

# REGISTRO ANDALUZ DE LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR. RESULTADOS DE LOS PRIMEROS AÑOS DE FUNCIONAMIENTO.

M. Garzón-Benavides<sup>1</sup>, C. Cordero-Fernandez<sup>1</sup>, A. Pizarro-Moreno<sup>1</sup>, R. García-Lozano<sup>2</sup>, A.J. Hervás-Molina<sup>3</sup>, M.I. Herrero-Garrido<sup>4</sup>, J.L. Márquez-Galán<sup>1</sup>

Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.<sup>1</sup>

Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.<sup>2</sup>

Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.<sup>3</sup>

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Jerez de la Frontera. Cádiz.<sup>4</sup>

## Resumen

**Introducción:** La creación de registros de familias con Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) ha permitido asegurar el estudio de todos los familiares a riesgo. La puesta en marcha del Registro Andaluz de PAF (RAPAF) iguala, en la comunidad autónoma, las prestaciones sanitarias para todos los miembros de las familias afectadas, independientemente de la provincia de procedencia. Con ello se pretende conseguir una disminución de la incidencia de CCR y una mejora en la supervivencia de las familias afectas por PAF en Andalucía.

**Objetivos:** El objetivo del presente trabajo es mostrar los resultados obtenidos en los tres primeros años de funcionamiento del Registro Andaluz de la PAF y, las dificultades encontradas para su implantación en toda la comunidad autónoma.

**Material y métodos:** En 2003 se creó el Registro Andaluz de la PAF (RAPAF) ubicado en una página Web que incluye la base de datos centralizada. En ella se recogen los datos personales de los pacientes afectos y familiares en riesgo que han heredado la mutación, los datos de la afectación del colon, con especial atención a la existencia de CCR y su estadiaje, la afectación extracolónica, los tratamientos realizados y características de la mutación. El acceso se realiza a través de claves de acceso obtenidas previa firma de cartas de confidencialidad. Todos los estudios genéticos se realizan en el Servicio de Inmunología de nuestro Hospital.

**Resultados:** Se han registrado 27 familias y un total de 71 individuos afectos. En las 27 familias se realizaron estudios genéticos encontrándose en 21 familias la mutación responsable de la enfermedad. En 3 no se ha encontrado la mutación. Otras 3 están pendientes de resultado. Se han descrito 11 nuevas mutaciones. De los 71 pacientes, 27 eran

probandos (media de edad 33 años), y 7 de ellos presentaban CCR. De los 44 familiares a riesgo afectos (media de edad 21 años), sólo 1 tenía CCR al diagnóstico. De los 27 probandos, 5 fallecieron por causas relacionadas con la PAF. Dos familiares a riesgo han fallecido y ninguno por causas relacionadas con la enfermedad. Sólo han participado 4 de los 14 Hospitales pertenecientes a las 8 provincias de la comunidad, inicialmente invitados (participación del 28,5%).

**Conclusiones:** El RAPAF ofrece el estudio y seguimiento a todos los familiares a riesgo de la comunidad autonómica andaluza, facilitando la realización del estudio genético independientemente de su lugar de residencia. El seguimiento y tratamiento precoz de los familiares a riesgo ha permitido disminuir la incidencia de CCR en estos individuos. La participación global de los hospitales andaluces invitados al RAPAF ha sido ligeramente superior al 25%.

## Introducción

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es una enfermedad hereditaria con carácter autosómico dominante que se produce por una mutación en la línea germinal del gen APC (gen de la poliposis coli)<sup>1</sup>. Representa el 1-2% del total del cáncer colorrectal (CCR) hereditario<sup>2</sup> y se caracteriza por la aparición de múltiples pólipos en el colon y recto (generalmente más de 100). El único tratamiento eficaz es la colectomía profiláctica, y sin ésta, los pacientes desarrollarán un CCR generalmente entre los 35-40 años<sup>1</sup>.

Esta enfermedad condiciona por tanto, una disminución de la calidad de vida y de la supervivencia en los

enfermos<sup>2</sup>. Su penetrancia cercana al 100%, determina que cada descendiente del familiar afecto tenga el 50% de probabilidades de desarrollarla<sup>3</sup>. Este carácter familiar amplía exponencialmente el número de individuos susceptibles de estudio, desde el enfermo probando, diagnosticado de forma incidental, a la familia, con la identificación de los posibles miembros portadores del gen. Esta nueva dimensión de la enfermedad, entendiendo la familia como unidad de estudio, supera la forma de actuación médica incidental, por la fácil pérdida del seguimiento de los familiares afectados, incrementándose, como consecuencia de ello, la morbi-mortalidad de la enfermedad.

Para disminuir esta morbi-mortalidad, a partir del año 1923 se han ido creando registros de la enfermedad, que permiten de una forma regulada, detectar los familiares del probando portadores del gen. Se han establecido como objetivos de los registros de PAF: 1) favorecer el registro de todos los pacientes probando con PAF y sus familiares, 2) coordinar la indicación y los métodos de screening de los familiares a riesgo, 3) evitar la diseminación de la información recogida por los diversos centros participantes, 4) disminuir la incidencia de CCR en todos los familiares a riesgo y 5) potenciar la investigación de la enfermedad<sup>1, 3, 4, 5</sup>.

Con estos principios en el año 2003 en el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla el Servicio de Aparato Digestivo, inició la creación del Registro Andaluz de PAF (RAPAF), contando para ello con la colaboración del Servicio de Inmunología, y el apoyo técnico y económico del Servicio de Documentación Clínica, ambos de dicho hospital. El objetivo era tratar de disminuir la morbi-mortalidad de la PAF en nuestra comunidad procurando para ello una herramienta útil donde recoger la incidencia de la PAF, coordinar el screening y seguimiento de las familias afectas, y poner a disposición de todos ellos toda la información contenida en el RAPAF, igualando así la prestación sanitaria a todas las familias afectas independientemente de su procedencia.

En el presente trabajo describimos y revisamos la marcha del RAPAF desde su creación hasta comienzos del presente año.

## Pacientes y métodos

Desde 1987 se estudian de forma protocolizada, en una consulta de prevención del cáncer colorrectal del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, las familias con PAF. Desde el año 2001 estas familias son estudiadas genéticamente, estudio que se realiza en el Servicio de Inmunología del hospital.

Se observó la dificultad de contactar con todos los familiares a riesgo, sobretudo aquellos residentes en otras provincias, así como la desigualdad en el estudio de estos familiares al no disponerse de estudio genético en todos los hospitales.

Por todo ello, en el 2003 se planteó, de acuerdo con el Servicio de Inmunología, la creación del Registro Andaluz de la PAF, cuyo objetivo era localizar a todos los pacientes afectados y familiares a riesgo y facilitar el acceso a las herramientas diagnósticas (endoscópicas y estudio genético), independientemente de su lugar de residencia, así como favorecer un mejor conocimiento de esta enfermedad y de su manejo en todas las provincias andaluzas, unificando los criterios de seguimiento y tratamiento.

Se contactó telefónicamente con los Servicios de Ap. Digestivo de 14 Hospitales de las 8 provincias andaluzas para informarles del proyecto. El Registro fue publicitado en sucesivas reuniones de la Sociedad Andaluza del Patología Digestiva (SAPD) y finalmente en la Reunión de la SAPD de 2005 se nombraron los responsables del registro en los distintos Hospitales.

Con el apoyo logístico y económico del Servicio de Documentación Clínica de nuestro Hospital se creó la página Web que contiene la base de datos centralizada. En ella se recogen los datos personales de los pacientes afectados y familiares a riesgo que han heredado la mutación y determinadas características de su enfermedad: tipo de afectación colónica, CCR y estadiaje del mismo; afectación extracolónica, tratamientos realizados y características del estudio genético. El estudio genético de todos los familiares está centralizado en el Servicio de Inmunología de nuestro Hospital.

El acceso a la base de datos se realiza a través de una clave de acceso única para cada médico responsable, adquirida previa firma de una carta de confidencialidad, cuyo objetivo es proteger la naturaleza confidencial de los datos médicos y la privacidad de las personas, según la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD).

En enero de 2006 comenzaron a incluirse los primeros pacientes. Para asegurar el buen funcionamiento del Registro y el buen uso de sus datos se creó el Comité Científico, constituido por los médicos responsables de los Hospitales con más participación (Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, Hospital Reina Sofía de Córdoba y Hospital de Jerez de la Frontera de Cádiz), y el Servicio de Inmunología del Hospital Virgen del Rocío.

## Resultados

Desde Enero de 2006 hasta Octubre de 2008 han participado en el Registro 4 de los 14 hospitales inicialmente invitados (Hospital Reina Sofía de Córdoba, Hospital de Jerez de la Frontera de Cádiz, Hospital de Torrecárdenas de Almería y Hospital Virgen del Rocío de Sevilla), lo que supone un nivel de participación del 28,5% (4/14 Hospitales).

En este período se han incluido, 71 pacientes pertenecientes a 27 familias. La edad media es de 25 años con un rango de 6-55 años.

En todas las familias se ha realizado estudio genético. En 21 (78%), se ha encontrado la mutación, en 3 (11%) la mutación no ha sido hallada y otras 3 están pendientes de resultado. Se han encontrado 11 mutaciones previamente no descritas.

De los 71 pacientes, 27 eran probandos con una edad media de 33 años (rango: 13-51) (Tabla 1). De ellos, se han intervenido 23, 12 (52%) mediante colectomía subtotal con anastomosis ileorectal (IRA), 5 (18,5%) mediante proctocolectomía con reservorio ileal y anastomosis ileoanal (IPAA) y 6 (26%) con proctocolectomía e ileostomía definitiva. 4 están pendientes de intervención.

Del total de probandos, 7 (26%) presentaron poliposis degenerada al momento de diagnóstico, en 5 (18,5%) el cáncer estaba en estadio T3. Han fallecido 5 pacientes (18,5%): 3 de ellos (60%) por CCR. Los otros 2 pacientes fallecieron, uno por cáncer de muñón rectal y otro por carcinoma de duodeno a los 13 años de abandono del seguimiento. La edad media al fallecimiento fue de 44 años (rango: 33-56 años).

De los 71 pacientes, 44 eran familiares a riesgo diag-

nosticados de forma preventiva mediante cribado familiar. El 45,5% eran varones. La edad media era de 21 años (rango: 6-55 años) (Tabla 1). De estos, 16 están pendientes de intervención quirúrgica por no haber desarrollado completamente la poliposis y ser muy jóvenes. De los 28 restantes, 18 (64%) fueron sometidos a IRA, 8 (28,5%) a IPAA y 2 (7%) a ileostomía definitiva. De los familiares a riesgo, sólo 1 tenía CCR al momento de diagnóstico. Este paciente inició el screening a los 38 años, tras diagnosticar al primer miembro afecto de su familia.

De los familiares a riesgo en seguimiento sólo han fallecido 2, ninguno de los cuales por causa relacionada con la PAF.

### Discusión

En 1925, el Hospital de San Marcos de Londres crea el primer registro de la PAF<sup>2,3</sup>. Los objetivos de este registro era realizar el seguimiento a todos los familiares a riesgo, asegurando que todos fueran examinados en el momento adecuado y aumentar el conocimiento de esta enfermedad<sup>3</sup>.

**Tabla 1. Resumen de los resultados.**

	PROBANDO (n=27)	FAMILIARES A RIESGO (n=44)
EDAD MEDIA	33 a (13-51)	21 a (6-55)
SEXO	55,6% (15/27) Hombres	45,5% (20/44) Hombres
POLIPOSIS DEGENERADA	7/27 (26%)	1/44 (2,3%)
T3	5/7	1/44
T2	1/7	0
T1	1/7	0
TIPO INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA (*)		
IRA	12/23(52%)	18/28(64%)
IPAA	5/23(22%)	8/28(28,5%)
ILEOSTOMÍA DEFINITIVA	6/23 (26%)	2/28(7%)
PENDIENTE IQ	4/27	16/44(2/28 (7%)
EXITUS	5/27 (18,5%)	2/44 (4,5%)
CAUSA DEL EXITUS		
CCR	3/5 (60%)	0
CA. MUÑÓN RECTAL	1/5 (20%)	0
CA . DUODENO	1/5 (20%)	0
OTROS	0	2/44 (4,5%)

(\*): IRA: Colectomía subtotal con anastomosis ileorectal. IPAA: Proctocolectomía con reservorio ileal y anastomosis ileoanal.

Lockhart-Mummery fue el primero en indicar que el registro y seguimiento de las familias con poliposis tenía efecto beneficioso en la reducción del número de pacientes con CCR<sup>6</sup>.

Han sido mucho los registros que han aparecido posteriormente y todos demuestran que la creación de los mismos ha permitido identificar a muchos familiares a riesgo que no realizaban seguimiento<sup>7</sup>, e incluirlos en la sistemática de estudio y prevención independientemente de su situación social, económica y lugar de residencia<sup>5</sup>. Con ello se ha conseguido disminuir la incidencia de CCR y mejorar la supervivencia entre los familiares a riesgo gracias al mayor conocimiento de la enfermedad, las medidas preventivas (colectomía profiláctica) y al diagnóstico en fase precoz<sup>1,4,6</sup>. Así Reyes Moreno, muestra los resultados conseguidos con el Registro de Mallorca y Menorca, y observa una disminución estadísticamente significativa de la incidencia de CCR antes y después de la creación del registro (72% vs 21%,  $p < 0,005$ ) así como una mejoría de la supervivencia a los 5 y 15 años (50% vs 91%,  $p < 0,005$ ) y (33 vs 87%,  $p < 0,001$ ) respectivamente<sup>3</sup>.

En nuestro registro se ha conseguido extender el estudio a todos los familiares a riesgo, iniciando las medidas de estudio, seguimiento y tratamiento precoz a edades más tempranas (21 años de los familiares a riesgo vs 33 años de los probandos). Creemos que esto ha podido disminuir la incidencia de CCR en los familiares a riesgo, teniendo sólo un caso, que se diagnosticó de forma tardía, al ser invitado a estudio familiar por tener un familiar con PAF.

Consideramos que el mejor seguimiento y tratamiento precoz preventivo mejoran la supervivencia al disminuir el índice de muertes relacionadas con la enfermedad. Así en nuestro registro sólo 7 pacientes fallecieron por causas relacionadas con la enfermedad entre los probandos, uno de ellos por abandono del seguimiento; 3 por CCR previo a la intervención quirúrgica y sólo uno de los 23 probandos intervenidos, por cáncer de muñón rectal (4,3%). Entre los familiares a riesgo no hubo ningún paciente que falleciera por causas relacionadas con la enfermedad.

Una ventaja importante del registro es haber permitido extender el estudio genético a todos los familiares, incluidas las familias residentes en provincias cuyos hospitales de referencia carecen de esta técnica.

A pesar de haber presentado el Registro en las distintas reuniones de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva, contactar telefónicamente con 14 hospitales de las 8 provincias y haber mantenido contacto activo y reiterado con los distintos Hospitales a través de correos electrónicos, sólo se ha conseguido la participación de 4 Hospitales.

Dada la complejidad y bajo porcentaje de incidencia de la PAF, creemos que para que exista una mayor participación es imprescindible la creación de consultas de alto riesgo, donde haya gastroenterólogos con conocimiento en cáncer familiar hereditario, unificando los conocimientos y medidas de actuación de las distintas consultas a través del Registro.

En Andalucía sólo existen consultas de alto riesgo de CCR en algunas provincias. En otras, aún no está centralizada y recogida de forma protocolizada este tipo de patología.

Nuestro objetivo en el futuro es aumentar la participación al 100% de las provincias andaluzas, permitiendo con ello estudiar a toda la población afecta de PAF. Conocer la incidencia y características fenotípicas y genotípicas de la enfermedad en la comunidad andaluza. Favorecer la comunicación entre los distintos Hospitales, unificando criterios de seguimiento y tratamiento, que permita que todos los pacientes se beneficien de las mismas actuaciones. Finalmente conocer la relación genotipo-fenotipo e intentar individualizar las pautas de tratamiento según la mutación genética y el fenotipo familiar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Morton DG, Macdonald F, Haydon J, Cullen R, Barker G, Hulten M et al. Screening practice for familial adenomatous polyposis: the potential for regional registers. *Br.J Surg*, 1993; 80:255-8.
2. Church J, Kiringoda R, LaGuardia L. Inherited colorectal cancer registries in the United States: The state of the union. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:674-78.
3. Obrador A, Thompson JPS. El registro de poliposis del Hospital de San Marcos de Londres. *Gastroenterol y Hepatol* 2002;25(4):267-71.
4. Reyes Moreno J, Ginard Vicens D, Vanrell M, Mariñoó Z, Garau I, Llompert A, Obrador Adrover A. Mejoría de la supervivencia de la poliposis adenomatosa familiar después del establecimiento de un registro. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129(2):51-2.
5. Bulow S. Result of nacional registration of familial adenomatous polyposis. *Gut* 2003;52:742-46.
6. Bulow S, Bulow C, Nielsen F, Karlsten L, Moesgaard F. Centralized registration, prophylactic examination and treatment results in improved prognosis in familial adenomatous polyposis. Result from the Danish Polyposis Register. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:989-93.
7. Vasen HFA, Grffioen G, Offerhaus GJA, Den Hartog Payer FGA, Van Leeuwen-Cornelisse ISJ, Meerea Khan Pet al. The value of screening and central registration of families with Familial adenomatous Polyposis. A study of 82 families in The Netherlands. *Dis Colon Rectum* 1990;33:227-30.