

Polipose Múltipla Familiar. Análise de 44 Casos Tratados no Hospital das Clínicas da FMRP-USP

Familiar Adenomatosis Polyposis: Analysis Of Forty-Four Cases from the School of Medicine of Ribeirão Preto Hospital and Clinics

ANDREZA REGINA DE B. M. DA SILVA¹; ROGÉRIO SERAFIM PARRA¹; JAICER GONÇALVES ROLO²; ROBERTO BUENO FILHO²; OMAR FÉRES³; JOSÉ JOAQUIM RIBEIRO DA ROCHA³

¹ Pós-graduado da Área de Clínica Cirúrgica do Depto. de Cirurgia e Anatomia, FMRP-USP; ² Aluno de graduação da FMRP-USP; ³ Professor Doutor da Disciplina de Coloproctologia, Depto. Cirurgia e Anatomia, FMRP-USP.

SILVA ARBM; PARRA RS; ROLO JG; BUENO FILHO R; FÉRES O; ROCHA JJR. Polipose Múltipla Familiar. Análise de 44 Casos Tratados no Hospital das Clínicas da FMRP-USP. *Rev bras Coloproct.* 2007;27(3): 310-316.

RESUMO: Os autores apresentam análise retrospectiva de 44 pacientes com Polipose Múltipla Familiar tratados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, entre janeiro de 1991 a julho de 2005. Foram estudados aspectos epidemiológicos (idade, sexo), genéticos, principais sintomas, antecedentes pessoais e aspectos envolvendo tratamento cirúrgico e complicações pós-operatórias, comparando os achados com os da literatura correlata. Dos pacientes, 31 são do sexo masculino e 13 do feminino com idade média de 32 anos (14 - 60 anos). Os sintomas prevalentes foram: sangramento intestinal (62,5 %), alteração do hábito intestinal (60%), e com menor frequência dor abdominal (45 %) e emagrecimento (30%). Relataram casos de polipose familiar 67,5% dos pacientes e 62,5% referiram parentes com antecedente de neoplasias (intestinal e extra-intestinal). Cerca de 32,5% dos pacientes já apresentavam neoplasia de cólon na época do diagnóstico da polipose, com idade média de 39 anos. O tratamento cirúrgico foi realizado em 95,4% dos pacientes: 35,7% foram submetidos à proctocolectomia total (9 casos com bolsa ileal em J e 6 casos com ileostomia definitiva) e 59,2% a colectomia total com ileorretoanastomose. Atualmente 57% dos pacientes avaliados ainda estão em seguimento com reavaliações periódicas, 7% faleceram e 27% abandonaram o tratamento.

Descritores: polipose familiar, câncer colorretal, colectomia, genética.

INTRODUÇÃO

A polipose adenomatosa familiar (PAF) é uma doença hereditária, autossômica dominante, com penetrância próxima de 100%, causada por uma mutação no Adenomatous polyposis coli (APC), localizada no cromossomo 5q 21. APC é um gene supressor de tumor, identificado em 1987, e reproduzido em 1991 após análise de mutações em famílias com PAF¹.

Sua incidência é de aproximadamente 1 em 7000 a 1 em 16000 nascidos vivos, sendo responsável por menos de 1% dos casos de câncer colorretal².

Mutações no APC são os passos iniciais para o desenvolvimento do câncer colorretal. Ele está relacionado com atividades celulares fundamentais nos processos de produção de proteínas, adesão celular e migração. Quando o APC sofre mutação, há interferência na proliferação, apoptose e controle das mudanças de fase do ciclo celular³.

A identificação de alterações no gene APC é feita com auxílio de testes genéticos e apesar disto, 20 a 30% dos pacientes com PAF não apresentam alterações do gene no teste de rastreamento genético. Nestes casos testes de maior sensibilidade, como o MAMA

Trabalho realizado junto à Disciplina de Coloproctologia do Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP (FMRP-USP).

Recebido em 31/05/2007

Aceito para publicação em 25/06/2007

(*monoallelic mutation analysis*) podem ser usados. A combinação destes dois testes permite que em 95% dos casos as alterações do gene APC sejam identificadas⁴.

A PAF se manifesta pela presença de numerosos pólipos adenomatosos em todo trato gastrointestinal, principalmente o cólon. Estes pólipos podem estar presentes vários anos antes do aparecimento dos sintomas, fato que ratifica a importância de investigação precoce dos familiares de pacientes acometidos pela doença. Estudos têm afirmado a existência de pólipos por pelo menos uma década antes do aparecimento dos sintomas¹. Estes pólipos progredem para câncer colorretal até 35-40 anos se não tratados adequadamente.

Os pólipos também acometem o trato gastrointestinal alto (estômago e duodeno) sendo que aproximadamente 2/3 dos adenomas duodenais ocorrem na região periampular⁵. Adenomas duodenais avançados representam risco aumentado de câncer, sendo a terceira causa de morte em pacientes com polipose adenomatosa familiar (8,2%), ficando atrás das metástases do CCR (58,2%) e de tumores desmóides (10,9%)⁶.

Outra forma de apresentação clínica é a hipertrofia congênita do epitélio pigmentado da retina (CHRPE), que se caracteriza pela presença de lesões pigmentadas no exame de fundo de olho ocorrendo em 70-80% dos pacientes com polipose. Estas alterações oftalmológicas estão usualmente presentes no nascimento, são assintomáticas, sem potencial maligno e podem ser avaliadas por exames de baixa complexidade⁷.

Tumores desmóides são mais raros, ocorrendo em 15% dos casos de PAF⁸, mais frequentemente no abdome e parede abdominal (50%). Preferencialmente são assintomáticos e lesões intraabdominais podem causar dor ou podem ser complicadas por obstrução ureteral, hemorragias e até mesmo fístulas enterocutâneas⁹.

O câncer da tireóide ocorre em 1 a 2% dos casos. Tendem a ser bem delimitados, pouco agressivos e com baixo potencial de metástases^{10,11}.

A associação de pólipos gastrointestinais com osteomas caracteriza uma das variantes da PAF, Síndrome de Gardner. Osteomas tipicamente ocorrem na mandíbula e ossos longos. São tumores benignos e indolores, e normalmente seu diagnóstico precede o da polipose¹².

A síndrome de Turcot é a associação da PAF com tumores primários do Sistema Nervoso Central, sendo mais comum o meduloblastoma¹³.

Polipose atenuada é uma variante fenotípica distinta que se caracteriza pela presença de menos de 100 pólipos colônicos e localizados preferencialmente no cólon direito. Nestes casos o desenvolvimento do câncer colorretal é mais tardio (15 anos mais tarde do que nos casos clássicos)¹⁴.

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é estudar 44 pacientes com diagnóstico de polipose adenomatosa familiar, analisando aspectos epidemiológicos, genéticos, principais sintomas, antecedentes pessoais e o tipo de tratamento proposto, avaliando também suas complicações.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada avaliação retrospectiva do prontuário de 44 pacientes acompanhados no Serviço de Coloproctologia do HCRP-USP no período de janeiro de 1991 a julho de 2005, obtendo-se os dados a partir de um protocolo pré-elaborado. Os seguintes dados foram revisados: prevalência de sexo e idade, principais sintomas apresentados, alterações no exame físico, neoplasias associadas, antecedentes familiares de polipose colônica e neoplasias. Também foi revisado o tipo de tratamento cirúrgico e suas complicações pós-operatórias, e fatores relacionados a qualidade de vida pós-operatória como a presença de incontinência fecal, necessidade do uso de medicamentos antidiarréicos e o hábito intestinal após a cirurgia.

Após a coleta de dados, foi realizada a análise da frequência simples das variáveis correlacionando os achados com os da literatura correlata.

RESULTADOS

Foram avaliados 44 pacientes, sendo 31 do sexo masculino e 13 do feminino, com idade média de 32 anos (14-60 anos) (Tabela 1). Os sintomas prevalentes foram sangramento intestinal (62,5%), alteração do hábito intestinal (60%), e com menor frequência dor abdominal (45%) e emagrecimento (30%).

Dos pacientes, 67,5% relataram polipose familiar, sendo que 62,5% referiram parentes com ante-

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes segundo o sexo e idade.

Sexo	Idade (anos)					Total
	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
Masculino	7	6	4	9	4	31
Feminino	4	6	1	2	1	13
Total	11	12	5	11	5	44

cedente de neoplasias (intestinal e extra-intestinal). Cerca de 32,5% dos pacientes já apresentavam neoplasia de cólon na época do diagnóstico da polipose, com idade média de 39 anos (Fig. 1,A,B). Alterações no exame de endoscopia digestiva alta ocorreram em 11,3% dos pacientes.



Figura 1A - Cólon acometido por polipose e com neoplasia.

O tratamento cirúrgico foi realizado em 95,4% dos pacientes: 35,7% foram submetidos à proctocolectomia total (9 casos com bolsa ileal em J e 6 casos com ileostomia definitiva) e 59,2% a colectomia com ileorretoanastomose. No pós-operatório 33% dos pacientes apresentaram complicações precoces e 24% complicações tardias (Tabela 2). No seguimento, 4,5% dos pacientes evoluíram com 5 ou mais evacuações ao dia necessitando de medicamentos antidiarreicos e 4% mantiveram queixa de incontinência fecal. Atualmente 57% dos pacientes avaliados ainda estão em seguimento com reavaliações periódicas, 7% faleceram e 27% abandonaram o tratamento.



Figura 1B - Enema opaco evidenciando neoplasia estenosante do reto.

Tabela 2 - Complicações precoces e tardias do tratamento cirúrgico.

COMPLICAÇÕES			
Precoces	(%)	Tardias	(%)
Abscesso	11	Obstrução intestinal	11
Deiscência	9	Ejaculação retrógrada	4,5
Lesões da parede	9	Diarréia	4,5
Pancreatite	2	Estenose da anastomose	2
Sangramento	2	TVP	2

DISCUSSÃO

A análise dos dados mostrou que a polipose adenomatosa familiar é doença de caráter hereditário (67,5% dos pacientes relataram antecedentes familiares), que acomete indivíduos jovens (idade média de 32 anos) e embora tenha havido maior número de casos em pacientes do sexo masculino, não encontramos na literatura descrição de prevalência entre os sexos, ou seja, é doença igualmente distribuída entre ambos os sexos.

O principal sintoma apresentado foi o sangramento intestinal ocorrendo em 62,5% dos casos, número inferior ao descrito na literatura que é cerca de 80%, seguido pela alteração do hábito intestinal (60%) e dor abdominal (45%).

Além da avaliação quanto a casos de parentes com diagnóstico ou já tratados de polipose adenomatosa familiar, também avaliamos a presença de outros antecedentes, como a informação sobre algum familiar tratado ou que faleceu após o diagnóstico de neoplasias (intestinais e extraintestinais). Souberam referir sobre outros casos de neoplasia 62,5% dos pacientes.

Dos 44 pacientes avaliados, 32,5% já apresentavam neoplasia colorretal quando diagnosticada a presença de polipose colônica, com idade média de 39 anos o que reforça o fato de que se não tratados adequadamente até os 40 anos ocorrerá degeneração e malignização dos adenomas (Fig. 2). O rastreamento de pacientes e familiares de risco é importante, pois tem reduzido em 55% a ocorrência do câncer colorretal no momento do diagnóstico da polipose, e representa aumento de sobrevida dos pacientes tratados^{18,19}.

Todos os pacientes foram encaminhados para o setor de genética do HCRP, onde foram submetidos à confecção de heredograma, para melhor identificação dos acometidos, e aconselhamento genético (Fig. 3).

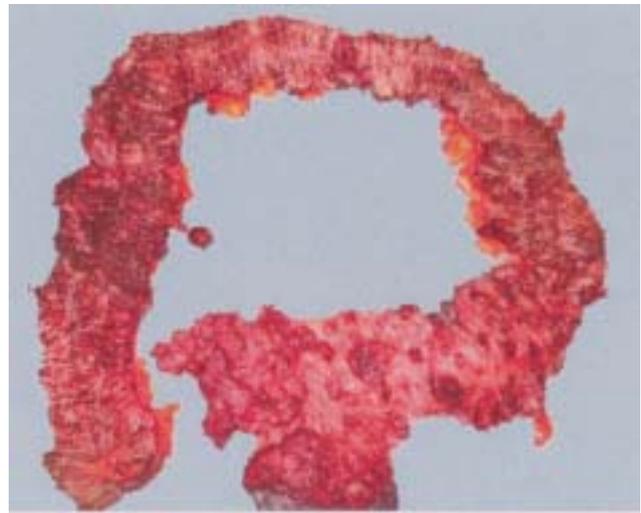


Figura 2 - Cólono acometido por polipose.

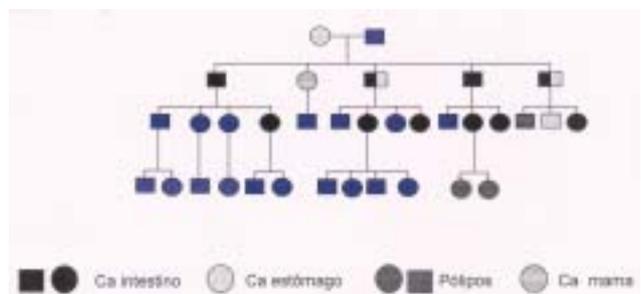


Figura 3 - Heredograma demonstrando indivíduos acometidos.

Atualmente, é possível, através de teste genético específico, detectar quais os portadores de defeito genético predisponente para FAP dentro de uma mesma família. Para isso, uma pessoa sabidamente portadora da doença deve colher sangue, que será testado por técnicas altamente especializadas (sequenciamento genético automático computadorizado), visando localizar dentro do

gene APC defeituoso, o problema específico para aquela determinada família. Encontrado o defeito genético predisponente da FAP no paciente em questão, outros membros da família, sem a doença manifestada, podem ter seu sangue testado com a finalidade de pesquisar, direta e especificamente, se têm a mesma predisposição. Os resultados são confidenciais, entregues em mãos, pelo médico, diretamente ao paciente.

A Associação Americana de Gastroenterologia recomenda sigmoidoscopia anual, iniciando aos 10-12 anos para pacientes com diagnóstico genético de polipose e para membros de família de risco que não dispõem de testes genéticos (15), como se enquadram os pacientes desta análise.

A colectomia é o tratamento recomendado para reduzir o risco de câncer corretal em pacientes com polipose adenomatosa familiar. As opções cirúrgicas incluem colectomia total com ileorretoanastomose, proctocolectomia total com ileostomia terminal ou com bolsa ileal em J. Em nossa revisão 96% dos pacientes foram submetidos ao tratamento cirúrgico, sendo 60,4% dos pacientes submetidos à colectomia total com ileorretoanastomose, 20,9% a proctocolectomia total com bolsa ileal em J e 13,9% ficaram com ileostomia definitiva após a proctocolectomia (Tabela 3). Quando analisados os dados com relação ao passar dos anos notamos um aumento substancial dos casos de proctocolectomia total com bolsa ileal em J, embora no contexto total ainda prevaleça a colectomia total com ileorretoanastomose. Isso vem ocorrendo devido a maior facilidade técnica de equipe, e aquisição de grampeadores que reduziram em muito o tempo cirúrgico para confecção dos reservatórios.

A colectomia com ileorretoanastomose é tecnicamente mais simples, tradicionalmente associada com menores índices de complicações pós-operatórias e melhores resultados funcionais, mas tem se tornado uma técnica menos atrativa, pois mantém o risco do

câncer devido a presença da mucosa retal. O risco cumulativo estimado é de 10% aos 50 anos de vida, aumentando para 29% aos 60 anos¹⁶.

Nos pacientes submetidos a proctocolectomia total com bolsa ileal em J somente em 1 caso usamos a mucosectomia com anastomose ileoanal manual. Em todos os demais pacientes optamos pelo duplo grampeamento com stappler. O duplo grampeamento tem se mostrado uma técnica segura, embora exista a possibilidade da permanência de 1-2 cm de mucosa retal residual favorecendo o desenvolvimento de adenoma / carcinoma¹⁷.

Na avaliação pós-operatória pacientes submetidos a colectomia total com ileorretoanastomose apresentavam hábito intestinal de 2 a 3 evacuações / dia enquanto aqueles submetidos à proctocolectomia total com bolsa ileal em J, apresentavam 4 a 5 evacuações / dia. Não foram relatados restrições alimentares ou sociais, e 2% dos pacientes queixaram-se de disfunção sexual. Mesmo após todo período de adaptação, 6,8% dos pacientes mantiveram o uso de medicamentos antidiarréicos e 2% mantiveram queixa de incontinência fecal. Os estudos da literatura, mostram que independente da técnica cirúrgica utilizada não há diferença significativa entre os grupos para a presença de incontinência ou necessidade do uso de medicamentos antidiarréicos^{18,19}.

CONCLUSÃO

A polipose adenomatosa familiar é doença hereditária que se manifesta em indivíduos jovens, e se não tratada adequadamente desenvolverão neoplasia colorretal.

As famílias portadoras de FAP devem ser registradas, ou seja, catalogadas, com construção de heredograma (árvore genealógica) e de preferência com identificação do defeito genético específico

Tabela 3 - Tipos de cirurgias realizadas e idade dos pacientes.

Cirurgias	Idade (anos)				
	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60
Ileorretoanastomose	11	4	4	5	2
Ileostomia definitiva	-	3	-	2	1
Bolsa ileal em "j"	-	2	-	6	1
Total	11	9	4	14	4

predisponente da doença. A família deve ser orientada detalhadamente quanto às características da doença, inclusive das chances de transmissão para os filhos, da possibilidade de teste genético de predisposição, das opções de tratamento e de acompanhamento. Deve ser oferecido todo o apoio profissional da

equipe em cada fase do tratamento. O melhor tratamento continua a ser o tratamento cirúrgico. Diversos estudos tem indicado que o ideal para reduzir o risco do câncer colorretal é realizar cirurgia mais ampla, com ressecção total da mucosa colônica com bolsa ileal em J.

ABSTRACT: The authors present a retrospective analysis of forty-four patients with familial adenomatous polyposis treated at the School of Medicine of Ribeirão Preto Hospital and Clinics – University of São Paulo, from January 1991 to July 2005. Epidemiologic (age and gender) and genetic aspects were investigated as well as main symptoms, personal history and surgical treatment outcome. Data obtained were compared to the available literature. Our results show that 31 patients were male and 13 female, with average age of 32 years-old (14 to 60 years-old). The main symptoms were intestinal bleeding (62.5 %) and intestinal habit alteration (60 %). Less frequently, patients showed abdominal pain (45 %) and loss of weight (30 %). Familial adenomatous polyposis was reported by 67.5 % of the patients and relatives with neoplasms (intestinal and extra-intestinal) were referred by 62.5 % of the patients. By the time of the polyposis diagnosis, 32.5 % of the patients have already been diagnosed for colon cancer, with average age of 39 years old. Surgical treatment was performed in 95.4 % of the patients, total proctocolectomy was performed in 35.7 % (9 cases with ileal J- pouch and 6 with permanent ileostomy) and total colectomy with ileo rectal anastomosis in 59.2%. From all patients evaluated, 57 % are still under follow up, 7 % died and 27 % gave up treatment.

Key words: familiar polyposis, colorectal cancer, colectomy, genetics.

REFERÊNCIAS

1. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991; 66: 589-600.
2. Burt RW, Bishop DT, Lynch HT, et al. Risk and surveillance of individuals with heritable factors for colorectal cancer. WHO Collaborating Centre for the Prevention of Colorectal Cancer. *Bull World Health Organ* 1990; 68: 655-65.
3. Näthke I. APC at a glance. *J Cell Sci* 2004;117: 4873-5
4. Laken SJ, Papadopoulos N, Petersen GM, et al. Analysis of masked mutations in familial adenomatous polyposis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 2322-6.
5. Bertoni G, Sassatelli R, Nigrisoli E, et al. High prevalence of adenomas and microadenomas of the duodenal papilla and periampullary region in patients with familial adenomatous polyposis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 1201-6.
6. Arvantis ML, Jagelman DG, Fazio VW, et al. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 639-42
7. Trabulsi EI, Krush AJ, Gardner EJ, et al. Prevalence and importance of pigmented ocular fundus lesions in Gardner's syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316: 661-7.
8. Sturt NJH, Gallagher MC, Bassett P, et al. Evidence for genetic predisposition to desmoid tumours in familial adenomatous polyposis independent of the germline APC mutation. *Gut* 2004; 53: 1832-6.
9. Clark SK, Neale KF, Landgrebe JC, et al. Desmoids tumours complicating familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1999; 86: 1185-9.
10. Bülow C, Bülow S, Leeds Castle Polyposis Group. Is screening for thyroid carcinoma indicated in familial adenomatous polyposis? *Int J Colorectal Dis* 1997; 12: 240-2.
11. Perrier ND, Van Heerden JA, Goellner JR, et al. Thyroid cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *World J Surg* 1998; 22: 738-42.
12. Bilkay U, Erdem O, Ozek C, et al. Benign osteoma with Gardner syndrome: Review of the literature and report of a case. *J Craniofac Surg* 2004; 15: 506-9.
13. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, et al. The molecular basis of Turcot's Syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 839-47.
14. Burt RW, Leppert MF, Slattery ML, et al. Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2004; 127: 444-51.
15. Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. (U. S. Multisociety Task Force on Colorectal Cancer) Colorectal cancer screening and surveillance: Clinical guidelines and rationale – Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124: 544-60.
16. Nugent KP, Phillips RK. Rectal cancer risk in older patients with familial adenomatous polyposis and an ileorectal anastomosis: A cause for concern. *Br J Surg* 1992; 1204-6.
17. Ziv Y, Fazio VW, Church JM, Lavery IC, King TM, Ambrosette P. Stapled ileal pouch anal anastomoses are safer than handsewn anastomoses in patients with ulcerative colitis. *Am J Surg* 1996; 171: 320-3.
18. Rossi BM, Nagakawa, WT, Oliveira FO, Aguiar Jr S, Lopes A. Câncer de cólon reto e ânus. Tecmed Ed. São Paulo, 2005.

19. Rossi BM, Corvello CM, Anelei A, Epilman C, Paegle LD, Nagakawa WT, BorghesAY, Amorim C, Duarte APM, Simpson AJG, Lopes^a Hereditary colorectal tumor: routine case and multidisciplinary therapeutic approach. South Am J Câncer 1997; 1: 191-7

Endereço para correspondência:

PROF. DR. OMAR FERES
Departamento de Cirurgia e Anatomia – Disciplina de
Coloproctologia
Hospital das Clínicas da FMRP-USP
email: marlenelucio@yahoo.com.br / feresomar@netsite.com.br
CAMPUS UNIVERSITÁRIO
14.048-900