

La poliposi adenomatosa familiare: revisione della letteratura e descrizione di tre casi clinici

P. BRONZINO, P.C. RASSU, G. CASSINELLI, T. STANIZZI, M. CASACCIA

RIASSUNTO: La poliposi adenomatosa familiare: revisione della letteratura e descrizione di tre casi clinici

P. BRONZINO, P.C. RASSU, G. CASSINELLI, T. STANIZZI, M. CASACCIA

Gli Autori descrivono tre casi di poliposi adenomatosa familiare (FAP) in pazienti appartenenti allo stesso nucleo familiare, la madre e due figlie, in cui la malattia si presentava al momento dell'osservazione in differenti stadi.

La poliposi adenomatosa familiare è una sindrome ereditaria a carattere autosomico dominante con un'incidenza di 1:11.000 nati vivi, legata ad un'alterazione del gene APC che comporta disordini dello sviluppo di ecto-, endo- e mesoderma.

La sindrome è caratterizzata dalla comparsa in giovane età di polipi adenomatosi a localizzazione gastroenterica, con particolare interessamento del colon-retto e del duodeno ed evoluzione obbligatoria verso la neoplasia.

Nella famiglia studiata si osservavano un caso di FAP in stadio adenomatoso e due in stadio adenocarcinomatoso. Nel primo caso la chirurgia ha rivestito un ruolo preventivo, con l'esecuzione di una colectomia totale ed ileo-retto-anastomosi; negli altri due casi si procedeva ad intervento di amputazione addomino-perineale secondo Miles con intento radicale.

SUMMARY: Familial adenomatous polyposis: review of the literature and report of three cases.

P. BRONZINO, P.C. RASSU, G. CASSINELLI, G. STATIZZI, M. CASACCIA

The Authors describe three cases of Familial Adenomatous Polyposis, (FAP), in patients of the same family, mother and two daughters, with different stages of the disease.

Familial adenomatous polyposis is a mendelian dominant inherited syndrome with an incidence of 1:11000, caused by an alteration of APC gene, which causes multiple disorders of the development ecto-, endo- and mesoderma.

The syndrome is characterized by the presence of adenomatous polyps in the gastroenteric tract, mostly in colon-rectum and duodenum with demonstrated adenoma-carcinoma sequence. In the family here reported a case of familial adenomatous polyposis at the adenomatous stage and two of cancer of colon-rectum are registered.

In the first case surgery had a preventive aim, and ileo-rectal anastomosis was performed; in the other two cases the treatment was Miles operation with radical intention.

KEY WORDS: Poliposi adenomatosa familiare - Adenocarcinoma colon-retto.
Familial adenomatous polyposis - Adenocarcinoma colon-rectum.

Premessa

La poliposi adenomatosa familiare (FAP) è una sindrome ereditaria a carattere autosomico dominante, caratterizzata dalla comparsa in giovane età di polipi adenomatosi a localizzazione gastroenterica, con particolare interessamento del colon-retto (4), (5).

L'evoluzione obbligatoria della malattia è la trasformazione adenocarcinomatosa (4), (5), (10), più precoce in sede rettocolica, quindi, a distanza di una decina d'anni circa, nel duodeno in sede perivateriana (8).

La malattia, dovuta ad un'alterazione del gene APC (*adenomatous polyposis coli*) (3), (18), localizzato sul braccio lungo del cromosoma 5 (banda q21), comporta disordini dello sviluppo di ecto-, endo- e mesoderma, che si traducono nell'insorgenza di manifestazioni a carico dei vari apparati (8), (12), (13), (17).

Il ruolo principale della chirurgia nell'ambito della FAP è la prevenzione e l'eventuale trattamento dell'adenocarcinoma coloretale (14), (16).

Casistica clinica

Dal 1990 al 2000 sono giunte alla nostra osservazione tre pazienti affette da FAP, appartenenti allo stesso nucleo familiare: una donna e le sue due figlie.

1) - La madre giungeva nel nostro reparto all'età di 41 anni, in seguito alla comparsa di diarrea cronica ed episodi ripetuti di proctorragia.

Università degli Studi di Genova
Dipartimento Di S.C.A.T (Dipartimento di Scienze Chirurgiche Specialistiche, Anestesiologia e Trapianti d'Organo)
Sezione di Clinica Chirurgica d'Urgenza
Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale
ad indirizzo Chirurgia d'Urgenza e Pronto Soccorso
(Direttore: Prof. M.Casaccia)

L'esplorazione rettale dimostrava la presenza di una formazione polipoida a circa 1 cm dalla linea ano-cutanea, sanguinante, associata ad una rigidità di parete dell'ampolla rettale. Il CEA risultava nei limiti della norma. La colonscopia e l'Rx clisma a doppio contrasto confermavano la presenza della voluminosa formazione polipoida sessile localizzata nell'ampolla rettale, dimostrando altresì un quadro di poliposi diffusa dal cieco al retto. L'esame istologico delle biopsie segnalava la presenza di aree con atipia grave. La paziente veniva pertanto sottoposta ad intervento di proctocolectomia totale con anastomosi ileo-pouch- anale. L'esame istologico definitivo dimostrava un adenocarcinoma del sigma, infiltrante la tonaca muscolare, classificato come pT2, G2, N1 (secondo la UICC), corrispondente allo stadio B di Dukes. Lo studio radiologico del tratto superiore del digerente non evidenziava alterazioni significative. A distanza di un anno dall'intervento si procedeva ad exeresi di neoformazione della parete addominale, risultata all'esame istologico neoplasia di origine mesenchimale. Quattro anni dopo, in seguito ad episodi ricorrenti di pouchite, si procedeva a confezionamento di ileostomia temporanea, convertita successivamente (a otto anni dal primo intervento) in ileostomia definitiva con amputazione addomino-perineale (AAP) in seguito al riscontro tomografico di recidiva pelvica coinvolgente utero e vagina. A distanza di due anni, nonostante cicli di chemioterapia con 5-fluorouracile, la paziente presentava alla tomografia computerizzata la persistenza e la diffusione della malattia locale ai tessuti circostanti. Dopo sei mesi sopraggiungeva l'exitus per cachessia neoplastica.

2) - La figlia maggiore, diabetica dall'età di 11 anni, giungeva alla nostra osservazione, all'età di 23 anni, lamentando la comparsa di dolori addominali al quadrante inferiore di sinistra, irradiati posteriormente, sordi e continui, frequenti evacuazioni di piccole quantità di feci, un episodio di proctorragia. La colonscopia dimostrava multiple formazioni polipoidi a carico di tutto il colon, con deformazione del lume a livello della giunzione retto-sigmoidea. L'esame istologico delle biopsie descriveva aree di adenoma villosa con atipia grave. Il TC-clisma del colon confermava la presenza della poliposi, dimostrando inoltre una stenosi a torcolo di mela nel tratto della giunzione retto-sigmoidea fino all'ampolla rettale ed una lesione vegetante con sospette localizzazioni linfonodali periviscerali. I valori del CEA erano leggermente aumentati (5,92 ng/ml). Si procedeva ad intervento di amputazione addomino-perineale secondo Miles con confezionamento di reservoir ileale ed ileostomia permanente. L'esame istologico dimostrava la presenza di due adenocarcinomi in sede rettale con interessamento del tessuto adiposo perirettale; 19 linfonodi pericolici su 80 erano invasi da cellule neoplastiche. Lo stadio era pT3, G2-G3, N2 (secondo la UICC), corrispondente allo stadio C di Dukes. La paziente si sottoponeva a radioterapia per una dose di 200 cG in 25 applicazioni ed a chemioterapia adiuvante con 5-fluorouracile. Gli esami radiografico ed endoscopico del tratto digerente superiore, eseguiti in follow-up, dimostravano poliposi diffusa gastroduodenale con aree di displasia in sede perivateriana. A distanza di 6 mesi, nel corso della successiva endoscopia, un polipo duodenale di 4 mm veniva coagulato con *Argon plasma coagulator*. L'ecotomografia epatica e la risonanza magnetica dimostravano la presenza di una lesione nodulare epatica nel segmento VII, delle dimensioni di 1 cm, di sospetta natura secondaria. Si procedeva a metastasectomia e ciclo di chemioterapia con irinotecan. Il follow-up a distanza di altri 6 mesi dimostrava la progressione della malattia con comparsa di plurime lesioni polmonari bilaterali, diffusa disomogeneità del parenchima epatico e nodulo di 6 cm a carico del lobo destro con compressione del ramo portale destro.

3) - In considerazione della familiarità, si sottoponeva ad accertamenti diagnostici la figlia minore che, all'età di 17 anni, presentava anemia microcitica ipocromica, mucorrea ed episodi di proctorragia. La rettossigmoidoscopia ed il clisma opaco a doppio con-

trasto dimostravano la presenza di poliposi diffusa; l'esame istologico delle biopsie non diagnosticava aree di displasia grave. L'esame endoscopico del tratto digerente superiore dimostrava la presenza di polipi gastrici. I livelli di CEA erano nella norma. Si procedeva ad intervento profilattico restaurativo di colectomia totale con rettoanastomosi in pouch ileale. Il follow-up veniva condotto mediante rettoscopie ad intervalli di sei mesi, nel corso delle quali venivano coagulati con *Argon plasma coagulator* numerosi polipi del moncone rettale (20-40).

Discussione

Nonostante il carattere ereditario di questa rara malattia (incidenza pari a 1:11.000 nati) nel 25% dei casi tale sindrome si manifesta in assenza di familiarità, essendo legata a nuove mutazioni (3), (10).

Nella famiglia da noi seguita la madre era verosimilmente la portatrice di una nuova mutazione in quanto entrambi i genitori, deceduti in età avanzata, non avevano mai presentato segni riconducibili alla malattia.

La FAP presenta nella sua evoluzione diversi stadi (4):

- lo stadio preclinico,
- lo stadio degli adenomi,
- lo stadio dell'adenocarcinoma.

Nelle tre pazienti, al momento dell'osservazione, la malattia si presentava in stadi differenti. Soltanto nella figlia minore era nella fase degli adenomi, suscettibile dunque di intervento profilattico di colectomia. Nella madre e nella figlia maggiore, al momento dell'osservazione, si era già verificata la trasformazione neoplastica. Nella madre si trattava di un adenocarcinoma del sigma limitato alla parete del viscere (stadio Dukes B); nella figlia maggiore invece vi erano due adenocarcinomi della giunzione sigmoido-rettale in fase più avanzata (stadio Dukes C) con linfadenomegalie periviscerali.

Nella madre l'adenocarcinoma è diventato sintomatico all'età di 41 anni, mentre nella figlia maggiore la neoplasia si è manifestata già in età giovanile, a 22 anni. Sul piano clinico l'aggressività della malattia è stata maggiore nella figlia più grande, con comparsa precoce di lesioni ripetitive.

Nella figlia minore è stato possibile, grazie anche ad una maggiore sensibilizzazione della famiglia nei confronti della malattia, intervenire precocemente e seguire un adeguato follow-up.

Data l'importanza di una diagnosi precoce e di un adeguato screening, entrambe le figlie sono state informate del carattere eredo-familiare della malattia e della possibilità di trasmettere la malattia alla prole.

Nelle nostre pazienti abbiamo riscontrato diverse manifestazioni sistemiche della FAP (8), (12), (13), (17). Innanzitutto entrambe le figlie presenta-

no un interessamento del tratto gastroenterico superiore (4), (7) dove le mucose gastrica e duodenale apparivano diffusamente tappezzate da ghiandole fundiche la prima e polipi adenomatosi la seconda.

Soltanto nella madre abbiamo riscontrato una neoplasia del tessuto connettivale, mentre nelle figlie non si sono osservati tumori desmoidi.

In entrambe le figlie si sono sviluppati cheloidi in corrispondenza delle cicatrici laparotomiche.

Tutti i membri della famiglia presentavano osteomi localizzati alle ossa del cranio; soltanto nella figlia minore erano presenti anomalie dentarie.

Gli interventi chirurgici cui si ricorre allo scopo di prevenire l'insorgenza dell'adenocarcinoma del colon-retto in caso di FAP sono rappresentati dalla colectomia nelle varianti restaurativa e non restaurativa (1), (2), (8), (9), (11), (14), (16), (20), (21).

Nel primo caso viene mantenuta la canalizzazione per via naturale: questo intervento viene meglio tollerato dal paziente che, in genere, è asintomatico e dunque non motivato a sottoporsi ad interventi demolitivi (2), (8), (9). La fase ricostruttiva avviene attraverso il confezionamento di una anastomosi ileo-rettale oppure ileo-anale. Il problema di questo tipo di interventi, in parte ovviato dal confezionamento di una pouch ileale, è l'alvo diarroico con possibilità di incontinenza fecale a causa del ridotto riassorbimento di liquidi dal contenuto endoluminale e della assenza della valvola ileociecale (8), (13). La scelta tra l'anastomosi ileo-rettale e l'anastomosi ileo-anale è subordinata al numero di polipi rettali riscontrati al momento dell'intervento. In caso di anastomosi ileo-rettale resta inoltre elevato il rischio di cancerizzazione (8), (13).

Gli interventi non restaurativi sono invece rappresentati essenzialmente dalla proctocolectomia totale con ileostomia permanente e dalla variante con ileostomia continente. Questi interventi trovano scarsa *compliance* nei pazienti giovani ed asintomatici. Inoltre, pur escludendo la possibilità di una cancerizzazione a livello colon-rettale, questi interventi non sono radicali, dal momento che i pazienti con FAP, sottoposti a proctocolectomia totale, possono incorrere nell'insorgenza di carcinomi duodenali e tumori desmoidi (7), (13).

Nei casi da noi osservati, soltanto sulla figlia minore è stato possibile intervenire in modo profilattico, con il classico intervento restaurativo di ileo-retto-anastomosi. La *compliance* è stata ottima. Ovviamente la paziente si sottopone a periodiche rettoscopie di controllo (ad intervalli di 6 mesi) ed a gastroscopie ogni 2-3 anni.

Nella figlia maggiore la scelta è caduta sulla proctocolectomia totale con ileostomia permanente. La *compliance* è stata discreta.

Per quanto riguarda l'interessamento del tratto gastroduodenale, è tuttora in discussione l'utilità di effettuare controlli endoscopici periodici in soggetti asintomatici, a causa delle difficoltà dell'eventuale trattamento di queste lesioni (4), (7). Le opzioni terapeutiche sono molteplici, tutte gravate da complicità di una certa importanza (4), (7).

In ultima analisi le scelte terapeutiche medico-chirurgiche devono essere adattate alla situazione clinica ed allo stadio della malattia ed alle esigenze psicologico-sociali dei pazienti, comunque spesso giovani.

La chemioterapia svolge un ruolo nel potenziale controllo della malattia allo stadio di adenocarcinoma (6), (15).

È attualmente in fase di studio l'impiego di farmaci antinfiammatori non steroidei nella prevenzione della formazione e della crescita dei polipi adenomatosi (7), (19).

Conclusioni

La poliposi adenomatosa familiare è una malattia rara, da tenere in considerazione nella diagnostica differenziale nell'ambito delle affezioni colo-rettali nel paziente giovane.

Di fronte al riscontro di una poliposi del colon-retto, è necessario confermare o meno la diagnosi di FAP e sottoporre in tal caso i familiari a screening.

Trattandosi di una malattia a carattere eredo-familiare, è auspicabile un'eventuale assistenza psicologica.

La scelta dell'intervento chirurgico, restaurativo e non, dipende in definitiva dallo stadio della malattia e dalle esigenze del paziente.

Bibliografia

1. AMBROZE W.L. JR., ORANGIO G.R., LUCAS G.: *Surgical options for familial adenomatous polyposis*. Sem. Surg. Oncol. 1,423, 1995.
2. BAMBERGER P.K., DANIEL P. OTCHY: *Ileo-anal pouch in the active duty population: effect on military career*. Dis. Colon & Rectum; 40,60, 1997.
3. BRESINGER J.D., LAKEN S.J., LUCE M.C., POWELL S.M., VANCE G.H., AHNEN D.J., PETERSEN G.M., HAMILTON S.R., GIARDIELLO F.M.: *Variable phenotype of familial adenomatous polyposis in pedigrees with 3 mutation in the APC gene*. Gut, 43, 548, 1998.
4. BULOW S.: *Diagnosis of Familial Adenomatous Polyposis*. World Surg. 15,41, 1991.
5. CRAIG BOX J., WATNE L.A.: *Inherited syndromes of colon polyps*. Sem. Surg. Oncol., 11, 394, 1995.
6. DUBÉ S., HEYEN F., JENICEK M.: *Adjuvant chemiote*

- rapy in colorectal carcinoma. *Dis. Colon & Rectum*, 40,35, 1997.
7. GIARDIELLO F.M., SPANNHAK E.W., DUBOIS R.N., HYLIND L.M., ROBINSON C.R., HUBBARD W.C., HAMILTON S.R., YANG V.W.: *Prostaglandine levels in human colorectal mucosa: effect of Sulindac in patients with familial adenomatous poyposis*. *Dig. Dis., Sci.*, 43 (2), 311, 1998.
8. GRIFFIOEN G.P., BUS J., VASEN H.F. A., VERSPAGET H.W., LAMERS C.B. H.W.: *Extracolonic manifestations of familial adenomatous polyposis: desmoid tumors and upper gastrointestinal adenomas and carcinomas*. *Scand. J. Gastroenterol. (Suppl. 33)*, 85, 1998.
9. JAGELMAN D.G.: *Choice of operation in familial adenoma - tous polyposis*. *World J. Surg.* 15, 47, 1991.
10. JANG Y.S., STEINHGEN R.M., HEIMANN T.M.: *Colorectal cancer in Familial Adenomatous Polyposis*. *Dis. Colon & Rectum*, (3), 312, 1997.
11. MACKAE H.M., McLEOD R.S., COHEN Z., O'CONNOR B.I., NG CHEONG TON E.: *Risk factors for pelvic pouch failure*. *Dis. Colon & Rectum*, 40, 257, 1997.
12. MARCHESA P., FAZIO W.V., CHURCH J.M., MCGANNON E.: *Adrenal masses in patients with familial adenomatous polyposis*. *Dis.Colon & Rectum*, 40, 1023, 1997.
13. NIKITIN A.M., OBUKHOV V.K., CHUBAROV Y.Y., JAKUSHIN V.: *Results of thirty year study familial adenoma - tous polyposis coli*. *Dis. Colon & Rectum*, 40, 679, 1997.
14. ROTONDANO G., ESPOSITO P., NOVI A., PELLECHIA L., LIGUORI C., ROMANO G.: *Chirurgia per poliposi familiare del colon*. *Minerva Chir.*, 52, 1163,1997.
15. SCHMITZLER M., COHEN Z., BLACKSTEIN M., BERK T., GALLINGER S., MADLENSKY L., MCLEOD R.: *Chemotherapy for desmoid tumors in association with familial adenomatous polyposis*. *Dis. Colon & Rectum*, 40, 1997.
16. SETTI CARRARO P., NICHOLLS S.: *Choice of prophylactic surgery for the large bowel component of familial adenomatous polyposis*. *Br. J. Surg.*, 83, 885, 1996.
17. SMITH R., VAND DE HOVEN, VAN OORDT W., LUZ A., ZURCHER C., BREUKEL C., JAGMOHAN, CHANGUR S., KHAN P., ODDE R.: *APC 1638N Mouse model for familial adenomatous polyposis associated desmoid tumors and cutaneous cystis*. *Gastroenterol.*, 114, 275, 1998.
18. TOMINAGA O., NITA EIDI M., NGAWA H., MUTO T.: *Screening for APC mutations based on detection of truncated APC patients*. *Dig. Dis. Sci.* 43, 306, 1998.
19. WINDE G., SCHMID K., BRANDT B., MULLER O., OSSWALD H.: *Clinical and genomic influence of Sulindac on rectal mucosa in familial adenomatous polyposis*. *Dis. Colon & Rectum*, 40, 1156, 1997.
20. WU J.S., PAUL P., MCGNNON E;A., CHURCH J.M.: *APC genotype and polyposis*. *Ann. Surg.* 227, 57, 1997.
21. ZIV Y., CHIRCH J.M., OAKLEY J.R., MCGANNON E., SCHROEDER T.K., FAZIO V.F.: *Results after restorative proctocolectomy and ileal-pouch anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis and coexisting colorectal cancer*. *Br. J. Surg.*, 83, 1996.