

SINDROME DE PEUTZ-JEGHERS

Diversidade de Expressão Gastrointestinal em Idade Pediátrica e Considerações sobre a sua Abordagem Clínica*

ANA I. LOPES, JUAN GONÇALVES, ANA M PALHA, FÁTIMA FURTADO, ANTÓNIO MARQUES
Serviços de Pediatria, Anatomia Patológica e Gastrenterologia. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

RESUMO

A Síndrome de Peutz-Jeghers é uma rara condição autosómica dominante caracterizada pela associação de polipose gastrointestinal (hamartomas), pigmentação mucocutânea e risco acrescido de neoplasias em múltiplos órgãos. O seu impacto clínico *major* em idade pediátrica é resultante das complicações associadas à presença de polipos, sobretudo ao nível do intestino delgado. O início da vigilância de lesões endoluminais é actualmente recomendado a partir dos 10 anos de idade, embora mais precocemente possam ocorrer lesões significativas, eventualmente sintomáticas. A radiologia de contraste e a endoscopia convencional, preconizados para a avaliação no plano gastrointestinal, têm reconhecidas limitações neste contexto no grupo etário pediátrico, sendo por outro lado ainda reduzida a experiência pediátrica na utilização de novos métodos de diagnóstico e de intervenção (como a cápsula endoscópica e a enteroscopia per-operatória). Apresentam-se cinco casos pediátricos (idade igual ou inferior a 10 anos), cujas particularidades de expressão clínica gastrointestinal suscitaram alguma reflexão sobre as recomendações actuais.

Palavras-chave: Peutz-Jeghers, polipose gastrointestinal, criança

SUMMARY

PEUTZ-JEGHERS SYNDROME: VARIABILITY OF GASTROINTESTINAL EXPRESSION AT PEDIATRIC AGE

Peutz-Jeghers syndrome is a rare autosomal dominant condition, characterized by gastrointestinal polyposis, mucocutaneous pigmentation and high risk of neoplasia in multiple organs. At pediatric age, major clinical impact is related to complications associated to intestinal polyps, but neoplastic risk isn't negligible. Though clinical surveillance is recommended since the age of 10 years, relevant lesions may occur before that age. Conventional radiology and endoscopy have recognized limitations at this age group, and new diagnostic and intervention tools, such as video-capsule and per-operative enteroscopy, are not yet widely used.

We present 5 pediatric cases (age under 10 years) with diversity of gastrointestinal expression (including one case with histologic evidence of dysplasia in a large colonic polyp), emphasizing the need of specific guidelines concerning young children.

Key-words: Peutz-Jeghers, polyposis syndromes, children

*Este trabalho foi parcialmente apresentado sob a forma de instantâneo endoscópico, no XXIII Congresso Nacional de Gastrenterologia, que decorreu no Porto de 4-7 de Junho de 2003.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Peutz-Jeghers (SP-J) é uma rara condição de base genética que integra quatro aspectos *major*: (1) polipos gastrointestinais múltiplos de tipo hamartoma, (2) pigmentação melânica mucocutânea, (3) transmissão autosômica dominante, e (4) risco significativo de malignização em múltiplos órgãos.

Foram recentemente identificadas mutações no gene *STK11/LKB1* localizado no cromossoma 19p 13.3¹, o qual codifica uma proteína serina treonina-quinase 11², facilitadora da apoptose, resultando a perda da sua função em crescimento celular descontrolado. Estas mutações têm sido detectadas em até 70% dos casos em famílias atingidas e em cerca de 50% dos casos esporádicos.

Evidência recente de heterogeneidade genética, tem reforçado a hipótese da ocorrência de mutações alternativas num outro gene ainda não identificado³, predisponentes da SP-J.

Estudos de correlação genotípica-fenotípica têm sugerido um risco oncogénico marcadamente diferente de acordo com a presença ou ausência da mutação *STK11/LKB1*⁴. Em particular, a sua ausência tem sido associada a risco major de adenocarcinoma das vias biliares, um tumor raro na população geral.

Apesar dos notáveis contributos potenciais dos testes genéticos para a prática clínica e em particular para a definição de estratégias de abordagem mais eficazes em doentes com risco elevado, a sua aplicabilidade nesta síndrome está ainda actualmente parcialmente limitada pela reconhecida heterogeneidade genética^{5,6}.

Em idade pediátrica, o impacto clínico *major* desta condição é resultante da polipose gastrointestinal (sobretudo ao nível do intestino delgado) e/ou complicações associadas, designadamente: dor abdominal com características de cólica, prolapso rectal, hemorragia digestiva óbvias ou ocultas (podendo condicionar anemia sideropénica) e invaginação/oclusão intestinal (secundária a ulceração e enfarte dos polipos).

Embora o risco acrescido de neoplasia gastrointestinal (adenocarcinoma do cólon, duodeno, jejuno e íleo) e extra-intestinal (neoplasias do pâncreas, vias biliares, mama, ovário, testículo e útero) seja reconhecido em 48% dos adultos jovens afectados^{7,8}, ele não é negligenciável em idade pediátrica. Este risco está bem documentado numa revisão de séries pediátricas⁹ incluindo 70 casos com idade inferior a 16 anos, tendo sido identificadas neoplasias (aparelho gastrointestinal e genital) em cinco doentes (7,14%), das quais dois adenocarcinomas (um gástrico e um jejunal), dois tumores do ovário (células de Sertoli) e um tumor testicular (em idade pré-pubere).

Subsequentemente mais casos pediátricos têm vindo a ser descritos, em idade muito jovem¹⁰⁻¹².

O modelo de abordagem clínica desta condição, deverá na criança tal como no adulto, considerar três etapas distintas: 1^a) a avaliação no plano gastrointestinal inicial quanto à localização, extensão e dimensões das lesões; 2^a) o estabelecimento de um programa de vigilância subsequente nos planos gastrointestinal e extra-intestinal; 3^a) a eventual programação de intervenção terapêutica.

Diversos protocolos têm sido propostos na SP-J, para avaliação e vigilância de lesões endoluminais¹³⁻¹⁵, utilizando quer a radiologia de contraste quer a endoscopia convencional. São no entanto reconhecidas as limitações técnicas da radiologia neste contexto e neste grupo etário e por outro lado é ainda reduzida a experiência pediátrica na utilização de novos métodos de diagnóstico (enteroscopia, video-cápsula) ou de intervenção (enteroscopia per-operatória) em crianças pequenas.

As recomendações actuais, derivadas da experiência dos adultos¹⁶, preconizam o início da vigilância gastrointestinal (com endoscopia alta e baixa e estudo radiológico do intestino delgado) aos 10 anos de idade, embora como referido anteriormente, mais precocemente possam ocorrer lesões significativas do tracto gastro-intestinal.

O início da vigilância extra-intestinal é proposto para a segunda década de vida, incluindo ecografia abdominal, avaliação mamária, pélvica e testicular, com frequência anual.

Neste contexto, dadas as limitações actuais quer do estudo genético quer dos meios de diagnóstico no plano gastrointestinal acessíveis a este grupo etário, perante a necessidade de estabelecer um plano de diagnóstico e de seguimento eficaz e de baixa invasividade, torna-se difícil seleccionar a estratégia de abordagem clínica mais adequada na criança pequena .

Apresentam-se cinco casos de SP-J, todos com idade inferior a 10 anos na apresentação, cujas particularidades clínicas constituíram motivo para reflexão e algumas considerações sobre o modelo de seguimento actualmente proposto, atendendo a condicionalismos clínicos, familiares e institucionais.

DOENTESE MÉTODOS

Análise retrospectiva de cinco casos de SP-J (fenótipo característico com pigmentação mucocutânea) com idades compreendidas entre 3 e 10 anos (média: 8,1 anos), raça caucasiana, referenciados à Unidade de Gastroenterologia Pediátrica no período de Janeiro de 1999 a Dezembro de 2002 (três casos com consanguinidade provenientes dos Açores, um de Beja, um de Lisboa), avaliados por

radiologia e por endoscopia convencional (endoscopia alta e ileocolonoscopia) associada a enteroscopia, com diversidade de apresentação clínica e de expressão gastrointestinal.

RESULTADOS

Os elementos clínicos mais relevantes estão incluídos no quadro I.

Caso	História familiar	Idade apresentação (Anos)/ Contexto de referência	Endoscopia alta	Colonoscopia
1‡ ♀	pai † neo ?; 2 tios e avó paternos SP-J	9,3 A / cirurgia prévia (3,5 anos) por invaginação intestinal	gástricos <5 mm	normal
2‡ ♂	pai † neo pulmão	10 A / rastreiofamiliar	gástrico 12 mm	normal
3‡ ♀	idem	9 A / colecistectomia (8,5 anos) por polipose vesicular	gástricos 6-9 mm	cego 4 cm
4 ♂	desconhecida	3 A / polipectomia prévia (2,5 anos)	gástrico 4,5 cm gástricos <5 mm	sigma 7-15 mm
5 ♂	pai † colangiocarcinoma; avó paterna † neo pulmão	9,4A / fenótipo	duodenais < 5 mm	normal

presença de polipos; ‡ caso 1 primo de 2 e 3 (irmãos); pais de 1 e 2, 3: irmãos

Os três casos provenientes dos Açores com história familiar muito significativa (e dramática) conhecida em pelo menos duas gerações, foram referenciados na sequência de rastreio familiar efectuado após o falecimento do pai de duas das crianças (casos 2 e 3: irmãos); duas delas tinham antecedentes significativos no plano gastrointestinal, designadamente: caso 1 – ressecção jejunal segmentar (30cm) aos 3,5 anos por invaginação devida a polipo jejunal; caso 3: colecistectomia aos 8,5 anos por polipose vesicular múltipla. Estes dois casos requereram terapêutica marcial prolongada por anemia sideropénica associada.

Nos casos 4 (quatro irmãos e irmãs com idades compreendidas entre 7 e 17 anos) e 5 (um irmão de 6 anos) a fratria não está atingida (ausência de fenótipo e/ou sintomatologia).

O caso 4 foi referenciado na sequência de episódios de hematoquesia recorrente, com exteriorização de dois polipos rectais (de 10mm e 15mm, respectivamente), que foram ressecados cirurgicamente no hospital de origem. Os casos 2 e 5 não evidenciavam qualquer sintomatologia, tendo sido este último o único referenciado (pelo pediatra) exclusivamente mediante fenótipo característico.

A avaliação endoscópica alta com enteroscopia permitiu a visualização até ao jejuno proximal, tendo sido identificados aspectos endoscópicos diversos, desde a ausência de polipos gástricos ou duodeno-jejunais, à presença de polipos (sésseis ou pediculados), em número e dimensão muito variável. Salienta-se (caso 4) a identificação de volumoso polipo gástrico (grande curvatura, dimensões: 4,5cmx3cmx1,3cm), pediculado, com aspecto de

couve-flor, intermitentemente ocluindo o piloro e, surpreendentemente sem sintomatologia associada (figura 1).



Fig. 1 - Polipo gástrico pediculado (caso 4), ocluindo intermitentemente o piloro

A ileocolonoscopia revelou polipos em dois casos, salientando-se no caso 3 a presença de volumoso polipo ao nível do cego (maior eixo 4cm, pedículo com 1,3 cm), igualmente assintomático. Foi efectuada polipectomia endoscópica (ansa) em todos os casos, desde que polipos com dimensões superiores a 5mm, e nos de maiores dimensões com injeção prévia de adrenalina a 1/1000 na base do pedículo. No caso 2, a ressecção endoscópica de um pequeno polipo do fundo gástrico de base larga (1,2 cm de maior eixo) com boa hemostase imediata, complicou-se de perfuração gástrica com pneumoperitонеu, requerendo intervenção cirúrgica nas 48h subsequentes, a qual resolveu a situação.

Todos os polipos ressecados evidenciaram natureza hamartomatosa; histologicamente, eram constituídos por feixes da muscular da mucosa ramificados de forma arborescente (figura 2), revestidos por mucosa normal da região. Nos polipos gástricos era proeminente a hiperplasia foveolar. Nos polipos do cólon havia criptas alongadas, ocasionalmente ramificadas e na superfície o padrão de crescimento era, por vezes, vilositário; salienta-se em volumoso polipo do cego (caso 3) a presença de transformação adenomatosa em superfície com displasia de grau moderado (figura 3), ausente no pedículo.

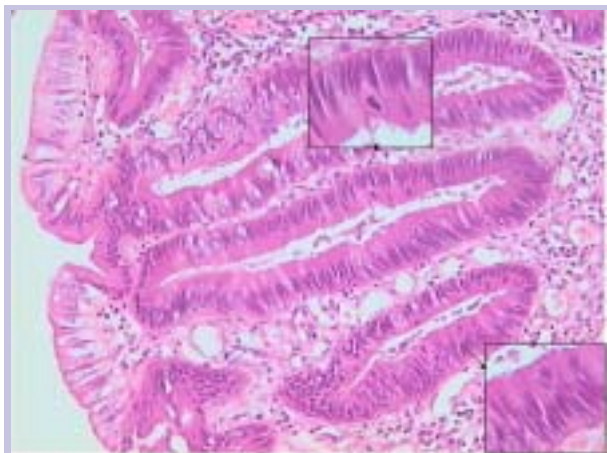


Fig. 2 - Polipo Peutz-Jeghers: feixes de musculo liso, da muscular da mucosa, ramificam-se do centro para a periferia de forma arborescente; os feixes estão revestidos por mucosa do cólon (H&E,x10)

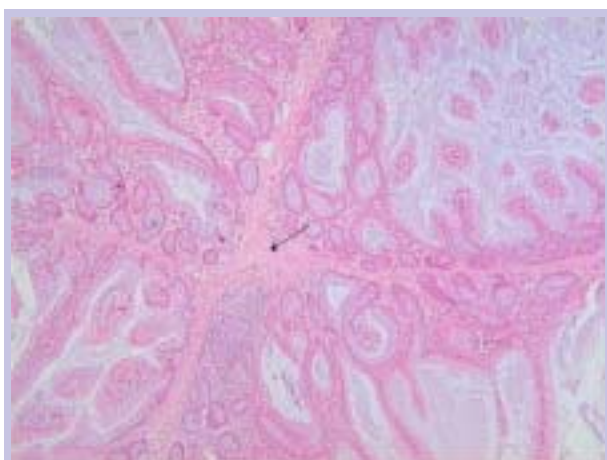


Fig. 3 - Polipo Peutz-Jeghers (caso 3): na superfície há transformação adenomatosa (H&E,x10; pormenor,x40)

Apenas em três casos foi presentemente possível a realização de estudo radiológico do intestino delgado (caso 2: inconclusivo; casos 4 e 5: normal); nos restantes dois não foi possível obter a colaboração das crianças e adesão dos pais para a realização do exame (contexto familiar muito indiferenciado).

Na ausência de complicações, todos os casos com idade compatível (superior a 9-10 anos) deverão entretanto ser avaliados por cápsula endoscópica, logo que institucionalmente tal seja viável, o que obviará seguramente as limitações técnicas e a baixa sensibilidade da radiologia neste grupo etário e cujos resultados serão determinantes para uma selecção mais individualizada da abordagem subsequente.

Foi efectuada ecografia testicular ou pélvica (consoante o sexo) que foi normal em todos os casos.

Todos as famílias foram orientadas para consulta de aconselhamento genético, estando entretanto em curso o estudo genético para identificação da mutação STK11/LKB1 em centro de referência internacional. Aos pais do caso 4 (assintomáticos e sem fenótipo característico, tal como os seus irmãos) foi apesar de tudo recomendada uma avaliação em Consulta de Gastreenterologia, dada a não acessibilidade ainda (e limitações reconhecidas) na realização do estudo genético.

DISCUSSÃO

Todos os casos evidenciavam o fenótipo característico – pigmentação mucocutânea, especialmente dos lábios, a qual estando raramente presente ao nascer, se desenvolve geralmente ao longo da infância, atenuando-se a partir da puberdade. É importante reconhecer, contudo, que cerca de 5% dos indivíduos afectados não tem pigmentação anormal.

O caso 4 sendo o único numa fratria de cinco irmãos, é interessante no plano genético, podendo corresponder a uma forma esporádica (caso *de novo*?). Apesar de assintomáticos, os pais foram orientados para uma Consulta de Gastreenterologia, dado que como referido, a ausência de fenótipo não permite excluir o diagnóstico em todos os casos. No entanto, presentemente não existe qualquer recomendação específica para rastreio aos familiares em 1.º grau dos casos index pediátricos, assintomáticos.

Apesar das actuais limitações dos testes genéticos resultantes da heterogeneidade genotípica e fenotípica inerente a esta síndrome, eles poderão trazer um contributo significativo para o diagnóstico pré-sintomático (indivíduos sem pigmentação com historia familiar positiva), para uma melhor avaliação do risco oncogénico ou mesmo potencialmente para o diagnóstico pré-natal¹⁷. Este contributo, associado a uma mais precoce (desde a infância) e adequada caracterização do espectro clínico gastrointestinal e da história natural mediante utilização da enteroscopia e da video-cápsula, permitirão a definição de uma estratégia de vigilância também mais selectiva no grupo etário pediátrico (num futuro próximo, só os portadores de mutação deverão ser alvo de um programa de vigilância clínica).

No plano gastrointestinal demonstrou-se nesta pequena série a existência de polipos com localização, distribuição e dimensões muito heterogéneas, independentemente da idade da criança, com as características histológicas habituais. No entanto, o caso 3, relativo a uma criança muito jovem (nove anos) evidenciou a presença de alterações displásicas num polipo de grandes dimensões, totalmente assintomático, de localização menos habitual (cego). Embora os

hamartomas sejam por definição lesões não neoplásicas e só raramente evidenciem alterações displásicas, este achado reforça a necessidade de uma vigilância mais activa e eventualmente mais agressiva do que previamente suposto, dos casos pediátricos, independentemente da idade e da sintomatologia. Sendo os polipos do cólon menos frequentes que os do intestino delgado, parecem no entanto ocorrer com maior frequência na criança do que no adulto. Uma das maiores séries publicadas¹⁸ envolvendo 404 doentes (adultos), evidenciou a seguinte distribuição dos polipos: 78% no intestino delgado, 42% no cólon, 38% no estômago e 28% no recto; também foram descritas lesões polipoides na mucosa do tracto respiratório superior, traqueia, vesícula biliar e ureter. Salienta-se na nossa pequena série, a raríssima ocorrência de um caso com polipose vesicular sintomática.

A morbidade associada à polipectomia endoscópica depende naturalmente da experiência do gastroenterologista bem como da localização e dimensões das lesões. Na presente série, não houve complicações decorrentes da ressecção endoscópica dos polipos de maiores dimensões, mas sim em polipo gástrico de pequenas dimensões mas de base larga (perfuração relativamente inesperada no decurso da endoscopia, que decorreu sem incidentes).

Por limitações técnicas inerentes à idade das crianças, não foi ainda possível caracterizar nos nossos casos com exactidão o *status* do intestino delgado abaixo do jejuno proximal, o qual constitui precisamente o nível do tracto gastrointestinal ao qual se associam complicações com maior impacto clínico. A sua avaliação mediante cápsula endoscópica, cuja utilização esperamos para breve na nossa instituição em crianças com mais de 9-10 anos, permitir-nos-á uma decisão mais bem fundamentada quanto à melhor abordagem individual, evoluindo de uma atitude de vigilância expectante para uma atitude de vigilância activa. A video-cápsula tem demonstrado grande utilidade na avaliação da extensão e características das lesões do delgado em pequenas séries pediátricas¹⁹, nas quais a radiologia convencional se manifestara claramente insuficiente, sendo desejável a sua realização sempre que possível, antes da enteroscopia per-operatória electiva.

A abordagem terapêutica dos polipos do intestino delgado na criança é controversa. É habitualmente elevada a taxa de re-intervenção após laparotomia inicial por oclusão intestinal, a qual pode ser reduzida mediante enteroscopia intra-operatória (via enterotomia cirúrgica) para ressecção dos polipos²⁰.

As vantagens e desvantagens da polipectomia profiláctica em doentes assintomáticos deverão ser discutidas com a família numa base individual, considerando sempre a relação custo/benefício de um programa de vigilância

agressivo em crianças pequenas. Um algoritmo adaptado da experiência dos adultos tem sido proposto²¹, cuja estratégia de abordagem é influenciada pelas dimensões dos polipos e suas localização, embora seja relativamente omissa na suas recomendações. Exceptuando os casos que se apresentam com invaginação intestinal, que têm óbvia indicação para laparotomia exploradora com endoscopia e polipectomia intra-operatória, os restantes casos sintomáticos (anemia, dor abdominal) ou não (apenas fenótipo característico), deverão ser previamente submetidos a avaliação endoscópica alta e baixa e a estudo radiológico do delgado. Crianças sintomáticas com polipos do delgado > 15 mm têm indicação para laparotomia e enteroscopia com polipectomia intraoperatória; nos restantes casos (polipos < 15 mm) a abordagem e esquema de seguimento deverão ser individualizados e determinados pela sintomatologia e número de polipos. Os casos submetidos a enteroscopia prévia, na ausência de sintomatologia, deverão ser submetidos ao mesmo protocolo de seguimento (avaliação endoscópica e estudo radiológico) com frequência de 2 em 2 anos. Não é feita qualquer referência à eventual detecção de lesões gástricas ou do cólon. Embora em casos de distribuição dos polipos localizada a um pequeno segmento intestinal possa ser bem sucedida a ressecção segmentar (tratamento cirúrgico conservador sempre que possível), na maioria dos casos, com polipose generalizada, serão necessárias múltiplas enterotomias ao longo da vida. A enteroscopia per-operatória permitindo uma adequada visualização dos polipos do delgado (e ressecção com ansa de polipectomia), permitiu reduzir a agressividade e frequência destas intervenções²².

Um melhor conhecimento da expressão clínica desta entidade em idade pediátrica a par do desenvolvimento dos meios de diagnóstico (protótipos mais reduzidos da cápsula), permitirão certamente uma melhor definição de estratégias de abordagem na criança pequena, para a qual não existem actualmente recomendações específicas.

O limiar para investigação de potencial neoplasia gastrointestinal ou gonadal após a adolescência deverá ser baixo, de acordo com a proposta da Associação Americana de Gastroenterologia²⁰ (quadro II). Contudo, como anteriormente referido, perante o risco acrescido de desenvolvimento de tumores das gónadas (testículo, ovário), mesmo antes da puberdade, não deveria esse rastreio incluir na criança, desde o diagnóstico inicial, e a par da avaliação clínica completa, a realização de uma ecografia testicular/pélvica (por exemplo de 2 em 2 anos), atendendo ao baixo custo relativo (reduzido número de doentes em cada centro) e não invasividade?

Por outro lado, com o alargamento da idade pediátrica até aos 18 anos, é da maior importância a identificação precoce desta população particularmente vulnerável em

termos de risco oncogénico, bem como o reconhecimento pelos gastroenterologistas pediátricos de que no seu período de seguimento tal risco já poderá ser relevante.

Quadro II - Programa de rastreio de neoplasias após a adolescência na Síndrome de Peutz-Jeghers

Investigação anual

Hemograma

Ecografia pélvica, exame ginecológico e mamário (sexo F)

Ecografia testicular (sexo M)

Investigação de 2/2 anos

Endoscopia alta e baixa

Estudo radiológico do intestino delgado

Outras investigações

Esfregaço cervical de 3/3 anos

Mamografia de 5/5 anos a partir dos 25 anos

Adicionalmente, será indispensável da parte dos clínicos responsáveis pelo diagnóstico e seguimento destes casos em idade adulta (e não só gastroenterologistas, mas igualmente cirurgiões, entre outros) a devida orientação para aconselhamento genético familiar e a referenciação dos descendentes a consultas de gastroenterologia pediátrica.

Finalmente, num contexto de grande actualidade das designadas *Consultas de Transição da Criança para o Adulto* a propósito da articulação desejável entre serviços pediátricos e de adultos no âmbito das diversas patologias crónicas com manifestação em idade pediátrica, a SP-J constitui certamente um paradigma de tal colaboração recíproca, que deverá ser precocemente estabelecida.

Adicionalmente e à semelhança do que já está largamente estabelecido noutros países e para outras síndromes polipósicas, é desejável que todos os profissionais directa e indirectamente envolvidos com esta entidade (gastroenterologistas de adultos e pediátricos, cirurgiões, oncologistas, patologistas, geneticistas) possam desenvolver uma actividade integrada, promovendo a organização do seu registo nacional.

BIBLIOGRAFIA

1. HEMMINKI A, MARKIE D, TOMLINSON I *et al*: A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature* 1998; 391: 184-7
2. MARNEROS AG, MEHENNI H, REICHENBERGER E *et al*: Gene for the human transmembrane-type protein tyrosine phosphatase H (PTPRH): genomic structure, fine mapping and its exclusion as a candidate for Peutz-jeghers syndrome. *Cytogenet Cell Genet* 2001; 92: 213-6
3. LIM W, HEARLE N, SHAH B *et al*: Further observations on LKB1/STK11 status and cancer risk in Peutz-jeghers syndrome. *Br J Cancer* 2003; 89: 308-13
4. OLSCHWANG S, BOISSON C, THOMAS G: Peutz-Jeghers

- families unlinked to STK11/LKB1 gene mutations are highly predisposed to primitive biliary adenocarcinoma. *J Med Genet* 2001; 38 (6): 356-60
5. JARVINEN HJ: Genetic testing for polyposis : practical and ethical aspects. *Gut* 2003; 52 (suppl 2): ii19-22
6. GRADY WM: Genetic testing for high-risk colon cancer patients. *Gastroenterol* 2003; 124: 1574-94
7. GIARDELLO FM, BRENSINGER JD, TERSMETTE AC, GOODMAN SN *et al*: Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterol* 2000; 119: 1447-53
8. MCGARRITY T, KULIN H, ZAINO R: Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 596-604
9. TOVAR JA, EIZAGUIRRE I, ALBERT A *et al*: Peutz-Jeghers syndrome in children: report of two cases and review of the literature. *J Pediatr Surg* 1983; 18:1-6
10. CORDTS AE, CHABOT JR: Jejunal carcinoma in a child. *J Pediatr Surg* 1983; 18: 180-1
11. ZUNG A, SHOHAM Z, OPEN M *et al*: Sertoli cell tumor causing precocious puberty in a girl with Peutz-Jeghers syndrome. *Gynecol Oncol* 1998; 70: 421-4
12. MULET FERRAGUT JF, FEMENIA A, MORLANS J *et al*: Gynecomastia and testicular tumor in children with Peutz-Jeghers syndrome. *Cir Pediatr* 2002; 15: 82-3
13. HYER W, BEVERIDGE I, DOMIZIO P *et al*: Clinical management and genetics of gastrointestinal polyps in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 469-79
14. CORREDOR J, WAMBACH J, BARNARD JA: Gastrointestinal polyps in children: advances in molecular genetics, diagnosis and management. *J Pediatr* 2001; 138: 621-28
15. ERDMAN SH, BARNARD JA: Gastrointestinal polyps and polyposis syndromes in children. *Current Opinion in Pediatrics* 2002; 14: 576-82
16. GIARDELLO F, BRENSINGER JD, PETERSEN GM: AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterol* 2001; 121: 198-213
17. WERTZ DC, FANOS JH, REILLY PR: Genetic testing for children and adolescents: who decides? *JAMA* 1994; 272: 875-81
18. HEMMINKI A: The molecular basis and clinical aspects of Peutz-Jeghers syndrome. *Cell Mol Life Sci* 1999; 55: 735-50
19. SANT'ANNA AMGA, SEIDMANN EG: Wireless capsule endoscopy: comparison study in pediatric and adult patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: A18 (NASPGHAN Annual Meeting)
20. SPIGELMAN AD, THOMPSON JPS, PHILIPS RKS: Towards reducing the relaparotomy rate in Peutz-Jeghers syndrome: the role of a per-operative small bowel endoscopy. *Br J Surg* 1990; 77: 301-2
21. BURT R: Colon Cancer Screening. *Gastroenterol* 2000; 119: 837-53
22. EDWARDS DP, KHOSRAVIANI K, STAFFERTON R *et al*: Long-term results of polyp clearance by intra-operative enteroscopy in the Peutz-Jeghers syndrome. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 48-50