

Pólipos Intestinales

Dr. Félix Contreras Mejuto

Pontificia Universidad Católica "Madre y Maestra"
Santiago de los Caballeros
República Dominicana

La gran difusión de la sigmoidoscopia flexible y de la colonoscopia ha hecho que cada vez se encuentren mas pólipos intestinales y que en nuestros servicios recibamos mas biopsias o polipectomías endoscópicas. En un estudio reciente¹ se encontró una prevalencia de pólipos intestinales de origen epitelial del 21%.

Tradicionalmente los pólipos epiteliales del intestino se han clasificado en inflamatorios, hamartomatosos, hiperplásicos y neoplásicos. Mas del 95% de los pólipos intestinales son neoplásicos o hiperplásicos².

El problema con frecuencia radica en que un porcentaje alto de las lesiones polipoides que ve y biopsia el endoscopista no encajan perfectamente en las categorías de pólipos que manejamos. En este contexto se han propuesto muchas entidades que comparten un aumento de la lámina propia que se ha venido a denominar prolapso de la mucosa. Por otro lado, hasta un 10% de las lesiones polipoides solo muestran mucosa intestinal normal. En muchos de estos casos, si hacemos cortes seriados o incluso si desgastamos el bloque, podemos encontrar focos microscópicos de adenoma o de hiperplasia. Ahora bien ¿tienen estas áreas diminutas un significado clínico? o ¿merece la pena el esfuerzo?.

En este curso corto emplearemos la siguiente clasificación de los pólipos intestinales:

1. Polipos no adenomatosos

- a. Hiperplásicos
- b. Inflamatorios
- c. Hamartomatosos

2. Adenomas

Incluyendo adenomas serrados

3. Pólipos asociados a síndromes

Pólipos de diversos tipos asociados a síndromes sistémicos

1. Pólipos no adenomatosos

Los **pólipos hiperplásicos** son pequeños, únicos o múltiples, asintomáticos y aunque aparecen por todo el intestino grueso son especialmente frecuentes en el recto. Aunque su mecanismo patogénico no está claro la teoría mas aceptada es el

aumento del recambio epitelial de las bases de las criptas combinado con una menor descamación de las células epiteliales apicales. Se ha comprobado con estudios de cinética celular que en los pólipos hiperplásicos no hay hiperplasia de las células epiteliales³. Estos pólipos, particularmente si son grandes y están en colon ascendente, pueden tener un cierto aunque bajo potencial de malignización pues muestran alteraciones de la expresión de los genes *BCL2*, *BAX* y *p27*, deleciones del cromosoma 1p, sobre-expresión del TP53, mutaciones de *K-ras*, y pérdida de la heterocigosidad de los genes *APC*, *TP53* y *P16*⁴. Por último se ha sugerido que estos pólipos hiperplásicos del colon derecho son mas susceptibles de desarrollar carcinomas con inestabilidad de microsatélites y una morfología aserrada. Aunque todavía no hay datos concluyentes ya no se puede afirmar con absoluta seguridad que los pólipos hiperplásicos no tienen potencial de transformación maligna.

La morfología de los pólipos hiperplásicos es casi inconfundible por el contorno aserrado de las criptas y lo abigarrado de las bases de estas pero sin evidencia de atipia. El "aserramiento" es un fenómeno que se puede identificar en otras situaciones como por ejemplo en casos de colitis infecciosas en fase crónica o de manera focal en algunos pólipos inflamatorios (tipo prolapso de la mucosa). No obstante, el principal diagnóstico diferencial de los pólipos hiperplásicos es con los denominados adenomas serrados, auténticos adenomas tubulares con morfología aserrada. Estos tienen auténtica atipia nuclear tanto en la base de las criptas como en tramos mas superficiales de estas; muestran pseudoestratificación nuclear y focal horizontalización de las criptas. En el diagnóstico diferencial debe tenerse también en cuenta el fenómeno del desplazamiento epitelial pero utilizando los criterios mencionados este no debe ser difícil.

Los **pólipos inflamatorios** son proyecciones intraluminales de la mucosa compuestas por una mezcla de componentes epiteliales y estromales no neoplásicos y de células inflamatorias. Estos incluyen los pseudopólipos asociados o no a colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, y las múltiples variantes morfológicas del prolapso de la mucosa incluyendo los pólipos mioglandulares descritos por Nakamura.

Los pseudopólipos inflamatorios son áreas de mucosa con inflamación, regeneración y frecuente ulceración. Se suelen desarrollar como respuesta a enfermedades inflamatorias difusas o localizadas (por lo tanto en relación con casi cualquier tipo de colitis) incluyendo los bordes de úlceras o anastomosis. Su aspecto histopatológico es muy variable, los hay pequeños y grandes, sésiles y pediculados, compuestos solo por tejido de granulación o por glándulas muy dilatadas. Si hay mucha regeneración hay que tener cuidado de no confundirlos con adenomas. Si muestran glándulas

dilatadas y con contenido mucoso pueden ser indistinguibles de un tipo de pólipos hamartomatosos que son los pólipos juveniles. La información clínica nos ayudará al diagnóstico diferencial entre ambas entidades y por lo tanto también con síndromes de poliposis hamartomatosas como el de Cowden, el de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, o la poliposis juvenil. Hasta el momento no se ha identificado potencial maligno en estos pseudopólipos inflamatorios.

Los **pólipos inflamatorios tipo prolapso de la mucosa**, son protuberancias localizadas de la mucosa sin relación con el síndrome de la úlcera rectal solitaria donde este prolapso de la mucosa se describió inicialmente. Se producen por tracción de la mucosa secundaria a trauma inducido por la peristalsis.

Dependiendo de la localización, de la causa, o de algunas peculiaridades morfológicas se han descrito múltiples tipos que comparten una morfología básica común: Pólipo inflamatorio cloacogénico, pólipos con capuchón (cap polyps), colitis quística poliposa, pólipos asociados a diverticulosis, los pólipos mioglandulares de Nakamura⁴, etc.

Las características histopatológicas comunes de estos pólipos incluyen un grado variable de hiperplasia fibromuscular de la lámina propia, engrosamiento y extensión vertical de la muscular de la mucosa en la lámina propia, elongación e hiperplasia criptal, distorsión arquitectural con ocasional aserramiento, y un grado variable de inflamación.

Los **pólipos hamartomatosos** son, como su nombre indica, hamartomas que incorporan tanto componentes epiteliales como estromales. Suelen ser solitarios pero pueden ser múltiples y presentarse en el contexto de uno de los múltiples síndromes de poliposis hamartomatosa.

Los *pólipos juveniles* pueden aparecer en cuatro contextos diferentes: pólipos juveniles colónicos esporádicos o aislados, síndrome de poliposis infantil-juvenil, poliposis juvenil del colon y síndrome de poliposis juvenil generalizada⁵.

Los solitarios son mas frecuentes en colon. Histopatológicamente estos pólipos muestran numerosas criptas tortuosas y dilatadas quísticamente. La lámina propia es edematosa y muestra expansión por un infiltrado linfocitario con ocasionales neutrófilos. También pueden verse algunos haces de lámina propia. Recientemente se ha demostrado el origen clonal tanto de los fibroblastos como del epitelio en portadores de la mutación *DPC4/SMAD4*⁶. Se ha descrito la presencia de displasia hasta en el 30% de los pacientes con poliposis sindrómica pero solo muy esporádicamente en los pólipos juveniles esporádicos. Estos no tienen por tanto riesgo de malignización y no

requieren seguimiento. Por el contrario en los casos con poliposis juvenil el riesgo de transformación maligna se ha cifrado hasta en un 60%.

2. Adenomas

Los adenomas son muy frecuentes y su prevalencia aumenta con la edad. Hacia la quinta década aproximadamente el 12 % de las personas tiene adenomas y un 25% de ellos son de alto riesgo¹.

Los adenomas de colon pueden dividirse en: *convencionales (tubulares, vellosos y adenovillosos)*, *serrados* y *planos*. Los criterios morfológicos son bastante variables pero por definición deben tener displasia. Esta se subdivide en alto y bajo grado. La displasia de alto grado se caracteriza por una marcada pseudoestratificación nuclear. Los núcleos, que pueden mostrar notable pleomorfismo, alcanzan el borde apical de las células, hay pérdida de la polaridad y llegan a verse frecuentes figuras de mitosis.

Los principales factores de riesgo para la transformación maligna de un adenoma son la displasia de alto grado, el tamaño, y la morfología vellosa.

Los *adenomas serrados*, muestran una morfología superponible a la de los pólipos hiperplásicos pero con displasia. Son mas frecuentes en el colon izquierdo y generalmente esporádicos⁷.

Diversos estudios moleculares recientes parecen marcar claras diferencias entre los adenomas serrados, los convencionales y los pólipos hiperplásicos. En los adenomas serrados son frecuentes las mutaciones del *Tp53*, virtualmente ausentes en los pólipos hiperplásicos, muestran una frecuencia variable de mutaciones del *K-ras* y son muy infrecuentes las mutaciones del gen *APC* muy frecuentes en los adenomas convencionales. Parece bastante probable que la via carcinogénica de los adenomas serrados tiene que ver con inestabilidad de microsatélites.

La existencia de adenomas serrados sésiles y de pólipos mixtos hiperplásicos-adenomatosos complica en ocasiones el diagnóstico diferencial.

Los *adenomas planos* se consideran lesiones displásicas no invasivas y su perfil molecular difiere del de los adenomas convencionales⁸. Suelen ser mas frecuentes en colon derecho.

3. Pólipos asociados a síndromes

Los pólipos asociados a síndromes son pólipos como los ya mencionados pero en presentación múltiple y asociada a un síndrome sistémico. Su riesgo de malignización es variable:

Poliposis hiperplásica

Poliposis inflamatoria: Cap poliposis

Síndromes de poliposis hamartomatosas:

Síndrome de Peutz-Jeghers

Síndrome de Cowden

Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba

Poliposis juveniles

Síndrome de Cronkhite-Canada

Síndromes de poliposis neoplásicas:

Poliposis múltiple familiar

Poliposis familiar atenuada

Síndrome de Gardner

Síndrome de Turcot

Síndrome de Lynch

REFERENCIAS

¹ Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, et al. Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age. *N Engl J Med* 2002;346:1781-1785.

² Kahn A, Shrier I, Gordon PH. The changed histologic paradigm of colorectal polyps. *Surg Endosc* 2002;16:436-440.

³ Odze RD, Brien T, Brown CA, et al. Molecular alterations in chronic ulcerative colitis-associated and sporadic and sporadic hyperplastic polyps: A comparative analysis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1235-1242.

⁴ Nakamura S, Kino I, Akagi T. Inflammatory myoglandular polyps of the colon and rectum. A clinicopathological study of 32 pedunculated polyps, distinct from other types of polyps. *Am J Surg Pathol* 1992;16:772-779.

⁵ Wirtzfeld DA, Petrelli Nj, Rodriguez-BIGAS MA. Hamartomatous polyposis syndromes. Molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations. *Ann Surg Oncol* 2001;8:319-327.

⁶ Woodford-Richens KL, Rowan AJ, Poulsom R, et al. Comprehensive analysis of SMAD4 mutations and protein expression in juvenile polyposis: Evidence for a distinct genetic pathway and polyp morphology in SMAD 4 mutation carriers. *Am J Pathol* 2001;159:1293-1300.

⁷ Jass JR. Serrated adenoma of the colorectum. A lesion with teeth. *Am J Pathol* 2003;162:705-708.

⁸ Morita T, Tomita N, Ohue M, et al. Molecular analysis of diminutive, flat, depressed colorectal lesions: Are they precursors of polypoid adenoma or early stage carcinoma?. *Gastrointest Endosc* 2002;56:663-671.