica recesiva y un número menor de pólipos (15-100 pólipos).

### 3.- ¿EXISTE AFECTACIÓN EXTRACOLÓNICA EN LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR?

La respuesta es sí, y es importante reconocerla debido a que puede aparecer antes que la manifestación colónica especialmente en las formas atenuadas de poliposis. Su frecuencia de aparición es heterogénea y variable, incluso dentro de una misma familia. En el tracto digestivo superior las principales manifestaciones son los pólipos de las glándulas fúndicas del estómago, y los adenomas del intestino delgado y de la ampolla de Vater. Los pólipos gástricos pueden aparecer en un 50% de los individuos con PAF, y su carácter es benigno. En el intestino delgado, los adenomas se localizan sobretodo en la segunda y tercera porción duodenal (50-90% individuos). Hay que prestar especial atención a los adenomas periampulares (>50% individuos), tanto por su riesgo de desencadenar una pancreatitis como de malignizar. Otras manifestaciones son los osteomas (especialmente en mandíbula y cráneo), los dientes supernumerarios, los quistes epidérmicos y fibromas, la hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (generalmente múltiple o bilateral), las masas adrenales (adenomas adrenocorticales), y los tumores desmoides. Estos son la primera causa de morbimortalidad en los pacientes que se han sometido a colectomía profiláctica. Se localizan con frecuencia en el abdomen o en la pared abdominal y suelen ser recidivantes. Otras manifestaciones malignas son el carcinoma papilar de tiroides (riesgo ~ 2%), el hepatoblastoma en la infancia (~ 1.6%), el meduloblastoma (<1%), el carcinoma duodenal o periampular ( ~ 4-12%), adenocarcinoma gástrico (~0.5%), y adenocarcinoma pancreático (~2%).

### 4.- ¿ES POSIBLE REALIZAR UN DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR?

La respuesta es muy sencilla, Sí.  
Es posible estudiar las alteraciones en el gen APC. Hoy en día debe ofrecerse consejo genético y diagnóstico genético a todas las personas con riesgo aumentado de PAF debido a la historia familiar o tras identificar múltiples (>100) pólipos en un individuo, independientemente de su historia familiar. Existen diferentes técnicas para estudiar el gen APC:

Test de la proteína truncada, PTT (protein truncation test) a partir de ARN extraído de sangre periférica.

El 95% de las mutaciones germinales en APC son mutaciones sin sentido o cambios en el marco de lectura que dan lugar a una proteína truncada con función anormal que puede ser detectada por técnicas que utilizan la traducción in vitro como la PTT. Detecta hasta el 80% de las mutaciones germinales en la FAP de una forma rápida.

Secuenciación completa. Screening de mutaciones a partir de ADN extraído de sangre periférica.

Es una técnica más laboriosa y con mayor probabilidad de identificar variantes de significado incierto, que pueden corresponder a polimorfismos o mutaciones patogénicas. Sin embargo, su sensibilidad para detectar mutaciones en la PAF clásica es superior a la PTT (~95%)

## 5.- TRATAMIENTO DE LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

El tratamiento del paciente con PAF ha de ir encaminado a evitar las causas de morbiortalidad más frecuentes en esta enfermedad: cáncer colorectal, cáncer duodenal y tumores desmoides.

La afectación colónica de la PAF debe tratarse mediante colectomía profiláctica. El momento de su realización y el tipo de cirugía son controvertidos. En general se acepta que la colectomía puede realizarse con seguridad una vez transcurrida la pubertad y sólo debe de hacerse antes en los casos en que el tamaño y la histología de los pólipos lo aconsejen.

Existen tres técnicas quirúrgicas para tratar estos enfermos: 1) La proctocolectomía con ileostomía definitiva; 2) la colectomía subtotal con anastomosis ileorectal; y 3) la proctocolectomía con reservorio ileo-anal.

El tratamiento de los pólipos gastroduodenales varía según su localización. Los fúndicos, una vez confirmado su carácter hiperplásico no necesitan tratamiento. En los casos de Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada (PAFA), la vigilancia del crecimiento y cambios displásicos debe de ser más cuidadosa dada su capacidad de degeneración. En el duodeno, las características de los y las anatómicas de la viscera en que asientan, dificultan cualquier terapia, ya que puede dar lugar a complicaciones como perforación, hemorragia, colangitis, pancreatitis... Para los pólipos aislados la polipectomía endoscópica es la mejor opción. Cuando la afectación duodenal es grave (pólipos múltiples, grandes, vellosos o con displasia severa -estadio IV de la clasificación de Spigelman- el tratamiento recomendado es la duodenopancreatectomía céfalica con preservación de píloro y anastomosis pancreatogástrica.

El tratamiento de los pólipos ampulares es difícil ya que la polipectomía está dificultada por la existencia del orificio de la papila que hay que evitar dañar para prevenir complicaciones graves.

El seguimiento clínico de los pacientes con PAF es vital. La colectomía salva vidas, pero aún así, el seguimiento de la mucosa rectal restante y de las manifestaciones extracolónicas es necesario.

## 6.- ¿QUÉ SEGUIMIENTO DEBEN LLEVAR A CABO LOS INDIVIDUOS EN SITUACIÓN DE RIESGO DE POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR?

Individuos en situación de riesgo en los que no ha sido posible conocer si son portadores o no de mutación en el gen APC

- Sigmoidoscopia flexible. Se iniciará entre los 10-12 años y se repetirá anualmente hasta los 25 años. Si las sigmoidoscopias son negativas podrán espaciarse pasando a ser bienales hasta los 35 años, y posteriormente, cada tres años hasta los 50 años. Si en algún momento se detecta algún pólipo se realizará una colonoscopia total y el seguimiento y tratamiento pasará a ser el de un afecto.
- Evaluación clínica anual que incluye palpación tiroidea.
- Estudio de fondo de ojo basal.
- En niños, puede considerarse la determinación sérica de  $\alpha$ -fetoproteína anual y una palpación y ecografía abdominal cada 6 – 12 meses hasta los 6 años para descartar el hepatoblastoma.

Individuos asintomáticos con un resultado del test genético positivo, es decir, portador de una alteración patogénica en el gen APC

- Sigmoidoscopia flexible anual comenzando a los 10-12 años. En el momento que se identifiquen pólipos adenomatosos se realizarán colonoscopias cada 6 – 12 meses hasta el momento de la cirugía.
- Endoscopia digestiva alta basal para valoración gástrica, duodenal y ampular repitiéndola cada 2-3 años. Si se identifican pólipos en duodeno o ampolla hay que researlos y realizarlas entonces anualmente.
- Estudio de fondo de ojo basal.
- Evaluación clínica anual que incluye palpación tiroidea.

Pacientes afectos de PAF sometidos ya a colectomía con anastomosis ileo-rectal o reservorio.

- Rectoscopia cada 6 meses.
- Endoscopia digestiva alta para valoración gástrica, duodenal y ampular repitiéndola cada 2-3 años.
- Evaluación clínica anual que incluye palpación tiroidea. rectal restante y de las manifestaciones extracolónicas es necesario.

## 7.- ¿CÓMO DEBEMOS MANEJAR LAS MANIFESTACIONES EXTRACOLÓNICAS?

El seguimiento de las manifestaciones extracolónicas es especialmente importante tras la realización de la colectomía profiláctica. Las principales recomendaciones de seguimiento son:

- Gastroduodenoscopia y endoscopia de la ampolla de Vater a partir de los 20-25 años o en el momento del diagnóstico de los pólipos colónicos. El intervalo entre las exploraciones puede variar entre los 6 meses y los 3 años, dependiendo del número, tamaño y características histológicas de los pólipos encontrados. Se recomienda extirpar biopsias a ciegas de la ampolla de Vater para descartar cambios adenomatosos. Si no se encuentran pólipos, o su número es escaso y de pequeño tamaño (<20, <5mm) y la ampolla es normal, puede repetirse a los 3 años. Si su número es superior, de mayor tamaño, presentan displasia, o hay cambios adenomatosos en la ampolla su frecuencia debería ser cada 6-12 meses. Hay que valorar la extirpación endoscópica o quirúrgica de los adenomas ampulares.
- Si se ha realizado una colectomía subtotal, rectoscopia cada 6-12 meses, según los hallazgos de las exploraciones. En algunos casos especiales puede intentarse el tratamiento con Sulindac o Celecoxib para reducir el número de pólipos, aunque el tratamiento no sustituye el cribado.
- Si se ha realizado una colectomía total con reservorio ileoanal, ileoscopia cada 1-3 años, en función de si hay transformación adenomatosa.
- Exploración física anual con palpación cervical y ecografía tiroidea para el cribado de cáncer de tiroides.
- Se puede realizar cribado del hepatoblastoma mediante palpación hepática, ecografía abdominal y niveles de alfa-fetoproteína en los niños (0-5 años).
- Ante la sospecha de tumores desmoides, se aconseja su estudio mediante TAC para valoración terapéutica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2002;51(supl V):21-27.
- Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA Technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001; 121:198-213.
- Grady WM. Genetic testing for high-risk colon cancer patients: *Gastroenterology* 2003; 124:1574-1594.
- Heiskanen I, Kellokumpu I, Järvinen H. Management of Duodenal Adenomas in 98 Patients with Familial Adenomatous Polyposis. *Endoscopy* 1999; 31: 412-416
- John E. King, Roger R. Dozois, Noralane M. Lindor, David A. Ahlquist. Care of patients and their families with Familial Adenomatous Polyposis. *Mayo Clinic Proceedings*, 2000, 75:57-67.
- Lindor NM, Greene MH, and The Mayo Familial Cancer Program. The concise Handbook of Family Cancer Syndromes. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1039-1071.
- Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2003 ; 348 :919-32
- Nikiiti AM, Obukhov VK, Chubarov Y et al. Results of a thirty-year study of familial adenomatous polyposis coli. *Dis. Colon Rectum* 1997; 40: 679-684
- Peter van Duijvendijk, J. Frederik M. Slors, cARLOw Taat, et al. Functional outcome after colectomy and iliorectal anastomosis compared with proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis in familial adenomatous polyposis. *Annals of Surgery* 1999 Vol230, No 5, 648-654.
- Sieber OM, Lipton I, Crabtree M, Heinimann K, Fidalgo P, Phillips RKS et al. Multiple Colorectal Adenomas, Classic Adenomatous Polyposis, and Germ-Line Mutations in MYH. *N Engl J Med* 2003;348:791-9
- Wallis YL, Morton DG, Carole MM, Macdonald F. Molecular analysis of the APC gene in 205 families: extended genotype-phenotype correlations in FAP and evidence for the role of APC amino acid changes in colorectal cancer predisposition. *J Med Genet* 1999;36: 14-20
- Bulow S, Bjork J, Christensen JJ, Fausa O, Jarvinen H, Moesgaard F, Vasen HFA. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2004; 53:381-386
- Saurin JC, Gutknecht Ch, Napoleon B, Chavaillon A, Ecochard R, Scoazec JY, Ponchon Th, Chayvialle JA. Surveillance of Duodenal Adenomas in Familial Adenomatous Polyposis Reveals High Cumulative Risk of Advanced Disease *J Clin Oncol* 2004; 22:493-498

# Cáncer

# Hereditario



*Sociedad Española  
de Oncología Médica*

[www.congresos@seom.org](http://www.congresos@seom.org)