

I polipi del tratto digestivo

Martina Fornaro

UO Pediatria e Neonatologia, Ospedale Generale Provinciale, Macerata, AV3, ASUR Marche

Enrico Valletta

UO di Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì

Il dolore addominale ricorrente, l'epigastralgia, l'ematochezia o il sanguinamento intestinale occulto sono sintomi e segni certamente non rari nei bambini e negli adolescenti. La diagnosi differenziale è molto vasta e le cause non sempre facili da individuare. Accanto alle situazioni organiche di più comune riscontro, occorre non dimenticare la possibilità di una poliposi – come forma isolata e sporadica ovvero multipla, sindromica e familiare – certamente rara, ma talora capace di esprimersi con quadri clinici complessi, acutamente complicati o potenzialmente evolutivi verso forme neoplastiche che richiedono un attento monitoraggio nel tempo. Le manifestazioni cliniche sono diverse, in relazione alla sede, al numero, alle dimensioni e alla natura dei polipi e anche il decorso della sintomatologia può essere cronico-ricidivante (dolore, sangue nelle feci, anemizzazione, disfagia, dispepsia, inappetenza, scarso accrescimento o dimagrimento) o esordire improvvisamente come complicanza legata alla presenza del polipo stesso (prolasso, invaginazione, ostacolo meccanico, sanguinamento acuto). Passeremo in rassegna, di seguito, le più comuni poliposi del tratto digerente, progredendo per segmenti o per localizzazione prevalente.

Recurrent abdominal pain, epigastralgia, hematochezia or occult intestinal bleeding are certainly not uncommon symptoms and signs in children and adolescents. The differential diagnosis is rather extensive and the causes not always easy to identify. Alongside the more common organic situations, we must not forget the possibility of polyposis – as an isolated and sporadic or multiple, syndromic and familial form – certainly rare, but sometimes capable of expressing itself with complex clinical pictures. In these cases are acutely complicated or potentially evolving towards forms neoplastic diseases that require careful monitoring over time. The clinical manifestations are different, depending on the location, number, size and nature of the polyps. The course of symptoms can be chronic-relapsing (pain, blood in the stool, anemia, dysphagia, dyspepsia, loss of appetite, poor growth or weight loss) or suddenly appearing as a complication linked to the presence of the polyp itself (prolapse, invagination, mechanical obstacle, acute bleeding). The most common polyposis of the digestive tract, progressing by segments or by prevalent localization are reviewed in this article.

Polipi esofagei

L'esofago è una sede poco frequente di polipi nell'età pediatrica e le casistiche esistenti sono scarse e per lo più relative a casi isolati o a serie di pazienti poco numerose. Gli studi disponi-

bili indicano un'incidenza complessivamente inferiore all'1% (0,14-0,87%) di tutte le indagini endoscopiche dell'alto tratto digestivo (EGDS) effettuate in bambini [1-3]. Per definizione, si tratta di estroflessioni della mucosa che escludono la compressione estrinseca.

La natura dei polipi è generalmente infiammatoria (prevalentemente nel terzo medio o distale dell'esofago) o fibrovascolare (nell'esofago cervicale). Dal punto di vista istopatologico sono stati anche descritti papillomi squamosi, polipi giganti fibrovascolari, lipomi, polipi fibroidi infiammatori, amartomi, glomangiomi primitivi, e granulomi piogeni [3].

I polipi iperplastici, di natura infiammatoria, sono caratterizzati dalla proliferazione iperplastica dell'epitelio foveolare di tipo gastrico, da epitelio squamoso o dalla presenza di entrambi, con infiltrato infiammatorio stromale. Contrariamente ai polipi iperplastici del colon, la localizzazione esofagea mantiene caratteristiche di benignità. La loro patogenesi non è del tutto chiara e probabilmente multifattoriale: fattori incidenti possono essere il reflusso gastroesofageo (RGE), l'ernia iatale, l'esofagite eosinofila, le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) o la neurofibromatosi tipo 1.

Circa il 65% dei polipi iperplastici ha una storia di RGE ed originerebbero dalla risposta della mucosa al danno indotto dall'acidità gastrica per lo più a livello della giunzione esofago-gastrica [Figura 1] [4]. A supporto di questa ipotesi è segnalata la frequente, anche se non invariabile, risoluzione dei polipi dopo trattamento antiacido o plastica antireflusso [2,5]. In una casistica di 9438 EGDS dalle quali sono emersi polipi esofagei in 13 casi (0,14%), il 54% dei polipi era posizionato alla giunzione esofago-gastrica e quasi sempre (86%) in associazione con un'esofagite [3]. Occasionalmente, la causa può essere la reazione infiammatoria a un corpo estraneo esofageo con potenzialità lesive della mucosa come una batteria a bottone [6].

I polipi possono comparire anche nel contesto di una esofagite eosinofila e hanno una componente fibrosa che trae verosimilmente origine dalla reazione fibrotica della mucosa conseguente all'infiammazione [7].

La sintomatologia è molto variabile e non è infrequente che formazioni polipoidi esofagee vengano scoperte casualmente nel corso di una EGDS eseguita per motivi del tutto diversi. D'altra parte, si possono manifestare con vomito, ematemesi, disfagia, epigastralgia, rifiuto del cibo, scarso accrescimento o dolore toracico [4,6,8,9]. La diagnosi è più spesso endoscopica, ma può emergere anche nel corso di una radiografia dell'esofago con mezzo di contrasto, di una tomografia computerizzata o di una risonanza magnetica [Figura 2].

Polipi gastrici

La prevalenza di questi polipi è certamente inferiore nei bambini rispetto agli adulti (0,7% contro 6,35%; 2-6% delle endoscopie gastrointestinali superiori e 0,4% degli esami autoptici [10-11]). I polipi gastrici sono per lo più asintomatici, anche se possono presentarsi con un vomito che indica l'ostruzione dello sbocco gastrico [12]. Possono determinare anche prolasso e invaginazione gastroduodenale [13] o anemia, quest'ultima di solito come risultato del sanguinamento della mucosa gastrica friabile [14]. I polipi gastrici possono essere non neoplastici o neoplastici. I polipi non neoplastici includono i polipi iperplastici-infiammatori, quelli delle ghiandole fundiche, i polipi amartomatosi e i polipi eterotopici che costituiscono rispettivamente il 42%, 40%, 10% e 3% dei polipi nei bambini. Tuttavia, nei bambini con la sindrome della poliposi adenomatosa familiare (FAP), l'incidenza dei polipi delle ghiandole fundiche può raggiungere l'80%. In questi pazienti, i polipi delle ghiandole fundiche ospitano mutazioni inattivanti nel gene della poliposi adenomatosa del colon (APC) [15]. I polipi iperplastici sono i più comuni e costituiscono il 70-90% dei

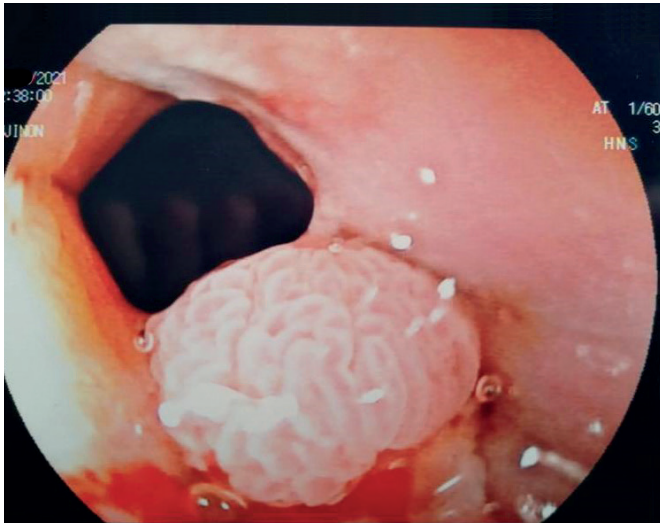


Figura 1. Polipo iperplastico infiammatorio in esofagite da RGE.

polipi gastrici benigni [16]. Polipi solitari amartomatosi di dimensioni anche considerevoli (>4 cm) possono essere reperi- ti anche in lattanti di 5 mesi di vita [17]. I polipi adenomatosi neoplastici rappresentano solo il 5% dei polipi gastrici in età pediatrica [18].

Istologicamente, i polipi isolati delle ghiandole fundiche (PGF) sono definiti dalla dilatazione delle ghiandole ossintiche cistiche superficiali (foveolari) e profonde responsabili della secrezione dell'HCl. A causa della dilatazione delle ghiandole ossintiche, la prolungata terapia acido-soppressiva e in particolare l'uso di inibitori della pompa protonica (PPI), è stata associata alla patogenesi delle PGF sporadiche, anche se la maggior parte dei pazienti in trattamento con PPI non sviluppa poi PGF [19-20]. In uno studio retrospettivo su 8527 EGDS pediatriche sono stati individuati 5 pazienti con PGF sindromiche nell'ambito di una FAP e 11 soggetti con PGF isolati [21]. Tutte le PGF sindromiche erano asintomatiche e sono state identificate durante un'EGDS di sorveglianza per la FAP. Al contrario, tutti i PGF isolati sono stati identificati per la presenza di sintomi gastrointestinali. Tutti i bambini con PGF sporadici avevano una storia di assunzione di PPI, con una durata mediana di 24 mesi. Non ci sono prove definitive che i PGF isolati siano causati dall'uso prolungato di PPI e, in definitiva, 11/8527 (1,3/1000) casi sembra rappresentare una prevalenza di PGF molto bassa. Questi risultati indicano che mentre l'uso di PPI ha una forte associazione con i PGF isolati, questa anomalia della mucosa è un effetto collaterale raro nell'utilizzo di questi farmaci che richiede, comunque, un'esposizione prolungata per svilupparsi.

Polipi della colecisti

Nella popolazione generale, i polipi della colecisti (PdC) sono una patologia piuttosto comune che si verifica nel 4-7% dei pazienti sottoposti a ecografia con un potenziale di evoluzione verso la displasia e la trasformazione maligna [22-23]. Nel bambino sono un evento molto meno frequente con solo poche decine di casi descritti in letteratura, metà dei quali primitivi e l'altra metà associata ad anomalie del dotto biliopancreatico, leucodistrofia metacromatica, sindromi di Peutz-Jeghers o di Gardner [24]. Il largo impiego dell'ecografia implica, tuttavia, il progressivo incremento delle segnalazioni sia in pazienti sintomatici sia in quelli asintomatici come reperto del tutto casuale. Ecograficamente, i polipi della colecisti appaiono come un rilievo della mucosa che deve essere posto in diagnosi differenziale con il fango biliare e i calcoli della colecisti; è opportuno, quindi, che il sospetto di poliposi sia confermato in almeno due ecografie a distanza di tempo [Figura 3].

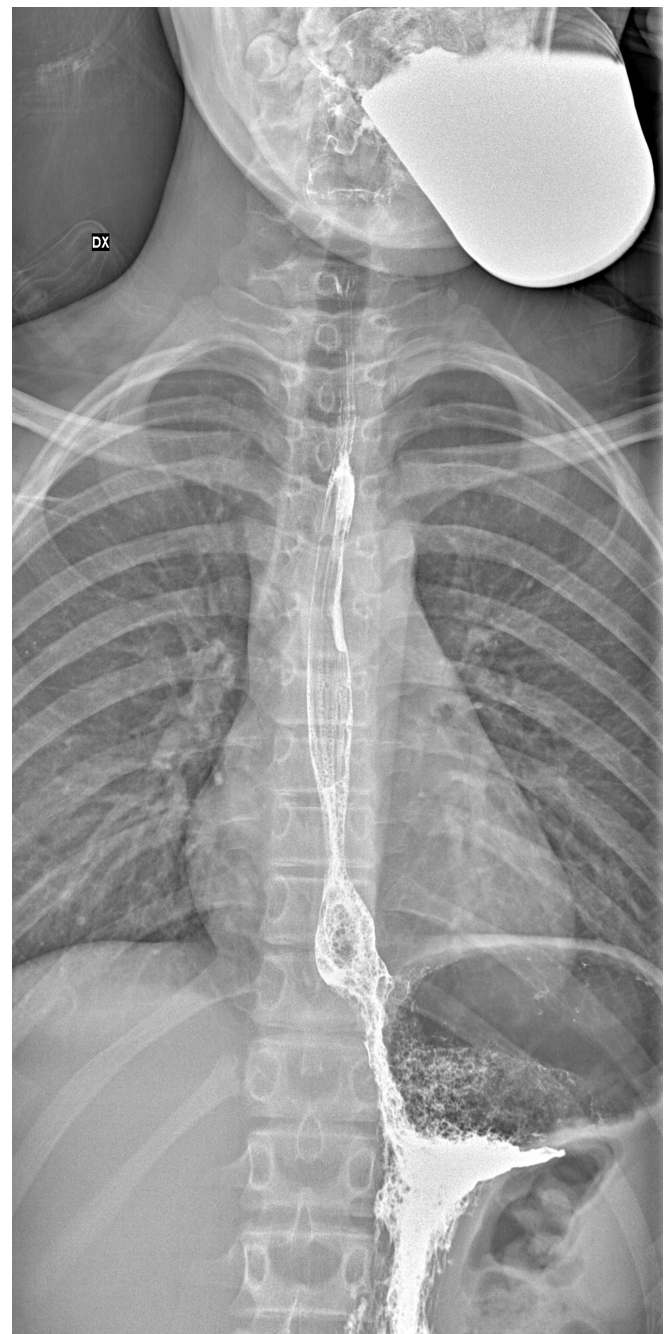


Figura 2. Rx esofago con mezzo di contrasto: polipo esofageo a 3 cm dalla giunzione esofago-gastrica.

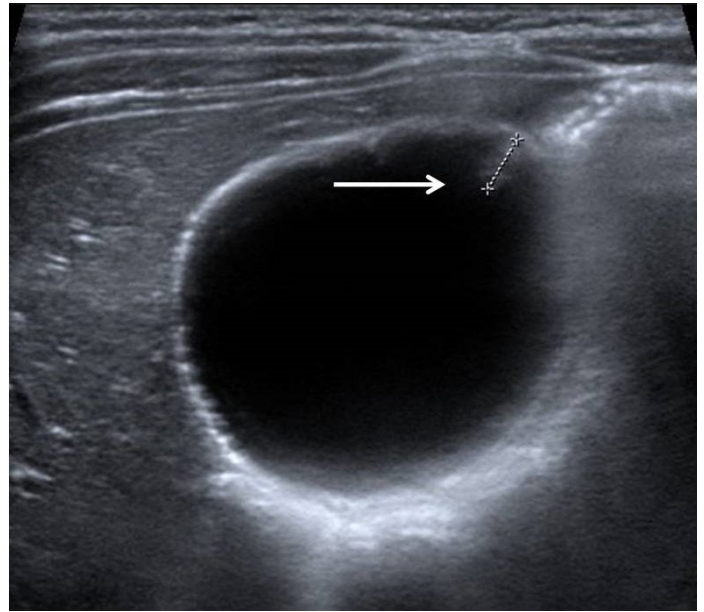
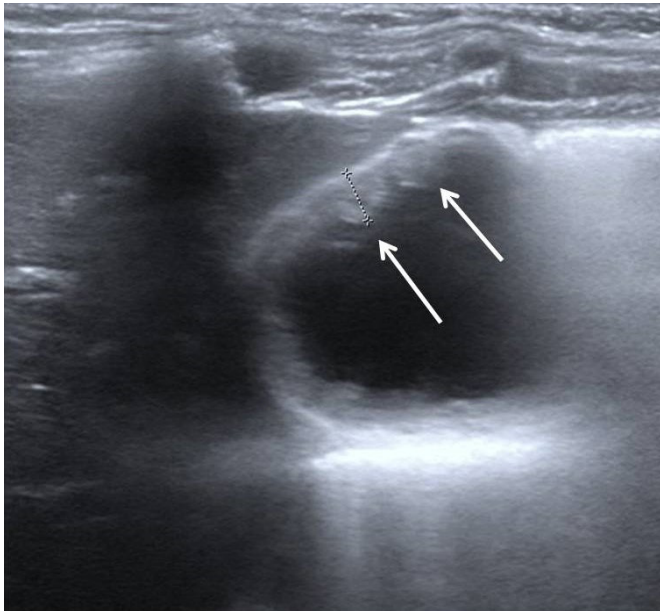


Figura 3. Poliposi della colecisti.

Si sa poco sulla storia naturale della poliposi della colecisti e la gestione in età pediatrica è stata spesso estrapolata dall'esperienza nella popolazione adulta. In realtà, l'evoluzione della patologia nel bambino è probabilmente diversa, andando talvolta incontro a regressione spontanea con scomparsa del reperto ecografico nel corso del follow up, o con l'assenza delle lesioni all'esame istopatologico dopo colecistectomia [25-26]. Una recente indagine multicentrica francese ha raccolto 18 casi di PdC in 10 anni, con un'età media di 10,4±4,1 anni, metà dei quali è stata trattata chirurgicamente [24]. Otto pazienti su nove avevano sintomi (dolore) persistenti e questa è stata la principale indicazione all'intervento di colecistectomia laparoscopica: istologicamente, si trattava di 5 adenomi papillari, 2 tubolari e 2 tubulopapillari di dimensioni tra i 3 mm e i 33 mm. Dei nove bambini che non sono stati sottoposti a colecistectomia, tutti tranne uno (addominalgia intermittente) erano asintomatici, con polipi tra i 3 mm e i 9 mm all'ecografia. Al follow-up, in due casi, i polipi erano scomparsi entro due anni dalla diagnosi. Nei PdC asintomatici e di dimensioni <10 mm, il monitoraggio ecografico delle lesioni nel tempo sembra essere l'indicazione più ragionevole stante la sostanziale benignità istologica e l'improbabile evoluzione maligna [24,27].

Polipi del colon e poliposi familiari ereditarie

Le poliposi del colon interessano circa l'1% dei bambini e di questi l'80% sono polipi giovanili [28]. I polipi del colon possono però essere inquadrati anche nel contesto di una sindrome poliposica ereditaria, gruppo di patologie rare ma che devono essere sospettate e riconosciute perché si associano a un elevato rischio di sviluppare neoplasie intestinali ed extraintestinali [Tabella 1].

Elementi importanti per orientare il processo diagnostico sono i segni e i sintomi intestinali (ma anche extraintestinali) e la storia familiare di poliposi intestinale o cancro del colon in giovane età. Il più comune sintomo di presentazione è il sanguinamento rettale non doloroso. In alcuni casi può essere presente dolore addominale ricorrente, anche secondario a invaginazioni ed episodi di occlusione intestinale. Un'altra manifestazione comune è il prollasso trans-ale di polipi retali peduncolati. Nei pazienti con un numero significativo di polipi, possono esserci anemia sideropenica, diarrea ed enteropatia protido-disperdente. Alcuni pazienti sono, al contrario, del tutto asintomatici e il riscontro è occasionale durante lo screening per familiarità poliposica o nel corso di accertamenti gastroenterologici o urologici [29]. All'esplorazione

rettale può esserci il reperto di una massa mobile, se il polipo è localizzato nel retto. L'anemia sideropenica è secondaria a sanguinamento e l'ipoalbuminemia a enteropatia nei pazienti con polipi numerosi. La pancoloscopia è l'esame diagnostico principale, sia perché consente di valutare la presenza di eventuali lesioni multiple, sia per effettuare le biopsie o la polipectomia indispensabili per la diagnosi istologica [Figura 4]. In base al numero di polipi presenti, alle caratteristiche istologiche, alla presenza o meno di storia familiare e al riscontro di manifestazioni extraintestinali si valuterà la necessità di eseguire indagini genetiche mirate. I polipi intestinali, in base alle caratteristiche istologiche, vengono distinti in infiammatori, adenomi e amartomi.

Polipi infiammatori

Sono lesioni frequenti nei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali o con altre condizioni associate ad infiammazione significativa. Nella maggior parte dei casi si tratta di pseudopolipi con mucosa infiammata e iperplastica. Sono anche di grandi dimensioni, ma non sono a rischio di trasformazione neoplastica e non è necessario rimuoverli [29]. Anche in età pediatrica è segnalata la *CAP polyposis*, poliposi a cappuccio, una malattia rara del colon-retto, caratterizzata da polipi infiammatori multipli che si localizzano prevalentemente nella porzione retto-sigmoidea [30]. Macroscopicamente si presenta con piccoli polipi sessili, rossi, ricoperti da fibrina,



Figura 4. Aspetto endoscopico in una poliposi familiare (www.gastrointestinalatlas.com/english/familial_polyposis_II.html).

Tabella 1. Criteri diagnostici, manifestazioni cliniche e genetica delle poliposi intestinali ereditarie [da rif. 40]

	Criteri diagnostici	Manifestazioni cliniche	Genetica
Poliposi adenomatosa familiare	<ul style="list-style-type: none"> - adenomi coloretali ≥ 100 - Mutazioni APC - >1 adenoma coloretale + storia familiare positiva 	<ul style="list-style-type: none"> - Adenomi del colon - Carcinoma del colon - Adenomi gastroduodenali - Manifestazioni extraintestinali 	Autosomica dominante Gene: APC (5q21)
Sindrome poliposica giovanile	<ul style="list-style-type: none"> - >5 polipi giovanili coloretali simultanei - Polipi giovanili in tutto il tratto gastrointestinale - ≥ 1 polipo giovanile + storia familiare positiva 	<ul style="list-style-type: none"> - Poliposi giovanile dell'infanzia: polipi intestinali, diarrea, enteropatia protidodisperdente, sanguinamenti rettali, invaginazioni, prolasso rettale, ipotonia, macrocefalia - Poliposi giovanile generalizzata: polipi gastrointestinali, cancro colon-retto, anomalie scheletriche e/o vascolari 	Autosomica dominante Gene: SMAD4 (18q21.1) o BMPR1A (10q23.2)
Sindrome Peutz-Jeghers	<ul style="list-style-type: none"> - >2 amartomi gastrointestinale - ≥ 1 amartoma + storia familiare positiva - Melanosi mucocutanea + ≥ 1 amartoma - Melanosi mucocutanea + storia familiare positiva 	<ul style="list-style-type: none"> - Pigmentazioni muco-cutanee - Polipi gastrointestinali - Rischio aumentato di neoplasie - Polipi extraintestinali (colecisti, bronchi, vescica, uretere) 	Autosomica dominante Gene: STK1 (LKB1) (19p13.3)
PTEN Sindrome Cowden	<ul style="list-style-type: none"> - Lesioni mucocutanee tipiche + 1 dei seguenti: - ≥ 6 papule facciali di cui ≥ 3 trichilemmoma; - papule facciali + papillomatosi orale; - papillomatosi orale + palmo plantare; - > 6 cheratosi palmo-plantare. - ≥ 2 criteri maggiori (manifestazioni cliniche) - 1 criterio maggiore + 3 criteri minori - 4 criteri minori 	<ul style="list-style-type: none"> - Criteri maggiori: macrocefalia, cancro mammella, cancro tiroide, carcinoma endometrio - Criteri minori: adenomi/gozzo multinodulare tiroide, disabilità intellettiva, polipi amartomatosi intestinali, lipomi, fibromi, tumori genitourinari, malformazioni genitourinarie - Trichilemmoma facciale, cheratosi acrale, papule papillomatose 	Autosomica dominante Gene PTEN (10q23.31)
Sindrome Bannayan-Riley-Ruvalcaba	Non stabiliti	<ul style="list-style-type: none"> - Polipi amartomatosi del tratto gastrointestinale - Rischio aumentato di neoplasie - Ritardo neurosviluppo, macrocefalia, lipomi, emangiomi, lentiginosi del pene, adenomi tiroidei, tiroidite di Hashimoto, malformazioni linfatiche, iperestensibilità articolare, scoliosi, convulsioni, miopatia, palato ogivale 	

singoli o multipli. I sintomi principali sono la rettorragia associata ad alterazioni del transito. Si tratta di una condizione simile all'ulcera solitaria del retto e probabilmente fa parte dello spettro delle malattie da prolasso della mucosa. La diagnosi differenziale è soprattutto nei confronti delle malattie infiammatorie croniche intestinali, per l'analogia della presentazione clinica ed endoscopica.

Adenomi

Poliposi adenomatosa familiare (FAP): è una condizione ereditaria, autosomica dominante, caratterizzata dallo sviluppo di centinaia, fino a migliaia, di adenomi nel colon e nel retto, e da diverse manifestazioni extracoliche [Tabella 2]. È determinata dalla mutazione del gene della poliposi adenomatosa (APC) localizzato sul cromosoma 5q21. Fino al 30% dei casi di FAP è causato da mutazioni spontanee de novo, senza evidenza clinica o genetica di familiarità. È la poliposi sindromica più comune nell'infanzia e si stima una prevalenza di 1-3 casi ogni 100.000 nati, con una penetranza di circa il 100%. Sono state identificate moltissime mutazioni responsabili e si

è anche stabilita una correlazione tra localizzazione della mutazione all'interno del gene e gravità clinica della malattia [31]:

- **FAP classica:** è causata da mutazioni nel gene APC per lo più localizzate tra i codoni 168-1580 e comprende anche le forme gravi, ad esordio molto precoce, con mutazioni localizzate nei codoni tra 1250 e 1464. Sono presenti da centinaia a migliaia di adenomi colo-rettali, ad insorgenza nel 50% dei casi entro i 15 anni di età. Lo sviluppo di cancro colo-rettale avviene nella quasi totalità dei pazienti prima dei 50 anni (età media 39 anni) se non trattati con colectomia. Nell'80% dei casi si tratta di tumori del colon di sinistra [31].
- **FAP attenuata:** è una forma di media severità, che rappresenta l'8% dei casi, caratterizzata da oligopoliposi (10-99 adenomi) con una distribuzione prevalentemente nel colon prossimale. La presentazione clinica, rispetto alla forma classica, è più tardiva. Il rischio di trasformazione neoplastica è inferiore, ma comunque elevato, riguardando il 70-80% dei casi [32]. Molti pazienti sono asintomatici e il riscontro della poliposi avviene durante endoscopie di controllo effettuate nel contesto della sorveglianza per familiarità. Quan-

Tabella 2. Manifestazioni extracoliche della poliposi adenomatosa familiare (FAP) [da rif. 31]

Sito	Clinica
Osso e denti	Osteomi (mandibola, mascellare) Esostosi Sclerosi Denti sovranumerari o inclusi
Tessuto connettivo	Tumori dermoidi Aderenze intra-addominali Fibromi Cisti sottocutanee
SNC e occhio	Glioblastoma Sindrome di Turcot Ipertrofia congenita dell'epitelio pigmentato della retina
Stomaco, duodeno, intestino tenue	Adenomi
Tiroide, surreni	Adenomi, carcinomi
Fegato	Epatoblastoma

do presenti, i sintomi tipici sono un aumento della frequenza delle evacuazioni, sanguinamento rettale, anemia, dolore addominale. L'esame diagnostico principale è rappresentato dalla pancoloscopia durante la quale vengono raccolte plurime biopsie [28].

Tra le poliposi sindromiche, la FAP è quella gravata dal più alto rischio di cancro e richiede un approccio preventivo aggressivo. Le famiglie con FAP dovrebbero ricevere un counselling genetico e il test genetico deve essere offerto a tutti i ragazzi con familiarità tra i 12 e i 14 anni di età, o anche prima nei bambini che presentino sanguinamento rettale. In caso di evidenza della mutazione familiare di APC, viene confermata la diagnosi di FAP e avviato il programma di follow-up. In presenza di adenomatosi del colon, il riscontro di una mutazione patogenetica conferma la diagnosi di FAP, ma la sua assenza non ne esclude la possibilità [31].

Lo sviluppo di cancro del colon prima dei 20 anni di età è estremamente raro, con un rischio dello 0,2% [31]. Nella FAP, la sorveglianza endoscopica deve essere avviata a partire dai 12-14 anni di età e a qualsiasi età in caso di comparsa di sanguinamento rettale. La sorveglianza sarà quindi individualizzata, in relazione al fenotipo, ogni 1-3 anni. Il tratto gastrointestinale superiore andrà tenuto sotto controllo a partire dai 25 anni di età.

Nei pazienti con FAP la colectomia totale si rende necessaria per prevenire lo sviluppo del carcinoma in età adulta e l'argomento dovrebbe essere affrontato già in età adolescenziale. Il corretto timing per l'intervento non è definito da specifiche linee guida, ma deve essere valutato in relazione al tipo di FAP, alla quantità e caratteristiche degli adenomi e a fattori individuali relativi al singolo paziente [45].

Per il rischio aumentato di carcinoma della tiroide, in particolare nel sesso femminile, è necessario avviare una sorveglianza ecografica a partire dai 15-18 anni di età. Va considerato anche il rischio di insorgenza di medulloblastoma (controllo neurologico annuale) e di epatoblastoma [33].

Amartomi

• **Polipo giovanile isolato:** è il polipo più comune (≥ 90%) in età pediatrica [34], con un picco di incidenza tra i 3 e i 10 anni di età. La lesione può essere singola o possono essere presenti fino a 5 polipi, prevalentemente nel retto e/o nel colon sinistro e, in un terzo dei casi, anche prossimalmente alla

flessura splenica. La colonscopia completa è comunque indicata in tutti i casi. Strutturalmente, sono amartomi con componente infiammatoria e forma sferica, tubulare o pedunculata. La superficie può essere ulcerata e causare sanguinamento e prolasso. Il rischio di trasformazione maligna è estremamente basso. La gestione successiva dipende dal numero di polipi riscontrati, dalla sede e dall'assenza o presenza di familiarità. Se i polipi sono in numero inferiore a 5, la sede è tipica e non c'è storia familiare rilevante, la rimozione endoscopica è sufficiente. In caso di ricomparsa della sintomatologia, sarà necessaria una rivalutazione. Occorrerà procedere alla diagnosi differenziale con la sindrome della poliposi giovanile (SPG, vedi più avanti nel testo) se i polipi sono più di 5 o in presenza di un polipo isolato ma con familiarità per SPG.

• **Sindrome della poliposi giovanile (SPG):** condizione rara (1:100.000-160.000) a trasmissione autosomica dominante, di natura precancerosa, associata allo sviluppo di tumori del tratto gastrointestinale, in particolare del colon-retto [34]. È caratterizzata dallo sviluppo di multipli polipi gastrointestinali con fenotipo variabile. Si associano, talora, a manifestazioni extraintestinali: prolasso della valvola mitrale, anomalie vascolari e anomalie scheletriche. Mutazioni germinali di SMAD4 (18q21) e BMPRIA (10q23.2) sono riportate nel 40-60% dei bambini con SPG. Non ci sono chiare correlazioni genotipo-fenotipo, ma si evidenzia una grande variabilità per età di insorgenza e numero dei polipi anche nella stessa famiglia. I pazienti con mutazioni di SMAD4 sono associati ad una forma più aggressiva di polipi gastrici e al rischio di cancro dello stomaco. Inoltre, le forme causate da SMAD4 possono associarsi a teleangectasia emorragica ereditaria, una sindrome caratterizzata da teleangectasie della pelle e della mucosa orale e gastrointestinale e da malformazioni arterovenose a livello polmonare, epatico e cerebrale. Il gene BMPRIA è localizzato nella stessa regione cromosomica del gene PTEN e ampie delezioni che interessino entrambi i geni possono causare una forma di SPG più severa con esordio nell'infanzia. Il termine "giovanile" è riferito alle caratteristiche istologiche dei polipi e non all'età di comparsa; si tratta di amartomi con epitelio normale e un infiltrato infiammatorio con ghiandole dilatate a formare cisti piene di muco nella lamina propria. Le caratteristiche istopatologiche sono utili nella diagnosi differenziale con gli amartomi della sindrome di Peutz-Jeghers (SPJ; vedi più avanti nel testo), e sono assenti gli aspetti tipici degli adenomi.

Sulla base della presentazione e del decorso clinico, si distinguono:

- **poliposi giovanile dell'infanzia:** esordisce nei primi anni di vita. I polipi possono interessare sia il tratto digestivo superiore sia quello inferiore e si manifestano con sanguinamento, invaginazione, enteropatia protido-disperdente. Può essere necessaria una nutrizione parenterale totale e la rimozione chirurgica del tratto gastrointestinale interessato [28]. Talora sono presenti manifestazioni extraintestinali come ipotonia e macrocefalia [35];
- **poliposi giovanile generalizzata:** molti pazienti diventano sintomatici entro i 20 anni di età, prevalentemente con sanguinamento rettale e anemizzazione. I polipi si sviluppano nella prima decade di vita in un numero variabile da ≥ 5 a centinaia, nel 98% dei casi localizzati nel colon-retto ma anche nelle vie digestive superiori [35].

La diagnosi di SPG dovrebbe essere sospettata nei pazienti che presentino multipli polipi del tratto gastrointestinale o anche un solo polipo giovanile isolato ma familiarità per SPG. I criteri diagnostici sono: 1) presenza di 5 o più polipi giovanili del colon o del retto, oppure 2) presenza di polipi giovanili in altre sedi del tratto gastrointestinale, oppure

3) presenza di un qualsiasi numero di polipi giovanili e storia familiare positiva [34].

Di seguito riassumiamo alcune situazioni cliniche ed il relativo percorso diagnostico:

- *bambini e adolescenti sintomatici, anche in assenza di familiarità per SPG*: se presentano ≥ 5 polipi giovanili confermati istologicamente, devono essere valutati per eventuali localizzazioni extraintestinali e riferiti per una consulenza genetica. Nel caso non fossero identificate le mutazioni note della SPG, l'indagine deve estendersi anche allo studio del gene PTEN (vedi più avanti nel testo) [34];
- *bambini asintomatici, ma con familiarità per SPG*: devono essere sottoposti a test genetico solo se nei genitori o nei fratelli affetti è stata identificata una mutazione familiare e l'esame sarà effettuato a partire dai 12-15 anni di età. Se invece nella famiglia affetta non è stata identificata una mutazione, il bambino asintomatico non deve essere sottoposto ad analisi genetica, ma solo a screening endoscopico a partire dai 12-15 anni di età;
- *bambini di qualsiasi età con sanguinamento rettale e familiarità per SPG*: devono essere sottoposti a colonscopia e, in caso di riscontro di lesioni polipoidi, si procede all'indagine genetica.

Nei pazienti con SPG il rischio di sviluppare tumori del tratto gastrointestinale nel corso della vita varia dal 38 al 68% e la sorveglianza endoscopica è principalmente orientata alla prevenzione oncologica [36]. Con la colonscopia sono usualmente rimossi tutti i polipi di dimensione >10 mm e la procedura avrà cadenza annuale fino a resezione di tutti i polipi >10 mm e quindi ripetuta ogni 1-5 anni. Sebbene siano segnalate forme di displasia, l'evoluzione neoplastica è rara prima dei 18 anni [28]. Nei bambini e adolescenti non è invece indicata la sorveglianza endoscopica del tratto digestivo superiore, anche se affetti o a rischio di SPG, a meno di comparsa di sintomi. La colectomia dovrebbe essere presa in considerazione solo per i pazienti con un numero di polipi non gestibile endoscopicamente, con sanguinamenti persistenti, anemia e/o ipoalbuminemia [37].

- **Sindrome di Peutz-Jeghers (SPJ)**: ha un'incidenza di circa 1:200.000 nati vivi, senza prevalenza di genere [38]. È una patologia a trasmissione autosomica dominante, causata dalla mutazione germinale di STK11 (LKB1), presente in circa il 70% delle famiglie con SPJ e nel 50% delle forme sporadiche. La sindrome ha due caratteristiche cliniche prevalenti:
 - *lesioni muco cutanee*, presenti nel 95% dei pazienti, sono macchie piane di 1-5 mm, di colore dal blu-grigio al bruno, che si localizzano tipicamente nella regione periorale, sulle labbra, sulla mucosa orale, sul palmo delle mani e sulla pianta dei piedi, ma anche al naso, nella regione genitale e perianale. Possono essere una manifestazione precoce della sindrome, comparando entro i primi anni di vita per poi aumentare di numero e dimensione fino alla pubertà e scomparire successivamente, ad eccezione delle lesioni del cavo orale. Sono lesioni tipiche, ma non specifiche della SPJ [38];
 - *polipi amartomatosi* che si localizzano nell'intero tratto gastro-intestinale (15-30% nello stomaco e 50-64% nel colon) e con maggiore frequenza nel piccolo intestino (60-90%), in particolare nel digiuno. Sono anche possibili le localizzazioni extraintestinali, nella colecisti, nei bronchi, nella vescica e nell'uretra. Macroscopicamente hanno forma sessile, pedunculata, lobulata, in numero variabile da 1 a più di 20 per singolo segmento dell'intestino, di dimensioni che vanno da pochi mm a più di 5 cm. L'istologia è caratteristica: sono amartomi in cui è presente una proliferazione arboriforme della muscolatura liscia che si estende nella lamina propria, mentre l'epitelio sovrastante è normale [39]. I polipi compaiono nella prima decade

di vita e possono diventare sintomatici anche successivamente. Frequenti, nel 70% dei pazienti entro i 18 anni di età, sono i casi di invaginazione intestinale prevalentemente del piccolo intestino. Altri sintomi possono essere il dolore addominale da infarto del polipo, anemia da sanguinamento acuto o cronico, protrusione del polipo dal retto [28].

La diagnosi si basa sulla presenza di almeno due dei seguenti criteri: 1) 2 o più polipi amartomatosi tipo SPJ nel tratto gastrointestinale; 2) iperpigmentazione mucocutanea caratteristica; 3) familiarità per SPJ. I pazienti che soddisfano i criteri devono essere sottoposti alle indagini genetiche per la conferma diagnostica, la pianificazione del follow-up e il counselling rivolto ai familiari.

L'assenza della mutazione di STK11, in presenza degli altri criteri clinici, non esclude la diagnosi e i bambini a rischio di SPJ dovrebbero essere sottoposti a test genetico prima dei 3 anni di età, anche se asintomatici. L'indicazione alle indagini genetiche e alla sorveglianza del tratto gastrointestinale esiste anche in soggetti asintomatici con lesioni mucocutanee sospette, soprattutto se c'è familiarità per SPJ. La sorveglianza consiste nell'esecuzione di EGDS, colonscopia, videocapsula e/o entero-RM, con periodicità individualizzata in ciascun paziente [38].

Nei soggetti con SPJ, il rischio di neoplasie in età adulta è aumentato (9-39%), non solo a livello gastrointestinale, ma anche in altre sedi (mammella, ovaio, cervice, testicolo, pancreas, polmone). In età pediatrica il rischio di cancro è estremamente basso ma i pazienti con SPJ dovrebbero essere valutati per eventuali segni di pubertà precoce e ginecomastia nei maschi per il rischio di tumori ovarici o testicolari [33].

- **PTEN Hamartoma Tumor Syndrome (PHTS)**: indica un gruppo di sindromi con differenti presentazioni cliniche causate da mutazioni germinali del gene PTEN. Sono comprese la sindrome Cowden (prevalenza 1:200.000) e la sindrome Bannayan-Riley-Ruvalcaba (prevalenza ignota) ad esordio in epoca neonatale o comunque precoce, entrambe caratterizzate dallo sviluppo di numerosi amartomi [Tabella 1] [33,40].

Uno schema semplificato dell'iter diagnostico delle poliposi familiari è sintetizzato nella **Figura 5**.

Le risorse diagnostiche

Non sempre i polipi delle prime vie digestive risultano sintomatici e il sospetto può emergere casualmente nel corso di esami contrastografici, tomografie, RMN o endoscopie eseguiti per indicazioni diverse. Altre volte, compaiono vomito, epigastralgia, ematemesi, disfagia e, in questi casi, l'EGDS è l'indagine più largamente utilizzata e che consente una completa definizione diagnostica e operativa con l'esecuzione di biopsie e/o l'escissione diretta della neoformazione.

Le poliposi del basso tratto digestivo si manifestano tipicamente con sangue nelle feci, ma talora anche con dolore addominale. Spesso, tuttavia, i sintomi sono modesti e possono passare inosservati ritardando il momento della diagnosi. Il sanguinamento è generalmente intermittente e auto-limitante e può portare ad anemia in circa il 25-35% dei casi. L'esplorazione rettale è in grado di identificare oltre i due terzi dei polipi rettali, mentre l'ecografia può individuare il 50-89% dei polipi colon-rettali [41-42]. L'ecografia ha maggiore difficoltà nel localizzare i polipi di dimensioni inferiori a 1,5 cm e quelli situati nel retto, ma ha una buona sensibilità per quelli posizionati nel colon sinistro [41]. L'accuratezza dell'esame dipende dall'operatore, ma anche dalla presenza di feci nell'ultimo tratto intestinale. La pulizia del sigma-retto con clisma prima dell'ecografia può incrementare notevolmente la sensibilità dell'indagine (97% vs 65% senza pulizia) [43].

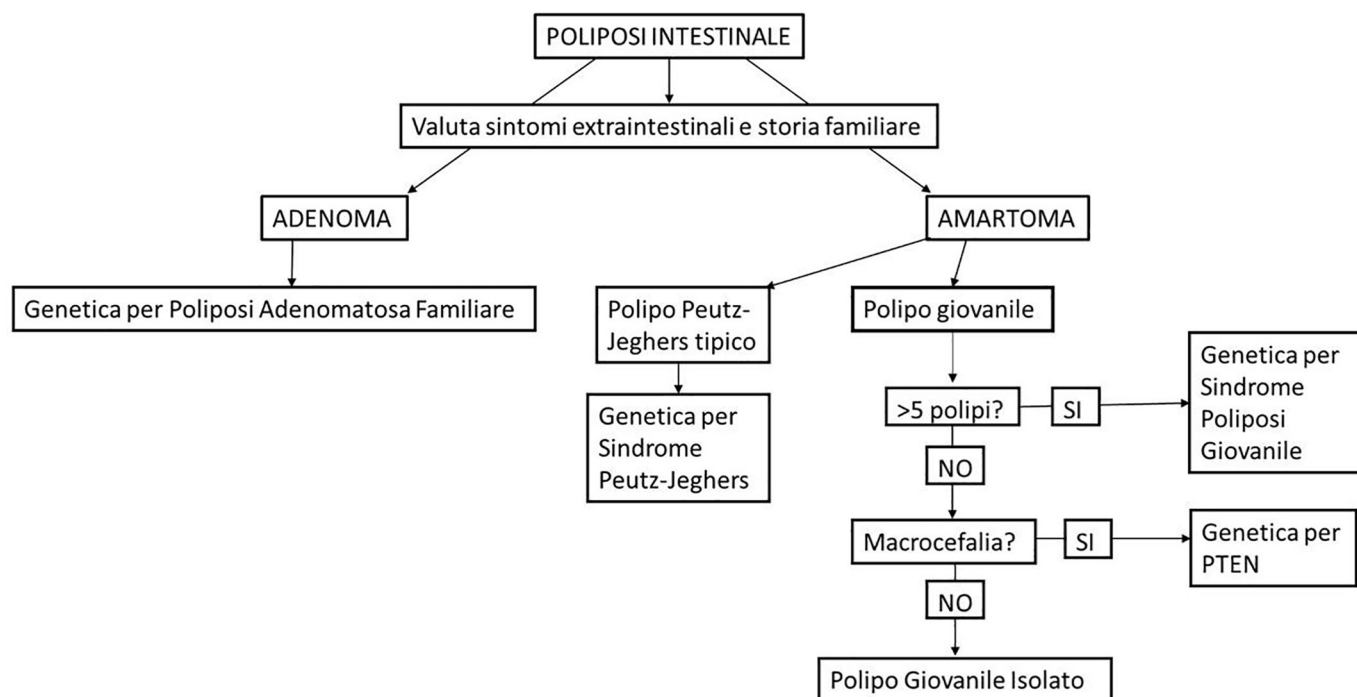


Figura 5. Schema diagnostico delle poliposi familiari.

La determinazione della calprotectina fecale sembra avere un'elevatissima sensibilità, con un valore predittivo positivo (VPP) del 92,8% e un valore predittivo negativo (VPN) del 100% e con una chiara tendenza alla riduzione o addirittura alla normalizzazione dei valori dopo polipectomia [41,44]. L'associazione della calprotectina con l'ecografia raggiunge un VPP del 100% e un VPN del 67,4% [41].

L'entero-risonanza magnetica (entero-RM) ha un ruolo importante sia nella diagnosi sia nel monitoraggio delle sindromi poliposiche familiari che necessitano di ripetuti esami nel corso degli anni. Consente di evitare le radiazioni tipiche degli esami contrastografici tradizionali e ha una buona capacità di evidenziare i polipi anche nei tratti del piccolo intestino più difficilmente raggiungibili con tecniche endoscopiche [45-46]. D'altra parte, le indagini endoscopiche rappresentano la principale risorsa diagnostica – e spesso anche terapeutica – per le poliposi poiché consentono, oltre alla diretta visualizzazione delle lesioni, l'esecuzione di biopsie e l'eventuale definitiva escissione dei polipi. Oltre ai classici approcci per l'alto (esofagogastroduodenoscopia) e il basso (colonscopia) tratto digestivo, è oggi possibile l'esame diretto di buona parte del piccolo intestino grazie all'enteroscopia che già da alcuni anni si è posta come indagine diagnostica-operativa complementare allo studio con videocapsula [46,49]. Quest'ultima metodica, in continua evoluzione da circa vent'anni e già disponibile per l'impiego in bambini di età superiore ai 2 anni (ma esistono segnalazioni anche in soggetti di età inferiore), si sta progressivamente proponendo come risorsa diagnostica scarsamente invasiva e potenzialmente utilizzabile per tutti i segmenti dell'apparato digerente anche per la sorveglianza a lungo termine delle poliposi familiari e sindromiche [49-50]. La sua sensibilità, nell'identificare i polipi del piccolo intestino, appare superiore a quella delle più tradizionali tecniche contrastografiche, evita l'irradiazione ed è meglio tollerata dai pazienti stessi [51].

È proprio il progressivo sviluppo di risorse alternative alla classica radiologia con contrasto che ha consentito di ridurre grandemente, anche nel bambino, l'impiego delle radiazioni ionizzanti (Rx tubo digerente e clisma opaco) con indubbi vantaggi radioprotettivi. ■

Bibliografia

1. Cakir M, Akbulut UE, Aydin-Mungan S. Esophageal polyps in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Feb;58(2):e20-2.
2. Diaconescu S, Miron I, Gimiga N, et al. Unusual Endoscopic Findings in Children: Esophageal and Gastric Polyps: Three Cases Report. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jan;95(3):e2539.
3. Septer S, Cuffari C, Attard TM. Esophageal polyps in pediatric patients undergoing routine diagnostic upper gastrointestinal endoscopy: a multicenter study. *Dis Esophagus.* 2014 Jan;27(1):24-9.
4. Bishop PR, Nowicki MJ, Subramony C, Parker PH. The inflammatory polyp-fold complex in children. *J Clin Gastroenterol.* 2002 Mar;34(3):229-32.
5. Choi KE, Kim MJ, Lee JH, et al. Effects of proton pump inhibitors on pediatric inflammatory esophagogastric polyps. *Digestion.* 2012;85(3):179-84.
6. Wong J, Kovacic K, Lerner D. Esophageal Inflammatory Fibroid Polyp After Button Battery Ingestion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021 Dec 1;73(6):e126.
7. Goyal A, Poulik J, Chang CH, El-Baba M. Esophageal polyp in a boy with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Nov;51(5):541.
8. Jones TB, Heller RM, Dirchner SG, Greene HL. Inflammatory esophagogastric polyp in children. *AJR Am J Roentgenol.* 1979 Aug;133(2):314-6.
9. Adorisio O, Ceriati E, Camassei FD, et al. Inflammatory Fibroid Polyp of the Esophagogastric Junction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Jun;64(6):e154.
10. Wang LC, Lee HC, Yeung CY, et al. Gastrointestinal polyps in children. *Pediatr Neonatol.* 2009 Oct;50(5):196-201.
11. Yousif TI, Shoukry M, Suliman A, et al. Unusual Presentation of Gastric Polyp in a Young Child: A Case Report. *Clin Pediatr.* 2016;101.
12. Murphy S, Shaw K, Blanchard H. Report of three gastric tumors in children. *J Pediatr Surg.* 1994 Sep;29(9):1202-4.
13. Kotba M, Abdelazizb M, Abdelmeguid Y, et al. Gastroduodenal Intussusception Due to Gastric Mucosal Prolapse Polyp in a 2-Year-Old Child. *Fetal Pediatr Pathol.* 2021 Oct;40(5):511-7.
14. Di Cataldo A, Dibenedetto SP, Ragusa R, et al. Unusual cause of sideropenic anemia in childhood: solitary gastric polyp. *Pediatr Hematol Oncol.* Apr-Jun 1993;10(2):183-5.
15. Abraham SC, Nobukawa B, Giardiello FM, et al. Fundic gland polyps in familial adenomatous polyposis: neoplasms with frequent somatic adenomatous polyposis coli gene alterations. *Am J Pathol.* 2000 Sep;157(3):747-54.
16. Carmack SW, Genta RM, Schuler CM, Saboorian MH. The current spectrum of gastric polyps: a 1-year national study of over 120,000 patients. *Am J Gastroenterol.* 2009 Jun;104(6):1524-32.

17. Zhiyin H, Gong H, Guo L, et al. Successful endoscopic submucosal dissection of a large juvenile polyp in the stomach of an infant. *Endoscopy*. 2021 Oct;53(10):E376-E377.
18. Attard TM, Yardley JH, Cuffari C. Gastric polyps in pediatrics: an 18-year hospital-based analysis. *Am J Gastroenterol*. 2002 Feb;97(2):298-301.
19. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, et al. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Nov 1;24(9):1341-8.
20. Fiocca R, Mastracci L, Attwood SE, et al. Gastric exocrine and endocrine cell morphology under prolonged acid inhibition therapy: results of a 5-year follow-up in the LOTUS trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Nov;36(10):959-71.
21. Coffey A, Patel K, Quintanilla N, et al. Fundic Gland Polyps in the Pediatric Population: Clinical and Histopathologic Studies. *Pediatr Dev Pathol*. Nov-Dec 2017;20(6):482-9.
22. Jørgensen T, Jensen KH. Polyps in the gallbladder. A prevalence study. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:281-6
23. Aldouri AQ, Malik HZ, Waytt J, et al. The risk of gallbladder cancer from polyps in a large multiethnic series. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Jan;35(1):48-51.
24. Ballouhey Q, Binet A, Varlet F, et al. Management of Polypoid Gallbladder Lesions in Children: A Multicenter Study. *Eur J Pediatr Surg*. 2018 Feb;28(1):6-11.
25. Beck PL, Shaffer EA, Gall DG, Sherman PM. The natural history and significance of ultrasonographically defined polypoid lesions of the gallbladder in children. *J Pediatr Surg*. 2007 Nov;42(11):1907-12.
26. Stringer MD, Ceylan H, Ward K, Wyatt JI. Gallbladder polyps in children—classification and management. *J Pediatr Surg*. 2003 Nov;38(11):1680-4.
27. Demirbaş F, Çaltepe G, Comba A, et al. Gallbladder Polyps: Rare Lesions in Childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 Jun;68(6):e89-e93.
28. Soyer T. Polypoid disease of colon in children. *Pediatr Surg Int*. 2020 Apr;36(4):447-55.
29. Kay M, Eng K, Wyllie R. Colonic polyps and polyposis syndromes in pediatric patients. *Curr Opin Pediatr*. 2015 Oct;27(5):634-41.
30. Brunner M, Agaimy A, Atreya R, et al. Cap polyposis in children: case report and literature review. *Int J Colorectal Dis*. 2019 Feb;34(2):363-8.
31. Hyer W, Cohen S, Attard T, et al. Management of Familial Adenomatous Polyposis in Children and Adolescents: Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 Mar;68(3):428-41.
32. Leoz ML, Carballal S, Moreira L, et al. The genetic basis of familial adenomatous polyposis and its implications for clinical practice and risk management. *Appl Clin Genet*. 2015 Apr 16;8:95-107.
33. MacFarland SP, Zelle K, Katona BW, et al. Gastrointestinal Polyposis in Pediatric Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 Sep;69(3):273-80.
34. Cohen S, Hyer W, Mas E, et al. Management of Juvenile Polyposis Syndrome in Children and Adolescents: A Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 Mar;68(3):453-62.
35. Brosens LA, Langeveld D, van Hattem WA, et al. Juvenile polyposis syndrome. *World J Gastroenterol*. 2011 Nov 28;17(44):4839-44.
36. Brosens LA, Van Hattem A, Hylind LM, et al. Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut*. 2007 Jul;56(7):965-7.
37. Pashankar D, Murphy JJ, Ostry A, Schreiber RA. Life-threatening gastrointestinal hemorrhage due to juvenile polyposis. *Am J Gastroenterol*. 2000 Feb;95(2):543-5.
38. Latchford A, Cohen S, Auth M, et al. Management of Peutz-Jeghers Syndrome in Children and Adolescents: A Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 Mar;68(3):442-52.
39. Haggitt RC, Reid BJ. Hereditary gastrointestinal polyposis syndromes. *Am J Surg Pathol*. 1986 Dec;10(12):871-87.
40. Vermeulen D, Van Winckel M, Vande Velde S, et al. Not all pediatric intestinal polyps are alike. *Acta Gastroenterol Belg*. Jul-Sep 2020;83(3):393-7.
41. Di Nardo G, Esposito F, Ziparo C, et al. Faecal calprotectin and ultrasonography as non-invasive screening tools for detecting colorectal polyps in children with sporadic rectal bleeding: a prospective study. *Ital J Pediatr*. 2020 May 20;46(1):66.
42. Hosokawa T, Hosokawa M, Tanami Y, et al. Diagnostic performance of ultrasound without any colon preparation for detecting colorectal polyps in pediatric patients. *Pediatr Radiol*. 2019 Sep;49(10):1306-12.
43. Qu NN, Liu RH, Shi L, et al. Sonographic diagnosis of colorectal polyps in children: Diagnostic accuracy and multi-factor combination evaluation. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep;97(39):e12562.
44. Olafsdottir I, Nemeth A, Lörinc E, et al. Value of Fecal Calprotectin as a Biomarker for Juvenile Polyps in Children Investigated With Colonoscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Jan;62(1):43-6.
45. Judit Machnitz A, Reid JR, Acord MR, et al. MRI of the bowel - beyond inflammatory bowel disease. *Pediatr Radiol*. 2018 Aug;48(9):1280-90.
46. Urs AN, Martinelli M, Rao P, Thomson MA. Diagnostic and therapeutic utility of double-balloon enteroscopy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Feb;58(2):204-12.
47. Ohmiya N, Nakamura M, Takenaka H, et al. Management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome by using enteroclysis, double-balloon enteroscopy, and videocapsule endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2010 Dec;72(6):1209-16.
48. Kirakosyan E, Lokhmatov M. High-Tech Diagnostic Methods and Endoscopic Treatment of Children with Peutz-Jeghers Syndrome. *Eur J Pediatr Surg*. 2020 Dec;30(6):529-35.
49. Zevit N, Shamir R. Wireless capsule endoscopy of the small intestine in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Jun;60(6):696-701.
50. Bolwell JG, Wild D. Indications, Contraindications, and Considerations for Video Capsule Endoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2021 Apr;31(2):267-76.
51. Postgate A, Hyer W, Phillips R, et al. Feasibility of video capsule endoscopy in the management of children with Peutz-Jeghers syndrome: a blinded comparison with barium enterography for the detection of small bowel polyps. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Oct;49(4):417-23.