

Poliposis colorrectales poco frecuentes

SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS *pág. 55* SÍNDROME DE POLIPOSIS JUVENIL *pág. 60* SÍNDROME DE COWDEN *pág. 64*

Puntos clave

La gran mayoría de pólipos hiperplásicos (PH) no tiene potencial de malignización, aunque estudios recientes sugieren que algunos PH pueden progresar a cáncer colorrectal (CCR).

El riesgo de malignización de los PH se ha relacionado con la presencia de rasgos displásicos (los llamados adenomas serrados), o cuando estos son de gran tamaño (> 1 cm), numerosos, de localización en el colon derecho, o se presentan en pacientes jóvenes o con antecedentes familiares de CCR.

Los adenomas serrados son la variante de PH que se ha asociado probablemente a un riesgo aumentado de desarrollar CCR a través de la llamada "vía serrada", caracterizada por la transición de PH a adenoma serrado y de éste a carcinoma.

El síndrome de poliposis hiperplásica (SPH) se ha asociado a un riesgo aumentado de desarrollar CCR, aunque se desconoce todavía su causa genética.

Pese a que se desconoce todavía la estrategia preventiva más adecuada en los casos de SPH, se recomienda la realización de colonoscopias de vigilancia en los pacientes con SPH, y colonoscopias de cribado a los familiares de primer grado de pacientes con este síndrome.

Síndrome de poliposis hiperplásica

FRANCESC BALAGUER^a Y MIRIAM CUATRECASAS^b

^aServicio de Gastroenterología. Hospital Clínic de Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Barcelona. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínic de Barcelona. Centro de Diagnóstico Biomédico (CDB). Barcelona. España.

La presencia de pólipos hiperplásicos (PH) en el intestino grueso es un hallazgo frecuente, localizándose preferentemente en la ampolla rectal en pacientes de edad avanzada¹. La gran mayoría de PH no tiene potencial maligno, aunque estudios recientes sugieren que algunos pueden progresar a cáncer colorrectal (CCR)². El riesgo de malignización de los PH se ha relacionado con la presencia de rasgos displásicos (los llamados adenomas serrados), o cuando estos son de gran tamaño (> 1 cm), numerosos, de localización en el colon derecho, o se presentan en pacientes jóvenes o con antecedentes familiares de CCR³.

El llamado síndrome de poliposis hiperplásica (SPH) es una rara entidad que se caracteriza por la presencia de múltiples PH, en ocasiones de gran tamaño y localización proximal, asociados con frecuencia a la presencia de rasgos displásicos⁴. Esta entidad se ha asociado a un riesgo aumentado de desarrollar CCR^{3,5,6}, y la edad de presentación (< 50 años), la multiplicidad y la presencia de antecedentes familiares en algunos casos sugieren una predisposición genética, aunque se desconoce todavía la base de esta predisposición⁷.

Pólipos hiperplásicos, adenomas serrados y la vía serrada

Los PH se han asociado tradicionalmente a ausencia de riesgo de malignización. Sin embargo, especialmente durante la última década, la descripción más minuciosa y detallada de los PH ha revelado la existencia de pólipos de morfología hiperplásica, caracterizados por la presencia

de criptas elongadas de contornos aserrados, asociados a la presencia de un epitelio displásico (figs. 1-4). Estos pólipos, conocidos como adenomas serrados, son la variante de PH que se ha asociado probablemente a un riesgo aumentado de desarrollar CCR a través de la llamada "vía serrada", caracterizada por la transición de pólipo hiperplásico a adenoma serrado, y de éste a carcinoma³. Las discrepancias en relación con la nomenclatura de las diferentes formas de PH asociados a displasia (adenomas serrados, adenomas serrados sesiles, adenomas serrados clásicos, pólipos mixtos hiperplásicos-adenomatosos, pólipos hiperplásicos atípicos, pólipos serrados sesiles) y la dificultad en el diagnóstico anatomopatológico³, dado que las diferencias con el PH son habitualmente sutiles, hacen que sea difícil estimar el porcentaje de CCR que se desarrolla a través de esta vía de carcinogénesis.

Características moleculares de los pólipos hiperplásicos y el síndrome de poliposis hiperplásica

Desde un punto de vista molecular, los PH se han asociado a mutaciones somáticas en los genes *BRAF* o *KRAS*, así como a un incremento en la metilación del ADN implicando a genes supresores de tumores como *p16^{INK4a}*, *p14^{ARF}*, *RASSF1*, *MGMT* y *MLH1*^{5,8-13}. Asimismo, el epitelio de los PH tiende a ser monoclonal⁶. Estos cambios se observan con mayor frecuencia en los PH asociados al SPH en comparación

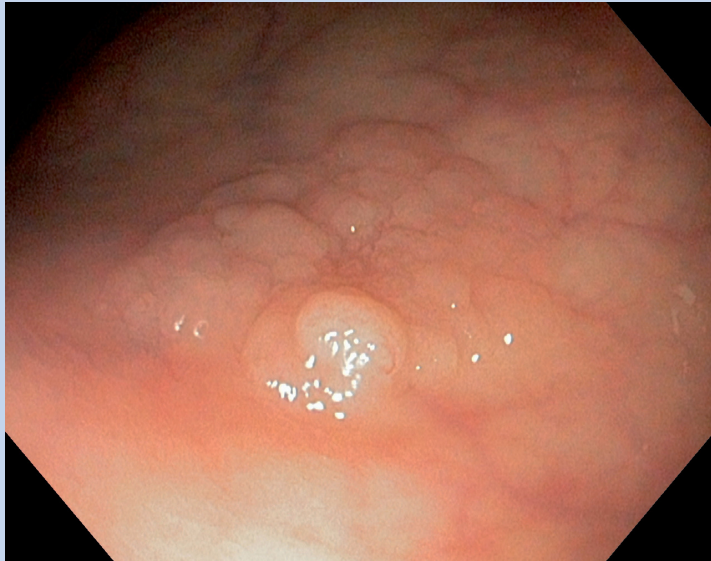


Figura 1. Pólipo hiperplásico de 10 mm de diámetro localizado en el colon ascendente.

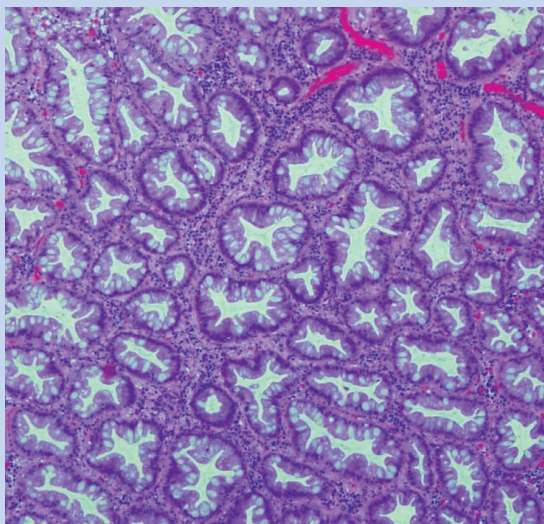


Figura 2. Pólipo hiperplásico. Aspecto característico de un pólipo hiperplásico, con las criptas de morfología serrada revestidas de células de pequeño tamaño, de núcleo redondo y citoplasma eosinófilo.

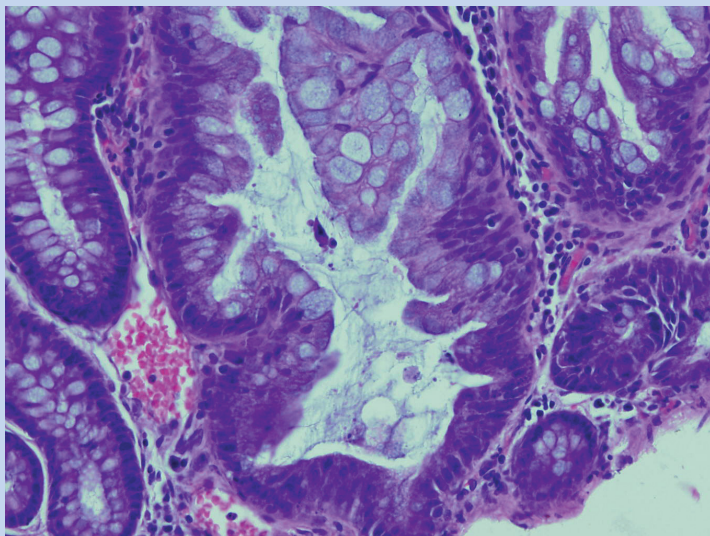


Figura 3. Adenoma serrado con displasia de bajo grado. Las criptas de aspecto serrado están revestidas de abundantes células estratificadas de aspecto displásico.

Lectura rápida

La presencia de pólipos hiperplásicos (PH) en el intestino grueso es un hallazgo frecuente, localizándose preferentemente en la ampolla rectal en pacientes de edad avanzada.

La gran mayoría de PH no tiene potencial maligno, aunque estudios recientes sugieren que algunos pueden progresar a cáncer colorrectal (CCR).

El riesgo de malignización de los PH se ha relacionado con la presencia de rasgos displásicos (los llamados adenomas serrados), o cuando estos son de gran tamaño (> 1 cm), numerosos, de localización en el colon derecho, o se presentan en pacientes jóvenes o con antecedentes familiares de CCR.

El llamado síndrome de poliposis hiperplásica (SPH) es una rara entidad que se caracteriza por la presencia de múltiples PH, en ocasiones de gran tamaño y localización proximal, asociados con frecuencia a la presencia de rasgos displásicos.



Lectura rápida



El SPH se ha asociado a un riesgo aumentado de desarrollar CCR, y la edad de presentación (< 50 años), la multiplicidad y la presencia de antecedentes familiares en algunos casos sugieren una predisposición genética, aunque se desconoce todavía la base de esta predisposición.

Los adenomas serrados, característicos del SPH, son la variante de PH que se ha asociado probablemente a un riesgo aumentado de desarrollar CCR a través de la llamada "vía serrada", caracterizada por la transición de PH a adenoma serrado, y de éste a carcinoma.

Desde un punto de vista molecular, los PH se han asociado a mutaciones somáticas en los genes *BRAF* o *KRAS*, así como a un incremento en la metilación del ADN implicando a genes supresores de tumores como *p16^{INK4a}*, *p14^{ARF}*, *RASSF1*, *MGMT* y *MLH1*.

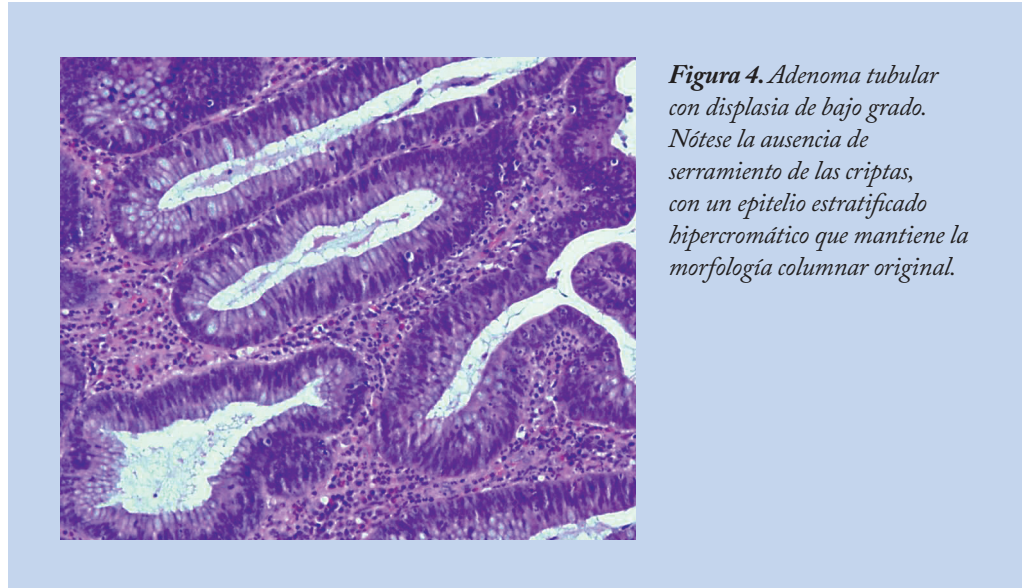


Figura 4. Adenoma tubular con displasia de bajo grado. Nótese la ausencia de serramiento de las criptas, con un epitelio estratificado hiper cromático que mantiene la morfología columnar original.

con los PHs esporádicos⁶, y se ha descrito que los pacientes con SPH presentan un aumento de metilación incluso a nivel de mucosa sana del colon derecho¹⁴. Todo ello sugiere algún tipo de predisposición hereditaria a un exceso de metilación de naturaleza todavía desconocida.

La presencia de inestabilidad de microsatélites (IMS), fenómeno molecular somático que refleja la deficiencia del sistema de reparación del ADN, se observa en alrededor del 15% de los CCR, y suele ser debida a la metilación de *MLH1*, con su consiguiente silenciamiento génica¹⁵. El CCR esporádico que presenta IMS y pérdida de expresión de *MLH1* a nivel tumoral suele acontecer en el colon derecho, en personas de edad avanzada, y suele ir asociado a mutaciones en el gen *BRAF*¹⁶. La presencia de IMS en los PH se ha descrito en alrededor del 5-30% de los casos^{5,17}. Así, la asociación entre las características moleculares descritas en los PH (mutaciones en *KRAS*, *BRAF*, exceso de metilación e IMS) y este subtipo de tumores ha llevado a hipotetizar que el continuo desde PH a carcinoma en la vía serrada se debe a un incremento en la metilación del ADN^{3,13}. Sin embargo, series recientes de pacientes con SPH han mostrado que los PH y el CCR en el contexto de este síndrome presentan IMS con una frecuencia inferior a la estimada inicialmente (< 10%)^{5,6}, lo que refleja que el SPH es una enfermedad heterogénea, en la que la progresión de PH a CCR con IMS representa probablemente tan sólo una parte del espectro en las vías de la carcinogénesis.

Recientemente se ha descrito que mutaciones bialélicas en el gen *MUTYH* son causa de una pequeña proporción de pacientes con SPH (< 2%)^{7,18}. Los portadores de mutaciones bialélicas en este gen suelen presentar un cuadro

clínico caracterizado por una poliposis adenomatosa de fenotipo atenuado, llamada poliposis asociada al gen *MUTYH* (PAM), de herencia recesiva¹⁹⁻²². Sin embargo, en una serie reciente de 18 pacientes con PAM se observó que tres (18%) cumplían, además de los criterios de poliposis adenomatosa atenuada (> 50 adenomas), los criterios diagnósticos de SPH, con una elevada frecuencia de mutaciones en *KRAS* en los adenomas serrados de estos pacientes²³. Este estudio pone de manifiesto que en un porcentaje pequeño de casos de SPH, las mutaciones germinales en el gen *MUTYH* parecen desempeñar un papel causal, en el contexto de una poliposis adenomatosa.

Diagnóstico y manifestaciones clínicas del síndrome de poliposis hiperplásica

El diagnóstico y clasificación del SPH es un tema todavía controvertido. Aunque la definición propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (tabla 1)⁴ ha sido de gran ayuda para contribuir a consensuar el diagnóstico, carece de una base biológica y prácticamente todas las series de pacientes publicadas hasta la fecha han usado unos criterios diferentes para definir la enfermedad. Esta definición recoge las diferentes formas clínicas observadas en pacientes con múltiples PH: a) ≥ 5 PH proximales al colon sigmoide, dos de ellos > 10 mm de diámetro, o b) > 30 PH distribuidos en todo el colon y recto, o c) cualquier número de PH

proximales al colon sigmoide en un familiar de primer grado de un paciente con SPH. Existe discrepancia en relación con el punto de corte de 30 pólipos, de forma que algunos autores consideran un número de 20⁵.

La mediana de edad al diagnóstico de SPH es de 44 años (27-78)⁷. Los PH son la lesión más prevalente, aunque en más del 80% de los casos se observan adenomas serrados o adenomas convencionales de forma concomitante. Un 30% de los casos presenta más de 5 adenomas sincrónicos, y otro 30% presenta adenomas serrados. La gran mayoría de PH suele ser de pequeño tamaño (< 5 mm), y en cerca del 40% existe algún PH mayor de 1 cm^{3,7}.

El riesgo de CCR asociado al SPH es considerable, pero difícil de cuantificar dado que la mayoría de series publicadas hasta el momento no es de base poblacional. Los CCR descritos en el contexto de un SPH aparecen a edad temprana (alrededor de los 50 años), son de localización proximal y es frecuente la multiplicidad⁷.

Pese a que es frecuente la presencia de antecedentes familiares de CCR (30-50%) en los pacientes con SPH, es muy infrecuente la agregación familiar de una poliposis hiperplásica, con tan sólo 8 casos descritos en la literatura^{5,24,25}.

Manejo clínico

Pese a que es prácticamente imposible para el endoscopista extirpar cada uno de los pólipos de pequeño tamaño hallados en el curso de una colonoscopia, especialmente en el colon distal y recto, es preciso centrar la atención en aquellos PH con datos clínicos o endoscópicos de alto riesgo: multiplicidad (> 20), tamaño (> 1 cm), localización proximal, y aquellos en los que existen antecedentes familiares de CCR. Para ello es fundamental contabilizar el número de pólipos hallados en todo el colon y obtener información anatomopatológica de la mayoría de ellos. El uso de cromoendoscopia o endoscopia

de banda estrecha puede ser de utilidad para aumentar la detección de los PH^{26,27}. Es también importante para el clínico y el endoscopista tener en cuenta el número acumulado de pólipos y la histología a lo largo de endoscopias previas. El patólogo debe estar familiarizado con las características de los adenomas serrados, y sus variantes anatomopatológicas, dada su relevancia en el diagnóstico del SPH³.

Dada la rareza de este síndrome, desconocemos con precisión cuál debe ser la estrategia preventiva más adecuada. En relación con la vigilancia endoscópica en los pacientes con SPH, se recomienda la realización de colonoscopias cada 1-3 años, dependiendo del número, tamaño e histología de los pólipos^{25,28}. Los pólipos proximales deberían extirparse completamente, dada la posible presencia de tejido adenomatoso o serrado, y su consecuente mayor potencial de malignización.

La colectomía con anastomosis ileorrectal parece justificada en aquellos casos con múltiples PH, adenomas serrados concomitantes, o múltiples adenomas de alto riesgo (> 1 cm, componente vellosos, displasia de alto grado).

En relación con los familiares de pacientes con SPH, se recomienda realizar colonoscopias de cribado a los familiares de primer grado (padres, hermanos, hijos). La edad de inicio y el intervalo entre colonoscopias se desconocen, aunque se recomienda iniciar a los 40 años, o 10 años antes de la edad al diagnóstico del familiar más joven, con una periodicidad de 5 años.

Bibliografía



- Importante ●● Muy importante
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med.* 2000;343:162-8.
2. Jass JR, Whitehall VL, Young J, Leggett BA. Emerging concepts in colorectal neoplasia. *Gastroenterology.* 2002;123:862-76.
3. ●● East JE, Saunders BP, Jass JR. Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. *Gastroenterol Clin North Am.* 2008;37:25-46, v.
4. Burt RW, Jass J. Hyperplastic polyposis. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics. En: Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. Springer-Verlag; 2000.
5. ● Rashid A, Houlihan PS, Booker S, Petersen GM, Giardiello FM, Hamilton SR. Phenotypic and molecular characteristics of hyperplastic polyposis. *Gastroenterology.* 2000;119:323-32.
6. Carvajal-Carmona LG, Howarth KM, Lockett M, Polanco-Echeverry GM, Volikos E, Gorman M, et al. Molecular

Tabla 1. Criterios diagnósticos del síndrome de poliposis hiperplásica*

1. Al menos 5 pólipos hiperplásicos diagnosticados histológicamente proximales al colon sigmoide, 2 de ellos con un tamaño mayor a 10 mm de diámetro
2. Cualquier número de pólipos hiperplásicos proximales al colon sigmoide en un individuo con antecedentes familiares de primer grado de poliposis hiperplásica
3. Más de 30 pólipos hiperplásicos distribuidos a lo largo de todo el colon

*Según la clasificación internacional de la Organización Mundial de la Salud⁴.

Lectura rápida

En un porcentaje pequeño de casos de SPH, mutaciones germinales en el gen *MUTYH* desempeñan un papel causal, en el contexto de una poliposis adenomatosa.

Los criterios diagnósticos de SPH son los siguientes: a) ≥ 5 PH proximales al colon sigmoide, 2 de ellos > 10 mm de diámetro, o b) > 30 PH distribuidos en todo el colon y recto, o c) cualquier número de PH proximales al colon sigmoide en un familiar de primer grado de un paciente con SPH.

Pese a que es frecuente la presencia de antecedentes familiares de CCR en alrededor del 30-50% de los pacientes con SPH, es muy infrecuente la agregación familiar de una poliposis hiperplásica.

Se desconoce la estrategia preventiva más adecuada en los casos de SPH, aunque se recomienda la realización de colonoscopias de vigilancia en los pacientes con SPH, y colonoscopias de cribado a los familiares de primer grado.

Bibliografía recomendada

East JE, Saunders BP, Jass JR. Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. *Gastroenterol Clin North Am.* 2008;37:25-46.

Artículo de revisión reciente que resume aspectos clínicos, patológicos y moleculares de los pólipos hiperplásicos y el síndrome de poliposis hiperplásica.

Boparai KS, Dekker E, Van Eeden S, Polak MM, Bartelsman JF, Mathus-Vliegen EM, et al. Hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas as a phenotypic expression of MYH-associated polyposis. *Gastroenterology.* 2008;135:2014-8.

Serie de casos de poliposis adenomatosa asociada al gen MYH, en la que se describe que los pólipos hiperplásicos (PH) y los adenomas serrados (AS) son manifestaciones frecuentes en este síndrome. En este contexto, se describen dos vías de carcinogénesis: una que lleva al desarrollo de adenomas convencionales, asociada a mutaciones en el gen APC, y otra que lleva al desarrollo de PH/AS asociada a mutaciones en el gen KRAS.

Carvajal-Carmona LG, Howarth KM, Lockett M, Polanco-Echeverry GM, Volikos E, Gorman M, et al. Molecular classification and genetic pathways in hyperplastic polyposis syndrome. *J Pathol.* 2007;212:378-85.

Estudio que analiza las vías moleculares asociadas a los PH en el que se muestra que los PH asociados al SPH difieren de los PH esporádicos. Los resultados de este estudio muestran que las mutaciones en BRAF y KRAS están presentes en el 75% de los PH de los pacientes con SPH, y que ambas son mutuamente excluyentes.

- classification and genetic pathways in hyperplastic polyposis syndrome. *J Pathol.* 2007;212:378-85.
7. Chow E, Lipton L, Lynch E, D'Souza R, Aragona C, Hodgkin L, et al. Hyperplastic polyposis syndrome: phenotypic presentations and the role of MBD4 and MYH. *Gastroenterology.* 2006;131:30-9.
 8. Otori K, Oda Y, Sugiyama K, Hasebe T, Mukai K, Fujii T, et al. High frequency of K-ras mutations in human colorectal hyperplastic polyps. *Gut.* 1997;40:660-3.
 9. Yuen ST, Davies H, Chan TL, Ho JW, Bignell GR, Cox C, et al. Similarity of the phenotypic patterns associated with BRAF and KRAS mutations in colorectal neoplasia. *Cancer Res.* 2002;62:6451-5.
 10. Chan TL, Zhao W, Leung SY, Yuen ST. BRAF and KRAS mutations in colorectal hyperplastic polyps and serrated adenomas. *Cancer Res.* 2003;63:4878-81.
 11. Ogino S, Kawasaki T, Kirkner GJ, Suemoto Y, Meyerhardt JA, Fuchs CS. Molecular correlates with MGMT promoter methylation and silencing support CpG island methylator phenotype-low (CIMP-low) in colorectal cancer. *Gut.* 2007;56:1564-71.
 12. Oh K, Redston M, Odze RD. Support for hMLH1 and MGMT silencing as a mechanism of tumorigenesis in the hyperplastic-adenoma-carcinoma (serrated) carcinogenic pathway in the colon. *Hum Pathol.* 2005;36:101-11.
 13. Chan AO, Issa JP, Morris JS, Hamilton SR, Rashid A. Concordant CpG island methylation in hyperplastic polyposis. *Am J Pathol.* 2002;160:529-36.
 14. ● Minoo P, Baker K, Goswami R, Chong G, Foulkes WD, Ruzkiewicz AR, et al. Extensive DNA methylation in normal colorectal mucosa in hyperplastic polyposis. *Gut.* 2006;55:1467-74.
 15. Miyakura Y, Sugano K, Konishi F, Ichikawa A, Maekawa M, Shitoh K, et al. Extensive methylation of hMLH1 promoter region predominates in proximal colon cancer with microsatellite instability. *Gastroenterology.* 2001;121:1300-9.
 16. Bessa X, Ballesté B, Andreu M, Castells A, Bellosillo B, Balaguer F, et al. A prospective, multicenter, population-based study of BRAF mutational analysis for Lynch syndrome screening. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:206-14.
 17. Jass JR, Iino H, Ruzkiewicz A, Painter D, Solomon MJ, Koores DJ, et al. Neoplastic progression occurs through mutator pathways in hyperplastic polyposis of the colorectum. *Gut.* 2000;47:43-9.
 18. Buchanan D, Young J. A perspective on bi-allelic MUTYH mutations in patients with hyperplastic polyposis syndrome. *Gastroenterology.* 2009;136:2407-8.
 19. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet.* 2002;30:227-32.
 20. Balaguer F, Castellvi-Bel S, Castells A, Andreu M, Munoz J, Gisbert JP, et al. Identification of MYH mutation carriers in colorectal cancer: a multicenter, case-control, population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:379-87.
 21. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinemann K, Fidalgo P, Phillips RK, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med.* 2003;348:791-9.
 22. Castells A. MYH-associated polyposis: adenomas and hyperplastic polyps, partners in crime? *Gastroenterology.* 2008;135:1857-9.
 23. ● Boparai KS, Dekker E, Van Eeden S, Polak MM, Bartelsman JF, Mathus-Vliegen EM, et al. Hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas as a phenotypic expression of MYH-associated polyposis. *Gastroenterology.* 2008;135:2014-8.
 24. Jeevaratnam P, Cottier DS, Browett PJ, Van De Water NS, Pokos V, Jass JR. Familial giant hyperplastic polyposis predisposing to colorectal cancer: a new hereditary bowel cancer syndrome. *J Pathol.* 1996;179:20-5.
 25. Lage P, Cravo M, Sousa R, Chaves P, Salazar M, Fonseca R, et al. Management of Portuguese patients with hyperplastic polyposis and screening of at-risk first-degree relatives: a contribution for future guidelines based on a clinical study. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1779-84.
 26. Pellisé M, Fernández-Esparrach G, Cárdenas A, Sendino O, Ricart E, Vaquero E, et al. Impact of wide-angle, high-definition endoscopy in the diagnosis of colorectal neoplasia: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2008;135:1062-8.
 27. Spring KJ, Zhao ZZ, Karamatic R, Walsh MD, Whitehall VL, Pike T, et al. High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology.* 2006;131:1400-7.
 28. Ferrandez A, Samowitz W, DiSario JA, Burt RW. Phenotypic characteristics and risk of cancer development in hyperplastic polyposis: case series and literature review. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2012-8.