

2. Longacre TA, Fenoglio-Preiser CF. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. *Am J Surg Pathol* 1990;14:524-37.
3. Fenoglio-Preiser C. When is a hyperplastic polyp not a hyperplastic polyp? *Am J Surg Pathol* 1999;23:1001-3.
4. Jass JR. Serrated adenoma of the colorectum. *Current diagnostic Pathol* 2002;8:42-49.
5. Teoh HH, Delahunt B, Isbister WH. Dysplastic and malignant areas in hyperplastic polyps of the large intestine. *Pathology* 1989;21:138-42.
6. Gebbers J-O, Laissue JA. Mixed hyperplastic and neoplastic polyp of the colon. *Virchows Archiv A* 1986;410:189-94.
7. Jass JR, Filipe MI, Abbas S et al. A morphologic and histochemical study of metaplastic polyps of the colorectum. *Cancer* 1984;53:510-5.
8. Hawkins NJ, Bariol C, Ward RL. The serrated neoplasia pathway. *Pathology* 2002;34:548-55.
9. Iino H, Jass JR, Simms LA. DNA microsatellite instability in hyperplastic polyps, serrated adenomas, and mixed polyps: a mild mutator pathway for colorectal cancer? *J Clin Pathol* 1999;52:5-9.
10. Otori K, Oda Y, Sugiyama K et al. High frequency of K-ras mutations in human colorectal hyperplastic polyps. *Gut* 1997;40:660-3.
11. Goldstein NS, Bhanot P, Odish E et al. Hyperplastic-like colon polyps that preceded microsatellite-unstable adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol* 2003;119:1-19.
12. Hawkins NJ, Ward RL. Sporadic colorectal cancers with microsatellite instability and their possible origin in hyperplastic polyps and serrated adenomas. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1307-13.
13. Jass JR, Young J, Leggett BA. Hyperplastic polyps and DNA microsatellite unstable cancers of the colorectum. *Histopathology* 2000;37:295-301.
14. Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, et al. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol* 2003;27:65-81.
15. Yang S, Farraye FA, Mack C et al. BRAF and KRAS mutations in hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colorectum: relationship to histology and CpG island methylation status. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1452-9.
16. Bariol C, Hawkins NJ, Turner JJ et al. Histopathological and clinical evaluation of serrated adenomas of the colon and rectum. *Mod Pathol* 2003;16:417-23.
17. Chan TL, Zhao W, Leung SY et al. BRAF and K-ras mutations in colorectal hyperplastic polyps and serrated adenomas. *Cancer Res* 2003;63:4878-81.
18. Oh K, Redston M, Odze RD. Support for hMLH1 and MGMT silencing as a mechanism of tumorigenesis in the hyperplastic-adenoma-carcinoma (serrated) carcinogenic pathway in the colon. *Hum Pathol* 2005;36:101-11.
19. Di Gregorio C, Losi L, Fante R et al. Histology of aberrant crypt foci in the human colon. *Histopathol* 1997;30:328-34.
20. O'Brien MJ, Yang S, Clebanoff JL et al. Hyperplastic (serrated) polyps of the colorectum: relationship of CpG island methylator phenotype and K-ras mutation to location and histologic subtype. *Am J Surg Pathol* 2004;28:423-34.
21. Higuchi T, Sugihara K, Jass JR. Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. *Histopathol* 2005;47:32-40.
22. Ansher AF, Lewis JH, Fleischer DE et al. Hyperplastic colonic polyps as a marker for adenomatous colonic polyps. *Am J Gastroenterol* 1989;84:113-7.
23. Estrada RG, Spjut HJ. Hyperplastic polyps of the large bowel. *Am J Surg Pathol*. 1980;4:127-33.
24. Cooper HS, Patchefsky AS, Marks G. Adenomatous and carcinomatous changes within hyperplastic colonic epithelium. *Dis Colon Rectum* 1979;22:152-6.
25. Urbanski SJ, Marcon N, Kossakowska AE et al. Mixed hyperplastic adenomatous polyps – an underdiagnosed entity. *Am J Surg Pathol* 1984;8:551-6.
26. Snover DC, Jass JR, Fenoglio-Preiser C et al. Serrated polyps of the large intestine. A morphologic and molecular review of an evolving concept. *Am J Clin Pathol* 2005;124:380-91.
27. Mäkinen MJ, Georg SMC, Jernvall P et al. Colorectal carcinoma associated with serrated adenoma – prevalence, histological features, and prognosis. *J Pathol* 2001;193:286-94.
28. Jass JR, Iino H, Ruzsiewicz A et al. Neoplastic progression occurs through mutator pathways in hyperplastic polyposis of the colorectum. *Gut* 2000;47:43-9.
29. Rubio CA. Colorectal adenomas: time for reappraisal. *Pathol Res Pract* 2002;198:615-20.
30. Matsumoto T, Mizuno M, Shimizu M et al. Clinicopathological features of serrated adenoma of the colorectum: comparison with traditional adenoma. *J Clin Pathol* 1999;52:513-6.
31. Sawyer EJ, Cerar A, Hanby AM et al. Molecular characteristics of serrated adenomas of the colorectum. *Gut* 2002;51:200-6.
32. Baker K, Zhang Y, Jin C, et al. Proximal versus distal hyperplastic polyps of the colorectum: different lesions or a biological spectrum? *J Clin Pathol* 2004;57:1089-93.
33. Higuchi T, Jass JR. My approach to serrated polyps of the colorectum. *J Clin Pathol* 2004;57:682-6.
34. Rashid A, Houlihan PS, Booker S et al. Phenotypic and molecular characteristics of hyperplastic polyposis. *Gastroenterol* 2000;119:323-32.
35. Williams GT, Arthur JF, Bussey HJR et al. Metaplastic polyps and polyposis of the colorectum. *Histopathol* 1980;4:155-70.
36. Leggett BA, Devereaux B, Biden K et al. Hyperplastic polyposis: association with colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2001;25:177-84.
37. Iino H, Simms L, Young J et al. DNA microsatellite instability and mismatch repair protein loss in adenomas presenting in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut* 2000;47:37-42.
38. Jass JR, Cottier DS, Pokos V et al. Mixed epithelial polyps in association with hereditary non-polyposis colorectal cancer providing an alternate pathway of cancer histogenesis. *Pathology* 1997;29:28-33.
39. Rijcken FEM, van der Sluis T, Hollema H et al. Hyperplastic polyps in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2306-11.
40. Lazarus R, Junttila OE, Karttunen TJ, et al. The risk of metachronous neoplasia in patients with serrated adenomas. *Am J Clin Pathol* 2005;123:349-

## Hyperplastisk kolorektal polypose

Reservelæge Signe H. de Neergaard, overlæge Inge T. Bernstein & professor Susanne Holck

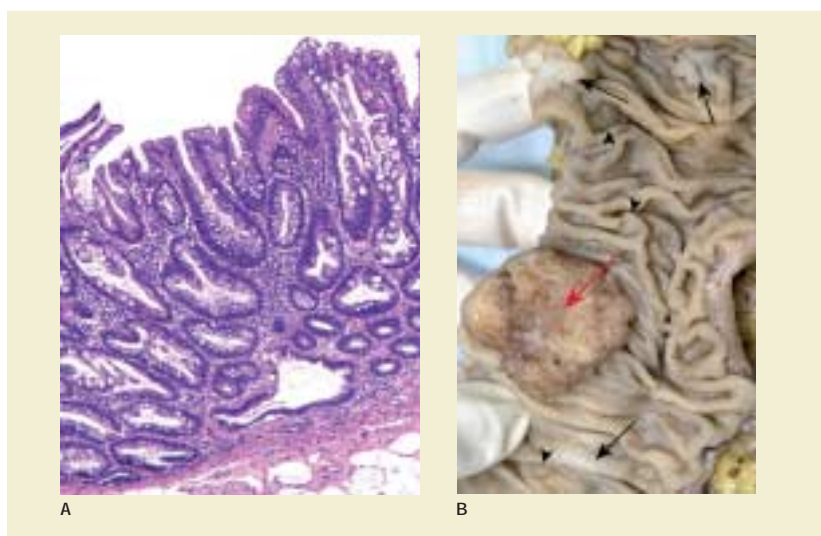
Amager Hospital, Kirurgisk Afdeling, og  
H:S Hvidovre Hospital, HNPCC-registret, Gastroenheden og  
Patologifdelingen

Den hyperplastiske kolorektale polyp har i mange år været opfattet som nonneoplastisk. De senere års forskning har imidlertid stillet spørgsmål ved denne opfattelse. Der foreligger således en række morfologiske og molekylærbiologiske

holdepunkter for eksistensen af en aggressiv hyperplastisk polyp (HP). Den øgede risiko for udvikling af kolorektal cancer (KRC) hos patienter med multiple HP, som det ses ved hyperplastisk polypose (HPP) er således med til at dokumentere denne association mellem nogle HP og KRC. Ud over den traditionelle HP, der oftest er dominerende, kan HPP også omfatte den nyligt beskrevne sessile serrate polyp (SSP), der bl.a. er karakteriseret ved sværere kryptændringer, men er uden påviselig dysplasi, samt det serrate adenom (SA) [1]. Ikke sjældent ses tillige enkelte konventionelle adenomer (KA). Betegnelsen hyperplastisk adenomatøs polyposesyndrom har derfor været foreslået [2]. HPP er sjældent beskrevet, men er

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

**Figur 1. A.** Hæmatoxylin-eosin-farvet snit af en polyp omfattende krypter med savtakket profil. Desuden ses en forgrenet krypt og en dilateret, horisontalt orienteret krypt i den basale del af mucosa, som beskrevet ved den sessile serrate polyp. Epitelet fremtræder nondysplastisk (patient 1).  
**B.** Del af colon ascendens omfattende et karcinom (rød pil) og tre sessile polypper på >10 mm (sorte pile). Pilehoveder markerer flere mindre polypper (patient 2).



antagelig underdiagnosticeret. Således har vi inden for to måneder fundet to eksempler, der trods forskelle i morfologi begge opfyldte de gældende kriterierne for HPP.

### Sygehistorier

I. En 59-årig kvinde fik i 2003 blodige diarreer. Koloskopi viste multiple små polypper i hele colon. Seks af disse blev eksstirperet. Histologisk undersøgelse viste et tubulært KA og fem HP fokalt med overgang i SSP. Ved kontrolkoloskoper, der viste talrige sessile polypper på 3-15 mm, flest oralt for sigmoideum, blev >50 polypper eksstirperet. Histologisk gen fandtes HP, enkelte med overgang i SSP (**Figur 1A**) og tillige et SA. Immunhistokemisk undersøgelse for *mismatch repair* (MMR)-proteinerne MLH1, MSH2 og MSH6 viste normal ekspresion. Der blev ikke påvist karcinom. Patienten blev tilbudt kontrolkoloskopi en gang årligt. En førstegradsslægtning var tidligere død af metastaserende kolorektal cancer.

II. En 69-årig kvinde fik hæmatokesi og væggtab. Ved koloskopi påvistes en tumor i caecum og tre polypper i transversum. Histologisk undersøgelse viste karcinom i caecum og i den ene polyp, de øvrige polypper var opbygget af KA med overgang i SSP. Både karcinom og adenom viste manglende ekspresion for MLH1, men normal ekspresion for MSH2 og MSH6. Områder med SSP viste derimod normal immunekspresion. Der blev efterfølgende foretaget en højresidig kolektomi. Denne omfattede fire slimproducerende karcinomer. I et af karcinomerne påvistes overgang i SA og mindre foci af SSP. Herudover omfattede præparatet syv polypper, hvoraf tre målte >10 mm (**Figur 1B**) og omfattede en blanding af traditionel HP, SSP og SA tillige med fokale komponenter af KA.

Patienten bevarede sin sigmoideum og gik herefter til regelmæssig kontrolsigmoideoskopi. Tre af patientens første-

gradsslægtninge havde tidligere fået påvist karcinom i henholdsvis colon, mamma og ovarie.

### Diskussion

HPP er ret løst defineret og karakteriseret ved mindst et af følgende tre kriterier [1]: 1) multiple HP (>30) i pankolisk distribution, som hos patient 1 og/eller 2) mindst fem HP oralt for sigmoideum, hvoraf mindst to skal måle >10 mm, som observeret hos patient 2, og/eller 3) et hvilket som helst antal HP hos en patient, der er førstegradsslægtning til en patient med verificeret HPP. I begge de omtalte tilfælde påvistes komponenter af SSP, der udgjorde en lille del af de undersøgte polypper fra patient 1 og en prominente del af polypperne fra patient 2. Netop SSP synes at udgøre et karakteristisk element ved HPP, og fundet bør muligvis lede tanken hen på dette syndrom.

Flere undersøgelser har påvist en association mellem HPP og KRC [3-5], der ofte er mikrosatellitinstabil (MSI) og oftere er højresidig end det vanlige sporadiske KRC. De fire KRC hos patient 2 var alle lokaliserede i det højresidige hemikolektomipræparat og udviste manglende ekspresion for MLH1, et fund, der ofte er udtryk for MSI. Såvel forekomsten af flere karcinomer og disses opbygning af slimproducerende celler er ligeledes karakteristisk for denne type genetisk instabilitet.

Det er tillige bemærkelsesværdigt, at de adenomatøse områder hos patient 2 udviste samme immunofænotype som karcinomkomponenten, mens de histologisk nonneoplastiske zoner viste normal ekspresion af MLH1. Sidstnævnte tyder på, at væsentlige genetiske hændelser først indtræder med udvikling af adenomatøs transformation af de nonneoplastiske serrate polypper. Den tætte blanding af traditionelt hyperplastisk og adenomatøst væv tyder imidlertid på, at de hyperplastiske polypper hos denne patient er præneopla-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

stiske. Alternativt er disse blandede polypper udtryk for et kollisionsfænomen.

Ud over den øgede KRC-risiko foreligger der tillige en familiær ophobning af HPP, formentlig via en autosomal arvegang. Ved patologibeskrivelse af KRC-resektater er det således væsentligt at kommentere eventuelle forhold, der kan sandsynliggøre diagnosen HPP, dvs. multiple og/eller store og højresidige serrate polypper, således at forebyggende undersøgelser af familiemedlemmer kan overvejes.

Diagnosticering af syndromet har sin berettigelse, primært grundet den øgede risiko for udvikling af KRC. Der foreligger imidlertid ingen alment accepterede retningslinjer for behandling af patienter med HPP. Specielt er det uvist i hvilket omfang konstellationen af histologiske varianter af serrate polypper bør influere på behandlingen af patienten. Et inter-

nationalt HPP-studie, der er under etablering, vil forhåbentlig belyse sådanne forhold.

Korrespondance: *Susanne Holck*, Patologifdelingen, Afsnit 134, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: *Susanne.Holck@hh.hosp.dk*

Antaget: 10. marts 2006  
Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

1. Higuchi T, Jass JR. My approach to serrated polyps of the colorectum. *J Clin Pathol* 2004;57:682-6.
2. Place RJ, Simmang CL. Hyperplastic-adenomatous polyposis syndrome. *J Am Coll Surg* 1999;188:503-7.
3. Hyman NH, Anderson P, Blasyk H. Hyperplastic polyposis and the risk of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004;47:2101-4.
4. Jørgensen H, Mellon Mogensen A, Svendsen LB. Hyperplastic polyposis of the large bowel – three cases and a review of the literature. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:825-30.
5. Leggett BA, Devereaux B, Searle J et al. Hyperplastic polyposis. *Am J Surg Pathol* 2001;25:177-84.

## Trombedannelse på en Amplatzer PFO-occluder

1. reservelæge Birgitte Nielsen, overlæge Ole May & overlæge Henning Mølgaard

Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Hjertemedicinsk Afdeling B

Patienter med persisterende foramen ovale (PFO) er i risiko for at få arteriel emboli opstået i det venøse system. Kateterbaseret lukning af PFO med forskellige devicer udføres derfor ofte, og der er kun rapporteret om få komplikationer, de fleste opstået i direkte relation til implantationen. I denne kasuistik beskrives fundet af en stor trombe på højre side af en Amplatzer PFO-occluder tre måneder efter implantationen hos en kvinde, der tidligere havde haft emboli.

### Sygehistorie

En 37-årig kvinde, der tidligere havde haft emboli i højre a. tibialis posterior påvist ved digital subtraktionsangiografi (DSA) og klinisk påvist emboli i venstre hånds fjerde finger, blev henvist til ekkokardiografi. Patienten var overvægtig (*body mass index* (BMI) 43 kg/m<sup>2</sup>), ryger og anvendte ikke peroral antikonception. Et elektrokardiogram viste normale forhold. Ved en transøsofageal ekkokardiografi (TEE) blev der påvist et PFO med en lille højre-venstre shunt, mens resten af hjertet var upåfaldende. Ved en omfattende screening for koagulationsforstyrrelser påvistes der ingen signifikante abnormiteter. På den baggrund antog man, at mekanismen var paradoks embolisering. I generel anæstesi og under TEE-vejledning blev der derfor via højre v. femoralis komplika-

tionsfrit foretaget lukning af PFO med en 25 mm Amplatzer PFO-occluder. Der blev ved procedurans begyndelse givet en enkelt dosis heparin 10.000 IE intravenøst. En transtorakal ekkokardiografi (TTE) den følgende dag viste, at *occluder*'en var på plads uden tegn på residual shunt eller trombedannelse. Patienten blev udskrevet med magnyl 75 mg daglig. Ved en tremåneders kontrol rapporterede hun om hyppige tilfælde af kortvarig hjertebanken den seneste måned og et kort tilfælde med smerter og bleghed i venstre hånds fjerde finger en måned efter implantation af *occluder*'en. Ved TTE og TEE fandt man en 14 × 30 mm stor trombe direkte på *occluder*'ens skive i højre atrium. Derudover fandt man en 6 mm stor trombe i lateralvæggen af venstre atrium uden kontakt til *occluder*'en. Patienten blev behandlet med peroral warfarin initialt sammen med ufraktioneret heparin givet intravenøst og senere med subkutan givet lavmolekylært heparin. Adskillige døgn telemetri viste vedvarende, stabil sinusrytme. Gentagen TEE viste kun en beskedent reduktion af trombemassen, og der blev derfor efter fire uger foretaget kirurgisk fjernelse af *occluder*'en. Under proceduren blev der fundet en 10 × 30 mm stor bredbaset trombe centralt på *occluder*'ens højre skive med yderligere en få mm stor trombe på den forreste del af skiven. *Occluder*'en med tromber blev fjernet in toto (**Figur 1**). Yderligere fire små tromber blev fjernet fra venstre atriums laterale væg, og foramen ovale blev lukket med suturering. Patienten blev udskrevet med warfarinbehandling og ved en seksmånederskontrol viste en TEE ingen trombedannelse eller tegn på shunt. Patienten havde 24 måneder postoperativt ikke oplevet yderligere tromboemboliske episoder. Antikoagulationsbehandlingen forventedes fortsat livslangt.