

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE GINECOLOGICHE
OSTETRICHE E DI NEONATOLOGIA
DOTTORATO DI RICERCA IN
GASTRO-ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA
XXII CICLO**

***POLIPOSI INTESTINALI:
CASISTICA DAL 2001 AL 2009***

Coordinatore: Chiar.mo Prof Giulio Bevilacqua

Tutor: Chiar.mo Prof Gian Luigi de' Angelis

Dottorando:
Dott.ssa Benedetta Ghidini

Anno Accademico 2009-2010

INDICE

Riassunto	pag. 4
Introduzione	pag.5
Diagnosi	pag. 15
Terapia	pag.16
Pazienti e Metodi	pag. 17
Discussione	pag. 19
Conclusioni	pag. 23
Bibliografia	pag. 22

RIASSUNTO

Le poliposi intestinali sono patologie rare, con molteplici manifestazioni cliniche ed istologiche, caratterizzate dalla presenza di un numero di polipi a carico del tratto gastroenterico superiore ad 8. Si distinguono, in base al carattere istologico, in adenomatosi e non adenomatosi; in base al meccanismo di insorgenza in familiari e sporadiche. Tra le più frequenti sono la poliposi adenomatosa familiare (PAF) e la sindrome di Peutz Jeghers (PJS). La prima è una patologia familiare a trasmissione autosomica dominante che colpisce 1/10000 nuovi nati, si manifesta con un numero elevatissimo di polipi adenomatosi e si accompagna ad un rischio di sviluppare cancro del colon del 100%; si accompagna a manifestazioni extraintestinali di natura neoplastica e non. La PJS è una poliposi familiare a trasmissione autosomica dominante con una incidenza di 1/120000 che si manifesta con lesioni amartomatose del tratto gastroenterico ad eccezione dell'esofago ed extraintestinali maligne a carico di polmoni, tiroide, mammella, ovaia, testicoli e utero; è caratteristica la lentiginosi mucocutanea. Numerose altre poliposi vengono classificate in base ai due criteri suddetti. Nel nostro lavoro abbiamo rivisto la casistica di pazienti afferiti all'Unità Operativa Complessa di Gastroenterologia del Dipartimento Materno Infantile dal 1999 al 2009. Abbiamo descritto l'anamnesi, il quadro clinico di presentazione, le indagini eseguite per giungere alla diagnosi, e la sorveglianza messa in atto successivamente alla diagnosi.

INTRODUZIONE

Le poliposi intestinali sono patologie rare caratterizzate dall'insorgenza di una molteplicità di polipi a localizzazione intestinale di natura adenomatosa o non. Per definizione si parla di poliposi se il numero di polipi individuati è superiore a 8.

La maggior parte di queste patologie sono ereditarie e presentano un aumentato rischio di tumori colici e altre manifestazioni extraintestinali, per lo più di origine neoplastica. Sono stati proposti diversi schemi di classificazione dei polipi e delle poliposi intestinali ciascuna delle quali individua una delle molteplici caratteristiche di queste patologie, inquadrandole di volta in volta da un punto di vista epidemiologico o patogenetico, istologico e della natura adenomatosa, e quindi per definizione neoplastica, o non adenomatosa dei polipi.

Secondo il meccanismo patogenetico possono essere classificate in poliposi familiari e non familiari; in base alle caratteristiche anatomo-patologiche delle lesioni intestinali vengono diversamente suddivise in adenomatose e non adenomatose.

Le più frequenti sono : la poliposi adenomatosa familiare (PAF) e la sindrome di Peutz-Jeghers (SPJ).

PRINCIPALI POLIPOSIS ADENOMATOSE FAMILIARI

La poliposi adenomatosa familiare.

La PAF è una malattia ereditaria autosomica dominante ad espressione variabile e penetranza completa oltre i 35 anni, che comporta lo sviluppo di un numero elevatissimo di polipi adenomatosi colici con rischio di degenerazione maligna nel 100% dei casi e che possono interessare tutto il colon dal ceco all'ano. Per definizione si parla di PAF quando i polipi sono in numero superiore a 100.

Tale sindrome è legata ad una mutazione del gene APC sul cromosoma 5, mutazione che nel 30% dei casi è spontanea, senza familiarità. Ha una incidenza di 1 /10000 nuovi nati.

Il gene APC è stato identificato nella regione 21 e 22 del braccio lungo del cromosoma 5 (5 q21-22), e codifica per una proteina di 312 kDa coinvolta nella regolazione della disponibilità di catenine per la formazione di giunzioni cellulari e nella regolazione dei tumor suppressor genes.⁽¹⁾ La sola mutazione del gene APC probabilmente non basta per lo sviluppo completo della malattia. I polipi non sono presenti alla nascita, si sviluppano dopo alcuni anni di vita, specialmente in corrispondenza della pubertà e questo suggerisce che anche altri fattori intervengano nella genesi della malattia.

A seconda poi della localizzazione della mutazione sul gene APC si determinano specifici fenotipi della patologia. La lunghezza della proteina troncata dalle mutazioni influenza la severità della malattia colica. I pazienti con mutazioni a livello della porzione 3' del quindicesimo esone producono una proteina più lunga di quelli che presentano la mutazione vicino alla posizione 5' del gene e conseguentemente presentano polipi più numerosi e manifestazione più precoce rispetto ai secondi e manifestazioni extracoliche come i tumori desmoidi.

Le mutazioni situate vicino all'esone prossimale di APC sono di solito associate alla forma attenuata di poliposi adenomatosa familiare ^(1 bis-1 ter).

La malattia può esordire in ogni età dell'infanzia.

Clinicamente la PAF è caratterizzata da numerosissimi polipi adenomatosi colici. A livello del piccolo intestino non è infrequente la presenza di adenomi che, nel duodeno, specie a livello della papilla di Vater, mostrano un elevato rischio di degenerazione maligna. Spesso si riscontra anche una poliposi di tipo cistoghiandolare a carico del fondo gastrico, che non è gravata da alcun potenziale di degenerazione maligna.

I polipi, che macroscopicamente possono essere sessili o peduncolati (talvolta anche di grandi dimensioni), dal punto di vista anatomo-patologico ed istologico si distinguono in tubulari, villosi, o tubolo-villosi, a seconda della struttura istologica predominante.

La malattia può esordire in ogni età dell'infanzia. La maggior parte dei pazienti è asintomatica fino alla pubertà. I sintomi della malattia secondari alla comparsa dei polipi, sopraggiungono in genere durante la seconda decade di vita: presenza macroscopica di sangue nelle feci sino ad emorragia digestiva bassa, anemia, dolori addominali ricorrenti, enteropatia protido-disperdente, invaginazione di segmenti intestinali o prolasso di polipi a livello anale.

In altri casi il paziente giunge all'osservazione nell'ambito di uno screening per familiarità per la patologia. Nel 70% dei casi, il paziente ha una storia familiare di polipi coloretali e cancro⁽²⁾.

Possono essere associate lesioni extradigestive quali l'ipertrofia dell'epitelo pigmentario retinico, tumori ossei, sottocutanei e desmoidi. Quest'ultimi sono determinati da proliferazione di tessuto fibroso denso a carico del retroperitoneo e del mesentere; pur essendo istologicamente benigni, causano fenomeni compressivi su organi addominali e su vasi spesso di difficile risoluzione. Alla poliposi adenomatosa familiare sono associati l'insorgenza frequente del carcinoma papillare tiroideo, dell'epatoblastoma, di lipomi, fibromi, tumori cartilaginei e delle ghiandole surrenaliche e cisti cutanee.

Si distinguono in base alla manifestazione clinica 4 sindromi legate a differenti localizzazioni della mutazione sul chr.5.

La PAF classica : ad esordio precoce, si presenta con numerosi polipi adenomatosi colici > 100-5000, adenomi gastroduodenali ad evoluzione maligna certa, lesioni extradigestive rare (tu osseo mascellare, tu desmoidi, lesioni retiniche). In questi pazienti, per il numero esteso di polipi può presentarsi una sindrome disprotidemica con comparsa di edemi, in funzione della estensione della malattia. Il rischio di cancro coloretale in questi pazienti è del 100%

La PAF attenuata (APAF) presenta alcune caratteristiche di minore aggressività rispetto alla forma classica della malattia. E' determinata da una mutazione del gene APC in regioni più prossimali rispetto alla forma classica. E' caratterizzata da polipi identici a quelli della forma classica ma in un numero inferiore, (< 100 polipi, localizzati soprattutto nel colon dx) e ad esordio tardivo (> 30 anni); La trasformazione maligna, il cui rischio è comunque elevatissimo, avviene in genere più tardivamente con un'età media d'insorgenza della neoplasia maligna di circa 10-15 anni dopo rispetto alla PAF. Le manifestazioni extraintestinali sono le medesime rispetto alla PAF. ⁽³⁾

La Sindrome di Turcot: è una forma di poliposi adenomatosa trasmessa con meccanismo di tipo autosomico recessivo. E' una patologia rara che si associa a tumori cerebrali e del midollo spinale (glioblastoma o medulloblastoma), e ad altri tumori extradigestivi (epatoblastoma, cancro pancreatico e surrenalico, cancro papillare della tiroide nelle femmine) e talora a macchie caffè e latte.

La sindrome di Gardner presenta un esordio precoce, con numerosissimi polipi colici > 1000, duodenali e antrali. E' una variante a trasmissione autosomica dominante e il gene responsabile della malattia è lo stesso della PAF. A livello intestinale questa sindrome condivide le stesse caratteristiche della PAF, mentre a livello extraintestinale si caratterizza per manifestazioni molto frequenti (90% dei casi) che si considerano patognomoniche: osteomi dentari, mandibolari e mascellari o a varia localizzazione facciale, a carico dell'apparato uditivo. Gli osteomi possono poi localizzarsi anche a livello delle ossa lunghe e al bacino. Per questo spesso la malattia viene diagnosticata da parte di dentisti, ortopedici, chirurghi maxillo-facciali,

otorinolaringoiatri. Sono inoltre presenti tumori desmoidi nel 15%-20% dei pazienti, fibromatosi mesenterica o retroperitoneale e altre neoplasie in comune con la FAP come l'adenocarcinoma della papilla di Vater, epatoblastomi, neoplasie cerebrali, tumori della tiroide e dei surreni. Anche in questa variante è tipica l'ipertrofia epiteliale della retina in almeno il 90% dei pazienti.

PRINCIPALI POLIPOSIS NON ADENOMATOSE FAMILIARI

La sindrome di Peutz Jeghers (PJS) è una malattia relativamente rara ma ben riconosciuta con una prevalenza di circa 1/120.000 nati negli USA. E' generalmente una malattia ereditaria, autosomica dominante, ad elevato grado di penetranza (40-50 %), sebbene il 35% dei casi derivi da una nuova mutazione. Il gene più spesso in causa è localizzato sul braccio corto del chr 19, al locus 13.3 (19 p13.3).

Questo gene si comporta come un tumor suppressor gene e codifica per una proteina serina-treonina-chinasi la cui reale funzione nei meccanismi regolativi cellulari non è ancora chiara. Il gene potrebbe svolgere un ruolo nei meccanismi di formazione di architetture cellulari ordinate ed è stato chiamato STK11 o LKB1 ed è composto di 9 esoni. Una mutazione nelle linee cellulari germinative induce suscettibilità alla malattia, mentre una seconda mutazione potrebbe essere richiesta per produrre l'espressione fenotipica della malattia. Negli individui affetti sono stati identificati la delezione degli esoni 4 e 5, l'inversione di frammenti genici degli esoni 6 e 7, ma la mutazione più frequente è di tipo puntiforme e determina l'inserzione di una base nucleotidica T nel 66^{mo} codone del primo esone del gene STK11 con induzione di un segnale di stop nell'esone 4. Tutto questo determina una proteina chinasi non attiva. Un secondo meccanismo d'inattivazione del gene STK11 è probabilmente la sua ipermetilazione. L'ipermetilazione nell'estremità 5' del gene ne determina la perdita d'espressione. Questo meccanismo si pensa essere presente nel 30% dei casi. La metilazione di un allele STK11 inoltre potrebbe associarsi alla mutazione dell'altro allele.

Per quanto riguarda la formazione di adenocarcinomi nella sindrome di Peutz-Jeghers vi sono evidenze che eventi mutazionali aggiuntivi possano portare allo sviluppo di neoplasie maligne in stadi successivi, come la perdita di eterozigosità di alcuni alleli sul braccio corto del cromosoma 17 e sul braccio lungo del cromosoma 18. Questa mutazione è stata riconosciuta in soggetti affetti da Sindrome di Peutz-Jeghers, che hanno sviluppato adenocarcinoma, questo induce l'ipotesi che altri oncogeni o antioncogeni siano coinvolti negli stadi più tardivi della malattia. ⁽⁴⁻⁵⁾

La PJS è una poliposi caratterizzata dalla presenza di multipli polipi amartomatosi, a livello del tratto gastrointestinale associati ad una lentiginosi muco-cutanea periorificiale. I polipi si localizzano lungo tutto il tratto gastroenterico (ad eccezione dell'esofago), più frequentemente a carico del tenue; sono di dimensione variabile, determinano sintomi quali sanguinamento, anemizzazione, addominalgia, invaginazione e volvolo intestinale. I polipi sono amartomatosi, ovvero con un'importante componente muscolare nella loro struttura arboriforme; la presenza di una componente adenomatosa determina il rischio di evoluzione neoplastica a carico del tratto gastrointestinale, compresi colecisti e pancreas; le manifestazioni maligne extradiagnostiche colpiscono polmoni, tiroide, mammella, ovaia, testicoli (tumori delle cellule del Sertoli) e utero, sino a 18 volte rispetto a soggetti non affetti.⁽⁸⁾ Da un punto di vista clinico i polipi si accompagnano a una pigmentazione particolare detta lentiginosa solitamente intorno alla bocca ma anche agli occhi, alle narici, alla regione genitale e perianale, alle mani e ai piedi. Le lentiggini compaiono di solito nell'infanzia raggiungendo il massimo dello sviluppo alla pubertà.

La poliposi giovanile familiare e le sue varianti

La poliposi giovanile è una sindrome meno frequente rispetto alla PJS o alla PAF; attualmente è distinta e definita rispetto alla presenza sporadica di singoli polipi giovanili in base a 3 possibili criteri:

- I) più di 50 polipi giovanili nel colon-retto e/o:

- II) presenza di polipi giovanili in tutto il tratto gastrointestinale e/o
- III) qualsiasi numero di polipi giovanili con una storia familiare positiva per poliposi giovanile.

I polipi sono in gran parte peduncolati, con un peduncolo molto lungo che può andare incontro ad autoamputazione; talora sono polilobati. Questi ultimi presentano maggior rischio di degenerazione maligna. In un terzo circa dei casi la poliposi familiare giovanile disseminata è ereditata come carattere autosomico dominante con alto grado di penetranza mentre le forme sporadiche sono dovute a mutazioni spontanee ⁽⁶⁾. L'incidenza della malattia è di 1,4/100.000 sulla popolazione generale.

Sono noti due geni responsabili della sua patogenesi: PTEN e MADH4. ^(6 bis)

Si può manifestare, oltre che con rettorragia e/o segni di autoamputazione dei polipi, anche con disprotidemia.

Sindrome di Ruvalcaba-Myhre-Smith

È una sindrome considerata da alcuni una variante della poliposi giovanile familiare e dovuta all'alterazione di un gene collocato sul cromosoma 10 (10 q 23) ⁽⁷⁾. Si caratterizza per la presenza di poliposi colica e ileale, con polipi di tipo amartomatoso-giovanile, deficit mentale, aspetto del massiccio cranio-facciale anomalo, macrocefalia e lentiggini peniene.

Poliposi giovanile familiare gastrica

È una sindrome a trasmissione autosomica dominante. I casi sporadici sono dovuti a mutazione spontanea. Si associa a psoriasi. I polipi si localizzano a livello dello stomaco e possono andare incontro a cancerizzazione. Sono istologicamente formati da ghiandole fundiche, di aspetto iperplastico e ricordano i polipi atipici della poliposi giovanile familiare.

Sindrome di Cowden (sindrome degli amartomi multipli)

Malattia a trasmissione autosomica dominante. Di solito si manifesta nella seconda e terza decade di vita anche se può colpire prima e comporta la formazione di lesioni amartomatose di derivazione ectodermica, mesodermica e endodermica. La patologia dà luogo a una poliposi intestinale che in genere colpisce i segmenti colici più distali.

I polipi sono amartomatosi, presentano una muscolaris mucosae disorganizzata e ipertrofica sulla quale è presente epitelio con cripte normali o allungate e una lamina propria abbondante con infiltrazione linfocitaria. L'elemento distintivo di quest'affezione è quella di presentare lesioni mucocutanee come papillomi orali, e amartomi facciali e alle estremità degli arti. Possono essere associate anche manifestazioni quali il palato ogivale, la macrocefalia, la scoliosi e l'insorgenza di tumori benigni nei tessuti molli (fibromi, angiomi, lipomi). Vi è poi un elevato rischio di neoplasia mammarie e della tiroide nelle donne tanto da considerare questa patologia un marcatore di cancerogenesi extraintestinale.

La neurofibromatosi tipo 1

E' una patologia a trasmissione autosomica dominante con alta penetranza con frequenza di circa 1 caso su 3.000 nati vivi. Il gene responsabile della patologia è stato mappato sul cromosoma 17 al locus 11.2 (17 q 11.2). La malattia si manifesta con diversi tipi di lesioni tra cui le macchie caffè latte, i noduli di Lisch, le lentiggini, i neurofibromi sottocutanei e plessiformi. Anche a livello intestinale si possono sviluppare neurofibromi multipli che danno luogo a lesioni di natura polipoide a carico della mucosa e che possono causare dispepsia, dolore addominale, sanguinamento. In questo caso i polipi non sono di natura primitivamente epiteliale originando dalle cellule di Schwann o dal tessuto connettivo.

La ganglioneuromatosi

E' una patologia determinata dallo sviluppo di tumori originate dalle cellule APUD del sistema endocrino enteropatico o dalle cellule neurogene adrenaliche. Si possono associare a sindromi endocrine multiple autosomiche dominanti tipo MEN 2B legate alla mutazione del protooncogene RET, situato sul braccio lungo del cromosoma 10 (carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma, neurinomi e ganglioneuromatosi e talora macchie caffè latte).

POLIPOSÌ INTESTINALI ADENOMATOSE NON FAMILIARI

Adenomatosi multipla

Sono affetti da adenomatosi multipla gli individui che presentano adenomi multipli del colon in genere in numero inferiore a 6 ,senza una storia familiare che permetta di classificare la patologia in un altro gruppo di poliposi. Solo nell'1% dei casi il numero dei polipi colici è superiore a 6. In questo caso i polipi sono di natura adenomatosa e vanno incontro a cancerizzazione.

POLIPOSÌ INTESTINALI NON ADENOMATOSE NON FAMILIARI

La sindrome di Cronkhite-Canada

La CCS è una poliposi gastrointestinale non ereditaria, diffusa dallo stomaco al retto e associata a iperpigmentazione cutanea, vitiligo, alopecia, onicodistrofia, glossite e cataratta. L'origine della patologia è stata riferita ad un'anomala e abnorme produzione di mucina. I polipi possono apparire come diffuse micronodularità fino a polipi peduncolati e gelatinosi. Nello stomaco i polipi sono simili a quelli iperplastici e si possono avere lesioni simili alla malattia di Menetrier; a livello colico hanno aspetto sovrapponibile ai polipi giovanili. Istologicamente si riscontrano formazioni cistiche, fibre muscolari lisce ed infiltrazione di cellule infiammatorie. Possono essere presenti foci adenomatosi così come possono coesistere aspetti carcinomatosi. In genere la patologia si manifesta con diarrea e malnutrizione da enteropatia protido disperdente oltre alla possibilità di insorgenza di emorragie. E' di eccezionale riscontro in età pediatrica ma ne sono stati descritti alcuni casi⁽⁸⁾

Poliposi iperplastica

La poliposi iperplastica è una sindrome non ereditaria molto rara con aspetti clinici, endoscopici e radiologici simili alla PAF. Sono presenti polipi colici diffusi di tipo sessile per lo più e istologicamente iperplastico. Si caratterizza per la presenza di

cellule epiteliali in eccesso dovute al mancato distacco di cellule epiteliali mature nel lume intestinale e che causano conseguentemente un allungamento delle cripte ghiandolari che assumono il caratteristico aspetto a dente di sega. E' stato descritto lo sviluppo di neoplasie colon-rettali associate alla poliposi iperplastica e ciò ha fatto pensare a un aumentato rischio di cancro del colon in questi soggetti anche se ulteriori studi sembrano necessari.

Poliposi Infiammatoria

L'amebiasi e la schistosomiasi croniche sono state associate all'osservazione di poliposi multipla infiammatoria. In questo caso si pensa che la patologia sia determinata da processi di rigenerazione mucosale con formazione di granulomi. Nella schistosomiasi cronica i polipi contengono le uova del parassita. E' stata descritta anche una forma di poliposi del retto-sigma denominata cappoliposi, che è determinata dal prollasso della mucosa e che è caratterizzata a livello istologico da strutture criptiche allungate e tortuose con un cappello di tessuto di granulazione.

Poliposi linfoide o iperplasia nodulare linfoide

E' un' affezione comune nella prima infanzia e si caratterizza per una proliferazione diffusa del tessuto linfoide sottocutaneo che può dar luogo a strutture simili a piccoli polipi sessili e che si può localizzare prevalentemente nel duodeno e nel colon-retto. I noduli sono composti di tessuto linfoide normale con un proprio centro germinativo. Nella maggior parte dei casi si tratta di un reperto endoscopico incidentale espressione di una elevata reattività antigenica intestinale. In alcuni casi ha un'origine eziologica di tipo infettivo, virale o batterico, allergico o infiammatorio e deve essere differenziata dalla poliposi linfomatosa multipla tipica del linfoma non Hodgkin.

DIAGNOSI

Il sospetto diagnostico di poliposi si basa su dati anamnestici e clinici; la diagnosi viene confermata mediante esami endoscopici, con esame istologico delle biopsie. In particolare nell'ambito di una sospetta PAF è necessario eseguire una pan colonscopia con biopsie per individuare i polipi a livello colico ed identificarne il tipo istologico con il grado di displasia, elemento fondamentale per le indicazioni sulla condotta terapeutica successiva.

La esofagostroduodenoscopia viene eseguita alla ricerca di lesioni gastriche, prive generalmente di potenzialità maligna, e polipi duodeno-digiunali, che possono andare incontro a degenerazione displasica grave, in particolare quelli peripapillari. Per questa ultima ricerca può essere utilizzato un endoscopio a visione laterale. Per la possibilità di formazione di polipi anche a livello del tenue è indispensabile anche effettuare la ileoscopia con videocapsula ⁽⁹⁾.

La diagnosi viene completata con la ricerca della mutazione genetica (gene APC sul chr 5). Laddove sia confermata la diagnosi genetica, tutti i parenti di primo grado dovrebbero essere sottoposti al medesimo esame. Viene infine consigliata una consulenza genetica pre-gravidanza. ⁽¹⁰⁾

I criteri diagnostici della PJS sono la conferma istologica di polipi gastrointestinali di tipo amartomatoso e 2 o 3 delle seguenti caratteristiche: polipi a carico del tenue, una storia familiare di PJS e la presenza di pigmentazioni lentiginose mucocutanee ⁽¹¹⁾.

Per entrambe le patologie, il tratto intestinale più difficilmente esplorabile è il tenue. Esso è sede principale della formazione di polipi nella PJS. Fino al 2000 era necessario effettuare il clisma del tenue o un'ileoscopia intraoperatoria. Il clisma del tenue è un esame limitato dalla scarsa affidabilità e dall'elevata esposizione dei pazienti a radiazioni, soprattutto in considerazione della necessaria ripetibilità dell'indagine. Per

quanto riguarda l'ileoscopia intraoperatoria, questa permette sicuramente un approccio diagnostico efficace associato ad una possibilità terapeutica tramite rimozione, nella stessa seduta, di macropolipi. Si tratta comunque di una procedura invasiva con degenza post-operatoria e rischio di formazione di briglie aderenziali. Dal 2001 l'avvento dell'ileoscopia con videocapsula ha permesso di indagare l'intero tenue in modo accurato, non invasivo senza esporre il paziente a radiazioni⁽¹²⁾. Questo esame permette infatti di visualizzare il lume di tutto il tenue evidenziando la presenza di eventuali polipi e permettendo successivamente una adeguata scelta terapeutica. Tecniche endoscopiche di recente introduzione sono la endoscopia con magnificazione delle immagini e la endoscopia confocale. Entrambe, una tramite una tecnica digitale, l'altra mediante l'uso di un mezzo di contrasto non tossico e l'utilizzo di luce laser, hanno un potenziale utilizzo nella diagnosi e follow-up delle lesioni displastiche, duodeno-digiunali e rettali⁽¹³⁻¹⁴⁾

Tutti i pazienti affetti da poliposi intestinali, per le potenziali complicanze intestinali ed extraintestinali, necessitano di un programma di follow-up clinico, ematochimico e strumentale.

Sono stati proposti diversi protocolli di sorveglianza⁽¹⁵⁾, al di là delle possibili differenze sui tempi da rispettare e sulle tecniche diagnostiche da impiegare. Ognuno di questi prevede controlli ematochimici (emocromo, metabolismo del ferro e markers tumorali), controlli endoscopici del tratto GI sia alto che basso, l'ileoscopia con videocapsula. Per le patologie extraintestinali associate, sono richieste periodicamente una ecografia della tiroide, ecografia addominale, epatica e pelvica, un controllo della mammella nella femmina e dei testicoli nel maschio, una visita otorinolaringoiatrica e dermatologica.⁽¹⁵⁻¹⁶⁾

TERAPIA

Per quanto riguarda la PAF la terapia è essenzialmente chirurgica. E' volta alla prevenzione della evoluzione cancerosa, inevitabile in questa patologia. L'intervento consiste in una colectomia totale con mucosectomia, ileo-anoanastomosi o confezionamento di pouch, da eseguire generalmente in età puberale. E' necessario mantenere un follow-up clinico ed endoscopico con eventuali polipectomie perendoscopiche.

In generale nelle poliposi per quanto riguarda le lesioni duodenali, ad elevato rischio di degenerazione maligna, sono possibili resezioni endoscopiche, evitando in tal modo la duodenotomia. Si ricorre alla chirurgia tradizionale per le lesioni peripapillari, non trattabili per via perendoscopica (pancreato-duodenectomia con preservazione del piloro) ⁽¹⁷⁾

Per quel che riguarda il tratto ileale, la polipectomia può avvenire in per via perendoscopica con enteroscopia se le lesioni sono raggiungibili, oppure con la tecnica della ileoscopia intraoperatoria. Quest'ultima permette, grazie all'aiuto del chirurgo, di raggiungere anche le parti più distali dell'intestino tenue. Il chirurgo, in laparotomia, esegue una invaginazione manuale delle anse del tenue sullo strumento endoscopico, permettendone l'esplorazione in tutta la sua lunghezza.

La poliposi giovanile del colon, laddove si presenti con un numero limitato di polipi, può essere trattata con resezione perendoscopica dei polipi e sorveglianza endoscopica regolare; in caso di polipi più numerosi, tenendo sempre presente il rischio di cancerosi, la soluzione è la resezione del colon con anastomosi ileorettale, con successiva sorveglianza dei polipi rettali. Laddove all'esame istologico delle biopsie o dei polipi, risulti una lesione adenomatosa e/o displasica, si avanza la possibilità di una coloproctomia con anastomosi ileoanale e pouch a J.

PAZIENTI E METODI

L'obiettivo di questo studio è la valutazione dell'incidenza, delle manifestazioni cliniche e complicanze, del piano terapeutico e del follow-up di una popolazione di pazienti in età pediatrica e giovanile affetti da poliposi intestinale ed afferenti presso un unico centro gastroenterologico negli ultimi 10 anni.

Dal 1999 ad oggi sono stati seguiti presso l'Unità Operativa Complessa di Gastroenterologia del Dipartimento Materno Infantile 45 pazienti affetti da poliposi intestinale.

Di questi:

27 pazienti affetti da PAF; 13 affetti da PJS; 4 con poliposi giovanile del colon; 1 con poliposi adenomatosa multipla.

Tra i pazienti con PAF (16 maschi ; 11 femmine; 3-18 anni) tutti, ad eccezione di quattro, avevano una familiarità in un parente di primo grado per la malattia.

Degli affetti da PJS (9 maschi, 4 femmine; età 6-18 anni), 8 pazienti presentavano familiarità.

Dei quattro paziente con poliposi giovanile del colon (3 femmine e 1 maschio; età 3-20 anni), tre avevano un parente di primo grado affetto ; il paziente con poliposi adenomatosa multipla (maschio, 17 anni) non ha familiarità nota per la patologia.

Dal punto di vista terapeutico, i pazienti con PAF sono stati trattati come segue:

13 sottoposti a colectomia con ileoanoanastomosi con confezionamento di pouch, 9 a colectomia con anastomosi ileo-rettale; 5 non sono stati sottoposti ad intervento chirurgico a causa della giovane età o per il riscontro di lesioni a basso grado di displasia.

Dei pazienti sottoposti a resezione totale con ileoanoanastomosi, otto, ai controlli successivi, mostravano un quadro di normalità a carico dell'ileo, sia macroscopicamente che all'esame istologico. Tre paziente presentavano piccoli polipi sessili a carico della pouch. Un paziente presentava una flogosi cronica della pouch senza polipi; uno è andato incontro alla comparsa di polipi sessili tubulari con displasia di basso grado in sede perianastomotica.

Dei pazienti sottoposti a colectomia con preservazione del retto, cinque hanno presentato, nel corso del follow up, la comparsa di lesioni displasiche a carico del moncone rettale; uno non ha presentato la comparsa di ulteriori lesioni a rischio.

I pazienti con PJS sono stati così trattati: 7 non hanno subito alcun intervento, 6 sono stati sottoposti a polipectomia perendoscopica di macropolipi : 2 pazienti a livello colico, 2 pazienti a livello ileale e 2 pazienti a livello duodenale.

Tra i pazienti con **Poliposi giovanile del colon,** due pazienti sono stati sottoposti a colectomia con ileoanoanastomosi; 1 paziente è stata sottoposta a polipectomia perendoscopica di 6 macropolipi colici e 1 paziente è stato sottoposto a polipectomia di 2 macropolipi colici. Quest'ultimi pazienti, entrambi, presentavano un numero ancora limitato di polipi colici da poter permettere fino a quel momento un controllo periodico endoscopico (2 volte l'anno).

Il paziente con **poliposi adenomatosa multipla** non è stato sottoposto ad intervento. Tutti i pazienti sono stati sottoposti annualmente a controlli endoscopici bassi. I pazienti con polipi duodenali con displasia a basso/medio grado sono stati sottoposti a esofagogastroduodenoscopia annualmente, per stabilire l'eventuale iter terapeutico. Nei pazienti senza lesioni alte significative i controlli endoscopici sono stati effettuati ogni 2 anni.

L'ileoscopia con videocapsula veniva eseguita ogni 1-2 anni in base al riscontro di lesioni significative. (macropolipi).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti annualmente a controllo clinico, ematochimico.- ed ecografico (addome-pelvi, testicoli,tiroide), otorinolaringoiatrico e dermatologico. Tra i pazienti affetti da PAF, una ha presentato un disgerminoma ovarico; una ha presentato un adenoma epatico, per cui è stata sottoposta ad intervento chirurgico di escissione della lesione; un paziente ha presentato un sarcoma cutaneo in regione lombare. Nel corso del follow up, tutti i pazienti sono stati sottoposti almeno 1 volta a visita oculistica e ortopantografia.

DISCUSSIONE

Le poliposi intestinali sono estremamente rare con una incidenza variabile tra le differenti forme da 1/10000 a 1/8000 casi, di cui circa un terzo sono dovute a nuove mutazioni. Sono un gruppo di patologie eterogenee e per tale motivo in età pediatrica la corretta diagnosi, specie nelle forme secondarie a mutazione spontanea, può essere estremamente difficoltosa. . Inoltre in questo periodo della vita i sintomi extra-intestinali, comunque scarsamente espressi, possono comparire prima ancora di quelli legati ai polipi stessi. Basti pensare alla caratteristica pigmentazione delle labbra in corso di S. di Peutz-Jaghers che comunque non è sempre evidente

Le manifestazioni extracoloniche sono di considerevole interesse clinico e biologico. Sebbene molte di queste manifestazioni siano essenzialmente benigne, alcune possono con gli anni mostrare una potenziale malignità (come nel caso degli adenomi del duodeno), o possono rivelarsi localmente aggressivi (come i tumori desmoidi), rendendo più complesso il follow-up degli individui affetti. Infine, vi è una certa evidenza che alcune manifestazioni extracoloniche possano essere correlate a specifiche mutazioni dei geni, una osservazione che potrebbe consentire di comprendere meglio i meccanismi molecolari di tali malattie.

Pertanto oltre che una corretta diagnosi è sicuramente fondamentale una buona sorveglianza sia delle complicanze intestinali sia delle potenziali manifestazioni extraintestinali.

Per quanto riguarda la PAF che rappresenta una condizione precancerosa “obbligata”, nel senso che l’individuo affetto e non trattato in tempo va incontro al manifestarsi di un carcinoma invasivo con certezza pressochè assoluta, è necessario uno stretto follow-up endoscopico fin dal momento della diagnosi con inevitabile trattamento chirurgico con colectomia totale, solitamente in età puberale. Il programma di follow-up di questi pazienti comunque non deve essere interrotto dopo

l'intervento chirurgico sia per il rischio, sebbene con minore frequenza, di degenerazione di polipi a livello del tenue ed in particolare a carico del duodeno, sia per le altre manifestazioni extraintestinali.

Nelle poliposi di tipo amartomatoso, quali la PJS, il rischio di trasformazione maligna dei polipi è minimo, tuttavia vi è un elevato rischio di complicanze di tipo chirurgico quali invaginazioni dovute alle possibili grosse dimensioni dei polipi. Inoltre spesso è presente un sanguinamento cronico che può complicarsi con episodi acuti e massivi come per esempio la torsione spontanea di un polipo, e la sindrome da protido-dispersione, specie quando è interessato in maniera importante l'ileo. Per tali ragioni anche in questi casi è importante un follow-up clinico stretto con resezione dei polipi intestinali di maggior dimensioni.

Per la presentazione, già in età pediatrica, di tali complicanze e per la possibile continua formazione nel tempo di polipi il miglior approccio terapeutico è quello più conservativo possibile, quindi di tipo endoscopico. Questa scelta è giustificata sia per ridurre il rischio di complicanze legate a plurimi interventi chirurgici quali aderenze intestinali sia per il minor decorso post-operatorio. Talvolta però il limite tra la possibilità di un intervento perendoscopico e la necessità di un intervento chirurgico è molto sottile. La sede e le dimensioni del polipo sono infatti determinanti in questa scelta.

CONCLUSIONI

Le poliposi in età giovanile rappresentano una realtà patologica estremamente rara, che necessita, specie nei casi più gravi, di una corretta diagnosi, posta il più precocemente possibile.

L'importanza della tempestività diagnostica è legata sia al rischio di trasformazione maligna, ad esempio nella PAF, sia ai rischi di sanguinamento, acuto o cronico e alle complicanze chirurgiche quali l'invaginazione o il volvolo, specie nella SPJ.

E' evidente che la diagnosi sia più facile nei casi che presentano familiarità; più complessa invece è nei casi sporadici o nelle poliposi non familiari.

L'impiego attuale dell'endoscopia digestiva a qualsiasi età della vita ha grandemente migliorato le possibilità di una corretta diagnosi e soprattutto ha permesso anche un approccio terapeutico conservativo con l'eventuale resezione di polipi per via endoscopica evitando al paziente di sottoporsi ad un intervento chirurgico con le possibili complicanze legate ad esso (ad esempio briglie aderenziali). Questo risulta ancor più importante se ricordiamo che questi pazienti possono necessitare di tali interventi fin dai primissimi anni di vita e più volte nell'arco della loro esistenza.

Infine, la complessità genetica e patogenetica di questo gruppo di patologie e le svariate manifestazioni cliniche intestinali ed extraintestinali impongono un approccio multidisciplinare da parte di Centri altamente specialistici in grado di ottimizzare il difficile iter diagnostico-terapeutico specie in età pediatrico-giovanile.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. Groden J, et al. Cell. 1991 Aug 9;66(3):589-600
- 1 bis) Am J Hum Genet. 1998 Jun;62(6):1290-301. Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli.
- Soravia C, et al.
- 1 ter) Crit Rev Oncol Hematol. 2007 Feb;61(2):153-61. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. Nieuwenhuis MH, et al.
- 2) Orphanet J Rare Dis. 2009 Oct 12;4:22. Familial adenomatous polyposis. Half E, Bercovich D, Rozen P.
- 3) A distinct mutation on the alternative splice site of APC exon 9 results in attenuated familial adenomatous polyposis phenotype. Fostira F, Yannoukakos D. Fam Cancer. 2009 Dec 24.
- 4) Hemminki A, et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz Jeghers syndrome. Nature 1998;391:184-187.
- 5) Mehenni H, et al. Loss of LKB1 kinase activity in Peutz Jeghers syndrome, and evidence for allelic and locus heterogeneity. Am J Hum Genet 1998;63:1641-1650.
- 6) Bussey HJ, et al. Gastroenterology. 1978 Jun;74(6):1325-30. Review. Genetics of gastrointestinal polyposis.
- 6 bis) J Gastroenterol Hepatol. 2005 Nov;20(11):1634-40.
- A review of juvenile polyposis syndrome. Chow E, et al.
- 7) Zigman AF, et al. Gastroenterology. 1997 Nov;113(5):1433-7. Localization of the Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome gene to chromosome 10q23.

- 8) J Pediatr Surg. 1986 Nov;21(11):953-4. Scharf GM, Becker JH [Juvenile gastrointestinal polyposis or the infantile Cronkhite-Canada syndrome.](#), Laage NJ

- 9) [Barkay O](#), [Moshkowitz M](#), [Fireman Z](#), [Shemesh E](#), [Goldray O](#), [Revivo M](#), [Kessler A](#), [Halpern Z](#), [Orr-Urtreger A](#), [Arber N](#). [Gastrointest Endosc.](#) 2005 Sep;62(3):448-52. Initial experience of videocapsule endoscopy for diagnosing small-bowel tumors in patients with GI polyposis syndromes.

- 10) Orphanet J rare dis. 2009 oct 12; 4-22.

- 11) Kevin M, et al.. Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology (2007) 4, 492-502

- 12) Mansour A Parsi, Carol A Burke. Utility of capsule endoscopy in Peutz Jeghers syndrome. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2004 Jan;14(1):159-67

- [13\)Endoscopy.](#) 2008 May;40(5):437-42. Epub 2008 Apr 9.

- 14) [Dig Liver Dis.](#) 2009 Aug;41(8):578-85. Epub 2008 Nov 13

- 15) Giardiello FM, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz Jeghers syndrome. Gastroenterology 2000, 119: 1447-1453.

- [16\)J Pediatr Gastroenterol Nutr.](#) 2009 Apr;48(4):419-25. Follow-up and surgical management of Peutz-Jeghers syndrome in children. [Vidal I](#) , [et al.](#)

- [17\)Endoscopy.](#) 2009 Jun;41(6):504-9. Epub 2009 Jun 16.

