



Una flogosi *particolare*

Serena Bursi

Gruppo di Studio sui Tumori Colorettali
Università di Modena e Reggio Emilia
Azienda Policlinico di Modena

Modena, 10 Dicembre 2008



Una flogosi *particolare*

- M.M., ♀, n. 1943
- Aprile 2007, all'età di 64 anni, inviata presso il nostro servizio con diagnosi di poliposi multipla dello stomaco e del colon (sospetta FAP?).



M.M.: anamnesi patologica remota

- A 20 anni, emitiroidectomia per gozzo con lesione del n. laringeo.
- A 54 anni, isterectomia allargata per adenocarcinoma endometriale.
- A 58 anni, carcinoma mammario destro: quadrantectomia + svuotamento cavo ascellare + tamoxifene + cicli di RT cui consegue pleuro-pericardiomediastinite ed esofagite post attinica.



Esami endoscopici: colonscopie

- 1989 (46 aa): tutto il colon risulta interessato da numerosissime rilevatezze polipoidi di dimensioni dai 2 ai 5 mm di diametro.

Istologia: flogosi aspecifica a carattere pseudopoliposo con foci di metaplasia adiposa della tonaca propria. Non aspetti adenomatosi.

- 1990 (47 aa): si conferma la presenza di numerosissime formazioni sessili di cui almeno 10 vengono asportate.

Istologia: mucosa colica con aspetto pseudopolipoide con diffuse immagini di linfangectasia della sottomucosa.

- 1998 (55 aa): numerosi piccoli polipi sessili di 3-4 mm. Alcune biopsie random.

Istologia: infiltrato flogistico cronico moderato, ectasia vasale ed edema della lamina propria, quadro morfologico aspecifico.

- 2003 (60 aa): numerosissime formazioni sessili con diametro di 2-4 mm. Polipectomie delle formazioni più voluminose.

Istologia: pseudopolipi infiammatori.



Esami endoscopici: colonscopie

- 2005 (62 aa): polipi sessili (nell'ordine del centinaio) in tutto il colon, ma con prevalenza al sigma, di dimensioni tra i 2-4 mm ai 6-7 mm.

Adenomatosi familiare del colon.

Istologia: adenomi tubulari con minima displasia in tutti i prelievi.

- 2006 (63 aa): polipi sessili di diametro dai 2 ai 7 mm, nell'ordine del centinaio, con prevalenza al sigma e colon discendente.

Istologia: mucosa colica con flogosi cronica aspecifica e microfocolaio di iperplasia ghiandolare con aspetti adenomatosi.

- 2007 (64 aa): colon sn con numerosi polipi (> 100) di diametro 5 mm, presenti fino alla flessura epatica. Nel trasverso diminuiscono in numero e dimensioni (3 mm).

Poliposi multipla del colon (iperplastici? Serrati?).

Istologia: polipi iperplastici del colon con focali aspetti di displasia di basso grado.

Diagnosi: poliposi multipla iperplastica del colon



Esami endoscopici: EGDS

A seguito di disturbi dispeptici insorti dopo il ciclo di RT, inizia a eseguire controlli EGDS.

- 2003 (60 aa): esiti di esofagite da raggi. Poliposi multipla gastrica e duodenale in gastrite cronica atrofica attiva severa.

Istologia: acantosi dell'epitelio, polipi glandulo-cistici del corpo gastrico. Gastrite moderata, iperplasia foveolare ed ectasia vascolare.

- 2004, 2005: Acantosi esofagea, poliposi multipla gastrica e duodenale, gastrite antrale erosiva, duodenite.

Istologia: polipi iperplastici con moderato infiltrato flogistico cronico, duodenite cronica attiva.

- 2006 (63 aa): EGDS + duodenoscopia a visione laterale. Non lesioni della papilla di Vater, numerosi piccoli polipi di 2-5 mm in tutte le regioni esplorate dello stomaco, e nel duodeno alcuni micropolipi.

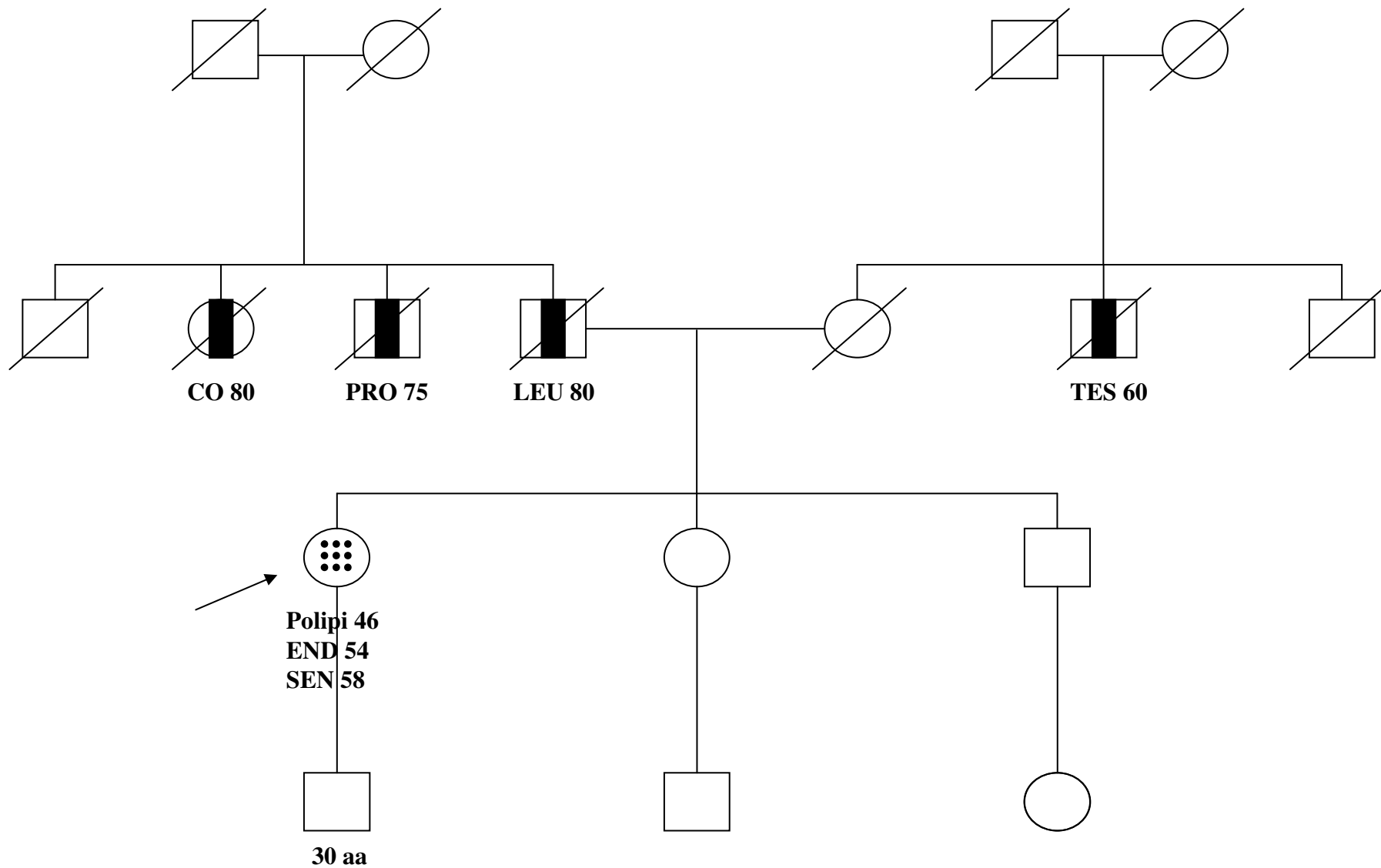
Istologia: polipi iperplastici.



Ipotesi diagnostiche

- Pseudopoliposi infiammatoria?
- Adenomatosi familiare (FAP)?
- Poliposi iperplastica?
- Hereditary Mixed Polyposis Syndrome 1-2?
- HNPCC?

M.M.: anamnesi familiare





Diagnosi: accertamenti strumentali

- Ecografia tiroide: gozzo multinodulare recidivo. *Istologia: materiale colloidale; occasionali tireociti privi di atipie.*
- Tc addome: non lesioni sostitutive secondarie; assenza di quadro riferibile a desmoidi.
- Tc torace: noduli parenchimali di 5 mm al lobo medio ed al lobo superiore di destra adesi alla pleura. Ispessimento pleurico della regione ascellare e dorsale di destra.
- Rx arcate dentarie, Rx cranio: non denti sovranumerari, non osteomi.
- Fundus Oculii: nella norma, non CHRPE's.
- Enteroscopia con videocapsula: multipli piccoli polipi sessili con rare erosioni a fondo fibrinoso dal bulbo duodenale all'ileo terminale.



Diagnosi: analisi biomolecolari

- Adenomatosi familiare (FAP) —————→ *APC*
- Poliposi iperplastica —————→ *MYH*



In sintesi:

- Tiroidectomia per gozzo nodulare
- Adenocarcinoma endometriale (54 aa)
- Adenocarcinoma mammario (58 aa)
- Poliposi diffusa a prevalente localizzazione colica distale (>100 polipi), diametro max 7 mm.
- *Istologia*: pseudopolipi infiammatori, adenomi tubulari con displasia di basso grado, polipi iperplastici.
- Pleuropericardiomediastinite ed esofagite post attinica
- Familiarità non significativa
- Indagini biomolecolari (APC, MYH) in corso



Poliposi Iperplastica (HPP)

- Sindrome ad insorgenza relativamente tardiva (V-VII decade di vita)
- Caratterizzata da 5 a più di 100 polipi con varie istologie (polipi iperplastici, adenomi serrati, adenomi sessili serrati, polipi misti, adenomi)
- Possibile coinvolgimento di tutto il tubo digerente, prevalente localizzazione distale
- Ipotizzata trasmissione autosomica recessiva
- In circa la metà dei casi di HPP di nuova diagnosi, riscontro di CRC sincro
- Rischio di CRC nei familiari di pazienti con HPP più alto che nella popolazione generale
- Pathway carcinogenetico ipotizzato: Serrated Pathway (BRAF; CIMP)



Poliposi Iperplastica

(Burt R, Jass J, WHO classification of tumors, IARC Press 2000)

Table 1. Diagnostic Criteria of HPS According to the WHO International Classification

-
- (1) At least 5 histologically diagnosed hyperplastic polyps proximal to the sigmoid colon, of which 2 are greater than 10 mm in diameter, or
 - (2) Any number of hyperplastic polyps occurring proximal to the sigmoid colon in an individual who has a first-degree relative with hyperplastic polyposis, or
 - (3) greater than 30 hyperplastic polyps but distributed throughout the colon^a
-

^aMore than 20 hyperplastic polyps used in other publications.⁷

Table 1. Incidence and Cancer Risks for Known Polyposis Syndromes

Syndrome	MIM No.*	Gene(s)	Patients Meeting Clinical Criteria With Mutation, %	Population Incidence	Cancer Risks
Familial adenomatous polyposis	175000	<i>APC</i>	90	1/5000	Colorectal, duodenal, papillary thyroid, pancreatic, hepatoblastoma, CNS tumors
MYH-adenomatous polyposis	608456	<i>MYH</i>	Unknown	1/5000	Colorectal tumors, other?
Hyperplastic polyposis syndrome		NA	NA	1/100 000	Colorectal tumors, other?
Hereditary mixed polyposis syndrome	601228	<i>CRAC1</i>	NA	NA	Colorectal tumors, other?
Juvenile polyposis/hemorrhagic telangiectasia syndrome	175050	<i>SMAD4</i>	20-40	1/100 000	Colorectal, gastric, duodenal, pancreatic tumors
Juvenile polyposis syndrome	174900	<i>BMPR1A</i>	20-40	1/100 000	Colorectal, gastric, duodenal, pancreatic tumors
Cowden syndrome	158350	<i>PTEN</i>	80-85	1/200 000	Breast, thyroid, uterine, melanoma, renal cell tumors
Peutz-Jeghers syndrome	175200	<i>STK11</i>	50	1/30 000-1/100 000	Colorectal, small intestine, stomach, breast, pancreatic, sex-cord tumors
Birt-Hogg Dube syndrome	135150	<i>BHD</i>	50-70	1/200 000	Renal tumors, other?

Abbreviations: CNS, central nervous system; MIM, *Mendelian Inheritance in Man*; NA, not available.

*From *Online Mendelian Inheritance in Man*.²



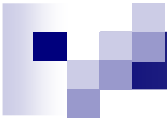
Follow up e Terapia

- Sino alla fine degli anni '90 il polipo iperplastico si considerava non avere potenziale evolutivo maligno.
- Studi osservazionali successivi ne hanno invece evidenziato il possibile rischio di trasformazione (Adenomi Serrati)
- Esistono linee guida per la sorveglianza del polipo iperplastico singolo, mentre non sono disponibili indicazioni su come impostare il follow up in caso di HPP.
- Possibile chemioprevenzione (FANS)?



Grazie

...Don't shoot on the piano man...



Buon Natale.



Hereditary Mixed Polyposis Syndrome

(HMPS1, OMIM 601228; HMPS 2 OMIM 610069)

- L'Hereditary Mixed Polyposis Syndrome, nelle varianti HMPS1 e HMPS2, è caratterizzata dalla presenza di polipi con componente mista (iperplastica, adenomatosa, ed occasionalmente amartomatosa) che possono evolvere in senso carcinomatoso.
- La malattia ha una trasmissione autosomica dominante. Ipotetici geni coinvolti sembrano essere localizzati nei cromosomi 10q e 15q (CRAC1, PTEN, BMPR1A)
- L'età media di diagnosi è attorno ai 30 anni.
- Le lesioni possono distribuirsi in tutto il colon.