

Poliposis Adenomatosa Familiar: Síndrome de Gardner. Mal pronóstico ante un diagnóstico tardío. Reporte de caso

Familial Adenomatous Polyposis. Fatal descent to a late diagnosis. Case report.

María Emilia Ugarte Olvera ¹, Luis Marcelo Aguirre Padilla ¹, Jordi Alonso Soto ²

¹Residente de Gastroenterología. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. Universidad de Ciencias Médicas de la Habana- Cuba.

²Especialista de Segundo Grado en Gastroenterología. Profesor e Investigador Auxiliar. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana-Cuba.

Autor para correspondencia: María Emilia Ugarte Olvera

Email: emiugarte0301@gmail.com

Resumen

La poliposis adenomatosa familiar es una enfermedad ligada a una alteración en el Gen APC, con presencia de pólipos en colon que conllevan a la aparición de un cáncer colorrectal, presenta una variante el Síndrome de Gardner, caracterizado por la presencia de osteomas y de tumores en localizaciones extraintestinales. Se reporta el caso de una paciente adulta joven que fue ingresada por presentar dolor abdominal y diarreas asociada a pérdida de peso, en quien se diagnosticó lesiones metastásicas en hígado, que al realizar las respectivas exploraciones endoscópicas se concluyó que se trataba de un cáncer colónico debido a una Poliposis Adenomatosa Familiar en su variante

síndrome de Gardner, fue sometida a intervención quirúrgica emergente por una complicación obstructiva secundaria a la realización de la colonoscopia o al propio tumor y lesiones polipoides del colon. El diagnóstico tardío de la Poliposis adenomatosa familiar dio como resultado que la paciente se encuentren en un estadio avanzado de cáncer colónico con un mal pronóstico, y una alta tasa de mortalidad por su complicación presentada.

Palabras claves

Poliposis Adenomatosa Familiar, Síndrome de Gardner, Cáncer Colorrectal.

Abstract

Familial adenomatous polyposis is a disease linked to an alteration in the APC Gene, with the presence of polyps in the colon that lead to the appearance of colorectal cancer, which presents a variant such as Gardner's Syndrome, characterized by the presence of osteomas and tumors in extraintestinal locations. The case of a young adult patient who was admitted due to abdominal pain and diarrhea associated with weight loss is reported, in whom metastatic lesions in the liver were diagnosed, which when performing the respective endoscopic explorations it was concluded that it was a colonic cancer due to To a Familial Adenomatous Polyposis in its variant Gardner syndrome, she underwent emergent surgical intervention due to an obstructive complication secondary to the performance of the colonoscopy or to the tumor itself and polypoid lesions of the colon. The late diagnosis of Familial Adenomatous Polyposis resulted in the patient being in an advanced stage of colon cancer with a poor prognosis, and a high mortality rate due to the complication presented.

Keywords

Familial Adenomatous Polyposis, Gardner Syndrome, Colorectal Cancer.

Introducción

Existen síndromes de poliposis gastrointestinales que se refiere a la presencia de múltiples pólipos a lo largo del tubo digestivo asociados a manifestaciones extraintestinales, que se clasifican de acuerdo a la herencia genética, tipo histológico y su presentación clínica. Dentro de los síndromes polipósicos de tipo hereditarios existen los adenomatosos, serrados y hamartomatosos. En los síndromes de poliposis adenomatosa se encuentran la poliposis adenomatosa familiar clásica (PAF) con algunas variantes clínicas como el síndrome de Gardner (asociado a osteomas y diversos tumores benignos de tejidos blandos) y el síndrome de Turcot (asociado a tumores primarios del sistema nervioso central), la poliposis adenomatosa familiar atenuada (PAFA) y la poliposis adenomatosa asociada al gen MUTHY ⁽¹⁾ ⁽²⁾.

Se presenta un caso clínico de una paciente de 33 años de edad con un PAF con su variante clínica síndrome de Gardner, en quien se realizó el diagnóstico tardíamente cuando la existencia de la poliposis adenomatosa familiar ya había progresado a un cáncer colónico avanzado con la existencia de lesiones metastásicas en hígado. Además la paciente presentó una obstrucción secundaria a la colonoscopia que aumentó aún más su morbimortalidad.

Caso clínico

Mujer 33 años, sin antecedentes familiares ni personales. Acude atención primaria con cuadro de dolor abdominal y diarrea crónica de larga evolución (3 años), pequeños volúmenes, de contenido pastoso, sin relación con la ingesta y ausencia de síntomas concomitantes, asociado a una pérdida ponderal progresiva en los últimos 4 meses. Se realiza ultrasonido abdominal encontrando como hallazgos relevantes un engrosamiento parietal colónico e imágenes nodulares de aspecto metastásico en hígado. Es ingresada en esta casa de salud, al examen físico paciente con signos de malnutrición, palidez mucosa y cutánea, en la piel del tronco y extremidades se encuentran tumoraciones de características quísticas, redondeados, de consistencia semiduras, móviles, con piel de igual color que la circundante, en el cráneo se encuentra una masa dura de más o menos 4 cm que corresponde con tumoración ósea. En abdomen no se palpan masas, no hay ascitis.

Analítica sanguínea hemoglobina 8.0 g/L, hematocrito 27.8 %, Volumen Corpuscular Medio 64.8 fl, Hemoglobina Corpuscular Media 18.6 pg, Proteína C Reactiva 50.4 mg/L, evidenciándose una anemia moderada de origen ferropénico, así como aumento de los reactantes de fase aguda.

Se inicia protocolo de estudio con Tomografía (TC) abdominal observando en hígado lesiones nodulares hepáticas calcificadas que en fase arterial realzan la periferia y en la fase venosa algunas de ellas no se evidencian y otras persisten hipodensas. Múltiples lesiones polipoideas a nivel de colon con estenosis a nivel de ángulo hepático impresionando lesión tumoral. Hay adenopatías la mayor de 2x3 cm. Se evidencia gran dilatación de colon transversal de 6 cm. (Figura 1).

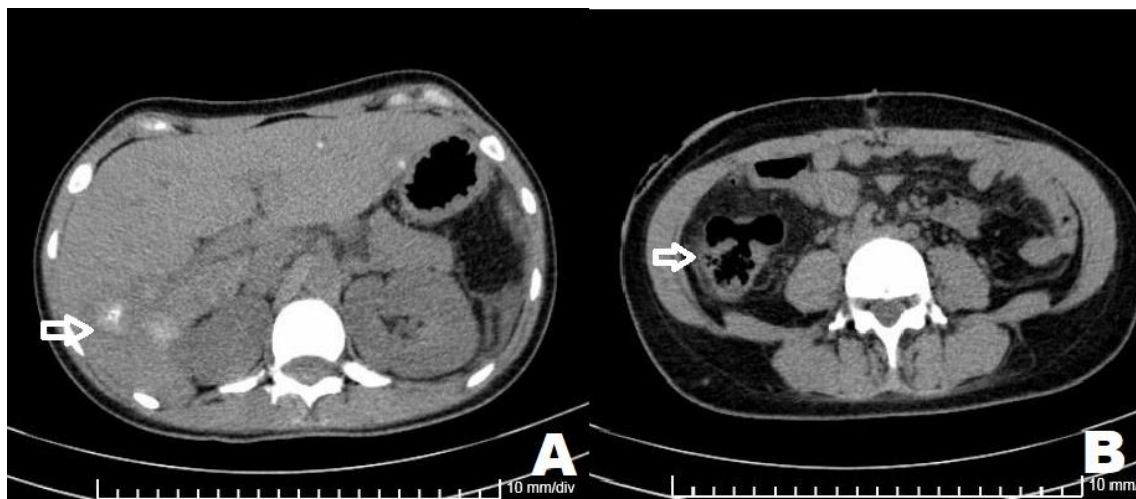


Figura 1. Tomografía de abdomen. A. se observa lesiones metastásicas en Hígado. B. Imágenes polipoideas en colon ascendente proximal al ángulo hepático del colon.

Tras los hallazgos evidenciados en las pruebas de imagen se realiza en la paciente endoscopia digestiva superior donde se encuentran pólipos gástricos en cuerpo y fundus de 0.5 mm de diámetro (Figura 2A) cada uno que al estudio en Anatomía patológica corresponden con pólipos de glandulas fúndicas. En la colonoscopia se visualizan cientos de lesiones polipoideas distribuidas a lo largo de todo el colon con un tamaño de 0,5 a 4 cm de diámetro aproximadamente, algunas son pediculadas otras son sésiles, algunas ubicadas en ciego y en sigmoides tienen cambios en su patrón vascular y cambios mucosos a la luz blanca y NBI correspondiendo con un patrón KUDO IIIL/ JNET 2B (Figura 2 B-F). Se toman varias biopsias de los pólipos más grandes con más cambios mucosos que al estudio anatomopatológico se reportan como adenomas túbulo-vellosos de colon con displasia epitelial de bajo grado.

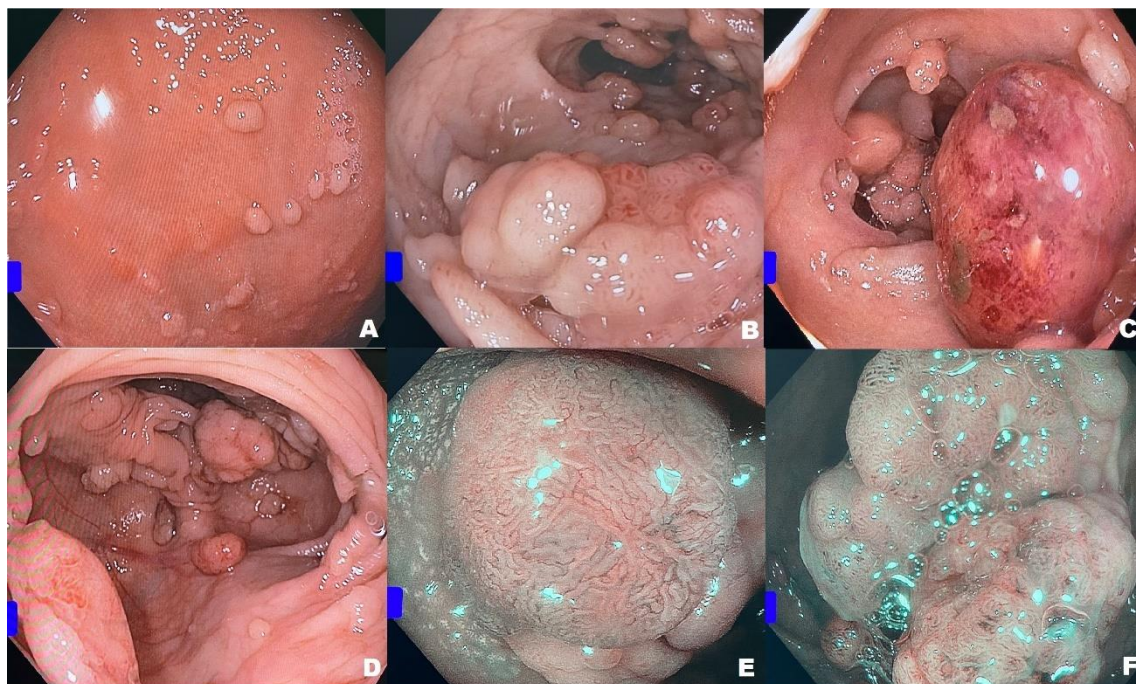


Figura 2. Visiones endoscópicas A. se observan pólipos gástricos en el cuerpo (pólipos de glándulas fúndicas). B. Colon descendente con abundantes pólipos, obsérvese uno de tamaño grande aproximadamente 3 cm con características endoscópicas de estirpe adenomatoso. C. Pólipos en ángulo hepático, el de mayor tamaño 4-5 cm tiene características degenerativas de carcinoma invasivo con pérdida del patrón críptico e irregularidad vascular. D. Colon ascendente con múltiples pólipos de distintos tamaños. E. A la visión con NBI y magnificación observamos un pólipo con criptas regulares tubulares largas, patrón vascular de distribución y calibre regular tipo Kudo III L- JNET tipo 2A (probable adenoma con displasia de bajo grado) F. Se observa una lesión polipoidea de 3-4 cm aproximadamente con un patrón mucoso con criptas arboriformes irregulares, con patrón vascular de calibre variable y distribución irregular tipo Kudo IV- JNET tipo 2B (probable adenoma con alto grado de displasia vs carcinoma invasivo).

Posterior a la colonoscopia paciente presenta dolor abdominal leve, asociado a la ausencia de eliminación de flatos, al examen físico se encuentra timpánico a la palpación. Se realiza Rx de abdomen de pie observándose niveles hidroaéreos y dilatación del colon compatibles con cuadro de abdomen oclusivo bajo (Figura 3). Es intervenida quirúrgicamente donde se le realiza colectomía total con vaciamiento ganglionar, la pieza quirúrgica es estudiada por anatomía patológica reportando que a nivel de colon transverso existe un adenocarcinoma de colon

moderadamente diferenciado de 5 x 3 x 2 cm ulcerado e infiltrante a tejido adiposo pericolónico, con extensas áreas de necrosis, además informando una poliposis intestinal múltiple con varios adenomas tubulo-vellosos con displasia epitelial de alto grado.



Figura 3. Radiografía de abdomen de Pie y Acostado. Obsérvese en la en la figura de la izquierda la presencia de varios niveles hidroaéreos y en la figura de la derecha la gran dilatación del colon, ambos signos de cuadro oclusivo.

La paciente se recuperó de manera satisfactoria al postoperatorio encontrándose actualmente en tratamiento con quimioterapia adyuvante para la enfermedad oncológica avanzada.

Discusión

LA PAF es una rara patología de tipo autosómica dominante asociada a una alteración del gen APC (Adenomatous Polyposis Coli) localizado en el cromosoma 5q21, con penetrancia del 100%, que produce el crecimiento de cientos de lesiones precancerosas denominadas pólipos, en el colon y otras

localizaciones del tubo digestivo, asociada en ocasiones a manifestaciones extraintestinales ⁽³⁻⁴⁾, con una prevalencia estimada de 1 por 5 000 a 10 000 habitantes ^{(1) (4)}

La alteración en el gen APC, un gen supresor de tumores que promueve la apoptosis celular en las células epiteliales del colon, da como resultado la interrupción de la apoptosis y permite un crecimiento celular descontrolado, que conlleva al desarrollo de los adenomas.⁽⁵⁾

La edad de presentación o inicio de la PAF es la comprendida en la infancia y adolescencia desde los 10 a 20 años ⁽⁵⁾, donde comienzan a desarrollarse los adenomas. Sin embargo los síntomas no comienzan a manifestarse hasta la segunda o tercera década de vida ⁽¹⁾. Donde pueden presentar diarrea crónica, rectorragia, hematoquecia, dolor abdominal, edemas secundarios a enteropatía perdedora de proteínas, palidez cutánea secundaria a la anemia crónica y pérdida de peso ⁽²⁾⁽⁶⁻⁷⁾. El caso actual la paciente permaneció asintomática hasta que la edad adulta.

Dentro de las variables de PAF mencionadas se encuentra el Síndrome de Garder (SG) que es una variante fenotípica que se asocia al síndrome polipósico del tubo digestivo con pólipos predominantemente en el colon y gastroduodenales en 60 a 90% de los pacientes, además de manifestaciones extraintestinales como la hipertrofia congénita del epitelio de la retina en 70-80%, quistes epidermoides y tejidos blandos 50%, osteomas 50-90%, tumores desmoides del 10 al 15% y anomalías dentarias en el 17 a 75% ⁽¹⁾⁽²⁾⁽⁸⁾. El caso actual la paciente presentó el SG asociado la poliposis adenomatosa del colon a la presencia de pólipos gastricos, además de tener tumores de tejidos blandos en las extremidades y tronco, así como un osteoma en el cráneo.

En la PAF el estirpe histológico de los adenomas de colon varia de tubulares, vellosos hasta tubulo-vellosos o mixtos, no siendo determinante el tipo histológico para el desarrollo del cancer colorectal (CCR)⁽⁹⁾ . El desarrollo de CCR se da en el 100% de los pacientes con PAF, representando el 1 a 2% del total de los CCR, que aparece en la tercera y cuarta década de vida, presentándose 10 años después de la aparición de los adenomas, siendo la edad promedio del diagnóstico 39 años, con una frecuencia de 7% a los 21 años hasta 95% a los 50 años ^{(10) (11) (12) (13)}. Pocos son los casos con CCR en la edad adolescente o pediátrica, teniendo una frecuencia de 2% antes de los 15 años y 1,3% antes de los 20 años⁽¹³⁾. Además del CCR hay otros tipos de neoplasias malignas que se presentan en la PAF como los tumores periampulares que son la segunda causa de mortalidad teniendo una incidencia del 4 al 12% a lo largo de toda su vida siendo necesaria su vigilancia, los tumores desmoides con una frecuencia del 10 al 15%, hay otros tumores con una frecuencia baja del 1 al 2% y corresponden a hepatoblastoma, tiroides, glándulas suprarrenales y pancreáticos⁽¹⁾⁽⁴⁾.

Por la totalidad de pacientes con PAF que evolucionan al CCR, se convierte en la principal causa de mortalidad de estos pacientes, siendo necesario incluir programas de cribado para su detección temprana, primeramente enfocados a realizar el estudio genético de las mutaciones del gen APC, especialmente en aquellos pacientes que tienen antecedentes patológico familiares de PAF realizando un test genético a la edad de 10 a 12 años, sin embargo hay un porcentaje de pacientes en quienes no se encuentra antecedentes. Por lo cual ante una falta de historia familiar de PAF se recomienda realizar el test genético cuando: 1) existen 10 o mas pólipos adenomatosos en una sola colonoscopia,

2) si el individuo tiene historia de 10 o mas pólipos adenomatosos y un antecedente familiar de CCR, 3) si un individuo tiene 20 o más adenomas detectados durante su vida.⁽⁴⁾⁽¹³⁾

El papel de la endoscopia superior y colonoscopia en la PAF juega un rol fundamental ya que permite la detección temprana del CCR, y demás neoplasias, así como realizar polipectomías en aquellas pólipos sospechosos para prevenir el cáncer, disminuyendo las tasas de mortalidad por el CCR y mejorando el pronóstico y supervivencia⁽⁴⁾⁽¹³⁾. Lamentablemente se ha visto una baja tasa del 20 a 25% de cumplimiento de los programas de cribaje ⁽¹⁵⁾ que se correlaciona con el caso de la paciente en quien no se realizó la detección temprana.

En varios estudios se ha demostrado la importancia de establecer programas de cribaje de CCR en pacientes con PAF cuando estos aún se encuentran asintomáticos ⁽¹⁴⁾. El screening recomendado por la Sociedad Americana de Endoscopía Digestiva ⁽¹¹⁾ menciona que se debe realizar la primera colonoscopia o rectosigmoidoscopia en los pacientes con test genético positivo o con sospecha de PAF a la edad de 10 a 12 años, con un intervalo de 1 a 2 años con un alto grado de evidencia.

La cromoendoscopia digital o convencional asociada a magnificación ha demostrado beneficios en cuanto el aumento de la detección de adenomas y sus características, sin embargo aun no se ha establecido un rol concreto ni un beneficio en los pacientes con PAF ⁽⁴⁾⁽¹¹⁾. En nuestro caso se realizó una colonoscopia con NBI (Narrow band Imaging) asociada a magnificación (Figura 2 E-F) lo que permitió identificar en la paciente posibles lesiones con alta

sospecha de carcinoma in situ e invasor como la causa de las lesiones secundarias en hígado.

Como se mencionó aparte del CCR hay otros tumores digestivos que comportan un problema en estos pacientes por lo tanto la realización de una endoscopia digestiva superior es obligatoria en los pacientes con PAF ya que permite la detección del cáncer gástrico, en poblaciones occidentales con PAF se ha evidenciado una prevalencia que varía del 2,6 al 7% ⁽¹⁶⁾, las lesiones comúnmente encontradas son los adenomas en 10% de los pacientes ⁽¹¹⁾ que como se conoce con la secuencia adenoma-adenocarcinoma conllevan al desarrollo de cáncer gástrico, y los pólipos de glándulas fúndicas con una prevalencia del 88% que contrario a lo que sucede comúnmente en la PAFA denotan un riesgo esporádico de displasia del 42%, siendo de estas 38% de bajo grado y 3% de alto grado y de esa manera comportan un riesgo de desarrollar en cáncer ⁽¹⁷⁾⁽¹¹⁾⁽¹³⁾. En la paciente presentada, se encontró pólipos gástricos pequeños en cuerpo y fundus que como cita la literatura se encuentran en gran porcentaje de los pacientes con PAF, ventajosamente ninguno de los biopsiados en la paciente tuvo algún grado de displasia.

Por lo tanto se recomienda la realización de una endoscopia digestiva alta a la edad 12-13 años, seguido de intervalos de vigilancia cada 6 meses en caso de existir lesiones de alto riesgo como adenomas grandes >1cm o con algún grado de displasia, no existen recomendaciones para los pacientes sin lesiones de alto riesgo.⁽¹¹⁾⁽¹³⁾ La vigilancia endoscópica de los cáncer de duodeno, periampulares y ampulares se la realizará con un duodenoscopio iniciando a la edad de 20-25 años o posterior a la realización de la colectomía ⁽⁴⁾⁽¹¹⁾⁽¹³⁾, dependiendo las características de las lesiones adenomatosas encontradas, siendo el número,

tamaño, el tipo histológico (tubular, vellosos o mixtos) y el grado de displasia importante para la toma de decisiones, esta clasificación del riesgo fue propuesta por Spiegelman ⁽¹⁸⁾, se propone la realización de la vigilancia en rangos que varían desde 3 meses a 5 años dependiendo del puntaje obtenido en la clasificación ⁽¹¹⁾. En la paciente no fue necesaria la realización de duodenoscopia ya que no se observó ninguna lesión en la endoscopia digestiva alta.

En todos los pacientes con PAF también es de relevante importancia la consejería genética y apoyo psicológico explicando en que consiste la enfermedad, así como los riesgos que conllevan el padecimiento de esta patología para de esta manera producir un cambio en su estilo de vida, en su planificación familiar y determinadas acciones que conlleven a prolongar la supervivencia en ellos, además de realizar el estudio genético a los miembros de su familia que pudiesen estar afectados ⁽¹¹⁾

La única manera de prevenir el desarrollo del CCR es la realización de una colectomía profiláctica en los pacientes con PAF⁽¹⁾⁽²⁾⁽⁴⁾, al momento siendo la edad recomendada para la realización antes de 27 años ⁽⁴⁾, existiendo diferencias según datos epidemiológicos en la edad, como en algunas poblaciones anglosajonas donde se recomienda a los 20 años por el elevado riesgo de CRR ⁽⁴⁾. No existe un consenso de la edad de realización de la colectomía profiláctica. Si bien es cierto el riesgo de CCR disminuye después de la colectomía, este depende del tipo de cirugía realizada teniendo mejores resultados la realización de la proctocolectomía total con anastomosis ileoanal.^{(1) (10)}

La vigilancia endoscópica post colectomía en los pacientes con PAF continúa ya que el riesgo de adenomas en los reservorios ileales o remanentes rectales y anal continúa existiendo un riesgo acumulado a 10 años del 45% ⁽¹⁹⁾. Este se

realiza dependiendo el tipo de cirugía realizada siendo en la técnica de colectomía total con anastomosis ileoanal con reservorio el seguimiento un año después de la cirugía y posteriormente cada 1 a 2 años, disminuyendo los periodos a cada 6 meses en dependencia si se realiza el hallazgo de alguna lesión adenomatosa con displasia de alto grado. Y en los pacientes con colectomía subtotal con anastomosis ileorectal 6 meses después de la cirugía y posterior un seguimiento anual ⁽¹¹⁾⁽¹³⁾

El pronóstico de los pacientes con CCR en la PAF es malo, ya que registran tasas bajas de supervivencia a los 5 años del 25% ⁽¹⁾, falleciendo la mayoría en la cuarta década de vida a causa de CCR o alguna neoplasia asociada⁽⁵⁾. Los pacientes en quienes se realiza profilaxis con colectomía total, tienen que continuar en programas de detección precoz de los demás tipos de neoplasias presentadas en este síndrome, ya que en un tercio de aquellos pacientes con remanente de recto y ano el cáncer se presenta ⁽¹⁾⁽⁴⁾⁽⁹⁾. La paciente actual tiene un mal pronóstico ya que su PAF se diagnóstico cuando ya tenía CCR avanzado, que a pesar de colocar tratamiento con quimioterapia su supervivencia a largo plazo es sombría.

Conclusiones

La PAF es un síndrome hereditario en el cual es muy importante su diagnóstico precoz, para de esa manera introducir al paciente en un programa de vigilancia de neoplasias especialmente del CCR que es el principal problema en estos pacientes y así poder realizar la colectomía profiláctica a la edad adecuada o ante el mínimo indicio de neoplasia evitando diagnósticos tardíos cuando el

proceso neoplásico se encuentra en estadíos avanzados, disminuyendo la esperanza de vida en los afectados con PAF.

Es necesario realizar screening genético o endoscópico a todos los familiares de primer grado del paciente afectado. Y tratar de introducir en todos los sistemas de salud un programa de vigilancia efectivo que permita mejorar la supervivencia de este grupo de pacientes, conforme las pruebas genéticas vayan ampliando su disponibilidad se podrá disponer de más información sobre epidemiológica en cada localidad para hacer el seguimiento familiar correcto y diagnosticar la mayoría de pacientes afectados con PAF.

Referencias

1. Itzkowitz S. y Potack J. Polipos colonicos y sindromes de poliposis. Capitulo 126. Tomado de Sleisenger y Fordtran Enfermedades Digestivas y Hepaticas Fisiopatología Diagnóstico y tratamiento. Capítulo 126. ELSEVIER. Barcelona. España 2016. vol. 2. p. 2213 – 2246.
2. Moreira L. y Castells A. Polipos del colon y sindromes polipósicos. Tomado de Práctica clínica en gastroenterología y Hepatología. Capitulo 34. CTO. Madrid. España. 2016. vol. 1, p. 551 - 563.
3. Bhurwal A, Prochilo G y Patel A. Familial Adenomatous Polyposis. THE AMERICAN JOURNAL OF THE MEDICAL SCIENCES. 2020; 359(6): 392-393.
4. Menahem B, Alves A, Regimbeau J.M, Sabbagh C. Coloresctal family polyadenomatous diseases. What management in 2020?. JOURNAL OF VISCERAL SURGERY. 2020; 12(003): 127-135. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v86n3/ped07314.pdf>

5. Carr S, y Kasi A. Familial Adenomatous Polyposis. NCBI Bookshelf A. Electronic library. StatPearls. 2020. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicadelcentro/mec-2019/mec193m.pdf>
6. Amaya T. et al. Poliposis adenomatosa familiar en niños cubanos. Revista Cubana de Pediatría. 2014; 86(3): 325 – 335. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/piro/v11n3/0719-0107-piro-11-03-157.pdf>
7. Reyes J, Gonzalez B, y Hernández M. Síndrome de Gardner en la infancia informe de caso. Acta médica del Centro. 2019; 13(3): 417 – 421. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v34n2/0120-9957-rcg-34-02-00211.pdf>
8. Urzúa B, Ulloa C, Xaus G, y Ortega A. Manifestaciones maxilofaciales en una familia chilena con adenomatosis poliposa familiar. Revista Clínica periodoncia Implantología y Rehabilitación Oral. 2018; 11(13): 157 – 159. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0716864017300974?token=FCAAA48F73208981EFEA59BA97D355BFD0B31E791E0856A5A7C07DF54354E6DCA5DEAD1083DD24B03050D6BBB9C5C56B>
9. Duval A, y Fernández J. Poliposis adenomatosa familiar y prevención del cáncer colorrectal: reporte de un caso. Revista Colombiana de Gastroenterología. 2019, 34 (2): 211 – 216. Disponible en <https://www.medigraphic.com/pdfs/cirgen/cg-2020/cg201i.pdf>
10. Mauro B, Vaccaro C, y, Kronberg U. Síndromes hereditarios que predisponen al desarrollo de cáncer colorectal. Revista médica clínica

Condes. 2017; 28(4): 617 – 626. Disponible en:
<http://www.revistagastroperu.com/index.php/rqp/article/view/873/847>

11. Yang J, et al. American society for gastrointestinal endoscopy guideline on the rol of endoscopy in familial adenomatous polyposis syndrome. Gastrointestinal Journal. 2020; 91(5): 963 – 983. Disponible en:
[https://www.giejournal.org/article/S0016-5107\(20\)30054-7/fulltext](https://www.giejournal.org/article/S0016-5107(20)30054-7/fulltext)
12. Barrow P, Khan M, Lalloo F, et al. Systematic review of the impact of registration and screening on colorectal cancer incidence and mortality in familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome. Br J Surg 2013, 100 (1): 1719-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24227356/>
13. Douma KFL, Bleiker EMA, Aaronson NK, et al. Long term compliance with endoscopic surveillance for FAP. Colorectal Dis 2010; 12(1): 1198-1207. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19604286/>
14. Maehata Y, Esaki M, Hirahashi M, et al. Duodenal adenomatosis in Japanese patients with familial adenomatous polyposis. Dig Endosc. 2014; 26(1): 30-34. Disponible en
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/den.12255>
15. Bianchi LK, Burke CA, Bennett AE, et al. Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008; 6(1):180-185. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18237868/>
16. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, et al. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. Lancet. 1989; 2(1): 783-785.

17. Friederich P, De Jong AE, Mathus-Vliegen LM, et al. Risk of developing adenomas and carcinomas in the ileal pouch in patients with FAP. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6(1): 1237-1242. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18848811/>