



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

11209

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR EXPERIENCIA
QUIRURGICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL

PRESENTA
DRA. SANDRA MINERVA GARCIA OSOGOBIO

ASESOR DE TESIS:
DR. TAKESHI TAKAHASHY MONROY



MEXICO D. F.

2005

m348602



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

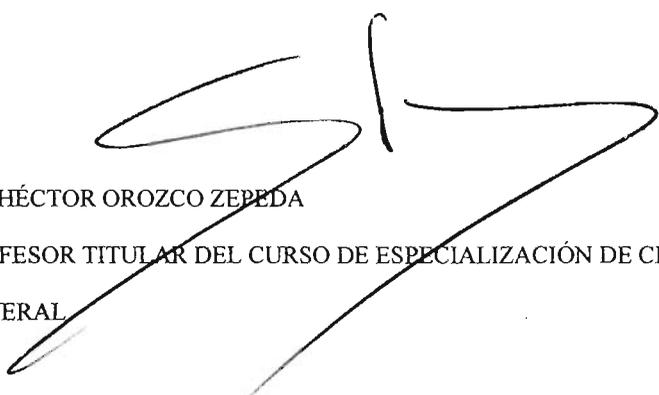
POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR
EXPERIENCIA QUIRÚRGICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS
MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN.

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA

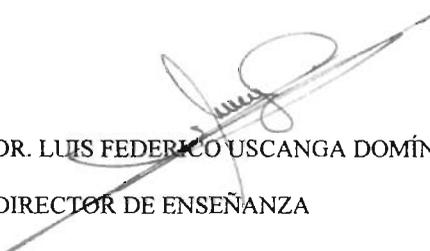
DRA. SANDRA MINERVA GARCÍA OSOGOBIO

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e Impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Sandra Minerva
García Osogobio
FECHA: 30-09-05
FIRMA: [Firma]



DR. HÉCTOR OROZCO ZEPEDA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN DE CIRUGÍA
GENERAL



DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. TAKESHI TAKAHASHI MONROY

ASESOR DE TESIS



AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mi mamá por su amor y comprensión inagotables que han sido la base y estímulo para mi superación.

Al Dr. Takeshi Takahashi por su apoyo durante mi formación como cirujana y por su orientación hacia la investigación.

A todos mis maestros en el Departamento de Cirugía de este Instituto por su paciencia, conocimientos, experiencia y apoyo.

A tí Félix por tu cariño y apoyo a lo largo de la residencia

INDICE

| | |
|-------------------------|----|
| Introducción | 1 |
| Definición del problema | 12 |
| Justificación | 12 |
| Objetivos | 13 |
| Pacientes y Métodos | 13 |
| Análisis estadístico | 14 |
| Resultados | 15 |
| Discusión | 20 |
| Conclusiones | 23 |
| Referencias | 24 |
| Figuras | 28 |

Introducción

La Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) es una enfermedad poco frecuente. La incidencia es de un caso por cada 7000 a 8000 nacidos vivos. Afecta por igual a hombres y a mujeres. En la mayoría de los casos es hereditaria con una penetrancia autosómico dominante. Sin embargo se sabe que hasta el 30% de los pacientes con PAF tienen una mutación de novo.

Etiología

En 1987 Leppert y colaboradores demostraron que el gen responsable de la PAF se situaba en el brazo largo del cromosoma 5 (1). En 1991 Kinzler y colaboradores demostraron que la mutación del gen adenomatosis poliposis coli (APC) en el cromosoma 5q21 era responsable de la PAF (2).

Desde entonces se han identificado más de 500 mutaciones del gen APC en familias con PAF.

El gen APC se encuentra expresado en la mucosa colónica, cerebro, pulmón, aorta, bazo, corazón, riñón, hígado, estómago, placenta, y en cultivos de linfoblastos. Está compuesto de 15 regiones codificadoras denominadas exones (3). Su producto es una proteína estructural grande, de 2843 aminoácidos, que se une a otras proteínas del esqueleto celular y a cateninas. Se cree que el complejo formado por la proteína del gen APC y la catenina está involucrado en la regulación de la transmisión de la señal de inhibición por contacto en el proceso de adhesión celular. El análisis del gen APC en pacientes portadores de PAF ha mostrado que las mutaciones de líneas germinales se encuentran distribuidas de manera no uniforme a través de la secuencia codificadora, y que casi todas las mutaciones de líneas germinales se encuentran localizadas dentro de la mitad 5' de la región codificadora del gen APC. La gran mayoría de las mutaciones del gen APC resulta en productos truncados secundarios a una serie de alteraciones en los

procesos de duplicación celular. La resultante de estos fenómenos es la inactivación de una copia del gen APC en todas las células somáticas de los pacientes con PAF. Estas anomalías moleculares, le confieren a las células epiteliales la capacidad de crecer desorganizadamente, convirtiéndolas en células hiperproliferativas con un índice de división celular aumentado. A pesar de que estos cambios genéticos son similares a los encontrados en carcinomas colónicos esporádicos la gran diferencia es que en la PAF existe una mutación en las líneas germinales desde el momento del nacimiento, dejando a las células afectadas con una mayor susceptibilidad de mutar y eventualmente producir un adenocarcinoma invasor (4,5).

En el 2003 Sieber describió la mutación del gen MYH en familias con APC negativo. El 20% de los pacientes con PAF en quienes no se detecta la mutación en el gen APC y que tienen una historia familiar compatible con una transmisión recesiva, presentan mutaciones en el gen MYH (6).

La PAF asociada al gen APC es una condición dominante, es decir los familiares de primer grado tienen un riesgo del 50% de heredar la enfermedad; por otra parte la PAF asociada al gen MYH es una condición recesiva, es decir los familiares de primer grado tienen riesgo solo si ambos padres tienen una mutación en el gen MYH.

Historia Natural

La historia natural de la PAF se caracteriza por cinco etapas: a) el desarrollo de adenomas, b) la presencia de síntomas gastrointestinales, c) el diagnóstico de PAF, d) el diagnóstico de cáncer colo-rectal, y e) la muerte por cáncer colo-rectal.

En la tabla 1 se muestra el número de pacientes que se diagnostica por etapas y sus edades derivado del registro nacional de PAF (7).

Tabla 1. Historia Natural de la PAF

| Etapa | No. De pacientes | Edad (años) |
|-----------------------------------|------------------|-------------|
| Desarrollo de adenomas | 44 | 17 (5- 56) |
| Síntomas | 196 | 34 (2-73) |
| Diagnóstico de PAF | 248 | 35 (5-73) |
| Diagnóstico de cáncer colo-rectal | 159 | 40 (15-69) |
| Muerte por cáncer colo-rectal | 45 | 44 (27-69) |

Variantes de la PAF

Se han descrito dos variantes de PAF en base a características clínicas: el Síndrome de Turcot y el Síndrome de Gardner.

Síndrome de Turcot. Se define como la asociación de poliposis adenomatosa colónica y tumores cerebrales. El síndrome fue nombrado después de que Turcot y colaboradores lo describieron en un par de hermanos que presentaban poliposis adenomatosa colónica sintomática y tumores cerebrales (8). Se han descrito dos diferentes grupos dentro del síndrome. El grupo I engloba a los pacientes con gliomas del sistema nervioso central asociado con pólipos adenomatosos colo-rectales. Estos pacientes predominantemente tienen una mutación en la línea germinal en los genes reparadores. El grupo II engloba a los meduloblastomas asociados con pólipos adenomatosos colónicos. Estos pacientes presentan una mutación en el gen APC. Más del 95% de los tumores del SNC en el grupo I son gliomas, comparado con menos del 40% de los tumores

del grupo II (9). Los gliomas se diagnostican en una edad promedio de 26 años, en comparación de la edad de presentación de los gliomas de la población general que es de 45-60 años.

Síndrome de Gardner. Se asocia a pólipos adenomatosos colónicos múltiples, osteomas del cráneo y la mandíbula, y quistes epidermoides múltiples. Después Gardner expandió sus asociaciones para incluir dientes impactados y supernumerarios, fibromatosis y osteomatosis.

Una tercera variante llamada *PAF atenuada* fue identificada por estudios moleculares, ya que se demostró una mutación en diferente región en el gen APC (10). Se caracteriza por presentar menos de 100 pólipos colo-rectales y una distribución más hacia la derecha a una edad más tardía. Los pacientes pueden tener una historia familiar de cáncer colo-rectal o extra colo-rectal pero sin un patrón autosómico dominante claro. También pueden cumplir con los criterios de Ámsterdam para cáncer colo-rectal no asociado a poliposis, sin embargo lo que realmente presentan es una variante atenuada de la poliposis familiar. En estas familias la identificación de la mutación es el único método para la clasificación definitiva del síndrome. Sin embargo, la mutación puede ser espontánea (25%-30% de los casos) y por lo tanto no hay historia familiar. Habitualmente se asocia a mutaciones en la terminal 5' del gen APC entre el codon 77 y el 157 así como en la terminal 3'. La mayoría de los pacientes tienen varios adenomas generalmente entre 2 y 50. Frecuentemente se presentan en el lado derecho, proximal al ángulo esplénico. Los pólipos son sésiles con un diámetro de 1-2mm. El diagnóstico de los pólipos se hace a una edad promedio de 44 años y el cáncer colo-rectal a los 56 años. La PAF atenuada tiene un curso de la enfermedad habitualmente 15 años más tarde que la PAF clásica. La heterogeneidad clínica de la PAF atenuada, aún entre miembros de la misma familia puede ser una de las causas de la dificultad para reconocer el síndrome. La historia natural de la PAF atenuada no está bien

documentada por lo tanto el riesgo exacto de cáncer colo-rectal se desconoce. Sin embargo, la poca evidencia indica una tasa de cáncer colo-rectal más baja que la de la PAF clásica. El tratamiento de elección es una colectomía total con ileo-recto anastomosis ya que generalmente el recto está respetado.

Manifestaciones clínicas

La edad de inicio de los síntomas es aproximadamente a los 33 años de edad, siendo los más importantes la diarrea y el sangrado transrectal (11). El diagnóstico se lleva a cabo en la mayoría de los casos alrededor de los 36 años de edad. Una vez que se ha hecho el diagnóstico definitivo a un miembro de una familia problema, el tamizaje permite que los demás casos se detecten a los 24 años de edad; esto corrobora la existencia de los adenomas de mucho tiempo atrás. La incidencia de carcinoma colorectal asociado en pacientes con PAF es de 0.6%, 4%, 13%, 23% y 37% a la edad de 20, 25, 30, 35 y 40 años de edad, respectivamente. En cerca de 65% de los casos ya existe un carcinoma al momento de hacer el diagnóstico de la PAF. La edad promedio de estos pacientes es de 39 años, y fallecen aproximadamente 3 años más tarde. La mayoría de los pacientes portadores de PAF presentan miles de pólipos distribuidos a lo largo del colon. La distribución varía de individuo a individuo; en general el colon izquierdo se afecta más frecuentemente que el derecho y el recto se ve involucrado en prácticamente todos los casos. Existen reportes en la literatura de casos de PAF sin afección del recto a pesar de existir un carcinoma en el colon proximal. El tamaño de los pólipos es también muy variable; existen casos en que las lesiones son de 1 a 2 mm de diámetro hasta más de 1 cm.

Manifestaciones extracolónicas

Existe una gran variedad de lesiones extracolónicas vinculadas a la PAF. Existe evidencia de que la localización precisa de la mutación del gen APC tiene implicaciones directas en cuanto al

fenotipo que se exprese. En la tabla 2 se enumeran las lesiones extracolónicas benignas y malignas relacionadas con la PAF.

Tabla 2. Lesiones extracolónicas en la PAF

| Benignas | Malignas |
|--|-------------------------------------|
| Adenoma endócrino | Carcinoma duodenal |
| Osteoma | Colangiocarcinoma |
| Quiste epidermoide | Carcinoma pancreático |
| Hiperpigmentación retiniana hipertrófica | Tumor desmoide |
| Pólipos gástricos fúndicos | Carcinoma gástrico |
| Adenoma duodenal | Carcinoma suprarrenal |
| Adenoma del intestino delgado | Meduloblastoma |
| | Glioblastoma |
| | Carcinoma tiroideo |
| | Carcinoma del intestino delgado |
| | Tumor carcinoide del íleon terminal |
| | Sarcoma osteógeno |
| | Hepatoblastoma |

La enfermedad afecta las tres capas embrionarias por lo tanto tiene manifestaciones en el organismo entero.

Pólipos gástricos. Los pólipos gástricos en pacientes con PAF son en su gran mayoría hiperplásicos, localizados en el fondo, y con un bajo potencial para malignizarse. La existencia de adenomas es infrecuente y raramente se presenta carcinoma. La prevalencia de pólipos gástricos en pacientes con PAF varía de 28%-68% (12). Algunos pólipos adenomatosos han sido descritos en el antro. La incidencia de cáncer gástrico en pacientes con PAF ha mostrado ser diferente dependiendo de la región geográfica estudiada. En la literatura se ha reportado una incidencia de cáncer gástrico de 0.6% en pacientes occidentales, comparado con un 2.1% en el Centro de Poliposis en Japón, y un 4.2% en el Registro Coreano de Poliposis (13).

Pólipos duodenales. La prevalencia de pólipos periampulares es del 88%-92% (14). Inclusive, una papila cuyo aspecto endoscópico es normal, puede ser adenomatosa hasta en un 50% de los casos (15). Se recomienda que los pacientes portadores de PAF sean sometidos a su primera panendoscopia alrededor de los 25 años de edad en caso de permanecer asintomáticos, y con seguimiento endoscópico cada 1 a 3 años dependiendo del tamaño y número de pólipos, así como de la existencia de displasia. La mejor forma de tratar pólipos gastroduodenales adenomatosos en pacientes con PAF no está bien definida. El uso de antiinflamatorios no esteroideos tipo sulindac es una alternativa inicial de manejo. Su acción básicamente consiste en reducir la proliferación de las células de la mucosa tanto duodenal como rectal. Se ha reportado incluso regresión completa de algunos pólipos rectales con este tipo de manejo. Sin embargo, el mecanismo por medio del cual se logra este efecto es desconocido y existen reportes en la literatura contradictorios en cuanto a la efectividad del medicamento en el caso de pólipos duodenales (16-19). Existen indicaciones precisas para el tratamiento quirúrgico en el caso de lesiones periampulares que incluyen cambios vellosos en la constitución del pólipo, la existencia de displasia grave, y el crecimiento acelerado y aumento de consistencia de la lesión determinada endoscópicamente. El tratamiento de elección es una pancreatoduodenectomía profiláctica. Existen reportes de

excisiones locales a través de una duodenotomía, sin embargo, la morbilidad operatoria es alta y existe un mayor índice de recurrencia.

Carcinoma Periapular El carcinoma periapular es la segunda lesión maligna más frecuente encontrada en pacientes con PAF (después del carcinoma colorectal). Ocurre en 2% a 3% de los pacientes con PAF en comparación con un 0.02% a 0.05% en la población general. Esto representa un aumento del riesgo de desarrollo de carcinoma de 100 veces. En un registro de casos de 1225 pacientes con PAF, se reportaron carcinomas duodenales y periapulares asociados en el 30% de los casos (13). En una serie quirúrgica de la Clínica Cleveland, el carcinoma periapular fue la segunda causa de muerte en pacientes con PAF solo por abajo de los tumores desmoides (20).

Hepatoblastoma. El hepatoblastoma es una causa temprana de muerte en hijos de pacientes portadores de PAF presentándose en los primeros 4 años de vida; la mortalidad por hepatoblastoma en este grupo de edad es 176 veces mayor que en la población en general.

Adenomas endócrinos. Los adenomas de las glándulas adrenales, paratiroides e hipófisis han sido descubiertos de manera incidental en pacientes con PAF. La mayor parte de estos adenomas no son funcionales por lo que no producen sintomatología alguna. Su incidencia real se desconoce.

Tumores desmoides Los tumores desmoides son lesiones benignas originadas en el tejido músculoaponeurótico, y están formados por fibroblastos (21). A pesar de tratarse de lesiones histológicamente diferenciadas sin potencial para enviar metástasis, estos tumores presentan una invasión local agresiva, lo cual les confiere un comportamiento maligno, a pesar de tratarse de lesiones histológicamente diferenciadas sin potencial para enviar metástasis. La incidencia de tumores desmoides en pacientes con PAF es cercana al 9%, con un predominio del sexo femenino de 3:1. La mayoría de los pacientes con PAF que presentan tumores desmoides son

relativamente jóvenes, con una edad media de presentación de 30 años. El riesgo de padecer un tumor desmoide es de 21% a los 10 años de edad y disminuye a 18% a los 50 años de edad. El crecimiento de estas lesiones provoca erosión de vísceras adyacentes y los coloca como la primera causa de muerte por PAF en algunas series, incluso por arriba del carcinoma colorrectal (22). La localización de estos tumores es variable, pueden estar en el mesenterio o en la pared abdominal. La obstrucción intestinal es la principal complicación. Los tumores desmoides se caracterizan por una tasa de recurrencia alta que oscila entre un 65% y 85%. La excisión total de estos tumores es el tratamiento de elección tanto para las lesiones primarias como para las recurrentes. Esto es especialmente cierto si el tumor está localizado en la pared abdominal o es superficial. En el caso de no producir complicaciones mayores la conducta es conservadora. Church et al de la Clínica Cleveland, han demostrado resultados alentadores con el uso de antiinflamatorios no esteroideos tipo sulindac solos o en combinación con tamoxifen (22). Se han descubierto receptores para estrógenos en los tumores desmoides, estas observaciones han llevado a postular a la terapia hormonal como otra alternativa de manejo.

Lesiones Oculares En 1935 Cabot reportó por primera vez la presencia de una lesión pigmentada en la retina de un paciente con datos clínicos de síndrome de Gardner. Fue hasta 1980 en que estas lesiones fueron reconocidas como posibles marcadores de PAF. La lesión característica es la denominada hipertrofia congénita del epitelio pigmentado de la retina (HCERP). El diagnóstico se lleva a cabo durante un examen de fondo de ojo con la pupila dilatada. La HCERP puede presentarse en la población normal; sin embargo, existen criterios para denominar a la HCERP como positiva para marcar fenotípicamente a una familia afectada con PAF, que incluyen la presencia de por lo menos 4 lesiones pigmentadas distribuidas en ambos ojos. Microscópicamente esta lesión corresponde a un hamartoma. La incidencia de esta lesión en pacientes con PAF es de 90% y se ha encontrado en forma bilateral hasta en 78% de los casos

(23). La HCERP está presente desde el período prenatal, por lo que puede considerarse como un marcador fenotípico temprano de PAF; cabe aclarar que su utilidad es reconocida solo en casos de sujetos cuyas familias son portadoras de HCERP.

Quiste epidermoide. Este tipo de lesiones cutáneas se presentan en pacientes con PAF desde la niñez. Generalmente son lesiones pequeñas, esparcidas irregularmente por todo el cuerpo. Este tipo de lesión puede ser el presagio de la aparición de poliposis colónica en niños, y ha sido utilizada también como un marcador fenotípico.

Tratamiento

Debido a que el riesgo de desarrollar cáncer colorectal es del 100% a los 40 años, la cirugía profiláctica se recomienda al diagnóstico y/o antes de los 25 años de edad para reducir el riesgo de cáncer colorectal .

Existen 4 procedimientos quirúrgicos para los pacientes con PAF: proctocolectomía con ileostomía permanente, proctocolectomía con ileostomía continente, colectomía con ileo-recto anastomosis y proctocolectomía con ileo-ano anastomosis con reservorio.

Hasta mediados de los 80's la proctocolectomía con una ileostomía permanente era el procedimiento de elección. Actualmente solo se reserva para los casos en los que existe alguna contraindicación para realizar otro procedimiento. La colectomía con ileo-recto anastomosis es un procedimiento con baja morbilidad y con buenos resultados funcionales. La desventaja radica en el riesgo de transformación maligna del recto que se deja, por lo que es necesario realizar una vigilancia periódica a través de endoscopias. Se ha reportado en la literatura que a pesar de la vigilancia existe un 14-29% de riesgo de cáncer rectal (24-25). En la tabla 3 se muestra el riesgo acumulativo de presentar cáncer rectal en las principales series del mundo.

Tabla 3. Riesgo acumulativo de presentar cáncer rectal después de una ileo-rectoanastomosis como tratamiento para la PAF.

| Hospital | Año | Px | 5 a (%) | 10 a (%) | 15 a (%) | 20 a (%) | 25 a (%) | 40 a (%) |
|-------------------|------|-----|---------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Clínica Mayo | 1980 | 143 | 5 | 14 | 19 | 32 | | |
| St. Mark | 1985 | 174 | | | | | 13 | |
| Clínica Cleveland | 1987 | 133 | | 4 | | 12 | | |
| Escandinavo | 1992 | 294 | 3.1 | 4.5 | 5.7 | 9.4 | 13.1 | |
| Registro Japonés | 1994 | 322 | 4.0 | 12.8 | 24.2 | | | |
| Registro Danés | 2000 | 659 | | 4 | | | | 32 |
| INC Milán | 2000 | 371 | | 7.7 | 13.1 | 23.0 | | |

Actualmente, la proctocolectomía con ileo-ano anastomosis con reservorio en “J” es el procedimiento de elección. Aunque es un procedimiento más complejo, la ventaja es que elimina el riesgo de desarrollar cáncer rectal.

Se ha sugerido que la relación del genotipo y fenotipo pueden tener impacto en la decisión del tipo de cirugía profiláctica (26). Cuando existen pocos pólipos (<20) en el recto y una poliposis familiar atenuada, asociado a una mutación en el codon de 0-200 o después del codon 1500 del gen APC, se recomienda realizar una ileo-recto anastomosis. Si el recto tiene más de 20 pólipos, la mutación es antes del codon 1250, se recomienda realizar una ileo-ano anastomosis con un seguimiento del recto con endoscopias cada 4-6 meses. Por lo tanto la decisión de dejar el recto o

no depende de los siguientes factores: presencia de pólipos en el recto, tipo mutación genética, presencia de tumores desmoides, displasia grave en el recto o cáncer, y deseo del paciente.

Definición del problema

La frecuencia de la PAF es baja, la mayor experiencia a nivel mundial se deriva de Centros de Concentración, principalmente asociados a Registros de Enfermos con PAF o con Cáncer Hereditario, en donde se ha demostrado un impacto importante en disminuir la mortalidad asociada a esta enfermedad. Se sabe que el 100% de los pacientes desarrollarán cáncer colorectal a los 40 años de edad si no se realiza una cirugía profiláctica.

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán es un centro de referencia en México para padecimientos gastrointestinales y oncológicos, y recibe pacientes de diferentes partes de la República. La PAF es uno de los padecimientos que son susceptibles de referirse a este Instituto. Hasta la fecha no existe un estudio publicado que analice los resultados de la cirugía para la PAF así como los resultados fisiológicos y funcionales a largo plazo.

Justificación

El cáncer colorectal es la segunda neoplasia más frecuente de los tumores del tubo digestivo en nuestro país, y el hereditario representa el 10%. La PAF es la segunda causa más común del cáncer colorectal hereditario después de los síndromes de Lynch. Es importante analizar la forma de presentación de la PAF en nuestro país, así como la morbilidad y mortalidad operatorias y resultados a largo plazo.

Objetivos

Objetivo primario

Conocer la morbilidad y mortalidad operatorias en pacientes con PAF

Objetivos secundarios

Conocer la presencia de cáncer en el recto remanente después de la cirugía

Conocer la supervivencia global de los pacientes con PAF que se les realizó cirugía

Diseño del Estudio

El estudio fue retrospectivo, descriptivo y observacional

Pacientes y Métodos

PACIENTES

Se revisaron los libros de registro de los procedimientos quirúrgicos realizados entre 1969 y 2000 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Se seleccionaron los registros de los pacientes de acuerdo con los siguientes criterios.

Criterios de inclusión

Pacientes con Poliposis Adenomatosa Familiar a quienes se les realizó una cirugía como parte del tratamiento

Resultado histopatológico de Poliposis Adenomatosa Familiar en el informe el expediente

Criterios de exclusión

Pacientes sin diagnóstico histopatológico de Poliposis Adenomatosa Familiar

Pacientes con diagnóstico histopatológico de Poliposis Adenomatosa Familiar que no fueron candidatos a tratamiento quirúrgico

MÉTODOS

Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, antecedentes familiares de PAF (hermanos, padres, abuelos), enfermedades asociadas, manifestaciones clínicas colónicas y extracolónicas, exámenes de laboratorio y de imagen realizados, el estudio con el cual se estableció el diagnóstico, biopsia preoperatoria, indicación de la cirugía, tipo de cirugía, número de pólipos en la pieza ($< > 100$), presencia de cáncer o no en la pieza quirúrgica, localización, profundidad y número de ganglios de la pieza con cáncer, metástasis local y a distancia, morbilidad y mortalidad operatorias, datos clínicos fisiológicos y funcionales en relación a la cirugía en el seguimiento (evacuaciones diurnas, evacuaciones nocturnas, escurrimiento diurno, escurrimiento nocturno, continencia), presencia de cáncer en el recto remanente, periodo total de seguimiento, estado final del paciente como vivo, perdido o muerto y causa de mortalidad en caso de presentarla.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó por medio de la Prueba U de Mann-Whitney para variables dimensionales, y Prueba Exacta de Fisher para variables categóricas. Se realizaron curvas de supervivencia a cinco años con el método de Kaplan-Meier. El análisis estadístico para comparación de curvas de supervivencia se realizó con la Prueba de Log-Rank y con la Prueba de Gehan's Wilcoxon. Se consideró significancia estadística al valor de p menor al 5%.

Resultados

De enero de 1969 a diciembre del 2000 se encontró el registro de los libros de cirugía de 29 pacientes con PAF a quienes se les realizó tratamiento quirúrgico. La edad promedio fue de 33 años (DE: 15.94) (rango 13 a 69). Hubo 15 mujeres (52%) y 14 hombres (48%).

El 65% de los pacientes presentaron antecedente familiar de poliposis adenomatosa familiar, identificándose en el estudio seis familias afectadas.

La enfermedad asociada más frecuente fue la hipertensión arterial sistémica en el 14% de los pacientes. El resto de las enfermedades asociadas se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Enfermedades asociadas *

| Enfermedad | n |
|-------------------------------------|---|
| Hipertensión arterial sistémica | 4 |
| Miomatosis uterina | 2 |
| Enfermedad ácido-péptica | 1 |
| Síndrome de Down | 1 |
| Insuficiencia Tricuspídea | 1 |
| Púrpura trombocitopénica autoinmune | 1 |
| Endometriosis | 1 |
| Diabetes Mellitus | 1 |
| Asma Bronquial | 1 |
| Hiperuricemia | 1 |
| Poliarteritis | 1 |
| Dislipidemia | 1 |

Diagnóstico

El 91% de los pacientes presentaron síntomas, el restante 9% fueron asintomáticos. El síntoma más frecuente fue hematoquezia y dolor abdominal. El resto de los síntomas se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Síntomas en pacientes con PAF

| Signos y síntomas | % |
|--------------------------|----------|
| Hematoquezia | 52 |
| Dolor abdominal | 52 |
| Diarrea | 45 |
| Perdida de peso | 38 |
| Estreñimiento | 7 |
| Melena | 7 |
| Masa abdominal | 7 |

El diagnóstico se hizo con colonoscopia y toma de biopsia en 100% de los pacientes, además al 13.7% se le realizó una TAC y al 89.6% un colon por enema.

Se encontraron pólipos extracolónicos en 5 pacientes (17%). Los sitios fueron estómago, duodeno e íleon.

Se encontraron otros tumores en 5 pacientes (17%). El más frecuente fue el tumor desmoides en tres pacientes (60%). El resto se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Lesiones extracolónicas.

| Lesiones extracolónicas | n (%) |
|--------------------------------|--------------|
| Poliposis extracolónica | 5 (17) |
| Estómago | 5 |
| Duodeno | 3 |
| Íleon | 2 |
| Otros Tumores | 5 (17) |
| Desmoides | 3 |
| Tiroides | 1 |
| Mama | 1 |

A diez (34%) pacientes se les diagnosticó carcinoma colorectal al momento del diagnóstico. Se encontraron en los siguientes estadios de la clasificación de Dukes (Tabla 7)

Tabla 7. Estadio de la clasificación de Dukes al momento del diagnóstico

| Estadio | n |
|----------------|----------|
| A | 2 |
| B2 | 4 |
| C1 | 4 |

Los procedimientos quirúrgicos realizados fueron los siguientes:

| | | |
|--|----|---------|
| Proctocolectomía con ileo-ano anastomosis con reservorio | 17 | (58.6%) |
| Colectomía subtotal con ileo-recto anastomosis | 9 | (31%) |
| Proctocolectomía con ileostomía definitiva | 1 | (3.4%) |

| | | |
|---|---|--------|
| Hemicolectomía izquierda con colo-ano anastomosis | 1 | (3.4%) |
| Sigmoidectomía con colo-recto anastomosis | 1 | (3.4%) |

Morbilidad operatoria

Presentaron morbilidad quirúrgica siete pacientes (20.6%), de éstas el 66% se presentó en pacientes con IAA.

Las complicaciones consistieron en:

Dehiscencia de la anastomosis

Suboclusión intestinal

Infección del sitio quirúrgico

Elongación del plexo braquial

Mortalidad operatoria

Un paciente falleció (3.4%) por encefalopatía isquémica, como secuela de paro cardiorespiratorio transoperatorio.

Función postoperatoria

Los pacientes con IAA presentaron 3 a 4 evacuaciones en promedio al día, 0 a 1 evacuaciones nocturnas, 3 pacientes (18.7%) presentaron escurrimiento diurno, y 5 pacientes (31.2%) escurrimiento nocturno.

Los pacientes con IRA presentaron 4 a 5 evacuaciones al día, 0 a 1 evacuaciones nocturnas, ningún paciente con escurrimiento diurno y 1 paciente (14.2%) escurrimiento nocturno. Un paciente (12.5%) con depresión

Complicaciones a largo plazo

En 3 (10%) pacientes se presentó pouchitis, 2 pacientes (11.7%) presentaron complicaciones en piel por la ostomía, una paciente presentó estenosis del reservorio ileal con perforación, por lo que se le dio tratamiento quirúrgico se le realizó una ileostomía. En dos pacientes (11.7%) se

presentó depresión. En el paciente con proctocolectomía con ileostomía definitiva, presentó disfunción de la ileostomía por lo que realizó reconstrucción del estoma.

Recurrencia

Se presentó recurrencia de la enfermedad en 4 (14%) pacientes. Se realizaron los siguientes procedimientos: dos conversiones a IAA, una polipectomía y una resección abdominoperineal como tratamiento de la recurrencia.

Supervivencia

Se determinó la supervivencia actuarial (Kaplan-Meier), 100% de supervivencia a 5 años en pacientes con IAA, comparado con 71% en pacientes con IRA, con la prueba estadística de log rank para las curvas de supervivencia se obtuvo una $p = 0.173$. (figura 1,2)

Discusión

La PAF representa un problema mayor en salud, ya que sin tratamiento adecuado, prácticamente el 100% de los individuos afectados eventualmente desarrollarán un adenocarcinoma invasor originado en uno o varios de los pólipos (27-29). Es por ello que es importante conocer las características de los pacientes con PAF y la evolución de la enfermedad en nuestro país.

De acuerdo al registro Danés realizado por Bulow (7), la PAF se caracteriza inicialmente por la presencia de pólipos adenomatosos a una edad muy temprana, habitualmente a los 17 años, realizándose el diagnóstico de PAF a los 35 años de edad y el de cáncer colorectal a los 40 años. En nuestra revisión, la edad promedio al diagnóstico de PAF fue de 33 años, dato que se relaciona con los datos publicados por el estudio Danés.

Se ha reportado una gran variedad de lesiones extracolónicas asociadas a PAF. Algunas de ellas, se han convertido en la causa principal de muerte de los pacientes que se han sometido a colectomía. De acuerdo a reportes en la literatura, se sabe que el carcinoma periampular es la segunda lesión maligna más frecuente encontrada en pacientes con PAF (después del carcinoma colorectal) y en una serie quirúrgica de la Clínica Cleveland, el carcinoma periampular fue la segunda causa de muerte en pacientes con PAF solo por abajo de los tumores desmoides (20). La prevalencia de pólipos gástricos y duodenales en pacientes con PAF varía de 34% a 100% y de 88% a 92% respectivamente (12,14). En el presente estudio se encontraron 5 (17%) pacientes con poliposis extracolónica, principalmente en el estómago. No se encontró ningún paciente que hubiera desarrollado carcinoma periampular en el presente estudio.

Una causa importante de morbi-mortalidad en pacientes con PAF después de una proctocolectomía total es la presencia de tumores desmoides, con una incidencia cercana al 9% (22). Aunque son tumores benignos, su comportamiento es muy agresivo principalmente dado por su tamaño provocando síntomas compresivos a diferentes niveles. En nuestra revisión el 17%

de los pacientes presentaron tumores a otro nivel, siendo el más frecuente el tumor desmoides en un 60%.

Debido a que el riesgo de desarrollar cáncer colorectal es alto (100% a los 40 años en los pacientes con PAF, 70% a los 65 años en la forma atenuada), el tratamiento de estos pacientes se enfoca a la cirugía profiláctica para eliminar la posibilidad de desarrollo de cáncer. En nuestro estudio en 18 (62%) pacientes la indicación quirúrgica fue profilaxis del desarrollo de cáncer colorectal, pero en 10 (34.4%) la indicación quirúrgica fue la presencia de carcinoma al momento del diagnóstico. Se realizaron 17 (58.6%) colectomías con ileo-ano anastomosis (IAA), 9 (31%) colectomías subtotales con ileo-recto anastomosis (IRA), 1 proctocolectomía total con ileostomía definitiva.

Hasta hace un par de décadas, la proctocolectomía con una ileostomía permanente era el procedimiento de elección, sin embargo en la actualidad solo se reserva para los casos en los que existe alguna contraindicación para realizar otro procedimiento. La colectomía con ileo-recto anastomosis (IRA) y la proctocolectomía con ileo-ano anastomosis (IAA) con reservorio en "J" son los procedimientos quirúrgicos que se utilizan en la actualidad para la PAF con sus respectivas ventajas y desventajas (30). La ileo-recto anastomosis es un procedimiento con baja morbilidad y con buenos resultados funcionales, su desventaja es el riesgo de transformación maligna del recto que se deja, reportándose un riesgo acumulado para cáncer de entre 15 y 25%, por lo que es necesario realizar una vigilancia periódica a través de endoscopias (24,25,31). Sin embargo se prefiere en pacientes con la forma atenuada de la enfermedad, o por razones médicas o técnicas como la presencia de tumor desmoides en el mesenterio o en pacientes con un mesenterio muy corto. En nuestro estudio el porcentaje de recurrencia de la enfermedad fue de 44.4%, y se desarrolló cáncer en un solo paciente, requiriendo conversión a IAA en dos de los pacientes. La ileo-ano anastomosis con reservorio en "J" es un procedimiento más complejo

técnicamente hablando, la ventaja es que elimina el riesgo de desarrollar cáncer rectal, por lo que se considera el procedimiento quirúrgico de elección. Existen estudios que apoyan la realización de IAA, teniendo como inconveniente el mayor riesgo de incontinencia, problemas de erección y eyaculación y con el riesgo potencial de requerir una ileostomía en caso de estenosis del reservorio, aunque se han reportado estudios en los que la calidad de vida después de ambas cirugías es similar (32-34). En este estudio una paciente requirió la realización de una ileostomía por estenosis y perforación del reservorio.

Nyam y colaboradores reportaron una serie de 187 pacientes a quienes les realizaron una IAA por PAF en la Clínica Mayo (35). La funcionalidad del reservorio fue cuantificada como una mediana de 4 evacuaciones en el día, una evacuación por la noche, 22% de los pacientes tuvieron manchado durante la noche y 4% escurrimiento nocturno. La continencia durante el día fue de 84%, 12% presentaron manchado durante el día y 4% presentaron problemas graves de incontinencia. La funcionalidad del reservorio afectó la calidad de vida en un 2% de los pacientes.

En otra serie grande, Kartheuser y colaboradores (36) compararon 171 pacientes con PAF a quienes les realizaron IRA e IAA, encontraron resultados similares a los de Nyam. Se concluye que la función intestinal es clínicamente similar después de una IRA y de una IAA realizadas en centros especializados.

A pesar de la resección del recto con una IAA, la impotencia y eyaculación retrógrada reportada en la literatura es del 1-3%.

En nuestro estudio la función postoperatoria del reservorio fue la siguiente: el número de evacuaciones al día fue de 3 con IAA y 4 con IRA, 3 pacientes con IAA presentaron escurrimiento diurno y ninguno con IRA, 5 pacientes con IAA presentaron escurrimiento nocturno, uno con IRA.

En la serie de la Clínica Mayo (35), la tasa de complicaciones fue del 24%. La oclusión intestinal fue la complicación más frecuente en un 13%, además se presentaron: infección en el sitio quirúrgico, infección urinaria, retención urinaria, infección pélvica, entre otras. En nuestro estudio, la tasa de complicaciones postoperatorias fue del 20.6%, principalmente por dehiscencia de la anastomosis, suboclusión intestinal, infección del sitio quirúrgico y elongación del plexo braquial.

Se comparó la supervivencia actuarial entre ambos grupos (ileo-ano anastomosis vs ileo-rectoanastomosis), no hubo diferencia significativa entre ambas técnicas.

Conclusiones

La morbilidad y mortalidad operatorias en los pacientes con PAF en nuestro Instituto son similares a las reportadas en la literatura mundial. La morbilidad fue del 20.6 % y la mortalidad fue de 3.4%. La recurrencia de la enfermedad se presentó en 14% de los pacientes por lo que fue necesario realizar conversiones a ileo- ano anastomosis. La supervivencia actuarial a 5 años fue del 100% en pacientes con IAA, comparado con 71% en pacientes con IRA, sin embargo no hubo diferencia significativa.

Referencias

1. Leppert M, Dobbs M, Scambler P, et al. The gene for familial polyposis coli maps to the long arm of chromosome 5. *Science*. 1987; 238: 1411-1413.
- 2.- Kinzler KW, Nilbert MC, Vogelstein B, et al. Identification of a gene located at chromosome 5q21 that is mutated in colorectal cancers. *Science*. 1991; 251:1366-1370.
- 3.- Groden J, Thliveris A, Samowitz W, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991; 66:589-600.
- 4.- RubinfeldB, Souza B, Albert I, et al. Association of the APC gene product with B-catenin. *Science* 1993; 262:1731-4.
- 5.- Su L-K, Vogelstein B, Kinzler KW. Association of the APC tumor supresor protein with catenins. *Science* 1993; 262:1734-7.
- 6.- Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germline mutations in MYH. *N Engl J Med* 2003; 348:791-7995
- 7.- Bülow S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut* 2003; 52: 742-746
- 8.- Turcot J, Despres J, St Pierre F. Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon: report of two cases. *Dis Colon Rectum* 1959;2:465-8
- 9.- Van Meir EG. "Turcot's syndrome": phenotype of brain tumors, survival and mode of inheritance. *Int J Cancer* 1998;75:162-4
- 10.- Hernegger GS, Moore HG, Guillem JG. Attenuated familial adenomatous polyposis. An evolving and poorly understood entity. *Dis Colon Rectum* 2002;45:2
- 11.- Cohen SB. Medical aspects of hereditary intestinal polyposis. *Dis Colon Rectum* 1983;26:401-3

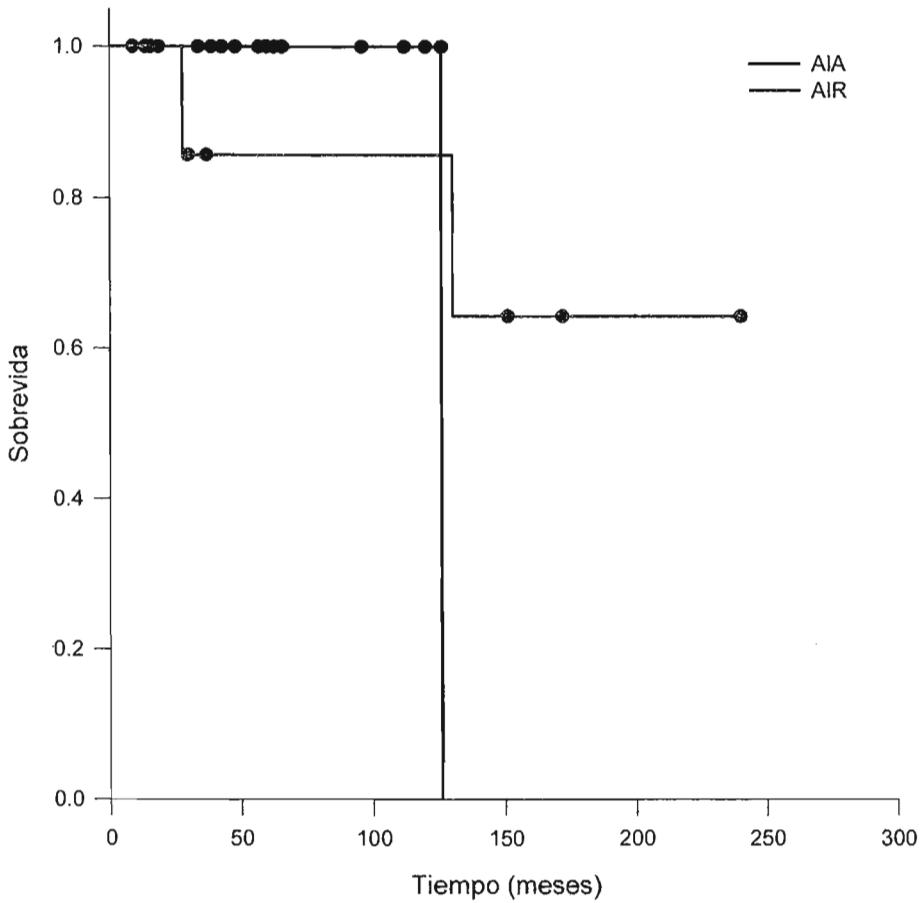
- 12.- Marcello PW, Asbun HJ, Veidenheimer MC, Rossi RL, Roberts PL, et al. Gastroduodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Surg Endosc* 1996 ;10 :418-21
- 13.- Hagelman DG, DeCosse JJ, Bussey HJ. Upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1988; 1:1149-51.
- 14.- Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RK. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989;2:783-5
- 15.- Church JM, McGannon E, Hull-Boiner S, et al. Gastroduodenal polyps in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Col rectum* 1992; 35:1170-3.
- 16.- Nugent KP, Farmer KC, Spigelman AD, et al. Randomized controlled trial of the effect of sulindac on duodenal and rectal polyps and cell proliferation in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1993;80:1618-9
- 17.- Debinski HS, Trojan J, Nugent KP, Spigelman AD, et al. Effect of sulindac on small polyps in familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1995;345:855-6
- 18.- Richard CS, Berk T, Bapat BV, et al. Sulindac for periampullary polyps in FAP patients. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12:14-8
- 19.- Merg A, Lynch HT, Lynch JF, Howe JR. Hereditary Colon Cancer- Part I. *Curr Probl Surg* 2005; 42(4): 195-256
- 20.- Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW, et al. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Col Rectum* 1990; 33:639-42.
- 21.-Posner MC, Shiu MH, Newsome JL, et al. The desmoid tumor: not a benign disease. *Arch Surg* 1989; 124:191-6.
- 22.- Church JM. Desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Semin Colon Rectal Surg* 1995; 6:29-32.

- 23.- Olea JL, Mateos JM, Llompart A et al. Frequency of congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in familial adenomatous polyposis. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74:48-50
- 24.- De Cosse JJ, Bulow S, Neale K, et al. Rectal cancer risk in patients treated for familial adenomatous polyposis. The Leeds Castle Polyposis Group. *Br J Surg* 1992;79:1372-5
- 25.- Nugent KP, Phillips RK. Rectal cancer risk in older patients with familial adenomatous polyposis and an ileorectal anastomosis: a cause for concern. *Br J Surg* 1992;79:1204-6
- 26.- Bulow C, Vasen H, Jarvinen H, et al. Ileorectal anastomosis is appropriate for a subset of patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2000;119:1454-1460
- 27.- King JE, Dozois RR, Lindor NM, et al. Care of patients and their families with Familial Adenomatous Polyposis. *Mayo Clin Proc* 2000;75:57-67
- 28.-Varesco L. Familial adenomatous polyposis: genetics and epidemiology. *Tech Coloproctol* 2004;8:S305-308
- 29.- Möslein G, Pistorius S, Saeger HD, et al. Preventive surgery for colon cancer in familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Langenbecks Arch Surg* 2003;388:9-16
- 30.- Contessini-Avesani E, Botti F, Negri C, et al. Familial adenomatous polyposis. Surgical treatment : when and how. *Tech Coloproctol* 2004 ;8 :S309-S314
- 31.- Björk J, Akerbrant H, Iselius L, et al. Outcome of Primary and Secondary Ileal Pouch-Anal Anastomosis and Ileorectal Anastomosis in Patients with Familial Adenomatous Polyposis. *Dis Colon Rectum* 2001;44:984-992
- 32.- Thompson-Fawcett MW, Marcus VA, Redston M, Cohen Z, McLeod R. Adenomatous Polyps Develop Commonly in the Ileal Pouch of patients with Familial Adenomatous Polyposis. *Dis Colon Rectum* 2001;44:347-353

- 33.- Remzi FH, Church JM, Bast J, et al. Mucosectomy vs Stapled Ileal Pouch- Anal Anastomosis in patients with Familial Adenomatous Polyposis Dis Colon Rectum 2001;44:1590-1596
- 34.- Ooi SB, Remzi FH, Gramlich T, et al. Anal Transitional Zone Cancer After Restorative Proctocolectomy and Ileoanal Anastomosis in Familial Adenomatous Polyposis Dis Colon Rectum 2003 ;46 :1418-1423
- 35.- Nyam DC, Brilliant PT, Dozois RR, et al. Ileal pouch anal canal anastomosis for familial adenomatous polyposis: early and late results. Ann Surg 1997;226:514-9
- 36.- Kartheuser AH, Pare R, Penna CP, et al. Ileal pouch-anal anastomosis as the first choice operation in patients with familial adenomatous polyposis: a ten year experience. Surgery 1996; 119:615-23

Figura 2

Sobrevida actuarial (Kaplan-Meier) Anastomosis ileo-anal vs ileo-rectal



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Figura 1.

Sobrevida actuarial (Kaplan-Meier) Poliposis Adenomatosa Familiar

