

Poliposis Adenomatosa familiar con transformación maligna en niños: presentación de casos

Autores:

Dr. Ricardo A Chanis A ¹
Dr. Ricardo McCalla. ¹
Dra. Analissa Sánchez ¹
Dra. Katia Rueda ²
Dra. María Sabina Ah Chu ³
Dr. José Ezequiel Dutari. ⁴
Dra. Ecaterina Julio. ⁵

Recibido para publicación: 14 de mayo del 2014

Aceptado para publicación: 20 de mayo del 2014

Resumen

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) y su variante, el Síndrome de Turcot, son heredados de forma autosómica dominante por mutaciones en el gen APC (adenomatous polyposis coli). Ocurre en aproximadamente 1/10000 a 1/30000 nacidos vivos y representa menos del 1% del riesgo de cáncer colorrectal en Estados Unidos. El cáncer colorrectal debe ser considerado una consecuencia inevitable de la evolución natural de la PAF. Sin embargo, en casos familiares se puede promover una detección temprana. Presentamos tres casos de pacientes con PAF con transformación maligna dos de ellos hermanos, uno de los cuales desarrolló síndrome de Turcot y el tercer caso diagnosticado por antecedente en la madre de PAF además de ser estudiada por anemia en clínica de hematología.

Palabras clave: Poliposis adenomatosa familiar, cáncer colorrectal, Síndrome de Turcot.

Abstract

Familial adenomatous polyposis (FAP) and its variant Turcot's syndrome are autosomal dominant diseases caused by mutations in the adenomatous polyposis coli (APC) gene. FAP occurs in approximately 1/10,000 to 1/30,000 live births, and accounts for less than 1 percent of the total colon cancer risk in the United States. Colorectal cancer should be considered an inevitable consequence of the natural history of FAP, but an early detection is possible in familial cases. We present three cases of FAP patients with malignant transformation including two brothers, one of whom developed Turcot syndrome and the third case diagnosed in screening for a history of PAF and mother with a history of anemia studied in hematology clinic.

Keywords: Familial adenomatous polyposis, colorectal cancer, Turcot syndrome.

¹ Pediatra- Gastroenterólogo. Hospital del Niño. Panamá, República de Panamá

Correspondencia a: Ricardo A. Chanis Águila. Correo electrónico: rchanis@hotmail.com.

² Pediatra-Neonatólogo. Hospital del Niño.

³ Pediatra-Oncólogo. Hospital del Niño

⁴ Pediatra- Neumólogo Hospital del Niño.

⁵ Residente de Pediatría. Hospital del Niño

Introducción

La Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) es un síndrome pre-neoplásico que se caracteriza por la presencia de cientos de pólipos adenomatosos en colon y tramos digestivos altos, que irremediamente evolucionan hacia carcinoma si no se diagnostican a tiempo y se trata al paciente mediante colectomía profiláctica. Los pólipos pueden desarrollarse a edades muy tempranas, aunque generalmente este proceso ocurre en la segunda o tercera década de la vida, con una edad media de 16 años. La edad promedio de aparición del cáncer es de 39 años y la edad de fallecimiento de los enfermos no tratados de forma preventiva es de 42 años. Cada caso debe individualizarse y según el grado de penetrancia y antecedentes familiares ya que la aparición de adenocarcinoma puede presentarse en edades mucho más tempranas.

La PAF se hereda de forma autosómica dominante con una penetrancia del 100%, por lo que cada uno de los hijos de un paciente afectado tienen un 50% de riesgo de padecer la enfermedad. Es por tanto preciso realizar árboles genealógicos detallados de la familia afectada y conseguir un control sistemático de los enfermos y sus familiares directos con el objeto de realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad y evitar la aparición del cáncer colorrectal. El Síndrome de Turcot es una variante de PAF, que se asocia a tumor cerebral.

El objetivo de esta publicación es presentar una enfermedad poco frecuente en pediatría que se puede manifestar con síntomas digestivos, extradigestivos o puede no tener síntomas, cuya evolución natural es hacia la malignización temprana como en nuestros casos y que el pediatra debe conocer.

Caso Clínico #1

Paciente masculino de 8 años, con historia de 12 meses de evolución de anemia y pérdida de peso, quien en mayo de 2007 presentó cuadro de 8 días de rectorragia y prolapso rectal. Con antecedente materno de adenocarcinoma gástrico invasor moderadamente diferenciado. Fue evaluado por Gastroenterología, quien detectó masa polipoidea a 4 cm de la región anal; por lo cual, se le efectuó colonoscopia completa donde se evidencian pólipos pediculados grandes de 1 a 3cm y sésiles, desde ángulo hepático de colon transverso hasta recto-sigmoides. (Figura 1).



Fig.1 Vista macroscópica de Poliposis adenomatosa

La biopsia se reportó como pólipo adenomatoso túbulo-veloso pediculado y el tratamiento inicial fue colectomía subtotal con anastomosis colo-colónica. El informe histopatológico de la pieza extraída mostró 3 pólipos y muestra de mucosa rectal con características compatibles de adenocarcinoma colorrectal (Figura 2).

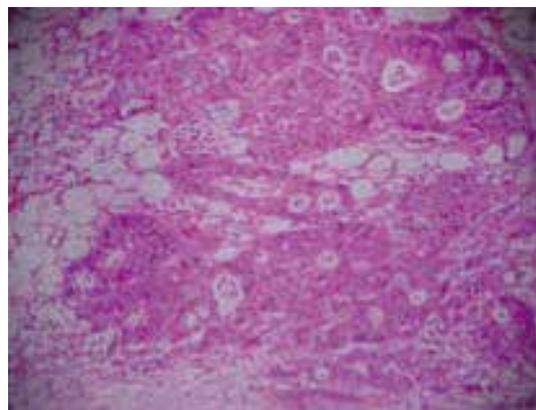


Fig. 2. Adenocarcinoma de colon invasor

Se le realizaron los estudios pertinentes en busca de metástasis, los cuales fueron negativos. Posteriormente inició quimioterapia, sin embargo falleció en casa el 15 de octubre de 2007.

Caso Clínico #2

Paciente masculino de 12 años, con cuadro de 6 meses de evolución, caracterizado por dolor abdominal tipo cólico, esporádico y difuso, cambios en los hábitos y consistencia de las evacuaciones, anemia y pérdida de peso y desde hace 15 días con hematoquezia.

Con antecedentes familiares de madre con adenocarcinoma gástrico y hermano de 9 años con poliposis intestinal con adenocarcinoma colorrectal. A quien se le realizó colon por enema como parte del tamizaje familiar detectándose pólipos intestinales en colon transverso y sigmoides.

Se le realizó colonoscopia con biopsia de 3 pólipos adenomatosos tubulo-vellosos, en los cuales se reportó adenocarcinoma de colon (Figura 3), la endoscopia digestiva alta evidenció pólipo en mucosa gástrica de iguales características a los pólipos encontrados en el colon (Figura 4).



Fig. 3 Vista colonoscópica de adenocarcinoma de colon sigmoides.



Fig. 4 Vista endoscópica de pólipo en mucosa gástrica.

Se le solicitó tomografía toraco-abdominal en donde no se observó metástasis a distancia. El 27 de diciembre de 2006 se realizó colectomía total, ileostomía, resección de adenoma gástrico y mini-toracotomía derecha, por sospecha de metástasis pulmonar, la cual se descartó. El informe histopatológico de la colectomía reportó segmento de colon, ileón terminal y apéndice cecal con adenocarcinoma bien diferenciado originado a partir de adenoma vellosos. El tumor invadía a través de la muscular propia hasta la subserosa. Se identificó metástasis en un ganglio linfático ubicado a nivel ileocólico y en ganglios mesentéricos.

Inició quimioterapia en febrero de 2007, durante la hospitalización, presentó signos clínicos de cefalea, parestesias y parálisis facial, por lo que se le realizó tomografía computada cerebral, en la cual se observó masa sólida compleja en región frontoparietal derecha con leve efecto de masa. Se efectuó Resonancia Magnética (RM) Cerebral que reportó lesión heterogénea fronto - parieto - insular derecha de apariencia neoplásica, a considerarse glioma de alto grado como la opción diagnóstica más probable (Figura 5).

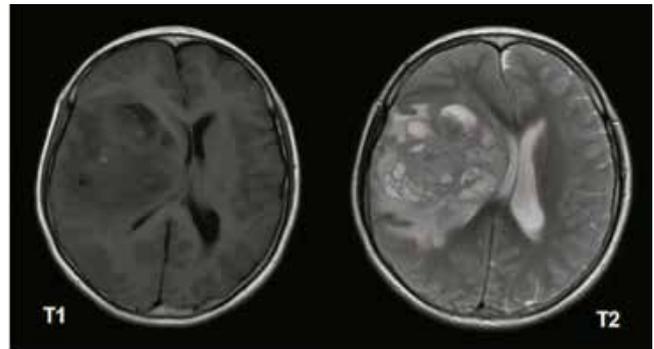


Fig. 5 Resonancia Magnética Cerebral con glioma de alto grado en fase T1 y T2

Fue evaluado por Neurocirugía, quien decidió realizar una biopsia cerebral. Paciente presenta durante hospitalización signos clínicos de aumento de presión intracraneal y de herniación. Dada la asociación de PAF con tumor cerebral, se consideró el diagnóstico de síndrome de Turcot. A todos los miembros de la familia de primer grado de consanguinidad se les realizó pruebas de tamizaje de cáncer colorrectal, encontrándose cáncer de colon en el padre. La madre con antecedente de cáncer gástrico. A los hermanos se les hizo endoscopia y colonoscopia, siendo hasta ahora negativas por neoplasia.

Las pruebas genéticas hechas fueron no concluyentes, sin embargo esto puede deberse a la gran cantidad de mutaciones descritas en la literatura (más de 800), ya que el padre, la madre, y dos hijos presentaron cáncer, datos que apoyan el diagnóstico de Poliposis Adenomatosa Familiar con transformación maligna. Se enviaron estudios por mutaciones del gen APC, sin embargo el mismo no se realizaba en Panamá.

Caso Clínico #3

Paciente femenina de 12 años, con historia de 4 años de evolución de anemia ferropénica en seguimiento por hematología, quien fue referida en julio del 2013 por cuadro de 1 año de evolución de dolor abdominal difuso y cambios en hábitos de la consistencia de las heces. Con antecedente materno de Adenocarcinoma de sigmoides moderadamente diferenciado con metástasis ganglionares más pólipos adenomatosos del Colon. Abuela paterna y tía materna diagnosticadas con cáncer de colon. Fue evaluada por Gastroenterología y se programó para endoscopia alta y colonoscopia el 5 de agosto del 2013, donde se evidenció en la pan endoscopia más de 30 pólipos con tamaños mayores de 7 mm de diámetro con predominio en curvatura mayor del estómago y 1 pólipo en segunda porción duodenal. (Figura 6).

En la Colonoscopia que reporta alrededor de 45 pólipos sésiles de 3 a 5 mm de diámetro en colon sigmoides y escasos pólipos en colon ascendente y transverso los mismos extraídos con pinza de biopsia. (Figura 7)



Fig.6 Pólipos en curvatura mayor del estómago



Fig.7 Pólipos en colon transverso y sigmoides

El reporte de las biopsias tomadas en estómago: pólipo epitelial hamartomatoso, sin displasia ni malignidad, gastritis crónica por *Helicobacter pylori*. En el duodeno segunda porción se observa duodenitis crónica activa leve por *Helicobacter pylori*.

En cuanto a muestras tomadas de colon transverso, descendente y 28 fragmentos de colon sigmoides se reporta pólipos adenomatosos con displasia moderada (alto grado) Recibió tratamiento para erradicación de *helicobacter pylori*. Evaluada por genética y Oncología. Esta paciente es evaluada por Cirugía pediátrica para colectomía total.

Discusión

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es el segundo síndrome más frecuente de predisposición genética al cáncer colorrectal, tras el cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis. La PAF ocurre en aproximadamente 1/10,000 a 1/30,000 nacidos vivos y representa menos de 1% del riesgo de cáncer de colon en los Estados Unidos.^{1,2} Afecta a ambos sexos por igual. En el 75% de los pacientes con cáncer colorrectal su aparición es esporádica, mientras que en el 25% restante se relaciona con una historia familiar de la enfermedad. La PAF es causada por mutaciones en la línea germinal del gen llamado adenomatosis polyposis coli (APC), el cual se localiza en el cromosoma 5q21-q22 [2]. Se han descrito más de 800 mutaciones del gen APC.^{3,4}

La proteína APC juega un papel importante en la regulación de los niveles intracelulares de β -catenina, disminuyendo su concentración en el citoplasma y estabilizando los tejidos. La acumulación de β -catenina conlleva a la pérdida de la adhesión celular, transcripción de genes homeóticos involucrados en la polaridad y arquitectura de los tejidos y activación de la proliferación celular, que provoca un crecimiento descontrolado de las células epiteliales produciendo pólipos.

En ausencia de una función normal de la APC, la β -catenina se puede unir y activar a un factor de transcripción (Tcf-4), el cual probablemente pueda tener un rol en la actividad oncogénica producida por la pérdida de la APC.⁵ La hipótesis descrita por Kundson para explicar a nivel genético la historia natural de PAF, postula que además de una mutación inicial en la línea germinal debe ocurrir un segundo evento que provoque la malignidad. Este segundo suceso sería una mutación somática adicional en uno de los pólipos o una pérdida de la heterocigocidad.^{6,7,8}

La PAF puede ser diagnosticada genéticamente entonces mediante la detección de mutaciones de la línea germinal del gen APC.^{9,10} Las manifestaciones clínicas de la PAF se desarrollan en la segunda o tercera década de la vida. En un reporte que incluyó dos casos, el promedio de edad de aparición fue de 16, siendo el paciente más joven de 8 años y el mayor de 34 años.¹¹ Otros reportes han documentado adenomas en pacientes tan jóvenes como 4 años, mientras que los cambios adenomatosos microscópicos se han podido detectar aun más temprano.^{12, 13} Nuestros pacientes se encontraban entre 8-12 años siendo una forma de presentación muy temprana.

Cuando la PAF se desarrolla en su totalidad, los pacientes tienen de 100 a 1000 polipos colónicos adenomatosos. Además del adenocarcinoma colorrectal, los pacientes con PAF están en riesgo de otras malignidades extracolónicas como: carcinoma duodenal específicamente a nivel de la ampolla de Vater es el sitio extra-colónico más común, se presenta hasta un 12%, otros tipos de cáncer rara vez se ven en esta condición (< 2% cada uno) incluyendo meduloblastoma, gliomas (Sind. de Turcot) cáncer de tiroides, hepatoblastoma, carcinoma gástrico.

El Síndrome de Turcot, el cual presentó nuestro segundo caso, se refiere a una asociación entre tumores cerebrales (meduloblastomas y gliomas) y PAF¹⁴. La mayoría de las PAF se asocian a meduloblastomas, pero los gliomas también han sido descritos, lo que hace nuestro caso aun más raro, ya que el mismo presentaba datos clínicos y radiológicos compatibles con glioma de alto grado. El riesgo de meduloblastoma en pacientes con PAF se asocia a mutaciones del segmento 2 del gen APC.¹⁵

El diagnóstico de la PAF se basa en la presencia de más de 100 pólipos adenomatosos colorrectales. Las pruebas genéticas se realizan y se analizan por un grupo de organizaciones y opinión de expertos para tal fin.^{16, 17,18} La Asociación Americana de Gastroenterología tiene guías oficiales para pruebas individuales de los afectados por PAF y para aquellos que están en riesgo.¹⁹

Los estudios genéticos solicitados en nuestros pacientes, fue una de las limitantes porque los mismos no se realizan en Panamá. El tacto rectal y la rectosigmoidoscopia revelan la presencia de pólipos y la colonoscopia nos permite determinar el grado de participación del colon. Las biopsias determinan la naturaleza de la poliposis. Tras confirmar el diagnóstico, hay que explorar a todos los miembros de la familia. Los enfermos con PAF han de ser sometidos a resección quirúrgica del colon; si la afectación rectal es mínima se lleva a cabo una colectomía total con ileoproctostomía. Deberán fulgurarse los adenomas rectales antes o después de la intervención. Los pacientes deberán asumir las endoscopias periódicas de control del recto. También se requerirá control en las ileostomías, ya que se han descrito carcinomas en la zona de la ileostomía.

La colectomía profiláctica debe hacerse si los familiares tienen mutación del gen APC y pólipos sin esperar a los 25 años.²⁰ En las familias con esta enfermedad, antes de que aparezcan los adenomas, se puede conocer de forma temprana por retinoscopia (más de 4 lesiones de HCEPR en ambos ojos) si sus miembros van a desarrollar en un futuro pólipos. El hallazgo de mutaciones del gen responsable de la PAF proporcionará la posibilidad de diagnóstico prenatal en parientes de riesgo, de conocer si son o no portadores de la anomalía genética y también de facilitar el consejo genético. La colectomía constituye la única terapia probada para reducir el riesgo de cáncer y prolongar la supervivencia en pacientes con PAF.²¹ A nuestros pacientes se les realizó colectomía, desafortunadamente ya había progresión a cáncer en ambos niños. De aquí la importancia de la vigilancia a largo plazo de los pacientes con PAF y sus familiares.

Referencias

- Sieber OM, Lipton, L, Crabtree M et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med* 2003; 348(9):791-9.
- Wennstrom J, Pierce ER, McKusick VA. Hereditary benign and malignant lesions of the large bowel. *Cancer* 1974; 34(3):suppl 850-7.
- Laurent-Puig P, Bérout C, Soussi T. APC gene: Database of germline and somatic mutations in human tumors and cell lines. *Nucleic Acids Res* 1998; 26(1):269-70.
- Moisio AL, Järvinen H, Peltomäki P. Genetic and clinical characterisation of familial adenomatous polyposis: a population based study. *Gut* 2002; 50(6):845-50.
- Goss KH, Groden J. Biology of the adenomatous polyposis coli tumor suppressor. *J Clin Oncol* 2000; 18(9):1967-79.
- Korinek V, Barker N, Morin PJ et al. Constitutive transcriptional activation by a beta-catenin-Tcf complex in APC^{-/-} colon carcinoma. *Science* 1997; 275 (5307):1784-7.
- Lamlum H, Ilyas M, Rowan A 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.
- Lamlum H, Papadopoulou A, Ilyas M et al. APC mutations are sufficient for the growth of early colorectal adenomas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(5):2225-8.
- Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S et al. Large submicroscopic genomic APC deletions are a common cause of typical familial adenomatous polyposis. *J Med Genet.* 2005; 42(2):185-92.
- Järvinen HJ, Peltomäki P. The complex genotype-phenotype relationship in familial adenomatous polyposis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 16(1):5-8.
- Pierce ER. Pleiotropism and heterogeneity in hereditary intestinal polyposis. *Birth Defects* 1972; 8:52.
- Naylor EW, Leubenthal E. Gardner's syndrome. Recent developments in research and management. *Dig Dis Sci* 1980; 25(12):945-59.
- Jagelman DG, DeCosse JJ, Bussey HJ. Upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1988; 1(8595):1149-51.
- Hamilton SR, Bussey HJ, Mendelsohn G et al. Ileal adenomas after colectomy in nine patients with adenomatous polyposis coli/Gardner's syndrome. *Gastroenterology* 1979; 77(6):1252-7.
- Attard TM, Giglio P, Koppula S, Snyder C, Lynch HT. Brain tumors in individuals with familial adenomatous polyposis: a cancer registry experience and pooled case report analysis. *Cancer* 2007; 109(4):761-6.
- Burt R, Neklason DW. Genetic testing for inherited colon cancer. *Gastroenterology* 2005; 128(6):1696-716.
- American Gastroenterological Association medical position statement: hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001; 121(1):195-7.
- Jones S, Emmerson P, Maynard J et al. Biallelic germline mutations in MYH predispose to multiple colorectal adenoma and somatic G:C->T:A mutations. *Hum Mol Genet* 2002; 11(23):2961-7.
- Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002; 30(2):227-32.
- Sampson JR, Dolwani S, Jones S et al. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet* 2003; 362(9377):39-41.
- Mills SJ, Chapman PD, Burn J, Gunn A. Endoscopic screening and surgery for familial adenomatous polyposis: dangerous delays. *Br J Surg* 1997; 84(1): 74-7.