

## Estado actual del seguimiento del área gastroduodenal en la poliposis adenomatosa familiar

D. Parés<sup>a</sup>, A. García-Ruiz<sup>a</sup>, S. Biondo<sup>a</sup>, I. Blanco<sup>b</sup>, G. Llort<sup>b</sup>, E. Arriola<sup>c</sup>, J. de Oca<sup>a</sup>, C. del Río<sup>a</sup>, A. Osorio<sup>a</sup>, M. Navarro<sup>c</sup>, J. Martí-Ragué<sup>a</sup> y E. Jaurrieta<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Cirugía Colorrectal. Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona.

<sup>b</sup>Unidad de Consejo Genético. Institut Català d'Oncología. Barcelona.

<sup>c</sup>Oncología Médica. Institut Català d'Oncología. Barcelona. España.

### RESUMEN

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es una enfermedad hereditaria que se caracteriza por el desarrollo de numerosos pólipos adenomatosos gástricos y de cáncer colorrectal en prácticamente el 100% de los pacientes que no reciben un tratamiento adecuado. A pesar de que esta enfermedad tiene como órgano diana fundamental el área colorrectal, es bien conocida la frecuente aparición de adenomas en el tracto digestivo superior, fundamentalmente en el área duodenal periampliar. La posibilidad de malignización de estos pólipos hace imperativa la planificación de pautas de seguimiento y tratamiento adecuadas, aunque todavía hoy no se conoce cuál debería ser el calendario de seguimiento. En este trabajo presentamos un caso de adenocarcinoma gástrico en el seguimiento de una paciente afectada de PAF, se revisa la literatura médica y se hace hincapié en la necesidad de detectar y planificar el tratamiento de esta enfermedad. Existe suficiente información para considerar que el seguimiento debería realizarse mediante endoscopia digestiva alta con visión lateral, incluidas biopsias seriadas del área periampliar. La primera endoscopia en pacientes con PAF debería realizarse a la edad de 20 años o al inicio de la enfermedad, y programar posteriormente un calendario de seguimiento en función del número y las características histológicas de las lesiones detectadas.

### CURRENT STATUS OF FOLLOW-UP OF THE UPPER DIGESTIVE TRACT IN FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS

Familiar adenomatous polyposis (FAP) is a hereditary disease characterized by the development of multiple adenomas

in the gastrointestinal tract and colorectal cancer in practically all patients who do not receive appropriate treatment. Although the most commonly involved region in this disease is the colorectal area, it is well known that adenomas can also develop in the upper gastrointestinal tract, mainly in the periampliar area of the duodenum. Because of the possibility of malignant transformation of these polyps, adequate monitoring is required, even though the optimal follow-up schedule has not yet been defined. In the present article, we report a case of a gastric adenocarcinoma detected during the follow-up of a patient diagnosed with FAP, as well as a review of the literature on this subject. We stress the need for early detection and appropriate management of this disease. Sufficient information is available to support the use of upper gastrointestinal endoscopy with lateral vision and serial biopsies of the periampliar region in these patients. The first endoscopy in patients with FAP should be performed at the age of 20 years or at diagnosis. Subsequently, a follow-up schedule should be designed, according to the number and histological characteristics of the polyps observed.

### INTRODUCCIÓN

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es una enfermedad hereditaria infrecuente que se caracteriza por el desarrollo de numerosos pólipos adenomatosos gástricos y el desarrollo de cáncer colorrectal en prácticamente el 100% de los pacientes que no reciben un tratamiento adecuado. De forma característica, la PAF se define por la formación de múltiples (más de 100) pólipos adenomatosos en el colon y recto, que suelen aparecer en la segunda década de la vida, aunque es posible su aparición de forma más temprana<sup>1</sup>.

A pesar de que esta enfermedad tiene como órgano diana fundamental el área colorrectal, es bien conocida la frecuente aparición de adenomas en el tracto digestivo supe-

Correspondencia: Dr. D. Parés.  
 Unidad de Cirugía Colorrectal. Servicio de Cirugía General y Digestiva.  
 Hospital Universitari de Bellvitge.  
 Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.  
 Correo electrónico: dparés@vodafone.es

Recibido el 16-12-2004; aceptado para su publicación el 12-2-2005.

rior, fundamentalmente en el área duodenal periampliar, que puede oscilar entre el 24 y el 100% de los pacientes<sup>2,3</sup>. La posibilidad de malignización de estos pólipos, de acuerdo con la conocida secuencia adenoma-carcinoma, hace imperativa la planificación de pautas de seguimiento y tratamiento adecuadas, aunque todavía hoy no se conoce cuál debería ser el calendario de seguimiento<sup>1,4-6</sup>. La afectación gástrica, por otro lado menos frecuente (hasta un 44%), suele caracterizarse por la aparición de pólipos de las glándulas fúndicas, y por tanto presenta una baja frecuencia de malignización<sup>2</sup>, inferior al 0,6%<sup>7</sup>.

El objetivo de este trabajo es presentar un caso de adenocarcinoma gástrico en una paciente joven afectada de PAF, revisar la literatura médica y hacer hincapié en la necesidad de seguimiento del área gastroduodenal en estos pacientes.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer de 26 años diagnosticada de PAF a raíz del ingreso por invaginación ileocólica. La paciente no presentaba historia familiar de PAF. A pesar de ello, su padre fue diagnosticado de cáncer colorrectal a los 45 años de edad, pero nunca se pudo comprobar la presencia de pólipos asociados.

Para el diagnóstico se realizaron las siguientes exploraciones complementarias: en primer lugar, se realizó un estudio del colon mediante colonoscopia que mostró múltiples pólipos de pequeño tamaño, repartidos por el colon desde la ampolla rectal hasta el sigma, donde destacaba la presencia de 2 tumoraciones: una a 20 cm del margen anal, de aspecto vellosa y sésil, de 6 cm, que ocupaba 2 cuadrantes (la biopsia de ésta fue compatible con adenoma vellosa con displasia de bajo grado), y otra a 30 cm del margen anal, también sésil, que ocupaba toda la luz y que no permitía progresar el colonoscopio (la biopsia informó de un adenoma vellosa con focos de adenocarcinoma infiltrante). La endoscopia digestiva alta evidenció en el fundus, cuerpo y antró gástricos la presencia de unos 40 micropólipos de 2-3 mm con histología compatible con pólipos de las glándulas fúndicas y el duodeno no mostraba lesión alguna. El estudio se completó con una tomografía computarizada (TC) abdominal que fue normal, radiografía mandibular que mostró un osteoma mandibular y fondo de ojo, que fue normal. El análisis molecular del gen *APC* en línea germinal mediante secuenciación completa de las regiones codificantes no permitió identificar ninguna mutación deletérea en el gen. Se practicó un estudio de inestabilidad en microsatélites, tanto en la muestra tumoral de la paciente como en la muestra tumoral de su progenitor. Ambos resultados mostraron la ausencia de inestabilidad en microsatélites.

Se intervino quirúrgicamente a la paciente, practicándose proctocolectomía total con construcción de reservorio ileoanal en J, mucosectomía rectal, anastomosis reservorioanal manual e ileostomía lateral de protección.

El análisis anatomo patológico de la pieza operatoria fue diagnóstico de PAF con la presencia de múltiples adenomas tubulares y tubulovellosos repartidos por todo el colon (más de 100) y adenocarcinoma de sigma, grado II sobre adenoma tubular y afectación ganglionar (pT3 pN1). Se indicó tratamiento adyuvante con quimioterapia por vía endovenosa (5-fluorouracilo y leucovorín). La paciente fue dada de alta y se indicó consulta con la unidad de consejo genético para completar el estudio familiar y su seguimiento. En la unidad de consejo genético se indicaron sigmoidoscopias a la madre y la hermana, y colonoscopia al padre por sus antecedentes de cáncer colorrectal.

A los 16 meses de seguimiento, la paciente acudió a la consulta por cuadro de epigastralgia sin otra sintomatología acompañante. En la fibrogastroscopia se hallaron múltiples pólipos gástricos y una pequeña úlcera en la cara posterior del antró gástrico, que se biopsió. Histológicamente, se apreció la presencia de células con arquitectura de adenocarcinoma indiferenciado de alto grado de malignidad. El estudio de extensión fue negativo; se indicó tratamiento quirúrgico, realizándose gastrectomía subtotal con anastomosis manual terminolateral gastroeyunal y linfadenectomía D2. La anatomía patológica de la pieza operatoria mostró la presencia en el antró de múltiples adenomas tubulares con displasia de bajo grado de diverso tamaño y adenocarcinoma antral de tipo difuso (pT3 pN1). Se realizó tratamiento adyuvante con quimioterapia por vía intravenosa (mitomicina C y capécitabina).

A los 6 meses de la cirugía gástrica, la paciente acude a la consulta con dolor en la fossa ilíaca derecha donde se palpaba una masa pérvica. En la

TC abdominal se observó que la masa abdominal englobaba al ovario izquierdo y entraba en contacto con el útero. El estudio de extensión fue negativo para otras localizaciones y el estudio ginecológico no concluyente, se programó para tratamiento quirúrgico. En la laparotomía exploradora se observó una tumoración en clara relación con ambos anexos, sobre todo el izquierdo. Las biopsias peroperadoras informaron de metástasis ováricas de adenocarcinoma gástrico, compatibles con tumor de Krukenberg. Se realizó una cirugía radical, pero meses después la paciente presentó progresión peritoneal y, a pesar del tratamiento complementario recibido (cisplatino y 5-fluorouracilo), falleció a los 7 meses.

## DISCUSIÓN

La PAF es una enfermedad hereditaria que presenta habitualmente un inicio clínico insidioso cuando no existe historia familiar, es decir, en los casos *de novo*<sup>1</sup>. Ante la sospecha clínica, el diagnóstico se realiza en primer lugar mediante colonoscopia, excepto en el estudio de familiares asintomáticos en que se recomienda rectosigmoidoscopia. Posteriormente debe completarse el estudio con una endoscopia digestiva alta para evaluar la presencia de lesiones en el tracto digestivo superior. En las unidades dedicadas al estudio y tratamiento de estos pacientes se recomienda también la realización de una ortopantomografía, pues es bien conocida la posible presencia de un osteoma mandibular hasta en el 90% de los casos<sup>8</sup>. Este tumor óseo benigno puede dar manifestaciones clínicas locales provocadas por su crecimiento<sup>1</sup>. Otro aspecto recomendable es el estudio del fondo de ojo para descartar la presencia en estos pacientes de hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina.

La mayor parte de los casos de PAF son secundarios a una o diversas alteraciones, concretamente mutaciones, en el gen supresor tumoral *APC* (*adenomatous polyposis coli*) localizado en el brazo largo del cromosoma 5, con herencia autosómica dominante<sup>9</sup>. Este gen contiene 8.538 pares de bases y parece determinar las diferentes expresiones fenotípicas de la enfermedad<sup>2,9</sup>. Sin embargo, no siempre es posible identificar alteraciones en el gen *APC* en pacientes afectados de PAF. Esto puede deberse a limitaciones en las técnicas moleculares utilizadas en el análisis del gen *APC*, o bien a la existencia de alteraciones en otros genes. Recientemente se ha descrito un nuevo gen, el *MYH*, causante de hasta un 30% de los casos de PAF<sup>10</sup>. El consejo genético por tanto es, hoy día, absolutamente necesario en estos pacientes. El hecho de realizar un estudio familiar para detectar de esta manera si existen otros posibles casos en la familia del paciente afectado ha creado la necesidad de grupos de trabajo multidisciplinarios para el manejo de esta enfermedad, con la integración de especialistas en consejo genético<sup>6,11,12</sup>. De hecho, el primer punto en la guía de manejo de estos pacientes comunicada por la Sociedad Americana de Cirujanos de Colon y Recto es el consejo genético junto a la historia familiar, el punto imperativo en la detección de nuevos casos y, consecuentemente, en la disminución de casos con mala evolución<sup>4</sup>. Además, en el futuro, quizás esta estrategia podrá decidir la mejor intervención quirúrgica o, lo que sería más deseable aún y en espera de poder realizar un diagnóstico preimplantacional<sup>13</sup>, podremos controlar las manifestaciones clínicas de la enfermedad

TABLA I. Clasificación de Spigelman<sup>20</sup> de pólipos duodenales en la PAF

	Puntuación		
	1	2	3
N.º de lesiones	1-4	5-20	> 20
Tamaño máximo (mm)	1-4	5-10	> 10
Histología	Tubular	Tubulovellosa	Vellosa
Displasia	Leve	Moderada	Severa

Estadios de Spigelman  
Estadio 0: puntuación 0  
Estadio I: puntuación 1-4  
Estadio II: puntuación 5-6  
Estadio III: puntuación 7-8  
Estadio IV: puntuación 9-12

aplicando terapia génica<sup>3</sup>. Para el correcto control y aplicación de investigación en esta afección, además hay que considerar la necesidad de crear registros de pacientes afectados de esta enfermedad. El prestigioso Hospital de St. Mark's de Londres (Reino Unido) posee desde 1925 uno de los registros más importantes del mundo de pacientes con PAF, lo que ha permitido analizar una valiosa cantidad de información<sup>14,15</sup>. En nuestro caso, el estudio genético no permitió detectar mutación alguna, ni existían otros antecedentes familiares de la enfermedad.

Para el tratamiento de la PAF las dos técnicas quirúrgicas habitualmente utilizadas son la colectomía total con anastomosis ileorrectal o la coloproctectomía total restauradora con reservorio ileoanal, que ya están hoy día claramente estandarizadas<sup>4</sup>.

### Afección gastroduodenal en la PAF

Los pólipos gástricos y duodenales en pacientes con PAF fueron descritos en 1895 y en 1904, y su asociación con el cáncer gástrico o duodenal fue comunicada en 1935 y 1962, respectivamente<sup>2</sup>. Los pólipos duodenales son casi universales en los pacientes con PAF y acostumbran estar distribuidos (sobre todo cuando se trata de adenomas) en el área de mayor contacto del efluente biliopancreático, es decir, en el área periampular<sup>3</sup>. Se ha visto que estas lesiones pueden seguir la conocida secuencia adenoma-carcinoma descrita en el colon, y constituye la malignización de éstos; la segunda causa de mortalidad en largos seguimientos entre los pacientes enfermos<sup>2,5,14,16-18</sup>. Un aspecto interesante a considerar es la falta de correlación entre la afectación cólica y gastroduodenal, es decir que formas con poca expresión en el colon, denominadas como formas atenuadas, pueden manifestar una gran afectación en el tracto digestivo superior<sup>1,19</sup>.

Desde ya hace algunos años y para intentar homogeneizar el manejo de estos pacientes, la afectación duodenal por PAF se estadifica según la clasificación descrita por Spigelman et al<sup>20</sup> (tabla I). Este sistema permite estratificar a los pacientes y así poder configurar Guías de Práctica Clínica para el manejo de estos enfermos<sup>5,14,18</sup>. Creemos que es interesante comentar, sin ánimo de restar importancia a la utilidad que posee esta clasificación en la mayoría de

las situaciones, que en algún caso concreto interpretar con la misma importancia el número, el tamaño, la morfología y el grado de displasia de los pólipos presentes puede subestimar el potencial de malignidad de alguna lesión. Así, por ejemplo, ante un escenario clínico en que existiera una sola lesión, pero de gran tamaño (superior a 1 cm), y por tanto de alto riesgo de malignidad, ésta podría ser clasificada en función de su histología y el grado de displasia en un estadio II, estadio III o estadio IV, lo que determinaría un manejo terapéutico de menor a mayor agresividad, respectivamente<sup>20,21</sup>.

En la etiopatogenia de estas lesiones se han involucrado diversos factores genéticos y, por supuesto, ambientales, tales como la dieta. Las alteraciones genéticas en la afectación gastroduodenal están todavía poco caracterizadas, pero parece que determinadas mutaciones pueden favorecer una variable aparición en el número y el tipo de pólipos<sup>1,2,9,14</sup>. Toyooka et al<sup>22</sup> describieron la presencia de una mutación somática del gen *APC* en el 46% de los adenomas duodenales, el 67% de los adenomas ampulares y el 50% de los carcinomas ampulares. Además, se ha sugerido que la alteración del gen *APC* entre determinados codones, por ejemplo el 1250 y el 1464, parece tener influencia en el mayor desarrollo de malignidad en estos pólipos gastroduodenales<sup>2</sup>. Finalmente, hay que considerar que no queda claro cuál es el papel de las alteraciones del gen *k-ras* ni la relación de estas lesiones malignas surgidas de pólipos del tracto digestivo superior con la sobreexpresión de la proteína p53, aspectos que permitirán en el futuro entender algunos aspectos de la biología de estas lesiones<sup>3</sup>.

En relación con la influencia de factores ambientales, la observación de la especial distribución de los pólipos adenomatosos alrededor de la papila ha hecho postular diferentes hipótesis que involucran al metabolismo de la bilis y que todavía hoy no están aclarados<sup>2,3</sup>.

Siempre que se avanza en aspectos etiopatogénicos, se avanza en el campo de la terapéutica. Así, existe cierta controversia con la administración de fármacos para la quimioprevisión de lesiones en estos pacientes<sup>2,3</sup>. Parece que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tales como el sulindac o el celecoxib, que actúan sobre la inhibición de la enzima productora de prostaglandinas, conocida por su efecto en el crecimiento tumoral, y la ciclooxygenasa (COX) son los más esperanzadores, aunque

TABLA II. Recomendaciones en el seguimiento del tracto digestivo superior en pacientes con PAF

<p>La primera endoscopia digestiva alta debe realizarse al diagnóstico (casos esporádicos) o a los 20 años de edad      Debe utilizarse endoscopios de visión lateral, localizar la papila y realizar biopsias aun con endoscopia normal      Manejo según estadio de Spigelman<sup>20</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Poliposis duodenal leve (estadio I o II)           <ul style="list-style-type: none"> <li>Endoscopia de seguimiento en 3 años</li> </ul> </li> <li>Poliposis duodenal moderada (estadio III)           <ul style="list-style-type: none"> <li>Endoscopia anual</li> <li>Valorar realizar ecoendoscopia</li> </ul> </li> <li>Poliposis duodenal severa (estadio IV)           <ul style="list-style-type: none"> <li>Valorar tratamiento quirúrgico</li> <li>Valorar realización ecoendoscopia</li> </ul> </li> </ul>
---

PAF: poliposis adenomatosa familiar.

existen resultados contradictorios en la literatura médica<sup>2,21</sup>. Por un lado, existen ensayos controlados que muestran que el tratamiento con AINE en estos pacientes es ineffectivo para tratar la presencia de adenomas en el tracto digestivo superior<sup>4,23</sup>, y otros<sup>24</sup> presentan resultados favorables tras la ingesta de inhibidores COX-2 específicos. Además, este tratamiento todavía hoy es recomendado por algunas guías de manejo de la PAF ante algunas otras conclusiones en estudios clínicos y experimentales<sup>3</sup>. Probablemente, habrá que esperar las conclusiones de más estudios controlados para situar esta terapéutica en el escalón más adecuado.

Focalizando nuestra atención en las lesiones gástricas, conocemos que la incidencia descrita en los pacientes con PAF suele ser inferior al 10% (pocas veces superior al 40%). La inmensa mayoría de ellos son pólipos de las glándulas fúndicas (hiperplasia de glándulas fúndicas con microquistes) (hasta un 56%)<sup>1,25,26</sup>. Estos pólipos pueden aparecer desde la primera década de la vida y aunque pueden incrementarse en número y tamaño de forma gradual y que todavía hoy es un tema controvertido, no parecen implicar un aumento del riesgo de cáncer gástrico en la población occidental. A pesar de todo, en algunos países orientales como Japón y Corea se han comunicado casos de cáncer gástrico<sup>1-3,27-29</sup>. Existe controversia también en el papel de terapias como los inhibidores de la bomba de protones e incluso la erradicación de *Helicobacter pylori* en la evolución de estas lesiones<sup>25,30</sup>. Existen diversos tipos de pólipos: pólipos hiperplásicos (8-44%)<sup>31</sup> e incluso carcinoides<sup>2</sup>, pero sin duda son los adenomas los que focalizan el interés principal. Contrariamente a las demás lesiones, los adenomas gástricos que acostumbran situarse mayoritariamente en el antró gástrico, sí parece que pueden ser precursores de cáncer gástrico<sup>3,32</sup>. En nuestro caso, la lesión maligna estaba situada en el antró gástrico lo que favorece la hipótesis de que surgiera de un adenoma y no de uno de los pólipos de las glándulas fúndicas detectados en la endoscopia efectuada meses antes. Burke et al<sup>33</sup> describen que la rápida progresión de la displasia en las lesiones gastroduodenales es infrecuente (cerca al 11%). A pesar de ello, se ha descrito alguna serie con seguimiento largo (de hasta 7 años) sin poder demostrar que aumenten de tamaño o el grado de displasia en las biopsias efectuadas.

Es por todo ello que se recomienda insistentemente que todos los pacientes diagnosticados de PAF deben some-

terse a vigilancia endoscópica del tracto digestivo superior; este mensaje de atención es el objetivo de este trabajo<sup>1,2,4-6,18,21</sup>.

La endoscopia en estos pacientes tiene por objetivo detectar a aquellos con lesiones con alto grado de displasia que precisen tratamiento específico, y no tanto la exéresis endoscópica de cada una de las lesiones. De hecho, es fácil suponer que prevenir la evolución de estas lesiones mediante su extirpación endoscópica es prácticamente imposible si entendemos que normalmente existen múltiples pólipos<sup>4,14</sup>. Aunque precisamos más estudios prospectivos, recientemente, algunos autores han comunicado la efectividad de la ecoendoscopia para valorar la extensión intramural de las lesiones y planificar de esta manera el mejor tratamiento para estos pacientes<sup>2,3,21</sup>.

Una vez realizado el diagnóstico y estadificación de las diversas lesiones, el tipo de tratamiento irá de menor a mayor agresividad, desde la exéresis endoscópica a tratamientos quirúrgicos más complejos como la ampulectomía o la duodenopancreatometomía cefálica, respectivamente<sup>14,21</sup>. El análisis de la terapia de estas lesiones escapa del objetivo de este trabajo.

Es importante establecer un programa de seguimiento y manejo de las lesiones gastroduodenales en la PAF. Existe consenso en los diferentes estudios de que para el seguimiento debe realizarse una endoscopia digestiva alta con visión lateral con o sin magnificación, y realizar biopsias seriadas (mínimo 5) incluso ante la ausencia de pólipos a la exploración<sup>2,3,5,6,14,17,34</sup>. Esta última recomendación surgió de la evidencia que en algunos casos sin poliposis gastroduodenal, la biopsia de la zona de la ampolla de Vater (de aspecto normal) permitió en algún caso realizar un diagnóstico de displasia<sup>34</sup>.

La primera endoscopia en pacientes con PAF conocida, aunque sean formas atenuadas, o pacientes asintomáticos debería realizarse a la edad de 20 años o al primer diagnóstico<sup>1,2,4,18,33</sup>. Esta primera endoscopia permitirá valorar y clasificar con la estadificación de Spigelman et al<sup>20</sup> el tipo de lesiones presentes (tabla I). No existe claro consenso del calendario posterior de seguimiento ante la presencia de pólipos en el área gastroduodenal. En la tabla II, se resume un posible manejo, aceptado desde hace años y apoyado por nuestra experiencia<sup>3</sup>: si el paciente presenta una endoscopia normal o la presencia de una poliposis leve (estadio 0-II), la siguiente endoscopia se repetiría a los 3 años y si no hay progresión, a los 5 años. Por

otro lado, cuando aparecen grandes pólipos, lesiones numerosas o que determinen un riesgo importante (estadio III), la vigilancia debe ser como mínimo anual, y valorar además la necesidad de tratamientos específicos. Finalmente, existe una evidencia suficiente para recomendar que ante la existencia de displasia grave en la biopsia (estadio IV), o en determinadas grandes lesiones periamplares, se debe indicar resección quirúrgica<sup>3,4,21</sup>.

## CONCLUSIÓN

La introducción de la colonoscopia y el estudio genético han permitido la realización del tratamiento profiláctico en individuos asintomáticos afectados de poliposis familiar colónica, lo que en las últimas décadas ha contribuido a un descenso de la mortalidad asociada al cáncer colorectal. Sin embargo, paralelamente se ha observado un incremento en la tasa de muertes atribuibles a manifestaciones extracolónicas, principalmente tumores desmoides y neoplasias de duodeno y periamplares. De hecho, conocemos bien que esta enfermedad puede cursar con pólipos en cualquier parte del tubo digestivo. Los pólipos del área gastroduodenal son fundamentalmente adenomas duodenales y/o pólipos de las glándulas fúndicas. Se conoce además que las lesiones adenomatosas que afectan a esta área también siguen la conocida secuencia adenoma-carcinoma. Es por todo ello que si bien en la actualidad desconocemos el impacto que tendrá en la supervivencia global y en su calidad de vida, es recomendable el seguimiento estricto del tracto digestivo superior en estos pacientes. Para optimizar el manejo de estos pacientes se aconseja que sean tratados en unidades especializadas y equipos multidisciplinarios.

## NOTA DEL AUTOR:

Una vez aceptado el trabajo para publicación y tal como se expresa en él, no se había hallado ninguna alteración genética causante del cuadro clínico de la paciente.

A pesar de ello, nuestro grupo continuó con la investigación genética del caso.

De este modo y debido a recientes comunicaciones en la literatura médica, se realizó el estudio del gen *MYH* mediante secuenciación completa de la región codificante. Este estudio, no se consideró indicado como primera opción.

Finalmente, se pudo identificar una mutación bialélica: *G382D* y *c.1186\_1187insGG*. Esta alteración bialélica es, probablemente, la causa del cuadro clínico de poliposis en la paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

- Campbell WJ, Spence RAJ, Parks TG. Familial adenomatous polyposis. Br J Surg. 1994;81:1722-33.
- Wallace MH, Phillips RK. Upper gastrointestinal disease in patients with familial adenomatous polyposis. Br J Surg. 1998;85:742-50.
- Kashiwagi H, Spigelman AD. Gastroduodenal lesions in familial adenomatous polyposis. Surg Today. 2000;30:675-82.
- Church J, Simmang C, and Behalf collaborative group of the Americas on Inherited Colorectal Cancer and the Standards Comitee of The American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the treatment of patients with dominantly inherited colorectal cancer (Familial Adenomatous Polyposis and Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer). Dis Colon Rectum. 2003;46:1001-12.
- Bulow S, Bjork J, Christensen IJ, Fausa O, Jarvinen H, Moesgaard F, et al. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. Gut. 2004;53:381-6.
- Castells A, Marzo M, Bellas B, Amador FJ, Lanas A, Mascort JJ, et al. Guía de práctica clínica sobre la prevención del cáncer colorrectal. Gastroenterol Hepatol. 2004;27:573-634.
- Shimoyama S, Aoki F, Kawahara M, Yahagi N, Motol T, Kuramoto S, et al. Early Gastric cancer Development in a Familial Adenomatous Polyposis patient. Dig Dis Sci. 2004;49:260-5.
- Gardner EJ, Richards RC. Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary intestinal polyposis and osteomas. Am J Hum Genet. 1953;5:139-47.
- Fearnhead NS, Britton MP, Bodmer WF. The ABC of APC. Hum Mol Genet. 2001;10:721-33.
- 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.
- Church J, Lowry A, Simmang C. Sdards Task Force, American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the identification and testing of patients at risk for dominantly inherited colorectal cancer—supporting documentation. Dis Colon Rectum. 2001;44:1404-12.
- Church JM, McGannon E. A polyposis registry; how to set one up and make it work. Semin Colon Rectal Surg. 1995;6:48-54.
- Ao A, Wells D, Handyside AH, Winston RML, Delhanty JA. Preimplantation genetic diagnosis of inherited cancer: familial adenomatous polyposis coli. J Ass Reprod Genet. 1998;15:140-4.
- Griffioen G, Bus PJ, Vasen HFA, Verspaget HW, Lamers CBHW. Extracolonic manifestations of familial adenomatous polyposis: desmoid tumours, and upper gastrointestinal adenomas and carcinomas. Scand J Gastroenterol. 1998;225 Suppl:85-91.
- Thompson JP, Obrador A. El registro de poliposis del Hospital de San Marcos de Londres. Gastroenterol Hepatol. 2002;25: 267-71.
- Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW, Lavery IC, McGannon E. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum. 1990;33:639-42.
- Parc Y, Piquard A, Dozois RR, Parc R, Tiret E. Long-term outcome of familial adenomatous polyposis patients after restorative coloprotectomy. Ann Surg. 2004;239:378-82.
- Saurin JC, Gutknecht C, Napoleón B, Chavaillon A, Ecochard R, Scoazec JY, et al. Surveillance of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis reveals high cumulative risk of advanced disease. J Clin Oncol. 2004;22:493-8.
- Leggett BA, Young JP, Biden K, Buttenshaw RL, Knight N, Cowen AE. Severe upper gastrointestinal polyposis associated with sparse colonic polyposis in a familial adenomatous polyposis family with an APC mutation at codon 1520. Gut. 1997;4:518-21.
- Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RK. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. Lancet. 1989;2:783-5.
- Gallagher MC, Shankar A, Groves CJ, Russell RCG, Phillips RK. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for advanced duodenal disease in familial adenomatous polyposis. Br J Surg. 2004;91:1157-64.
- Toooka M, Konishi M, Kikuchi-Yanoshita R, Iwama T, Miyaki M. Somatic mutations of the adenomatous polyposis coli gene in gastroduodenal tumor from patients with familial adenomatous polyposis. Cancer Res. 1995;55:3165-70.
- Seow-Cohen F, Vijayan V, Keng V. Prospective randomised study of sulindac versus calcium and calciferol for upper gastrointestinal polyps in familial adenomatous polyposis. Br J Surg. 1996;83:1763-6.
- Phillips RK, Wallace MH, Lynch PM, Hawk E, Gordon GB, Saunders BP, et al, and FAP Study Group. A randomised, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. Gut. 2002;50:857-60.
- Burt RW. Gastric fundic gland polyps. Gastroenterology. 2003;125:1462-9.
- Abraham SC, Nobukawa B, Giardello FM, Hamilton SR, Wu TT. Fundic gland polyps in familial adenomatous polyposis. Neoplasms with frequent somatic adenomatous polyposis coli gene alterations. Am J Pathol. 2000;157:747-54.

27. Goodman AJ, Dundas SA, Scholefield JH, Johnson BF. Gastric adenocarcinoma and familial adenomatous polyposis (FAP). Int J Colorectal Dis. 1988;3:201-3.
28. Zwick A, Munir M, Ryan CK, Gian J, Burt RW, Leppert M, et al. Gastric adenocarcinoma and dysplasia in fundic gland polyps of a patient with attenuated adenomatous polyposis coli. Gastroenterology. 1997;113:659-63.
29. Holfgartner WT, Thorp M, Ramus MW, Delorefice G, Chey WY, Ryan CK, et al. Gastric adenocarcinoma associated with fundic gland polyps patient with attenuated familial adenomatous polyposis. Am J Gastroenterol. 1999;94:2275-81.
30. Nakamura S, Matsumoto T, Kobori Y, Iida M. Impact of *Helicobacter pylori* infection and mucosal atrophy on gastric lesions in patients with familial adenomatous polyposis. Gut. 2002;51:485-9.
31. Seow-Choen F, Ho JM, Wong J, Goh HS. Gross and histological abnormalities of the foregut in familial adenomatous polyposis: a study from a South East Asian Registry. Int J Colorectal Dis. 1992;7:177-83.
32. Iida M, Yao T, Itoh H, Watanabe H, Matsui T, Iwashita A, et al. Natural History of gastric adenomas in patients with familial adenomatosis coli/Gardner's syndrome. Cancer. 1998;61:605-11.
33. Burke CA, Beck GJ, Church JM, Van Stolk RU. The natural history of untreated duodenal and ampullary adenomas in patients with familial adenomatous polyposis followed in an endoscopic surveillance program. Gastrointestinal Endoscopy. 1999;49:358-64.
34. Petrelli NJ, Rodriguez-Bigas M, Weber TK. Gastroduodenal polyps in familial adenomatous polyposis. Surg Endoscop. 1996;10:1118.