

U.PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Polipose Adenomatosa Familiar

A propósito de um Caso Clínico

Vanessa Sofia Guimarães Teófilo

Dissertação – Artigo tipo Case Report

Mestrado Integrado em Medicina

2013/2014

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Polipose Adenomatosa Familiar

A propósito de um Caso Clínico

Vanessa Sofia Guimarães Teófilo

Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto

Orientadora: Dr.^a Anabela Maria Sousa da Rocha

Assistente Graduada de Cirurgia

Serviço de Cirurgia Geral – Unidade Digestiva

Centro Hospitalar do Porto

Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto

Agradecimentos

À minha orientadora, Dr.^a Anabela Rocha, pela paciência e disponibilidade até ao último dia, pelas sugestões, pelas críticas e pelo conhecimento transmitido ao longo de todo este processo,

Ao meu irmão e ao Pedro por abdicaram de horas de sono para me ajudar na formatação deste trabalho e pelo apoio incondicional e paciência,

Aos meus pais, pela compreensão, pelo incentivo e amor,

Aos meus amigos, pelo companheirismo e amizade,

Muito obrigada!

Resumo

Introdução: A polipose adenomatosa familiar é uma doença rara, de transmissão autossômica dominante, que resulta da mutação germinativa do gene APC. Caracteriza-se pela presença de centenas a milhares de pólipos adenomatosos colo-retais que, se não tratados apropriadamente, progridem para cancro colo-retal em aproximadamente 100% dos doentes. A colectomia profilática precoce constituiu atualmente o método mais eficaz na prevenção do carcinoma colo-retal. Diversas manifestações extra-cólicas podem também ser observadas, nomeadamente pólipos do tubo digestivo superior, hipertrofia congénita do epitélio pigmentar da retina, tumores desmóides e carcinomas extra-cólicos. Com a diminuição da incidência do cancro colo-retal resultante do rastreio e colectomia precoce, estas manifestações têm assumido uma preocupação crescente na atualidade e a sua abordagem mais adequada constitui um desafio atual.

Caso clínico: Doente do sexo masculino, de 50 anos, com história familiar de cancro colo-retal, foi diagnosticado com polipose adenomatosa familiar em 1994 no contexto de dejeções sanguinolentas e presença de milhares de pólipos colo-retais, sendo submetido a coloproctomia total com bolsa íleo-anal. Abandonou as consultas de seguimento entre 1999 e 2008, altura em que recorreu ao hospital por dor abdominal e lhe foram detetados pólipos do duodeno e da vesícula biliar, pelo que foi sujeito a duodeno-pancreatectomia cefálica e colecistectomia. Em Fevereiro de 2013 foram observados múltiplos pólipos na bolsa íleo-anal, o maior dos quais não ressecável endoscopicamente. Em Abril, foi efetuada exérese cirúrgica fragmentada incompleta deste último, o qual apresentava displasia de alto grau. Em Agosto, o doente foi admitido para ressecção da bolsa íleo-anal com ileostomia definitiva.

Conclusão: O caso clínico descrito constitui uma apresentação da polipose adenomatosa familiar com fenótipo excecionalmente exuberante, tendo sido enfatizada a importância de uma avaliação clínica e imagiológica continuada, assim como a necessidade de aprimoramento na abordagem das manifestações extra-cólicas nestes doentes.

Palavras-chave: Polipose adenomatosa familiar, Carcinoma colo-retal, Colectomia total, Bolsa íleo-anal, Anastomose íleo-retal, Pólipos duodenais, Carcinoma da vesícula biliar, Pólipos da bolsa íleo-anal

Abstract

Introduction: Familial adenomatous polyposis is a rare disease of autosomal dominant transmission, which results from the germline mutation of the APC gene. It is characterised by the presence of hundreds to thousands of colorectal adenomatous polyps that, if not appropriately treated, progress towards colorectal cancer in approximately 100% of patients. Early prophylactic colectomy is currently the most effective method in the prevention of colorectal cancer. Several extra-colic manifestations are also observed, namely as upper gastrointestinal polyps, congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium, desmoid tumors and extra-colic carcinomas. With the incidence decrease of colorectal cancer resulting from screening and early colectomy, the aforementioned manifestations have come forward as growing concerns to which a more adequate approach remains as an open challenge.

Case report: A fifty-year-old male patient with family history of colorectal cancer was diagnosed with familial adenomatous polyposis in 1994 after exhibiting bloody stool samples and thousands of colorectal polyps. Following the diagnosis, the patient underwent a total proctocolectomy with ileal-anal pouch. In between 1999 and 2008, he abandoned his regular surveillance, subsequently returning to the hospital with abdominal pain. This led to the detection of duodenal and gallbladder polyps, followed by a cephalic duodenopancreatectomy and a cholecystectomy. In February of 2013 multiple polyps were observed in the ileal-anal pouch, the largest of which was endoscopically unresectable. In April, an incomplete fragmented surgical excision was performed on the aforementioned polyp that, by the time, displayed a high degree dysplasia. In August, the patient was admitted for an ileoanal pouch resection with definitive ileostomy.

Conclusion: The reported clinical case constitutes an appearance of familial adenomatous polyposis with an exceptionally exuberant phenotype. Throughout this thesis, the importance of a sustained clinical and imaging evaluation has been emphasized, as well as the need to improve current approaches to extra-colic manifestations on similar patients.

Keywords: Familial adenomatous polyposis, Colorectal carcinoma, Total colectomy, Ileoanal pouch, Ileorectal anastomosis, Duodenal polyps, Gallbladder carcinoma, Ileal pouch polyps

Conteúdos

Lista de abreviaturas	11
Introdução	13
Relato de caso clínico	15
Discussão	21
Conclusão	29
Referências Bibliográficas.....	31

Lista de abreviaturas

APC - Adenomatous polyposis coli

CA 19.9 - Carbohydrate antigen 19.9

CA 125 - Carcinoma antigen 125

CEA - Carcinoembryonic antigen

CCR – Carcinoma colo-retal

DPC – Duodeno-pancreatectomia cefálica

EDA – Endoscopia digestiva alta

FAP – Familiar adenomatous polyposis

FGP – Fundic gland polyps

IPAA - Ileal pouch-anal anastomosis

IRA - Ileorectal anastomosis

RMN – Ressonância magnética nuclear

TAC – Tomografia axial computadorizada

TAG – Timina-adenina-guanina

TNM – Tumor, Lymph nodes, Metastasis

VBP – Via biliar principal

Introdução

A polipose adenomatosa familiar (FAP) é uma doença hereditária bem definida que se caracteriza pelo desenvolvimento de centenas a milhares de pólipos adenomatosos no colon e reto, assim como diversas manifestações extra-cólicas ^{1,2}, sendo responsável por menos de 1% dos carcinomas colo-retais (CCR) ^{3,4}. A sua incidência varia entre 1:7000 e 1:30000 nados-vivos por ano ⁴, com uma penetrância de aproximadamente 100% aos 35-40 anos ².

A FAP é uma doença de transmissão autossômica dominante, causada por uma mutação germinativa do gene supressor tumoral APC, localizado no cromossoma 5q21 ^{2,5,6}. Esta mutação pode ser identificada em mais de 70% dos doentes ^{1,7}. Em 11-25% dos casos de FAP ocorre mutação espontânea, não havendo evidência clínica ou genética de doença na família ⁸.

Na sua forma clássica, a FAP caracteriza-se pela presença de mais de 100 pólipos adenomatosos na mucosa colo-retal ^{1,9}. Estes são, em média, detetados endoscopicamente a partir dos 15 anos ^{4,6}, cada um dos quais apresentando uma probabilidade de malignização de até 1% ¹⁰. Mais frequentemente, os pólipos constituem adenomas tubulares, que podem atingir até alguns centímetros de diâmetro, distribuindo-se preferencialmente no sigmoide e reto ^{4,9}. O tempo médio decorrido entre o aparecimento dos adenomas e o desenvolvimento de malignidade é de 15-20 anos ⁹. Na ausência de tratamento, há um risco próximo de 100% de progressão para CCR, entre os 35-40 anos ². Aproximadamente 8% dos doentes com FAP manifesta uma variante fenotípica da doença, a FAP atenuada, que se caracteriza pela presença de menos de 100 pólipos adenomatosos e por um início mais tardio da adenomatose e do CCR ^{7,11}.

Nas fases mais precoces da evolução da FAP, a maioria dos doentes encontra-se assintomática até que os pólipos se tornem suficientemente grandes e numerosos ⁵. As manifestações clínicas iniciam-se geralmente na segunda década de vida, contudo, casos de sintomatologia expressa durante a infância foram já relatados ⁹. O sintoma mais comum é a presença de sangue nas fezes. No entanto, queixas mais inespecíficas como diarreia, obstipação, muco nas fezes, dor abdominal, tenesmo, obstrução intestinal e perda de peso podem também ocorrer ^{4,5,9}.

Algumas das manifestações extra-cólicas que podem ser observadas na FAP incluem pólipos no tubo digestivo superior (gástricos e duodenais), hipertrofia congénita do epitélio pigmentar da retina, tumores desmóides e carcinomas extra-cólicos ^{2,5}. Manifestações extra-intestinais podem surgir ainda no contexto das síndromes associadas à FAP. A síndrome de *Gardner* caracteriza-se pela presença de osteomas, anomalias dentárias, quistos epidérmicos e tumores dos tecidos moles. A Síndrome de *Turcot* distingue-se pela presença de tumores primários do sistema nervoso central associados à polipose intestinal ².

Apesar da prevalência de CCR ter decrescido nos últimos anos, este constitui ainda a principal causa de morte nos pacientes com FAP ¹². Assim, a *American Gastroenterological Association* recomenda a realização de sigmoidoscopia anual, a partir dos 10-12 anos, a doentes com diagnóstico genético de FAP assim como familiares de risco que não foram testados geneticamente ¹³.

A colectomia profilática constitui o tratamento recomendado, permanecendo alguma controvérsia relativamente à escolha do procedimento cirúrgico – colectomia *versus* coloproctectomia ².

O rastreio e a colectomia precoces permitiram uma redução substancial na incidência de CCR, resultando na melhoria da sobrevida e prognóstico destes doentes ^{3,14}. Deste modo, tem-se observado um aumento da proporção de mortes atribuíveis às manifestações extra-cólicas da FAP, pelo que a determinação de métodos de rastreio e tratamento adequados constitui um desafio atual ².

Relato do caso clínico

Doente do sexo masculino, caucasiano, atualmente com 50 anos, com antecedentes familiares de carcinoma colo-retal, iniciou em 1992 alterações do trânsito intestinal caracterizadas por episódios de 7/8 dejeções líquidas diárias, por vezes sanguinolentas.

Em Março de 1994 foi convocado para seguimento hospitalar em gastroenterologia por antecedentes familiares sugestivos de FAP (**Figura 1**). Foi realizada colonoscopia que evidenciou mucosa colo-retal atapetada por miríades de pólipos com dimensões entre 2-15mm. A endoscopia digestiva alta (EDA) revelou pólipos séssil na 2ª porção do duodeno, com múltiplas lesões, a maior das quais com 3 mm.

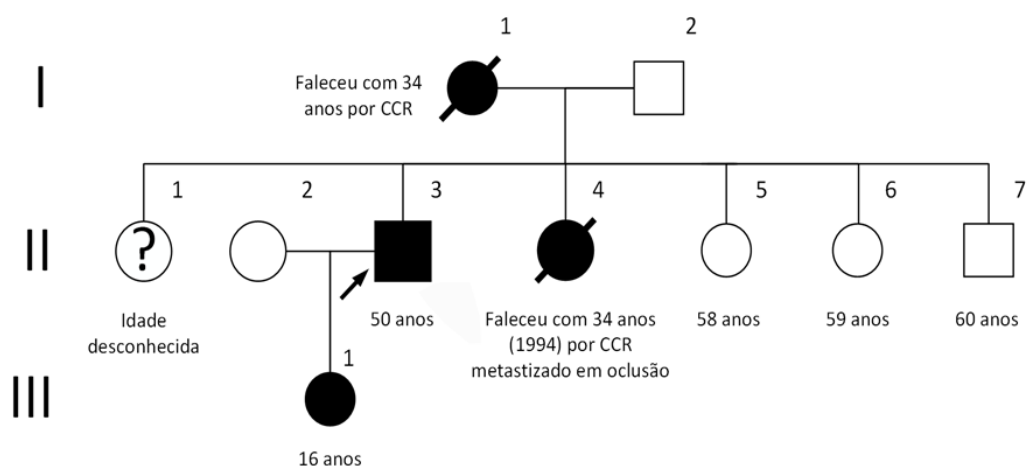


Figura 1 - Árvore genealógica atual com representação da transmissão da FAP na família do doente.

Em Julho de 1994, foi submetido a coloproctomia total profilática com bolsa íleo-anal em J, sendo a anastomose manual, com ileostomia de proteção que foi encerrada 3 meses depois. A peça operatória apresentava o aspeto observado na **Figura 2**. Ao exame histológico da mesma, detetaram-se múltiplos adenomas tubulares e tubulo-vilosos com displasia leve e moderada, não existindo evidência de malignidade.

Em estudo genético realizado subsequentemente, foi observada uma mutação *frameshift* nos codões 1309-1311 do exão 15 no gene APC, com formação de codão *stop*, TAG, no codão 1313.

Manteve vigilância clínica entre 1994 e 1999, período durante o qual não se observaram novos pólipos ao toque trans-anal ou em exames de rastreio.



Figura 2 - Peça operatória de coloproctectomia: Aspeto macroscópico da mucosa cólica.

Deixou de frequentar a consulta de seguimento entre 1999 e 2008, altura em que recorreu ao hospital por dor abdominal violenta, de intensidade e frequência progressivamente crescentes. A ecografia abdominal permitiu visualizar múltiplos pólipos vesiculares (**Figura 3**), o maior dos quais com 24 mm, e via biliar principal (VBP) dilatada (11 mm). Foi efetuada TAC que demonstrou dilatação da VBP (14 mm) e do canal de Wirsung (3 mm) assim como vários pólipos vesiculares cujo diâmetro oscilava até aos 13 mm, com realce após administração de produto de contraste.

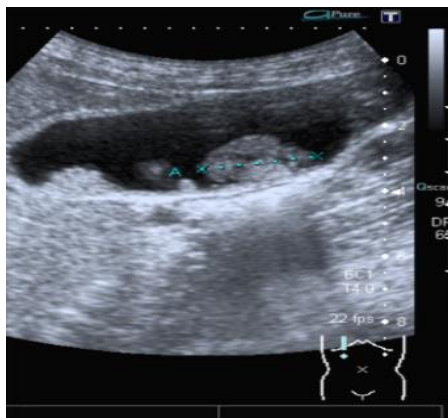


Figura 3 - Ecografia mostra pólipos da vesícula biliar.

A endoscopia digestiva alta revelou uma lesão vegetante no duodeno envolvendo a papila (**Figura 4**), com cerca de 20 mm, e no estômago foi possível observar pápulas antrais, algumas das quais erosionadas. Durante o procedimento, foram obtidas várias biópsias das mesmas lesões. A análise histológica dos fragmentos biopsados evidenciou mucosa do tipo entérico com proliferação glandular adenomatosa de arquitetura tubular e vilosa associada a displasia de baixo grau, compatível com proveniência de adenoma

periampular. Mostrou ainda mucosa de antro gástrico com lesões de gastrite crônica superficial positivas para *Helicobacter pylori*, sem metaplasia ou displasia.

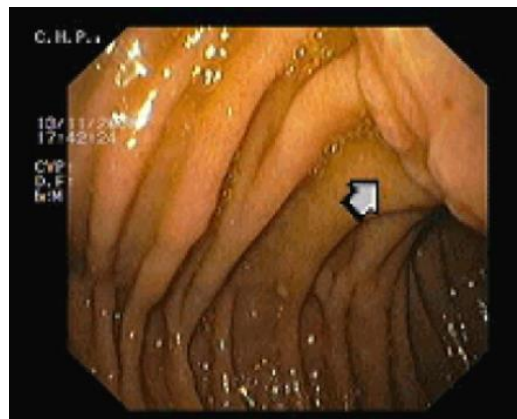


Figura 4 - EDA evidencia lesão vegetante da papila.

Na colangiorrressonância (**Figura 5**) observou-se defeito de repleção na porção terminal da VBP em relação com adenoma periampular já conhecido, VBP dilatada com 14 mm e vários pólipos vesiculares até 12 mm, achados em conformidade com a TAC. Os marcadores tumorais CA 125, CA 19.9 e CEA eram normais, não se verificando alterações analíticas de relevo.

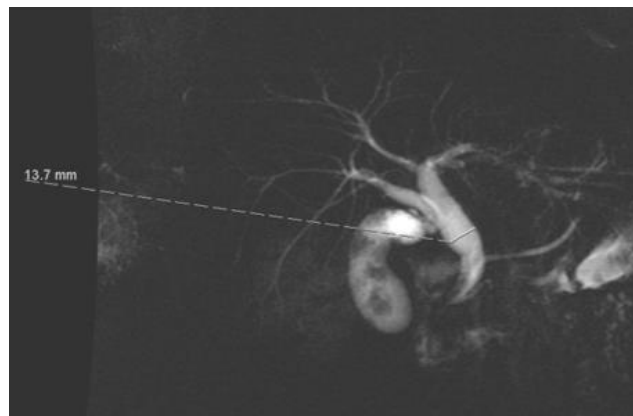


Figura 5 - Colangiorrressonância mostra pólipos da vesícula e dilatação da VBP.

Em Dezembro de 2008, foi submetido a duodeno-pancreatectomia cefálica (DPC) e colecistectomia. A peça cirurgia apresentava a aparência observada na **Figura 6**. A análise da mesma revelou: região ampular com proliferação adenomatosa túbulo-vilosa com displasia de alto grau; canal colédoco com proliferação vilositária/papilomatosa do epitélio com displasia de alto grau; vesícula biliar com áreas de transformação adenomatosa vilosa com displasia de alto grau e áreas de carcinoma *in situ*.

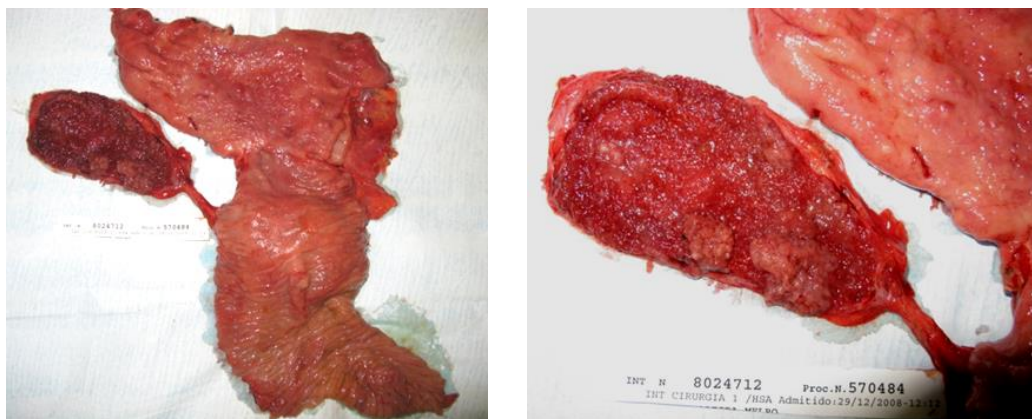


Figura 6 - Peça cirúrgica de DPC e colecistectomia onde é possível visualizar múltiplos pólipos da vesícula biliar.

Entre 2008 e 2013 permaneceu em vigilância não comparecendo, por vezes, às consultas e exames de seguimento programados. Em Fevereiro de 2013 realizou EDA e bursoscopia de rastreio. A EDA (**Figura 7**) demonstrou 5 pólipos sésseis de 2-3 mm no cárdia, não existindo outras alterações significativas na restante mucosa. Os dois pólipos de maiores dimensões (3 mm) foram removidos com pinça. O exame microscópico dos mesmos revelou metaplasia intestinal completa e incompleta, sem displasia.

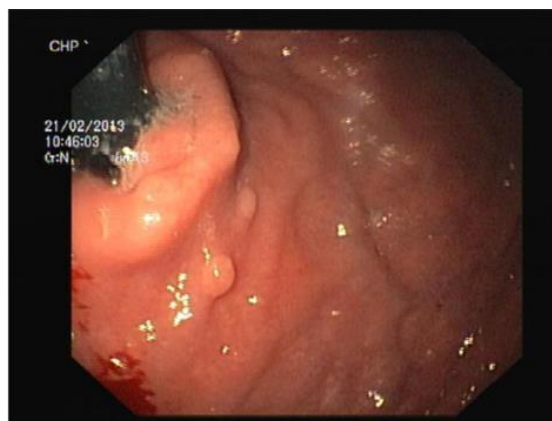


Figura 7 - EDA demonstra pólipos sésseis no cárdia.

A bursoscopia (**Figura 8**) revelou um pólipo sésstil de 15 mm proximal à linha ano-pectínea, não passível de ressecção endoscópica, que foi biopsado. Foram ainda observados 3 pólipos sésseis diminutos adjacentes. A análise histológica da biópsia do pólipo ileal permitiu concluir tratar-se de um adenoma tubular com displasia de baixo grau.

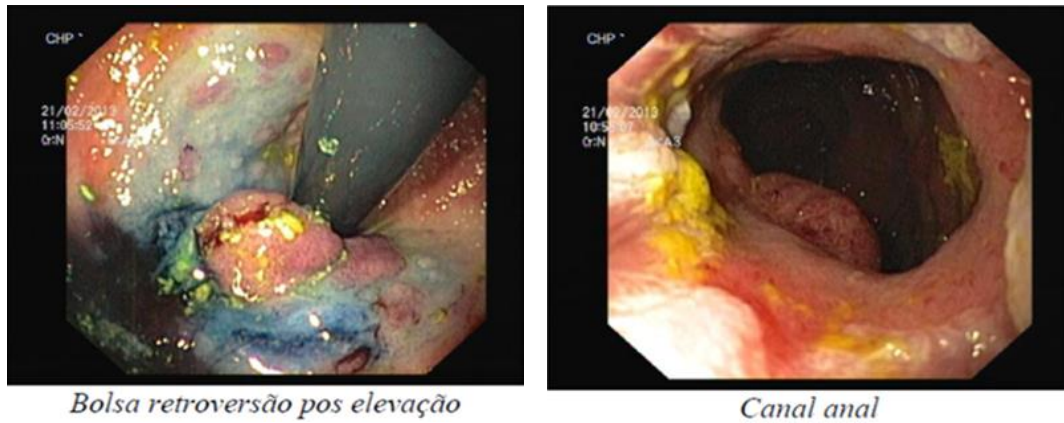


Figura 8 - Bursoscopia evidencia pólipo séssil proximal à linha ano-pectínea.

Em Março de 2013, em consulta de seguimento, apresentou toque trans-anal doloroso sendo possível palpar lesão séssil de localização anterior esquerda, imediatamente acima da anastomose íleo-anal, compatível com lesão observada em bursoscopia anteriormente realizada. Dada a impossibilidade de ressecção da lesão aquando da bursoscopia, foi proposta a sua exérese por via endo-anal.

Em Abril de 2013 foi submetido à ressecção cirúrgica da lesão, só possível de forma fragmentada e que pareceu ser incompleta. Ao exame histológico, os fragmentos eram compatíveis com proliferação glandular adenomatosa de arquitetura vilosa e serrada, com displasia de alto grau, sem evidência de neoplasia invasiva.

Em Junho de 2013 é sujeito a nova bursoscopia (**Figura 9**), para despiste de margens positivas, na qual foi possível observar dezenas de pólipos diminutos na bolsa ileal. A cerca de 3 cm da margem anal encontrava-se área com convergência de pregas, com regiões de aspeto cicatricial e de aspeto adenomatoso. A anastomose apresentava lesão polipoide séssil a envolver 1/4 a 1/3 da circunferência luminal, estendendo-se ao canal anal. Foram efetuadas biópsias do íleo e da anastomose. O exame histológico da cicatriz cirúrgica do íleo demonstrou pólipo adenomatoso tubular com displasia de baixo grau. A biópsia da lesão polipoide da anastomose íleo-anal revelou infiltrado inflamatório polimórfico, por vezes com características de tecido de granulação.

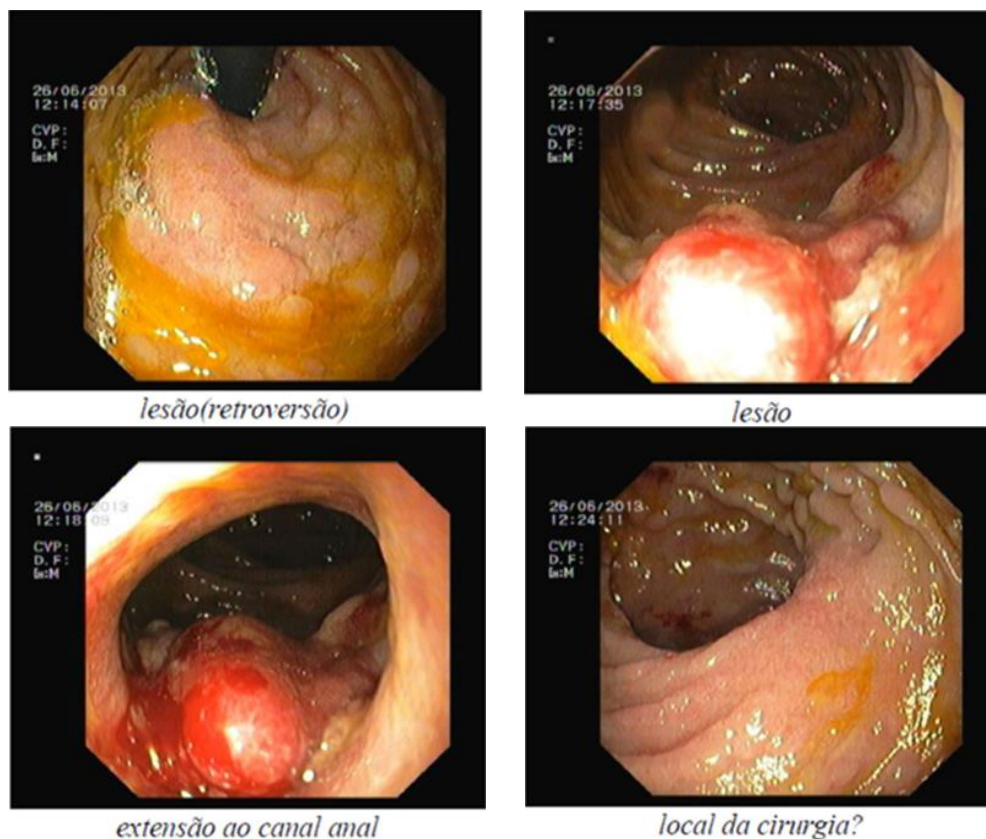


Figura 9 - Bursoscopia onde é possível observar dezenas de pólipos diminutos da bolsa ileal, lesão polipoide que se estende ao canal anal e área de aspeto cicatricial.

Em Agosto de 2013 foi submetido a amputação abdomino-perineal da bolsa íleo-anal com ileostomia definitiva. A peça operatória apresentava o aspeto observado na **Figura 10**. O exame histológico de mesma revelou múltiplos pólipos adenomatosos tubulares com displasia de alto e baixo grau.

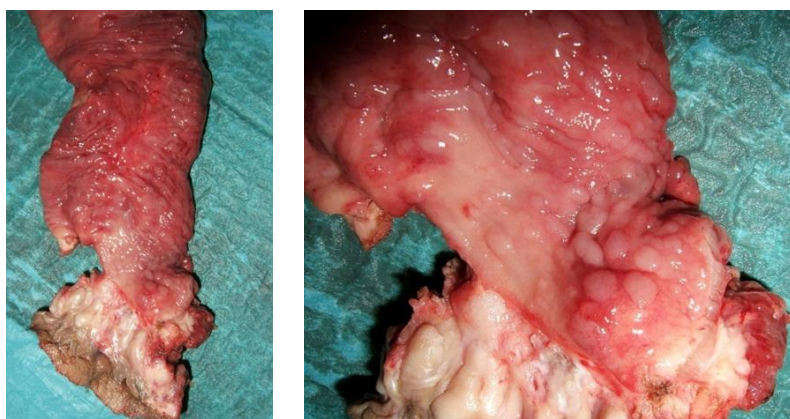


Figura 10 – Peça operatória de amputação abdomino-perineal de bolsa íleo-anal onde se visualizam múltiplos pólipos.

Discussão

Cerca de 80% dos doentes com FAP são detetados inicialmente no contexto de sintomatologia característica de doença colo-retal. Um estudo retrospectivo que incluiu 143 pacientes identificou a hemorragia do cólon (68%) e a diarreia (42%) como os sintomas de apresentação mais frequentes, com 53% dos diagnósticos entre os 20-40 anos¹⁵. No presente caso clínico, o doente apresentava 6-7 dejeções líquidas diárias, por vezes sanguinolentas, com o diagnóstico de FAP realizado aos 30 anos.

Foram estabelecidos 3 critérios para o diagnóstico de FAP. Estes consistem na presença de 100 ou mais pólipos adenomatosos colo-retais, mutação germinativa do gene APC e/ou história familiar de FAP, quistos epidérmicos, osteomas ou de tumores desmóides⁴. O doente apresentava mucosa cólica atapetada por milhares de pólipos adenomatosos, mutação *frameshift* nos codões 1309-1311 do exão 15 no gene APC assim como história familiar de FAP, fatores que permitem confirmar o diagnóstico de FAP clássica.

O CCR constitui a principal causa de mortalidade por FAP, representando entre 59 e 85% de todas mortes pela doença, segundo alguns estudos realizados¹². A colectomia profilática é o único método efetivo para a prevenção do CCR, permitindo reduzir a morbilidade e mortalidade associadas à doença avançada. Esta é geralmente recomendada na presença de múltiplos adenomas com diâmetro superior a 5 mm e/ou displasia de alto grau¹. As opções cirúrgicas incluem a colectomia com anastomose íleo-retal (IRA), a coloproctomia reconstrutiva com bolsa íleo-anal (IPAA), e a coloproctomia com ileostomia permanente¹⁶. A IRA é um procedimento mais simples, associado a resultados funcionais favoráveis e a menor risco de infertilidade feminina e de disfunção vesical e erétil. No entanto, apresenta um risco aumentado de desenvolvimento de carcinoma a partir da mucosa retal^{1,2}. Uma meta-análise envolvendo 12 estudos identificou uma incidência de cancro retal de 5,5% após IRA¹⁷. Contudo, em doentes com número reduzido de adenomas retais, esta opção cirúrgica pode ser considerada^{1,18}. Nestes casos, alguns autores propuseram que um genótipo associado a FAP atenuada ou a menor risco de polipose retal severa favorece a IRA como escolha^{19,20}. Os doentes submetidos a esta técnica devem ser sujeitos a seguimento endoscópico do reto a cada 3-6 meses, dependendo do envolvimento retal. Na presença de adenomas

retais múltiplos, com dimensões superiores a 5 mm que expressam displasia de alto grau, está preconizada a proctectomia ¹. Cerca de 1/3 dos doentes submetidos a colectomia e IRA são sujeitos a uma proctectomia secundária 20 anos após a cirurgia ²¹. A coloproctectomia com IPAA constitui atualmente o tratamento cirúrgico de escolha para a FAP, ao permitir a ressecção da mucosa colo-retal vulnerável ^{2,22}. Existem várias configurações para a formação da bolsa ileal (S, W, J), sendo a J a mais utilizada por requerer uma técnica mais simples e estar associada a melhores resultados clínicos ²³. A IPAA representa o tratamento de escolha em doentes com mais de 15-20 adenomas retais ¹. Apesar de a IPAA reduzir significativamente o risco de adenomas e carcinoma do reto, foram relatados diversos casos de envolvimento da bolsa ileal ^{16,18}. Deste modo, o seguimento endoscópico posterior a este procedimento, em intervalos de 6 a 12 meses, é indicado ¹. A coloproctectomia com ileostomia permanente é geralmente pouco aceite pelos doentes, sendo utilizada nos casos de carcinoma da porção inferior do reto para o qual a excisão do esfíncter anal é inevitável ou quando outros procedimentos cirúrgicos estão contraindicados ^{16,24}. Apesar de raros, casos de carcinoma da mucosa da ileostomia foram já documentados ^{25,26}.

No momento da colonoscopia, o doente em discussão apresentava milhares de pólipos colo-retais com dimensões entre 2-15 mm cumprindo, deste modo, requisitos para a realização de coloproctectomia profilática. Uma vez que os pólipos se distribuíam amplamente na mucosa do reto, o procedimento realizado (IPAA) constituiu a escolha mais acertada, devido ao elevado risco de desenvolvimento de cancro retal neste doente. Tendo ainda em consideração que o mesmo abandonou o seguimento entre 1999 e 2008, a IRA seria fortemente desaconselhada visto que a avaliação endoscópica periódica recomendada após este procedimento não teria sido provavelmente assegurada.

A FAP encontra-se associada a manifestações extra-cólicas em mais de 70% dos casos. Apesar de, maioritariamente, apresentarem pequeno significado clínico, algumas lesões podem ser responsáveis por complicações graves, por vezes fatais ²⁷. Estas incluem, entre outros, os adenomas presentes no tubo digestivo superior, vesícula biliar, árvore biliar e fígado.

O duodeno representa o segundo local mais frequentemente afetado pelo desenvolvimento de pólipos em doentes com FAP ²⁸. Os adenomas duodenais podem ser observados em 58-97% dos doentes ao longo da sua vida, de acordo com alguns estudos,

verificando-se um aumento da sua incidência e severidade com a idade ^{29,30}. Estes localizam-se preferencialmente na 2ª e 3ª porções do duodeno e região periampular ²⁸. Atualmente, o método mais utilizado para avaliar a severidade associada à adenomatose duodenal é o sistema de classificação endoscópica e histológica de *Spigelman* ¹. Este descreve 5 estádios, de 0 a IV, que se distinguem através do número, tamanho, histologia e severidade da displasia dos pólipos ^{1,6} (**Tabela 1**). Aproximadamente 80% dos doentes apresentam adenomas duodenais no estágio I-III e 10-52% no estágio IV ^{1,29-32}, sendo que o risco de desenvolvimento de adenomas no estágio III e IV aumenta acentuadamente a partir dos 40 anos ³³. Em um estudo realizado em 98 doentes, o tempo médio de progressão em um estágio de *Spigelman* foi de 4 a 11 anos ²⁹.

Tabela 1 - Classificação de *Spigelman* da polipose duodenal na FAP ^{1,6}.

Critérios	Pontos		
	1	2	3
<i>Número de pólipos</i>	1-4	5-20	>20
<i>Tamanho dos pólipos (mm)</i>	1-4	5-10	>10
<i>Histologia</i>	Tubular	Tubulovilosa	Vilosa
<i>Displasia</i>	Leve	Moderada	Severa
Estádio 0: 0 pontos; Estádio 1: 1-4 pontos; Estádio 2: 5-6 pontos; Estádio 3: 7-8 pontos; Estádio 4: 9-12 pontos			

O risco global de carcinoma duodenal é de aproximadamente 5% ^{30,31,34}, atingindo valores de 7-36% em doentes com adenomatose duodenal no estágio III-IV ^{31,35}. Este constitui a segunda causa de morte nos doentes com FAP ²⁸. Deste modo, a avaliação endoscópica do tubo digestivo superior destes doentes é indicada a partir dos 25-30 anos ^{1,36}, com uma periodicidade determinada pelo estágio de *Spigelman* em que se encontram os pólipos duodenais ²⁸ (**Tabela 2**).

Tabela 2 - Recomendações relativas à frequência do seguimento endoscópico da polipose duodenal de acordo com o estágio de *Spigelman* dos pólipos duodenais ^{1,6}.

Estádio de <i>Spigelman</i>	Frequência da endoscopia
<i>Estádio 0</i>	5 anos
<i>Estádio I</i>	5 anos
<i>Estádio II</i>	3 anos
<i>Estádio III</i>	1-2 anos
<i>Estádio IV</i>	Considerar cirurgia, senão seguimento a cada 6 meses

Num estudo prospetivo Nórdico e Alemão, cerca de 12% dos adenomas duodenais foram diagnosticados apenas histologicamente, realçando a importância da obtenção de múltiplas biópsias aleatórias da mucosa duodenal na ausência de pólipos visíveis, aquando da endoscopia ³¹. A terapia ideal da polipose duodenal tem por fim a destruição completa e a longo prazo dos adenomas, com a menor taxa de complicações e problemas

funcionais associada³⁰. Contudo, um tratamento sem estas contrapartidas não se encontra ainda disponível, não existindo consenso total relativamente aos procedimentos mais adequados¹. As opções disponíveis incluem o tratamento endoscópico e cirúrgico. A terapia endoscópica está associada a uma taxa de recorrência dos adenomas superior a 50%, com complicações em 17% das intervenções (perfuração, hemorragia, pancreatite). As opções cirúrgicas incluem o tratamento local (duodenotomia com polipectomia e/ou ampulectomia), a duodenectomia com preservação do pâncreas e a DPC com preservação do piloro sempre que possível. Nos estádios I e II de *Spigelman*, devido ao baixo risco de malignização e ao elevado potencial de complicações associado à terapia endoscópica, a abordagem pode ser limitada ao seguimento do doente. Para estádios de *Spigelman* superiores a III, devido à maior propensão para o desenvolvimento de carcinoma duodenal, uma decisão apropriada pode consistir na remoção endoscópica de adenomas de grandes dimensões ou com elevado grau de displasia. Em doentes com idade <40 anos, com adenomas no estágio III e IV, a cirurgia local pode permitir adiar uma intervenção mais agressiva. A duodenotomia pode ainda ser útil na presença de uma ou duas lesões dominantes preocupantes, com restante intestino minimamente envolvido^{1,28}. Os procedimentos cirúrgicos locais foram associados a taxa de recorrência de até 100% ao fim de 6-36 meses². Nos doentes que apresentam polipose duodenal repetidamente no estágio IV, falha no tratamento endoscópico ou cirúrgico local ou com carcinoma duodenal, a duodenectomia ou DPC podem ser indicadas. Estes procedimentos têm sido associados a baixas taxas de recorrência^{1,28}.

O doente do caso clínico apresentou-se inicialmente, em 1994, com um pólipó duodenal séssil de localização típica (2ª porção do duodeno). No processo clínico não constam dados referentes às dimensões, histologia e grau de displasia do pólipó pelo que não é possível inferir sobre a abordagem mais apropriada do mesmo. Contudo, pode-se afirmar que o abandono do seguimento por parte do doente pelo período de 9 anos, já referido anteriormente, constitui um potencial fator de risco para o agravamento da polipose duodenal. Em 2008, o doente retorna ao hospital apresentando, entre outras lesões *de novo*, um pólipó adenomatoso de 20 mm envolvendo a papila, com arquitetura tubular e vilosa associada a displasia de baixo grau, concordante com adenoma de grau III de *Spigelman*. Dado o diâmetro elevado do pólipó sobre papila, tornando-o não ressecável endoscopicamente, e a colaboração precária do doente no que concerne ao seguimento, o tratamento realizado (DPC) foi apropriado. Além disso, o doente

apresentava dilatação da VBP (14 mm), com potencial risco de obstrução, sendo necessário considerar a possibilidade da mesma resultar de carcinoma das vias biliares ou de compressão por carcinoma periampular, favorecendo assim esta opção terapêutica. Após realizada DPC, o exame histológico da peça cirúrgica confirmou a presença de proliferação adenomatosa túbulo-vilosa com displasia de alto grau na região ampular, dados compatíveis com adenoma duodenal de grau IV de *Spigelman*. Estes achados permitem afirmar que o doente apresentava risco considerável de carcinoma duodenal previamente à intervenção cirúrgica, sendo reforçada a adequação do procedimento a que o doente foi submetido.

Os pólipos gástricos mais comumente observados em doentes com FAP são os pólipos das glândulas fúndicas (FGP), os quais apresentam uma incidência estimada de 26-61%². Estes são tipicamente benignos, contudo, casos de carcinoma gástrico associado foram já documentados¹. Os adenomas gástricos são observados em 6% dos doentes, localizando-se maioritariamente no antro, e são precursores de carcinoma gástrico menos frequentemente^{9,37}. *Ngamruengphong et al.* propuseram a abordagem endoscópica como tratamento de eleição para a adenomatose gástrica, reservando a cirurgia para os casos de histologia avançada em que o tratamento endoscópico fracassou³⁷. Estudos demonstraram que a gastrite crónica associada à infeção por *Helicobacter pylori* tem um efeito protetor contra o desenvolvimento de FGPs^{38,39}.

No caso clínico abordado, o doente foi diagnosticado com gastrite crónica positiva para *Helicobacter pylori* em 2008, fator que poderia diminuir o risco de pólipos gástricos. Foram, contudo, observados vários pólipos, em 2008 e 2013, no antro e cárdia, todos com histologia benigna, os quais foram tratados endoscopicamente.

O acometimento da vesícula biliar e árvore biliar foi já descrito em doentes com FAP, contudo, a informação disponível é ainda escassa. Os adenomas e/ou pólipos adenomatosos da vesícula biliar constituem achados raros nestes doentes, tendo sido documentados apenas 10 casos na literatura⁴⁰. Na sua maioria, os adenomas da vesícula biliar apresentam diâmetro inferior a 20 mm^{41,42}, contudo, foram reportados dois casos de FAP em que adenomas de 25 e 30 mm estavam presentes⁴⁰. Na população geral, a colecistectomia é indicada em doentes com pólipos vesiculares sintomáticos, com diâmetro superior a 10 mm, crescimento rápido, localizados no infundíbulo, com litíase vesicular concomitante e/ou se idade superior a 50 anos, devido à maior probabilidade de

evolução maligna nestas circunstâncias ⁴³. O risco de malignização dos adenomas nos doentes com FAP é difícil de estimar, uma vez que somente seis casos de adenocarcinoma da vesícula biliar foram relatados. O estadiamento do carcinoma da vesícula biliar tem um papel importante na escolha do tratamento mais adequado e na determinação do prognóstico do doente. Tendo por base a classificação TNM estabelecida pela *American Joint Committee on Cancer*, a abordagem terapêutica do carcinoma vesicular confinado à mucosa (Tis) ou lâmina própria (T1a) consiste na colecistectomia simples, que é geralmente curativa. Em estádios mais avançados a colecistectomia radical é mais indicada ⁴⁴, sendo recomendada a radioterapia adjuvante quando não são obtidas margens cirúrgicas adequadas ⁴⁵. A sobrevida aos 5 anos do carcinoma da vesícula, na população geral, varia entre 81% no estágio 0 e 2% no estágio IVB. Dada a raridade do envolvimento da vesícula biliar em doentes com FAP, a colecistectomia profilática não está preconizada ⁴⁰. Os adenomas biliares extra-hepáticos nos doentes com FAP são também muito raros, tendo sido relatados três casos de adenomas do canal colédoco ³¹. Casos de carcinoma da árvore biliar foram também documentados ^{46,47}. A dilatação das vias biliares permite suspeitar da presença de colangiocarcinoma, sobretudo na presença de lesão proliferativa associada e história clínica sugestiva. A resseção cirúrgica completa constitui o único tratamento com possibilidade de cura.⁴⁸

Uma vez que o doente em discussão apresentava pólipos vesiculares de dimensões até 24 mm, a colecistectomia realizada constituiu a abordagem mais apropriada. No exame histológico pós-cirúrgico, foi possível identificar a presença de displasia de alto grau no canal colédoco e de adenomas com displasia de alto grau e áreas de carcinoma *in situ* na vesícula biliar (estádio 0), achados que conferem elevada raridade a este caso.

A mucosa ileal apresenta uma propensão diminuída para o desenvolvimento das alterações adenomatosas características da FAP. Contudo, esta proposição não é verdadeira quando essa mucosa é analisada endoscopicamente, como parte integrante de uma bolsa ileal, algum tempo após uma coloproctomia com IPAA. O risco estimado de desenvolvimento de adenomas nesta região é de 35%-45% e 70%-75% após 10 e 15 anos de seguimento, respetivamente. O uso recente da cromoendoscopia tem permitido a melhor avaliação da polipose da bolsa ileal, ao realçar os pólipos planos ⁴⁹. Algumas causas para o desenvolvimento de adenomas na bolsa íleo-anal foram propostas. Vários autores defendem que parte destes resulta de uma metaplasia cólica provocada pelo

contacto da mucosa ileal com um conteúdo luminal típico do cólon ¹⁶. Outros adenomas desenvolvem-se a partir da mucosa retal residual presente na anastomose íleo-anal ⁵⁰. Estudos demonstraram uma influência no tipo de anastomose utilizada aquando da IPAA no risco de adenomatose da anastomose ileal ^{18,49,51}. A anastomose mecânica constitui um procedimento mais simples e está associada a melhores resultados funcionais retendo, todavia, mucosa retal na zona de transição anal ^{52,53}. A anastomose manual associada a mucosectomia da zona de transição anal permite a remoção completa da mucosa retal. Alguma mucosa retal pode, contudo, permanecer ⁵¹. O risco de desenvolvimento de adenomas nas anastomoses mecânica e manual é de 27%-44% e 10%-14%, respetivamente ⁴⁹. Os pólipos da bolsa ileal descritos na literatura são maioritariamente pequenos adenomas tubulares com displasia leve ^{16,49,51}. Adenomas associados a maior probabilidade de transformação maligna (tamanho > 1 cm, padrão viloso, ou displasia moderada a severa), são menos frequentes, ocorrendo entre 10,1 e 18% dos doentes ⁴⁹. Na presença de grandes adenomas (> 1 cm) ou em caso de displasia de alto grau, o tratamento endoscópico deve ser considerado ¹⁶. Apesar de raros, foram já documentados alguns casos de adenocarcinoma primário da anastomose íleo-anal, da bolsa ileal e da zona de transição anal, em doentes com FAP ^{16,49,51}.

Como referido anteriormente, o doente do caso clínico em análise foi submetido a coloproctomia com IPAA em 1994 sendo exposto, deste modo, a um maior risco de desenvolvimento de adenomas da bolsa ileal. Como consequência da assiduidade inadequada nas consultas e exames de seguimento, só em 2013 foram detetados vários adenomas na bolsa íleo-anal, o maior dos quais de localização proximal à linha ano-pectínea, já não passível de ressecção endoscópica. A ausência de adenomas na anastomose íleo-anal e na zona de transição anal pode ter sido favorecida pela realização de IPAA manual aquando da coloproctomia. A exérese cirúrgica do adenoma de maiores dimensões foi apenas possível de forma fragmentada e incompleta, apresentando displasia de alto grau ao exame histológico. Deste modo, a opção terapêutica mais recomendada para este doente foi a amputação da bolsa ileal com ileostomia permanente, pelo risco aumentado de desenvolvimento de carcinoma.

Conclusão

Através da análise do caso clínico descrito, é possível concluir que se trata de uma apresentação peculiar da FAP uma vez que diversas complicações, de pouco frequentes a raras, foram observadas no mesmo doente. Dentro destas, sobressaem os adenomas com displasia de alto grau do canal colédoco e as alterações adenomatosas e carcinoma *in situ* da vesícula biliar, para as quais escassos casos clínicos foram documentados na literatura. À medida que novos casos sejam relatados no futuro, a relação de causalidade entre a FAP e o envolvimento patológico da vesícula e árvore biliar poderá ser estabelecida com maior precisão, permitindo uma abordagem mais adequada destas complicações.

De acordo com os aspetos da literatura revistos paralelamente à discussão do caso clínico abordado, constatou-se que o doente foi tratado conforme as opções mais recomendadas atualmente, não se observando nenhuma divergência neste ponto.

Uma particularidade interessante neste caso clínico é o facto de ter sido possível observar as consequências que uma vigilância deficiente destes doentes pode ter. O doente em discussão abandonou a consulta de seguimento pelo período de 9 anos, ao fim do qual já apresentava lesões de alto grau no duodeno e canal colédoco e carcinoma *in situ* da vesícula biliar. Este último, que constituiu a complicação mais preocupante descrita no caso, encontrava-se confinado à mucosa da vesícula biliar (estádio 0) no momento do seu diagnóstico o que permitiu que a colecistectomia realizada fosse provavelmente curativa, conferindo melhor prognóstico ao doente. A sua deteção mais tardia poderia ter resultado na disseminação da doença e num elevado risco de morte. O não comparecimento na totalidade das consultas e exames de seguimento entre 2008 e 2013 resultou, também, no diagnóstico de adenoma da bolsa íleo-anal com displasia de alto grau não passível de ressecção completa, pelo que o paciente foi submetido a ileostomia permanente devido ao risco de carcinoma, procedimento este geralmente pouco aceite pelos doentes. Ficou, deste modo, enfatizada a importância de uma avaliação clínica e imagiológica continuada, para que uma intervenção atempada possa ser oferecida ao doente com FAP se lesões de risco foram observadas.

O presente doente constitui, ainda, um excelente exemplo de como as manifestações extra-cólicas da FAP se têm tornado mais proeminentes desde a melhoria dos métodos de rastreio e do tratamento do CCR. De facto, mesmo uma das principais

técnicas terapêuticas profiláticas do CCR, a IPAA, tem contribuído para um aumento da incidência de adenomas ileais que, caso contrário, seriam raros. O doente em questão, não evidenciou até hoje CCR apesar do elevadíssimo número de pólipos colo-retais apresentados previamente à coloproctomia a que foi submetido. Contrariamente, as manifestações extra-cólicas foram diversas. Assim, é possível concluir sobre a necessidade de aprimoramento da abordagem atual das manifestações extra-cólicas da FAP, no que concerne à vigilância e tratamento, para que esta tendência possa ser contrariada.

Referências Bibliográficas

1. Vasen HFA, Möslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut*. 2008;57(5):704–713.
2. Galiatsatos P, Foulkes W. Familial adenomatous polyposis. *Am. J. Gastroenterol.* 2006;101(2):385–398.
3. Bülow S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2003;52(5):742–746.
4. Talbot I, Burt R, Jarvinen H, Thomas G. Familial adenomatous polyposis. In: Hamilton S, Aaltonen L, eds. *World Health Organization Classification of tumours, Pathology and genetics of tumours of the digestive system*. Lyon: IARC Press; 2000:120–125.
5. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J. Rare Dis.* 2009;12(4-22).
6. Cruz-Correa M, Giardiello F. Familial adenomatous polyposis. *Gastrointest. Endosc.* 2003;58(6):885–894.
7. Nielsen M, Hes F, Nagengast F, et al. Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Clin. Genet.* 2007;71(5):427–433.
8. Aretz S, Uhlhaas S, Caspari R, et al. Frequency and parental origin of de novo APC mutations in familial adenomatous polyposis. *Eur. J. Hum. Genet.* 2004;12(1):52–58.
9. Plawski A, Banasiewicz T, Borun P, et al. Familial adenomatous polyposis of the colon. *Hered. Cancer Clin. Pract.* 2013;11:15–23.
10. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed.; 2008:1833.
11. Knudsen A, Bisgaard M, Bülow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP): A review of the literature. *Fam. Cancer*. 2003;2(1):43–55.
12. De Campos F, Perez R, Imperiale A, Seid V, Nahas S, Cecconello I. Evaluating causes of death in familial adenomatous polyposis. *J. Gastrointest. Surg.* 2010;14(12):1943–1949.
13. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology*. 2003;124(2):544–560.
14. Heiskanen I, Luostarinen T, Järvinen H. Impact of screening examinations on survival in familial adenomatous polyposis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2000;35(12):1284–1287.

15. Croner R, Brueckl W, Reingruber B, Hohenberger W, Guenther K. Age and manifestation related symptoms in familial adenomatous polyposis. *BMC Cancer*. 2005;5:24.
16. Tajika M, Nakamura T, Nakahara O, et al. Prevalence of adenomas and carcinomas in the ileal pouch after proctocolectomy in patients with familial adenomatous polyposis. *J. Gastrointest. Surg*. 2009;13(7):1266–1273.
17. Aziz O, Athanasiou T, Fazio V, et al. Meta-analysis of observational studies of ileorectal versus ileal pouch–anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Br. J. Surg*. 2006;93(4):407–417.
18. Tajika M, Niwa Y, Bhatia V, Tanaka T, Ishihara M, Yamao K. Risk of ileal pouch neoplasms in patients with familial adenomatous polyposis. *World J. Gastroenterol*. 2013;19(40):6774–6783.
19. Nieuwenhuis M, Mathus–Vliegen L, Slors F, et al. Genotype–phenotype correlations as a guide in the management of familial adenomatous polyposis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2007;5(3):374–378.
20. Bülow C, Vasen H, Järvinen H, Björk J, Bisgaard M, Bülow S. Ileorectal anastomosis is appropriate for a subset of patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*. 2000;119:1454–1460.
21. Koskenvuo L. Risk of cancer and secondary proctectomy after colectomy and ileorectal anastomosis in familial adenomatous polyposis. *Int. J. Colorectal Dis*. 2014;29(2):225–230.
22. Kartheuser A, Stangherlin P, Brandt D, Remue C, Sempoux C. Restorative proctocolectomy and ileal pouch–anal anastomosis for familial adenomatous polyposis revisited. *Fam. Cancer*. 2006;5(3):241–260.
23. Broder J, Tkacz J, Anderson S, Soto J, Gupta A. Ileal Pouch–Anal Anastomosis Surgery: Imaging and Intervention for Post-operative Complications. *RadioGraphics*. 2010;30:221–233.
24. Beech D, Pontius A, Muni N, Long W. Familial adenomatous polyposis: a case report and review of the literature. *J. Natl. Med. Assoc*. 2001;93(6):208–213.
25. Hammad A, Tayyem R. Primary adenocarcinoma in the ileostomy of a woman with familial adenomatous polyposis: a case report and literature review. *J. Med. Case Rep*. 2011;5:556.
26. Shenoy S, Cassim R. Ileostomy adenocarcinoma associated with familial adenomatous polyposis (FAP): new problem in old disease. *Int. J. Colorectal Dis*. 2009;24:1475–1476.

27. Nieuwenhuis M, Vasen H. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2007;61(2):153–161.
28. Brosens L, Keller J, Offerhaus G, Goggins M, Giardiello FM. Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut.* 2005;54:1034–1043.
29. Heiskanen I, Kellokumpu I, Järvinen H. Management of duodenal adenomas in 98 patients with familial adenomatous polyposis. *Endoscopy.* 1999;31(6):412–416.
30. Bülow S, Björk J, Christensen I, Fausa O, Moesgaard F, Vasen H. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut.* 2004;53(3):381–386.
31. Cohen M, Thomson M, Taylor C, Donatone J, Quijano G, Drut R. Colonic and duodenal flat adenomas in children with classical familial adenomatous polyposis. *Int. J. Surg. Pathol.* 2006;14(2):133–140.
32. Björk J, Åkerbrant H, Iselius L, Bergman A. Periapillary Adenomas and Adenocarcinomas in Familial Adenomatous Polyposis: Cumulative Risks and APC Gene Mutations. *Gastroenterology.* 2001;121(5):1127–1135.
33. Moozar K, Madlensky L, Berk T, Gallinger S. Slow progression of periapillary neoplasia in familial adenomatous polyposis. *J. Gastrointest. Surg.* 2002;6(6):831–837.
34. Vasen H, Bülow S, Myrhøj T, et al. Decision analysis in the management of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut.* 1997;40(6):716–719.
35. Groves C, Saunders B, Spigelman A, Phillips R. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut.* 2002;50(5):636–641.
36. Debinski H, Spigelman A, Hatfield A, Williams C, Phillips R. Upper intestinal surveillance in familial adenomatous polyposis. *Eur. J. Cancer.* 1995;31A(7-8):1149–1153.
37. Ngamruengphong S, Boardman L, Heigh R, Krishna M, Roberts ME, Riegert-Johnson DL. Gastric adenomas in familial adenomatous polyposis are common, but subtle, and have a benign course. *Hered. Cancer Clin. Pract.* 2014;12(1):12–14.
38. Nakamura S, Matsumoto T, Kobori Y, Iida M. Impact of Helicobacter pylori infection and mucosal atrophy on gastric lesions in patients with familial adenomatous polyposis. *Gut.* 2002;51(4):485–489.
39. Bianchi L, Burke C, Bennett A. Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008;6(2):180–185.
40. Brevet M, Brehant O, Dumont F. Polyposis adénomateuse vésiculaire et syndrome de Gardner: une association rare. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2007;31(4):425–427.

41. Albores-Saavedra J, Chablé-Montero F, González-Romo MA, Ramírez Jaramillo M, Henson DE. Adenomas of the gallbladder. Morphologic features, expression of gastric and intestinal mucins, and incidence of high-grade dysplasia/carcinoma in situ and invasive carcinoma. *Hum. Pathol.* 2012;43(9):1506–13.
42. Andrén-Sandberg A. Diagnosis and management of gallbladder polyps. *N. Am. J. Med. Sci.* 2012;4(5):203–11.
43. Zhu AX, Hong TS, Hezel AF, Kooby DA. Current management of gallbladder carcinoma. *Oncologist.* 2010;15(2):168–81.
44. gallbladder carcinoma. Available at: http://www.uptodate.com/contents/search?search=gallbladder+carcinoma&sp=0&searchType=0&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=. Accessed May 28, 2014.
45. Gallbladder Cancer Treatment & Management. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/278641-treatment>. Accessed May 28, 2014.
46. Järvinen HJ, Nyberg M, Peltokallio P. Biliary involvement in familial adenomatosis coli. *Dis. Colon Rectum.* 1983;26(8):525–8.
47. Smith MD, Robbins PD, Cullingford GL, Levitt MD. Cholangiocarcinoma and familial adenomatous polyposis. *ANZ J. Surg.* 1993;63(4):324–327.
48. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut.* 2012;61(12):1657–69.
49. Tonelli F, Ficari F, Bargellini T, Valanzano R. Ileal pouch adenomas and carcinomas after restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. *Dis. Colon Rectum.* 2012;55(3):322–329.
50. Church J. Ileoanal pouch neoplasia in familial adenomatous polyposis: an underestimated threat. *Dis. colon rectum.* 2005;48:1708–1713.
51. Lee S, Ahn B, Chang H, Baek S. Adenocarcinoma in ileal pouch after proctocolectomy for familial adenomatous polyposis: Report of a case. *J Korean Med Sci.* 2009;24(5):985–988.
52. Remzi F, Church J, Bast J, et al. Mucosectomy vs. stapled ileal pouch—anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis: functional outcome and neoplasia control. *Dis. colon Rectum.* 2001;44(11):1590–1596.
53. Ozdemir Y, Kalady M, Aytac E, et al. Anal transitional zone neoplasia in patients with familial adenomatous polyposis after restorative proctocolectomy and IPAA: incidence, management, and oncologic and functional outcomes. *Dis. Colon Rectum.* 2013;56(7):808–814.