

Displasia en la enfermedad inflamatoria intestinal

JUAN CLOFENT Y JUAN RAMÓN PINEDA

Sección Aparato Digestivo. Hospital do Meixoeiro. España.

Los pacientes con colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn de colon (EC) presentan un riesgo elevado de cáncer colorrectal (CCR), que se relaciona de manera especial con una mayor extensión y duración de la enfermedad, y con la asociación a colangitis esclerosante primaria¹⁻³. El reconocimiento de la displasia como precursor de CCR en la CU⁴, y su posterior definición y clasificación en grados⁵, permitieron desarrollar programas de cribado y seguimiento endoscópico, aunque su eficacia real ha sido cuestionada⁶⁻⁸. A ello contribuye, por una parte, un deficiente conocimiento de la displasia y de su manejo por parte de los gastroenterólogos^{9,10}, y por otra, la posibilidad de que se desarrolle CCR a pesar del cumplimiento correcto del programa⁶. Actualmente no se dispone de estudios aleatorizados que puedan confirmar el beneficio de estos programas¹¹, ni consecuentemente pautas de actuación estandarizadas. Sin embargo, se aceptan en la práctica diaria, ya que se han asociado a una disminución de la mortalidad^{12,13}. La literatura ofrece múltiples estrategias de actuación, que no siempre son coincidentes¹⁴⁻¹⁸.

Definición y clasificación de la displasia

La displasia asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se define como una proliferación inequívocamente neoplásica del epitelio colónico, que puede ser no sólo precursora de carcinoma, sino también maligna en sí misma, en fase preinvasiva⁵. Se identifica por la combinación de: *a)* alteraciones arquitecturales, resultado de mecanismos reparadores asociados a la colitis, similar a los adenomas, y *b)* atipia celular. Una vez que el epitelio se considera positivo para displasia su clasificación se limita a dos grados: “displasia de bajo grado” (DBG) y “displasia de alto grado” (DAG), dependiendo fundamentalmente de la situación del núcleo en las células epiteliales, confinados en la mitad basal en las displasias de bajo grado y alcanzando la mitad luminal en las de alto grado¹⁹. Cuando no sea posible clasificar los cambios epiteliales en “inequívocamente” positivos o negativos para displasia, se clasificará como “indefinido para displasia”¹⁹.

Cuando las biopsias endoscópicas se hayan obtenido sobre una mucosa elevada se catalogará de “displasia asociada a lesión o masa” (DALM), y de “displasia en mucosa plana” si proceden de una muestra aleatoria sobre mucosa no elevada²⁰.

Puntos clave

- La displasia en el seno de una mucosa con EII es una alteración inequívocamente neoplásica del epitelio colónico.
- El diagnóstico histológico de la displasia en la EII presenta grandes dificultades. Es esencial que las muestras biópsicas de diferente localización y de las diferentes lesiones se identifiquen correctamente y se remitan al patólogo de forma separada.
- Un diagnóstico positivo para cualquier grado de displasia se asocia a un elevado riesgo de cáncer colorrectal, estando justificada la colectomía para la mayoría de los autores.
- Hasta la fecha, ni la citometría de flujo ni los marcadores moleculares en biopsias endoscópicas han reemplazado a la histopatología como patrón oro en el diagnóstico de la displasia en la EII.
- La futura identificación de marcadores moleculares en heces o en el líquido de lavado colónico puede optimizar los programas de prevención endoscópica del CCR en la EII.

Dificultades en el diagnóstico y clasificación de la displasia

En la práctica diaria el patólogo se encuentra ante un proceso fisiopatológico dinámico que se traduce en cambios celulares sutiles. Así, se ha observado una elevada variabilidad interobservador en el diagnóstico histológico de la displasia^{5,21}, por lo que se recomienda la comprobación por un segundo patólogo^{5,14}. Por otra parte, puede existir un error de muestreo debido al carácter multifocal de la displasia, y a que con frecuencia no se identifica macroscópicamente. Por ello, se aconseja la toma de al menos 4 muestras endoscópicas a intervalos de 10 cm, con independencia de las obtenidas en las lesiones DALM^{22,23}. Con la histología convencional no es posible distinguir los pólipos adenomatosos esporádicos de las lesiones DALM. Así, es fundamental remitir al patólogo las muestras de forma separada, correctamente rotuladas, e indicando si proceden de una mucosa normal (probable pólipo esporádico) o de una mucosa colí-

tica plana o elevada, describiendo siempre su aspecto²⁴. Finalmente, cuando las biopsias proceden de una mucosa con inflamación activa, los fenómenos de reparación celular reactivos pueden disfrazar o confundirse con cambios displásicos verdaderos⁵. En estas circunstancias deberán tomarse nuevas muestras tras la mejora del proceso inflamatorio, aconsejándose la búsqueda de displasia en los períodos de inactividad de la EII.

Riesgo de cáncer colorrectal y estrategia de seguimiento

La probabilidad de CCR sincrónico en DALM o en DAG es de un 42%, y en DBG de un 19%²⁵. El seguimiento endoscópico de DBG ha demostrado una probabilidad futura de DAG del 16%²⁵, y de DAG o CCR del 54%²⁶. El diagnóstico de “indefinido para displasia” se asocia a una probabilidad futura de CCR del 9%. En ausencia de displasia, la probabilidad de CCR es del 2%²⁵. Ante estos resultados, existe el acuerdo de indicación de colectomía ante el diagnóstico de DALM o de DAG¹⁴⁻¹⁷. Sin embargo, no hay un consenso general respecto a la actuación en la DBG en mucosa plana^{14,15,17}. Para la mayoría de los autores, el hallazgo de cualquier grado de displasia se asocia a un inaceptable riesgo de CCR, justificando la colectomía^{16,18,25,27,28}.

Por otro lado, un pólipo, ya sea sésil o pediculado, en un área no colítica, así como un pólipo con un claro pedículo en un área de colitis, pueden corresponder con un grado suficiente de certeza a “adenomas esporádicos”. En estas circunstancias, se acepta la polipextomía como tratamiento si se comprueba la ausencia de displasia en el tallo del pólipo y en su vecindad, y a distancia en múltiples biopsias sobre mucosa colítica plana²⁹. En dos estudios prospectivos recientes se sugiere la posibilidad de tratar mediante polipextomía las “lesiones sésiles DALM macroscópicamente semejantes a adenomas” (ALM), siempre que se compruebe su extirpación completa y la ausencia de displasia en múltiples biopsias sobre la mucosa adyacente y a distancia^{30,31}.

Aunque se ha aceptado esta práctica en estrategias recientes¹⁵⁻¹⁷, no todos los autores la comparten²⁹. La estrategia en la EC de colon extensa debe ser idéntica a la de la CU³² (tabla 1).

Alteraciones moleculares

Existen importantes diferencias clínicas y biológicas entre la secuencia adenoma-carcinoma del CCR esporádico³³ y el CCR asociado a CU³⁴⁻³⁶. La mayoría de los eventos moleculares se expresan en ambos, aunque con una frecuencia³⁷ y en un orden distintos³⁴ (fig. 1).

Potenciales predictores de displasia

El hallazgo de alteraciones moleculares en mucosa no displásica puede ser utilizado como estrategia para determinar áreas con elevado riesgo de transformación neoplásica. Se ha encontrado aneuploidía²³, mutaciones de *TP53*³⁸ y expresión del antígeno carbohidrato asociado a mucina sialosyl-Tn³⁹ en mucosa colítica normal previo al desarrollo de displasia o CCR. Sin embargo, su sensibilidad es baja, lo que limita su aplicabilidad clínica³⁷.

Ayuda en el diagnóstico de “indefinido para displasia”

La positividad inmunohistoquímica para Ki-67 confinada al tercio inferior de la cripta parece excluir el diagnóstico de displasia; sin embargo, se asocia a un bajo valor predictivo negativo por existir una tinción difusa de la cripta en casos de mucosa inflamada⁴⁰. Aunque una marcada expresión de p53 en el tercio superior de la cripta parece ser un marcador específico de displasia, la escasa reproducibilidad técnica entre laboratorios limita su utilidad clínica^{37,41}.

Ayuda en el diagnóstico diferencial de lesiones

Se ha descrito que la positividad de p53 asociada a negatividad de β -catenina⁴², y la pérdida de heterocigosidad en el gen von Hippel-Lindau (vHL) 9p16⁴³ favorecen el diagnóstico de DALM en relación con el adenoma esporádico.

Tabla 1. Displasia en la enfermedad inflamatoria intestinal e implicaciones para el manejo clínico

ND	Seguimiento regular	Según la duración de la EII (10-20 años: 2 años/ 20-30 años: 1 año)
ID	Rebiopsiar (3-6 meses)	Tratar la enfermedad activa
DBG/DAG	Colectomía	Confirmación 2.º patólogo
DALM	Colectomía	Para cualquier grado de displasia
ALM	Colectomía (¿)/polipextomía (¿)	Polipectomía completa, y no displasia en mucosa plana adyacente ni en mapeo de la totalidad del colon
PP en área colítica	Polipectomía	A favor de colectomía si la edad es < 40 años y/o enfermedad activa no controlada
PSP en área no colítica	Polipectomía	Seguimiento anual

ND: negativo para displasia; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; ID: indeterminado para displasia; DBG: displasia de bajo grado; DAG: displasia de alto grado. DALM: displasia asociada a lesión o masa; ALM: DALM sésil con aspecto de adenoma; PP: pólipo pediculado en mucosa colítica; PSP: pólipo sésil o pediculado en mucosa no colítica.

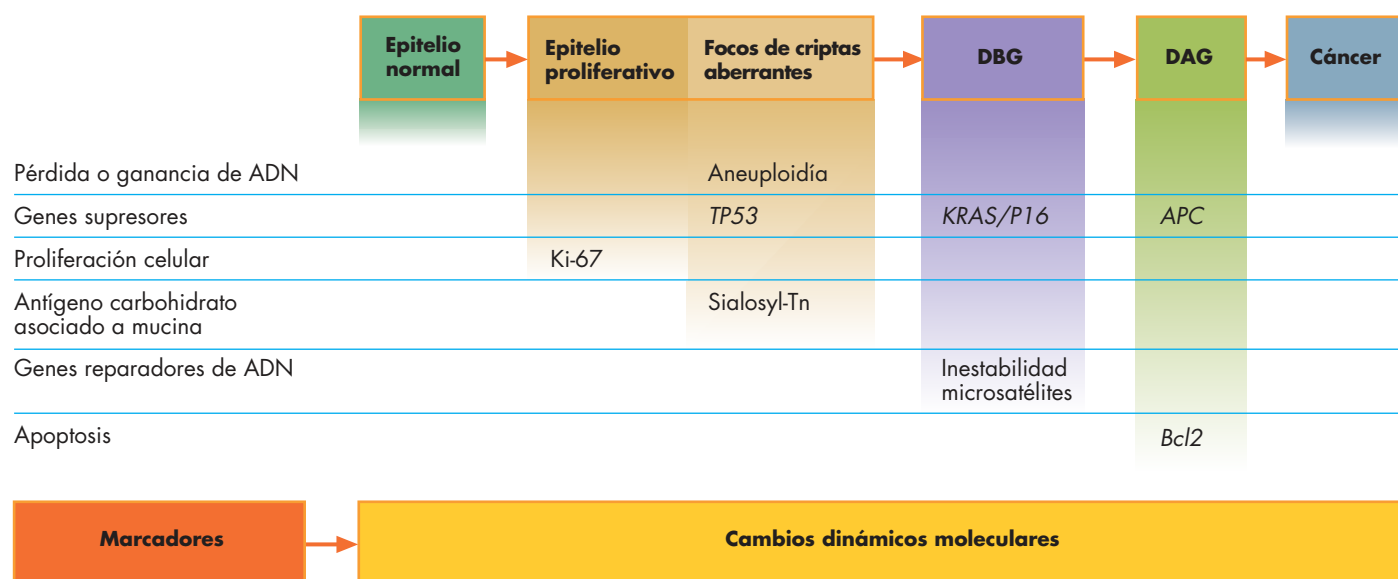


Figura 1. Patogénesis molecular y potenciales marcadores en la prevención del cáncer colorrectal en enfermedad inflamatoria intestinal. DBG: displasia de bajo grado; DAG: displasia de alto grado.

Otros datos contradictorios justifican la necesidad de nuevos estudios y la obtención de resultados por grupos independientes³⁹.

Marcadores moleculares en heces o del líquido de lavado colónico

Se presenta como posible alternativa a los programas de vigilancia endoscópica⁴⁴. Su positividad en programas de cribado en EII identificaría a los grupos de mayor riesgo de displasia o CCR, optimizando los programas de seguimiento endoscópico. Se ha encontrado mutaciones de *KRAS* y *TP53* en el 19% de CU extensas, 15% en EC y sólo 2% en controles, con una asociación positiva a una duración de EII mayor de 11 años⁴⁵. Sin embargo, hasta la fecha no se dispone de ningún marcador molecular útil en la identificación de displasia o cáncer asociado a EII utilizando técnicas de exfoliación⁴⁶. Atendiendo a la heterogeneidad del CCR en EII es posible que se necesite utilizar grupos de marcadores, como ocurre en el CCR esporádico⁴⁷.

Conclusión

En la EII, la displasia es una entidad inequívocamente neoplásica del epitelio colónico que se asocia, independientemente del grado, a una alta probabilidad sincrónica o futura de CCR. El diagnóstico histológico y el manejo clínico de la displasia presentan grandes dificultades. Si se opta por realizar programas de cribado o seguimiento endoscópicos, es imprescindible un cumplimiento y adherencia escrupulosos a estos programas. En el momento actual, la histopatología sigue siendo el patrón oro en el diagnóstico de la displasia en la EII. La aplicación de nuevas técnicas histopatológicas y moleculares mejorará indudablemente la efectividad futura de los programas de prevención.

Bibliografía



● Importante ● Muy importante

- Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-35.
- Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990;336:357-9.
- Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:48-54.
- Morson BC, Pang LSC. Rectal biopsy as an aid to cancer control in ulcerative colitis. *Gut* 1967;8:423-34.
- Riddell RH, Goldman H, Ransohoff D, Appelman H, Fenoglio C, Haggitt R, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: Standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983;14:931-68.
- Axon ATR. Cancer surveillance in ulcerative colitis— a time for reappraisal. *Gut* 1994;35:587-9.
- Delcò F, Sonnenberg A. A decision analysis of surveillance for colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gut* 2000;46:500-6.
- Lynch DAF, Lobo AJ, Sobala GM, Dixon MF, Axon ATR. Failure of colonoscopic surveillance in ulcerative colitis. *Gut* 1993;34:1075-80.
- Eaden JA, Ward BA, Mayberry JF. How gastroenterologists screen for colonic cancer in ulcerative colitis: an analysis of performance. *Gastrointest Endosc* 2000;51:123-8.
- Bernstein CN, Weinstein WM, Levine DS, Shanahan F. Physicians' perceptions of dysplasia and approaches to surveillance colonoscopy in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2106-14.
- Zack MM, Ekbom A, Persson PG, Adami HO. Evaluation of surveillance programmes for colorectal cancer in ulcerative colitis patients by case-control studies: methodological considerations. *J Med Screen* 1997;4:137-41.
- Choi PM, Nugent FW, Schoetz DJ, Silverman ML, Haggitt RC. Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1993;105:418-24.
- Karlén P, Kornfeld D, Broström O, Löfberg R, Persson PG, Ekbom A. Is colonoscopic surveillance reducing colorectal cancer mortality in ulcerative colitis? A population based case control study. *Gut* 1998;42:711-4.
- Itzkowitz SH. Inflammatory bowel disease and cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1997;26:129-39.
- Helper DJ, Rex DK. Inflammatory bowel disease. *Endoscopy* 2001;33:140-6.
- Hookman P, Barkin JS. What should be the standard of care for cancer surveillance, diagnosis of dysplasia, and the decision for colectomy in chronic inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 2002;97:1249-55.
- Farrell R, Peppercorn M. Ulcerative colitis. *Lancet* 2002; 359:331-40.
- Lashner BA, Watson A. Colorectal cancer in ulcerative colitis: surveillance. *Evidence Based Gastroenterology and Hepatology*. 221-229.

19. ● Riddell RH. Premalignant and early malignant lesions in the gastrointestinal tract: Definitions, terminology, and problems. *Am J Gastroenterol* 1996;91:864-72.
20. Blackstone MO, Riddell RH, Rogers BH, Levin B. Dysplasia-associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis: an indication for colectomy. *Gastroenterology* 1981;80:366-74.
21. Eaden J, Abrams K, McKay H, Denley H, Mayberry J. Inter-observer variation between general and specialist gastrointestinal pathologists when grading dysplasia in ulcerative colitis. *J Pathol* 2001;194:152-7.
22. The role of colonoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease. *Am Soc Gastrointest Endosc ASGE*, 1998.
23. Rubin CE, Haggitt RC, Burner GC, Brentnall TA, Stevens AC, Levine DS, et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992;103:1611-20.
24. Greenson JK. Dysplasia in inflammatory bowel disease. *Semin Diagn Pathol* 2002;19:31-7.
25. ● Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994;343:71-4.
26. Connell W, Lennard-Jones J, Williams C, Talbot I, Price A, Wilkinson K. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;107:934-44.
27. Hanauer SB. Surveying surveillance: Are gastroenterologists consistently inconsistent, inconsistently consistent, or poorly educated? *Gastrointest Endosc* 2000;56:240-2.
28. Gorfine S, Bauer J, Harris M, Krel I. Dysplasia complicating chronic ulcerative colitis. Is immediate colectomy Warranted? *Dis Colon Rectum* 2000;43:1575-81.
29. Bernstein CN. Neoplastic and other complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2000;2:451-9.
30. Engelsgerd M, Farraye FA, Odze RE. Polypectomy may adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1999;117:1288-94.
31. Rubin PH, Friedman S, Harpaz N, Goldstein E, Weiser J, Schiller J, et al. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: Conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology* 1999;117:1294-5.
32. ● Friedman S, Rubin P, Bodian C, Goldstein E, Harpaz N, Present D. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology* 2001;120:820-6.
33. Chung CC. The genetic basis of colorectal cancer: insights into critical pathways of tumorigenesis. *Gastroenterology* 2000;119:854-65.
34. ● Itzkowitz SH, Greenwald B, Meltzer SJ. Basic science review: Colon carcinogenesis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1995;1:142-52.
35. Hardy RG, Meltzer SJ, Jankowski. ABC of colorectal cancer. Molecular basis for risk factor. *BMJ* 2000;321:886-9.
36. Hudson JD, Shoaibi MA, Maestro R, Carnero A, Hannon GJ, Beach DH. A proinflammatory cytokine inhibits p53 tumor suppressor activity. *J Exp Med* 1999;190:1375-82.
37. ● Wong NACS, Harrison DJ. Colorectal neoplasia in ulcerative colitis-recent advances. *Histopathology* 2001;39:221-34.
38. Lashner BA, Shapiro BD, Husain A, Goldburn JR. Evaluation of usefulness of testing for p53 mutations in colorectal cancer surveillance for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:456-62.
39. Itzkowitz SH, Young E, DuBois D, Harpaz N, Bodian C, Chen A, et al. Syalyl-TN antigen is prevalent and precedes dysplasia in ulcerative colitis. A retrospective case-control study. *Gastroenterology* 1996;110:694-704.
40. Wong NACS, Mayer NJ, MacKell S, Gilmour HM, Harrison DJ. Immunohistochemical assessment of Ki67 and p53 expression assists the diagnosis and grading of ulcerative colitis-related dysplasia. *Histopathology* 2000;37:108-14.
41. ● Elizabeth M, Hammond H, Taube S. Issues and barriers to development of clinically useful tumor markers: A development pathway proposal. *Semin Oncol* 2002;29:213-21.
42. Walsh SU, Loda M, Torres CM, Antonioli D, Odze RD. P53 and β catenin expression in chronic ulcerative colitis-associated polypoid dysplasia and sporadic adenomas. *Am J Surg Pathol* 1999;30:898-905.
43. Fogt F, Vortmeyer A, Stolte M, Mueller E, Mueller J, Noffsinger A, et al. Loss of heterozygosity of the von Hippel Lindau gene locus in polypoid dysplasia but not flat dysplasia in ulcerative colitis or sporadic adenomas. *Hum Pathol* 1998;29:961-4.
44. Ahlquist DA, Shuber AP. Stool screening for colorectal cancer: evolution from occult blood to molecular markers. *Clin Chim Acta* 2002;315:157-68.
45. Heinzlmann M, Lang SM, Neynaber S, Reinshagen M, Emmrich J, Stratakis DF, et al. Screening for p53 and K-ras mutations in whole-gut lavage in chronic inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroen Hepat* 2002;14:1061-6.
46. Malcomson RDG, McGregor A. Molecular screening for colon cancer in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroen Hepat* 2002;14:1045-7.
47. Ahlquist D, Skoletsky J, Boynton K, Harrington J, Mahoney D, Pierceall W, et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: Feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology* 2000;119:1219-27.

Bibliografía recomendada

Provenzale D and Onken J. Surveillance issues in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:99-105.

Revisión de los aspectos que influyen en la efectividad global de los programas de cribado y seguimiento en la EII con referencia a la supervivencia, cumplimiento, efectividad de la colonoscopia y de la interpretación del patólogo, aceptabilidad y coste.

Hookman P, Barkin J. What should be the standard of care for cancer surveillance, diagnosis of dysplasia, and the decision for colectomy in chronic inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 2002;97:1249-55.

Escrito como comentario al artículo de Gorfine SR28. Incorpora las recomendaciones de las 3 principales sociedades gastroenterológicas americanas (AGA, ACG, ASGE) y la opinión actual de los autores (C. M. Mount Sinai) con especial referencia a aspectos conflictivos en el manejo de la DBG y lesiones ALM.

Riddell RH. Premalignant and early malignant lesions in the gastrointestinal tract: Definitions, terminology, and problems. *Am J Gastroenterol* 1996;91:864-72.

Propuesta para la utilización en la práctica de la clasificación simplificada de la displasia en grados. Artículo que intenta aclarar la confusión terminológica existente en referencia a la displasia, cáncer precoz, carcinoma de novo, neoplasia, malignidad e invasividad.

Wong NACS, Harrison DJ. Colorectal neoplasia in ulcerative colitis-recent advances. *Histopathology* 2001;39:221-34.

Revisión exhaustiva de los conocimientos en patología molecular en el CCR asociado a EII.

Ahlquist DA, Shuber AP. Stool screening for colorectal cancer: Evolution from occult blood to molecular markers. *Clin Chim Acta* 2002;315:157-68.

Revisión sobre la utilidad potencial de la determinación de marcadores moleculares en heces en los programas de cribado del CCR esporádico