

## CASO CLÍNICO

# Síndrome de poliposis mixta hereditaria. Primer reporte en México

Dr. José Luis Rocha Ramírez,\* Dr. Eduardo Villanueva Sáenz,\* Dr. Paulino Martínez Hernández-Magro,\*

Dr. Ernesto Sierra Montenegro,\* Dr. Rene Soto Quirino,\* Dr. Javier Pérez Aguirre,\* Dr. Enrique Blanco Lemus\*\*

\* Servicio de Cirugía de Colon y Recto, \*\* Servicio de Patología. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia: Dr. José Luis Rocha R. Servicio de Cirugía de Colon y Recto. Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI IMSS Av. Cuauhtémoc No. 330, Col. Doctores, C.P. 06700, México, DF. Tel.: 5627-6900, Ext. 21511. Correo electrónico: rochajlrr@aol.com.mx

Recibido para publicación: 31 de marzo de 2004.

Aceptado para publicación: 19 de octubre de 2005.

**RESUMEN Objetivo:** reportar por primera vez en México un caso de síndrome de poliposis mixta hereditaria, así como la revisión de la literatura mundial. **Antecedentes:** el síndrome de poliposis mixta hereditaria es una entidad clínica rara, caracterizado por la presencia de una mezcla bizarra de los diferentes tipos histológicos de pólipos en el tracto gastrointestinal, con manifestaciones clínicas de diarrea, anemia y pérdida de peso. **Informe de caso:** masculino de 38 años de edad, con antecedentes de hermana fallecida por pólipos y cáncer gástrico. Cuadro clínico de un año de evolución con evacuaciones diarreicas con moco y sangre, anemia y pérdida de peso de 13 kg. Exploración física delgado con palidez de tegumentos, abdomen sin datos relevantes. Exámenes de laboratorio descenso de hemoglobina a 9.7 g/dL. Videocolonoscopia con múltiples pólipos colorrectales sésiles y pediculados de 2-3 mm a 2 cm de diámetro. Panendoscopia un pólipos grande pediculado en el esófago; estómago y duodeno con aspecto nodular por la presencia de múltiples pólipos sésiles menores de 1 cm. El tránsito intestinal fue normal. El reporte histopatológico de los pólipos colónicos fue de pólipos mixtos (hiperplásico-adenomatoso, juvenil-adenomatoso, adenoma tubular-hiperplásico-inflamatorio, hiperplásico-adenomatoso con displasia de alto grado), el de esófago fue juvenil y los de estómago y duodeno fueron hiperplásicos. Se realizó proctocolectomía restaurativa con reservorio ileoanal en "J" sin complicaciones, polipectomía esofágica y permanece en vigilancia de los pólipos gástricos.

**Palabras clave:** síndrome de poliposis mixta hereditaria, pólipos mixtos.

**SUMMARY Objective:** Report for first time in Mexico a case of hereditary mixed polyposis and review the literature. **Background:** The hereditary mixed polyposis syndrome (HMPS) is an uncommon condition, distinguished by presence of a different histological pattern of polyps in digestive tract, clinically manifested by diarrhea, anemia and weight loss. **Case report:** Male patient, 38 years old, with familiar antecedent (dead sister) with polyps and gastric cancer. With history of a 1 year with bleeding and mucous diarrhea, and weight loss of a 28.6 pounds. Pale at physical examination, without abdominal signs. At blood test with hemoglobin of 9.7 g/dL, and colonoscopy with multiple polyps within colon and rectum, upper endoscopy with a big esophageal polyp and multiple polyps in gastric and duodenal lining smaller than 1 cm. Contrast study of intestine was normal. Histopathologic study of the polyps report mixed pattern of polyps: (hyperplastic-adenomatous, juvenile-adenomatous, adenoma-inflammatory-hyperplastic, hyperplastic-adenomatous with a high degree dysplasia); juvenile in esophagus, and hyperplastic in stomach and duodenum. Patient was undergone to total proctocolectomy and reconstruction by "J" ileoanal pouch with good outcome, and endoscopic esophageal polypectomy, with actual surveillance.

**Key words:** Hereditary mixed polyposis syndrome, mixed polyps.

## INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente se ha reportado que los síndromes de poliposis colónica están constituidos por un solo tipo histológico de pólipos, bien sean adenomas o hamartomas. Los síndromes de poliposis adenomatosa hereditaria incluyen: poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Gardner y síndrome de Turcot. Los síndromes de poliposis hamartomatosa familiar incluyen: síndrome de Peutz Jeghers, poliposis juvenil, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba y la enfermedad de Cowden. Sin embargo, en las dos últimas décadas se ha publicado la existencia de un síndrome de poliposis mixta hereditaria (SPMH), cuando existen diferentes tipos histológicos de pólipos, haciendo difícil su clasificación; Sarles y cols.<sup>1-3</sup> los llamaron síndromes de poliposis mixta, describiendo una mezcla bizarra de diferentes tipos de pólipos en el mismo paciente, casos de poliposis juvenil asociados con pólipos adenomatosos, pólipos del síndrome de Peutz Jeghers asociados con hiperplásicos o casos de pólipos mixtos con tejido adenomatoso y hamartomatoso o hiperplásico y adenomatoso e incluso las cuatro estirpes histológicas en el mismo pólipos. También se ha descrito un caso de poliposis juvenil en un paciente cuyos miembros familiares estaban afectados con poliposis adenomatosa familiar. En los registros de poliposis del hospital St. Marks se ha analizado una familia grande con síndrome de poliposis mixta, en ellos los estudios histológicos de 104 pólipos incluyeron pólipos adenomatosos, juveniles, Peutz Jeghers, hiperplásicos y adenomas planos.<sup>4</sup> El objetivo de nuestro artículo es reportar un caso de SPMH por primera vez en México, así como revisar la literatura mundial.

## REPORTE DE CASO

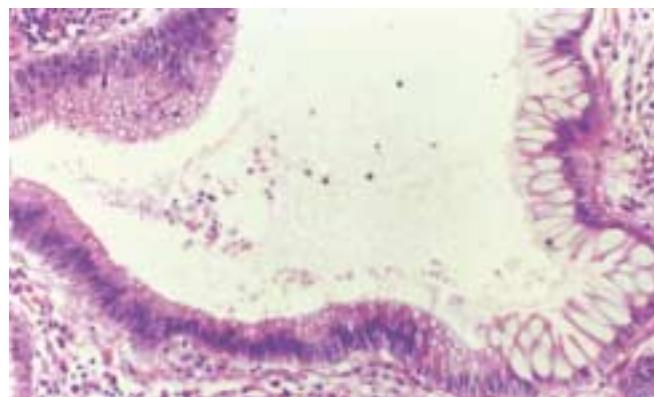
Masculino de 38 años con antecedentes de una hermana fallecida a los 28 años, por pólipos y cáncer gástrico. Cuadro clínico de un año de evolución, caracterizado por alteración en el hábito de la defecación, con evacuaciones diarreicas en número de cinco al día y acompañadas de moco y sangre, ocasionalmente dolor abdominal tipo cólico de poca intensidad. En los últimos seis meses se agrega ataque al estado general, astenia, palidez de tegumentos y pérdida de peso de 13 kg.

En la exploración física se encontró delgado con palidez de tegumentos, abdomen sin datos relevantes; sus exámenes de laboratorio con albúmina 3.2 g/dL, Hb 9.7 g/dL. En la videocolonoscopia se encontraron múltiples pólipos en todo el colon de predominio cecoascendente

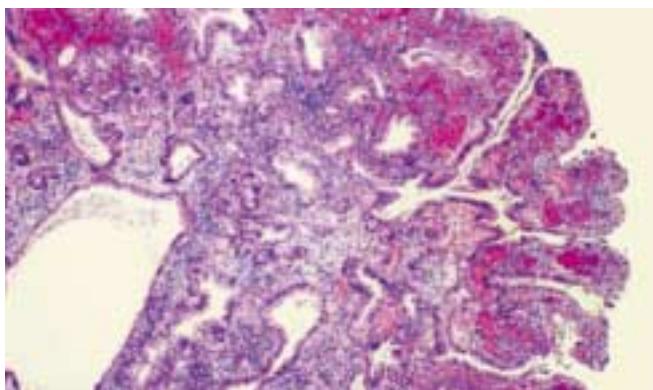
y recto, sésiles y pediculados de 2-3 mm hasta 2 cm de diámetro, algunos de superficie irregular (*Figura 1*); se resecaron cuatro pólipos al azar, uno en el ciego, uno en el colon ascendente y dos en el recto. La panendoscopia reporta un pólipos grande, pediculado de superficie irregular de 2 cm de diámetro; en el esófago, el estómago y el duodeno se observaron de aspecto nodular por la presencia de múltiples formaciones polipoideas sésiles de diversos tamaños menores de 1cm. El tránsito intestinal reporta defectos de llenado a nivel gástrico, sin evidencia de pólipos en intestino delgado. El estudio histopatológico de los pólipos colónicos reportó: pólipos mixtos: hiperplásico-adenomatoso, juvenil-adenomatoso (*Figura 2*), adenoma tubular-hiperplásico-inflamatorio (*Figura 3*), hiperplásico-adenomatoso con displasia de alto grado (*Figura 4*). El pólipos esofágico fue juvenil y los gastroduodenales hiperplásicos. Se realizó procto-



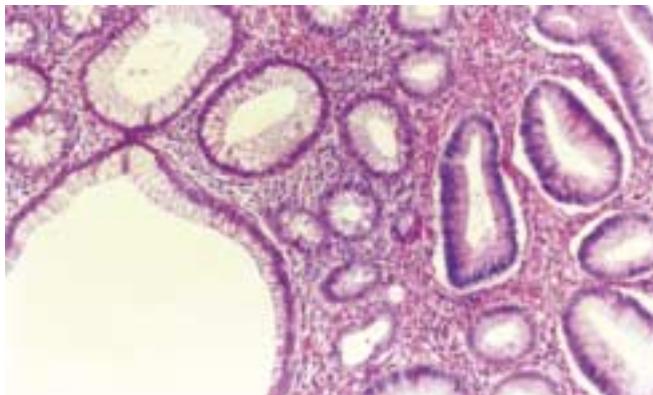
*Figura 1.* Colonoscopia: Pólipos colónicos múltiples.



*Figura 2.* Pólipos juvenil-adenomatoso: Detalle de una glándula dilatada con epitelio colónico con hiperplasia de células globoides y cambios adenomatosos (hematoxilina y eosina 200x).



**Figura 3.** Pólipos mixtos (adenomatoso, hiperplásico e inflamatorio): Microfotografía que muestra glándulas hiperplásicas y glándulas con cambios adenomatosos con inflamación (hematoxilina y eosina 100 x).



**Figura 4.** Pólipos hiperplásico-adenomatoso: Detalle del epitelio adenomatoso con atipia celular y mitosis anormales (hematoxilina y eosina 100 x).

colectomía restaurativa con reservorio ileoanal en “J” e ileostomía de protección que se cerró a los tres meses, con evolución postoperatoria satisfactoria; se efectuó polipectomía esofágica y continuará bajo vigilancia endoscópica de los pólipos gástricos.

## DISCUSIÓN

En la mayoría de los pacientes con poliposis se puede hacer claramente una distinción patológica de poliposis adenomatosa familiar, poliposis juvenil o síndrome de Peutz Jeghers mediante el reconocimiento histológico de los pólipos. Sin embargo, en algunos casos muy raros no es posible hacer tal distinción y son clasificados como SPMH caracterizados por una mezcla bizarra de los diferentes tipos de pólipos en el mismo paciente e incluso diferentes estirpes histológicas en un mismo pólipos.<sup>5</sup>

En este caso, el principal diagnóstico diferencial debe realizarse con el síndrome de poliposis juvenil generalizada (gastrointestinal), caracterizado por pólipos juveniles hamartomatosos en el tracto digestivo; inicialmente se pensó que estas lesiones no tenían potencial maligno; sin embargo, múltiples reportes indican un riesgo elevado de los pólipos juveniles para desarrollar cambios adenomatosos y en algunos casos progresar a displasia severa y adenocarcinoma; un mecanismo histogenético está implicado en la evolución a cáncer colorrectal en estos pacientes.<sup>6,7</sup>

Todos los síndromes polipoideos mencionados anteriormente se caracterizan por alteraciones cromosómicas que causan pérdida de genes supresores de tumor que controlan la proliferación y recambio del epitelio colónico y condicionan una hiperproliferación de la mucosa que conduce a la formación de los diferentes tipos de pólipos. Mediante estudios genéticos se ha podido concluir que el SPMH es una entidad no relacionada con otros síndromes colorrectales hereditarios; en la poliposis adenomatosa familiar la alteración genética reside en el cromosoma 5q21-q22 donde se encuentra el gen supresor de tumor APC,<sup>8</sup> reportes recientes indican que la pérdida del gen supresor localizado en el cromosoma 10q22 es el responsable del síndrome de poliposis juvenil<sup>9,10</sup> y en el SPMH la alteración genética se localiza en el cromosoma 15q13-q14.<sup>11,12</sup> Se requieren de más estudios genéticos para determinar las alteraciones cromosómicas que acompañan a éste SPMH, que probablemente determinarán que es necesario la acumulación de varias alteraciones cromosómicas para desarrollar este síndrome manifestado por una amplia heterogeneidad fenotípica incluyendo cáncer en otras partes del tracto digestivo, así como de manifestaciones extraintestinales.

En nuestro caso, el pólipos encontrado en el esófago fue juvenil, los gastroduodenales fueron hiperplásicos, y en el colon se encontró una mezcla de los cuatro tipos histológicos de los pólipos (inflamatorio, hiperplásico, juvenil y adenomatoso), además, el antecedente de hermana fallecida por pólipos y cáncer gástrico permite su clasificación en SPMH.

El diagnóstico de SPMH debe basarse en la historia clínica buscando antecedentes de familiares de primer grado con pólipos y cáncer gastrointestinal; la presencia de diarrea, anemia y pérdida de peso nos debe conducir a la realización de estudios endoscópicos del tubo digestivo que confirme la presencia de pólipos, requiriéndose estudio histopatológico para determinar las diferentes estirpes histológicas de los pólipos en un mismo paciente. Es indudable que se requieren estudios genéti-

cos para determinar las alteraciones cromosómicas características de este síndrome.

Las indicaciones quirúrgicas del SPMH incluyen: la anemia, hipoproteinemia, la presencia de displasia o cáncer en los pólipos estudiados. El tratamiento ideal consiste en la extirpación de todo el colon y del recto, el tratamiento quirúrgico de elección aceptado universalmente en estos pacientes, es la realización de proctocolectomía restaurativa con reservorio ileoanal, ya que ofrece la ventaja de eliminar toda la mucosa colorrectal productora de los pólipos mientras que conserva la función de los esfínteres anales y evita un estoma permanente; sin embargo, esta técnica tiene complicaciones como: inflamación del reservorio, fistulas, dehiscencia y estenosis de anastomosis, dichas complicaciones quirúrgicas pueden reducirse al mínimo con un equipo quirúrgico experimentado. En nuestro servicio se ha realizado esta cirugía en 24 pacientes, aunque nuestra serie es pequeña nuestros resultados son satisfactorios. Después de la cirugía es necesaria la vigilancia endoscópica y radiológica periódica del esófago, estómago e intestino delgado y también del reservorio ileoanal ya que existen varios reportes que los pólipos vuelven a presentarse después de la cirugía y pueden desarrollar cáncer.<sup>5,13,14</sup>

## REFERENCIAS

1. Sarles JC, Consentido B, Leandro R, Dor AM, Navarro PH. Mixed familial polyposis syndromes. *Int J Colorectal Dis* 1987; 2: 96-9.
2. Desai DC, Neale KF, Talbot IC, Hodgson SV, Phillips RK. Juvenile polyposis. *Br J Surg* 1995; 82: 14-7.
3. Whitelaw SC, Murday VA, Tomlinson IP, et al. Clinical and Molecular features of the hereditary mixed polyposis syndrome. *Gastroenterology* 1997; 112: 327-34.
4. Whitelaw S, Markie D, Murday V, Northover J, Solomon E. Hereditary mixed polyposis syndrome – a new disorder? *GUT* 1992; 33(Suppl. 2): S56 (Abstract).
5. Enríquez JM, Sanz JM, Tobaruela E, Díez M, Ratia T. Pouch Escision for recurrent serrated adenomas following restorative proctocolectomy for juvenile polyposis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41(3): 395-7.
6. Sassatelli R, Bertoni G, Serra L, Bedogni G, Ponz de Leon M. Generalized juvenile polyposis with mixed pattern and gastric cancer. *Gastroenterology* 1993; 104: 910-15.
7. Giardiello FM, Hamilton SR, Kern SE, et al. Colorectal neoplasia in juvenile polyposis or juvenile polyps. *Arch Dis Child* 1991; 66: 971-5.
8. Raedle J, Friedl W, Engels H, Koenig R, Trojan J, Zeuzem S. A de novo deletion of chromosome 5q causing familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterology* 2001; 96(10): 3016-20.
9. Jacoby RF, Schlack S, Cole CE, et al. A juvenile polyposis tumor suppressor locus at 10q22 is deleted from non-epithelial cells in the lamina propria. *Gastroenterology* 1997; 112: 1398-403.
10. Jacoby RF, Schlack S, Sekhon G, Laxova R. Deletion of chromosome 10q22.3-q24.1 associated with hereditary juvenile polyposis. *Am J Med Genetics* 1997; 70(1): 361-5.
11. Jaeger EE, Woodford-Richens KL, Lockett M, et al. An ancestral Ashkenazi Haplotype at the HMPS/CRAC1 Locus on 15q13-q14 is associated with hereditary mixed polyposis syndrome. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1261-7.
12. Rozen P, Samuel BS, Brazowski E. A Prospective Study of the Clinical, Genetic, Screening, and Pathologic Features of a Family With Hereditary Mixed Polyposis Syndrome. *Am J Gastroenterology* 2003; 98: 2317-20.
13. Stoltenberg R, Madsen J, Schlwck S, Harms B, Jacoby R. Neoplasia in ileal pouch mucosa after total proctocolectomy for a juvenile polyposis: report a case. *Dis Colon Rectum* 1997; 40 (6): 726-730.
14. Hoehner JC, Metcalf AM. Development of invasive adenocarcinoma following colectomy with ileoanal anastomosis for familial polyposis coli: report of a case. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 824-8.