



Poliposis colorrectales poco frecuentes

SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS *pág. 55* SÍNDROME DE COWDEN *pág. 64* SÍNDROME DE POLIPOSIS HIPERPLÁSICA *pág. 68*

Puntos clave

El SPJ es una condición clínica y genética heterogénea que afecta a una de cada 100.000-160.000 personas y presenta un patrón de herencia autosómica dominante.

El SPJ debe sospecharse ante la presencia de más de tres pólipos juveniles a nivel del colon o cualquier número de pólipos juveniles en cualquier otra parte del tracto gastrointestinal, así como ante cualquier número de pólipos juveniles y la presencia de una historia familiar positiva.

Aproximadamente un 11-24% de los pacientes con SPJ presenta mutaciones en *SMAD4* y un 18-24% mutaciones en *BMPR1A*, y posiblemente un 5% en el gen *PTEN*.

El estudio mutacional es recomendado a todos los familiares a riesgo de un caso índice con mutación conocida.

Globalmente, si el análisis genético es positivo (mutación presente) o si no se identifica la mutación causal en el caso índice, el estudio endoscópico del tracto digestivo alto y bajo es recomendado cada tres años, iniciándose alrededor de los 15 años.

Síndrome de poliposis juvenil

XAVIER BESSA CASERRAS Y CRISTINA ÁLVAREZ URTURI

Servicio de Digestivo. Hospital del Mar. Barcelona. España.

El síndrome de poliposis juvenil (SPJ) es una condición clínica y genética heterogénea descrita por primera vez en un grupo de familias en el año 1964¹. Esta rara enfermedad afecta a una de cada 100.000-160.000 personas². Existen dos formas de presentación, la esporádica y la familiar, ambas con un patrón de herencia autosómica dominante. Hasta la actualidad, no existen marcadores clínicos, patológicos, inmunohistoquímicos o moleculares que permitan la distinción entre la forma esporádica y el SPJ. Este debe diferenciarse de la presencia de pólipos juveniles aislados o solitarios, condición que se presenta en un 2% de los niños y adolescentes, y que no tiene ningún tipo de potencial maligno.

Criterios diagnósticos y presentación clínica del síndrome de poliposis juvenil

Existen síndromes alternativos que comparten manifestaciones intestinales coincidentes con el SPJ, el síndrome de Cowden (SC) y el síndrome de Bannayan Riley Ruvalcaba (SBRR), y por tanto deben excluirse para establecer el diagnóstico de SPJ³. El SC presenta otras manifestaciones patognomónicas a nivel cutáneo (triquilemoma facial, fibromas orales, queratosis acra) y presencia de tumores asociados a nivel tiroideo, mamario y endometrial. El SBRR se caracteriza por la presencia de retraso mental, macrocefalia, lipomatosis, hemangiomas y pigmentación genital³.

En ausencia de las manifestaciones extraintestinales descritas, el diagnóstico de SPJ se establece tomando como base alguno de los siguientes criterios:

1. Más de cinco pólipos juveniles a nivel del colon o el recto.
2. Pólipos juveniles en cualquier otra parte del tracto gastrointestinal.
3. Cualquier número de pólipos juveniles y la presencia de una historia familiar positiva.

Sachatello et al⁴ subdividieron el SPJ en tres grupos fenotípicos en relación a su presentación clínica: la poliposis juvenil de la infancia, la poliposis juvenil colónica (afectación colónica exclusiva), y la poliposis juvenil generalizada.

La poliposis juvenil de la infancia es la forma más grave de la enfermedad y con peor pronóstico. La enfermedad, caracterizada por su presentación precoz en la infancia, se manifiesta en forma de diarrea sanguinolenta, enteropatía perdedora de proteínas, hipoproteinemia, anemia, anasarca, intususcepción y prolapso rectal. Otras manifestaciones asociadas a este subtipo incluyen la macrocefalia, los dedos en palillo de tambor y la hipotonía. No existe historia familiar⁵. La poliposis juvenil colónica y la poliposis juvenil generalizada habitualmente se manifiestan en la primera y segunda décadas de la vida en forma de sangrado rectal, prolapso de pólipo rectal, dolor abdominal, diarrea y anemia. Los estudios de seguimiento sugieren que los síntomas o la anemia se manifiestan antes de la progresión a malignidad⁶. En relación a la edad de manifestación, en una serie de 218 pacientes, Coburn et al⁷ observaron que la poliposis juvenil colónica se presentaba entre los 5-15 años de edad, mientras que la poliposis juvenil generalizada lo hacía a una edad más precoz. Hofting et al⁸, en una revisión de 272 pacientes, observaron una afectación en orden de frecuencia del colon y recto (98%), estómago (14%), yeyuno-íleon (7%) y duodeno (2%).

La presencia de anomalías congénitas no es común en el SPJ, no obstante, algunas anomalías recurrentes reportadas en la literatura incluyen:

macrocefalia, retraso mental, defectos a nivel del septo auricular y ventricular, malformaciones arteriovenosas pulmonares, estenosis pulmonar, divertículo de Meckel, malrotación, criptorquismo, hipertelorismo y telangiectasias⁹.

El mecanismo de herencia es autosómico dominante con una penetrancia variable. Entre un 20% y un 50% presentan historia familiar de SPJ. La penetrancia de la enfermedad en relación a la edad aún no está definida con exactitud, sin embargo las evidencias sugieren que es muy poco probable el desarrollo de SPJ por encima de los 45 años⁶. Además, en una serie de pacientes judíos, la edad media del diagnóstico del SPJ fue de 26 ± 16 años¹⁰. El conocimiento de la enfermedad y la anticipación genética, no obstante, está permitiendo el diagnóstico de la enfermedad de forma más precoz en las sucesivas generaciones.

Histopatología

Los pacientes con SPJ presentan entre 50-200 pólipos distribuidos a lo largo del colon, y algunos pacientes a nivel del estómago y del intestino delgado. El tamaño de los pólipos varía de los pocos milímetros hasta los pocos centímetros. A diferencia de la poliposis adenomatosa familiar, la mucosa entre los pólipos es normal.

Potencial maligno del síndrome de poliposis juvenil

El potencial maligno del pólipo juvenil solitario o aislado, de naturaleza hamartomatosa, es nulo y por tanto no requiere seguimiento endoscópico una vez reseado. Un estudio publicado en pacientes con pólipos juveniles aislados y un seguimiento de 10-25 años, confirmó que no existía un incremento del riesgo relativo de cáncer colorrectal en comparación con la población general¹¹. Por el contrario, el SPJ presenta un significativo potencial maligno. No obstante, a diferencia de otras condiciones hamartomatosas como el síndrome de Peutz-Jeghers, los cánceres extraintestinales son poco frecuentes.

En una serie amplia de 117 pacientes relacionados con SPJ de Iowa, se observó que 16 de los 29 pacientes afectados desarrollaron cáncer gastrointestinal, tanto colorrectal como a nivel del tracto digestivo superior, en un 38% y 21%, respectivamente. El riesgo acumulativo de cáncer gastrointestinal fue del 55%¹². En una revisión de los 51 artículos publicados en la literatura de 12 países que incluía una serie de 271 pacientes con SPJ¹³, la incidencia global de

adenomas y carcinomas fue, respectivamente, del 18% (48 adenomas colorrectales, uno gástrico y otro duodenal) y 17% (dos cánceres gástricos, dos tumores duodenales y pancreáticos y dos yeyunales, siendo el resto colorrectales), con una distribución por sexos similar. El riesgo de neoplasia fue mayor en la poliposis juvenil generalizada respecto a la poliposis juvenil colónica, 66% frente a 36%, respectivamente. En los pacientes de 118 familias con SPJ, 56 (47%) presentaron neoplasia (28 adenomas, 28 carcinomas), mientras que 40 de los 62 pacientes (65%) con SPJ esporádica presentaron neoplasia (23 adenomas y 17 carcinomas). El riesgo de neoplasia se iniciaba a la edad de 20 años y se incrementaba en la década de los 30. No se observó relación directa entre el inicio precoz del SPJ y la presentación temprana de la neoplasia. El registro de poliposis del Hospital de St. Mark ha observado que el riesgo acumulado de cáncer era del 68% a los 60 años de edad⁵.

Genética del síndrome de poliposis juvenil

En la pasada década se identificó la presencia de mutaciones en los genes *SMAD4* y *BMPR1A* como causantes del SPJ. No obstante, la presencia de defectos germinales en estos genes se halla en un pequeño porcentaje de pacientes. Aproximadamente un 11-24% de los pacientes con SPJ presenta mutaciones en *SMAD4* y un 18-24% mutaciones en *BMPR1A*, y posiblemente un 5% en el gen *PTEN*^{4,15}. La presencia de mutaciones germinales de *PTEN* ha sido descrita en pacientes con SPJ, sin embargo no está claro si estos pacientes son verdaderos SPJ o pacientes con SBRR/SC que aún no han mostrado las características clínicas asociadas a dichos síndromes¹⁶.

Manejo del síndrome de poliposis juvenil

El manejo de los pacientes con SPJ y sus familiares en riesgo se basa en opiniones de expertos debido a la ausencia de estudios caso-control. No existen estrategias de prevención dietético-farmacológica en estos pacientes¹⁷.

Manejo del caso índice con síndrome de poliposis juvenil

Test genético

Una vez efectuado un adecuado consejo genético, el caso índice debe ser evaluado en la detec-

Lectura rápida

El síndrome de poliposis juvenil (SPJ) es una enfermedad rara y con transmisión autosómica dominante, caracterizada por la presencia de pólipos con potencial premaligno en el tracto gastrointestinal.

La edad al diagnóstico y la clínica de presentación son variables, habiéndose descrito tres grupos fenotípicos distintos: poliposis juvenil de la infancia, poliposis juvenil colónica y poliposis juvenil generalizada.

El diagnóstico se establece ante la presencia de más de cinco pólipos juveniles a nivel de colon o recto, cualquier número de pólipos juveniles en otra localización gastrointestinal, o cualquier número de pólipos juveniles junto con una historia familiar positiva.

Deben descartarse otros síndromes con manifestaciones intestinales similares, como el síndrome de Cowden o el síndrome de Bannayan Riley Ruvalcaba.

Se han descrito mutaciones en los genes *SMAD4* y *BMPR1A* como causantes del SPJ, aunque estas alteraciones se hallan en un pequeño porcentaje de pacientes.



Lectura rápida



Existe un riesgo aumentado de cáncer colorrectal respecto a la población general, con un riesgo estimado del 60% a lo largo de la vida; por ello, son necesarias estrategias de vigilancia destinadas a detectar lesiones premalignas.

El manejo de los pacientes con SPJ y de sus familiares se basa en las recomendaciones de los expertos debido a la ausencia de estudios caso-control.

Se recomienda realizar primero el análisis genético en el caso índice, así como vigilancia endoscópica alta y baja periódica (cada 2-3 años) a partir de los 15 años de edad, o antes si aparecen síntomas.

Se puede realizar polipectomía endoscópica en caso de presencia de un número pequeño de pólipos; en caso de encontrarse displasia de alto grado e irresecabilidad endoscópica o hallazgo de adenocarcinoma, se recomienda colectomía o proctocolectomía total, dependiendo del grado de afectación rectal.

Se debe realizar análisis mutacional a todos los familiares de pacientes con SPJ en los que se ha demostrado la presencia de la misma.

ción de mutaciones en los genes implicados en el SPJ (*SMAD4* y *BMPRI*).

Vigilancia del tracto gastrointestinal alto y bajo

La vigilancia gastrointestinal alta debe efectuarse preferencialmente mediante enteroscopia, aunque el uso de la cápsula endoscópica también puede ser de utilidad. Las recomendaciones de los diferentes expertos se resumen en las tablas 1 y 2^{6,18}.

Los pacientes con un número pequeño de pólipos pueden ser tratados mediante polipectomía endoscópica. Si un pólipo con displasia de alto grado no puede researse completamente, o si se detecta un adenocarcinoma invasivo, debe efectuarse una colectomía. En aquellos pacientes con un elevado número de pólipos no susceptibles de tratamiento endoscópico debe efectuarse una colectomía total con anastomosis ileorrectal, o una proctocolectomía total con anastomosis ileoanal si el recto se halla muy afecto. En ambos casos debe efectuarse seguimiento del segmento colónico residual. En relación a los pólipos en el tracto alto, éstos deben ser tratados endoscópicamente. No obstante, en algunos casos es necesario el abordaje quirúrgico.

Manejo de los familiares en riesgo de síndrome de poliposis juvenil

Test genético

Si se ha hallado una mutación en el caso índice, ésta debe evaluarse en los familiares en riesgo para determinar la estrategia de seguimiento.

Manejo clínico

1. Los portadores asintomáticos de la mutación en *SMAD4* o *BMPRI*, y los familiares en riesgo de los casos índice en los que no se ha identificado la mutación deben seguir las estrategias de vigilancia propuestas en las tablas 1 y 2.
2. Si se ha observado una mutación en el caso índice y los familiares en riesgo son negativos para la mutación, se les debe aconsejar una estrategia de cribado similar a la establecida en la población general. Algunos autores, no obstante, aconsejan confirmar el fenotipo negativo con una exploración endoscópica completa y un seguimiento más frecuente que el recomendado en la población general⁶.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. McColl I, Busxey HJ, Veale AM, Morson BC. Juvenile polyposis coli. *Proc R Soc Med.* 1964;57:896-7.
2. Sayed MG, Ahmed AF, Ringold JR, Anderson ME, Bair JL, Mitros FA, et al. Germline *SMAD4* or *BMPRI1A* mutations and phenotype of juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:901-6.
3. ●● Burt R, Neklason DW. Genetic testing for inherited colon cancer. *Gastroenterology* 2005;128:1696-716.
4. Sachatello CR, Hahn IS, Carrington CB. Juvenile gastrointestinal polyposis in a female infant: report of a case and review

Tabla 1. Estrategias de vigilancia del tracto gastrointestinal bajo

Recomendaciones de Howe et al ⁶	Recomendaciones de Dunlop et al ¹⁸
A partir de 15 años o antes si hay síntomas	A partir de los 15-18 años o antes si hay síntomas
Examen de sangre y endoscópico	Intervalos cada 1-2 años
Si es normal, repetir cada 3 años	Portadores de mutación genética o afectos, vigilancia hasta los 70 años
Si se hallan pólipos, resear y vigilancia anual hasta hallarse libre de pólipos; posteriormente vigilancia a los 3 años	

Tabla 2. Estrategias de vigilancia del tracto gastrointestinal alto

Recomendaciones de Howe et al ⁶	Recomendaciones de Dunlop et al ¹⁸	Recomendaciones de Sayed et al ²
Contemporáneamente con colonoscopia*	A partir de los 25 años	
Cepillado biliar y/o del ducto pancreático recomendado si hay elevación de las amilasas o alteraciones en pruebas de función hepática	Frecuencia cada 1-2 años, junto con colonoscopia*	Mutación en <i>SMAD4</i> : cada 1-3 años. Ausencia de mutación o mutación en <i>BMPRI1A</i> : cada 5 años

*Recomendación actual con enteroscopia o cápsula endoscópica.

- of the literature of a recently recognized syndrome. *Surgery*. 1974;75:107-14.
5. Jass JR. Colorectal polyposis: from phenotype to diagnosis. *Pathol Res Pract*. 2008;204:431-47.
 6. Howe JR, Ringold JC, Hughes JH, Summers RW. Direct genetic testing for Smad4 mutations in patients at risk for juvenile polyposis. *Surgery*. 1999;126:162-70.
 7. Coburn MC, Pricolo VE, DeLuca FG, Bland KI. Malignant potential in intestinal juvenile polyposis syndromes. *Ann Surg Oncol*. 1995;2:386-91.
 8. Höfting I, Pott G, Stolte M. The syndrome of juvenile polyposis. *Leber Magen Darm*. 1993;23:107-8.
 9. Merg A, Howe JR. Genetic conditions associated with intestinal juvenile polyps. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2004;129C:44-55.
 10. ● Rozen P, Samuel Z, Brazowski E, Jakubowicz M, Rattan J, Halpern Z. An audit of familial juvenile polyposis at the Tel Aviv Medical Center: demographic, genetic and clinical features. *Fam Cancer*. 2003;2:1-7.
 11. Nugent KP, Talbot IC, Hodgson SV, Phillips RK. Solitary juvenile polyps: not a marker for subsequent malignancy. *Gastroenterology*. 1993;105:698-700.
 12. Howe JR, Mitros FA, Summers RW. The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol*. 1998;5:751-6.
 13. ● Agnifili A, Verzaro R, Gola P, Marino M, Mancini E, Carducci G, et al. Juvenile polyposis: case report and assessment of the neoplastic risk in 271 patients reported in the literature. *Dig Surg*. 1999;16:161-6.
 14. ● Van Hattem WA, Brosens LA, de Leng WW, Morsink FH, Lens S, Carvalho R, et al. Large genomic deletions of SMAD4, BMPR1A and PTEN in juvenile polyposis. *Gut*. 2008;57:623-7.
 15. Howe JR, Sayed MG, Ahmed AF, Ringold J, Larsen-Haidle J, Merg A, et al. The prevalence of MADH4 and BMPR1A mutations in juvenile polyposis and absence of BMPR2, BMPR1B, and ACVR1 mutations. *J Med Genet*. 2004;41:484-91.
 16. Salviati L, Patricelli M, Guariso G, Sturniolo GC, Alaggio R, Bernardi F, et al. Deletion of PTEN and BMPR1A on chromosome 10q23 is not always associated with juvenile polyposis of infancy. *Am J Hum Genet*. 2006;79:593-6.
 17. ● Chow E, Macrae F. A review of juvenile polyposis syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:1634-40.
 18. ●● Dunlop MG; British Society for Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut*. 2002;51 Suppl 5:V21-7.

Bibliografía recomendada

Agnifili A, Verzaro R, Gola P, Marino M, Mancini E, Carducci G, et al. Juvenile polyposis: case report and assessment of the neoplastic risk in 271 patients reported in the literature. *Dig Surg*. 1999;16:161-6.

Revisión de un total de 271 pacientes diagnosticados de síndrome de poliposis juvenil a raíz de un caso clínico. En este artículo se comentan las diferentes formas clínicas de presentación y se evalúa el riesgo de neoplasia en estos pacientes.

Burt R, Neklason DW. Genetic testing for inherited colon cancer. *Gastroenterology*. 2005;128:1696-716.

Revisión imprescindible de los síndromes hereditarios con cáncer de colon y los análisis genéticos que deben emplearse en estas patologías. Se revisan y comparan la poliposis colónica familiar, el cáncer colorrectal hereditario no poliposis, el síndrome de Peutz-Jeghers, el síndrome de poliposis juvenil y el de Cowden, entre otros.

Chow E, Macrae F. A review of juvenile polyposis syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:1634-40.

Artículo de revisión del síndrome de poliposis juvenil. En este artículo se evalúan todos los conceptos básicos de la enfermedad, la presentación clínica, las diferentes formas fenotípicas, las alteraciones genéticas implicadas y el seguimiento y tratamiento de estos pacientes.

Van Hattem WA, Brosens LA, de Leng WW, Morsink FH, Lens S, Carvalho R, et al. Large genomic deletions of SMAD4, BMPR1A and PTEN in juvenile polyposis. *Gut*. 2008;57:623-7.

Artículo destinado a evaluar la presencia de mutaciones germinales en una serie de 29 pacientes y 27 familias con síndrome de poliposis juvenil.