

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA

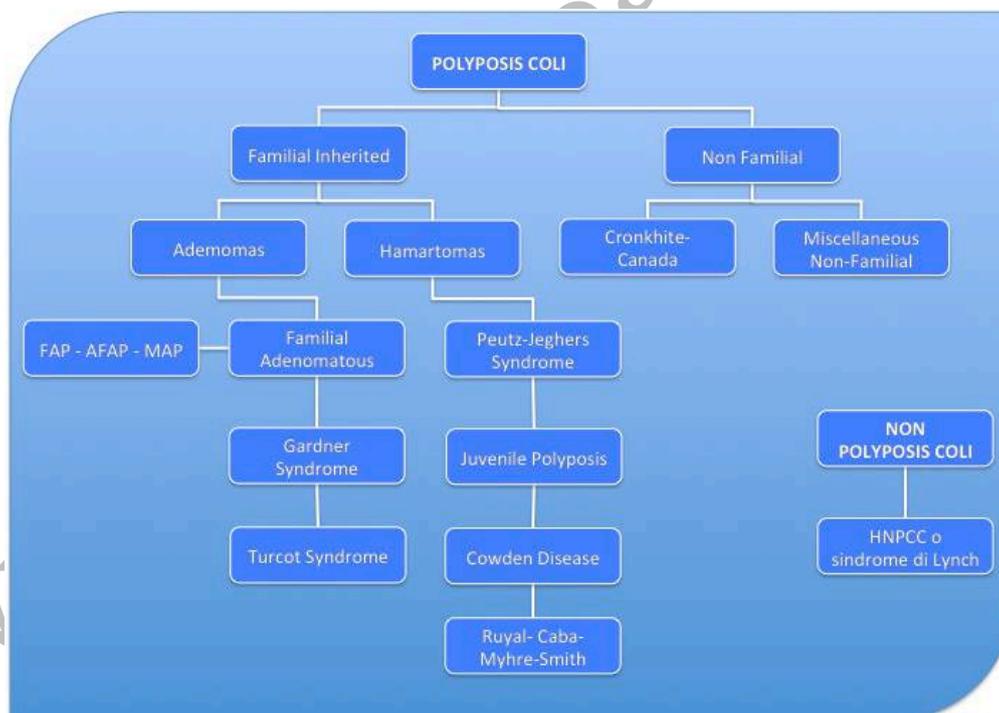
 Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

PRINCIPALI PATOLOGIE DEL COLON-RETTO

LE POLIPOSIS INTESTINALI

Le poliposi intestinali sono patologie rare caratterizzate dall'insorgenza di una molteplicità di polipi a localizzazione intestinale di natura adenomatosa o non. Per definizione si parla di poliposi se il numero di polipi individuati è superiore a 8. La maggior parte di queste patologie sono ereditarie e presentano un aumentato rischio di tumori colici e altre manifestazioni extraintestinali, per lo più di origine neoplastica. Sono stati proposti diversi schemi di classificazione dei polipi e delle poliposi intestinali ciascuna delle quali individua una delle molteplici caratteristiche di queste patologie, inquadrandole di volta in volta da un punto di vista epidemiologico o patogenetico, istologico e della natura adenomatosa, e quindi per definizione neoplastica, o non adenomatosa dei polipi.

Secondo il meccanismo patogenetico possono essere classificate in poliposi familiari e non familiari; in base alle caratteristiche anomo-patologiche delle lesioni intestinali vengono diversamente suddivise in adenomatose e non adenomatose.



CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA
Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

PRINCIPALI PATOLOGIE DEL COLON-RETTO

LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIARE (FAP)

La Poliposi Adenomatosa Familiare (FAP) è una sindrome ereditaria caratterizzata dalla comparsa, solitamente in età giovanile, di centinaia o migliaia di adenomi a livello del grosso intestino che, se non trattata, progredisce quasi invariabilmente (90%) verso lo sviluppo del cancro del colon-retto ad un'età media di circa 40 anni. Polipi adenomatosi si possono evidenziare anche nel tratto gastrointestinale superiore, in particolare a livello della seconda e terza porzione duodenale e nel 3-5% dei casi possono progredire in senso maligno. Più del 70% dei pazienti con FAP presenta inoltre manifestazioni extra-coloniche, la più frequente delle quali è rappresentata dall'ipertrofia congenita dell'epitelio pigmentato della retina (CHPRE); altre manifestazioni comprendono osteomi ed anomalie dentarie, cisti epidermoidi, lipomi e tumori desmoidi. I pazienti affetti da FAP presentano inoltre un aumentato rischio di sviluppare altre neoplasie maligne, quali il carcinoma della tiroide (2%), l'epatoblastoma e tumori cerebrali.

La FAP, così come le sue varianti, è una sindrome a trasmissione autosomica dominante con una prevalenza di circa 1/5000-1/10000 nati, legata ad una mutazione tra i codoni 178 e 1580 del gene oncosoppressore APC (adenomatous polyposis coli) localizzato sul cromosoma 5q21-q22.

Nel 10-25% dei casi si registrano delle mutazioni "de novo", senza evidenza clinica o genetica di FAP nei familiari, e tra queste circa il 4% è legato ad un mosaicismismo genetico (quando nello stesso individuo differiscono geneticamente più di 2 linee cellulari).

Perché la poliposi si sviluppi è necessario che entrambi gli alleli APC siano mutati ed attualmente si conoscono più di 700 mutazioni di tale gene (in genere di tipo inattivante) che sono responsabili della formazione di una proteina incompleta e non funzionante.

Varianti

Accanto alla FAP classica si distinguono tre varianti:

• l'AFAP (Attenuated FAP) • la Sindrome di Turcot • la Sindrome di Gardner.

La AFAP è caratterizzata dallo sviluppo di <100 adenomi coloretali che si localizzano solitamente a livello del colon destro. La diagnosi è posta solitamente dopo i 40 anni di età e lo sviluppo del cancro colo-rettale avviene in un'età più avanzata rispetto alla FAP (età media 55 anni). Anche nella AFAP possono essere presenti manifestazioni extra-coloniche, in particolare polipi gastro-duodenali e tumori desmoidi.

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA
Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

PRINCIPALI PATOLOGIE DEL COLON-RETTO

La **SINDROME DI TURCOT** è una variante rara di FAP associata allo sviluppo di medulloblastomi (BTP - Brain Tumor-Polyposis Syndrome Type 2, associata alla mutazione del gene APC).

La **SINDROME DI GARDNER** si distingue infine per la presenza, in un contesto di mutazione del gene APC, prevalentemente di lesioni extra-intestinali, quali tumori desmoidi, cisti sebacee o epidermoidi, lipomi, osteomi (soprattutto mandibolari), denti sovranumerari ed angiofibromi nasofaringei giovanili.

Diagnosi

La diagnosi di FAP richiede l'identificazione di almeno 100 adenomi generalmente in pazienti con meno di 20 anni; anche la presenza di manifestazioni extra-coloniche, che possono precedere di qualche anno lo sviluppo di adenomi colo-rettali, può aiutare nella definizione diagnostica.

La diagnosi di certezza è comunque posta attraverso l'identificazione delle mutazioni del gene APC, pur tenendo presente che circa il 10-30% delle FAP non risulta APC-correlato. La AFAP è invece definita dalla presenza di <100 polipi coloretali in soggetti con più di 20 anni (età media alla diagnosi 40-50 anni). Solo nel 25-40% dei pazienti con AFAP è possibile identificare una mutazione del gene APC, mentre nei restanti casi, così come nelle FAP APC-negative.

Management e sorveglianza:

Pazienti "gene carriers" o con diagnosi di FAP devono essere sottoposti a colonscopia ogni 1-2 anni a partire dall'età di 10-12 anni. Dal momento in cui si riscontrino dei polipi adenomatosi il follow-up endoscopico diventerà invece annuale. Il trattamento chirurgico resta di fondamentale importanza per il management del paziente con FAP, anche se andrà individualizzato nei tempi e nei modi, in base alle caratteristiche cliniche ed endoscopiche; l'intervento di colectomia dovrà essere necessariamente preso in considerazione nei pazienti che sviluppino più di 20 adenomi, oppure in base al tipo istologico (adenoma avanzato) ed alle dimensioni (>1 cm). Per quanto riguarda l'AFAP, la sorveglianza endoscopica sarà sempre ogni 1-2 anni a partire dall'adolescenza; il 33% dei casi potrà essere trattato con la semplice polipectomia, mentre il 66% dei pazienti dovrà essere sottoposto a colectomia.

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA
Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

PRINCIPALI PATOLOGIE DEL COLON-RETTO

Poliposi	Tumore	Raccomandazioni
FAP	Colon	Colonscopia ogni 1-2 anni dall'età di 10-12 anni. Screening ritardato alla tarda adolescenza in pazienti con AFAP. Colectomia profilattica se poliposi non trattabile endoscopicamente. Se rimangono retto o ileo-pouch, screening ogni 6 mesi-2 anni.
	Tratto GI superiore	EGDS ogni 1-3 anni (anche con strumento laterale) dall'età di 20-25 anni.
	Altro	Esame fisico annuale, compreso esame della tiroide. Non consigliati ulteriori screening (eventualmente da valutare caso per caso dopo adeguato counseling).

MAP (POLIPOSIS ASSOCIATA AL GENE MYH)

Come la FAP, anche la MAP (Poliposi Associata al gene MYH) è caratterizzata dalla presenza di poliposi colo-rettale con un aumentato rischio di sviluppare un carcinoma del colon-retto.

Da un punto di vista fenotipico la MAP assomiglia alla AFAP, ma con un più ampio spettro clinico, potendo presentare fino a 500 polipi (prevalentemente adenomatosi, ma anche iperplastici) con riscontro di cancro, generalmente localizzato nel colon destro, ad un'età media di 45 anni.

Tra le manifestazioni extra-coloniche è stato registrato un aumento di tumori ovarici, della vescica, della cute, delle ghiandole sebacee e della mammella. È aumentato anche il rischio di sviluppare polipi gastrici e duodenali nonché cancro duodenale (4%). La poliposi associata a MYH è una sindrome autosomica recessiva dovuta a mutazioni bialleliche del gene MYH, localizzato sul cromosoma 1 locus 1p34 (10) e coinvolto nelle funzioni di riparazione del DNA contro i danni da stress ossidativo.

Diagnosi e screening

A partire da manifestazioni cliniche sovrapponibili alla AFAP, la diagnosi di MAP viene posta tramite ricerca delle mutazioni di MYH. Data la modalità di trasmissione di tipo autosomico recessivo è frequente che i pazienti vengano identificati per lo più ad uno stadio avanzato (11). Lo screening genetico deve essere suggerito in pazienti con più di 10 adenomi colo-rettali nei quali non sia stata

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA
Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

PRINCIPALI PATOLOGIE DEL COLON-RETTO

identificata una mutazione del gene APC o con trasmissione di malattia di tipo autosomico recessivo, tale per cui genitori e figli dei pazienti con MAP difficilmente ne sono affetti. Counseling genetico deve comunque essere offerto a tutti i parenti a rischio.

SINDROME DI PEUTZ JEGHERS

La sindrome di Peutz-Jeghers (PJS) è una malattia caratterizzata dalla presenza di multipli polipi amartomatosi a livello di tutto il tratto gastroenterico, associata nel 95% dei casi ad una lentiginosi mucocutanea ("spot" di melanina) localizzata a livello della regione periorale e delle labbra (94%), della mucosa buccale (64%), dei piedi e (più raramente) a livello della regione anale, genitale e delle mani.

Dal punto di vista istologico i polipi sono di tipo amartomatoso e le sedi più frequentemente interessate sono:

- il piccolo intestino (60-90%);
- il colon (50-60%);
- lo stomaco (49%);
- il retto (32%).

Il numero di polipi può variare da 1 a 20 per ogni tratto di intestino, mentre il diametro varia da 1 mm a numerosi centimetri. È quindi comprensibile come anche la presentazione clinica sia estremamente eterogenea. La PJS può infatti essere responsabile di sintomi subocclusivi (43%) nel caso in cui il polipo occupi completamente il lume intestinale, sanguinamento in caso di ulcerazione del polipo (14%) o dolore addominale (23%). Tali sintomi possono essere presenti già dalla seconda decade di vita.

La PJS è una malattia ereditaria, autosomica dominante ad elevata penetranza e si associa nell'80-94% (13,14,15) dei casi ad un'alterazione di un gene localizzato sul braccio corto del cromosoma 19 (19p13.3) che codifica per una serina-treonina-kinasi (STK11 o LKB1).

Diagnosi

La diagnosi di PJS è solitamente una diagnosi clinica e si basa sulla presenza di almeno una delle seguenti condizioni:

- diagnosi istologica di almeno due polipi PJ;
- storia familiare positiva per PJS, con almeno un polipo PJ;
- caratteristica pigmentazione muco-cutanea e familiarità positiva per PJS;
- caratteristica pigmentazione muco-cutanea ed almeno un polipo PJ.

Nei casi in cui la diagnosi clinica non sia chiara, è possibile effettuare un test genetico per ricercare la mutazione di STK11. La sua negatività non esclude tuttavia

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA
Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

PRINCIPALI PATOLOGIE DEL COLON-RETTO

la presenza di una PJS, in quanto allo stato attuale non sono stati identificati tutti i geni responsabili dello sviluppo della malattia.

SINDROME POLIPOSICA GIOVANILE

La sindrome poliposica giovanile (JPS) è una malattia rara (incidenza: 1/100.000), caratterizzata dalla presenza di polipi amartomatosi giovanili nel tratto gastrointestinale. I polipi si possono riscontrare ad ogni età, dall'infanzia fino all'età adulta, anche se la maggior parte dei pazienti presenta le lesioni polipoidi a partire dall'adolescenza. La malattia può interessare qualsiasi tratto del canale digerente, ma la sede più frequentemente colpita è il colon, mentre per quanto riguarda le dimensioni i polipi variano dai 3 mm ad alcuni centimetri. Per quanto riguarda la presentazione clinica i sintomi più frequenti sono l'anemia ed il sanguinamento rettale (presenti nel 76% dei casi) seguiti da prolasso rettale del polipo, dolore addominale ed ostruzione intestinale.

Diagnosi

La JPS è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante. Attualmente sono noti tre geni implicati nello sviluppo della malattia:

- SMAD4
- BMP1A
- ENG

Per effettuare la diagnosi di JPS sono necessari almeno uno dei seguenti criteri:

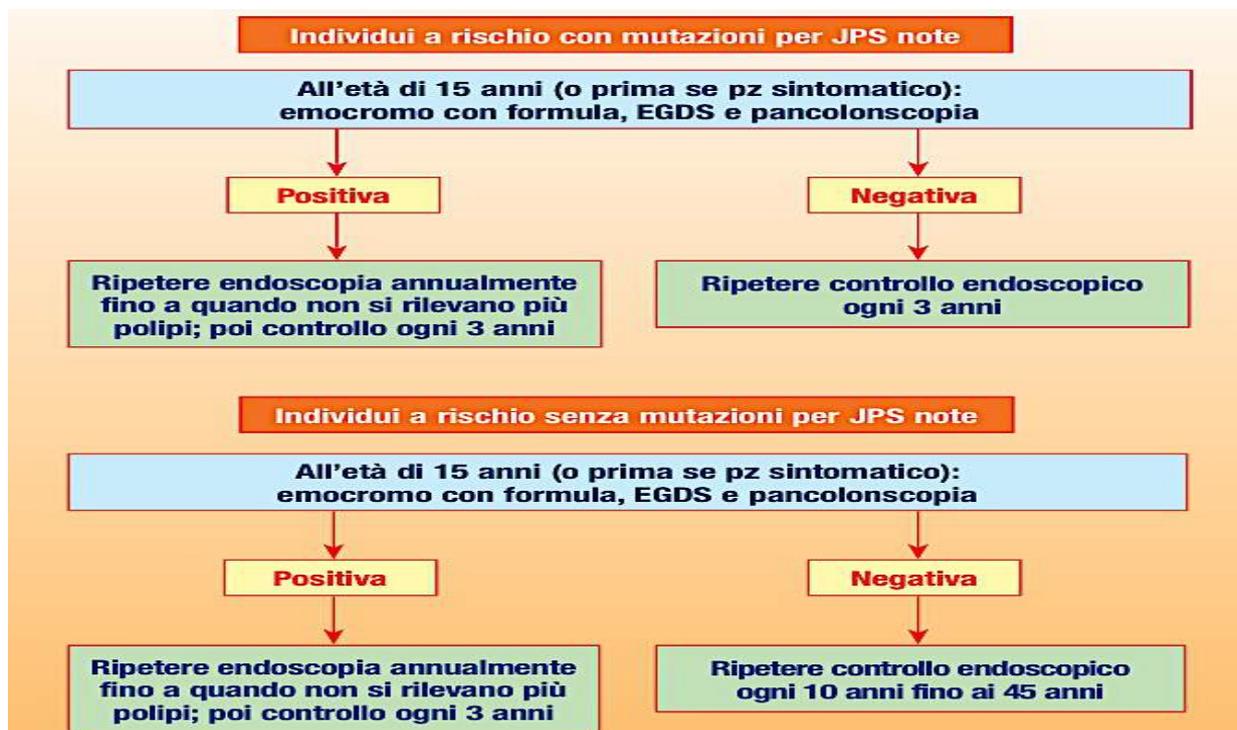
- riscontro alla colonscopia di almeno 3-10 polipi giovanili a livello del colon-retto;
- presenza di almeno un polipo giovanile in pazienti con una storia familiare di JPS;
- riscontro di polipi giovanili nel tratto digerente (con colon indenne).

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA
 Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

PRINCIPALI PATOLOGIE DEL COLON-RETTO

Management e sorveglianza

Sorveglianza raccomandata per la Sindrome Poliposa Giovanile



CANCRO EREDITARIO DEL COLON-RETTO NON POLIPOSICO - SINDROME DI LYNCH (HNPCC)

Clinica e Prognosi

La sindrome di Lynch, nota anche come Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC), è una sindrome di predisposizione genetica che aumenta il rischio di sviluppare un cancro del colon-retto (CCR) nel corso della vita. Oltre a questo tumore, le persone affette sono geneticamente predisposte a sviluppare anche tumori ad altri organi, come endometrio, intestino tenue, tessuto uroteliale (pelvi renale e uretere), stomaco, ovaio, pancreas e vie biliari, cervello, ghiandole sebacee.

Nonostante la definizione “Non-Polyposis”, anche i CCR di questa sindrome si sviluppano a causa dalla trasformazione maligna di polipi adenomatosi, che non sono però numerosi e diffusi come invece si osserva nella Poliposi Adenomatosa Familiare.

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA
Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

PRINCIPALI PATOLOGIE DEL COLON-RETTO

Il CCR è una neoplasia dell'apparato gastrointestinale che rappresenta il 10-15% di tutti i tumori ed è la seconda causa di morte per tumore in Italia e in Europa. L'incidenza annua è di circa 50 nuovi casi ogni 100.000 abitanti, ma varia in funzione dell'area geografica ed è superiore nei maschi rispetto alle femmine. Studi epidemiologici indicano che nella eziologia dei CCR entra in gioco una combinazione di fattori genetici ed ambientali, tra cui una dieta ricca di grassi animali e a basso consumo di vegetali e fibre, l'obesità e la bassa attività fisica.

Circa il 20% dei pazienti hanno una storia familiare di CCR, ma solo il 3% circa dei casi può essere ricondotto alla Sindrome di Lynch. Mentre nella popolazione generale l'età media alla diagnosi dei CCR è tra i 60-65 anni, nella Sindrome di Lynch è circa 45 anni.

Genetica

La sindrome Lynch è una condizione di aumentata suscettibilità genetica che si trasmette come carattere autosomico dominante. È geneticamente eterogenea, in quanto può essere causata da mutazioni in uno dei geni del Mismatch Repair (MMR): MSH2, MLH1, MSH6 e PMS2, responsabili del 40%, 30%, 15%, 15% circa dei casi, rispettivamente.

Recentemente è stato individuato un nuovo gene, EPCAM, localizzato in prossimità di MSH2 nel cromosoma 2, che è responsabile di una piccolissima frazione di casi di HNPCC. L'eliminazione di EPCAM causata da ampie delezioni si associa infatti all'inattivazione del gene MSH2 a valle, che viene "spento" a causa di meccanismi di regolazione alterati.

Le mutazioni che causano la sindrome di Lynch comprendono differenti tipi di alterazione, puntiformi e ampi riarrangiamenti genici, in condizione di eterozigosi. Esistono tuttavia rari pazienti in cui entrambe le copie (alleli) di un gene MMR presentano mutazioni, uno ereditato dal padre e uno dalla madre. In queste condizioni, definite Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome (CMMR-D), si osservano già in età pediatrica polipi e cancro intestinali, ma spesso anche neoplasie cerebrali, sarcomi, leucemie e linfomi.

Diagnosi

La diagnosi clinica si basa sui criteri di Amsterdam e viene integrata dalla verifica di altri criteri (Bethesda) che oltre alla storia familiare considerano anche l'età alla diagnosi, la presenza di tumori multipli e la loro istologia. Tuttavia, la diagnosi di sindrome di Lynch vera e propria richiede la conferma molecolare, ossia lo screening molecolare per l'identificazione di mutazione in uno dei 4 geni del MMR o EPCAM. L'instabilità micro satellitare (MSI) caratteristica dei tumori della sindrome di Lynch è alla base di un test sul DNA tumorale che viene eseguito per indirizzare la diagnosi

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA
Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

PRINCIPALI PATOLOGIE DEL COLON-RETTO

genetica. La verifica di MSI viene affiancata generalmente anche da un test immunoistochimico sul tessuto tumorale con anticorpi diretti contro le diverse proteine del MMR, in modo da identificare quali proteine non sono espresse normalmente. La rispondenza ai criteri di Bethesda, la presenza di MSI e l'assenza di reattività per una proteina MMR confermano infatti la possibile esistenza di un difetto MMR e forniscono l'indicazione a procedere con il test genetico.

Dal punto di vista clinico la sindrome è definita dai cosiddetti criteri di Amsterdam: un criterio di numero (almeno 3 soggetti della stessa famiglia affetti da CCR); un criterio di familiarità (pazienti uniti da un legame di parentela di primo grado, su due generazioni successive); un criterio d'età (almeno un tumore diagnosticato prima dei 50 anni). Mentre i criteri originali del 1990 (Amsterdam-I) consideravano esclusivamente il CCR, quelli modificati nel 1999 (Amsterdam-II) includono nella definizione anche altri importanti tumori dello spettro, precisamente endometrio, intestino tenue e urotelio.

Almeno 3 familiari con CRC o cancro nello spettro della LS (endometrio, piccolo intestino, uretere, pelvi renale)
Ciascun familiare deve essere di I grado rispetto agli altri due
Almeno due generazioni successive devono essere affette
Almeno un tumore deve essere diagnosticato prima dei 50 anni
Se presenti CRC la FAP deve essere esclusa

I Criteri di Amsterdam

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA
Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

PRINCIPALI PATOLOGIE DEL COLON-RETTO

1. Soggetto affetto da CRC di età < 50 anni
2. Presenza di CRC o altri tumori associati alla LS (endometrio, stomaco, ovaio, pancreas, uretere, pelvi renale, vie biliari, cervello, piccolo intestino, adenomi ghiandole sebacee, cheratoacantomi), sincroni e/o metacroni, indipendentemente dall'età
3. CRC con fenotipo MSI-H diagnosticato in soggetto di età < 60 anni
4. Paziente con CRC ed un parente di I grado con tumori associati alla LS, con uno dei cancri diagnosticati in età < 50 anni
5. Paziente con CRC con due o più parenti di I grado con tumori associati alla LS, indipendentemente dall'età

I Criteri di Bethesda

Terapia

I trattamenti dei CCR della HNPCC non differiscono solitamente da quelli standard per il CCR sporadico nella popolazione generale. Tuttavia, al momento della diagnosi di cancro, nei pazienti più giovani è bene considerare a scopo preventivo anche l'opzione di resezioni più estese o colectomia (sub)totale. Inoltre, sebbene esistano evidenze sperimentali e cliniche di una possibile resistenza a chemioterapie basate sul Fluoro-Uracile, non sono attualmente consigliate variazioni nei trattamenti farmacologici standard.

Una gestione clinica più efficace dei pazienti e dei familiari sani portatori della mutazione MMR mira principalmente alla prevenzione, la quale deve tenere conto del fatto che il rischio di sviluppare un CCR varia tra il 40 e 85% (più alto nei maschi rispetto alle donne), quello per endometrio è del 40-60%, mentre il rischio per ciascuno degli altri tumori è inferiore al 10%, ma il rischio cumulativo di cancro nel corso della vita si avvicina al 100%.

Il programma di prevenzione consigliato dalle linee guida del gruppo di studio internazionale sulla HNPCC (InSIGHT) si basa su esami per la sorveglianza delle neoplasie del colon-retto e degli altri organi. In particolare, l'obiettivo della prevenzione colica è di individuare ed asportare precocemente i polipi adenomatosi. Essa viene quindi effettuata mediante colonscopia che, in assenza di sintomi, va eseguita ogni 1-2 anni a partite dai 20-25 anni. Esame ginecologico, ecografia e

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA
Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

PRINCIPALI PATOLOGIE DEL COLON-RETTO

biopsia transvaginale, a partire dai 30-35 anni, ed isterectomia profilattica sono invece consigliati per la prevenzione del tumore uterino.

www.espositoassociati.it