



Clase magistral: Resumen Clase Magistral 3: Poliposis colorrectales II: Síndrome de Poliposis Serrada (SPS). Síndromes de Poliposis Hamartomatosas Gastrointestinales. Poliposis asociada a actividad reparadora de las polimerasas (POLE y POLD1). Poliposis asociada a mutación del gen NTHL1

Autor: Dr. Alejandro Franco. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

1. Síndrome de Poliposis Serrada (SPS)

-Es la **poliposis más frecuente en la actualidad**, apareciendo en 1/111 (0.9 %) de los estudios por sangre oculta en heces positiva y en 1/238 (0.42 %) de las colonoscopias de screening poblacional. Se diagnostica mediante los **criterios clínicos de la OMS** (actualizados 2019; previos 2010), que son:

- **≥ 5 lesiones serradas proximales al recto, todas ≥ 5 mm, y 2 ≥ 10 mm**
- **> 20 lesiones serradas de cualquier tamaño en todo el colon, ≥ 5 proximales al recto**

-Previamente llamada **poliposis hiperplásica**. Pero **puede asociar también adenomas**. No se ha identificado una **mutación específica** de la enfermedad. Puede existir **solapamiento con la PAM**: se puede **ofrecer estudio genético MUTYH**, especialmente si asocian adenomas concurrentes y/o historia familiar de adenomas. Se describe su **asociación con el tabaquismo**. Prevalencia global **CCR: 15-30 %**. Prevalencia **CCR durante el screening: 0-7 %**. **Parece bajo si se consigue resección de todas las lesiones iniciales**. El **manejo** es básicamente **endoscópico**, con indicación de **resección de todas las lesiones ≥ 5 mm o de cualquier tamaño con sospecha óptica de presentar displasia** (las hiperplásicas < 5 mm pueden dejarse in situ). Se pueden definir dos fases:

- **1ª fase: "limpieza (clearing)": resección inicial de todas las lesiones significativas**
- **2ª Fase: "vigilancia/screening":**



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

-EDB 1 año si previa **≥ 1 pólipo avanzado** (≥ 10 mm, adenoma serrado tradicional, pólipo serrado con displasia, adenomas con componente veloso o con DAG) **o ≥ 5 pólipos no avanzados clínicamente relevantes** (todos excepto p. hiperplásicos < 5 mm)

-EDB 2 años si no pólipos avanzados o < 5 pólipos no avanzados relevantes

-No existe evidencia para recomendar screening de neoplasias extracolónicas. Se recomienda **screening en familiares de primer grado: a partir de los 45 años y c/5 años** (si no pólipos); si pólipos según sus características. **La cirugía** se reserva para cuando se diagnostica un **cáncer** o si **existe imposibilidad de manejo endoscópico de los pólipos**. A valorar **colectomía con anastomosis ileorectal** por el riesgo de lesiones metacrónicas.

2. Síndromes de Poliposis Hamartomatosas Gastrointestinales

-Grupo de enfermedades **poco frecuentes**: se estima una prevalencia de **1/100.000-200.000. Autosómicas dominantes**. Con **riesgo de neoplasias** benignas y malignas **intestinales y extraintestinales**. Se caracterizan por la presencia de **hamartomas**. Se diagnostican basándose en la presencia de **criterios clínicos y la detección** en muchos casos de una **mutación germinal patogénica**. Existe indicación de **estudio genético**: (generalmente panel multigénico) si: **≥ 2 pólipos hamartomatosos a lo largo de la vida; o antecedentes familiares 1er o 2º grado de poliposis hamartomatosa o cáncer asociado a poliposis hamartomatosa. Incluyen los siguientes síndromes**: Síndrome de Peutz-Jeghers, Síndrome de Poliposis Juvenil; Síndrome PTEN Hamartoma (incluyendo y Sd de Cowden y Sd de Bannayan-Riley-Ruvalcaba); y Síndrome de Poliposis Hereditaria Mixta.

2.1. Síndrome de Peutz-Jeghers



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

-Causado por una **mutación patogénica germinal** en el **gen STK11** (proteína LKB1) (gen supresor tumoral serin-treonina kinasa 11), que aparece en la mayoría (**80 % – 94 %**) de los **pacientes** con SPJ. Existe indicación para el estudio genético SPJ si:

- **Dos o más pólipos hamartomatosos gastrointestinales** (GI) confirmados histológicamente (AP característica: tractos de musculo liso con mucosa glandular hiperplásica)
- Aparición de **algún pólipo hamartomatoso y antecedentes familiares 1er grado** de SPJ o **pigmentación perioral o bucal** característica del SOPJ
- **Pigmentación perioral o bucal** característica y **antecedentes familiares** de SPJ

-La incidencia del síndrome es de: **1/250.000**. Asocia **pólipos** en todo el tracto digestivo (en casi todos los pacientes): **más frecuentes en el intestino delgado (ID)** (60-90 % pacientes) y en segundo lugar en **el colon** (50-64 %); también pueden aparecer en el **estómago**. Pólipos en número y tamaño **variable**. Presenta un **riesgo acumulado muy alto de cáncer** en **múltiples localizaciones (abordaje multidisciplinar) a lo largo de toda la vida**, generalmente ya en adultos > 20 años, pero pueden aparecer antes. El **CCR es el más frecuente: aprox 40 % (15-57 %)**, que se incrementa con la edad: (33% a los 60 años; 57 % a los 70 años). **Ca gástrico 30 %**. **Ca ID: 13 %**. **Ca otros órganos: mama (30-50 %), ovario (20 %), útero (20%), testículo (10 %: tumores de células de Sertoli), páncreas (10-35%) y pulmón (7-17%)**. Se recomienda el siguiente cribado: **cribado digestivo alto y colon: esófagogastroduodenoscopia y colonoscopia: basales a los 8-10 años** en asintomáticos (o antes si síntomas. Si las iniciales son negativas: **retomar a los 18 años** y repetir **c/1-3 años** dependiendo de los hallazgos. Se recomienda **polipectomía de los pólipos del colon y del estómago > 0.5 cm** mediante endoscopia. En ocasiones se requiere cirugía (resección lesiones grandes). **Cribado de intestino delgado (ID): cápsula endoscópica o enterorresonancia (RNM) aceptadas** (algunos estudios muestran superioridad de la cápsula): **basal a los 8-10 años** en asintomáticos. Repetir **c/1-3 años** dependiendo de los hallazgos. La guía americana recomienda retomar a los 18 años si la inicial es negativa. **Ambas técnicas pueden no detectar pólipos** causantes de síntomas o relevantes (> 15-20 mm). Se recomienda polipectomía de los pólipos grandes (ESGE: > 15-20 mm; US: > 10 mm) o en el paciente sintomático (incluso



con pólipos < tamaño). Cribado pancreático: RNM o ecoendoscopia pancreáticas anuales a partir de los **35 años**. Es el 3er cáncer más frecuente SPJ: 11-36 %. Cribado mama y ginecológico.

2.2 Síndrome de Poliposis Juvenil

-Enfermedad **autosómica dominante** con presencia de **pólipos juveniles, siempre en el colon y recto (98 % pacientes), en algunas formas también en el estómago (14 %) y más raramente en intestino delgado (7%)**. Existen dos formas: heredada de forma familiar o esporádica. Incidencia: **1/100.000-160.000**. Criterios clínicos para estudio genético PJ:

- **Cinco o más pólipos juveniles** en el **colon y recto**
- **Dos o más pólipos juveniles** en **otros tramos del tracto GI**
- **Algún pólipo juvenil y antecedentes familiares 1er grado** de PJ

-**Expresión fenotípica muy variable:** pólipos en número (1-100) y tamaño (desde mms a varios cms). Diferenciar de la aparición esporádica de algún pólipo juvenil en el colon, generalmente únicos, no sindrómicos. Pólipos rojizos, lisos, histológicamente con dilataciones quísticas con glándulas productoras de moco y estroma inflamado. **Riesgo acumulado alto de cáncer** en varias localizaciones, fundamentalmente **colon y estómago** (posiblemente sobreestimado): **CCR: el más frecuente: aprox 40 % (15-57 %)**. **Ca gástrico 5-21 %** (parece que exclusivamente en **portadores de la mutación SMAD4**). No clara cuantificación del riesgo de cáncer en otras localizaciones.

- **Clásicamente** se asocia a una de estas **dos mutaciones genéticas germinales:** en los **genes SMAD4 o BMPR1a** (pero están presentes solo en el **60 % de los casos**). **Presentan fenotipos diferentes:** **Poliposis Juvenil Generalizada:** causada por la **mutación SMAD4:** asocia **pólipos colónicos y gástricos y riesgo también de ca gástrico**. Puede asociar un **síndrome de superposición con la Teleangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT) (15-80 % pacientes)**. **Poliposis Juvenil Colónica:** causada por la **mutación BMPR1a:** **fenotipo colónico** solamente. **Poliposis Juvenil en la infancia.** Causada por largas deleciones en **ambos genes: SMAD4 y**



BMPR1a: Rara (1/1.000.000). Forma más grave y con peor pronóstico, con clínica ya desde los 2 años. -Cribado digestivo: **Colonoscopia:** inicial a los 12-15 años (o antes si síntomas. Repetir c/1-3 años dependiendo del número y características de los pólipos. **Resecar todos los pólipos** posibles o **al menos los > 10 mm (ESGE) o > 5 mm (EEUU)**. **Endoscopia Digestiva Alta:** Inicial a los 18 años (portadores SMAD4) o a los 25 años (portadores BMPR1a) (ESGE); o a los 12-15 años (EEUU) (o antes si síntomas). Repetir c/1-3 años dependiendo del número y características de los pólipos. **Resecar todos los pólipos > 5 mm (EEUU)**.

2.3 Síndrome PTEN Hamartoma (incluyendo y Sd de Cowden y Sd de Bannayan-Riley-Ruvalcaba)

Grupo de trastornos hereditarios autosómicos dominantes causadas por **mutaciones inactivadoras en el gen** supresor tumoral **PTEN** (homólogo de Fosfatasa y Tensina). **Criterios clínicos complejos**, incluyendo **hamartomas** en la **piel** y en **tracto gastrointestinal**, lesiones **mucocutáneas, macrocefalia y riesgo de tumores**, más **frecuentemente no gastrointestinales** (especialmente de mama, tiroides y endometrio); con un **riesgo moderado de ca de colon** de aparición en edades medias.

Incluye una **gran variedad de fenotipos clínicos**, incluyendo varios síndromes:

- Síndrome de Cowden (CS) o síndrome de hamartomas múltiples: puede asociar retraso en el desarrollo y aprendizaje, autismo, y malformaciones vasculares.
- Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS). Enfermedad de la infancia que se manifiesta con: macrocefalia, retraso en el desarrollo, pólipos hamartomatosos GI, lipomatosis, hemangiomatosis, lentiginosis en los dedos y en el glande).

Asocian **pólipos de colon muy frecuentes (en 70 % casos)**: en número variable (desde escasos a cientos), de diversas histologías. **Los más comunes son los hamartomas** (30 % de los pólipos), **pero también otros tipos** (ganglioneuomas, pólipos juveniles, inflamatorios, adenomas, hiperplásicos, lipomas,). Pueden aparecer también en otras localizaciones del tracto GI.



Posibilidad de confusión con la poliposis juvenil. Puede asociar acantosis glucogénica difusa severa en el esófago. **Riesgo de cáncer de colon moderado: 9-16 % a lo largo de la vida.** Screening colon: **colonoscopia a partir de los 35 años** (o 10 años antes de la edad de aparición de CCR en algún familiar joven). A repetir en **intervalos < 5 años**, dependiendo del número y tamaño de los pólipos o de si aparecieran síntomas. Criterios clínicos gastrointestinales para estudio genético (incluyendo gen PTEN): aparición de múltiples hamartomas o ganglioneuromas Gis. **Riesgo acumulado muy alto de cáncer (85 % global a los 70 años);** en varias **localizaciones**: mama (25-85 %), tiroides (3-38 %), endometrio (5-28 %), riñón (15-34 %), melanoma (6 %), colon, etc. **Enfermedad multidisciplinar.**

2.4. Síndrome de Poliposis Hereditaria Mixta

Enfermedad **autosómica dominante muy rara**, comunicada tan solo en un **número escaso de familias**. Presentan una **poliposis atenuada**, con pólipos de **histologías variadas**: adenomas, hiperplásicos, juveniles o pólipos **mixtos**. En los casos descritos la poliposis comienza **a partir de los 20 años**. Se realizan colonoscopias de screening a partir de dicha edad. Puede confundirse con una poliposis serrada o un síndrome de poliposis juvenil. Recientemente asociada a grandes selecciones en **el gen GREM1**. Valorar dicho estudio en familias con poliposis adenomatosa atenuada o hamartomatosa en las que no se haya detectado otra etiología. No hay datos para recomendar intervalos de las colonoscopias de seguimiento o si hay un mayor riesgo de otras neoplasias extraintestinales. Se suele recomendar un **seguimiento similar al de la poliposis adenomatosa atenuada**.

3. Poliposis asociada a actividad reparadora de las polimerasas (POLE y POLD1)

Descrita en 2013: **mutaciones germinales** en el dominio exonucleasa de genes asociados a **actividad reparadora de las polimerasas** (*POLE* -polimerasa épsilon- y *POLD1* -polimerasa delta1-



). Pueden presentar un patrón de **poliposis atenuada u oligopoliposis** (10-100 pólipos) **similar** al observado en las poliposis asociadas a MUTYH o **CCR en edades tempranas**, como en el S. De Lynch. También se ha descrito la asociación con **neoplasias extracolónicas, especialmente endometrio**, pero también otras (mama, ovario, estómago, duodeno, páncreas, piel, SNC etc). Poco frecuentes: 0.1-0.4% de los casos de cáncer familiar; hasta el **0.3-0.7% de los CCR o poliposis familiares**.

No hay datos para recomendar pautas de seguimiento. Se ha propuesto: **colonoscopia a partir de los 14-18 años, al menos bienal, endoscopia digestiva alta a partir de los 25 años y cribado ginecológico**

4. Poliposis asociada a mutación del gen NTHL1

- Descrita tras análisis genómico completo de casos seleccionados de poliposis. Enfermedad **autosómica recesiva, con mutaciones germinales bialélicas** en el **gen NTHL1**, que codifica para la **proteína 1 similar a la endonucleasa III** (gen reparador de la escisión de bases del ADN). Suele presentar un patrón de **poliposis atenuada (< 100 pólipos) muy parecido** a la mutación **MUTYH**. También se ha descrito la asociación con **neoplasias extracolónicas, especialmente mama**, pero también otras (útero, ovario, uroteliales, digestivas altas, SNC, piel, ORK, hematológicos, etc). **Es muy poco frecuentes**: se calcula que aproximadamente **1:115.000** (1/5 de la frecuencia de la poliposis asociada MUTYH). Frecuencia de la mutación en Europa: 0.24%. No hay datos para recomendar pautas de seguimiento. Se ha propuesto: **colonoscopia a partir de los 18-20 años, c/2 años; y endoscopia digestiva alta con duodenoscopia a partir de los 25 años c/5 años y cribado ginecológico, incluyendo mama**.