

Pólipos y poliposis colónica

ETIOPATOGENIA

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS *pág. 6*

MANEJO PRÁCTICO *pág. 13*

TERAPÉUTICA *pág. 19*

ARTEMIO PAYÁ*

Y MARÍA NIVEIRO

*Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital General Universitario
de Alicante.

Pólipos colorrectales y síndromes polipósicos

Puntos clave

● Pólipo es cualquier tumor o crecimiento circunscrito que se proyecta sobre la superficie mucosa. Se clasifican en neoplásicos y no neoplásicos.

● Los pólipos colorrectales no neoplásicos más frecuentes son el pólipo hiperplásico, pólipo hamartomatoso, pólipo juvenil y pólipo inflamatorio.

● Los pólipos adenomatosos o adenomas son lesiones premalignas con capacidad para transformarse en adenocarcinomas, siendo el riesgo de transformación dependiente del tamaño y tipo de adenoma.

● El síndrome polipósico más frecuente es la poliposis cólica familiar. La práctica totalidad de pacientes afectados desarrollarán un adenocarcinoma colorrectal antes de la cuarta-quinta década de la vida si no son tratados.

Pólipo es un término clínico o una descripción macroscópica para denominar cualquier tumor o crecimiento circunscrito que se proyecta sobre la superficie mucosa. Según su naturaleza, se clasifican en neoplásicos y no neoplásicos.

Pólipos no neoplásicos

Pólipo hiperplásico. Son lesiones frecuentes, de predominio en colon distal y de pequeño tamaño (menores de 5 mm). Microscópicamente (fig. 1), las glándulas presentan un aspecto serrado y una superficie micropapilar. Está constituido por células absortivas y caliciformes, con núcleos basales, sin atipias. La membrana basal subepitelial suele estar engrosada¹.

Estos pólipos tradicionalmente se han considerado no neoplásicos, pero diversos estudios han mostrado alteraciones clonales, mutaciones de *K-ras* e inestabilidad de microsatélites en un porcentaje reducido de ellos. El mecanismo molecu-

lar específico de esta vía oncogénica alternativa no está bien caracterizado en la actualidad^{2,3}.

Adenoma serrado. Son pólipos mixtos hiperplásicos/adenomatosos, y representan menos del 1% de los pólipos colorrectales. La mayoría son sesiles, predominan en colon distal y miden de 0,2 a 7 cm.

Microscópicamente (fig. 2) el epitelio es displásico con un patrón arquitectural como el del pólipo hiperplásico, aunque más vellosa y con glándulas más ramificadas. La característica principal que los diferencia de los pólipos hiperplásicos es el tipo de núcleos, atípicos, ovoides, con cromatina vesiculosa y nucléolo⁴.

Pólipo hamartomatoso. Son lesiones hamartomatosas que habitualmente se producen en pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers o en la enfermedad de Cowden, aunque también pueden aparecer de manera aislada. La localización más frecuente es el intestino delgado y la mayoría se diagnostican en la terce-

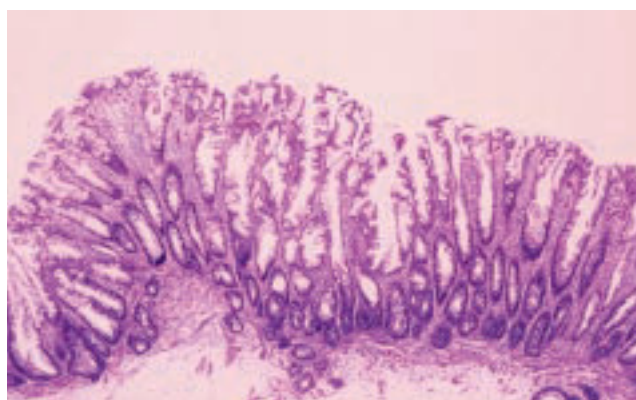


Figura 1. Pólipo hiperplásico.

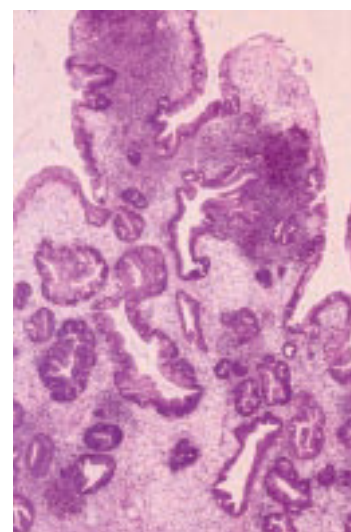


Figura 2. Adenoma serrado.

Lectura rápida



Pólipo es cualquier tumor o crecimiento circunscrito que se proyecta sobre la superficie mucosa. Se clasifican en neoplásicos y no neoplásicos.

Los pólipos colorrectales no neoplásicos más frecuentes son el pólipo hiperplásico, pólipo hamartomatoso, pólipo juvenil y pólipo inflamatorio.

El pólipo hiperplásico es una lesión frecuente, de predominio en colon distal y de pequeño tamaño, con glándulas de aspecto serrado y superficie micropapilar.

El pólipo hamartomatoso habitualmente tiene lugar en el contexto del síndrome de Peutz-Jeghers o en la enfermedad de Cowden, y está constituido por glándulas sin atipia que asientan sobre un eje de músculo liso.

El pólipo juvenil ocurre fundamentalmente en las dos primeras décadas de la vida. Su localización más frecuente es el recto y sólo excepcionalmente se han observado cambios adenomatosos o carcinomas.

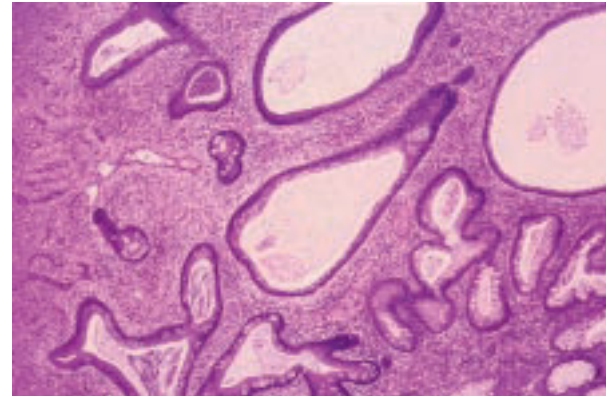
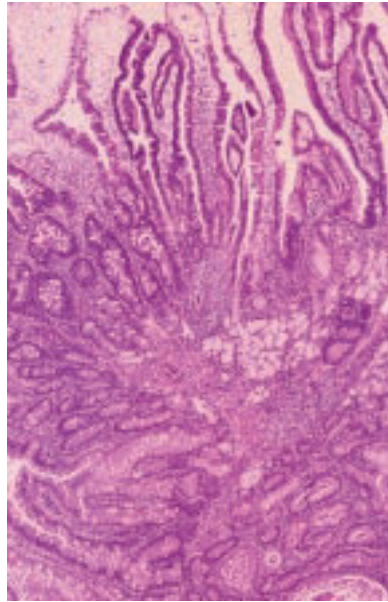


Figura 4. Pólipo juvenil.

Figura 3. Pólipo hamartomatoso duodenal.

ra década de la vida. Su tamaño es variable (5-40 mm) y pueden ser sésiles o pediculados. Histológicamente (fig. 3) están constituidos por glándulas desorganizadas que asientan sobre un eje arborescente de músculo liso originado a partir de la *muscularis mucosae*. El epitelio es semejante al del área donde asienta, sin mostrar atipias. En un 6-12% puede observarse transformación adenomatosa o carcinomatosa^{6,7}.

Pólipo juvenil. Ocurren fundamentalmente en las dos primeras décadas de la vida. Su localización más frecuente es el recto y generalmente son únicos y pediculados, menores de 3 cm. Su superficie es lisa y brillante y a la sección presentan quistes microscópicamente (fig. 4). Están formados por glándulas tortuosas y quísticas, sin atipia epitelial, rellenas de moco e inmersas en un estroma edematoso e inflamado. Superficialmente pueden mostrar tejido de granulación. En un 20% de casos presentan glándulas semejantes a las del pólipo hiperplásico.

El pólipo juvenil se considera como no neoplásico, y sólo excepcionalmente se han observado cambios adenomatosos o carcinomas.

Pólipo inflamatorio (seudopólipo). Generalmente son secundarios a una enfermedad inflamatoria intestinal. Así, pueden observarse en pacientes con colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, colitis isquémica, amebiasis y esquistosomiasis. Histológicamente son islotes de mucosa que parecen proyectarse debido a la ulceración de la mucosa adyacente. La mucosa puede mostrar las alteraciones correspondien-



Figura 5. Adenoma tubulovelloso con displasia de bajo grado.

tes a la patología de base. Ocasionalmente presentan células estromales grandes y atípicas que pueden simular un sarcoma⁸.

Pólipos neoplásicos

Los pólipos neoplásicos, también denominados adenomas o pólipos adenomatosos, son lesiones premalignas con capacidad para transformarse en adenocarcinomas. Se clasifican en adenoma tubular, tubulovelloso y vellosos.

Macroscópicamente pueden ser pediculados o sésiles. En general, su tamaño se correlaciona con el tipo histológico, siendo la mayoría de lesiones menores de 1 cm adenomas tubulares, mientras que la mitad de las mayores de 2 cm corresponden a adenomas tubulovelloso y vellosos⁹.

Microscópicamente, los adenomas tubulares presentan una arquitectura glandular, mientras que los vellosos son papilares. El epitelio

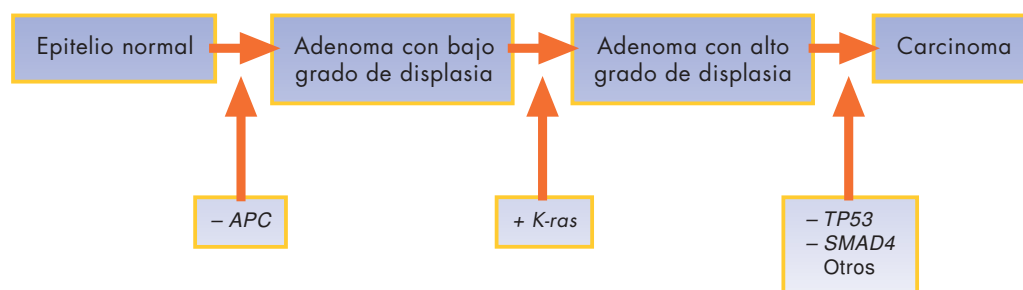


Figura 6. Correlación fenotipo-genotipo en la secuencia adenoma-carcinoma.

de los adenomas es, por definición, displásico (fig. 5). La tendencia actual es a clasificarla como de alto y bajo grado¹⁰. En la displasia de alto grado, las glándulas son complejas, irregulares, ramificadas o cribiformes. Los núcleos son hiper cromáticos o vesiculosos, con nucléolos llamativos y marcada actividad mitótica. El término de displasia de alto grado es sinónimo, aunque preferible, al de carcinoma *in situ*, y algunos autores lo hacen extensible al carcinoma intramucoso por su nula capacidad metastásica.

La incidencia de carcinoma invasivo (infiltración de la capa submucosa) acostumbra a correlacionarse con el tamaño del pólipo (10% en los mayores de 2 cm) y del tipo histológico (3%, 8% y 18% en tubular, tubulovelloso y velloso, respectivamente)⁹.

Mecanismos moleculares implicados en la secuencia adenoma-carcinoma. En 1988, Vogelstein et al describieron la secuencia de alteraciones genéticas implicadas en la transformación del epitelio colónico en adenocarcinoma, pasando por adenoma¹¹. Al esquema inicial propuesto, posteriormente se han añadido otras alteraciones moleculares. En la figura 6 se muestran los principales genes que participan en dicha secuencia así como la correlación genotipo-fenotipo.

El primer fenómeno que tiene lugar es la inactivación del gen supresor *APC* (localizado en el cromosoma 5q), lo que condiciona la transformación del epitelio normal en adenoma con displasia de bajo grado. La inactivación de *APC* estimula la transcripción mediada por los complejos β -catenina/TCF¹². Alternativamente, pero con una frecuencia mucho menor, la transformación inicial del epitelio puede producirse por mutaciones de β -catenina, sin alteraciones de *APC*¹³. En un segundo paso, se observa activación del oncogén *K-ras*, lo que determina la progresión de la displasia y el crecimiento del pólipo¹⁴. Posteriormente, la inactivación de los genes su-

presores *TP53* (localizado en el cromosoma 17p) y *SMAD4* (localizado en el cromosoma 18q) conduce al desarrollo de carcinoma. Es importante recordar que es la acumulación de las alteraciones moleculares descritas más que el orden en que se han adquirido el principal responsable de la transformación neoplásica del epitelio colónico¹¹.

Además de esta vía oncogénica denominada supresora, existe un mecanismo alternativo que consiste en la acumulación de mutaciones en fragmentos repetitivos del ADN (microsatélites) como consecuencia de la alteración de los mecanismos responsables de la reparación de los errores de replicación del ADN. Esta vía, denominada mutadora, tiene lugar en los pólipos originados en individuos pertenecientes a familias con cáncer colorrectal hereditario no polipósico y en un porcentaje reducido de casos esporádicos¹⁵.

Síndromes polipósicos

Poliposis cólica o adenomatosa familiar (PCF). Es el síndrome polipósico más frecuente. Se trata de una enfermedad autosómica dominante con penetrancia casi completa y expresión fenotípica variable, debida a mutaciones germinales del gen *APC*. La incidencia es aproximadamente de 1/8.000 individuos. Un 20% de casos son debidos a mutaciones *de novo*. La edad de diagnóstico es de 23 años en pacientes incluidos en programas de cribado por pertenecer a una familia afectada, y de 36 años en los que se descubren por el desarrollo de clínica¹⁶. Se caracteriza por la presencia de numerosos pólipos (habitualmente más de 100) en colon y/o recto. Además, los adenomas pueden aparecer también en intestino delgado y estómago. La práctica totalidad de pacientes afectados desarrollarán un adenocarcinoma colorrectal antes de la cuarta-quinta década de la vida si no son tratados.

Lectura rápida



El adenoma colorrectal es una lesión premaligna, es decir, con capacidad para transformarse en adenocarcinoma.

La incidencia de carcinoma invasivo acostumbra a correlacionarse con el tamaño del pólipo y la presencia de componente velloso.

En la secuencia adenoma-carcinoma, el primer fenómeno que tiene lugar es la inactivación del gen supresor *APC*. La activación del oncogén *K-ras* determina la progresión de la displasia y la inactivación de los genes *TP53* y *SMAD4* conduce al desarrollo de carcinoma.

La acumulación de las alteraciones moleculares descritas más que el orden en que se han adquirido origina la transformación neoplásica del epitelio colónico.

El síndrome polipósico más frecuente es la poliposis cólica familiar. La práctica totalidad de individuos afectados desarrollarán un adenocarcinoma colorrectal antes de la cuarta-quinta década de la vida si no son tratados.



Lectura rápida



La poliposis cólica familiar tiene un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia casi completa y expresión fenotípica variable, y es debida a mutaciones germinales del gen *APC*.

Variantes fenotípicas de la poliposis cólica familiar son la poliposis adenomatosa familiar atenuada, el síndrome de Gardner y el síndrome de Turcot.

La poliposis juvenil se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos juveniles en colon. Un 15% de los afectados desarrolla carcinoma colorrectal.

La poliposis hiperplásica se define según los criterios recientemente propuestos por Jass y Burt y los pacientes que los cumplen presentan un riesgo incrementado de desarrollar carcinoma colorrectal.



Tabla 1. Síndromes de poliposis intestinal

| Síndrome | Gen (región cromosómica) | Tipo(s) de pólipo | Tumores extraintestinales |
|--------------------------------------|---|--|--|
| Poliposis colónica familiar | <i>APC</i> (5q21-22) | Adenoma, PGF | |
| Gardner | <i>APC</i> (5q21-22) | Adenoma, PGF | Fibromatosis, quistes dentígeros, osteomas, carcinoma de tiroides, suprarrenal y periampular |
| Poliposis colónica familiar atenuada | <i>APC</i> (5q21-22) | Adenoma, PGF | |
| Turcot* | <i>APC</i> (5q21-22) | Adenoma, PGF | Meduloblastoma |
| Peutz-Jeghers | <i>STK 11</i> (19p13.3) | Hamartoma | Tumores de mama, ovario, cérvix uterino y testículo |
| Cronkite-Canada | ¿? | Juvenil | |
| Poliposis hereditaria mixta | ¿? | Hiperplásico, adenoma serrado, adenoma | |
| Poliposis juvenil | <i>SMAD4</i> (18q21.1) <i>PTEN</i> (10q23.3)** | Juvenil | |
| Cowden | <i>PTEN</i> (10q23.3) | Hamartoma, inflamatorio | Triquilemomas faciales, papilomas de mucosa oral, carcinoma de tiroides y mama |

PGF: pólipo de glándulas fúndicas gástrico.
*Algunos casos de síndrome de Turcot se deben a mutaciones germinales de *hMLH1* y *hPMS2*; desarrollan gliomas cerebrales y carcinoma colorrectal sin poliposis.
**Poco frecuente.

Existen algunas variantes fenotípicas (tabla 1). La poliposis adenomatosa familiar atenuada es una forma menos expresiva de PCF, con un menor número de adenomas, predominio en colon derecho y habitualmente planos. Se presenta en edades más avanzadas y el desarrollo de carcinomas se produce 15 años más tarde

que en la forma clásica¹⁷. El síndrome de Gardner se caracteriza por las manifestaciones extraintestinales (hipertrofia pigmentaria de la retina, osteomas mandibulares, tumores desmoides) (tabla 2). Por último, el síndrome de Turcot se caracteriza por la asociación de poliposis y meduloblastoma¹⁸.

Tabla 2. Manifestaciones extraintestinales en la poliposis cólica familiar

| Órgano | Lesión o tipo de tumor |
|--------------------------|---|
| Partes blandas | Fibromatosis tipo desmoide |
| Ojo | Hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina |
| Hígado | Hepatoblastoma |
| Tiroides | Carcinoma papilar |
| Piel | Quistes epidérmicos |
| Vía biliar | Carcinoma periampular, conducto biliar y vesícula |
| Hueso | Osteomas craneofaciales, quistes dentígeros maxilares |
| Estómago | Pólipos de glándulas fúndicas |
| Sistema Nervioso Central | Meduloblastoma |
| Glándula suprarrenal | Carcinoma |

La forma clásica de PCF es debida a mutaciones en la región central del gen *APC*, mientras que la forma atenuada se corresponde con mutaciones en la región 5' de este gen¹⁷.

Poliposis juvenil. Se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos juveniles en colon y, a veces, en intestino delgado y estómago. Presentan un aumento del riesgo de carcinoma colorrectal, que se produce en un 15% de los afectados. En un 20-30% de casos se han identificado mutaciones germinales del gen *SMAD4*¹⁹ y, en un pequeño porcentaje, mutaciones del gen *PTEN* (tabla 1)²⁰.

Poliposis hiperplásica. Se define según los criterios recientemente propuestos por Jass y Burt, por: a) al menos 5 pólipos hiperplásicos proximales al colon sigmoide, de los cuales al menos dos sean mayores de 10 mm, o b) cualquier número de pólipos hiperplásicos proximales al colon sigmoide en individuos que tengan un familiar de primer grado con poliposis hiperplásica, o c) más de 30 pólipos hiperplásicos de cualquier tamaño pero distribuidos en todo el colon. Los pacientes que cumplen estos criterios presentan un riesgo incrementado de desarrollar un carcinoma colorrectal²¹. Se desconoce la base genética de esta entidad.

Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ). Enfermedad hereditaria autosómica dominante, caracterizada por la presencia de pólipos hamartomatosos en estómago, intestino delgado y colon, junto con pigmentación melánica de mucosa oral y labios. Los pacientes con SPJ presentan un riesgo aumentado de desarrollar carcinomas gastrointestinales y tumores extraintestinales²² (tabla 1). Este síndrome se debe a mutaciones germinales del gen *STK 11*²³.

Síndrome de Cronkhite-Canada. Enfermedad no hereditaria con alteraciones del ectodermo asociadas, que cursa con múltiples pólipos colorrectales de tipo juvenil²⁴. Excepcionalmente pueden sufrir transformación adenomatosa o carcinomatosa. A diferencia de la poliposis juvenil, la mucosa no polipoide también muestra dilatación quística de glándulas.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. Estrada RG, Spjut HJ. Hyperplastic polyps of the large bowel. *Am J Surg Pathol* 1980; 4: 127-133.
2. Jass JR, Young J, Leggett BA. Hyperplastic polyps and DNA microsatellite unstable cancers of the colorectum. *Histopathology* 2000; 37: 295-301.
3. Jass JR, Lino H, Ruszkiewicz A, Painter D, Solomon MJ, Koorey DJ et al. Neoplastic progression occurs through mutator pathways in hyperplastic polyposis of the colorectum. *Gut* 2000; 47: 43-49.
4. Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 524-537.
5. Nakayama H, Fujii M, Kimura A, Kajihara H. A solitary Peutz-Jeghers-type hamartomatous polyp of the rectum: report of a case and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol* 1996; 26: 273-276.
6. Perzin KH, Bridge MF. Adenomatous and carcinomatous changes in hamartomatous polyps of the small intestine (Peutz-Jeghers syndrome): report of a case and review of the literature. *Cancer* 1982; 49: 971-983.
7. Carlson GJ, Nivatongs S, Snover DC. Colorectal polyps in Cowden's disease (multiple hamartoma syndrome). *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 763-770.
8. Shekitka KM, Helwig EB. Deceptive bizarre stromal cells in polyps and ulcers of the gastrointestinal tract. *Cancer* 1991; 67: 2111-2117.
9. ●● Shinya H, Wolff WI. Morphology, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps. *Ann Surg* 1979; 190: 679-683.
10. Jass JR, Sobin LH, Watanabe H. The World Health Organization's histologic classification of gastrointestinal tumors. A commentary on the second edition. *Cancer* 1990; 66: 2162-2167.
11. ●● Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319: 525-532.
12. Korinek V, Barker N, Morin PJ, van Wichen D, de Weger R, Kinzler KW et al. Constitutive transcriptional activation by a beta-catenin-Tcf complex in APC-/- colon carcinoma. *Science* 1997; 275: 1784-1787.
13. Lamblum H, Papadopoulos A, Ilyas M, Rowan A, Gillet C, Hanby A et al. APC mutations are sufficient for the growth of early colorectal adenomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 2225-2228.
14. McLellan EA, Owen RA, Stepniowska KA, Sheffield JP, Lemoine NR. High frequency of *K-ras* mutations in sporadic colorectal adenomas. *Gut* 1993; 34: 392-396.
15. Loukola A, Salovaara R, Kristo P, Moisio AL, Kaariainen H, Antola H et al. Microsatellite instability in adenomas as a marker for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Am J Pathol* 1999; 155: 1849-1853.
16. ● Lal G, Gallinger S. Familial adenomatous polyposis. *Semin Surg Oncol* 2000; 18: 314-323.
17. Lynch HT, Smyrk T, McGinn T, Lanspa S, Cavalieri J, Lynch et al. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP. *Cancer* 1995; 76: 2427-2433.
18. Foulkes WD. A tale of four syndromes: familial adenomatous polyposis, Gardner syndrome, attenuated APC and Turcot syndrome. *QJ Med* 1995; 88: 853-863.
19. Woodford-Richens K, Bevan S, Chrurchman M, Dowling B, Jones D, Norbury CG et al. Analysis of genetic and phenotypic heterogeneity in juvenile polyposis. *Gut* 2000; 46: 656-660.
20. Huang SC, Chen CR, Lavine JE, Taylor SF, Newbury RO, Pham TT et al. Genetic heterogeneity in familial juvenile polyposis. *Cancer Res* 2000; 60: 6882-6885.
21. ● Leggett BA, Devereux B, Biden K, Searle J, Young J, Jass J. Hyperplastic polyposis: association with colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 177-184.
22. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119: 1447-1453.
23. Jenne DE, Reimann H, Nezu J, Friedel W, Loff S, Jeschke R et al. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet* 1998; 18: 38-43.
24. Daniel ES, Ludwig SL, Lewin KJ, Ruprecht RM, Rajacich GM, Schwave AD. The Cronkhite-Canada Syndrome. An analysis of clinical and pathologic features and therapy in 55 patients. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61: 293-309.

Bibliografía recomendada

Shinya H, Wolff WI.
Morphology, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps. *Ann Surg* 1979; 190: 679-683.

Análisis de las características patológicas en una serie de 5.786 adenomas, correlacionando la incidencia de carcinoma con el tamaño y tipo de pólipo.

Lal G, Gallinger S.
Familial adenomatous polyposis. *Semin Surg Oncol* 2000; 18: 314-323.

Revisión actualizada de la poliposis cólica familiar, analizando las características clínicas, genéticas y opciones diagnósticas y terapéuticas.

Arends JW. Molecular interactions in the Vogelstein model of colorectal carcinoma. *J Pathol* 2000; 190: 412-416.

Revisión del modelo de Vogelstein, actualizándolo con los últimos conocimientos adquiridos en genética molecular del carcinoma colorrectal.

Online Mendelian Inheritance in ManTM (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omin/>)

Catálogo muy extenso de enfermedades genéticas y genes, permanentemente actualizado. Editado por el Dr. Victor A. McKusick (Universidad Johns Hopkins).