UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

DENISE DE OLIVEIRA ANDRADE

PÓLIPOS COLÔNICOS E POLIPOSE GASTROINTESTINAL: estudo do perfil e da frequência em crianças e adolescentes submetidos a colonoscopia em dois centros de referência em Minas Gerais

BELO HORIZONTE
2013

Denise de Oliveira Andrade

PÓLIPOS COLÔNICOS E POLIPOSE GASTROINTESTINAL: estudo do perfil e da frequência em crianças e adolescentes submetidos a colonoscopia em dois centros de referência em Minas Gerais

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Rodrigues Ferreira.

Belo Horizonte

2013

Andrade, Denise de Oliveira.

A553p Pólipos colônicos e polipose gastrointestinal [manuscrito]: estudo doperfil e da freqüência em crianças e adolescentes submetidos a colonoscopia em dois Centros de Referência em Belo Horizonte - MinasGerais. / Denise de Oliveira Andrade. - - Belo Horizonte: 2013.

115f.

Orientador: Alexandre Rodrigues Ferreira.

Co-Orientador: Paulo Fernando Souto Bittencourt.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente. Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Pólipos do Colo/epidemiologia. 2. Pólipos do Colo/terapia. 3. Polipose Intestinal. 4. Colonoscopia. 5. Criança. 6. Adolescente. 7. Dissertações Acadêmicas. I. Ferreira, Alexandre Rodrigues. II. Bittencourt,Paulo Fernando Souto. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WI 529

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca J. Baeta Vianna – Campus Saúde UFMG.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

PÓLIPOS COLÔNICOS E POLIPOSE GASTROINTESTINAL: ESTUDO DO PERFIL E DA FREQUÊNCIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES SUBMETIDOS A COLONOSCOPIA EM DOIS CENTROS DE REFERÊNCIA EM BELO HORIZONTE - MINAS GERAIS

DENISE DE OLIVEIRA ANDRADE

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração Saúde da Criança e do Adolescente.
Aprovada em 25 de junho de 2013, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira - Orientador
UFMG

Prof. Paulo Fernando Souto Bittencourt
FHEMIG

Prof. Luiz Ronaldo Alberti
UFMG

Prof. Rodrigo Gomes da Silva
UFMG

Belo Horizonte, 25 de junho de 2013.

Scanned with CamScanner

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora: Profa. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Renato de Lima Santos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof[a]. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof[a]. Benigna Maria de Oliveira

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Coordenadora: Profa. Ana Cristina Simões e Silva

Colegiado:

Alexandre Rodrigues Ferreira

Ana Cristina Simões e Silva

Eduardo Araújo de Oliveira

Ivani Novato Silva

Jorge Andrade Pinto

Marcos José Burle de Aguiar

Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Suelen Rosa de Oliveira (Discente)

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Alexandre Rodrigues Ferreira agradeço pela orientação e por todos os ensinamentos que contribuíram para o meu crescimento acadêmico. Agradeço também aos professores que compuseram a banca pelo olhar criterioso sobre o trabalho.

Aos colegas de pós graduação agradeço pelas parcerias, diálogos e compartilhamento das alegrias e angústias vivenciadas ao longo do processo de pesquisa.

Agradeço especialmente aos meus pais pelo apoio incondicional e à minha irmã Luciana pelo apoio e suporte na confecção final da dissertação.

"*A verdadeira viagem do conhecimento não consiste em procurar novas paisagens, mas em ter novos olhos*". Marcel Proust

NOTA EXPLICATIVA

A presente dissertação segue as orientações do Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e será apresentada em duas partes, sob a forma de dois artigos científicos.

A primeira parte refere-se ao artigo de revisão da literatura e seguirá as normas da Revista Médica de Minas Gerais (https://www.rmmg.org/conteudo/9), de conformidade com os "Requisitos Uniformes para Revisões Submetidas a Revistas Biomédicas", publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas.

O segundo artigo é original e será submetido ao periódico Jornal de Pediatria. As normas de publicação deste periódico encontram-se no endereço eletrônico: https://www.jped.com.br/pt-guia-autores.

RESUMO

PÓLIPOS E POLIPOSE GASTROINTESTINAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTS: revisão da literatura

Pólipos colônicos são frequentes em pediatria, manifestando-se principalmente com o sangramento retal indolor. Geralmente são lesões únicas, localizadas predominantemente em retossigmoide, com pouco ou nenhum potencial para transformação maligna. A polipectomia, realizada no momento da colonoscopia diagnóstica, constitui a terapêutica definitiva na maioria dos pacientes. Entretanto, o pediatra deve ter consciência de que, ocasionalmente, pólipos podem ocorrer no contexto de uma doença poliposa hereditária, caracterizada por um risco aumentado de câncer no trato gastrointestinal e em outros órgãos, além da morbidade significativa destas síndromes na faixa etária pediátrica. Dessa forma, a falha no reconhecimento destas síndromes hereditárias acarreta o inadequado tratamento dos pacientes, bem como o inadequado rastreamento e vigilância dos indivíduos de risco para a doença, com consequente morbidade elevada e mortalidade precoce. Esta revisão traz uma atualização sobre os pólipos intestinais em crianças e adolescentes, discutindo os aspectos clínicos, genéticos e diretrizes/recomendações no manejo dos pacientes afetados e dos indivíduos de risco para as diferentes síndromes poliposas intestinais.

Palavras-chave: pólipos colônicos, crianças, poliposes, doença poliposa hereditária.

ABSTRACT

COLONIC POLYPS IN CHILDREN AND TEENAGERS: literature review

Colonic Polyps are frequent in pediatrics and most commonly present with painless rectal bleeding. The isolated polyp is the most frequent kind, localized predominantly at the retosigmoid, with little or no potential for malignant transformation. Polypectomy performed during diagnostic colonoscopy presents as the definitive therapeutics in the majority of the patients. However, the physician must be aware of the occasionally occurrence of these polyps in the context of hereditary polyposis diseases, characterized by a significant risk for colorectal cancer development, as well as the development of cancer in other organs, together with high morbidity of the patients at the pediatric age. Failure in the recognition of these hereditary syndromes leads to the inadequate treatment of the patients, as well as the inadequate screening and vigilance of individuals with high disease risk and consequently high morbidity and precocious death. This review gathers new data about colonic polyps in children and teenagers, discussing the clinical and genetic aspects, along with guidelines for affected patients and individuals with high risk of intestinal polyposis syndromes.

Keywords: colonic polyps, children and teenagers, polyposis, hereditary polyposis syndromes.

LISTA DE TABELAS

ARTIGO REVISÃO

Tabela 1 – Resumo de casos de carcinoma gastrointestinal em pacientes com polipose juvenil reportados na literatura..... 23
Tabela 2 – Descrições de frequência ou risco relativo de câncer em SPJ..... 29
Tabela 3 – Risco cumulativo de câncer por local e idade em pacientes com a Síndrome de Peutz-Jeghers..... 30
Tabela 4 – Relatos de casos de câncer e idade de diagnóstico em 1644 pacientes com síndrome de Peutz-Jeghers, extraídos de 20 estudos na literatura..... 31
Tabela 5 – Classificação de Spigelman..... 50

ARTIGO ORIGINAL

Tabela 1 – Características clínicas e endoscópicas dos pacientes com pólipos juvenis..... 73
Tabela 2 – Características clínicas e endoscópicas dos pacientes com poliposes 74
Tabela 3 – Comparação dos pacientes com pólipos juvenis solitários e os outros (pólipos juvenis múltiplos e poliposes)..... 75
Tabela 4 – Vigilância endoscópica e terapêutica nos pacientes com Polipose de Peutz Jeghers..... 76
Tabela 5 – Vigilância endoscópica e terapêutica nos pacientes com Polipose Juvenil..... 79
Tabela 6 – Características clínicas, vigilância endoscópica e terapêutica nos pacientes com PAF..... 80

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Adnpm	Atraso de desenvolvimento neuropsicomotor
AINE	Anti-inflamatório Não Esteróide
AMPK	AMP-activated Protein Kinase (Proteína cinase dependente de AMP)
APC	*Adenomatous Polyposis Coli* (Polipose Adenomatosa)
BMPR1A	Bone Morphogenetic Protein Receptor 1A (Receptor 1A da proteína morfogênica do osso)
BRCA	*Breast Cancer* (Câncer de mama)
CA-125	*Cancer Antigen 125* (Antígeno do câncer 125)
CCR	Cancer coloretal
DCP4	*Decapentaplegic Pancreatic Carcinoma, locus 4*
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
ENG	*Endoglin*
HF	História Familiar
HNPCC	*Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer* (Cancer coloretal não hereditário)
IPAA	*Ileal Pouch-anal Anastomosis* (Anastomose íleoanal)
IRA	*Ileorectal Anastomosis* (Anastomose íleoretal)
MADH4	*Mothers Against Decapentaplegic, locus* 4
MPLA	*Multiplex Ligation-dependent Amplification*
MYH	*MutY Homologue*
PAF	Polipose Adenomatosa Familiar
PTEN	*Protein Tyrosine phosphatase and Tensin Homologue* (Proteína tirosina fosfatase e homóloga de Tensina)
PTT	*Protein Truncation Test*
RNM	Ressonância Magnética
SBRR	Síndrome de Bannayan-Riley Ruvalcaba

SC	Síndrome de Cowden
SCTAT	*Sex Cord Tumour with Annular Tubules* (Tumor de cordão sexual com túbulos anulares)
SG	Síndrome de Gorlin
SJP	Síndrome Juvenil Poliposa
SMAD4	*Small Mothers Against Decapentaplegic, family member 4*
SNC	Sistema Nervoso Central
SPJ	Síndrome de Peutz Jeghers
STK	*Serine-Treonine Kinase* (Serina-treonina cinase)
TGF-β	*Ttansforming Growth Factor* β
THH	Teleangiectasia Hemorrágica Hereditária

SUMÁRIO

1 REVISÃO DA LITERATURA 16

1.1 Introdução 16

1.2 Classificação dos pólipos colônicos 16

1.3 Prevalência dos pólipos colônicos em crianças submetidas a colonoscopia 17

1.4 Pólipo juvenil solitário 17

1.5 Síndrome Juvenil Poliposa (SJP) 18

1.5.1 SJP – genótipo 18

1.5.2 SJP – Correlação genótipo-fenótipo 20

1.5.3 SJP – Teste genético 20

1.5.4 SJP – fenótipo 21

1.5.5 SJP – vigilância endoscópica e terapêutica 24

1.6 Síndromes PTEN hamartomas: Síndrome de Cowden (SC) e Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (SBRR) 24

1.7 Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) 25

1.7.1 SPJ – genótipo 25

1.7.2 SPJ – Correlação genótipo-fenótipo 27

1.7.3 SPJ – Risco de câncer 28

1.7.4 SPJ – Fenótipo 32

1.7.5 SPJ – Vigilância endoscópica e terapêutica 34

1.7.6 SPJ – Vigilância de câncer em outros órgãos 36

1.7.6.1 Câncer de mama 36

1.7.6.2 Câncer de ovários 36

1.7.6.3 Câncer de útero e colo uterino 37

1.7.6.4 Câncer de testículos 37

1.8 Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) 37

1.8.1 PAF – Genótipo 38
1.8.2 PAF – Correlação genótipo-fenótipo 38
1.8.3 PAF – Teste genético 39
1.8.4 PAF – Fenótipo 40
1.8.4.1 Forma clássica 41
1.8.4.1.1 - Doença colorretal 41
1.8.4.1.2 Manifestações extracolônicas – tumores extracolônicos 42
1.8.4.1.3 Manifestações extracolônicas benignas 43
1.8.4.2 Polipose Adenomatosa Atenuada Familiar (PAAF) 44
1.8.4.3 Síndrome de Gardner 44
1.8.4.4 Síndrome de Turcot 45
1.8.5 PAF – Vigilância endoscópica colorretal e tratamento cirúrgico 45
1.8.5.1 Rastreamento e vigilância endoscópica colorretal pré-colectomia 45
1.8.5.2. Tratamento da polipose colônica – colectomia profilática 47
1.8.5.3 Vigilância endoscópica intestinal pós-colectomia profilática 48
1.8.5.4 Vigilância extracolônica 49
1.8.5.5 Terapêuticas coadjuvantes da PAF 51
1.8.5.6 Forma Atenuada da doença (PAAF): Rastreamento, vigilância e tratamento cirúrgico 52

1.9 Polipose associada à mutação MYH 52

REFERÊNCIAS 54

2 ARTIGO ORIGINAL 66

2.1 Introdução 69

2.2 Objetivo geral 70
2.2.1 Objetivos específicos 70

2.3 Métodos 70
2.3.1 Desenho do estudo e Pacientes 70
2.3.2 Análise estatística e questões éticas 71

2.4 Resultados 72

2.4.1 Características demográficas, clínicas e endoscópicas 72
2.4.2 Condução dos pacientes na abordagem dos pólipos e seguimento 77
2.4.2.1 Pacientes com pólipos juvenis solitários e múltiplos 77
2.4.2.2 Pacientes com Síndrome de Peutz Jeghers 77
2.4.2.3 Pacientes com Síndrome Juvenil Poliposa 78
2.4.2.4 Pacientes com Polipose Adenomatosa Familiar 78
2.4.2.4.1 Vigilância endoscópica pré-cirúrgica e terapêutica com colectomia profilática 78
2.4.2.4.2 Vigilância endoscópica pós-colectomia profilática 81

2.5 Discussão 82
2.5.1 Características gerais 82
2.5.2 Características demográficas e manifestações clínicas 82
2.5.3 Achados endoscópicos e histologia 84
2.5.4 Abordagem terapêutica e vigilância endoscópica 86
2.5.4.1 Abordagem terapêutica e vigilância endoscópica dos pacientes - Pólipos juvenis comuns solitários 87
2.5.4.2 Abordagem terapêutica e vigilância endoscópica dos pacientes – SJP 87
2.5.4.3 Abordagem terapêutica e vigilância endoscópica dos pacientes – SPJ 88
2.5.4.4 Abordagem terapêutica e vigilância endoscópica dos pacientes – PAF 89
2.5.4.4.1 Vigilância endoscópica dos pacientes, pré-colectomia profilática – PAF 89
2.5.4.4.2 Tratamento da Polipose colônica – Colectomia profilática PAF 90
2.5.4.4.3 Vigilância endoscópica pós-colectomia profilática – PAF 92
2.5.4.4.4 Tratamento dos Tumores desmoides – PAF 92

2.6 Conclusões 93

2.7 Considerações finais 93
2.7.1 Limitações do estudo 93
2.7.2 Propostas futuras 93

REFERÊNCIAS 95

APÊNDICES 100

APÊNDICE A - TERMOS DE ESCLARECIMENTO 101

APÊNDICE B - TERMO DE ESCLARECIMENTO 105

APÊNDICE C - TERMO DE ESCLARECIMENTO 109

ANEXOS 113

ANEXO A - PARECERES COMITÊS DE ÉTICA 114

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Introdução

Os pólipos gastrointestinais são frequentes na faixa etária pediátrica e a grande maioria se apresenta como sangramento retal indolor. A maioria dos pólipos ocorre como lesões colônicas isoladas e não é prenúncio de nenhuma doença genética subjacente, nem se associam a um risco aumentado de câncer gastrointestinal. O pediatra deve estar consciente, entretanto, que ocasionalmente pólipos podem ocorrer no contexto de uma doença poliposa hereditária caracterizada por um risco aumentado de câncer no trato gastrointestinal e em outros órgãos.

Segundo dados da literatura, aproximadamente 5% dos casos de câncer colorretal (CCR) são de origem hereditária em sua etiologia. O CCR hereditário é convencionalmente dividido entre as síndromes poliposas e as não poliposas hereditárias [1]. As síndromes poliposas são definidas pela presença de múltiplos pólipos no lume intestinal e têm sido categorizadas segundo a histologia desses pólipos. A mais frequente e mais importante das síndromes poliposas é a Polipose Adenomatosa Familiar, responsável por 1% de todos os CCR na América do Norte [1]. Outra grande categoria de poliposes hereditárias é a das síndromes hamartomatosas, que engloba a Síndrome Poliposa Juvenil, a Síndrome de Peutz-Jeghers e a Síndrome PTEN (*Protein Tyrosine Phosphatase and Tensin Homologue*) Hamartoma, representando um pequeno percentual, menor que 1%, das síndromes predisponentes ao câncer gastrointestinal. A falha no reconhecimento dessas síndromes hereditárias acarreta inadequados rastreamento e vigilância dos indivíduos de risco e consequente mortalidade precoce.

Esta revisão traz uma atualização sobre os pólipos intestinais em crianças e adolescentes e discute os aspectos clínicos e genéticos, bem como o seguimento dos pacientes com risco para as diferentes Síndromes Poliposas Intestinais.

1.2 Classificação dos pólipos colônicos

Pólipos são crescimentos anormais da mucosa do cólon, caracterizados como pequenas protuberâncias, que variam de poucos milímetros até alguns centímetros. Essas lesões podem ser únicas ou múltiplas, sendo macroscopicamente sésseis ou pediculados, conforme sua adesão à mucosa colônica.

Histologicamente, são classificados como hamartomas ou adenomas. Os pólipos hamartomatosos caracterizam-se por epitélio glandular normal e glândulas císticas dilatadas

preenchidas por muco, uma lâmina própria densa e presença de infiltrado inflamatório, recebendo também outras denominações, tais como pólipo inflamatório, juvenil ou pólipo de retenção. Os adenomas apresentam mitoses generalizadas, distúrbios de renovação e diferenciação celular.

1.3 Prevalência dos pólipos colônicos em crianças submetidas a colonoscopia

A literatura pediátrica mostra uma grande variação na prevalência de pólipos em crianças submetidas a colonoscopia. Os três maiores estudos publicados demonstraram uma prevalência de 6% a 12% (184, 183 e 122 crianças com pólipos em 2117, 1533 e 2083 colonoscopias realizadas, respectivamente) em pacientes menores de 15-20 anos, num período de 8 a 14 anos [2-4]. Vários outros estudos relatam a prevalência dos pólipos em colonoscopia pediátrica. No entanto, a maioria desses estudos avaliou um pequeno número de procedimentos e em pacientes selecionados (apresentando sangramento retal) com prevalência de 17,5 a 90% [5-10].

1.4 Pólipo juvenil solitário

O pólipo colônico mais frequente em pediatria é o pólipo juvenil, responsável por 90% dos pólipos diagnosticados em pediatria [6,11-14], com prevalência de 1-6% em indivíduos menores de 21 anos [5,14]. O termo se deve ao tipo histológico e não à idade de início do pólipo. Embora a maioria dos pólipos juvenis encontrados nas crianças sejam solitários, eles podem ser múltiplos em 20-50% dos pacientes [4,5,7,15-18], sendo 90% deles pediculados[11,13,19]. Podem ocorrer em qualquer parte do intestino grosso, mas localizam-se predominantemente no cólon esquerdo (retossigmoide) [3-6,8,10,11,13,16,18,19], medindo 1-3 cm [3,7,11,16,19], autolimitados e não apresentando uma predisposição hereditária. Os pólipos juvenis são vistos mais frequentemente no gênero masculino [4,5,7,15-18,20,21], ocorrendo na primeira década de vida, com um pico de incidência entre 2 e 5 anos de idade [3,4,6,7,15,19,20,22]. Geralmente, apresentam como manifestação o sangramento retal indolor, seguido por prolapso do pólipo pelo ânus e dor abdominal [3,7,11,13,14,18-20]. A colonoscopia e a polipectomia com alça são suficientes para abordagem dessas lesões, consistindo em terapêutica definitiva. Entretanto, é recomendado aos pais e/ou responsáveis pela criança retornarem à consulta em caso de recidiva dos sintomas, uma vez que, em 5-15% dos pacientes, esses pólipos podem recorrer [3,7,13,18].

O número de pólipos juvenis identificados na colonoscopia e na histologia é importante porque a presença de múltiplos pólipos pode acarretar o diagnóstico de Polipose Juvenil, o que traz outras implicações no manuseio dessas crianças, devido ao risco de câncer colorretal.

1.5 Síndrome Juvenil Poliposa (SJP)

Diferentes síndromes genéticas, incluindo a Síndrome Juvenil Poliposa (SJP), Síndrome de Cowden (SC), Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (SBRR) e Síndrome de Gorlin (SG), apresentam os pólipos juvenis em seu fenótipo. Cada uma dessas síndromes apresenta manifestações órgão-específicas distintas e risco de câncer, tornando crucial o diagnóstico diferenciado entre elas para estabelecimento da estratégia adequada de vigilância do câncer.

A Síndrome Juvenil Poliposa é uma doença autossômica dominante rara, com penetrância variável, caracterizada por múltiplos pólipos hamartomatosos no trato gastrointestinal e risco aumentado de CCR, correspondendo a 10% das poliposes do trato gastrointestinal, com incidência de 1:100.000 nascidos vivos [23], com 20-50% dos pacientes apresentando história familiar positiva. Casos de mutação "de novo" têm sido descritos em até 25% dos casos.

Embora haja divergências na literatura com relação aos critérios que definem o diagnóstico da Síndrome Juvenil Poliposa, o critério mais aceito entre os pesquisadores atualmente é o sugerido por Jass *et al*. [3], segundo o qual a doença é definida pela presença de um dos seguintes achados:

- Mais de cinco pólipos juvenis no cólon ou reto.
- Pólipos juvenis presentes tanto no intestino grosso quanto no trato gastrointestinal superior.
- Qualquer número de pólipos juvenis no intestino grosso e história familiar positiva para Polipose Juvenil.

1.5.1 SJP – genótipo

Duas mutações genéticas, em *SMAD4* (do inglês, *Small Mothers Against Decapentaplegic family member 4*), também conhecido como *MADH4* (do inglês, *Mothers Against Decapentaplegic locus 4*) ou *DCP4* (do inglês, *Decapentaplegic Pancreatic Carcinoma locus 4*), e no gene *BMPR1A* (do inglês, *Bone Morphogenetic Protein Receptor 1A*), localizadas no cromossoma 18q21.1 e no cromossoma 10q22-23, respectivamente [24-26], estão presentes em 40-50% [23,27] dos indivíduos com diagnóstico da Síndrome Juvenil Poliposa. Esses genes

codificam proteínas envolvidas com as vias sinalizadoras do fator transformador de crescimento TGF-β (do inglês, *Transforming Growth Fator)* um importante modulador de vários processos celulares, incluindo proliferação e diferenciação celular. Mutações em algum alelo dessa família de genes (*SMAD4* ou *BMPR1A*), interferindo na inibição do crescimento celular, poderiam desencadear o desenvolvimento dos pólipos.

A associação da mutação nos genes *SMAD4* e *BMPR1A* com pólipos juvenis e câncer colorretal foi posteriormente confirmada em estudos experimentais em camundongos [28,29]. A maioria das mutações se deve a pequenas deleções, inserções ou substituições de pares de bases que podem ser identificadas pela análise de sequenciamento gênico [27,30,31]. Entretanto, 15% das mutações se devem a deleções em mais de um éxon ou em toda a extensão do gene [30], o que demanda a utilização de técnicas capazes de identificar grandes deleções, como a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR, do inglês *Polimerase Chain Reaction*) e MPLA (do inglês, *Multiplex Ligation dependent Amplification*)[32]. No entanto, em aproximadamente 50-60% dos pacientes com SJP não são detectadas quaisquer mutações nos genes *SMAD4* ou *BMPR1A* [23], sugestivo de que mutações adicionais em outros genes ou métodos alternativos de inativação dos genes já identificados sejam responsáveis pela Polipose Juvenil.

Evidências de outras mutações associadas à SJP têm sido aventadas por alguns investigadores e questionadas por outros:

- A associação entre mutações no gene *PTEN* (do inglês, *Protein Tyrosine Phosphatase and Tensin homologue*, localizado no cromossomo 10q23.3) e a SJP tem sido reportada, mas ainda é controversa na literatura (revisto por Dahdaleh *et al*., [33]). A associação dessas mutações com a SJP foi inicialmente sugerida por alguns pesquisadores, devido à sua detecção em alguns pacientes com pólipos juvenis (sem detecção de mutação em *SMAD4* ou *BMPR1A*) e ausência de outras manifestações compatíveis com as síndromes de Cowden ou de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, síndromes estas reconhecidamente ligadas à mutação no gene *PTEN* [34,35]. Entretanto, recentemente, dois grupos independentes questionaram a conclusão desses autores [36,37]. Em primeiro lugar, por se evidenciar a presença de alterações, em alguns desses pacientes, sugestivas da Síndrome de Cowden. Em segundo lugar, pela idade de alguns dos pacientes, menores de 15 anos, em que a penetrância da SC é menor que 10% e, assim, a possibilidade do desenvolvimento das características dessa síndrome em idade mais tardia. Outros estudos realizados não encontraram mutações no gene *PTEN* em pacientes com diagnóstico da SJP [37].

- Mutações no gene *ENG* (do inglês, *Endoglin*) como causa da SJP, as quais são conhecidas por serem associadas à Telangiectasia Hemorrágica Hereditária (THH), foram sugeridas devido ao relato de dois casos de crianças com manifestação da SJP em idade precoce, sem identificação da mutação em *SMAD4* ou *BMPR1A* e sem sinais clínicos da THH. Vale ressaltar, no entanto, que nenhuma criança tinha ainda atingido a idade na qual comumente os sintomas associados à THH se manifestam [38,39].

1.5.2 SJP – Correlação genótipo-fenótipo

A correlação genótipo-fenótipo em geral é pobre, com variações quanto ao número de pólipos e idade de seu aparecimento em famílias com a mesma mutação e até entre membros de uma única família. Algumas evidências relatadas na literatura incluem:

- Indivíduos com diagnóstico de polipose juvenil e identificação da mutação *SMAD4* e *BMPR1A* demonstraram uma maior incidência de história familiar positiva para câncer colorretal, maior densidade colônica de pólipos (>10) e maior incidência de pólipos de localização no trato digestivo superior, quando comparados com os pacientes com ausência dessa mutação[40].
- Uma maior associação entre a mutação no gene *SMAD4* e pólipos de localização no trato digestivo superior (86% dos pacientes com mutação no gene *SMAD4* X 10% daqueles com mutação em *BMPR1A*) [40].
- Uma combinação fenotípica da SJP e THH, presente em 15-22% dos pacientes com SJP, tem sido associada à mutação no gene *SMAD4*, primariamente localizada nos códons MH2 (éxons 8-11) [41-43], e posteriormente observada em outros éxons [44].

1.5.3 SJP – Teste genético

O teste genético é indicado nas seguintes situações:

- Para identificação da mutação em paciente com critérios clínicos/histológicos diagnósticos da SJP e
- Para rastreamento da doença em indivíduos de risco, assintomáticos, após identificação da mutação nas famílias afetadas. É recomendado na idade de 15 anos, ou mais cedo, em casos de história familiar com ocorrência da doença em idade precoce ou na presença de sintomas associados, sugestivos de THH.

1.5.4 SJP – fenótipo

A polipose juvenil é um diagnóstico de exclusão. Na ausência de manifestações extracolônicas características da SC ou SBRR, o diagnóstico de Síndrome Juvenil Poliposa se impõe. Clinicamente, a SJP é classificada em três formas de apresentação, conforme a idade do paciente e a distribuição dos pólipos (Classificação de Sachatello *et al*., [45]):

- Polipose Juvenil da Infância: Forma mais grave da doença, generalizada, com pólipos hamartomatosos em todo o trato gastrointestinal (estômago, intestino delgado e cólon), de 1-30 mm de tamanho, podendo ser sésseis ou pediculados, de início em idade precoce, menores de 5 anos de idade, manifestando com quadro de hipoproteinemia, enteropatia perdedora de proteínas, diarreia, sangramento intestinal, anemia, anasarca e falha do crescimento. Essas crianças apresentam pior prognóstico, com mortalidade também em idade precoce, se não houver intervenção cirúrgica. [45]
- Polipose Juvenil Generalizada (pólipos distribuídos em todo o trato gastrointestinal)
- Polipose Juvenil Colônica (polipose restrita ao cólon), sendo esta apresentação a mais frequente.

A apresentação desses dois últimos subtipos ocorre geralmente na primeira e na segunda décadas de vida, com a forma restrita ao cólon em pacientes com idade entre 5-15 anos e a forma generalizada em idade mais jovem [46]. Ambos têm como manifestações sangramento retal, exteriorização de pólipo pelo reto, dor abdominal, diarreia ou anemia [45,46]. A distinção entre polipose juvenil da infância, polipose generalizada e restrita ao cólon, pode ser arbitrária, como enfatizado por Stemper *et al*. [47] e Grotsky *et al*. [48], que relataram a ocorrência das duas formas de apresentação em membros de uma mesma família, sugerindo variação de penetrância da mutação.

Os pólipos ocorrem predominantemente no cólon e no reto, variando em número (alguns indivíduos com poucos, entre quatro e cinco, e outros com centenas), tamanho e forma, podendo ainda ser sésseis ou pediculados. A maioria dos pólipos são hamartomatosos, havendo também associação com pólipos hiperplásicos e inflamatórios. Os pólipos podem também ocorrer no trato digestivo superior, estômago e intestino delgado [37,49]. Raramente, eles podem ocorrer de forma isolada no estômago, na ausência de polipose colônica [50]. Em uma revisão com 272 pacientes apresentando polipose juvenil, Hofting *et al*. [51] relataram o envolvimento do colo e do reto em 98%, do estômago em 14%, do jejuno e do íleo em 7% e do duodeno em 2% dos pacientes.

A noção de que pólipos juvenis são hamartomas com nenhum potencial maligno tem sido dissipada por muitos relatos que documentam a associação entre câncer gastrointestinal e polipose juvenil (Tabela 1). Diversos trabalhos têm documentado a presença de alterações displásicas nesses pacientes como potencial para malignidade. Dentre elas, a presença de alterações adenomatosas no pólipo juvenil (26-47% dos pacientes com SJP) e a coexistência de adenomas sem nenhuma característica de pólipo juvenil (2-15% dos casos de SJP) [3,52,53].

Segundo revisão de dados da literatura, o risco cumulativo de câncer do TGI (superior/inferior) em pacientes com SJP é de 17-46% [8,25,26,46], com incidência de CCR em 17-22% na idade de 35 anos e até 68% na idade de 60 anos, com idade média de 42 anos [8,54]. Ressalta-se, ainda, a incidência do câncer gástrico em 11-21% daqueles pacientes com pólipos gástricos. A incidência do adenocarcinoma duodenal é menor que 1% [26]. O paciente mais jovem relatado na literatura com CCR foi de 11,8 anos e com câncer gástrico de 20,5 anos [7].

TABELA 1: Resumo de casos de carcinoma gastrointestinal em pacientes com polipose juvenil reportados na literatura

Autor	Nº de *Gerações* Nº de casos esporádicos	Nº de afetados	Casos de câncer
Smilow [55]	1	3	1 cólon
Veale [56]	2	6	3 cólon
Restrepo [57]	7	15	1 cólon
	12(E)	12(E)	
Liu [58]	1(E)	1	1 cólon
Watanabe [50]	1	3	1 estômago
Goodman [52]	1(E)	1(E)	1 cólon (E)
Grigioni [59]	1	4	2 cólon
			1 estômago
Rozen [60]	1	2	1 cólon
Grotsky [48]	1	19	2 cólon
Jarvinen [61]	1	6	2
Ramaswamy [62]	1(E)	1(E)	1 cólon* (E)
Baptist[63]	1(E)	1(E)	1 cólon* (E)
Jones [64]	1(E)	1(E)	1 cólon* (E)
Yoshida [65]	1	7	4 estômago
			2 cólon
Jass [3]	8	11?	9 cólon ŧ
	9(E)	9(E)	9 cólon ŧŧ (E)
Walpole [66]	1(E)	1(E)	1 pâncreas (E)
Bentley [67]	1(E)	1(E)	1 cólon (E)
Longo [68]	1(E)	1(E)	1 cólon (E)
Giardiello [8]	2	2	2 cólon
	1(E)	1(E)	1 cólon (E)
Sassatelli [53]	1(E)	1(E)	1 estômago (E)
Hofting [51]	1	7	4 estômago
			2 cólon
Subramony [69]	1	11	1 cólon
			1 estômago
Sharma [70]	1	9	4 cólon
Howe [25]	1	29	11 cólon
			4 estômago
			1 pâncreas
			1 duodeno
Total	22	133	58 cólon (16E)
	30(E)	30(E)	16 estômago (1E)
			2 pâncreas (1E)
			1 duodeno

O número de *Gerações* descreve o número de diferentes famílias com câncer, e (E) descreve o número de casos esporádicos. *carcinoma *in situ*; ŧ inclui os pacientes descritos por Smillow *et al*. e ŧŧ inclui os pacientes descritos por Goodman *et al*. (Adaptada de Howe *et al*., [25])

1.5.5 SJP – vigilância endoscópica e terapêutica

Não existem *guidelines* estabelecidos na literatura e o manuseio dos indivíduos de risco e portadores da SJP é baseado em recomendações de especialistas. Pacientes assintomáticos, porém com história familiar positiva (parentes de primeiro grau), devem ter sua primeira avaliação endoscópica (endoscopia digestiva alta e colonoscopia total) e realização de hemograma na adolescência, entre 12-15 anos. Se não forem identificados pólipos, o rastreamento deve continuar a cada três anos. Após diagnóstico dos pólipos juvenis, é recomendada a vigilância endoscópica anual com polipectomias até a "limpeza" total dos pólipos, quando, então, retorna-se à vigilância a cada três anos [23,71-73]. Essa conduta visa a redução da morbidade, por reduzir o risco de câncer, o sangramento e a obstrução intestinal.

Intervenções cirúrgicas com ressecções segmentares ou de todo o órgão somente são recomendadas para pacientes com impossibilidade de controle dos sintomas, secundário à impossibilidade de clareamento endoscópico dos pólipos (devido ao número excessivo), por presença de pólipos com alterações displásicas de alto grau ou por presença de adenocarcinoma [23,71-73]. Deve-se persistir na vigilância endoscópica, mesmo após intervenção cirúrgica, anualmente, face ao risco de desenvolvimento de novos pólipos nas anastomoses e em segmentos residuais do trato gastrointestinal [74].

Não existem protocolos baseados em evidência para vigilância da doença no intestino delgado, sendo essa investigação indicada nos pacientes com sintomatologia sugestiva.

Em pacientes com mutação identificada em *SMAD4*, é recomendado considerar rastreamento para sinais da THH, incluindo radiografia de tórax para avaliação de malformações arteriovenosas, ressonância magnética cerebral e ultrassom hepático [41].

Quanto ao uso de quimiopreventivos, inibidores seletivos e não seletivos da Cyclooxygenase-2 (COX-2) têm sido usados. No entanto, embora haja relatos na literatura de expressão aumentada da COX-2 em pacientes com SJP [31], existem poucos relatos do benefício do uso de seus inibidores em pacientes com SJP. Dessa forma, o valor de anti-inflamatórios não esteroides, AINS, como quimioprevenção, requer maiores estudos.

1.6 Síndromes PTEN hamartomas: Síndrome de Cowden (SC) e Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (SBRR)

A Síndrome de Cowden (SC) e a Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (SBRR), ambas de herança autossômica dominante, são os dois fenótipos mais comuns das síndromes

hamartomatosas relacionadas à mutação no gene *PTEN*, a qual ocorre em 80% dos indivíduos com SC e em 60% dos com SBRR. Essas síndromes apresentam pólipos juvenis intestinais como manifestação fenotípica indistinguível dos pólipos da SJP, presentes em 40-60% dos pacientes. A Síndrome de Cowden apresenta características patognomônicas adicionais, como lesões mucocutâneas (triquilemomas faciais, fibromas orais, ceratoses frontais), macrocefalia com retardo mental leve a moderado em 10% dos casos, associado a tumores múltiplos (os quais apresentam risco aumentado de evolução para câncer), além do CCR [36]. Em duas grandes séries de pacientes com a síndrome [75], 75% deles apresentaram envolvimento da tireoide, com câncer nesse órgão em 3-7% dos indivíduos. Os pacientes apresentaram, ainda, acometimento da mama em 70% dos pacientes, com câncer de mama em 20-30% e acometimento dos ovários e útero em 20%, com câncer uterino em 3-6% dos pacientes. A Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba é caracterizada por retardo mental, macrocefalia, lipomatose, hemangiomas e pigmentação na genitália, associada a polipose intestinal, a qual está presente em 50% dos pacientes com a síndrome [76]. Ao contrário da síndrome de Cowden, transformação maligna não tem sido relatada nesses pacientes [73].

O reconhecimento da síndrome de Cowden e sua predisposição à malignidade é o primeiro passo para um rastreamento apropriado. Nos indivíduos de risco, com famílias sem identificação conhecida da mutação no gene *PTEN* ou naqueles portadores da mutação, o rastreamento de câncer deve ser iniciado aos 18 anos ou cinco anos antes da idade mais jovem de câncer diagnosticado nos familiares. Devem ser feitos exames anuais (físico, palpação e de imagem) direcionados à vigilância de câncer nos órgãos alvos mais frequentes (tireoide e mama), além da vigilância endoscópica do trato gastrointestinal [73].

1.7 Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ)

Trata-se de uma doença hereditária rara, autossômica dominante, com uma prevalência estimada de 1:50.000 a 1:200.000 nascidos vivos [77], sem predileção para sexo ou raça, caracterizada por máculas pigmentadas na pele e mucosa oral, pólipos gastrointestinais múltiplos de tipo hamartomatoso e risco acrescido de neoplasias em múltiplos órgãos. Uma história familiar da doença é verificada em 50-60% dos indivíduos com diagnóstico de SPJ e, em 25% dos pacientes, é causada por mutações “de novo”.

1.7.1 SPJ – genótipo

A SPJ é causada por mutações germinativas no gene codificador da proteína Serina-Treonina Kinase, *STK11* (também conhecido como *LBK1*), localizado no cromossoma 19p13.3. O mapeamento do *locus* foi realizado por Hemminki, em 1997 [78], através da análise genômica comparativa de pólipos de um mesmo paciente, acoplada ao estudo de ligação da perda de heterozigosidade em membros familiares de pacientes afetados pela síndrome. Estudos subsequentes reafirmaram esse *locus* como responsável pela doença, embora outros *locus* adicionais tenham sido sugeridos em algumas famílias (*locus* 19q13.4, em uma única família indiana e também indícios de ligação no *locus* 6p11) [79-82]. A detecção dessa mutação em indivíduos afetados pela SPJ é variável e dependente das técnicas de análise genética empregadas. Estudos recentes, empregando análise de sequências de DNA e sondas de amplificação múltipla (MPLA), mostram um percentual de identificação em torno de 80-90% dos pacientes [83].

O gene *STK11* consiste de 10 éxons abrangendo uma região superior a 23 Kb e codifica a proteína Serina-treonina kinase, composta por 433 aminoácidos e três domínios funcionais principais: O N-terminal (aa 01-48) não catalítico, o domínio catalítico da kinase (aa49-309) e o domínio C-terminal (aa310-433) regulatório, não catalítico da kinase. A maioria das mutações se concentram no domínio catalítico da kinase [83,84]. Até a atualidade, mais de 140 tipos de mutações em *STK11* foram identificadas e a maioria delas resultantes de pequenas deleções, inserções ou substituições de pares de bases. No entanto, têm sido relatadas também grandes deleções (em mais de um éxon) em até 30 % dos casos de SPJ [30,84].

Embora a maioria dos pacientes com essa síndrome apresente a mutação em *STK11*, esses mesmos estudos de análise genética demonstram um percentual de pacientes com SPJ sem a identificação dessa mutação, indicativo de heterogeneidade da doença [30,84]. Resultados de um estudo avaliando a presença de mutações em regiões promotoras do *STK11*, em 33 pacientes com SPJ, e que não apresentavam mutação interna na sequência desse gene, revelaram ser improvável que alterações gênicas nessas regiões promotoras fossem responsáveis por casos de SPJ nesses indivíduos [85]. Até o momento, nenhum outro gene foi detectado como causador da SPJ para aqueles pacientes sem detecção da mutação em *STK11*.

A maioria das mutações em *STK11* resulta na formação de uma proteína quinase inativa, a qual contribui para a tumorigênese através de vários mecanismos, incluindo a indução de angiogênese [86], parada do ciclo celular [87,88], da apoptose mediada por p53 [89], perda da polaridade celular [90], alteração da fosforilação da proteína-quinase ativada (AMPK – do inglês, *AMP-activated protein Kinase*) e da via de sinalização *Wnt* [91].

O teste genético, direcionado à análise de mutação no gene *STK11*, está indicado para identificação da mutação nos pacientes com diagnóstico clínico da SPJ e para rastreamento da doença em indivíduos de risco (história familiar positiva em parentes de 1° grau, com mutação nesse gene). Tal teste deve ser precedido de um aconselhamento genético.

O teste genético não está indicado para auxílio diagnóstico nos pacientes que não preenchem os critérios clínicos, uma vez que Amos *et al*. [92] não identificaram nenhuma mutação em *STK11* em 9/10 pacientes encaminhados para avaliação e que não preenchiam os critérios clínicos diagnósticos da SPJ [92].

Embora seja negativo em 30-50% dos pacientes e não forneça indicativos quanto à idade de início, gravidade da doença e progressão dos indivíduos assintomáticos, esse teste é extremamente útil ao identificar os indivíduos de risco, corroborando a recomendação de vigilância rigorosa indicada para eles.

1.7.2 SPJ – Correlação genótipo-fenótipo

São escassas, na literatura, informações quanto à história natural da doença e sua relação com os tipos de mutações em *STK11*. O primeiro estudo direcionado a avaliar a correlação da mutação em *STK11* e características fenotípicas da doença, realizado por Amos *et al*. em 2004, sugere uma ocorrência mais precoce dos sintomas em pacientes com mutações tipo *truncation*, quando comparado com as demais mutações desse gene [92]. Nesse estudo não houve diferença estatística nesses fatores entre os casos esporádicos e familiares, nem entre os casos índices e parentes afetados com SPJ, afastando um provável viés quanto ao referenciamento dos pacientes para a análise genética. No entanto, Salloch *et al*. [93], avaliando a relação entre o tipo de mutação (*truncation* x *missense*) e manifestações benignas e malignas da doença, em uma coorte de 31 pacientes de 24 famílias de SPJ, não observaram diferença na idade de início dos sintomas, nem na idade de diagnóstico quanto ao tipo de mutação [93]. Por outro lado, esse mesmo grupo relata a presença de 50% das crianças com sintomas secundários às complicações dos pólipos (anemia, sangramento intestinal, obstrução e invaginação intestinal) antes dos 10 anos de idade, bem como uma maior gravidade da doença (maior número de pólipos gastrointestinais, maior número de intervenções cirúrgicas) nos pacientes com mutações tipo *truncation* [93]. Schumaker *et al*. [94] sugerem, ainda, uma ausência ou rara associação de câncer com mutações tipo *in frame* e *splice site* nos domínios codificadores da proteína e com ação catalítica da kinase (*I-VIA*). No entanto, o mesmo grupo encontrou uma maior associação com casos de câncer e mutação tipo *missense*, na região terminal-C e nos domínios funcionais *VIB-VIII*, bem como uma maior incidência de câncer de mama nos pacientes com mutação tipo

truncation [94], achado este não confirmado nos resultados do estudo de Lim *et al*. [95]. Porém, tais observações de associação de tipo e sítio da mutação e risco de câncer são de estudos com pequeno número de pacientes, prejudicando a consolidação de suas conclusões.

Estudos de meta-análise, de grandes coortes, realizado por Lim *et al*. [95], e posteriormente ampliado por Hearle *et al*. [83], totalizando 419 pacientes, avaliaram o risco de câncer e mutações em *STK11*. Nenhuma diferença foi encontrada entre os indivíduos com mutação, nem quanto ao tipo ou sítio de mutação nesse gene.

Dessa forma, ainda não há clara correlação genótipo-fenótipo nos pacientes com SPJ e nenhuma diferença foi encontrada naqueles em que a mutação foi detectada.

1.7.3 SPJ – Risco de câncer

Baseado em estudos genéticos moleculares e epidemiológicos, existe um risco aumentado de câncer (gastrointestinal e em outros órgãos) em indivíduos com SPJ. A maioria dos estudos são de coortes de grupos individuais, com pequeno número, sujeitos a viés de apuração dos dados, o que torna difícil obter conclusões mais consolidadas.

Três estudos de meta-análise publicados na literatura oferecem dados mais abrangentes quanto ao risco de câncer, resumidos nas tabelas 2, 3 e 4. Um dos estudos foi realizado por Giardiello *et al*., em 2000, avaliando 210 pacientes de seis publicações [96]. Outro estudo de meta-análise foi realizado por Lim *et al*., em 2004 (com um coorte de 240 pacientes), o qual foi continuado por Hearle *et al*., em 2006, produzindo uma coorte total de 419 pacientes com SPJ [95,97]. Finalmente, outro estudo, prospectivo, foi realizado por Van Lier *et al*., em 2010, constituído por uma única coorte de 133 pacientes de dois hospitais da Alemanha [98]. Esses estudos avaliaram pacientes com diagnóstico de SPJ, ocorrência de câncer e relação deste com mutações em *STK11*. Seus dados corroboram a evidência de risco aumentado de câncer nos indivíduos com SPJ em relação ao risco de câncer pela população geral, com aumento de cinco vezes na idade de 70 anos. Em seu estudo, Hearle reforça, ainda, um rápido aumento do risco de câncer a partir de 50 anos, o mesmo enfatizado no estudo de Mehenni *et al* [83,99]. Os tumores malignos mais frequentes são do trato gastrointestinal (predomínio do câncer colorretal) e de mama, com risco cumulativo de 57% e 45% respectivamente, na idade de 70 anos, seguido pelo câncer de pâncreas. Nos estudos realizados por Giardiello e Van Lier chama-se a atenção para a idade jovem do início do câncer [96,98].

Nesses trabalhos, não foi observada correlação do risco de câncer nos pacientes quanto à presença de mutações em *STK11* nem quanto ao sítio ou tipo de mutação nesse gene.

TABELA 2: Descrições de frequência ou risco relativo de câncer em SPJ

Estudo	Local	Elegibilidade[a]	Amostra/ Nº de *Gerações*	Desenho	Índices medidos
Giardiello *et al*. [100]	MD, EUA	1 ou (2/3) de 2,3,4	31/13	ER	RR todos CA, 18 RR de CA pan, 1003 Freq de CA, 48%
Spigelman *et al*. [101]	UK	1 e 2	72/12	ER	Freq de CA, 22% RR de morte de CA, 9 (IC, 4.2–17.3) RR de morte GI CA, 13 (IC, 2.2–38.1)
Westerman *et al*. [102]	Holland	1 e 2 ou 3	61/21	ER	Freq de CA, 28%
Boardman *et al*. [80]	MN, USA	1 ou (2/3) de 2,3,4	34/31	ER	Freq de CA, 53% RR todos CA, 9.9 (IC, 5.7–16.2) RR GI CA, 50.5 (IC, 18.5–109.9) RR de CA mama e ginecológico, 20.3 (IC, 7.4–44.2)
Foley *et al*. [103]	PA, USA	2 ou 1 e 3	12/1	ER	Freq CA, 17%
Burdick *et al*. [104]	NY, USA	1 e 3	08/1	ER	Freq CA, 25%

ER, estudo retrospectivo; RR, risco relativo; CA, câncer; pan, pancreático; Freq, frequência; IC, intervalo de confiança; GI, gastrointestinal; [a]1, pólipos hamartomatosos; 2, depósito de melanina labial; 3, história familiar de SPJ; 4, polipose de intestino delgado. (Adaptada de Giardello *et al*.,[96])

TABELA 3: Risco cumulativo de câncer por local e idade em pacientes com a Síndrome de Peutz-Jeghers

Tipo de câncer	Risco de câncer por idade (intervalo de confiança 95%)					
	20 a	**30 a**	**40 a**	**50 a**	**60 a**	**70 a**
Todos os cânceres (ICD 140-208)	2 (0.8-4) [0.3]	5(3-8) [0.6]	17 (13-23) [1.4]	31 (24-39) [3.4]	60 (50-71) [8.2]	85 (68-96) [17.7]
Gastrointestinal (ICD150-159)	−[<0.1]	1 (0.4-3) [<0.1]	9 (5-14) [0.1]	15 (10-22) [0.3]	33 (23-45) [1.3]	57 (39-76) [3.9]
Mama (mulheres; ICD174)	−[<0.1]	−[<0.1]	8 (4-17) [0.5]	13 (7-24) [1.8]	31 (18-50) [4.3]	45 (27-68) [7.0]
Ginecológico (ICD179-184)	−[<0.1]	1 (0.4-6) [0.1]	3 (0.9-9) [0.4] 8	(4-19) [0.7]	18 (9-34) [1.3]	18 (9-34) [2.1]
Pâncreas (ICD157)	−[<0.1]	−[<0.1]	3 (1-7) [<0.1]	5(2-10) [<0.1]	7 (3-16) [0.2]	11 (5-24) [0.5]
Pulmão (ICDC34)	−[<0.1]	−[<0.1]	1 (0.1-6) [<0.1]	4 (1-11) [0.2]	13 (6-28) [1.3]	17 (8-36) [4.7]
	−[<0.1]	−[<0.1]	1 (0.1-6) [<0.1]	−[<0.1]	−[<0.6]	−[<0.2]

Nota: risco da população mostrado entre colchetes demonstra o risco em homens e mulheres, separadamente; da mesma forma, o risco de câncer de pulmão em pacientes homens e mulheres com a síndrome de Peutz-Jeghers, separadamente (Adaptada de Hearle *et al*., [97]).

TABELA 4: Relatos de casos de câncer e idade de diagnóstico em 1644 pacientes com síndrome de Peutz-Jeghers, extraídos de 20 estudos na literatura [80,83,92,94-96,99,101-112]

Câncer	No. cânceres	idade média em anos
Gastrointestinal	198	42 (n= 69)
colorretal	80	43 (n =23)
intestino delgado (incluindo duodeno)	41	37 (n =18)
Estômago	35	40 (n =14)
Esôfago	3	33 (n =1)
Pâncreas	32	52 (n =12)
Trato biliar	7	32 (n =1)
Extra-gastrointestinal		
Mama	59	44 (n = 23)
Útero	10	43 (n =1)
Ovário	16	35 (n = 8) (incluindo um tumor de células de Sertoli na idade de 6 anos)
Cérvix	14	36 (n = 5)
Testículo	3	6 (n =1)
Pulmão	25	47 (n = 8)
Outro[a]	44	45 (n = 9)
Desconhecido	15	50 (n =7)
Total	384	42 (n =131)

CCR, câncer colorretal; [a]Outro inclui mieloma múltiplo, leucemia e câncer de tireoide, da próstata, do fígado, bexiga, rim, adrenal, nasofaríngeo, osso e pele.

Hearle *et al*. [97]e Lim *et al*. [95]: cânceres gastroesofágicos classificados como cânceres gástricos; Scott *et al*. [108]: Câncer de intestino classificado como CCR; Utsunomyia *et al*.[106]: mortes por câncer no lugar de incidência de câncer; Spigelman *et al* [101]: câncer de ovário inclui um carcinoma anexial. (Adaptada de van Lier *et al.,* [113])

A observação de um raro tumor do cordão sexual na SPJ é importante. Young *et al* [114]., em uma revisão de 74 tumores ovarianos do cordão sexual com túbulos anulares (SCTAT – do inglês, *Sex Cord Tumour with Anular Tubules*) de origem estromal, observaram que 27 destes ocorriam em indivíduos com SPJ e todos eram benignos, multifocais, bilaterais, pequenos e calcificados. Demonstraram também que esse tipo de tumor manifestava-se inclusive em idade precoce, com o caso mais jovem sendo de um paciente com 4 anos de idade [114]. Doze indivíduos apresentaram sintomas de hiperestrogenismo; quatro dos 27 apresentaram adenoma maligno do colo uterino, dois destes com desfecho fatal, diagnosticados aos 23 e 36 anos de idade [114].

Dozois *et al*. [115] revisaram 115 casos de mulheres com SPJ na literatura e encontraram 16 delas com tumores ovarianos diagnosticados entre 4,5 e 60 anos de idade, sendo mais da metade menores de 22 anos [115]. A distribuição dos tipos de câncer encontrados era: cinco

tumores de células granulosas, cinco cistoadenomas, quatro cistos não neoplásicos, um tumor de Brenner, um disgerminoma e dois com diagnóstico indeterminado.

Poucos casos têm sido relatados na literatura com tumores testiculares das células de Sertoli. Em crianças, eles se manifestam frequentemente com quadro de ginecomastia prepuberal. Embora sejam muito raros, esses tumores ocorrem com uma maior frequência entre pacientes com SPJ, com risco cumulativo de 9% nesses pacientes [113]. Na sua grande maioria, são benignos e, a menos que haja alterações hormonais significativas, dor importante ou efeito de "massa", não há indicação de cirurgia, sendo os sintomas de hiperestrogenismo eficientemente tratados com inibidores da aromatase [116].

1.7.4 SPJ – Fenótipo

A Síndrome de Peutz-Jeghers é uma doença autossômica dominante caracterizada por pigmentações mucocutâneas e pólipos hamartomatosos.

O pólipo hamartomatoso da síndrome de Peutz jeghers apresenta uma característica histológica típica que o diferencia do pólipo hamartoso juvenil que é a presença de feixes de músculo liso com ramificação no interior do pólipo.

Individualmente, o diagnóstico clínico de Síndrome de Peutz-Jeghers pode ser feito quando um dos seguintes critérios está presente [117-119]

- dois ou mais pólipos típicos da SPJ, histologicamente confirmados.
- Qualquer número de pólipo, histologicamente confirmado da SPJ, em um indivíduo com história familiar positiva de SPJ, em parentes de primeiro grau.
- Pigmentações mucocutâneas características em um indivíduo com história familiar positiva de SPJ, em parentes de primeiro grau.
- Qualquer número de pólipos, histologicamente confirmado da SPJ, em um indivíduo que apresenta também pigmentações mucocutâneas características.

Existe uma grande variação na intensidade dos sintomas, entre famílias e mesmo dentro da mesma família.

As lesões mucocutâneas, presentes em 95% dos pacientes, consistem de máculas arredondadas de coloração negro-azulada ou marrom, 1-5 mm de tamanho, localizadas nos lábios, mucosa oral, extremidades (mãos e pés) e regiões periorificiais, sem potencial para transformação maligna. Podem estar presentes desde o nascimento com a maioria dos

indivíduos manifestando nos primeiros dois anos de vida, atenuando-se a partir da puberdade [77,119,120].

Os pólipos gastrointestinais, do tipo hamartomatoso, apresentam características histológicas distintas que o diferenciam dos demais pólipos presentes em outras síndromes hamartomatosas: extensa arborização dos músculos lisos em todo o pólipo, com aspecto de pseudoinvasão, o que pode ser confundido com carcinoma invasivo [121]. A ausência de atipias, entre outras características, auxilia na diferenciação entre pseudoinvasão e carcinoma invasivo. Em um estudo realizado por Utsunomiya (1975), avaliando 222 pacientes com diagnóstico de SPJ, pólipos foram detectados em 88% dos indivíduos [106]. Os pólipos podem se desenvolver ao longo de todo o trato gastrointestinal, com predominância no intestino delgado, jejuno e íleo (60-90%) e cólon (50-64%) e com menor prevalência no estômago (24-38%) e reto (32%) [106]. Outros sítios extraintestinais, presentes em até 5,5% dos pacientes, incluem a vesícula biliar, trato respiratório, bexiga e ureter. Podem ser sésseis ou pediculados, variam em diâmetro com poucos milímetros a vários centímetros e são quase sempre múltiplos, algumas vezes em centenas. Pólipos de todos os tamanhos podem existir em um mesmo segmento intestinal.

Os pacientes com SPJ geralmente apresentam sintomas de obstrução intestinal (43%), dor abdominal (23%) sangue nas fezes (14%), com anemia, e exteriorização de pólipo pelo ânus (7%) [104,106,122]. O restante dos casos são suspeitados pela hiperpigmentação mucocutânea (13%) [106,123]. A principal complicação na idade jovem é a invaginação intestinal, ocorrendo em 47% dos pacientes, principalmente no intestino delgado (95% dos casos) [106,122]. Na maioria dos pacientes, os primeiros sintomas e muitas das complicações cirúrgicas da doença aparecem durante a infância, inclusive no período neonatal, com prevalência de quase 30% na idade de 10 anos e 50% na idade de 20 anos[124]. Um pequeno percentual dos pacientes apresenta inicialmente sintomas endocrinológicos (ginecomastia, puberdade precoce) relacionados à presença de tumores gonadais [115,116].

A sobrevivência das famílias com SPJ é diminuída frequentemente por emergências cirúrgicas secundárias às complicações dos pólipos que geram operações repetidas, podendo resultar na síndrome do intestino curto [98,122,124]. Além disso, a SPJ associa-se a risco elevado de câncer no trato gastrointestinal e em outros órgãos [83,95,96,98,122,124]. No estudo de meta-análise conduzido em 2000 por Giardiello, com o objetivo de definir o risco de câncer em uma população com SPJ, 210 pacientes de seis séries publicadas na Holanda e Reino Unido demonstrou: risco relativo de câncer de 15,2%, sem diferença quanto ao sexo, com idade de apresentação de 42,9 ± 10 anos; risco cumulativo de câncer de 93% aos 65 anos, com incidência cumulativa diferente quanto aos diferentes órgãos acometidos (54% mamas, 39% cólon, 36%

pâncreas, 29% estômago e 21% ovários) [96]. Um estudo posterior, em 419 pacientes com SPJ, realizado por Hearle *et al*[83], reforçou esses achados com risco cumulativo de câncer de 85% aos 70 anos de idade e maior prevalência do CCR e mamas [83].

1.7.5 SPJ – Vigilância endoscópica e terapêutica

Protocolos de vigilância na SPJ visam dois objetivos principais: detecção dos pólipos gastrointestinais com dimensões de risco para desenvolvimento de complicações, principalmente obstrução e invaginação intestinal, além de anemia e sangramento; e a detecção do câncer em estágio precoce. Consequentemente, a indicação para vigilância é idade dependente, uma vez que as complicações secundárias aos pólipos podem ocorrer na infância e os casos de câncer iniciam-se basicamente na vida adulta.

Existem poucos dados na literatura quanto ao papel da vigilância endoscópica para detecção de pólipos maiores, com polipectomia e prevenção das complicações. Um estudo realizado por Latchford *et al*.[125], em 2009, relatando os resultados de 28 pacientes com diagnóstico de SPJ em seguimento, os quais tinham um ou mais pólipos à avaliação endoscópica aos 18 anos de idade, mostrou que 17 desses pacientes apresentaram número significativo de pólipos colônicos e gastroduodenais [125] *apud* [119]. Esse mesmo estudo demonstrou que a endoscopia seriada de vigilância com polipectomia é um procedimento seguro, com apenas dois casos de perfuração e nenhum de sangramento pós-polipectomia, durante 786 procedimentos, com mais de 1500 polipectomias. Em outro estudo, realizado por Hinds *et al*. [124], com seguimento de 51 pacientes de 32 famílias, sendo 34 com idade superior a 18 anos, 30% dos pacientes foram submetidos a pelo menos uma laparotomia antes dos 10 anos e 68% antes dos 18 anos [124]. Nesse mesmo estudo, mostrou-se que, em 70% dos pacientes submetidos à laparotomia, o procedimento foi realizado na urgência, devido à obstrução intestinal, e, destes, 39% necessitaram de uma segunda intervenção cirúrgica em até cinco anos após a laparotomia inicial [124]. Outro estudo, realizado por You *et al*. [122], em 2010, avaliando a morbidade e a mortalidade em pacientes com SPJ, numa coorte de 54 pacientes, demonstrou uma média de intervenções cirúrgicas de três ao ano por paciente, índice de 6% ao ano [122]. A morbidade pré-operatória foi observada em 22% dos pacientes, com índice de reintervenções cirúrgicas em 42% dos pacientes nos primeiros cinco anos pós-procedimento [122]. Ainda nesse estudo, relatou-se uma sobrevida inferior à esperada pela população geral, com incidência aumentada de câncer em diversos órgãos e mortalidade precoce [122].

Outro papel da vigilância endoscópica é a detecção precoce do câncer. Giardiello *et al*.[96], em seu estudo de meta-análise, compilando dados de 210 pacientes com SPJ, encontrou

um risco generalizado de 95% de desenvolvimento de câncer (independente da localização),dos 15 aos 65 anos de idade [96]. Além disso, esses autores demonstraram um risco de desenvolvimento de câncer colorretal de 39%, na idade média de 43 anos e o paciente mais jovem de 27 anos [96]. Hearle *et al*. [96], ao analisarem dados de 419 pacientes com diagnóstico de SPJ, demonstraram que o CCR é o tumor maligno mais frequente com risco de desenvolvimento de 3%, 5%, 15% e 39% nas idades de 40, 50, 60 e 70 anos, respectivamente [83]. O surgimento de câncer do trato gastrointestinal superior é menos comum, com o câncer gástrico ocorrendo em uma idade média de 30 anos [96]. Embora muito raro, o câncer gastrointestinal tem sido relatado durante a primeira e a segunda décadas de vida [96,126].

Os *guidelines* quanto à vigilância endoscópica disponíveis na literatura são baseados na experiência de especialistas, uma vez que não existem ensaios clínicos controlados, não havendo consenso quanto à idade de início (8 a 18 anos) nem quanto ao intervalo entre os procedimentos (entre 2-5 anos). O início da vigilância aos 8 anos é advogado para detecção precoce e polipectomia daqueles pólipos passíveis de complicação no final da infância e início da adolescência (> 1-1,5 cm), suspeitos de malignização [92,98,119]. Se à primeira avaliação endoscópica não são detectados pólipos, a vigilância é reiniciada aos 18 anos, a menos que sejam detectados sintomas indicativos da presença dos pólipos como anemia, sangramento e dor abdominal em idade anterior. As vantagens e desvantagens da polipectomia profilática em doentes assintomáticos deverão ser discutidas com a família, considerando-se sempre a relação custo/benefício de um programa de vigilância agressivo em crianças em idade precoce.

A abordagem diagnóstica e terapêutica dos pólipos do intestino delgado na criança é controversa. É habitualmente elevada a taxa de reintervenção após laparotomia inicial por oclusão intestinal, a qual pode ser reduzida mediante enteroscopia intraoperatória para ressecção dos pólipos. Hinds *et al*[124] relatam haver potencial benefício do rastreamento e vigilância dos pólipos com polipectomia em prevenir as complicações [124], com a mesma consideração dos pesquisadores Van Lier e You [98,122].

Diversos estudos têm comparado o exame contrastado com a cápsula endoscópica. Um estudo prospectivo em pediatria, realizado por Postgate *et al*.[127], não observou diferença na detecção de pólipos maiores que 1 cm [127]. Entretanto, esse estudo mostrou que a cápsula endoscópica foi mais eficaz na detecção de pólipos menores e foi melhor tolerado pelas crianças. Em outro estudo, avaliando o índice de detecção dos pólipos em dez membros de uma família com SPJ, subdivididos em três grupos (três indivíduos sem a doença, três com pigmentações mucocutâneas sem sintomas associados e três com sintomatologia) Kurugoglu *et al*. [128] não observaram diferença na detecção dos pólipos maiores que 15 mm entre o estudo

contrastado e a ressonância magnética (RM) [128]. Caspari *et al*. [129] compararam a cápsula endoscópica com RM e observou que a cápsula foi superior na detecção de pólipos menores que 15 mm, porém, a RM foi superior na localização e determinação do tamanho dos pólipos [129]. Não existem dados na literatura que apoiem o uso da enteroscopia com duplo balão como método de vigilância do intestino delgado nos pacientes com SPJ. Trata-se de um procedimento prolongado, invasivo e não garante a visualização de todo o intestino delgado, especialmente naqueles com cirurgia abdominal prévia. Entretanto, You *et al*.[122] relatam o uso dessa terapêutica para abordagem dos pólipos detectados à ressonância magnética, deixando a abordagem cirúrgica para os casos complicados, como obstrução intestinal aguda, carcinoma invasivo ou ressecção de pólipos não passíveis de exérese endoscópica [122].

As recomendações de rastreamento e vigilância do intestino delgado também é baseada em opinião de *experts* e sugere o mesmo esquema para todo o trato gastrointestinal, com início aos 8 anos e intervalo de dois a três anos entre os procedimentos de vigilância [96,98,119,124].

O manuseio dos pólipos pode ser feito no momento da laparotomia com enteroscopia intraoperatória ou por enteroscopia. Nos pólipos assintomáticos, a polipectomia estaria indicada para aqueles maiores que 1 cm, principalmente se pediculados [96,119,124].

1.7.6 SPJ – Vigilância de câncer em outros órgãos

1.7.6.1 Câncer de mama

De todos os cânceres associados a SPJ, o câncer de mama se apresenta como o segundo mais frequente, afetando 32-54% dos pacientes na idade de 60 anos [95,96], com idade média de desenvolvimento aos 37 anos (19-48 anos) [96]. Esses riscos são comparáveis ao risco de desenvolvimento de câncer hereditário de mama por mutações genéticas *BRCA* 1 e 2, sendo a vigilância do câncer de mama para esses pacientes também recomendada para os pacientes com diagnóstico de SPJ, a saber: 1- auto exame mensal a partir de 18 anos de idade; 2- exame clínico semestral e mamografia anual a partir de 25 anos. A mamografia pode ser substituída por ultrassom naquelas pacientes com mamas densas.

1.7.6.2 Câncer de ovários

O estudo de meta-análise de Giardiello *et al*.[95] demostrou risco de 21% de desenvolvimento de câncer de ovários em pacientes com SPJ, com a maioria ocorrendo na quarta e na quinta décadas de vida, mas podendo ocorrer em idade precoce, como 2 e 4 anos de idade [95,96]. Um aumento de câncer ginecológico foi também observado nesses pacientes [95]. O

tumor ovariano mais frequente foi o de cordão sexual com túbulos anelares, além de cistoadenoma e tumor de células granulares, com idade média de ocorrência em torno de 28 anos. O risco de câncer foi também associado a mutações *BRCA 1 e 2*, com os *guidelines* de vigilância deste também indicado para os pacientes com SPJ. A vigilância inclui ultrassom com doppler, associado a dosagem sérica de *CA-125*, iniciado aos 25-35 anos, com intervalo de seis meses a um ano [96,119]. Entretanto, os pacientes com SPJ apresentam principalmente patologias anexiais benignas sem necessidade de intervenção cirúrgica na maioria delas e, no caso de câncer do cordão sexual, não está claro a efetividade desse rastreamento para esse tipo de câncer. Em uma revisão sistematizada realizada por Beggs *et al*.[119], com base nesses argumentos, não é recomenda a vigilância sistematizada por não haver dados que a suportem (evidência nível IV e grau de recomendação C) [119].

1.7.6.3 Câncer de útero e colo uterino

As pacientes com SPJ apresentam risco de câncer uterino e de colo uterino de 9% e 10%, respectivamente, com um grande percentual de adenoma maligno e apresentação em média aos 34 anos de idade [95-97]. Na revisão sistematizada da literatura realizada por Beggs *et al*, não há dados que apoiem uma vigilância além daquela recomendada para a população em geral, com indicação de exame ginecológico com esfregaço cervical aos 25 anos [119].

1.7.6.4 Câncer de testículos

Um estudo de meta-análise de revisão da literatura realizado por Giardiello *et al.* [96], com dados de 210 pacientes com SPJ, relatou o desenvolvimento de câncer testicular em uma idade média de 9 anos (3-20 anos), sendo todos do tipo de células de Sertoli [96].

Segundo experiência de especialistas , as recomendações de rastreamento e vigilância do câncer de testículos incluem exame físico e história clínica anual associados a exames hematológicos e ultrassom a cada dois anos, desde o nascimento até os 12 anos [119].

1.8 Polipose Adenomatosa Familiar (PAF)

A Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) é a síndrome poliposa hereditária mais frequentemente encontrada na faixa pediátrica. Apresenta herança autossômica dominante, com uma prevalência de 1:8000 a 1:13000 nascidos vivos, de igual ocorrência em ambos os sexos, distribuição mundial e penetrância de 100% aos 40 anos [130,131], sendo caracterizada pela presença de centenas a milhares de pólipos adenomatosos ao longo do trato GI, com evolução

para adenocarcinoma em torno dos 50 anos de vida nos pacientes não submetidos a colectomia. O pequeno número de adenomas sugere a forma atenuada da PAF ou ligada a mutações no gene *MYH*, sendo essas duas formas de apresentação raras durante a infância ou adolescência.

1.8.1 PAF – Genótipo

Tanto a forma clássica como suas variantes fenotípicas, Síndrome de Gardner, Síndrome de Turcot, Polipose Adenomatosa Atenuada, se devem a mutação no cromossoma 5q21-22 do gene *APC* (do inglês, *Adenomatous Poliposis Coli*) [5,131,132]. Embora a maioria dos casos de PAF sejam de origem hereditária, 22% a 44% se devem à mutação *de novo*, sem associação de história familiar da doença [30,130,133]. Estudos recentes indicam a presença de mosaicismo em 15% dos casos [30,134].

O gene *APC* é um supressor tumoral que funciona como regulador negativo da via sinalizadora *Wnt*, promotora do crescimento celular. A mutação do gene *APC* resulta em um complexo proteico defeituoso, o qual se torna incapaz de ligar ou fosforilar a β-catenina, impedindo sua degradação. O acúmulo plasmático da β-catenina provoca ativação da via sinalizadora *Wnt*, que favorece o crescimento celular e a supressão da apoptose. *APC* é o primeiro exemplo de gene supressor tumoral, requerendo a perda de ambos os alelos para tumorigênese [131].

Na PAF, um alelo mutado é herdado e está presente em cada célula do cólon e do corpo [132]. Embora acredite-se que a formação de adenomas seja iniciada quando um segundo alelo for danificado ou perdido por uma mutação adquirida, isso ainda é controverso. Inativação mutacional da proteína *APC* parece ser o primeiro passo na patogênese de mais de 80% dos adenomas e carcinomas [131]. A progressão do adenoma para carcinoma após a inativação do gene *APC* é similar tanto nos casos familiares quanto nos casos esporádicos de Polipose Adenomatosa, com acúmulo de mutações em genes relevantes adicionais, incluindo *K-ras* e p53, e um ou vários genes do cromossoma 18 [133]. A mutação específica tem sido detectada em mais de 90% das famílias com diagnóstico de PAF e mais de 825 diferentes mutações já foram descritas [133].

1.8.2 PAF – Correlação genótipo-fenótipo

O gene *APC* é constituído por 15 éxons e 2843 códons. A localização específica da mutação pode determinar, em alguns casos, o fenótipo da doença. Dados da literatura colocam em evidência a correlação entre o local da mutação com o número de adenomas, sua localização

predominante no trato gastrointestinal e manifestações extraintestinais:

- Mutações nas extremidades do gene (ex.: proximal ao códon 158 ou distal ao códon 1900) estão associadas a forma atenuada da doença, embora variações ocorram em uma mesma família com alguns membros apresentando a forma clássica da doença [135]. Mutações entre os códons 1250 e 1464, principalmente no códon 1309, estão associadas a poliposes profusas [135].
- Pólipos do trato gastrointestinal superior tendem a predominar nas mutações após o códon 1400, com os pólipos gástricos entre os códons 1400 e 1580 [136].
- Entre as crianças com PAF ocorrendo em idade menor que 10 anos, a mutação é mais comum no códon 1309 do gene *APC*, o qual leva a um fenótipo mais agressivo da doença [137].
- Mutações além do códon 1403 estão associadas a uma maior probabilidade de doença extracolônica. Hipertrofia congênita da retina predomina nos pacientes com mutação distal ao códon 463, mas proximal ao códon 1444 [138]. Polipose periampular acentuada é mais encontra da nos indivíduos com mutação distal ao códon 1051 [136]. Os tumores desmoides, por sua vez, tendem a ocorrer naqueles com mutação entre os códons 1445 e 1578 [139].

No entanto, é importante mencionar que mutações idênticas podem estar associadas a diferentes fenótipos em uma mesma família [140-142]. Mutações adicionais e genes modificadores do gene *APC* são duas hipóteses que podem explicar tais observações.

O conhecimento dessa associação genótipo-fenótipo poderá contribuir para uma maior precisão e eficácia do rastreamento, vigilância e tratamento dos pacientes.

1.8.3 PAF – Teste genético

Os testes genéticos na PAF incluem o teste de pesquisa da proteína defeituosa (PTT – do inglês, *Protein Truncation Test*), o sequenciamento genético e o teste de acoplamento. O PTT pesquisa a presença da proteína *APC* defeituosa *in vitro* e, consequentemente, assegura que uma mutação é a causadora da doença, mas não identifica essa mutação. O sequenciamento de DNA é mais preciso do que o PTT e tem sido o teste de escolha. O teste genético é geralmente feito no DNA obtido de leucócitos do sangue periférico. O teste genético está indicado em três situações [132,133,143]:

- Indivíduos com algumas características da PAF, mas cujo diagnóstico clínico ainda não é de certeza, como os indivíduos com 20 ou mais adenomas, mas sem história familiar conhecida de PAF. O encontro da mutação, que se dá em mais de 90% dos casos, firma o diagnóstico de PAF, mas a falha de detecção da mutação não descarta o diagnóstico e indica a vigilância;
- Indivíduos com diagnóstico clínico firmado de PAF (mais de 100 pólipos adenomatosos no cólon) e outros casos semelhantes na família, mas sem conhecimento da mutação. A falha de detecção da mutação deve considerar alternativas de paternidade ou adoção e, na ausência dessas justificativas, outra opção seria testar para mutação de *MYH*, porém, não existem recomendações para esse rastreamento na faixa etária pediátrica. Nesse caso, o paciente e todos os parentes de primeiro grau devem seguir o esquema de vigilância;
- Parentes de primeiro grau de indivíduos com diagnóstico de PAF e mutação definida. A ausência da mutação nos parentes descarta a doença, e esses indivíduos entram no esquema de vigilância de CCR, indicado para a população em geral, e não naquele esquema para os pacientes com PAF.

O aconselhamento genético é imprescindível e deve preceder o teste genético, dadas as implicações éticas e psicossociais envolvidas e, no caso de crianças e adolescentes, é essencial que os pais ou responsáveis e a criança (dependendo da idade) participem juntos do processo [141,142]. Os pais e o paciente devem entender as ramificações, benefícios e limitações do teste, sendo solicitado um consentimento informado assinado pelos pais e pela criança (dependendo da idade). O aconselhamento e a interpretação do teste genético deverão ser de responsabilidade de um médico familiarizado com ele, geralmente um geneticista integrante da equipe responsável pelo acompanhamento dos pacientes com PAF [141,142].

Não existem *guidelines* quanto à idade recomendada para o teste genético em parentes de primeiro grau de indivíduos com PAF, sendo geralmente indicado na idade de 10 anos, antes da idade inicial do rastreamento endoscópico, e na idade de 18 anos nas famílias com a forma atenuada da doença. Um rastreamento mais precoce poderia ser sugerido nas famílias com história de início mais precoce e agressivo dos adenomas, especialmente se existe mutação no códon 1309 ou em casos dramáticos como em crianças com hepatoblastoma [137].

1.8.4 PAF – Fenótipo

Mutações no gene *APC* apresentam aproximadamente 100% de penetrância, com grande heterogeneidade em sua expressão clínica, sendo que a grande maioria das crianças procuram atendimento médico por uma das razões a seguir:

- Devido a queixa de sangramento retal (sintoma mais comum), diarreia ou outros sintomas relacionados à presença de múltiplos adenomas colônicos (anemia, perda de peso, dor abdominal, mucorreia) [144,145];
- Para rastreamento: crianças assintomáticas com história familiar positiva para PAF;
- Uma terceira categoria de pacientes, minoria esta, é investigada para PAF por apresentarem manifestações extraintestinais pouco usuais na faixa pediátrica e sugestivas da PAF (crianças com lesões raras, como osteomas maxilares, tumores desmoides, hepatoblastoma, deveriam ser investigadas para PAF).

Existem múltiplos fenótipos, conforme a densidade da polipose colônica, variando desde fenótipo leve, na Polipose Adenomatosa Atenuada, até a síndrome clássica, além dos fenótipos associados a outras manifestações extraintestinais, como a Síndrome de Gardner e a Síndrome de Turcot.

1.8.4.1 Forma clássica

1.8.4.1.1 - Doença colorretal

A forma clássica da PAF apresenta-se com inúmeros pólipos colônicos adenomatosos, que, por definição, são maiores que 100, mas podem chegar a milhares, distribuídos ao longo de todo o trato gastrointestinal. Embora possam ocorrer desde a primeira infância[137], os pólipos colônicos geralmente aparecem no final da adolescência, nas primeiras duas décadas de vida, com idade média de 15 anos na detecção dos pólipos [144,146]. A partir dos 40 anos, 90% dos pacientes já apresentam os adenomas [146]. Os sintomas geralmente aparecem uma década mais tarde que o aparecimento dos adenomas colorretais, na terceira década de vida. Os pólipos geralmente são menores que 1 cm, sésseis ou pediculados com histologia tubular, tubulovilosa ou vilosa [146].

A evolução de alguns pólipos para carcinoma colorretal (CCR) ocorre na idade média de 40 anos, com incidência de CCR em 90% dos pacientes na idade de 50 anos, se os pacientes não forem submetidos à colectomia profilática. A incidência de CCR em pacientes portadores de PAF em idade inferior a 20 anos (segundo relatórios publicados de dados de registros nacionais de PAF da Dinamarca, Japão e Alemanha, envolvendo 2504 pacientes com PAF) é

muita baixa, constando-se apenas cinco casos abaixo de 10 anos de idade, e um risco de CCR de 1,3% na faixa etária de 16-20 anos [135,147,148]. Church *et al*.[149], ao avaliarem 26 registros de PAF, totalizando 6600 indivíduos afetados, encontraram 14 pacientes abaixo de 20 anos de idade com diagnóstico de câncer colorretal, fornecendo uma incidência de um caso para cada 471 pacientes [149]. Como nos adultos, o risco aumenta com a densidade da polipose colônica e na intensidade da displasia. Embora seja raro o câncer colorretal na faixa etária pediátrica, o pediatra deve estar consciente dessa séria complicação em crianças com diagnóstico de PAF.

1.8.4.1.2 Manifestações extracolônicas – tumores extracolônicos

Tumores do trato gastrointestinal superior: Pólipos também podem se desenvolver no trato gastrointestinal superior, estômago e duodeno, com penetrância importante na vida adulta. As lesões gástricas mais encontradas são os pólipos do tipo glândulas fúndicas, tanto em crianças quanto em adultos [101,150-152], além dos pólipos hiperplásicos e, menos frequentemente, adenomas e carcinomas [101,152,153]. O risco de evolução para carcinoma gástrico é raro nos países ocidentais (em torno de 0,5%), com maior incidência no oriente, Japão e Coréia (4,5% a 13,6%), cerca de 7 a 10 vezes superior à incidência desse câncer na população em geral [154,155]. O duodeno é o segundo local mais frequente de desenvolvimento de adenomas nos pacientes com PAF, ocorrendo geralmente na segunda e terceira porção duodenal e região próximo à ampola de Vater [101,153]. Os adenomas nessa região ocorrem em 90-100% dos pacientes ao longo de sua vida, com idade média de diagnóstico aos 38 anos [101,153] e com um risco de desenvolvimento de adenomas em estágio IV da Classificação de Spigelman de 43% e 50% nas idades de 60 e 70 anos, respectivamente [153].

O câncer duodenal apresenta desenvolvimento lento nos pacientes com PAF, com uma média de intervalo de 22 anos após a colectomia. O risco de carcinoma duodenal ao longo da vida é de 4-12%, com idade média de 52 anos, sendo a principal causa de mortalidade nos pacientes com PAF submetidos a colectomia [101,153].

Tumores extraintestinais: Crianças menores de 5 anos podem desenvolver hepatoblastoma, com incidência 800 vezes maior em crianças com uma história familiar de PAF [138]. Dados na literatura mostram uma prevalência aumentada de câncer da tireoide nos pacientes com PAF, maior que previamente se acreditava (12%), principalmente em mulheres [156]. Outros carcinomas, menos comuns, associados a PAF, incluem o câncer de pâncreas, e SNC (2% de risco cumulativo) [157].

Tumores desmoides estão presentes em 10-15% dos pacientes com PAF [139,158]. Embora sejam lesões histologicamente benignas, eles podem ser agressivos (por invasão local), são

difíceis de curar e apresentam morbidade e mortalidade significativas. Trauma tem sido um dos fatores implicados em seu desenvolvimento, com 85% dos casos ocorrendo aproximadamente cinco anos após a cirurgia abdominal [139], sendo a segunda causa de mortalidade em pacientes com PAF, vindo logo após o adenocarcinoma metastático do cólon [159]. História familiar de tumor desmoide e mutação distal ao códon 1444 foram identificados como fatores de risco [139]. O estagiamento dos tumores abdominais, proposto por Church *et al*. [160], fundamentado no tamanho, sintomas, padrão de crescimento e presença de complicações, provê bases para auxiliar o médico responsável quanto às decisões terapêuticas e, de grande importância, provê um sistema de padronização dos pacientes em tratamento, possibilitando comparações futuras [160].

1.8.4.1.3 Manifestações extracolônicas benignas

A maioria das manifestações (hipertrofia congênita da retina, cistos epidermoides, e osteomas) apresentam pouco significado clínico, mas são úteis no rastreamento de indivíduos afetados com história familiar positiva para PAF ou em identificar casos novos sem uma história familiar associada.

Aproximadamente 75-90% dos pacientes apresentam hipertrofia congênita da retina que se caracteriza por lesões planas, ovaladas e pigmentadas detectadas ao exame oftalmoscópico após dilatação pupilar. Na PAF, as lesões são múltiplas (> 4), bilaterais e grandes. Embora não apresentem potencial maligno ou provoquem *deficit* visual, podem ser detectadas desde o nascimento e o exame de fundo de olho pode auxiliar na detecção de membros familiares suscetíveis ainda em idade jovem [161]. A sensibilidade e especificidade desse exame na identificação dos pacientes com PAF é de 72,88% e 96,29%, respectivamente [162].

Os cistos epidermoides podem ser encontrados em indivíduos sem PAF, sendo, nesses pacientes, de localização principalmente na região posterior da nuca e com manifestação em torno dos 45 anos. Entretanto, nos pacientes com PAF, os cistos epidermoides desenvolvem-se em pacientes jovens, na primeira década de vida, com relatos no período neonatal. Além disso, apresentam distribuição diferente dos outros pacientes, já que se localizam em região paravertebral, torácica e também em outras regiões do corpo, como face, couro cabeludo e extremidades. Elas podem representar lesão sentinela de diagnóstico de PAF, devendo os pediatras ficarem atentos a esse diagnóstico diferencial [146].

Os osteomas podem ser encontrados na mandíbula, ossos da face e esqueleto, ocorrendo em 50% dos pacientes. Anormalidades dentárias, como dentes extranumerários, ausência de dentição, fusão de raízes dos primeiro e segundo molares, e osteomas dentais estão presentes

em 70% dos pacientes com PAF. Uma desvantagem dessas lesões como marcadores fenotípicos da PAF é que elas também podem ser ocasionalmente encontradas em indivíduos normais. Um estudo realizado por Giardiello *et al*.[163]., em 1991, avaliando o valor preditivo diagnóstico da associação de ambos os marcadores fenotípicos (lesões pigmentares da retina e osteomas) para a PAF, demonstrou um valor preditivo positivo de 97%, enquanto o valor preditivo negativo foi de 52% e com uma eficiência do teste de 80% [163].

1.8.4.2 Polipose Adenomatosa Atenuada Familiar (PAAF)

A denominação atenuada para os pacientes com Polipose Adenomatosa Familiar, observada em aproximadamente 8% dos casos de PAF, deve-se ao menor número de adenomas colônicos nesses pacientes. Um estudo multicêntrico realizado por Knudsen *et al*.[164], incluindo 196 pacientes com esse fenótipo de polipose adenomatosa, demonstrou um número de adenomas menor que 100, em média 25-30, mas com grande variação em uma mesma família, e de surgimento geralmente uma década mais tarde que nos pacientes com PAF clássica, idade média de 48 anos [164]. Uma distribuição uniforme dos adenomas foi demonstrada nessa grande série de pacientes, em contraste com outros estudos com menor número de pacientes, que relatam predominância no cólon direito [165,166]. O adenocarcinoma colônico se desenvolve em menor proporção, 31% dos pacientes no estudo de Knudsen, ocorrendo em idade mais tardia que nos pacientes com a forma clássica da PAF. Geralmente, o adenocarcinoma colônico ocorre 12 anos mais tarde, em torno de 37 % nos pacientes antes dos 50 anos de idade e de 63% após essa idade. Um outro estudo demonstrou um risco cumulativo de câncer colorretal de 68% na idade de 80 anos [165]. As manifestações extraintestinais se desenvolvem como na forma clássica, porém, em menor proporção, com 12 % dos pacientes na série de 196 pacientes de Knudsen apresentando adenomas duodenais e 11% apresentando pólipos gástricos de glândulas fúndicas. em contraste com 63% e 54% dos pacientes com diagnóstico de PAF clássica, relatado na literatura.

1.8.4.3 Síndrome de Gardner

A associação com tumores extracolônicos, tais como osteomas múltiplos de crânio e ossos longos (50% dos pacientes), tumores mesenquimais da pele e tecido conjuntivo, como tumores desmoides (3,5 a 12% dos pacientes), tumores epidermoides, cistos sebáceos, lipomas, fibromas (66% dos pacientes), alterações da dentição (dentes extranumerários, dentes inclusos) e outras neoplasias, incluindo tumor adrenal, hepatoblastoma e câncer papilar da tireoide, foi

primeiro descrita por Eldon J. Gardner, em 1951. A denominação de Síndrome de Gardner passou a ser utilizada para enfatizar essa associação em algumas famílias com PAF [167].

O fato de os pacientes com síndrome de Gardner compartilharem do mesmo tipo de mutação no gene *APC*, presente em outros pacientes com PAF sem manifestações extra colônicas pode ser explicada por uma penetrância variável de uma mesma mutação. Assim, uma vez que todas essas características clínicas podem ser vistas, com expressão variada, em muitos pacientes com PAF, a Síndrome de Gardner não deve ser considerada como uma variante genética distinta.

1.8.4.4 Síndrome de Turcot

O termo Síndrome de Turcot refere-se à associação de pólipos colorretais e tumor primário do SNC, principalmente glioblastoma e meduloblastoma, descrita pela primeira vez por Turcot, em 1959, e pode ser dividida por duas diferentes entidades clínicas de genótipos igualmente distintos. A Síndrome de Turcot do tipo 1 inclui os pacientes com tumor do SNC, geralmente gliomas e adenomas, sem polipose e com presença de lesões cutâneas (manchas "café com leite"), compondo os indivíduos com síndrome hereditária do câncer colorretal, não associado à polipose colônica (HNPCC – do inglês, *Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer*) e secundária à mutação em gene de reparo do DNA. O tipo 2, menos comum, inclui pacientes com tumor do SNC, especificamente o meduloblastoma, em associação com polipose colorretal, característica da PAF e mutação do gene *APC* [168].

O desenvolvimento do tumor do SNC nos pacientes com PAF geralmente acontece em idade bem mais precoce, nas duas primeiras décadas de vida, 20 a 30 anos antes da idade média de ocorrência desses tumores na população em geral. Pacientes com diagnóstico de PAF ou mutação no gene *APC* e com sinais/sintomas sugestivos de tumor do SNC merecem investigação rápida e cuidadosa.

1.8.5 PAF – Vigilância endoscópica colorretal e tratamento cirúrgico

1.8.5.1 Rastreamento e vigilância endoscópica colorretal pré-colectomia

Por ser a PAF uma doença autossômica dominante, de alta penetrância, na qual centenas a milhares de pólipos adenomatosos pré-cancerosos se desenvolvem no intestino grosso, com um intervalo de aproximadamente 10 anos entre o aparecimento desses pólipos e o início dos sintomas, a vigilância endoscópica (rastreamento) visa monitorar os indivíduos de risco para PAF, nessa fase latente. A avaliação endoscópica permite uma quantificação da densidade

colônica dos pólipos e suas características histológicas (intensidade da displasia) e, portanto, uma avaliação do risco de câncer colorretal e apropriado planejamento da cirurgia profilática.

A idade para o início do rastreamento e vigilância endoscópica da doença depende do risco de transformação maligna dos adenomas colorretais. Estudos de grandes coortes de famílias com PAF [135,147,148] e de alguns centros de registro Europeu [169] demonstraram que o risco de CCR em pacientes menores que 20 anos é muito baixo, com relato de casos incidentais entre as idades de 10 e 15 anos e incidência de 1% aos 18-20 anos. O risco aumenta significativamente a partir da terceira década de vida, com 95% dos pacientes com diagnóstico de CCR aos 50 anos [169]. Baseado nesses achados, a recomendação para o início da vigilância endoscópica é nos primeiros anos da adolescência, dos 10-12 anos de idade [169].

Atenção quanto aos sintomas associados a PAF deve ser dada aos familiares de indivíduos com mutações localizadas entre os códons 1250 e 1464 do gene *APC*, principalmente nos códons 1309 e 1061, associados ao fenótipo da PAF clássica grave [170]. Isso se deve ao fato de esses pacientes apresentarem um risco aumentado de desenvolvimento de polipose difusa antes dos 10 anos de idade [135,137]. Em pacientes sintomáticos, a avaliação endoscópica deve ser iniciada quando do início dos sintomas, independentemente da idade.

A vigilância endoscópica deve ser iniciada com uma retossigmoidoscopia, baseada em estudos que demonstram acometimento retal em 100% dos casos de PAF [169] e, após a identificação dos pólipos, inicia-se a vigilância com colonoscopia total.

Em relação ao intervalo da vigilância, baseada na história natural da doença, esta deve ser a cada dois anos para sigmoidoscopias normais e, a cada um ano após o diagnóstico dos adenomas, até a realização da colectomia profilática, uma vez que estudos evidenciam uma média de 15-20 anos entre o início dos adenomas e sua transformação maligna [169]. Nos familiares com identificação da mutação, a vigilância endoscópica deve continuar ao longo de toda a vida devido à penetrância da doença ser de 100%. Nos indivíduos de alto risco, como parentes de primeiro grau de famílias sem identificação de uma mutação, a vigilância endoscópica deve continuar até a idade de 50 anos [169].

Nas famílias com diagnóstico de PAF atenuada, devido ao diagnóstico mais tardio em relação à PAF clássica, geralmente uma década mais tarde (sem nenhum relato de caso de câncer antes dos 20 anos) [164], e à predominância dos adenomas em cólon direito evidenciados em alguns trabalhos [165,166], um protocolo diferente de vigilância é recomendado. Nesses casos, a vigilância deve ser iniciada já com colonoscopia total, dos 13-18 anos de idade. O intervalo deve ser o mesmo para a forma clássica.

1.8.5.2. Tratamento da polipose colônica – colectomia profilática

A remoção do cólon com a polipose, em estágio pré-maligno, é o único tratamento para prevenir a morbidade e mortalidade associada ao CCR nos pacientes com PAF. Estudos relatam o aumento da sobrevida, acima de 10 anos, para os pacientes submetidos a rastreamento e colectomia profilática, quando comparado com os pacientes de PAF diagnosticados pela presença de sintomas [171,172]. A idade para cirurgia deve ser discutida caso a caso, influenciada pela densidade e tamanho dos pólipos, grau de displasia, maturidade emocional do paciente e tipo de mutação genética. É aceitável o adiamento da colectomia profilática até o final da adolescência, dos 15-18 anos de idade, se os pólipos forem menores que 5 mm e na ausência de displasia de alto grau ou de adenomas vilosos [169]. No entanto, o paciente deve ser mantido sob vigilância endoscópica até a colectomia. Além dessa idade, o risco de CCR aumenta, apesar da vigilância e remoção endoscópica dos pólipos. A recomendação para antes dos 19 anos é baseada em dados de estudos indicando que a incidência de CCR e mortalidade na forma clássica é rara antes dos 19 anos [135,147-149], mas aumenta significativamente no final da segunda década de vida, caso esses pacientes não sejam submetidos ao tratamento cirúrgico profilático [169,171]. A realização em idade mais precoce é indicada para crianças com história familiar de CCR ocorrendo em idade mais precoce ou naquelas em que a vigilância endoscópica se mostra inviável.

As opções cirúrgicas utilizadas nesses pacientes são:

- Colectomia abdominal total com anastomose ileorretal (IRA);
- Proctocolectomia com anastomose ileoanal e bolsa ileal protetora (IPAA) e
- Proctocolectomia total com ileostomia permanente. Esta última opção é raramente indicada exceto em caso de câncer invasivo envolvendo o reto distal ou na presença de tumores desmoides pélvicos, o que torna a IRA ou a IPAA tecnicamente inviável.

Tanto a IRA quanto a IPAA são procedimentos seguros, de baixa mortalidade e com resultados funcionais satisfatórios [173,174]. A IPAA, por remover quase toda a mucosa do intestino grosso e, consequentemente, com risco mínimo de desenvolvimento de câncer colônico, parece ser o procedimento ideal. Entretanto, existem desvantagens nesse procedimento. As mais relevantes são maior morbidade e duração da convalescença, quando comparado com a IRA, e a possibilidade de falência da bolsa ileal, o que requer uma ileostomia [174,175]. Além disso, há ainda o risco de redução de fertilidade nas mulheres, secundário a lesão

dos nervos pélvicos durante dissecção pélvica [176]. Por outro lado, pacientes submetidos à IRA apresentam risco de desenvolvimento de câncer na mucosa retal remanescente [177,178].

O risco de câncer retal após a IRA está relacionado a diversos fatores: 1 - A idade do paciente e densidade da polipose retal e colônica na época da cirurgia (aumento do risco de câncer retal com aumento da idade e conforme a densidade dos pólipos retais) [177,178]; 2 - Tamanho do coto retal [174,179]; 3 - Local da mutação no gene *APC* (mutações entre os códons 1250 e 1464, principalmente no códon 1309, estão associadas a poliposes profusas e, portanto, maior densidade de adenomas retais) [180]; 4 - Frequência da vigilância endoscópica e adesão do paciente ao programa de vigilância retal pós cirurgia [181].

A presença de fatores de risco para o desenvolvimento de tumores desmoides (história familiar de tumores desmoides ou mutação no gene *APC* localizada entre os códons 1445 e 1578) é um outro fator a considerar na escolha do procedimento [180,182]. A IPAA deve ser considerada como escolha, pois a conversão posterior, se indicada, de IRA para IAA pode ser difícil, devido ao desenvolvimento de tumor desmoide no mesentério após a primeira cirurgia.

Dessa forma, a decisão quanto ao tipo de cirurgia deve ser individualizada para cada paciente e discutida com ele e/ou seus familiares no momento do diagnóstico da PAF, considerando os prós e os contras de cada procedimento para aquele paciente.

1.8.5.3 Vigilância endoscópica intestinal pós-colectomia profilática

Após a intervenção cirúrgica, segmentos remanescentes colorretais ou o intestino delgado, usado para a confecção da bolsa ileal ou da anastomose terminal, podem desenvolver adenomas e subsequente carcinomas.

O risco pós operatório de neoplasia é maior com a IRA. Estudos com grande série de pacientes com PAF (mais de 200) submetidos a IRA, mostram câncer do reto residual em 9-13% após 20 anos de seguimento, com relato de aumento significativo da incidência após a idade de 50 anos (com valores de 29% aos 60 anos)[177,183-185]. Um outro estudo realizado por Iwama *et al*.[186], em pacientes com PAF e submetidos a IRA, relata uma maior incidência de câncer, 37%, na mucosa retal remanescente, após 20 anos de seguimento.

O risco é menor com IPAA, com incidência variada na literatura. Um estudo de meta-análise realizado por Aziz *et al*. [187], comparando os resultados das duas cirurgias profiláticas, IRA e IPAA, realizadas em 1002 pacientes com PAF (53,4% IPAA, 46,6% IRA), observou uma menor incidência de câncer na bolsa ileal ou no reto residual após IPAA (0% IPAA x 5,5% IRA) [187]. Parc *et al*.[188] relatam uma prevalência de adenoma da bolsa ileal aos 5, 10 e 15 anos pós cirurgia de 7%, 35% e 75%, respectivamente [188]. Schulz *et al* [189] relatam 22.8% de

desenvolvimento de neoplasias com cinco anos pós IPAA, enquanto Groves *et al.* [190] realçam uma prevalência do adenoma na mucosa ileal da bolsa e fora desta de 57% e 10%, respectivamente [189,190]. Ainda não existem *guidelines* para vigilância endoscópica desses pacientes, mas, baseado na experiência de "*experts*", recomenda-se vigilância a cada 3-6 meses pós IRA e a cada 6-12 meses pós IPAA, com terapêutica endoscópica ablativa durante seguimento e cirurgia quando indicada (aumento da densidade de pólipos com dificuldade de controle, presença de neoplasia avançada. displasia de alto grau, e adenocarcinoma) [169].

1.8.5.4 Vigilância extracolônica

Com a diminuição da mortalidade por CCR e consequente aumento da longevidade em indivíduos com PAF, decorrente do rastreamento e colectomia profilática, mortalidade por doenças gastrointestinais extracolônicas vem aumentando. Dentre essas doenças destaca-se o carcinoma do duodeno e os tumores desmoides como uma das causas de morte mais frequente nas populações rastreadas [172,191,192,].

Existem três estudos prospectivos de vigilância do duodeno descritos na literatura. Um estudo britânico realizado por Groves *et al.*[136], um estudo multicêntrico (Dinamarca, Suécia, Finlândia, Noruega e Holanda) realizado por Bulow *et al.* [153], e um estudo francês de Saurim *et al.*[136,153,193]. Esses estudos demonstraram uma progressão lenta dos pólipos duodenais em tamanho, número e histologia, com um intervalo de 10-20 anos entre o aparecimento dos adenomas e o desenvolvimento do adenocarcinoma. O risco de câncer parece estar correlacionado com o estagiamento da adenomatose duodenal segundo a classificação de Spigelman (Tabela 5). No estudo de Groves *et al.*[136], 4 de 11 pacientes no estágio IV da doença, assim como um dos 41 pacientes com estágio III, desenvolveram câncer [136]. No estudo de Bulow *et al.* [153], 2 dos 27 pacientes com estágio IV à primeira endoscopia desenvolveram câncer comparado com 2 dos 339 (< 1%) dos pacientes com estágio 0-III. O risco cumulativo de câncer duodenal aos 57 anos foi de 45%. A idade média do diagnóstico de câncer duodenal foi 52 anos [153].Brosens *et al.*[194], em uma revisão de todos os casos de câncer duodenal relatados na literatura, mostrou que o diagnóstico antes dos 30 anos é extremamente raro [194]. Embora o risco de câncer duodenal em pacientes com PAF seja relativamente baixo (5%), o risco de desenvolver câncer é bem maior nos pacientes com adenomatose duodenal em estágio III-IV da classificação de Spigelman, o que demonstra a importância de detecção e tratamento precoces dessa categoria de pacientes pela vigilância intensiva.

TABELA 5: Classificação de Spigelman

Critério	**Pontuação**		
	1 ponto	**2 pontos**	**3 pontos**
Número de pólipos	1-4	5=20	>20
Tamanho dos pólipos (mm)	1-4	5=10	>10
Histologia	Adenoma tubular	Adenoma tubuloviloso	Adenoma viloso
Displasia	Displasia de baixo grau	Displasia de baixo grau	Displasia de alto grau

Pontuação de Spigelman	Estadiamento de Spigelman	Intervalo de Vigilância (anos)
0	0	5
1-4	I	5
5-6	II	3
7-8	III	1 a 2
9-12	IV	considerar cirurgia

(Adaptada de Mathus-Vliegen[195]).

As recomendações de vigilância e tratamento da adenomatose duodenal são baseadas na experiência de especialistas [169], sumarizadas na tabela 5. É geralmente recomendada uma avaliação endoscópica do trato gastrointestinal superior, uma EDA, quando da detecção dos adenomas colorretais ou na idade de 20-25 anos. Devido ao risco de tumores periampulares, é recomendado o uso de endoscópios com visão lateral. Biópsias devem ser realizadas para investigação de displasia devido ao relato de tecido adenomatoso, evidenciado em 12% dos pacientes submetidos à avaliação endoscópica sem identificação de pólipos [153]. A vigilância endoscópica dos adenomas duodenais a cada 1-5 anos é sugerido, na dependência da Classificação de Spigelman (Tabela 5). Pacientes em estágio II e III são considerados para terapêutica endoscópica e quimioprevenção e aqueles em estágio IV são considerados para duodenectomia com preservação do pâncreas. Cirurgia mais agressiva (Whipple) é reservada somente aos pacientes com presença de adenocarcinoma, principalmente de localização próximo à ampola de Vater.

Os tumores desmoides, presentes em 10-15% dos pacientes com PAF, são tumores fibromatosos benignos que não se metastatizam, mas com morbimortalidade significativa devido à tendência de invadir localmente [158]. Fatores como trauma cirúrgico, hormonais (estrogênio), e predisposição genética são correlacionados com o desenvolvimento e crescimento desses tumores [139,180]. Nos pacientes com PAF, 50% dos tumores são de localização intra-abdominal, com 85-100% destes no mesentério [139,158]. Estes últimos podem

se manifestar, como complicações, com isquemia ou obstrução do intestino delgado, hidronefrose ou fístulas. O seu diagnóstico é definido pela biópsia e sua extensão, por tomografia abdominal. As opções de tratamento são o tratamento farmacológico (drogas anti-inflamatórias não esteroides - AINS e/ou antiestrogênios), quimioterapia, excisão cirúrgica ou radioterapia [196-198]. A evidência de eficácia desses tratamentos é pobre e baseada em estudos não controlados e com pequeno número de pacientes. Esses estudos sugerem que Sulindac, associado ao tamoxifeno, é efetivo no tratamento de pacientes com PAF e tumores desmoides localizados na parede abdominal e intra-abdominais, e indicam que a quimioterapia ou radioterapia podem ser benéficas nos pacientes com tumores desmoides apresentando crescimento progressivo [197,198]. Excisão cirúrgica está indicada para os tumores de parede abdominal. O papel da cirurgia no tratamento dos tumores intra-abdominais ainda é controverso na literatura. Para os tumores localizados no mesentério, a terapêutica de eleição é NSAID associado ao tamoxifeno. Cirurgia pode ser considerada em caso de tumor desmoide pequeno e bem definido, sem sinais de invasão de estruturas vitais, e em casos de isquemia intestinal iminente ou obstrução intestinal.

Não há *guidelines* quanto à vigilância de outras malignidades associadas a PAF, como câncer de tireoide e hepatoblastoma. Devido ao risco de 2-3% de desenvolvimento de câncer da tireoide em mulheres com PAF, alguns autores recomendam a vigilância da tireoide pela palpação e ultrassom [199]. Em familiares de pacientes com PAF e história familiar de doença difusa, de início em idade precoce ou com identificação de mutação no códon 1309 do gene *APC*, devido ao risco aumentado de hepatoblastoma, alguns autores recomendam o rastreamento a partir do período neonatal até 5 anos de idade, a cada seis meses, através da dosagem sérica de x-fetoproteína e ultrassom hepático.

1.8.5.5 Terapêuticas coadjuvantes da PAF

O uso de drogas anti-inflamatórias não esteroides, como o Sulindac, tem mostrado ser efetivo em reduzir o tamanho e o número de pólipos colônicos e retais em pacientes com PAF. Entretanto, essa abordagem permanece no campo da pesquisa, devido à ausência de evidências de redução do risco de câncer com o uso desta terapêutica.

Ensaios terapêuticos com Celecoxib, um inibidor seletivo da ciclooxigenase-2 (síntese de prostaglandinas), demonstrou redução de 28% do número médio de pólipos em pacientes adultos. O potencial uso dessa classe de drogas como quimioprevenção e terapêutica tem sido objeto de investigação em diversos estudos.

1.8.5.6 Forma Atenuada da doença (PAAF): Rastreamento, vigilância e tratamento cirúrgico

A média de idade para o diagnóstico de CCR na maioria das famílias com PAAF é superior a 40-50 anos e varia com o genótipo. Menos de 1% dos CCR na PAAF ocorrem em menores de 29 anos e com uma incidência menor que 0,3% nessa idade.

A colonoscopia tem sido o procedimento de escolha para o rastreamento da doença devido à predominância de apresentação dos adenomas no cólon direito, com o primeiro exame aos18-20 anos. Outros pesquisadores defendem o rastreamento mais precoce, aos 13 anos de idade, por causa da grande variação fenotípica, mesmo entre familiares com uma mesma mutação. Crianças e adolescentes com ausência de adenomas ao primeiro exame devem repetir o rastreamento colonoscópico a cada 2-3 anos até o aparecimento dos pólipos.

Após identificação dos pólipos, a polipectomia endoscópica é realizada com o objetivo de limpeza colônica dos pólipos, com vigilância a cada 6-24 meses, intervalo individualizado conforme o número de pólipos e grau de recorrência pós polipectomias. O manuseio endoscópico do paciente a partir da quinta década de vida se torna complicado pelo risco cumulativo aumentado de CCR, acima de 70%. Dessa forma, a cirurgia profilática tem sido recomendada nessa década para os pacientes em vigilância endoscópica, sendo a colectomia total recomendada para todos os pacientes com adenomas recorrentes. A cirurgia de escolha é a colectomia abdominal total com anastomose ileorretal, exceto em pacientes com polipose retal difusa em que o tratamento endoscópico se torna inviável. O risco de câncer retal nesses pacientes é menor que 0,5% ao ano.

1.9 Polipose associada à mutação MYH

A polipose associada à mutação do gene *MYH* (do inglês, *mutY homologue gene*) é uma polipose hereditária autossômica recessiva caracterizada por múltiplos adenomas e carcinoma colorretal e, segundo dados da literatura, responsável por 11-42% dos casos de polipose atenuada (10-100 adenomas) e 7-29% dos casos com fenótipo de polipose adenomatosa clássica (>100 adenomas), nos quais a mutação no gene *APC* não foi identificada [200].

Os pacientes apresentam características clínico-patológicas de difícil distinção com a Polipose Adenomatosa Familiar clássica ou com a Polipose Adenomatosa Atenuada, mas apresentam ausência de uma história familiar fortemente positiva. A idade média de apresentação é de 45-60 anos. O número médio de adenomas é 16, mas há casos de milhares [200].

Portadores da mutação mono ou bialélica do gene *MYH* apresentam um risco aumentado de CCR. Há um risco cumulativo de 80% no desenvolvimento de CCR na idade de 70 anos, nos portadores da mutação bialélica, e maior evidência de CCR em seus parentes de primeiro e segundo grau, mesmo na ausência de múltiplos pólipos adenomatosos [201].

O gene *MYH* é um gene de reparo de pares de bases, localizado no cromossoma 1p, que codifica a proteína *MYH*, envolvida no reparo do dano oxidativo do DNA. A perda do alelo leva ao pareamento incorreto de bases no gene *APC*, associado à transcrição do par G:C para T:A, fator responsável pela formação do adenoma. Estudos demonstraram duas mutações responsáveis por aproximadamente 85% das poliposes associadas ao *MYH*, G382D e Y165C [202].

Os candidatos ao teste genético para análise de mutação em *MYH* são aqueles indivíduos que exibem características clínico-patológicas de múltiplos adenomas ou PAF, que tenham uma HF compatível com herança de padrão recessivo (câncer de cólon ou múltiplos adenomas em uma só geração ou em gerações alternadas) e naqueles cujo teste genético para mutação no gene *APC* tenha sido negativo [200].

REFERÊNCIAS

1. Burt RW. Rare syndromes and genetic testing for colorectal cancer. *Semin Gastrointest Dis.* Jul 2000;11(3):147-151.
2. Jalihal A, Misra SP, Arvind AS, Kamath PS. Colonoscopic polypectomy in children. *J Pediatr Surg.* Sep 1992;27(9):1220-1222.
3. Jass JR, Williams CB, Bussey HJ, Morson BC. Juvenile polyposis--a precancerous condition. *Histopathology.* Dec 1988;13(6):619-630.
4. Waitayakul S, Singhavejsakul J, Ukarapol N. Clinical characteristics of colorectal polyp in Thai children: a retrospective study. *J Med Assoc Thai.* Jan 2004;87(1):41-46.
5. Corredor J, Wambach J, Barnard J. Gastrointestinal polyps in children: advances in molecular genetics, diagnosis, and management. *J Pediatr.* May 2001;138(5):621-628.
6. Cynamon HA, Milov DE, Andres JM. Diagnosis and management of colonic polyps in children. *J Pediatr.* Apr 1989;114(4 Pt 1):593-596.
7. Fox VL, Perros S, Jiang H, Goldsmith JD. Juvenile polyps: recurrence in patients with multiple and solitary polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Sep 2010;8(9):795-799.
8. Giardiello FM, Hamilton SR, Kern SE, *et al*. Colorectal neoplasia in juvenile polyposis or juvenile polyps. *Arch Dis Child.* Aug 1991;66(8):971-975.
9. Ko FY, Wu TC, Hwang B. Intestinal polyps in children and adolescents--a review of 103 cases. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi.* May-Jun 1995;36(3):197-202.
10. Mougenot JF, Baldassarre ME, Mashako LM, Hanteclair GC, Dupont C, Leluyer B. [Recto-colic polyps in the child. Analysis of 183 cases]. *Arch Fr Pediatr.* Apr 1989;46(4):245-248.
11. Bartnik W, Butruk E, Ryzko J, Rondio H, Rasinski A, Orlowska J. Short- and long-term results of colonoscopic polypectomy in children. *Gastrointest Endosc.* Dec 1986;32(6):389-392.
12. Hyer W. Polyposis syndromes: pediatric implications. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* Oct 2001;11(4):659-682, vi-vii.
13. Latt TT, Nicholl R, Domizio P, Walker-Smith JA, Williams CB. Rectal bleeding and polyps. *Arch Dis Child.* Jul 1993;69(1):144-147.
14. Perisic VN. Colorectal polyps: an important cause of rectal bleeding. *Arch Dis Child.* Feb 1987;62(2):188-189.
15. Gupta SK, Fitzgerald JF, Croffie JM, *et al*. Experience with juvenile polyps in North American children: the need for pancolonoscopy. *Am J Gastroenterol.* Jun 2001;96(6):1695-1697.
16. Thakkar K, Alsarraj A, Fong E, Holub JL, Gilger MA, El Serag HB. Prevalence of colorectal polyps in pediatric colonoscopy. *Dig Dis Sci.* Apr 2012;57(4):1050-1055.
17. Uchiyama M, Iwafuchi M, Yagi M, *et al*. Fiberoptic colonoscopic polypectomy in childhood: report and review of cases. *Pediatr Int.* Jun 2001;43(3):259-262.
18. Ukarapol N, Singhavejakul J, Lertprasertsuk N, Wongsawasdi L. Juvenile polyp in Thai children--clinical and colonoscopic presentation. *World J Surg.* Feb 2007;31(2):395-398.

19. Hoffenberg EJ, Sauaia A, Maltzman T, Knoll K, Ahnen DJ. Symptomatic colonic polyps in childhood: not so benign. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Feb 1999;28(2):175-181.

20. Kapetanakis AM, Vini D, Plitsis G. Solitary juvenile polyps in children and colon cancer. *Hepatogastroenterology.* Nov-Dec 1996;43(12):1530-1531.

21. Poddar U, Thapa BR, Vaiphei K, Singh K. Colonic polyps: experience of 236 Indian children. *Am J Gastroenterol.* Apr 1998;93(4):619-622.

22. Thakkar K, Fishman DS, Gilger MA. Colorectal polyps in childhood. *Curr Opin Pediatr.* Oct 2012;24(5):632-637.

23. Howe JR, Sayed MG, Ahmed AF, *et al*. The prevalence of MADH4 and BMPR1A mutations in juvenile polyposis and absence of BMPR2, BMPR1B, and ACVR1 mutations. *J Med Genet.* Jul 2004;41(7):484-491.

24. Howe JR, Bair JL, Sayed MG, *et al*. Germline mutations of the gene encoding bone morphogenetic protein receptor 1A in juvenile polyposis. *Nat Genet.* Jun 2001;28(2):184-187.

25. Howe JR, Mitros FA, Summers RW. The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol.* Dec 1998;5(8):751-756.

26. Howe JR, Roth S, Ringold JC, *et al*. Mutations in the SMAD4/DPC4 gene in juvenile polyposis. *Science.* May 15 1998;280(5366):1086-1088.

27. Grady WM. Genetic testing for high-risk colon cancer patients. *Gastroenterology.* May 2003;124(6):1574-1594.

28. Takaku K, Oshima M, Miyoshi H, Matsui M, Seldin MF, Taketo MM. Intestinal tumorigenesis in compound mutant mice of both Dpc4 (Smad4) and Apc genes. *Cell.* Mar 6 1998;92(5):645-656.

29. Xu X, Brodie SG, Yang X, *et al*. Haploid loss of the tumor suppressor Smad4/Dpc4 initiates gastric polyposis and cancer in mice. *Oncogene.* Apr 6 2000;19(15):1868-1874.

30. Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, *et al*. High proportion of large genomic deletions and a genotype phenotype update in 80 unrelated families with juvenile polyposis syndrome. *J Med Genet.* Nov 2007;44(11):702-709.

31. van Hattem WA, Brosens LA, Marks SY, *et al*. Increased cyclooxygenase-2 expression in juvenile polyposis syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Jan 2009;7(1):93-97.

32. Calva-Cerqueira D, Chinnathambi S, Pechman B, Bair J, Larsen-Haidle J, Howe JR. The rate of germline mutations and large deletions of SMAD4 and BMPR1A in juvenile polyposis. *Clin Genet.* Jan 2009;75(1):79-85.

33. Dahdaleh FS, Carr JC, Calva D, Howe JR. Juvenile polyposis and other intestinal polyposis syndromes with microdeletions of chromosome 10q22-23. *Clin Genet.* Feb 2012;81(2):110-116.

34. Olschwang S, Serova-Sinilnikova OM, Lenoir GM, Thomas G. PTEN germ-line mutations in juvenile polyposis coli. *Nat Genet.* Jan 1998;18(1):12-14.

35. Lynch ED, Ostermeyer EA, Lee MK, *et al*. Inherited mutations in PTEN that are associated with breast cancer, cowden disease, and juvenile polyposis. *Am J Hum Genet.* Dec 1997;61(6):1254-1260.

36. Eng C, Ji H. Molecular classification of the inherited hamartoma polyposis syndromes: clearing the muddied waters. *Am J Hum Genet.* May 1998;62(5):1020-1022.

37. Woodford-Richens K, Bevan S, Churchman M, *et al*. Analysis of genetic and phenotypic heterogeneity in juvenile polyposis. *Gut.* May 2000;46(5):656-660.

38. Howe JR, Haidle JL, Lal G, *et al*. ENG mutations in MADH4/BMPR1A mutation negative patients with juvenile polyposis. *Clin Genet.* Jan 2007;71(1):91-92.

39. Sweet K, Willis J, Zhou XP, *et al*. Molecular classification of patients with unexplained hamartomatous and hyperplastic polyposis. *JAMA.* Nov 16 2005;294(19):2465-2473.

40. Sayed MG, Ahmed AF, Ringold JR, *et al*. Germline SMAD4 or BMPR1A mutations and phenotype of juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol.* Nov 2002;9(9):901-906.

41. Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, *et al*. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet.* Mar 13 2004;363(9412):852-859.

42. Gallione CJ, Richards JA, Letteboer TG, *et al*. SMAD4 mutations found in unselected HHT patients. *J Med Genet.* Oct 2006;43(10):793-797.

43. Pyatt RE, Pilarski R, Prior TW. Mutation screening in juvenile polyposis syndrome. *J Mol Diagn.* Feb 2006;8(1):84-88.

44. Gallione C, Aylsworth AS, Beis J, *et al*. Overlapping spectra of SMAD4 mutations in juvenile polyposis (JP) and JP-HHT syndrome. *Am J Med Genet A.* Feb 2010;152A(2):333-339.

45. Sachatello CR, Griffen WO, Jr. Hereditary polypoid diseases of the gastrointestinal tract: a working classification. *Am J Surg.* Feb 1975;129(2):198-203.

46. Coburn MC, Pricolo VE, DeLuca FG, Bland KI. Malignant potential in intestinal juvenile polyposis syndromes. *Ann Surg Oncol.* Sep 1995;2(5):386-391.

47. Stemper TJ, Kent TH, Summers RW. Juvenile polyposis and gastrointestinal carcinoma. A study of a kindred. *Ann Intern Med.* Nov 1975;83(5):639-646.

48. Grotsky HW, Rickert RR, Smith WD, Newsome JF. Familial juvenile polyposis coli. A clinical and pathologic study of a large kindred. *Gastroenterology.* Mar 1982;82(3):494-501.

49. Hizawa K, Iida M, Yao T, Aoyagi K, Fujishima M. Juvenile polyposis of the stomach: clinicopathological features and its malignant potential. *J Clin Pathol.* Sep 1997;50(9):771-774.

50. Watanabe A, Nagashima H, Motoi M, Ogawa K. Familial juvenile polyposis of the stomach. *Gastroenterology.* Jul 1979;77(1):148-151.

51. Hofting I, Pott G, Stolte M. [The syndrome of juvenile polyposis]. *Leber Magen Darm.* May 1993;23(3):107-108, 111-102.

52. Goodman ZD, Yardley JH, Milligan FD. Pathogenesis of colonic polyps in multiple juvenile polyposis: report of a case associated with gastric polyps and carcinoma of the rectum. *Cancer.* May 1979;43(5):1906-1913.

53. Sassatelli R, Bertoni G, Serra L, Bedogni G, Ponz de Leon M. Generalized juvenile polyposis with mixed pattern and gastric cancer. *Gastroenterology.* Mar 1993;104(3):910-915.

54. Desai DC, Neale KF, Talbot IC, Hodgson SV, Phillips RK. Juvenile polyposis. *Br J Surg.* Jan 1995;82(1):14-17.

55. Smilow PC, Pryor CA, Jr., Swinton NW. Juvenile polyposis coli. A report of three patients in three generations of one family. *Dis Colon Rectum.* Jul-Aug 1966;9(4):248-254.

56. Veale AM, McColl I, Bussey HJ, Morson BC. Juvenile polyposis coli. *J Med Genet.* Mar 1966;3(1):5-16.

57. Restrepo C, Moreno J, Duque E, Cuello C, Amsel J, Correa P. Juvenile colonic polyposis in Colombia. *Dis Colon Rectum.* Nov-Dec 1978;21(8):600-612.

58. Liu TH, Chen MC, Tseng HC, Chou L, Lu C. Malignant change of juvenile polyp of colon: a case report. *Chin Med J (Engl).* Nov 1978;4(6):434-439.

59. Grigioni WF, Alampi G, Martinelli G, Piccaluga A. Atypical juvenile polyposis. *Histopathology.* Jul 1981;5(4):361-376.

60. Rozen P, Baratz M. Familial juvenile colonic polyposis with associated colon cancer. *Cancer.* Apr 1 1982;49(7):1500-1503.

61. Jarvinen H, Franssila KO. Familial juvenile polyposis coli; increased risk of colorectal cancer. *Gut.* Jul 1984;25(7):792-800.

62. Ramaswamy G, Elhosseiny AA, Tchertkoff V. Juvenile polyposis of the colon with atypical adenomatous changes and carcinoma in situ. Report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum.* Jun 1984;27(6):393-398.

63. Baptist SJ, Sabatini MT. Coexisting juvenile polyps and tubulovillous adenoma of colon with carcinoma in situ: report of a case. *Hum Pathol.* Oct 1985;16(10):1061-1063.

64. Jones MA, Hebert JC, Trainer TD. Juvenile polyp with intramucosal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* Feb 1987;111(2):200-201.

65. Yoshida T, Haraguchi Y, Tanaka A, *et al*. A case of generalized juvenile gastrointestinal polyposis associated with gastric carcinoma. *Endoscopy.* Jan 1988;20(1):33-35.

66. Walpole IR, Cullity G. Juvenile polyposis: a case with early presentation and death attributable to adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Med Genet.* Jan 1989;32(1):1-8.

67. Bentley E, Chandrasoma P, Radin R, Cohen H. Generalized juvenile polyposis with carcinoma. *Am J Gastroenterol.* Nov 1989;84(11):1456-1459.

68. Longo WE, Touloukian RJ, West AB, Ballantyne GH. Malignant potential of juvenile polyposis coli. Report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum.* Nov 1990;33(11):980-984.

69. Subramony C, Scott-Conner CE, Skelton D, Hall TJ. Familial juvenile polyposis. Study of a kindred: evolution of polyps and relationship to gastrointestinal carcinoma. *Am J Clin Pathol.* Jul 1994;102(1):91-97.

70. Sharma AK, Sharma SS, Mathur P. Familial juvenile polyposis with adenomatous-carcinomatous change. *J Gastroenterol Hepatol.* Mar-Apr 1995;10(2):131-134.

71. Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polypolis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut.* Oct 2002;51 Suppl 5:V21-27.

72. Oncel M, Remzi FH, Church JM, Connor JT, Fazio VW. Benefits of 'clean sweep' in Peutz-Jeghers patients. *Colorectal Dis.* Sep 2004;6(5):332-335.

73. Wirtzfeld DA, Petrelli NJ, Rodriguez-Bigas MA. Hamartomatous polyposis syndromes: molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations. *Ann Surg Oncol.* May 2001;8(4):319-327.

74. Oncel M, Church JM, Remzi FH, Fazio VW. Colonic surgery in patients with juvenile polyposis syndrome: a case series. *Dis Colon Rectum.* Jan 2005;48(1):49-55; discussion 55-46.

75. Hanssen AM, Fryns JP. Cowden syndrome. *J Med Genet.* Feb 1995;32(2):117-119.

76. Ruvalcaba RH, Myhre S, Smith DW. Sotos syndrome with intestinal polyposis and pigmentary changes of the genitalia. *Clin Genet.* Dec 1980;18(6):413-416.

77. Giardiello FM, Trimbath JD. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Apr 2006;4(4):408-415.

78. Hemminki A, Tomlinson I, Markie D, *et al*. Localization of a susceptibility locus for Peutz-Jeghers syndrome to 19p using comparative genomic hybridization and targeted linkage analysis. *Nat Genet.* Jan 1997;15(1):87-90.

79. Amos CI, Bali D, Thiel TJ, *et al*. Fine mapping of a genetic locus for Peutz-Jeghers syndrome on chromosome 19p. *Cancer Res.* Sep 1 1997;57(17):3653-3656.

80. Boardman LA, Thibodeau SN, Schaid DJ, *et al*. Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann Intern Med.* Jun 1 1998;128(11):896-899.

81. Mehenni H, Blouin JL, Radhakrishna U, *et al*. Peutz-Jeghers syndrome: confirmation of linkage to chromosome 19p13.3 and identification of a potential second locus, on 19q13.4. *Am J Hum Genet.* Dec 1997;61(6):1327-1334.

82. Nakagawa H, Koyama K, Tanaka T, *et al*. Localization of the gene responsible for Peutz-Jeghers syndrome within a 6-cM region of chromosome 19p13.3. *Hum Genet.* Feb 1998;102(2):203-206.

83. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, *et al*. STK11 status and intussusception risk in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet.* Aug 2006;43(8):e41.

84. Resta N, Giorda R, Bagnulo R, *et al*. Breakpoint determination of 15 large deletions in Peutz-Jeghers subjects. *Hum Genet.* Oct 2010;128(4):373-382.

85. Hearle NC, Tomlinson I, Lim W, *et al*. Sequence changes in predicted promoter elements of STK11/LKB1 are unlikely to contribute to Peutz-Jeghers syndrome. *BMC Genomics.* 2005;6:38.

86. Ylikorkala A, Rossi DJ, Korsisaari N, *et al*. Vascular abnormalities and deregulation of VEGF in Lkb1-deficient mice. *Science.* Aug 17 2001;293(5533):1323-1326.

87. Tiainen M, Ylikorkala A, Makela TP. Growth suppression by Lkb1 is mediated by a G(1) cell cycle arrest. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Aug 3 1999;96(16):9248-9251.

88. Tiainen M, Vaahtomeri K, Ylikorkala A, Makela TP. Growth arrest by the LKB1 tumor suppressor: induction of p21(WAF1/CIP1). *Hum Mol Genet.* Jun 15 2002;11(13):1497-1504.

89. Karuman P, Gozani O, Odze RD, *et al*. The Peutz-Jegher gene product LKB1 is a mediator of p53-dependent cell death. *Mol Cell.* Jun 2001;7(6):1307-1319.

90. Morton DG, Roos JM, Kemphues KJ. par-4, a gene required for cytoplasmic localization and determination of specific cell types in Caenorhabditis elegans embryogenesis. *Genetics.* Apr 1992;130(4):771-790.

91. Chaiyapan W, Sangkhathat S, Kanngurn S, Phukaoloun M, Chiengkriwate P, Patrapinyokul S. Immunohistological evidence for Wnt-signaling activation in Peutz-Jeghers polyposis. *Pediatr Surg Int.* Feb 2010;26(2):173-177.

92. Amos CI, Keitheri-Cheteri MB, Sabripour M, *et al*. Genotype-phenotype correlations in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet.* May 2004;41(5):327-333.

93. Salloch H, Reinacher-Schick A, Schulmann K, *et al*. Truncating mutations in Peutz-Jeghers syndrome are associated with more polyps, surgical interventions and cancers. *Int J Colorectal Dis.* Jan 2010;25(1):97-107.

94. Schumacher V, Vogel T, Leube B, *et al*. STK11 genotyping and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet.* May 2005;42(5):428-435.

95. Lim W, Olschwang S, Keller JJ, *et al*. Relative frequency and morphology of cancers in STK11 mutation carriers. *Gastroenterology.* Jun 2004;126(7):1788-1794.

96. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, *et al*. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology.* Dec 2000;119(6):1447-1453.

97. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, *et al*. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res.* May 15 2006;12(10):3209-3215.

98. van Lier MG, Westerman AM, Wagner A, *et al*. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gut.* Feb 2011;60(2):141-147.

99. Mehenni H, Resta N, Park JG, Miyaki M, Guanti G, Costanza MC. Cancer risks in LKB1 germline mutation carriers. *Gut.* Jul 2006;55(7):984-990.

100. Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR, *et al*. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med.* Jun 11 1987;316(24):1511-1514.

101. Spigelman AD, Murday V, Phillips RK. Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. *Gut.* Nov 1989;30(11):1588-1590.

102. Westerman AM, Entius MM, de Baar E, *et al*. Peutz-Jeghers syndrome: 78-year follow-up of the original family. *Lancet.* Apr 10 1999;353(9160):1211-1215.

103. Foley TR, McGarrity TJ, Abt AB. Peutz-Jeghers syndrome: a clinicopathologic survey of the "Harrisburg family" with a 49-year follow-up. *Gastroenterology.* Dec 1988;95(6):1535-1540.

104. Burdick D, Prior JT. Peutz-Jeghers syndrome. A clinicopathologic study of a large family with a 27-year follow-up. *Cancer.* Nov 15 1982;50(10):2139-2146.

105. Mehenni H, Resta N, Guanti G, *et al*. Molecular and clinical characteristics in 46 families affected with Peutz-Jeghers syndrome. *Dig Dis Sci.* Aug 2007;52(8):1924-1933.

106. Utsunomiya J, Gocho H, Miyanaga T, Hamaguchi E, Kashimure A. Peutz-Jeghers syndrome: its natural course and management. *Johns Hopkins Med J.* Feb 1975;136(2):71-82.

107. Lim W, Hearle N, Shah B, *et al*. Further observations on LKB1/STK11 status and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *Br J Cancer.* Jul 21 2003;89(2):308-313.

108. Scott RJ, Crooks R, Meldrum CJ, *et al*. Mutation analysis of the STK11/LKB1 gene and clinical characteristics of an Australian series of Peutz-Jeghers syndrome patients. *Clin Genet.* Oct 2002;62(4):282-287.

109. Choi HS, Park YJ, Youk EG, *et al*. Clinical characteristics of Peutz-Jeghers syndrome in Korean polyposis patients. *Int J Colorectal Dis.* Feb 2000;15(1):35-38.

110. Hizawa K, Iida M, Matsumoto T, *et al*. Cancer in Peutz-Jeghers syndrome. *Cancer.* Nov 1 1993;72(9):2777-2781.

111. 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.* Jun 2001;38(6):356-360.

112. Linos DA, Dozois RR, Dahlin DC, Bartholomew LG. Does Peutz-Jeghers syndrome predispose to gastrointestinal malignancy? A later look. *Arch Surg.* Sep 1981;116(9):1182-1184.

113. van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, Kuipers EJ, Steyerberg EW, van Leerdam ME. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol.* Jun 2010;105(6):1258-1264; author reply 1265.

114. Young RH, Welch WR, Dickersin GR, Scully RE. Ovarian sex cord tumor with annular tubules: review of 74 cases including 27 with Peutz-Jeghers syndrome and four with adenoma malignum of the cervix. *Cancer.* Oct 1 1982;50(7):1384-1402.

115. Dozois RR, Kempers RD, Dahlin DC, Bartholomeew LG. Ovarian tumors associated with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann Surg.* Aug 1970;172(2):233-238.

116. Gourgari E, Saloustros E, Stratakis CA. Large-cell calcifying Sertoli cell tumors of the testes in pediatrics. *Curr Opin Pediatr.* Aug 2012;24(4):518-522.

117. Aaltonen LA. Hereditary intestinal cancer. *Semin Cancer Biol.* Aug 2000;10(4):289-298.

118. Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, *et al*. High proportion of large genomic STK11 deletions in Peutz-Jeghers syndrome. *Hum Mutat.* Dec 2005;26(6):513-519.

119. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, *et al*. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut.* Jul 2010;59(7):975-986.

120. Kopacova M, Tacheci I, Rejchrt S, Bures J. Peutz-Jeghers syndrome: diagnostic and therapeutic approach. *World J Gastroenterol.* Nov 21 2009;15(43):5397-5408.

121. Shepherd NA, Bussey HJ, Jass JR. Epithelial misplacement in Peutz-Jeghers polyps. A diagnostic pitfall. *Am J Surg Pathol.* Oct 1987;11(10):743-749.

122. You YN, Wolff BG, Boardman LA, Riegert-Johnson DL, Qin R. Peutz-Jeghers syndrome: a study of long-term surgical morbidity and causes of mortality. *Fam Cancer.* Dec 2010;9(4):609-616.

123. Zinelabidine K, Meziane M, Mernissi FZ. [Peutz-Jeghers syndrome, about 3 cases in siblings]. *Pan Afr Med J.* 2012;11:59.

124. Hinds R, Philp C, Hyer W, Fell JM. Complications of childhood Peutz-Jeghers syndrome: implications for pediatric screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Aug 2004;39(2):219-220.

125. Latchford AR, Neale KF, Spigelman AD, Phillips RK, Clark SK. Features of duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Jun 2009;7(6):659-663.

126. Cordts AE, Chabot JR. Jejunal carcinoma in a child. *J Pediatr Surg.* Apr 1983;18(2):180-181.

127. 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.* Oct 2009;49(4):417-423.

128. Kurugoglu S, Aksoy H, Kantarci F, Cetinkaya S, Mihmanli I, Korman U. Radiological work-up in Peutz-Jeghers syndrome. *Pediatr Radiol.* Nov 2003;33(11):766-771.

129. Caspari R, von Falkenhausen M, Krautmacher C, Schild H, Heller J, Sauerbruch T. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance imaging for the detection of polyps of the small intestine in patients with familial adenomatous polyposis or with Peutz-Jeghers' syndrome. *Endoscopy.* Dec 2004;36(12):1054-1059.

130. Bisgaard ML, Fenger K, Bulow S, Niebuhr E, Mohr J. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate. *Hum Mutat.* 1994;3(2):121-125.

131. Fearnhead NS, Britton MP, Bodmer WF. The ABC of APC. *Hum Mol Genet.* Apr 2001;10(7):721-733.

132. Allen BA, Terdiman JP. Hereditary polyposis syndromes and hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* Apr 2003;17(2):237-258.

133. Doxey BW, Kuwada SK, Burt RW. Inherited polyposis syndromes: molecular mechanisms, clinicopathology, and genetic testing. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Jul 2005;3(7):633-641.

134. Hes FJ, Nielsen M, Bik EC, *et al*. Somatic APC mosaicism: an underestimated cause of polyposis coli. *Gut.* Jan 2008;57(1):71-76.

135. Friedl W, Caspari R, Sengteller M, *et al*. Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families. *Gut.* Apr 2001;48(4):515-521.

136. Groves C, Lamlum H, Crabtree M, *et al*. Mutation cluster region, association between germline and somatic mutations and genotype-phenotype correlation in upper gastrointestinal familial adenomatous polyposis. *Am J Pathol.* Jun 2002;160(6):2055-2061.

137. Distante S, Nasioulas S, Somers GR, *et al*. Familial adenomatous polyposis in a 5 year old child: a clinical, pathological, and molecular genetic study. *J Med Genet.* Feb 1996;33(2):157-160.

138. Cetta F, Montalto G, Gori M, Curia MC, Cama A, Olschwang S. Germline mutations of the APC gene in patients with familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma: results from a European cooperative study. *J Clin Endocrinol Metab.* Jan 2000;85(1):286-292.

139. Bertario L, Russo A, Sala P, *et al*. Genotype and phenotype factors as determinants of desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Int J Cancer.* Mar 20 2001;95(2):102-107.

140. Rivera B, Gonzalez S, Sanchez-Tome E, *et al*. Clinical and genetic characterization of classical forms of familial adenomatous polyposis: a Spanish population study. *Ann Oncol.* Apr 2011;22(4):903-909.

141. Clarke AJ, Gaff C. Challenges in the genetic testing of children for familial cancers. *Arch Dis Child.* Nov 2008;93(11):911-914.

142. Jarvinen HJ. Epidemiology of familial adenomatous polyposis in Finland: impact of family screening on the colorectal cancer rate and survival. *Gut.* Mar 1992;33(3):357-360.

143. Terdiman JP, Conrad PG, Sleisenger MH. Genetic testing in hereditary colorectal cancer: indications and procedures. *Am J Gastroenterol.* Sep 1999;94(9):2344-2356.

144. Alkhouri N, Franciosi JP, Mamula P. Familial adenomatous polyposis in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Dec 2010;51(6):727-732.

145. Croner RS, Brueckl WM, Reingruber B, Hohenberger W, Guenther K. Age and manifestation related symptoms in familial adenomatous polyposis. *BMC Cancer.* Mar 2 2005;5:24.

146. Lal G, Gallinger S. Familial adenomatous polyposis. *Semin Surg Oncol.* Jun 2000;18(4):314-323.

147. Bulow S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut.* May 2003;52(5):742-746.

148. Iwama T, Tamura K, Morita T, *et al*. A clinical overview of familial adenomatous polyposis derived from the database of the Polyposis Registry of Japan. *Int J Clin Oncol.* Aug 2004;9(4):308-316.

149. Church JM, McGannon E, Burke C, Clark B. Teenagers with familial adenomatous polyposis: what is their risk for colorectal cancer? *Dis Colon Rectum.* Jul 2002;45(7):887-889.

150. Attard TM, Yardley JH, Cuffari C. Gastric polyps in pediatrics: an 18-year hospital-based analysis. *Am J Gastroenterol.* Feb 2002;97(2):298-301.

151. Attard TM, Cuffari C, Tajouri T, *et al*. Multicenter experience with upper gastrointestinal polyps in pediatric patients with familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol.* Apr 2004;99(4):681-686.

152. Campos FG, Habr-Gama A, Kiss DR, Atui FC, Katayama F, Gama-Rodrigues J. [Extracolonic manifestations of familial adenomatous polyposis: incidence and impact on the disease outcome]. *Arq Gastroenterol.* Apr-Jun 2003;40(2):92-98.

153. Bulow S, Bjork J, Christensen IJ, *et al*. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut.* Mar 2004;53(3):381-386.

154. Iwama T, Mishima Y. Mortality in young first-degree relatives of patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer.* Apr 15 1994;73(8):2065-2068.

155. Lynch HT, Snyder C, Davies JM, *et al*. FAP, gastric cancer, and genetic counseling featuring children and young adults: a family study and review. *Fam Cancer.* Dec 2010;9(4):581-588.

156. Herraiz M, Barbesino G, Faquin W, *et al*. Prevalence of thyroid cancer in familial adenomatous polyposis syndrome and the role of screening ultrasound examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Mar 2007;5(3):367-373.

157. Erdman SH. Pediatric adenomatous polyposis syndromes: an update. *Curr Gastroenterol Rep.* Jun 2007;9(3):237-244.

158. Gurbuz AK, Giardiello FM, Petersen GM, *et al*. Desmoid tumours in familial adenomatous polyposis. *Gut.* Mar 1994;35(3):377-381.

159. Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW, Lavery IC, McGannon E. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum.* Aug 1990;33(8):639-642.

160. Church J, Berk T, Boman BM, *et al*. Staging intra-abdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: a search for a uniform approach to a troubling disease. *Dis Colon Rectum.* Aug 2005;48(8):1528-1534.

161. Tiret A, Taiel-Sartral M, Tiret E, Laroche L. Diagnostic value of fundus examination in familial adenomatous polyposis. *Br J Ophthalmol.* Sep 1997;81(9):755-758.

162. Valanzano R, Cama A, Volpe R, *et al*. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in familial adenomatous polyposis. Novel criteria of assessment and correlations with constitutional adenomatous polyposis coli gene mutations. *Cancer.* Dec 1 1996;78(11):2400-2410.

163. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Traboulsi EI, *et al*. Value of combined phenotypic markers in identifying inheritance of familial adenomatous polyposis. *Gut.* Oct 1991;32(10):1170-1174.

164. Knudsen AL, Bisgaard ML, Bulow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. *Fam Cancer.* 2003;2(1):43-55.

165. Burt RW, Leppert MF, Slattery ML, *et al*. Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology.* Aug 2004;127(2):444-451.

166. Scott RJ, Meldrum C, Crooks R, *et al*. Familial adenomatous polyposis: more evidence for disease diversity and genetic heterogeneity. *Gut.* Apr 2001;48(4):508-514.

167. Gardner EJ, Richards RC. Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis. *Am J Hum Genet.* Jun 1953;5(2):139-147.

168. Paraf F, Jothy S, Van Meir EG. Brain tumor-polyposis syndrome: two genetic diseases? *J Clin Oncol.* Jul 1997;15(7):2744-2758.

169. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, *et al*. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut.* May 2008;57(5):704-713.

170. Nieuwenhuis MH, Vasen HF. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol.* Feb 2007;61(2):153-161.

171. Mills SJ, Chapman PD, Burn J, Gunn A. Endoscopic screening and surgery for familial adenomatous polyposis: dangerous delays. *Br J Surg.* Jan 1997;84(1):74-77.

172. Reyes Moreno J, Ginard Vicens D, Vanrell M, *et al*. [Impact of a registry on survival in familial adenomatous polyposis]. *Med Clin (Barc).* Jun 9 2007;129(2):51-52.

173. Ambroze WL, Jr., Dozois RR, Pemberton JH, Beart RW, Jr., Ilstrup DM. Familial adenomatous polyposis: results following ileal pouch-anal anastomosis and ileorectostomy. *Dis Colon Rectum.* Jan 1992;35(1):12-15.

174. Tonelli F, Valanzano R, Monaci I, Mazzoni P, Anastasi A, Ficari F. Restorative proctocolectomy or rectum-preserving surgery in patients with familial adenomatous polyposis: results of a prospective study. *World J Surg.* Jul-Aug 1997;21(6):653-658; discussion 659.

175. Hueting WE, Buskens E, van der Tweel I, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Results and complications after ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of 43 observational studies comprising 9,317 patients. *Dig Surg.* 2005;22(1-2):69-79.

176. Olsen KO, Juul S, Bulow S, *et al*. Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg.* Feb 2003;90(2):227-231.

177. Nugent KP, Phillips RK. Rectal cancer risk in older patients with familial adenomatous polyposis and an ileorectal anastomosis: a cause for concern. *Br J Surg.* Nov 1992;79(11):1204-1206.

178. Bertario L, Russo A, Radice P, *et al*. Genotype and phenotype factors as determinants for rectal stump cancer in patients with familial adenomatous polyposis. Hereditary Colorectal Tumors Registry. *Ann Surg.* Apr 2000;231(4):538-543.

179. Slors JF, den Hartog Jager FC, Trum JW, Taat CW, Brummelkamp WH. Long-term follow-up after colectomy and ileorectal anastomosis in familial adenomatous polyposis coli. Is there still a place for the procedure? *Hepatogastroenterology.* Apr 1989;36(2):109-112.

180. Nieuwenhuis MH, Mathus-Vliegen LM, Slors FJ, *et al*. Genotype-phenotype correlations as a guide in the management of familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Mar 2007;5(3):374-378.

181. Church J, Burke C, McGannon E, Pastean O, Clark B. Risk of rectal cancer in patients after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis: a function of available surgical options. *Dis Colon Rectum.* Sep 2003;46(9):1175-1181.

182. Lefevre JH, Parc Y, Kerneis S, *et al*. Risk factors for development of desmoid tumours in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg.* Sep 2008;95(9):1136-1139.

183. Bussey HJ, Eyers AA, Ritchie SM, Thomson JP. The rectum in adenomatous polyposis: the St. Mark's policy. *Br J Surg.* Sep 1985;72 Suppl:S29-31.

184. Vasen HF, van der Luijt RB, Slors JF, *et al*. Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis. *Lancet.* Aug 17 1996;348(9025):433-435.

185. De Cosse JJ, Bulow S, Neale K, *et al*. Rectal cancer risk in patients treated for familial adenomatous polyposis. The Leeds Castle Polyposis Group. *Br J Surg.* Dec 1992;79(12):1372-1375.

186. Iwama T, Mishima Y, Utsunomiya J. The impact of familial adenomatous polyposis on the tumorigenesis and mortality at the several organs. Its rational treatment. *Ann Surg.* Feb 1993;217(2):101-108.

187. Aziz O, Athanasiou T, Fazio VW, *et al*. Meta-analysis of observational studies of ileorectal versus ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg.* Apr 2006;93(4):407-417.

188. Parc YR, Olschwang S, Desaint B, Schmitt G, Parc RG, Tiret E. Familial adenomatous polyposis: prevalence of adenomas in the ileal pouch after restorative proctocolectomy. *Ann Surg.* Mar 2001;233(3):360-364.

189. Schulz AC, Bojarski C, Buhr HJ, Kroesen AJ. Occurrence of adenomas in the pouch and small intestine of FAP patients after proctocolectomy with ileoanal pouch construction. *Int J Colorectal Dis.* Apr 2008;23(4):437-441.

190. Groves CJ, Beveridge l G, Swain DJ, *et al*. Prevalence and morphology of pouch and ileal adenomas in familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum.* Apr 2005;48(4):816-823.

191. Mallinson EK, Newton KF, Bowen J, *et al*. The impact of screening and genetic registration on mortality and colorectal cancer incidence in familial adenomatous polyposis. *Gut.* Oct 2010;59(10):1378-1382.

192. Nugent KP, Spigelman AD, Phillips RK. Life expectancy after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum.* Nov 1993;36(11):1059-1062.

193. Saurin JC, Gutknecht C, Napoleon B, *et al*. Surveillance of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis reveals high cumulative risk of advanced disease. *J Clin Oncol.* Feb 1 2004;22(3):493-498.

194. Brosens LA, Keller JJ, Offerhaus GJ, Goggins M, Giardiello FM. Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut.* Jul 2005;54(7):1034-1043.

195. Mathus-Vliegen EM, Boparai KS, Dekker E, van Geloven N. Progression of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis: due to ageing of subjects and advances in technology. *Fam Cancer.* Sep 2011;10(3):491-499.

196. Knudsen AL, Bulow S. Desmoid tumour in familial adenomatous polyposis. A review of literature. *Fam Cancer.* 2001;1(2):111-119.

197. Nuyttens JJ, Rust PF, Thomas CR, Jr., Turrisi AT, 3rd. Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors: A comparative review of 22 articles. *Cancer.* Apr 1 2000;88(7):1517-1523.

198. Janinis J, Patriki M, Vini L, Aravantinos G, Whelan JS. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. *Ann Oncol.* Feb 2003;14(2):181-190.

199. Jarrar AM, Milas M, Mitchell J, *et al*. Screening for thyroid cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Ann Surg.* Mar 2011;253(3):515-521.

200. Lindor NM. Hereditary colorectal cancer: MYH-associated polyposis and other newly identified disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23(1):75-87.

201. Jenkins MA, Croitoru ME, Monga N, *et al*. Risk of colorectal cancer in monoallelic and biallelic carriers of MYH mutations: a population-based case-family study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Feb 2006;15(2):312-314.

202. Sampson JR, Dolwani S, Jones S, *et al*. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet.* Jul 5 2003;362(9377):39-41.

2 ARTIGO ORIGINAL

PÓLIPOS COLÔNICOS E POLIPOSE GASTROINTESTINAL: ESTUDO DO PERFIL E DA FREQUÊNCIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES SUBMETIDOS A COLONOSCOPIA EM DOIS CENTROS DE REFERÊNCIA EM MINAS GERAIS

PÓLIPOS COLÔNICOS E POLIPOSE GASTROINTESTINAL: ESTUDO DO PERFIL E DA FREQUÊNCIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES SUBMETIDOS A COLONOSCOPIA EM DOIS CENTROS DE REFERÊNCIA EM MINAS GERAIS

Resumo

OBJETIVOS: Conhecer a frequência, o perfil clínico, achados endoscópicos, bem como a condução terapêutica e de seguimento de crianças e adolescentes com diagnóstico de pólipos colônicos, incluindo as síndromes poliposas intestinais, identificadas ao exame de colonoscopia realizada em dois centros de referência em gastroenterologia e endoscopia pediátrica no município de Belo Horizonte- Minas Gerais. **MÉTODOS**: Estudo retrospectivo de janeiro de 2002 a dezembro de 2010 e parcialmente prospectivo de janeiro de 2011 a dezembro de 2012, onde foram avaliados pacientes com idade menor ou igual 18 anos com diagnóstico de pólipos identificados à colonoscopia em dois centros de referência em endoscopia pediátrica no município de Belo Horizonte – Minas Gerais. **RESULTADOS:** De 317 colonoscopias realizadas, foram selecionados 74 pacientes, com mediana de idade de 6,6 anos, 61% do gênero masculino. Pólipos juvenis foram identificados em 55 (74%) dos pacientes, sendo 7 (9%) com critérios diagnósticos de polipose Juvenil. Pacientes com síndromes poliposas intestinais foram diagnosticados em 35% dos pacientes. Destes, 12% com diagnóstico de Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), 9% com Síndrome Juvenil Poliposa (SJP) e 8% com diagnóstico de Síndrome de Peutz Jeghers (SPJ). A apresentação clínica mais frequente foi o sangramento retal indolor. Nos pacientes com PAF o principal motivo da indicação da colonoscopia foi para rastreamento da doença devido história familiar da síndrome poliposa. Um paciente apresentou adenocarcinoma coloretal, simultâneo ao diagnóstico da polipose adenomatosa aos 15 anos de idade. Dor abdominal com episódios agudos de semi-obstrução ou intussuscepção intestinal com laparotomia de urgência foi observado nos pacientes com Peutz Jeghers. Colonoscopias e endoscopias digetivas altas (EDA) seriadas, com polipectomias de todos os pólipos ou dos maiores de 1 cm foi a terapêutica realizada nos pacientes com diagnóstico das síndromes poliposas hamartomatosas (SJP e SPJ). Todos os pacientes com PAF foram submetidos à colectomia profilática, com exceção de dois pacientes com a forma atenuada da doença os quais foram submetidos a polipectomias seriadas até limpeza colônica e mantidos sob vigilância endoscópica anual com exérese dos pólipos adicionais. Dos três pacientes submetidos a colectomia total com ileorreto-anastomose, todos foram submetidos mais tarde a protectomia devido polipose retal difusa ou displasia acentuada em pólipos no reto residual. Tumores desmoides desenvolveram em 50% dos pacientes submetidos a colectomia com evolução fatal em um paciente com história familiar de PAF e tumores desmoides. **CONCLUSÕES:** Embora os pólipos colônicos juvenis sejam os mais frequentemente diagnosticados, foi observado um percentual significativo de crianças com síndromes poliposas (35%) associado a uma maior morbidade destas crianças. Desta forma concluímos ser importante estabelecimento de um protocolo de diagnóstico e seguimento dos pacientes afetados e familiares de risco, bem como criação de um centro municipal de registro destes pacientes, visando uma assistência mais efetiva e de melhor qualidade, e de grande importância para avaliação da história natural destas síndromes.

Palavras-chave: pólipos colônicos, crianças, poliposes, doença poliposa hereditária.

COLONIC POLYPS AND GASTROINTESTINAL POLYPOSIS: STUDY OF THE PROFILE AND FEQUENCY IN CHILDREN AND TEENAGERS SUBMITTED TO COLONOSCOPY IN REFERENCE CENTERS IN MINAS GERAIS

Abstract

OBJECTIVES: The main goal of this work is to acquire knowledge about the frequency clinical profile, endoscopic findings, therapeutics and follow-up of children and teenagers diagnosed for colonic polyps, including intestinal polyposis syndromes identified through colonoscopy performed at two reference centers in gastroenterology ad pediatric endoscopy in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. **METHODS**: Retrospective study from January 2002 until December 2010 and partially prospective from January 2011 until December 2012, evaluating patients at the age below 18, including, diagnosed for the presence of polyps through colonoscopy at two reference centers of pediatrics endoscopy in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. **RESULTS:** From 317 colonoscopies performed, 74 patients were selected with median age of 6,6 years, from which 61% were male. Juvenile polyps were identified in 55 (74%) patients, being 7 (9%) characterized within the criteria for juvenile polyposis. Patients with intestinal polyposis syndromes were diagnosed in 35% of the patients. From those 12% were diagnosed with Familial Adenomatous Polyposis (FAP), 9% with Juvenile Polyposis Syndrome (JPS) and 8% with Peutz Jeghers Syndrome (PJS). The most frequent clinical presentation was rectal painless bleeding. In FAP patients, the main reason for colonoscopy was disease screening, due to familial history of this syndrome. One patient presented colorectal adenocarcinoma, simultaneously to the diagnosis of adenomatous polyposis at the age of 15. Abdominal pain with acute episodes of intestinal semi-obstruction or intussusception with emergency laparotomy was observed in the majority of Peutz Jeghers patients. Colonoscopies and upper gastrointestinal endoscopies in series, with polypectomy of all polyps or those bigger than 1cm, was the therapeutics of choice for the majority of the patients presenting hamartomatous syndromes (JS and PJS). All patients with FAP were submitted to prophylactic colectomy, with the exception of two patients presenting the attenuated form of the disease. These two patients were submitted to polypectomy in series until the complete eradication of the colonic polyps and kept under annual endoscopic surveillance, with exeresis of additional polyps. Three of the patients submitted to total colectomy with ileorectal anastomosis, were also submitted later to protectomy due to difuse rectal polyposis or accentuated dysplasia in the residual rectal polyps. Desmoid tumors appeared in 50% of the patients submitted to colectomy with obit of one patient with familial history of FAP and desmoid tumors.**CONCLUSIONS:** Even though juvenile colonic polyps are the most frequent type of polyps diagnosed, we have observed a significant level of children with polyposis syndromes (35%), associated with a higher morbidity of these individuals. Based on these results we conclude that the establishment of a diagnostic protocol and follow-up of these patients and their family members, as well as the creation of a municipal center for patient registry is of extreme importance. This approach will be important not only to reach an effective assistance and better quality of life, but also for the evaluation of the natural history of these syndromes.

Keywords: colonic polyps, children and teenagers, polyposis, hereditary polyposis syndromes.

2.1 Introdução

Pólipos gastrointestinais são frequentes em crianças e adolescentes, sendo que historicamente a maioria eram considerados solitários, localizados em retossigmóide, com histologia hamartomatosa juvenil e com risco mínimo de transformação maligna [1]. Entretanto, com o avanço das técnicas endoscópicas e em particular da colonoscopia, ocorreu uma mudança na compreensão dos pólipos colônicos. O emprego da pancolonoscopia demonstrou que, embora os pólipos colônicos sejam localizados mais comumente na região retossigmoide, eles podem ocorrer também ao longo de todo o intestino grosso, serem múltiplos, podendo recorrer em algumas crianças e estarem associados a alterações pré-malignas [2].

Relatos na literatura descrevem a ocorrência de pólipos múltiplos em 20-50% das crianças submetidas a colonoscopia com polipectomia [2-9], onde10-50% dos pólipos apresentam localização proximal ao sigmoide [2,9-12] e em 3-15 % localizam-se exclusivamente no cólon direito (incluindo cólon transverso, cólon ascendente e ceco) [3,4,10]. Crianças com pólipos juvenis múltiplos, principalmente aquelas com síndrome juvenil poliposa, podem desenvolver alterações adenomatosas ou mesmo carcinoma in situ no pólipo juvenil em 26 a 47 % dos pacientes. Coexistência de adenomas e adenocarcinomas, além dos pólipos juvenis, podem estar presentes em 2 a 15% dos casos. Além disso, o pediatra deve estar consciente de que estes pólipos podem ocorrer no contexto de uma doença poliposa hereditária, a qual apresenta morbidade significativa nesta faixa etária, além do risco aumentado de câncer colorretal e em outros órgãos. Assim, falhas na avaliação correta destes pacientes acarreta seu inadequado tratamento. Neste contexto a ausência de rastreamento e vigilância dos indivíduos de risco levam à diminuição da qualidade de vida e à mortalidade precoce.

Existem poucos trabalhos na literatura com séries pediátricas sobre pólipos e poliposes intestinais. Este estudo tem como objetivo principal conhecer a frequência, características clínicas, achados colonoscópicos, bem como a condução clínico-terapêutica em crianças e adolescentes com diagnóstico de pólipo (E) e poliposes colônicas, submetidas a colonoscopia com polipectomia em dois serviços de referência em Gastroenterologia e Endoscopia pediátrica de Belo Horizonte – Minas Gerais.

2.2 Objetivo geral

Descrever a frequência, as características clínicas e achados colonoscópicos, de crianças e adolescentes com diagnóstico de síndromes poliposas gastrointestinais, identificadas ao exame de colonoscopia, realizado em dois Centros de Referência em Gastroenterologia e Endoscopia Pediátrica de Belo Horizonte - Minas gerais.

2.2.1 Objetivos específicos

- Descrever a faixa etária, manifestações clínicas e alterações colonoscópicas iniciais dos casos isolados e dos casos associados à história familiar de polipose e/ou neoplasia gastrointestinal;
- Descrever a ocorrência de complicações decorrentes das polipectomias;
- Identificar a conduta adotada quanto ao tratamento e no seguimento dos casos identificados;

2.3 Métodos

2.3.1 Desenho do estudo e Pacientes

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo e parcialmente prospectivo, de crianças e adolescentes com diagnóstico de pólipos colônicos, identificados a colonoscopia realizada nos Serviços de Endoscopia Pediátrica do Hospital Infantil João Paulo II da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais e no Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2012. Estes serviços são centros de referência terciária em Gastroenterologia e Endoscopia Pediátrica.

Foram incluídos pacientes até a idade de 18 anos, cuja colonoscopia identificou a presença de pólipos colônicos. Os dados foram obtidos através do prontuário médico dos pacientes, registros de laudos endoscópicos e histológicos, entrevistas com as famílias durante consultas médicas realizadas com os pacientes, ou contato telefônico com pais ou responsáveis.

Foram excluídos da análise os pacientes submetidos à colonoscopia com idade superior a 18 anos, pacientes com diagnóstico de pseudopólipos por doença inflamatória intestinal ou pólipos de etiologia infecciosa e aqueles cujos dados não foram obtidos no prontuário e não foi possível o contato com os familiares. Este estudo incluiu um período de avaliação retrospectiva

dos dados (janeiro de 2002 a dezembro de 2010) e outro de avaliação prospectiva compreendido no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2012.

As variáveis clínicas avaliadas foram: gênero, indicação da colonoscopia, sinais e sintomas associados, idade de início dos sintomas, idade à identificação do(E) pólipo(E), intervalo de tempo entre início dos sintomas e diagnóstico endoscópico do(E) pólipo(E) colônico(E), história familiar de polipose intestinal e/ou câncer coloretal (CCR).

Em relação às características dos pólipos foram descritos: número de pólipos à primeira colonoscopia e nos exames subsequentes, tipo morfológico (séssil/pediculado), tipo histológico e distribuição ao longo do intestino grosso. A distribuição anatômica dos pólipos foi registrada como retal, sigmoide, cólon descendente, cólon esquerdo (quando localizados até a flexura esplênica, sem especificação da localização), cólon direito (quando localizado proximal à flexura esplênica, sem especificação do local), cólon transverso, cólon ascendente e ceco, pancolônica, se localizados tanto proximal quanto distal à flexura esplênica, e de localização ileal. Os pólipos hamartomatosos juvenis foram categorizados como solitários e múltiplos, sendo este último definido quando identificados de 2 a 5 pólipos. A Síndrome juvenil poliposa (SJP) foi definida pela presença de pelo menos uma das seguintes características: mais de 5 pólipos hamartomatosos juvenis colorretais; presença destes pólipos ao longo do trato gastrointestinal; presença de qualquer número de pólipos juvenis colorretais associada à história familiar de polipose juvenil. A síndrome de Peutz Jeghers (SPJ) foi definida pela presença de um dos seguintes critérios: 2 ou mais pólipos histologicamente confirmados (pólipo do tipo hamartomatoso com extensa arborização dos músculos lisos em todo o pólipo) ; qualquer número de pólipos típicos da SPJ histologicamente confirmados, em um indivíduo com história familiar positiva de SPJ (parentes de 1º grau); pigmentações mucocutâneas características em um indivíduo com história familiar positiva de SPJ (parentes de 1º grau); qualquer número de pólipos histologicamente confirmado da SPJ em um indivíduo apresentando pigmentações mucocutâneas características. A síndrome poliposa adenomatosa familiar (PAF) foi definida pela presença de múltiplos pólipos colorretais adenomatosos.

2.3.2 Análise estatística e questões éticas

O banco de dados foi construído por meio do programa *SPSS for Windows*. A análise descritiva, como média, mediana, desvio padrão, intervalo interquatil e porcentagens, foi utilizada para caracterizar o grupo estudado. As variáveis contínuas sem distribuição normal foram expressas através das medianas e intervalo interquartil 25-75% (IQ25-75%). As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas através de média e desvio padrão.

O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (Parecer N^0 016-B/2010) e da Universidade Federal de Minas Gerais (Projeto CAAE – 01882612.3.1001.5149).(ANEXO A).

2.4 Resultados

2.4.1 Características demográficas, clínicas e endoscópicas

Durante o período de estudo, foram realizadas 317 colonoscopias e, nestas, identificadas 74 crianças e adolescentes com diagnóstico de pólipos colorretais. A idade ao diagnóstico dos pacientes avaliados variou de 1,5 a 18,7 anos, com mediana de 6,6 anos (IQ25-75% - 3,9-10,7 anos), sendo 45 (61%) do gênero masculino.

Pólipos juvenis, solitários e múltiplos foram identificados em 48/74 (65%) pacientes, sendo 42/74 (57%) com pólipos juvenis solitários e 6/74 (8%) com pólipos juvenis múltiplos (Tabela 1). Os 26/74 (35%) pacientes restantes foram enquadrados como síndromes poliposas, distribuídos conforme a tabela 2. As características clínicas e endoscópicas dos pacientes com pólipos juvenis estão descritas na tabela 1 e as dos pacientes com poliposes na tabela 2. A distribuição dos pólipos ao longo do intestino grosso está representada no gráfico 1.

Foi observado um predomínio de pólipos maiores e pediculados em pacientes com pólipos juvenis solitários, com ocorrência em idade mais jovem, em relação àqueles com poliposes/pólipos múltiplos (Tabela 3).

Foi diagnosticada a síndrome de Peutz Jeghers em 6 pacientes. As características clínicas e condução destes pacientes estão sumarizadas na tabela 2 e 4. Três pacientes (50%) foram submetidos a laparotomia(s) de urgência devido intussuscepção intestinal. A avaliação histológica dos pólipos colônicos ressecados identificou tanto pólipos hamartomatosos do tipo Peutz Jeghers quanto pólipos do tipo hiperplásicos. Os pólipos gástricos apresentaram distribuição topográfica variada e predomínio do tipo hiperplásico à histologia. Todos os pólipos ressecados à enteroscopia apresentaram histologia hamartomatosa típica de Peutz Jeghers.

TABELA 1: Características clínicas e endoscópicas dos pacientes com pólipos juvenis

	PJ TOTAL	**PJS**	**PJM**	**SJP**
Número total de pacientes	55 (100)	42 (76%)	6 (11%)	7 (13%)
História familiar (polipose/CCR) -N (%)				
Positiva	7 (13)	3 (7)	0	4 (57)
Motivo colonoscopia N(%)				
Rastreamento	0	0	0	0
Alterações clínicas				
Hematoquezia	53 (96)	40 (95)	6 (100)	7 (100)
Dor abdominal	10 (18)	8 (19)	0	1 (14)
Prolapso pólipo anal	11 (20)	7 (17)	3 (50)	1 (14)
Diarreia	6 (11)	4 (10)	0	1 (14)
Idade início sintomas (anos)	0,6-14,4	0,6-14,4	2,2-7,9	2,4-5,8
Mediana (IQ 25%-75%)	4,4 (2,6-6,7)	4,1 (2,5-6,8)	4,3 (2,9-5,1)	4,7 (2,9-5,2)
Tempo evolução sintomas (meses)	1 a 60	1 a 60	2 a 24	6 a36
Mediana (IQ 25%-75%)	7,5 (4-12)	6 (3-12)	10 (7,3-21)	
Idade de diagnóstico (anos)	1,5-16,8	1,5-16,8	3,3-8,1	3,6-8,1
Mediana (IQ 25%-75%)	5,4 (3,5-7,8)	4,9 (3,3-8,6)	5,9 (5,3-6,2)	6,0 (5,2-6,4)
Alterações exame físicoN(%)	0	0	0	0
Tamanho dos pólipos (mm)	3-40 mm	4-40 mm	5-25 mm	3-25 MM
Mediana (IQ 25%-75%)	15 (6-20)	15 (9-20)	10 (5-15)	6,5 (3,3-13,8)
Morfologia pólipos -N (%)				
Sésseis	6	6	0	0
Pediculados	34	30	4	0
Sésseis+Pediculados	9	0	2	7
Indefinidos	6	6	0	0

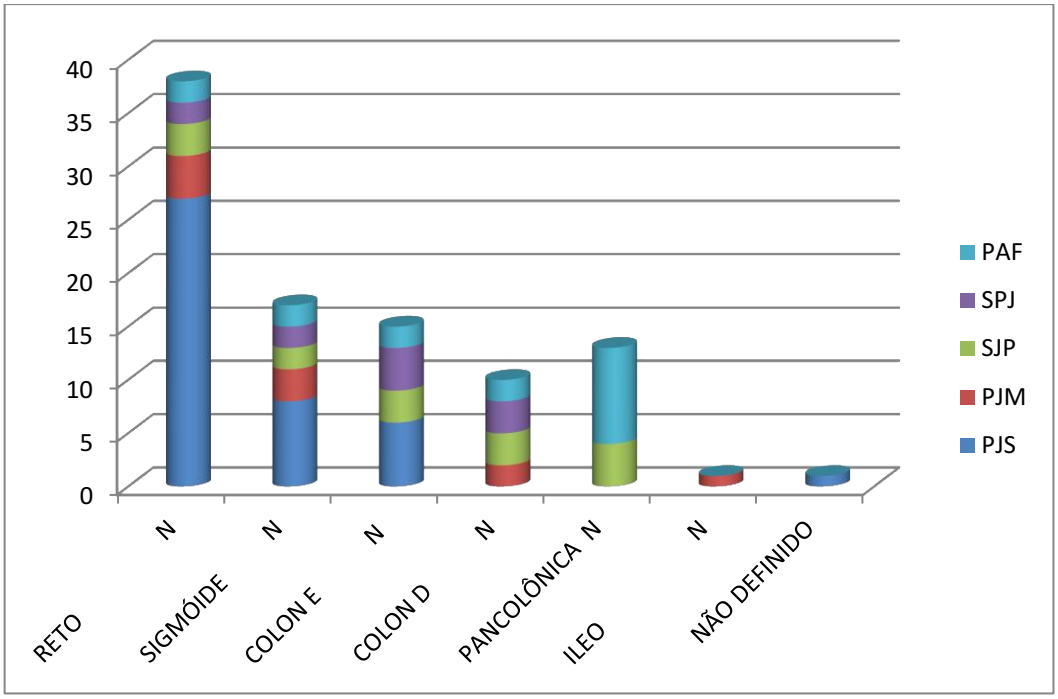
PJS - Pólipo Juvenil Solitário; PJM - Pólipos Juvenis Múltiplos; SJP- Síndrome Juvenil Poliposa; N – No. Pacientes

TABELA 2: Características clínicas e endoscópicas dos pacientes com poliposes

	SJP	SPJ	PAF	Todas Poliposes
Sexo N (%)				
Masculino	5 (71)	4 (67)	6 (46)	15(58)
Feminino	2 (29)	2 (50)	7 (54)	11(42)
Masculino:Feminino	2,5:1,0	2,0:1,0	1,0:1,0	1,4:1,0
História familiar positiva - (polipose/ccr) N (%):	4 (57)	5 (83)	13 (100)	22 (85)
Motivo colonoscopia N (%):				
Rastreamento	0	1 (17)	9 (69)	10 (38)
Alterações clínicas:				
Total	7 (100)	5 (83)	4 (31)	16 (62)
Hematoquezia	7 (100)	0	4 (31)	11 (42)
Dor abdominal	1 (14)	5 (83)	0	6 (23)
Prolapso pólipo anal	1 (14)	0	0	1 (4)
Invaginação intestinal	0	3 (50)	0	3 (12)
Diarréia	1 (14)	0	2 (16)	3 (12)
Sintomas tempo (meses)	6 a 48	2 a 132	2 a 48	2 a 48
Mediana (IQ 25%-75%)	24 (18-24)	27,5 (5,8-69)	2,5 (2-7)	18 (5,1-39)
Idade início sintomas (anos)	2,4-5,8	3-13,1	8,9-18,2	2,5-18,0
Mediana (IQ 25%-75%)	4,7 (2,9-5,2)	9,0 (8,0-12,5)	13,5 (10,5-14,7)	6,5 (3,0-12,5)
Idade de diagnóstico (anos)	3,6-8,1	8,8-16,8	10,9-18,7	3,6-18,7
Mediana (IQ 25%-75%)	6,0 (5,2-6,4)	10,2 (9,0-14,0)	15 (15-17)	13,3 (8,2-15,7)
Exame físico (N/%):				
Sem alterações	7 (100)	0	10 (77)	17 (65)
Com alterações:				
Total	0	6 (100)	3 (23)	9 (35)
Hiperpigmentação mucocutânea	0	6 (100)	0	6 23)
Adnpm	0	0	1 (8)	1 (4)
Nódulos s.c. (lipomas, cistos sebáceos)	0	0	3 (23)	3 (12)
Osteomas	0	0	1 (8)	1 (4)
Número de pólipos N (%)	6 (2);>10 (5)	1(1);11(1);12(1);6 (1)	>100(11); <50 (2)	1->100
Tamanho dos pólipos (mm)	3-25	5-25	1-10	1-25
Mediana (IQ 25%-75%)	6,5 (3,3-13,8)	6 (5-15)	3,0 (2,5-5,0)	5 (3-7,3)
Morfologia pólipos (S/P/S+P/I)	0/0/7/0	2/0/2/0	10/0/3/0	12/0/12/0

SJP- Síndrome Juvenil Poliposa; SPJ – Síndrome de Peutz-Jeghers; PAF – Polipose Adenomatosa Familiar; N – No. pacientes; ADNPM – Atraso no desenvolvimento neuro-psicomotor; (E) Sésseis; (P) Pediculados; (I) Indeterminado

GRÁFICO 1: Pacientes e distribuição dos pólipos na topografia



Fonte: Dados da pesquisa (2013).
Notas: PJS pólipo juvenil solitário; PJM pólipos juvenis múltiplos; SJP síndrome juvenil Poliposa; SPJ síndrome de Peutz Jeghers; PAF polipose adenomatosa familiar

TABELA 3: Comparação dos pacientes com pólipos juvenis solitários e os outros (pólipos juvenis múltiplos e poliposes)

	PJS	**Não PJS**
Idade início sintomas (anos)	0,8-12	2,2-18,2
Mediana (IQ 25%-75%)	4,2 (2,8-6,2)	6,2 (4,5-12,4)
Idade de diagnóstico (anos)	1,5-16,8	3,7-18,7
Mediana (IQ 25%-75%)	4,9 (3,3-8,6)	11,3 (6,7-11,5)
Tamanho dos pólipos (mm)	4-40 MM	1-25 MM
Mediana (IQ 25%-75%)	15 (9-20)	5 (3-10)
Morfologia pólipos (no. pacientes)		
Sésseis	6	13
Pediculados	31	4
Sésseis+Pediculados	0	11
Indefinidos	6	3

Notas; PJS - Pólipo Juvenil Solitário; PJM - Pólipos Juvenis Múltiplos; SJP- Síndrome Juvenil Poliposa; N – No. Pacientes

TABELA 4: Vigilância endoscópica e terapêutica nos pacientes com Polipose de Peutz Jeghers

PACIENTE	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
Investigação intestino delgado (anos)	Tran. int. e E.I.O. 19anos	Tran. int. e E.I.O. 16 anos	solicitado e. duplo balão aos 16 anos (NR)	Não	Não	Solicitado trans. intest.(ainda não realizado)
Colonoscopia:						
Idade 1a avaliação (anos)	17	15	8	9	11	9
No. exames / Intervalo (anos)	2 / 7,5	1 / NA	14 / 1,0	4 / 1,0 - 3,0	2 / 4,0	2 / 4,0
No. polipos / local	ausentes	5 / R-S-T	4-5 cada / CD-CE	ausentes	5 / CE-T	9 / A
EDA:						
Idade 1a avaliação (anos)	18,5	14	8	9	11	9
No. exames / Intervalo (anos)	2 / 1,0	3 / 1,0 - 3,0	14 / 1,0	5 / 1,0 - 12,0	2 / 4,0	2 / 4,0
No. polipos / local	CF	CF	CA	CA - CFA	CA	ausente (1a)/ A (2a)
Avaliação ginecológica	19	18,5	SR	SR	SR	SR
Tempo de seguimento (anos)	6,7	14,1	15	5	4	4,4

Notas: PNN – Período neonatal; NR – Não realizado; SR – Sem registro.

Dos 13 pacientes com polipose adenomatosa, todos apresentavam história familiar positiva, sendo seis destes integrantes de duas famílias. As características clínico-endoscópicas destes pacientes estão sumarizadas nas tabelas 2. Todos os pacientes apresentaram adenomas à primeira colonoscopia com exceção de um paciente. Adenocarcinoma indiferenciado, estágio I, sem outros focos na peça cirúrgica (colectomia), foi diagnosticado em um paciente de 15,7 anos de idade, concomitante ao diagnóstico da síndrome poliposa.

No total de 158 colonoscopias e 537 polipectomias realizadas nas 74 crianças com diagnóstico de pólipos (não inflamatórios ou infecciosos), foi registrada complicação em apenas um paciente, após polipectomia. Neste, devido suspeita de perfuração, foi realizada terapêutica endoscópica com uso de endoclipe, prescrição de antibioticoterapia venosa, com boa evolução e alta em 24 horas.

2.4.2 Condução dos pacientes na abordagem dos pólipos e seguimento

2.4.2.1 Pacientes com pólipos juvenis solitários e múltiplos

Neste grupo de pacientes, durante o procedimento diagnóstico colonoscópico, foi realizada polipectomia como terapêutica definitiva. Esta foi seguida de uma consulta de controle clínico pós-ressecção do(s) pólipo(s), com intervalo de 1 a 2 meses, e orientação aos pais de retorno no caso de recidiva do sangramento. Dois pacientes com diagnóstico de pólipo juvenil solitário, ressecado em colonoscopia prévia, apresentaram recorrência do sangramento retal: um, cuja primeira ressecção ocorreu aos seis anos de idade (com a presença de pólipo juvenil em cólon descendente) apresentou aos 14 anos de idade clínica de recidiva da hematoquezia e eliminação espontânea do pólipo, presenciada pela mãe, mantendo o diagnóstico de pólipo juvenil retal solitário à histologia; outro com diagnóstico prévio aos quatro anos de idade e recidiva aos sete, ambos pólipos juvenis solitários, sendo o primeiro de localização retal e o segundo em sigmoide.

2.4.2.2 Pacientes com Síndrome de Peutz Jeghers

A conduta e seguimento destes pacientes está sumarizada na tabela 4. Endoscopias seriadas com polipectomias foi a terapêutica insttuída nestes pacientes. Nos dois pacientes submetidos a enteroscopia intraoperatória programada, foram identificados pólipos distribuídos em todo o intestino delgado, com ressecção total de 30 e 51 pólipos, respectivamente, em cada paciente. Outro paciente em seguimento clínico e endoscópico (colonoscopias e EDA) desde oito anos de idade, foi submetido a laparotomia e enterectomia segmentar aos 12 anos por

abdome agudo obstrutivo relacionado ao pólipo, sem evidência de outras lesões à enteroscopia intra-operatória realizada. Posteriormente, para este mesmo paciente, aos 16 anos de idade, devido à presença de vários pólipos em segunda porção duodenal com impossibilidade de exérese por polipectomia, foi indicada enteroscopia com duplo balão, com ressecção dos pólipos. Pacientes do sexo feminino foram encaminhadas para vigilância ginecológica aos 19 anos de idade.

2.4.2.3 Pacientes com Síndrome Juvenil Poliposa

No período do estudo foram identificados sete pacientes com diagnóstico de polipose juvenil. A conduta adotada nestes pacientes foi a realização de endoscopias repetidas com ressecção de todos os pólipos ou ressecção dos pólipos maiores que 1,0 cm, detalhada na tabela 5. Naqueles pacientes em que foi possível a ressecção de todos os pólipos, colonoscopias de controle foram realizadas com intervalo de 2 a 5 anos, sendo evidenciado recorrência dos pólipos em todas, porém, sem recidiva dos sintomas e repetida ressecção endoscópica dos pólipos. Apenas uma criança, com polipose juvenil difusa, não respondeu à terapêutica endoscópica e seguimento acima relatados, sendo encaminhada para colectomia. Não foram observadas alterações displásicas nos pólipos ressecados com exceção do paciente submetido a colectomia, o qual apresentou, em peça cirúrgica, raros pólipos com displasia de baixo grau.

2.4.2.4 Pacientes com Polipose Adenomatosa Familiar

2.4.2.4.1 Vigilância endoscópica pré-cirúrgica e terapêutica com colectomia profilática

A abordagem dos pacientes com PAF está sumarizada na tabela 6. A terapêutica de eleição indicada para todos os pacientes com PAF, apresentando a forma clássica da doença foi a colectomia profilática, associada à vigilância endoscópica no período pré e pós-cirúrgico.

Para dois pacientes com diagnóstico de polipose adenomatosa atenuada (15%), com 30 a 40 pólipos colônicos em um, e 8 a 10 pólipos em outro, foi indicado acompanhamento colonoscópico anual com ressecção de todos os pólipos identificados ou dos maiores, sem realização da colectomia.

TABELA 5: Vigilância endoscópica e terapêutica nos pacientes com Polipose Juvenil

PACIENTE	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
No. Pólipos colonoscopia	>10;>10;>10; >10;6;2	>10;>10;4;1; 2;>10;12	>10;>10;>10; >10	6;6	>10 todas	>10;>10;6	6;3
No. polipec./colonosc.	8;11;7;30;6;2	2;8;4;1;2;7;1 2	2;0;2;10;	1;0	jun/25	?;?:6	6;3
NT colonoscopias	6	7	4	3	17	3	2
Interv. entre colon. (meses)	20;4;4,24;60	12;12;24;12; 36;12	12;12;12	1	6	24;48	4
Tempo seguim (anos)	8	9	5	1	8,5	6	1,7
Controle sintomas	Sim - após 2ª colonoscopia	Sim - após 1ª colonoscopia	Sim - após 1ª colonoscopia	Abandono tratamento	Colectomia + IRA	Não / sintomas esporádicos	Sim - após 1ª colonoscopia
Recid. sint. seguim.	Não	Não	Não			Sim	Não
Investigação trato digest.superior	Sim - 7,5 anos - EDA normal	Sim - 7,0 anos - EDA normal	Não	Não	Não	Não	Não

Notas: HF – História familiar; NT – No. Total; EDA – Endoscopia Digestiva Alta.

TABELA 6: Características clínicas, vigilância endoscópica e terapêutica nos pacientes com PAF

Pcte / Sexo	Sintoma (Idade início; Tipo)	Idade 1ª colono Vigilância pré colectomia	alterações 1a colonoscopia	Idade /tipo de cirurgia	Vigilância endoscópica pós colectomia	Vigilância TDS (Idade início; No; Intervalo; Alterações endoscópicas / histológicas)	Tempo seguimento (anos) / Idade ao final do estudo (anos)
1/F	Assint.	18 anos / anual	Polipose difusa, reto 12 pólipos	18 anos / IRA	6-12 meses	31 anos; 2; 6 anos; idade alterações: 37 anos, CF (Gl. Fun), D. (AT – DBG)	16 / 34 anos
2/F	Assint	16 anos / anual	Polipose difusa, reto difusa	17 anos / IAA	Anual	18 anos; 2; 4,5 anos; Sem alterações	18 anos / 22,5 anos
3/F	Assint.	14,5 anos / anual	Polipose difusa, reto 7 pólipos	15 anos / IRA	6-12 meses	28,5 anos; 1; CFA (Gl. Fun), D. (NI)	17,5 anos / 31,5 anos
4/F	Assint.	18 anos / anual	Polipose colon direito, posteriormente difusa, reto difusa	20 anos / IAA	Anual	19,5 anos; 4; 1-2 anos, Idade alterações: 19,5 anos, CF (Gl. Fun), D. (AT – DBG)	4 anos / 24 anos
5/F	Assint.	13 anos / anual	Polipose difusa, reto difusa	13 anos / IAA	Anual	??	2 meses / 19 anos
6/M	Assint.	16 anos / anual	Polipose atenuada, 10 pólipos distrib. difusa	não indicada vigilância anual		NR	6 anos / 22 anos
7/M	Assint.	13,5 anos / anual	Polipose colon, reto difusa	14 anos / IAA	Anual	19 anos; 1; CFA (Gl.fun+Hip), D. (Hip.Linf)	5,5 anos / 19 anos
8/M	Assint	13,5 anos / anual	Polipose difusa, reto < 20 pólipos	Não até final estudo		20 anos; 1; Sem alterações	6 anos / 19,5 anos
9/M	Assint.	15 anos / anual	Polipose difusa, reto difusa	17,5 anos / IAA	Anual	NR	6 anos / 20 anos
10/F	18 anos, Hematoq.	18 anos / anual	Polipose atenuada	não indicada vigilância annual		19 anos;1; Sem alterações	3 anos / 20,5 anos
11/M	7 anos Hematoq. e Anemia	15,5 anos / anual	polipose difusa, reto difusa	15,5 anos (outro serviço) / IRA	6-12 meses	16,5 anos; 2; 1 ano; Sem alterações	2,4 anos / 18 anos
12/M	14,5 anos Hematoq.	15 anos / anual	polipose difusa, reto difusa	18 anos / IAA	Anual	15 anos; 3; 1-2 anos; Idade alterações: 15 anos, CF (Gl.fun+Hip), D. (AT – DBG)	15 anos / 29 anos

Não houve nenhum registro de óbito no pós-operatório. As complicações pós operatórias registradas ocorreram em seis pacientes (55%), todas no pós-operatório recente, com maior incidência nos pacientes submetidos a proctocolectomia e IAA, 5/9 pacientes (55%), quando comparado com aqueles submetidos à colectomia abdominal e IRA, 1/3 pacientes (33%). Tratamento clínico com resolução da complicação foi realizado em quatro pacientes incluindo aqueles com abscesso cavitário de pequeno volume em um paciente, fístula de anastomose em 2 e bexiga neurogênica transitória em outro paciente. Reintervenção cirúrgica foi necessária em dois pacientes, ambos submetidos à cirurgia com IAA. Um deles secundário ao quadro de obstrução intestinal com diagnóstico de bridas cirúrgicas. O segundo, devido à deiscência parcial de anastomose, com abscesso pélvico e múltiplos processos fistulosos sem melhora com tratamento clínico, sendo indicada a drenagem cirúrgica do abscesso e confecção de ileostomia definitiva como tratamento da complicação.

Todos os pacientes submetidos à colectomia e proctocolectomia apresentaram resultados funcionais satisfatórios, com período transitório de aumento do hábito evacuatório nos primeiros 15-20 dias de pós-operatório, controlado com o uso de loperamida.

2.4.2.4.2 Vigilância endoscópica pós-colectomia profilática

Os pacientes submetidos à cirurgia profilática mantiveram vigilância endoscópica.

Todos os três pacientes com IRA foram submetidos à protectomia no seguimento, devido à presença de pólipos com displasia de alto grau ou com elevada taxa de recorrência dos pólipos. Com exceção do caso de adenocarcinoma detectado à colonoscopia diagnóstica em um dos pacientes, não houve registro de novos casos durante todo o período de seguimento de 2 a 19 anos.

A vigilância endoscópica extracolônica com EDA foi realizada em 9 dos 13 pacientes, relatada na tabela 6.

Cinco pacientes desenvolveram tumor desmoide durante o seguimento, todos após realização da colectomia, com intervalo entre 1 e 4,5 anos do procedimento, de localização em parede abdominal em todos, e intracavitário em 3/5 pacientes. Foi realizada ressecção dos tumores de parede abdominal e colocação de tela em dois pacientes. Em um outro paciente de 17,5 anos, devido à impossibilidade de ressecção dos tumores, por continuidade dos mesmos com estruturas nobres e sintomas semi-obstrutivos secundários, foi iniciada terapêutica com Tamoxifeno e AINE, sem melhora e evolução para óbito em 2 meses após início da terapêutica (aos 19 anos de idade).

2.5 Discussão

2.5.1 Características gerais

Pólipos gastrointestinais são frequentes na faixa etária pediátrica, com a maioria das crianças apresentando lesões com histologia hamartomatosa juvenil, identificada em 88 a100% dos pólipos removidos à colonoscopia, relatado nas séries prévias publicadas [3,4,8,13]. Por outro lado, as síndromes poliposas são pouco frequentes. Sua frequência é variada na literatura, com as maiores incidências publicadas, entre 12 e 17%, nos estudos de Fox, Hoffenberg e Hood [5,14,15]. A síndrome juvenil poliposa foi a predominante na maioria das séries prévias publicadas [4,13-15]. Estes dados diferem dos encontrados em nosso estudo, o qual evidenciou uma frequência de 35% das poliposes, com predomínio da PAF. O principal motivo desta diferença deve-se ao fato dos dois centros de endoscopia pediátrica em que os exames foram realizados serem referência para tratamento de doenças complexas em pediatria, com consequente encaminhamento de maior número de crianças com sintomas sugestivos de pólipos ou história familiar de polipose para rastreamento.

2.5.2 Características demográficas e manifestações clínicas

O predomínio do gênero masculino nessa série (61%), está de acordo com a maioria das publicações [2,5,10,12,15,16].

A idade média de apresentação das crianças com pólipos juvenis foi de seis anos, de conformidade com outras séries que variou de 5 a 7,4 anos [2,4,8,10,14,17]. Hood *et al*. [15] demonstraram que as crianças com pólipos juvenis solitários eram mais jovens, quando comparadas às crianças com pólipos múltiplos ou Polipose Juvenil [15]. Em nosso estudo encontramos uma mediana de idade próxima nos três subgrupos.

As razões para estas diferenças de idade ao diagnóstico do pólipo são especulativas, onde os pólipos não sindrômicos tendem a ocorrer em crianças em resposta a um processo inflamatório, tipicamente na infância, enquanto o mecanismo para a formação do pólipo na síndrome pode estar relacionado, em parte, a fatores genéticos que não requerem inflamação. A apresentação clínica mais tardia nas síndromes poliposas pode estar relacionada a diferenças quanto ao tamanho e localização dos pólipos comparados aos pólipos juvenis não sindrômicos. Os dados desse estudo, como os de estudos prévios, mostraram que os pólipos sindrômicos são distribuídos uniformemente em todo o cólon e reto e são menores em tamanho do que os pólipos juvenis solitários. A apresentação clínica mais frequente das crianças com diagnóstico de pólipos é o sangramento retal, o que é mais susceptível de acontecer com pólipos de dimensões

maiores e localizados distalmente, secundário à ulceração traumática pela passagem das fezes mais consistentes. Pólipos menores e de localização proximal são menos susceptíveis de serem danificados por fezes líquidas e semiformadas, mais frequentes nesta localização, e mesmo que ocorra trauma destes pólipos, o sangue pode ser incorporado às fezes e passar despercebido pelas crianças e pais, atrasando o diagnóstico das poliposes.

Observamos que a maioria das crianças com pólipos juvenis apresentaram como sintoma indicativo da colonoscopia o sangramento retal indolor associado ou não a outros sintomas, incluindo prolapso de mucosa retal ou pólipo pelo ânus, dor abdominal e diarreia, semelhante aos achados de outras séries pediátricas [4,12]. Não observamos, como já descrito na literatura, formas de apresentação mais grave da doença, como quadro de hipoproteinemia, enteropatia perdedora de proteínas, diarreia, sangramento intestinal, anemia, anasarca e falha do crescimento, com pior prognóstico e mortalidade em idade mais precoce, associada a forma generalizada, com pólipos em grande número e em todo o trato gastrointestinal, de ocorrência em idade precoce, geralmente em menores de cinco anos de idade [18].

Na maioria dos pacientes com SPJ, os primeiros sintomas e muitas das complicações aparecem na primeira e segunda década de vida [19-21] com prevalência de 30% na idade de 10 anos e 50% na idade entre 10 e 20 anos [19], existindo relato de apresentação no período neonatal [22]. Utsunomiya *et al*.[20], em uma revisão de 224 pacientes com SPJ, observaram quadro de abdome agudo obstrutivo em 43% dos pacientes, dor abdominal em 23,4%, sangramento retal intermitente em 13,5% e prolapso de pólipo retal em 7% dos pacientes [20], dados semelhantes aos descritos nas séries de Bartholmew, Westerman e Choi [19,21,23]. Todas as séries apresentaram dor abdominal associada ou não a quadro obstrutivo agudo como sintoma predominante, presente em 93-100% dos pacientes. Nessa série, dor abdominal intermitente foi observada em todos os pacientes com sintomas, com início entre 8 e 12 anos de idade, com relato de pelo menos um epsódio de laparotomia de urgência por invaginação intestinal associada ao pólipo em 50% dos pacientes.

Hiperpigmentação mucocutânea, presentes em 95% dos pacientes com SPJ, [24], manifestando na maioria dos pacientes nos primeiros dois anos de vida, atenuando-se a partir da puberdade e com tendência ao desaparecimento na idade adulta [20,21], foi encontrada em todos os pacientes de nossa série com a síndrome, com um caso presente desde o primeiro mês de vida, e os outros cinco com início entre 2,5 e 5 anos de idade.

A maioria dos pacientes com diagnóstico de pólipos adenomatosos, em nossa série, assintomáticos, foram encaminhados para realização de colonoscopia devido história familiar de PAF, o mesmo relatado na literatura [25,26]. Nos pacientes com sintomas, a idade de diagnóstico

foi na segunda década de vida, com o sangramento intermitente presente em todos. Os dados da literatura sugerem que pacientes com PAF apresentam-se assintomáticos ao nascimento e durante a infância, com raros casos sintomáticos antes da segunda década de vida [27,28].

Um estudo francês multicêntrico avaliou os dados de uma coorte pediátrica de 70 pacientes com idade até 18 anos, e demonstrou que 94% dos pacientes foram referenciados devido história familiar da síndrome poliposa, com 74% destes assintomáticos [26]. Dos sintomáticos ao diagnóstico, a principal manifestação foi o sangramento retal intermitente, seguido de dor abdominal, anemia e diarreia, dados similares ao de nossa série.

Manifestações extracolônicas benignas podem estar presentes nos pacientes com PAF incluindo a hipertrofia congênita da retina, cistos epidermoides, e osteomas, podendo estes achados serem úteis no rastreamento de indivíduos com história familiar positiva para PAF ou na identificação de novos casos sem uma história familiar associada [29,30]. Cistos epidermoides e osteomas também foram encontrados em nossa série. Nenhum paciente foi encaminhado para exame de fundo de olho para rastreamento da retinopatia.

Tumores desmoides podem estar presentes em 10-15% dos pacientes com PAF[31,32]. Embora sejam lesões histologicamente benignas, podem ser agressivos, difíceis de curar, com morbidade e mortalidade significativas. Em nosso estudo, foi diagnosticado tumor desmoide durante seguimento em cinco pacientes.

2.5.3 Achados endoscópicos e histologia

Embora a maioria dos pólipos nas crianças apresentem localização distal, a frequência da localização proximal variou de 5-32% nos estudos onde foram realizados pancolonoscopia [3-5,8,10,11,17], com relatos de localização isolada em cólon direito em 2,4 a 12% das crianças [3,5,8,10,11]. Em nosso estudo, a frequência de pólipos, de localização proximal à flexura esplênica, foi de 35% e, em uma criança, os pólipos apresentaram localização restrita ao cólon direito, com histologia de pólipos adenomatosos.

Na síndrome poliposa juvenil, os pólipos predominam na região colorretal, são na maioria hamartomatosos, havendo também associação com pólipos hiperplásicos. Em uma revisão com 272 pacientes apresentando polipose juvenil, Hofting *et al*. [33] relataram o envolvimento do intestino grosso em 98%, estômago em 14%, jejuno e íleo em 7% e duodeno em 2% dos pacientes. Raramente, eles podem ocorrer de forma isolada no estômago, na ausência de polipose colônica [34]. Entre as oito crianças com diagnóstico de polipose juvenil em nosso estudo, 100% apresentaram pólipos do tipo hamartomatoso juvenil, de localização colorretal. Somente três pacientes realizaram avaliação endoscópica do trato digestivo superior,

onde pólipos gástricos e duodenais foram identificados em uma criança. Os outros dois pacientes apresentaram exame endoscópico normal.

Considerações quanto ao risco de câncer em pacientes com pólipos juvenis têm sido relatadas na literatura principalmente em pacientes com pólipos múltiplos. Dentre elas, a presença de alterações adenomatosas no pólipo juvenil (26-47% dos pacientes com SJP) e a coexistência de adenomas sem nenhuma característica de pólipo juvenil ou mesmo de adenocarcinoma associado à presença de pólipo juvenil (2-15% dos casos de SJP) [6,35-37]. Em nosso grupo de pacientes com SJP, não foram observadas alterações displásicas nos pólipos colônicos encaminhados para histologia, nem casos de adenomas ou adenocarcima.

Nos indivíduos com síndrome de Peutz Jeghers, dados de trabalhos prévios demonstraram que pólipos são detectados em 88% dos pacientes, distribuídos ao longo de todo o trato digestivo com exceção do esôfago [20], com localização predominante no intestino delgado (65-97%) e cólon (50-64%) e com menor prevalência no estômago (24-38%), duodeno (37%) e reto (32%) [19,20,23]. Outros sítios extraintestinais, presentes em até 5,5% dos pacientes, incluem a vesícula biliar, trato respiratório, bexiga e ureter [20]. Em nossa série de pacientes com diagnóstico de Peutz Jeghers, pólipos hamartomatosos típicos da síndrome foram detectados em todos os pacientes, em topografia colônica ou gastroduodenal. Pólipos hiperplásicos também foram encontrados, tanto em cólon quanto estômago, principalmente corpo e fundo gástricos. Considerando todos os procedimentos realizados durante o período do estudo, foi observado predomínio dos pólipos em topografia gástrica em 100% dos pacientes e em duodeno em 83%, com menor prevalência no cólon, 67%, diferente da frequência de outras séries. No entanto, devemos considerar o pequeno número de pacientes nessa casuística. Avaliação do intestino delgado só foi realizada em dois pacientes com evidência de cinco pólipos em jejuno em um e o outro com 51 pólipos ao longo de todo o intestino delgado. Não foram documentadas alterações displásicas nos resultados disponíveis da histologia dos pólipos ressecados, quer de topografia colônica, gastroduodenal ou intestino delgado.

Em pacientes com PAF, a apresentação fenotípica clássica é a de inúmeros pólipos colônicos adenomatosos, que por definição são maiores que 100, mas podendo chegar a milhares, distribuídos ao longo de todo o trato gastrointestinal, com detecção na idade média de 15 anos [38,39] e prevalência de 90% dos pacientes na idade de 40 anos [39]. Entretanto, em 8-15% dos pacientes com PAF, a síndrome pode se manifestar com uma forma atenuada, com menor número de adenomas colônicos nestes pacientes [40]. Em nossa série de pacientes com PAF, todos os 13 pacientes apresentaram inúmeros pólipos adenomatosos evidenciados ao primeiro exame, mais de 100, distribuídos difusamente, com exceção de dois pacientes (15%)

com apresentação fenotípica atenuada da doença. Destes, um paciente com 8-10 pólipos distribuidos distal à flexura esplênica à primeira colonoscopia e com distribuição difusa em colonoscopias subsequentes e o outro paciente com 30-40 pólipos, com distribuição difusa em todo o cólon desde o primeiro procedimento, similares ao achados do estudo de Knudsen [40]. Todos os pólipos eram menores que 1 cm, com tamanho mediano de 3 mm, com histologia tubular ou túbulo-vilosa, de conformidade com os dados de trabalhos prévios [38,39].

Os pólipos também podem se desenvolver no trato gastrointestinal superior. As lesões gástricas mais encontradas são os pólipos do tipo glândulas fúndicas, tanto em crianças quanto adultos [41-44]. O duodeno é o segundo local mais frequente de desenvolvimento de adenomas nos pacientes com PAF, ocorrendo em 90-100% dos pacientes ao longo de sua vida. [44,45]. Os pacientes submetidos a EDA, em nossa série, apresentaram alterações gastroduodenais de conformidade com estes relatos.

2.5.4 Abordagem terapêutica e vigilância endoscópica

O risco de transformação maligna em um pólipo juvenil solitário é desprezível onde Nugent em uma revisão de 82 pacientes com pólipo juvenil solitário não observou risco aumentado de câncer ou maior mortalidade relacionada ao pólipo [46]. Entretanto, considerações quanto ao risco de câncer em pacientes com pólipos juvenis têm sido relatadas na literatura naqueles com pólipos múltiplos, onde a presença de alterações adenomatosas no pólipo juvenil (26-47% dos pacientes com SJP), a coexistência de adenomas sem nenhuma característica de pólipo juvenil ou mesmo de adenocarcinoma associado a presença de pólipo juvenil (2-15% dos casos de SJP) têm sido relatados [6,35-37,47]. Além disso, o pediatra deve estar consciente que, ocasionalmente, pólipos podem ocorrer no contexto de uma doença poliposa hereditária caracterizada por morbidade significativa nesta faixa etária e um risco aumentado de câncer no trato gastrointestinal e em outros órgãos, principalmente na vida adulta.

Baseado nestes dados, atualmente a maioria dos especialistas recomendam investigação inicial, com pancolonoscopia em todas as crianças com suspeita de pólipo(E) colônicos. O achado de pólipo à colonoscopia deverá ser associado à polipectomia para identificação histológica do(E) pólipo(E). De posse dos dados endoscópicos e histológicos (número, distribuição e tipo histológico) associado às informações quanto à história familiar de polipose e/ou CCR, bem como da história clínica do paciente, o médico poderá tomar decisões mais precisas quanto à terapêutica e o acompanhamento dos pacientes e familiares de risco. Recomendamos que todas as crianças com suspeita de pólipos colônicos sejam submetidas a pancolonoscopia com polipectomia, como investigação inicial.

2.5.4.1 Abordagem terapêutica e vigilância endoscópica dos pacientes - Pólipos juvenis comuns solitários

Em nosso serviço, crianças com pólipos juvenis típicos, solitários ou múltiplos com até quatro lesões, sem alterações displásicas, sem história familiar de polipose ou CCR, a colonoscopia com polipectomia destas lesões é considerada como terapêutica definitiva, sem recomendação de vigilância endoscópica. É geralmente realizada uma reavaliação clínica após colonoscopia com orientação dos familiares da possibilidade de recorrência da lesão, embora pequena, e de retorno ao pediatra em caso de recorrência do sangramento ou sintoma indicador da colonoscopia. Esta conduta está em conformidade com a recomendação da maioria dos especialistas [48-50]. Giardiello *et al*[6]. propuseram que três ou mais pólipos juvenis ou qualquer número de pólipos ocorrendo num contexto de história familiar de pólipos juvenis fosse indicativo de risco de câncer [6]. Jass propôs um limite de 5 ou mais pólipos como indicativo de diagnóstico da SJP e indicativo de câncer, critério este mais utilizado pela maioria dos especialistas, mas a evidência para este risco quando pólipos múltiplos são detectados em crianças ainda é tênue [36]. Trabalhos futuros prospectivos são necessários para melhor definição do potencial maligno destas lesões.

2.5.4.2 Abordagem terapêutica e vigilância endoscópica dos pacientes – SJP

Por ser a polipose juvenil uma doença rara, não existem *guidelines* estabelecidos na literatura e o manuseio dos indivíduos de risco e portadores da SJP é baseado em recomendações de especialistas. Estas recomendações preconizam que pacientes assintomáticos, porém com história familiar positiva em parentes de 1^0 grau, devem ter sua primeira avaliação endoscópica alta, colonoscopia total, e hemograma realizados entre 12-15 anos de idade [51,52,53] . Se não forem identificados pólipos, o rastreamento deve continuar a cada três anos. Após diagnóstico dos pólipos juvenis, é recomendada a vigilância endoscópica anual com polipectomias até "limpeza" total dos pólipos, quando então retorna a vigilância a cada três anos [51-54]. Esta conduta visa redução da morbidade por diminuir o risco de câncer, sangramento e obstrução intestinal. Intervenções cirúrgicas com ressecções segmentares ou de todo órgão somente devem ser consideradas para aqueles pacientes com impossibilidade de controle dos sintomas, secundário à impossibilidade de clareamento endoscópico dos pólipos, na presença de pólipos com alterações displásicas importantes ou na presença de adenocarcinoma [51-54]. Em nossa série de pacientes com polipose juvenil, a terapêutica adotada foi a de endoscopias seriadas com polipectomias. Não foi observado um padrão nos intervalos

entre os procedimentos de vigilância ou terapêuticos. Mesmo com intervalos pouco regulares, a remissão do sangramento foi obtida em quatro pacientes. Entretanto, em um dos pacientes, foi necessário indicação cirúrgica, devido persistência frequente do sangramento retal e anemia após diversas sessões de colonoscopias com polipectomias. Neste paciente, foi realizada colectomia total com íleo-reto anastomose, seguida de remissão dos sintomas, de acordo com literatura.

Um paciente após seis anos de terapêutica endoscópica persistiu com relato de sangramento, não sendo indicada ressecção cirúrgica devido sintoma ser de frequência bem menor, esporádico, e de pequena monta, sem repercussão clínica, o que justificou a manutenção da terapêutica endoscópica.

Não foram identificados familiares assintomáticos em rastreamento em nosso estudo.

2.5.4.3 Abordagem terapêutica e vigilância endoscópica dos pacientes – SPJ

Na faixa etária pediátrica, a principal preocupação deve ser relacionada à detecção dos pólipos maiores e terapêutica precoce dos mesmos. Esta conduta visa a prevenção ou redução das complicações associadas aos pólipos (intussuscepção, sangramento e obstrução) e da sequela de laparotomias repetidas com sucessivas enterectomias, a síndrome do intestino curto. Hinds *et al*. [124], ao analisar os dados de 34 pacientes com SPJ com idade igual ou superior a 18 anos, relatou que na idade de 18 anos, 68% dos pacientes já haviam sido submetidos a uma intervenção cirúrgica por obstrução intestinal, sendo 70% realizadas em critério de urgência. Em 39% dos pacientes submetidos a laparotomia antes dos 18 anos, uma segunda intervenção foi relatada, por uma complicação relacionada ao pólipo, em torno de 5 anos após cirurgia inicial, dados estes similares ao estudo de You *et al*. em seu estudo com 54 pacientes com SPJ.

Até recentemente não havia protocolos padronizados de tratamento e vigilância dos pacientes com SPJ, com a condução dos pacientes baseada em recomendações de especialistas. Em 2007, através de um consenso realizado por um grupo de pesquisadores europeus, reunidos em Mallorca, foi elaborado um protocolo de abordagem terapêutica e vigilância destes pacientes [55].

A idade de início do rastreamento e vigilância endoscópica é variada na literatura entre 8 [55,56] e 18 anos [54,57] com repetição a cada 2 a 5 anos. Giardiello *et al.*[55] e o protocolo de Mallorca recomendam a idade de 8 anos com o objetivo de identificar aquelas crianças com pólipos e prevenção de complicações na pré-adolescência e adolescência, faixa etária na qual a maioria das complicações ocorrem. É recomendado realização de colonoscopia, EDA e avaliação do intestino delgado. Na ausência de pólipos detectados aos oito anos de idade , estes

devem ser mantidos sob vigilância clínica com repetição do exame aos 18 anos ou antes se sintomas, como anemia [55].

Na avaliação do intestino delgado tem sido recomendado o uso da videocápsula endoscópica (VCE), com um estudo prospectivo em pediatria com SPJ demonstrando ser esta técnica melhor tolerada e com maior detecção dos pólipos menores que 1 cm quando comparado com o estudo radiológico contrastado baritado (ERCB) [58], além da não exposição radioativa. Em crianças assintomáticas, o ERCB não tem sido defendida sua indicação pela grande exposição radioativa. Nos pacientes assintomáticos, a polipectomia tem sido recomendada para aqueles com pólipos maiores que 10-15 mm.

Nas crianças sintomáticas, com quadros indicativos de obstrução intestinal e indicação de laparotomia ou evidência de pólipos maiores que 10-15 mm em estudos por VCE ou ERCB, a enteroscopia associada a laparotomia eletiva ou na vigência do quadro agudo tem sido recomendada como a terapêutica de escolha. Esta conduta possibilita maior identificação dos pólipos quando comparado com a laparotomia isolada e investigação de pólipos adicionais pela técnica da palpação. A "limpeza" do intestino delgado parece diminuir a necessidade de cirurgias repetidas por complicações relacionadas ao pólipo [52]. Outra alternativa para estes pacientes tem sido a enteroscopia com duplo balão (EDB). Até a atualidade existem poucos trabalhos na literatura com o emprego desta técnica endoscópica nos pacientes com SPJ [59]. Entretanto, por ser um procedimento invasivo, de longa duração, com sucesso de avaliação de todo o intestino delgado em apenas 40 a 70% dos casos, e índices de complicações variando de 4 a 7% incluindo pancreatite aguda, sangramento tardio e perfuração intestinal, [59-61] sua indicação em pediatria ainda está restrita a poucos serviços e em protocolos de pesquisa . Estudos prospectivos multicêntricos futuros poderão ser úteis na definição de sua segurança e eficácia em pacientes com SPJ.

A conduta adotada em nosso grupo de pacientes com SPJ foi heterogênea, onde alguns casos foram próximos às recomendações de alguns especialistas, mas diferindo da sugerida por Giardiello *et al*. [56] e do protocolo de Mallorca [55]. Não foi observado registro de vigilância de câncer de testículos nos meninos de nossa série. As pacientes do sexo feminino foram encaminhadas para avaliação ginecológica na idade de 19 anos.

2.5.4.4 Abordagem terapêutica e vigilância endoscópica dos pacientes – PAF

2.5.4.4.1 Vigilância endoscópica dos pacientes, pré-colectomia profilática – PAF

Nesta série de pacientes com PAF, 69%, eram assintomáticos, com diagnóstico da doença pelo rastreamento familiar. Nestes, a colonoscopia foi realizada em uma idade que variou de 13 a 18,7 anos, mediana de 15,5 anos (IQ25-75% - 15-17 anos), mais tardio que recomendado na literatura cuja recomendação para o início da vigilância endoscópica é no início da adolescência, dos 10 aos 12 anos de idade [62,63]. O intervalo entre os procedimentos e a colectomia profilática foi de um ano, para todos os pacientes, similar aos dados da literatura cujo intervalo da vigilância deve ser a cada dois anos em caso de sigmoidoscopias normais e, anual, com colonoscopia total, após o diagnóstico dos adenomas, até a realização da colectomia profilática [62,63]. Nas famílias com diagnóstico de PAF atenuada, devido ao diagnóstico mais tardio em relação à PAF clássica, geralmente uma década mais tarde [40] a vigilância deve ser iniciada já com colonoscopia total, dos 13 aos 18 anos de idade, mantido o mesmo intervalo para a forma clássica.

Diferente do recomendado em estudos prévios em adultos, onde a colonoscopia somente é realizada após detecção dos pólipos à retossigmoidoscopia, em nossa série pediátrica, todos os pacientes foram submetidos a colonoscopia total desde a primeira avaliação , similar ao estudo de Munck *et al.*[26].

Dos treze pacientes em nossa série, 10 realizaram EDA , com uma média de 2 procedimentos por paciente, num período mediano de seguimento de 6 anos (IQ 25-75% - 4-16 anos), de acordo com os *guidelines* internacionais e, diferente do observado no estudo de Munck *et al*.[26], o qual relata uma média de três procedimentos por paciente, pontuando para uma tendência entre os assistentes pediátricos em indicar com mais frequência EDAs [26]. A avaliação endoscópica do trato digestivo superior está indicada e deve ser iniciada no momento da detecção dos adenomas colônicos, de acordo com *guidelines* estabelecidos em pediatria [62], ou entre 25-30 anos em *guidelines* para indivíduos adultos [63], com intervalos de 1-5 anos conforme a classificação de Spigelman (Tabela 1) à primeira avaliação endoscópica.

2.5.4.4.2 Tratamento da Polipose colônica – Colectomia profilática PAF

A colectomia profilática permanece como o tratamento de escolha nos pacientes com PAF. A remoção do cólon com a polipose em um estágio pré-maligno é o único tratamento para prevenir a morbidade e mortalidade elevada associada ao CCR avançado. Entretanto não existe uma idade padronizada para a realização da cirurgia devido à diversidade de apresentação fenotípica entre os pacientes e famílias com PAF e também quanto ao contexto social. A idade para cirurgia deve ser discutida caso a caso, influenciada pela densidade dos pólipos e tamanho dos mesmos, grau de displasia, maturidade emocional do paciente e tipo de mutação genética.

É aceitável o adiamento da colectomia profilática até o final da adolescência, dos 15-18 anos de idade, se os pólipos forem menores que 5mm e na ausência de displasia de alto grau ou de adenomas vilosos [63]. No entanto, o paciente deve ser mantido sob vigilância endoscópica até a colectomia. A realização em idade mais precoce é indicada para aquelas crianças com história familiar de CCR ocorrendo em idade mais precoce ou naquelas em que a vigilância endoscópica se mostra inviável. Em nossa série de PAF, a colectomia foi realizada entre as idades 10 e 18 anos, mediana de 15 anos (IQ 25-75% - 13-17 anos), similar às recomendações do protocolo de Mallorca [63]. Somente um paciente com PAF clássica e idade de 19 anos no final do estudo ainda não havia realizado cirurgia por decisão pessoal. Os dois pacientes com a forma atenuada da doença permaneceram na vigilância endoscópica anual devido ao pequeno número de pólipos e ausência de displasia acentuada.

As duas principais opções cirúrgicas de remoção do intestino grosso, a colectomia total com ileorreto-anastomose (IRA) ou proctocolectomia com íleo-anal anastomose (IAA), ambas apresentam suas vantagens e desvantagens e a escolha entre os dois tipos de procedimentos tem sido controversa na literatura. Recentemente, um *guidelines* internacional para abordagem dos pacientes com PAF foi elaborado por um consenso de especialistas europeus em câncer gastrointestinal hereditário [63]. A decisão do tipo de cirurgia nos pacientes com PAF depende de diversos fatores incluindo a idade do paciente, a gravidade da polipose retal (colônica), o desejo de engravidar (estudos relatam diminuição da fertilidade com IAA[64]), o risco de desenvolvimento de tumores desmoides e possivelmente o sítio de mutação no gene APC. Entre outras diretrizes, foi sugerido o resultado do teste genético como guia para a escolha entre IRA e IAA. IAA é recomendada em pacientes com mutação distal ao códon 1444 devido ao risco aumentado de desenvolvimento de tumor desmoides [31] nestes pacientes. A presença de tumores desmoides mesentéricos seria um fator dificultador na conversão de uma IRA para uma IAA. Outra mutação indicativa de IAA seria aquelas relacionadas a um fenótipo grave da doença (i.é, códons 1309 e 1061), com risco de desenvolvimento de polipose retal difusa, o qual iria requerer uma protectomia secundária se fosse submetido a IRA. Uma IAA é o procedimento de escolha em pacientes apresentando mais de 15 a 20 adenomas retais devido ao maior risco de desenvolvimento de câncer no reto residual de pacientes com IRA .

Dos 10 pacientes submetidos a colectomia, IRA foi realizada em três pacientes e IAA em 7. Nestes últimos, todos apresentavam polipose retal difusa, demonstrando um predomínio da forma clássica com polipose difusa acentuada em nossa série. Nos três pacientes com IRA, dois apresentavam 7 a 12 pólipos em reto e todos os pacientes submetidos à IAA apresentavam

polipose difusa com inúmeros pólipos retais, de acordo com os critérios de seleção do tipo de cirurgia estabelecido por especialistas e no guideline internacional [65,66].

No período pós-operatório recente, foram observadas complicações em 71% dos pacientes submetidos a IAA e em 33% com IRA. Estes dados são similares aos de estudos prévios que demonstram maior morbidade com IAA [67].

Todos os pacientes submetidos à colectomia e proctocolectomia apresentaram resultados funcionais satisfatórios, com período transitório de aumento do hábito evacuatório nos primeiros 15 a 20 dias de pós-operatório, controlado com o uso de loperamida, sem diferença entre os dois procedimentos, similares aos achados de Ambroze *et al*. [68] e diferente dos estudo de meta análise de Aziz *et al.* [67].

2.5.4.4.3 Vigilância endoscópica pós-colectomia profilática – PAF

Guidelines sobre vigilância endoscópica nos pacientes com PAF [62,63] recomendam manutenção da vigilância endoscópica após a colectomia profilática devido ao risco de desenvolvimento de câncer no reto residual nos pacientes com IRA (5% no estudo de Azis *et al*. [67]) e na bolsa ileal, com intervalo de 3 a 6 meses nos pacientes submetidos a IRA e a cada 6 a 12 meses naqueles com IAA [67]. Terapêutica endoscópica cirúrgica dos pólipos detectados deve ser realizada durante seguimento e cirurgia quando indicada [63]. Nos três pacientes de nossa série submetidos a IRA, em vigilância cada 6-12 meses, intervalo maior que o recomendado nos *guidelines* internacionais, todos foram submetidos a protectomia entre 11 e 15 anos, devido número elevado de pólipos. Todos os pacientes com IAA, em nosso estudo, persistiram com a vigilância endoscópica, com intervalo anual entre os procedimentos e não foi detectado displasia nos pólipos diagnosticados.

2.5.4.4.4 Tratamento dos Tumores desmoides – PAF

Tumores desmoides foram observados em cinco pacientes de nossa série com PAF. Aproximadamente 10 a 15% dos pacientes com PAF desenvolvem tumores desmoides [32] e os fatores de risco associados incluem o trauma pela cirurgia abdominal, história familiar de tumores desmoides e localização da mutação no gene APC (distal ao códon 1444) [31,69].

Em um paciente com diversos tumores intra-abdominais inoperáveis pelo tamanho, e íntima localização com a artéria mesentérica superior foi indicado terapia com anti-inflamatório não esteroide associado ao Tamoxifeno, porém esta paciente evoluiu para o óbito após 2,5 meses por complicações relacionadas aos tumores. As opções terapêuticas nos tumores desmoides são o tratamento farmacológico com anti-inflamatórios não esteroides e anti-

estrogênios, quimioterapia, excisão cirúrgica ou radioterapia [70-73], com evidência da eficácia pobre na literatura e baseada em estudos não controlados. O papel da cirurgia para o tratamento dos tumores desmoides intra-abdominais tem sido controverso na literatura, sendo indicado para aqueles tumores restritos à parede abdominal.

2.6 Conclusões

Embora os pólipos colônicos juvenis solitários sejam os mais frequentemente diagnosticados, foi observado um percentual significativo de crianças com síndromes poliposas (35%), associado a uma maior morbidade destas crianças. Desta forma, concluímos ser importante o estabelecimento de um protocolo de diagnóstico e seguimento dos pacientes afetados e familiares de risco, bem como a criação de um centro municipal de registro destes pacientes, visando uma assistência mais efetiva e de melhor qualidade, e de grande importância para a avaliação da história natural destas síndromes.

2.7 Considerações finais

2.7.1 Limitações do estudo

Nosso estudo apresenta as limitações de um desenho retrospectivo com casuística reduzida e ausência de uniformidade na condução clínica devido um número aumentado de médicos assistentes envolvidos nos cuidados destes pacientes com decisões clínicas independentes e falta de padronização das condutas.

2.7.2 Propostas futuras

1- Foi elaborado um protocolo com padronização da abordagem dos pacientes com pólipos e/ou poliposes intestinais em pediatria, com diretrizes diagnósticas, terapêuticas e de vigilância dos pacientes e familiares de risco baseado em *guidelines* internacionais e recomendações de especialistas. Este protocolo será amplamente discutido com as diversas clínicas envolvidas no atendimento dos pacientes com síndromes poliposas, incluindo pediatria, gastroenterologia, cirurgia, endoscopia, patologia, genética e psicologia. O objetivo é uma maior integração das equipes e uma uniformização das condutas, visando uma assistência mais efetiva e de melhor qualidade dos pacientes.

2- Elaboração de proposta de inclusão do aconselhamento e rastreamento genético do paciente com PAF e dos familiares de risco quando do conhecimento da mutação no gene APC no caso índice.

3- Proposta de integração das equipes de assistência aos pacientes com síndromes poliposas tanto na faixa etária pediátrica quanto na fase adulta, com mecanismos garantidos de referência e contra referência.

4- Criação de um Centro Metropolitano de Registro de todos os pacientes com síndromes poliposas. Estudos recentes têm demonstrado grande impacto com diminuição da morbidade e mortalidade por facilitar a identificação, vigilância endoscópica e tratamento das famílias e dos indivíduos de risco com risco aumentado de câncer colorretal hereditário.

REFERÊNCIAS

1. Nugent KP, Spigelman AD, Phillips RK. Life expectancy after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum.* Nov 1993;36(11):1059-1062.
2. Mestre JR. The changing pattern of juvenile polyps. *Am J Gastroenterol.* May 1986;81(5):312-314.
3. Bartnik W, Butruk E, Ryzko J, Rondio H, Rasinski A, Orlowska J. Short- and long-term results of colonoscopic polypectomy in children. *Gastrointest Endosc.* Dec 1986;32(6):389-392.
4. Cynamon HA, Milov DE, Andres JM. Diagnosis and management of colonic polyps in children. *J Pediatr.* Apr 1989;114(4 Pt 1):593-596.
5. Fox VL, Perros S, Jiang H, Goldsmith JD. Juvenile polyps: recurrence in patients with multiple and solitary polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Sep 2010;8(9):795-799.
6. Giardiello FM, Hamilton SR, Kern SE, *et al*. Colorectal neoplasia in juvenile polyposis or juvenile polyps. *Arch Dis Child.* Aug 1991;66(8):971-975.
7. Hueting WE, Buskens E, van der Tweel I, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Results and complications after ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of 43 observational studies comprising 9,317 patients. *Dig Surg.* 2005;22(1-2):69-79.
8. Jalihal A, Misra SP, Arvind AS, Kamath PS. Colonoscopic polypectomy in children. *J Pediatr Surg.* Sep 1992;27(9):1220-1222.
9. Hyer W, Beveridge I, Domizio P, Phillips R. Clinical management and genetics of gastrointestinal polyps in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Nov 2000;31(5):469-479.
10. Gupta SK, Fitzgerald JF, Croffie JM, *et al*. Experience with juvenile polyps in North American children: the need for pancolonoscopy. *Am J Gastroenterol.* Jun 2001;96(6):1695-1697.
11. Mougenot JF, Baldassarre ME, Mashako LM, Hanteclair GC, Dupont C, Leluyer B. [Recto-colic polyps in the child. Analysis of 183 cases]. *Arch Fr Pediatr.* Apr 1989;46(4):245-248.
12. Pillai RB, Tolia V. Colonic polyps in children: frequently multiple and recurrent. *Clin Pediatr (Phila).* Apr 1998;37(4):253-257.
13. Perisic VN. Colorectal polyps: an important cause of rectal bleeding. *Arch Dis Child.* Feb 1987;62(2):188-189.
14. Hoffenberg EJ, Sauaia A, Maltzman T, Knoll K, Ahnen DJ. Symptomatic colonic polyps in childhood: not so benign. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Feb 1999;28(2):175-181.
15. Hood B, Bigler S, Bishop P, *et al*. Juvenile polyps and juvenile polyp syndromes in children: a clinical and endoscopic survey. *Clin Pediatr (Phila).* Oct 2011;50(10):910-915.
16. Ko FY, Wu TC, Hwang B. Intestinal polyps in children and adolescents--a review of 103 cases. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi.* May-Jun 1995;36(3):197-202.

17. Poddar U, Thapa BR, Vaiphei K, Singh K. Colonic polyps: experience of 236 Indian children. *Am J Gastroenterol.* Apr 1998;93(4):619-622.

18. Sachatello CR, Griffen WO, Jr. Hereditary polypoid diseases of the gastrointestinal tract: a working classification. *Am J Surg.* Feb 1975;129(2):198-203.

19. Choi HS, Park YJ, Youk EG, et al. Clinical characteristics of Peutz-Jeghers syndrome in Korean polyposis patients. *Int J Colorectal Dis.* Feb 2000;15(1):35-38.

20. Utsunomiya J, Gocho H, Miyanaga T, Hamaguchi E, Kashimure A. Peutz-Jeghers syndrome: its natural course and management. *Johns Hopkins Med J.* Feb 1975;136(2):71-82.

21. Westerman AM, Entius MM, de Baar E, *et al*. Peutz-Jeghers syndrome: 78-year follow-up of the original family. *Lancet.* Apr 10 1999;353(9160):1211-1215.

22. Burgmeier C, Schier F, Staatz G. Gastric outlet obstruction in a neonate because of Peutz-Jeghers syndrome. *J Pediatr Surg.* Aug 2012;47(8):e1-3.

23. Bartholomew LG, Moore CE, Dahlin DC, Waugh JM. Intestinal polyposis associated with mucocutaneous pigmentation. *Surg Gynecol Obstet.* Jul 1962;115:1-11.

24. Fernandez Seara MJ, Martinez Soto MI, Fernandez Lorenzo JR, Trabazo S, Gamborino E, Forteza Vila J. Peutz-Jeghers syndrome in a neonate. *J Pediatr.* Jun 1995;126(6):965-967.

25. Durno CA. Colonic polyps in children and adolescents. *Can J Gastroenterol.* Apr 2007;21(4):233-239.

26. Munck A, Gargouri L, Alberti C, *et al*. Evaluation of guidelines for management of familial adenomatous polyposis in a multicenter pediatric cohort. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Sep 2011;53(3):296-302.

27. Dukes CE. Familial intestinal polyposis. *Ann Eugen.* Aug 1952;17(Part 1):1-29.

28. Dukes CE. Cancer control in familial polyposis of the colon. *Dis Colon Rectum.* Nov-Dec 1958;1(6):413-423.

29. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Traboulsi EI, *et al*. Value of combined phenotypic markers in identifying inheritance of familial adenomatous polyposis. *Gut.* Oct 1991;32(10):1170-1174.

30. Valanzano R, Cama A, Volpe R, *et al*. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in familial adenomatous polyposis. Novel criteria of assessment and correlations with constitutional adenomatous polyposis coli gene mutations. *Cancer.* Dec 1 1996;78(11):2400-2410.

31. Bertario L, Russo A, Sala P, et al. Genotype and phenotype factors as determinants of desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Int J Cancer.* Mar 20 2001;95(2):102-107.

32. Gurbuz AK, Giardiello FM, Petersen GM, *et al*. Desmoid tumours in familial adenomatous polyposis. *Gut.* Mar 1994;35(3):377-381.

33. Hofting I, Pott G, Stolte M. [The syndrome of juvenile polyposis]. *Leber Magen Darm.* May 1993;23(3):107-108, 111-102.

34. Watanabe A, Nagashima H, Motoi M, Ogawa K. Familial juvenile polyposis of the stomach. *Gastroenterology.* Jul 1979;77(1):148-151.

35. Goodman ZD, Yardley JH, Milligan FD. Pathogenesis of colonic polyps in multiple juvenile polyposis: report of a case associated with gastric polyps and carcinoma of the rectum. *Cancer.* May 1979;43(5):1906-1913.

36. Jass JR, Williams CB, Bussey HJ, Morson BC. Juvenile polyposis--a precancerous condition. *Histopathology.* Dec 1988;13(6):619-630.

37. Sassatelli R, Bertoni G, Serra L, Bedogni G, Ponz de Leon M. Generalized juvenile polyposis with mixed pattern and gastric cancer. *Gastroenterology.* Mar 1993;104(3):910-915.

38. Alkhouri N, Franciosi JP, Mamula P. Familial adenomatous polyposis in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Dec 2010;51(6):727-732.

39. Lal G, Gallinger S. Familial adenomatous polyposis. *Semin Surg Oncol.* Jun 2000;18(4):314-323.

40. Knudsen AL, Bisgaard ML, Bulow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. *Fam Cancer.* 2003;2(1):43-55.

41. Attard TM, Yardley JH, Cuffari C. Gastric polyps in pediatrics: an 18-year hospital-based analysis. *Am J Gastroenterol.* Feb 2002;97(2):298-301.

42. Attard TM, Cuffari C, Tajouri T, *et al*. Multicenter experience with upper gastrointestinal polyps in pediatric patients with familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol.* Apr 2004;99(4):681-686.

43. Campos FG, Habr-Gama A, Kiss DR, Atui FC, Katayama F, Gama-Rodrigues J. [Extracolonic manifestations of familial adenomatous polyposis: incidence and impact on the disease outcome]. *Arq Gastroenterol.* Apr-Jun 2003;40(2):92-98.

44. Spigelman AD, Murday V, Phillips RK. Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. *Gut.* Nov 1989;30(11):1588-1590.

45. Bulow S, Bjork J, Christensen IJ, *et al*. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut.* Mar 2004;53(3):381-386.

46. Nugent KP, Talbot IC, Hodgson SV, Phillips RK. Solitary juvenile polyps: not a marker for subsequent malignancy. *Gastroenterology.* Sep 1993;105(3):698-700.

47. Baptist SJ, Sabatini MT. Coexisting juvenile polyps and tubulovillous adenoma of colon with carcinoma in situ: report of a case. *Hum Pathol.* Oct 1985;16(10):1061-1063.

48. Attard TM, Young RJ. Diagnosis and management of gastrointestinal polyps: pediatric considerations. *Gastroenterol Nurs.* Jan-Feb 2006;29(1):16-22; quiz 23-14.

49. Barnard JA. Gastrointestinal polyps and polyp syndromes in adolescents. *Adolesc Med Clin.* Feb 2004;15(1):119-129, x.

50. Hyer W. Polyposis syndromes: pediatric implications. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* Oct 2001;11(4):659-682, vi-vii.

51. Howe JR, Sayed MG, Ahmed AF, *et al*. The prevalence of MADH4 and BMPR1A mutations in juvenile polyposis and absence of BMPR2, BMPR1B, and ACVR1 mutations. *J Med Genet.* Jul 2004;41(7):484-491.

52. Oncel M, Remzi FH, Church JM, Connor JT, Fazio VW. Benefits of 'clean sweep' in Peutz-Jeghers patients. *Colorectal Dis.* Sep 2004;6(5):332-335.

53. Wirtzfeld DA, Petrelli NJ, Rodriguez-Bigas MA. Hamartomatous polyposis syndromes: molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations. *Ann Surg Oncol.* May 2001;8(4):319-327.

54. Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polypolis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut.* Oct 2002;51 Suppl 5:V21-27.

55. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, *et al*. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut.* Jul 2010;59(7):975-986.

56. Giardiello FM, Trimbath JD. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Apr 2006;4(4):408-415.

57. Hemminki A. The molecular basis and clinical aspects of Peutz-Jeghers syndrome. *Cell Mol Life Sci.* May 1999;55(5):735-750.

58. 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.* Oct 2009;49(4):417-423.

59. 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.* Dec 2010;72(6):1209-1216.

60. Gao H, van Lier MG, Poley JW, Kuipers EJ, van Leerdam ME, Mensink PB. Endoscopic therapy of small-bowel polyps by double-balloon enteroscopy in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gastrointest Endosc.* Apr 2010;71(4):768-773.

61. Sakamoto H, Yamamoto H, Hayashi Y, *et al*. Nonsurgical management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome with extensive polypectomy by using double-balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc.* Aug 2011;74(2):328-333.

62. Barnard J. Screening and surveillance recommendations for pediatric gastrointestinal polyposis syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Apr 2009;48 Suppl 2:S75-78.

63. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, *et al*. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut.* May 2008;57(5):704-713.

64. Olsen KO, Juul S, Bulow S, *et al*. Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg.* Feb 2003;90(2):227-231.

65. Church J, Burke C, McGannon E, Pastean O, Clark B. Predicting polyposis severity by proctoscopy: how reliable is it? *Dis Colon Rectum.* Sep 2001;44(9):1249-1254.

66. da Luz Moreira A, Church JM, Burke CA. The evolution of prophylactic colorectal surgery for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum.* Aug 2009;52(8):1481-1486.

67. Aziz O, Athanasiou T, Fazio VW, *et al*. Meta-analysis of observational studies of ileorectal versus ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg.* Apr 2006;93(4):407-417.

68. Ambroze WL, Jr., Dozois RR, Pemberton JH, Beart RW, Jr., Ilstrup DM. Familial adenomatous polyposis: results following ileal pouch-anal anastomosis and ileorectostomy. *Dis Colon Rectum.* Jan 1992;35(1):12-15.

69. Nieuwenhuis MH, Mathus-Vliegen LM, Slors FJ, *et al*. Genotype-phenotype correlations as a guide in the management of familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Mar 2007;5(3):374-378.

70. Janinis J, Patriki M, Vini L, Aravantinos G, Whelan JS. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. *Ann Oncol.* Feb 2003;14(2):181-190.

71. Knudsen AL, Bulow S. Desmoid tumour in familial adenomatous polyposis. A review of literature. *Fam Cancer.* 2001;1(2):111-119.

72. Nuyttens JJ, Rust PF, Thomas CR, Jr., Turrisi AT, 3rd. Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors: A comparative review of 22 articles. *Cancer.* Apr 1 2000;88(7):1517-1523.

73. Sturt NJ, Clark SK. Current ideas in desmoid tumours. *Fam Cancer.* 2006;5(3):275-285; discussion 287-278.

APÊNDICES

APÊNDICE A - TERMOS DE ESCLARECIMENTO

TERMO DE ESCLARECIMENTO

SUBGRUPO FAIXA ETÁRIA MENORES DE 7 ANOS -- PARA PAIS OU RESPONSÁVEIS

TERMO DE ESCLARECIMENTO PARA PAIS OU RESPONSÁVEIS

Título: PÓLIPOS MÚLTIPLOS E POLIPOSE GASTROINTESTINAL: ESTUDO DO PERFIL E DA FREQUÊNCIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES SUBMETIDOS A COLONOSCOPIA

INVESTIGADORES: DRA. DENISE DE OLIVEIRA ANDRADE
DR. ALEXANDRE RODRIGUES FERREIRA
DR. PAULO FERNANDO SOUTO BITTENCOURT

Nome do Indivíduo:
Data:

Convite para participar do estudo

Seu filho(a) está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa das crianças e adolescentes com diagnóstico de Polipose intestinal. O motivo da pesquisa é para podermos saber melhor sobre a doença e descrever como tem sido a resposta ao tratamento (retirada do pólipo), quais são as complicações que seu filho já sentiu ou sente quanto ao tratamento e evolução da doença.

Proposta de Pesquisa

O principal objetivo desta pesquisa é conhecer sobre a Polipose intestinal nas crianças e adolescentes, através de um levantamento sobre as formas de manifestação clínica (idade de início dos sintomas, sinais e sintomas mais frequentes, alterações ao exame físico, tempo decorrido entre o início dos sintomas e diagnóstico), achados laboratoriais, achados à colonoscopia e exames histopatológicos. Avaliar as complicações decorrentes da colonoscopia e polipectomias e complicações decorrentes da própria doença (ex: invaginação intestinal, anemia). Avaliar a evolução do crescimento e desenvolvimento dos pacientes ao longo do tratamento e seguimento dos pacientes e familiares pelo Serviço de Gastroenterologia pediátrica dos Hospital das Clínicas da UFMG e Hospital Infantil João Paulo II.

Seus direitos

A participação de seu filho(a) neste estudo é voluntária. A sua aceitação, ou não aceitação, de participar da pesquisa, não mudará em nada a forma que você e seu filho(a) é atendido e acompanhados neste ambulatório. Não haverá nenhuma modificação na forma das consultas nem do tratamento, sendo que o acompanhamento, continuará por tempo indeterminado. Você e seu filho(a) continuarão recebendo a mesma atenção que já recebem. Para se retirar do estudo você pode entrar em contato com o Dr. Alexandre Rodrigues Ferreira (31-88749235) ou Dra.

Denise de Oliveira Andrade (31-88634407). Você será informado de qualquer achado novo obtido durante do desenvolvimento deste projeto que possa afetar a disponibilidade do seu filho(a) em participar do estudo.

Procedimento

A participação do seu filho neste estudo envolverá a coleta dos dados de prontuário do seu atendimento realizado ao longo do acompanhamento neste hospital. Serão analisados os dados clínicos, os resultados do laboratório e os da colonoscopia e polipectomias (quando realizadas). Em nenhum momento da pesquisa o nome de seu filho(a) ou o registro no hospital será revelado.
Se depois de autorizar a inclusão dos dados de seu filho na pesquisa, o Sr(a) não quiser que seu filho(a) continue a participar do estudo, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase de estudo, seja antes ou depois da coleta dos exames, independente do motivo e sem prejuízo do atendimento que está recebendo.

Riscos

Para execução do atual projeto não há nenhum risco ou desconforto adicional sendo eles inerentes ao processo diagnóstico, incluindo as coletas de materiais para exames laboratoriais (dor ou sangramento no local da punção), realização de colonoscopias e polipectomias (relacionados ao preparo para as sessões de colonoscopia, à necessidade de anestesia geral, repetidas visitas ao hospital, risco de dor, perfuração e sangramento intestinal), procedimentos estes dentro da rotina de atendimento aos pacientes. Será mantida toda a assistência aos pacientes, sem alterações no seguimento clínico ou tratamento.

Benefícios

Não haverá nenhum benefício direto por seu filho(a) estar participando deste estudo. Entretanto sua participação deve nos ajudar a entender como está sendo a apresentação, diagnóstico, evolução, tratamento e seguimento dos pacientes e familiares com polipose gastrointestinal A importância da pesquisa é para podermos mostrar a outros médicos como é a apresentação da doença, meios diagnósticos, o tratamento, quais as suas complicações. Desta forma outros médicos poderão descobrir e tratar a doença de uma forma mais rápida e fornecer um aconselhamento genético aos familiares.

Custos

Não haverá nenhum custo adicional pela participação do seu filho(a) neste estudo.

Confidencialidade

As anotações sobre os exames clínicos, testes laboratoriais e de colonoscopias serão mantidos em segredo de acordo com a legislação atual. Em todas as anotações não será identificada o nome de seu filho(a) que só será conhecido pelos pesquisadores. O nome de seu filho(a) não será utilizado em nenhum relatório ou publicação neste estudo. Nenhuma informação obtida desta pesquisa será incluída no histórico médico do paciente.

Questões

Sinta-se à vontade de fazer qualquer pergunta sobre este estudo ou sobre os direitos de seu filho(a) como participante do estudo. Se outras perguntas surgirem mais tarde, você poderá entrar em contato com o Dr. Alexandre Rodrigues Ferreira (31-88749235) ou Dra. Denise de Oliveira Andrade (31-88634407). Se em qualquer período, durante ou após a pesquisa, você desejar discutir o estudo ou os direitos do seu filho(a) na pesquisa com alguém que não está associado com o projeto proposto, você poderá entrar em contato com o coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. O número do telefone de contato é (31)3409-4592. O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, funciona no Campus da UFMG, na Unidade Administrativa II (prédio da Fundep), 2º andar, sala 2005.

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAR DO PROJETO DE PESQUISA

Título: PÓLIPOS MÚLTIPLOS E POLIPOSE GASTROINTESTINAL: ESTUDO DO PERFIL E DA FREQUÊNCIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES SUBMETIDOS A COLONOSCOPIA

INVESTIGADORES: DRA. DENISE DE OLIVEIRA ANDRADE
DR. ALEXANDRE RODRIGUES FERREIRA
DR. PAULO FERNANDO SOUTO BITTENCOURT

Nome de indivíduo:

A proposta e procedimentos deste projeto de pesquisa, assim como o desconforto previsível, riscos e benefícios que podem ocorrer foram explicados para mim. Eu também tive a oportunidade de esclarecer minhas dúvidas com o pesquisador responsável e/ou médico responsável pelo estudo. Todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu, _____, RG no_____ responsável legal por _____, RG no_____ concordo com a participação dele, como voluntário, no projeto de pesquisa acima descrito. Eu fui informado que a participação no estudo poderá ser interrompida a qualquer momento. Eu recebi uma cópia deste Termo de Consentimento.

_____Data:
Assinatura dos pais ou responsáveis

DECLARAÇÃO DO INVESTIGADOR

O investigador principal explicou para o pai ou responsável mencionado acima a natureza e propósito dos procedimentos descritos acima e possíveis riscos, desconfortos e benefícios que podem ocorrer. Eu perguntei se qualquer pergunta lhe ocorreu em relação aos procedimentos empregados e respondi essas perguntas da melhor forma possível.

_____Data:
Assinatura do Pesquisador Responsável
Ass. da Pesquisadora:

Em caso de dúvida, estaremos a disposição para maiores esclarecimentos
Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira : (31)8874 9235
Dra. Denise de Oliveira Andrade (31-88634407

COEP - Comitê de Ética em Pesquisa - UFMG
Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II - 2º andar sala 2005- Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG, 31270-901 - coep@prpq.ufmg.br

APÊNDICE B - TERMO DE ESCLARECIMENTO

SUBGRUPO FAIXA ETÁRIA 7 A 12 ANOS – (PARA PAIS OU RESPONSÁVEIS)

Título: PÓLIPOS MÚLTIPLOS E POLIPOSE GASTROINTESTINAL: ESTUDO DO PERFIL E DA FREQUÊNCIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES SUBMETIDOS A COLONOSCOPIA

INVESTIGADORES: DRA. DENISE DE OLIVEIRA ANDRADE
DR. ALEXANDRE RODRIGUES FERREIRA
DR. PAULO FERNANDO SOUTO BITTENCOURT

Nome do Indivíduo:
Data:

Convite para participar do estudo

Seu filho(a) está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa das crianças e adolescentes com diagnóstico de Polipose intestinal. O motivo da pesquisa é para podermos saber melhor sobre a doença e descrever como tem sido a resposta ao tratamento (retirada do pólipo) , quais são as complicações que seu filho já sentiu ou sente quanto ao tratamento e evolução da doença.

Proposta de Pesquisa
O principal objetivo desta pesquisa é conhecer sobre a Polipose intestinal nas crianças e adolescentes, através de um levantamento sobre as formas de manifestação clínica (idade de início dos sintomas, sinais e sintomas mais frequentes, alterações ao exame físico, tempo decorrido entre o início dos sintomas e diagnóstico), achados laboratoriais, achados à colonoscopia e exames histopatológicos. Avaliar as complicações decorrentes da colonoscopia e polipectomias e complicações decorrentes da própria doença (ex: invaginação intestinal). Avaliar a evolução do crescimento e desenvolvimento dos pacientes ao longo do tratamento e seguimento dos pacientes e familiares pelo Serviço de Gastroenterologia pediátrica dos Hospital das Clínicas da UFMG e Hospital Infantil João Paulo II.

Seus direitos

A participação de seu filho(a) neste estudo é voluntária. A sua aceitação, ou não aceitação, de participar da pesquisa, não mudará em nada a forma que vocês são atendidos e acompanhados neste ambulatório. Não haverá nenhuma modificação na forma das consultas nem do tratamento, sendo que o acompanhamento, continuará por tempo indeterminado. Vocês continuarão recebendo a mesma atenção que já recebem. Para se retirar do estudo vocês podem entrar em contato com o Dr. Alexandre Rodrigues Ferreira (31-88749235) ou Dra. Denise de Oliveira Andrade (31-88634407). Vocês serão informado de qualquer achado novo obtido durante do desenvolvimento deste projeto que possa afetar a disponibilidade do seu filho(a) em participar do estudo.

Procedimento

A participação do seu filho neste estudo envolverá a coleta dos dados de prontuário do seu atendimento realizado ao longo do acompanhamento neste hospital. Serão analisados os dados clínicos, os resultados do laboratório e os da colonoscopia e polipectomias (quando realizadas). Em nenhum momento da pesquisa o nome de seu filho(a) ou o registro no hospital será revelado.
Se depois de autorizar a inclusão dos dados de seu filho na pesquisa, o Sr(a) não quiser que seu filho(a) continue a participar do estudo, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase de estudo, seja antes ou depois da coleta dos exames, independente do motivo e sem prejuízo do atendimento que está recebendo.

Riscos

Para execução do atual projeto não há nenhum risco ou desconforto adicional sendo eles inerentes ao processo diagnóstico, incluindo as coletas de materiais para exames laboratoriais (dor ou sangramento no local da punção), realização de colonoscopias e polipectomias(relacionados ao preparo para as sessões de colonoscopia, à necessidade de anestesia geral, repetidas visitas ao hospital, risco de dor, perfuração e sangramento intestinal), procedimentos estes dentro da rotina de atendimento aos pacientes. Será mantida toda a assistência aos pacientes, sem alterações no seguimento clínico ou tratamento.

Benefícios

Não haverá nenhum benefício direto por seu filho(a) estar participando deste estudo. Entretanto sua participação deve nos ajudar a entender como está sendo a apresentação, diagnóstico, evolução, tratamento e seguimento dos pacientes e familiares com polipose gastrointestinal A importância da pesquisa é para podermos mostrar a outros médicos como é a apresentação da doença, meios diagnósticos, o tratamento, quais as suas complicações. Desta forma outros médicos poderão descobrir e tratar a doença de uma forma mais rápida e fornecer um aconselhamento genético aos familiares.

Custos

Não haverá nenhum custo adicional pela participação do seu filho(a) neste estudo.

Confidencialidade

As anotações sobre os exames clínicos, testes laboratoriais e de colonoscopias serão mantidos em segredo de acordo com a legislação atual. Em todas as anotações não será identificado o nome de seu filho(a) que só será conhecido pelos pesquisadores. O nome da criança não será utilizado em nenhum relatório ou publicação neste estudo. Nenhuma informação obtida desta pesquisa será incluída no histórico médico do paciente.

Questões

Sinta-se à vontade de fazer qualquer pergunta sobre este estudo ou sobre os direitos de seu filho(a) como participante do estudo. Se outras perguntas surgirem mais tarde, você poderá entrar em contato com o Dr. Alexandre Rodrigues Ferreira (31-88749235) ou Dra. Denise de Oliveira Andrade (31-88634407). Se em qualquer período, durante ou após a pesquisa, você

desejar discutir o estudo ou os direitos do seu filho(a) na pesquisa com alguém que não está associado com o projeto proposto, você poderá entrar em contato com o coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. O número do telefone de contato é (31)3409-4592. O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, funciona no Campus da UFMG, na Unidade Administrativa II (prédio da Fundep), 2º andar, sala 2005.

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAR DO PROJETO DE PESQUISA

Título: PÓLIPOS MÚLTIPLOS E POLIPOSE GASTROINTESTINAL: ESTUDO DO PERFIL E DA FREQUÊNCIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES SUBMETIDOS A COLONOSCOPIA

INVESTIGADORES: DRA. DENISE DE OLIVEIRA ANDRADE
DR. ALEXANDRE RODRIGUES FERREIRA
DR. PAULO FERNANDO SOUTO BITTENCOURT

Nome de indivíduo:

A proposta e procedimentos deste projeto de pesquisa, assim como o desconforto previsível, riscos e benefícios que podem ocorrer foram explicados para mim. Eu também tive a oportunidade de esclarecer minhas dúvidas com o pesquisador responsável e/ou médico responsável pelo estudo. Todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu, _____, RG no_____ responsável legal por _____, RG no_____ concordo com a minha participação, como voluntário, no projeto de pesquisa acima descrito. Eu fui informado que a minha participação no estudo poderá ser interrompida a qualquer momento. Eu recebi uma cópia deste Termo de Consentimento.

_____Data:
Assinatura dos pais ou responsável

_____Data:
Assinatura da criança

DECLARAÇÃO DO INVESTIGADOR

O investigador principal explicou para o indivíduo mencionado acima a natureza e propósito dos procedimentos descritos acima e possíveis riscos, desconfortos e benefícios que podem ocorrer. Eu perguntei ao indivíduo se qualquer pergunta lhe ocorreu em relação aos procedimentos empregados e respondi essas perguntas da melhor forma possível.

_____Data:

Assinatura do Pesquisador Responsável
Ass. da Pesquisadora:

Em caso de dúvida, estaremos a disposição para maiores esclarecimentos
Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira : (31)8874 9235
Dra. Denise de Oliveira Andrade (31-88634407)

COEP - Comitê de Ética em Pesquisa - UFMG
Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II - 2º andar sala 2005- Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG, 31270-901 - coep@prpq.ufmg.br

APÊNDICE C - TERMO DE ESCLARECIMENTO

SUBGRUPO FAIXA ETÁRIA 13 A 18 ANOS

Título: PÓLIPOS MÚLTIPLOS E POLIPOSE GASTROINTESTINAL: ESTUDO DO PERFIL E DA FREQUÊNCIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES SUBMETIDOS A COLONOSCOPIA

INVESTIGADORES: DRA. DENISE DE OLIVEIRA ANDRADE
DR. ALEXANDRE RODRIGUES FERREIRA
DR. PAULO FERNANDO SOUTO BITTENCOURT

Nome do Indivíduo:
Data:

Convite para participar do estudo

Você está sendo convidado a participar como convidado de um projeto de pesquisa de crianças e adolescentes com diagnóstico Poilipose gastrointestinal. O motivo da pesquisa é para podermos saber melhor sobre a doença e descrever como tem sido a resposta ao tratamento (retirada do pólipo) , quais são as complicações que já sentiu ou sente quanto ao tratamento e evolução da doença.

Proposta de Pesquisa

O principal objetivo desta pesquisa é conhecer sobre a Polipose intestinal nas crianças e adolescentes, através de um levantamento sobre as formas de manifestação clínica (idade de início dos sintomas, sinais e sintomas mais frequentes, alterações ao exame físico, tempo decorrido entre o início dos sintomas e diagnóstico), achados laboratoriais, achados à colonoscopia e exames histopatológicos. Avaliar as complicações decorrentes da colonoscopia e polipectomias e complicações decorrentes da própria doença (ex: invaginação intestinal). Avaliar a evolução do crescimento e desenvolvimento dos pacientes ao longo do tratamento e seguimento dos pacientes e familiares pelo Serviço de Gastroenterologia pediátrica dos Hospital das Clínicas da UFMG e Hospital Infantil João Paulo II.

.

Seus direitos

A sua participação neste estudo é voluntária. A sua aceitação, ou não aceitação, de participar da pesquisa, não mudará em nada a forma que você é atendido e acompanhado neste ambulatório. Não haverá nenhuma modificação na forma das consultas nem do tratamento, sendo que o acompanhamento, continuará por tempo indeterminado. Você continuará recebendo a mesma atenção que já recebe. Para se retirar do estudo você podem entrar em contato com o Dr. Alexandre Rodrigues Ferreira (31-88749235) ou Dra. Denise de Oliveira Andrade (31-88634407). Você será informado de qualquer achado novo obtido durante do desenvolvimento deste projeto que possa afetar a sua disponibilidade em participar do estudo.

Procedimento

A sua participação neste estudo envolverá a coleta dos dados de prontuário do seu atendimento realizado ao longo do acompanhamento neste hospital. Serão analisados os dados clínicos, os resultados do laboratório e os da colonoscopia e polipectomias (quando realizadas). Em nenhum momento da pesquisa o seu nome ou o registro no hospital será revelado.
Se depois de autorizar a inclusão dos seus dados pesquisa, voce não quiser continuar a participar do estudo, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase de estudo, seja antes ou depois da coleta dos exames, independente do motivo e sem prejuízo do atendimento que está recebendo.

Riscos

Para execução do atual projeto não há nenhum risco ou desconforto adicional para os pacientes pois é um estudo retrospectivo de diagnóstico e evolução de casos de pólipos e poliposes gastrointestinais, com os dados sendo obtidos dos prontuários dos pacientes, sem qualquer intervenção do pesquisador principal, sendo a conduta instituída pelo médico assistente do paciente, de acordo com os recursos existentes na época. Os riscos e desconfortos a que foram submetidos durante o processo diagnóstico estão relacionados ao preparo para a coleta de exames laboratoriais (dor ou sangramento no local da punção), às sessões de colonoscopia (risco de dor, perfuração e sangramento intestinal), à necessidade de anestesia geral. A ocorrência dos mesmos será investigada no levantamento de complicações relacionadas ao procedimento.

Benefícios

Não haverá nenhum benefício direto por estar participando deste estudo. Entretanto sua participação deve nos ajudar a entender como está sendo a apresentação, diagnóstico, evolução, tratamento e seguimento dos pacientes e familiares com polipose gastrointestinal A importância da pesquisa é para podermos mostrar a outros médicos como é a apresentação da doença, meios diagnósticos, o tratamento, quais as suas complicações. Desta forma outros médicos poderão descobrir e tratar a doença de uma forma mais rápida e fornecer um aconselhamento genético aos familiares.

Custos

Não haverá nenhum custo adicional pela sua participação neste estudo.

Confidencialidade

As anotações sobre os exames clínicos, testes laboratoriais e de colonoscopias serão mantidos em segredo de acordo com a legislação atual. Em todas as anotações não será identificado o seu nome que só será conhecido pelos pesquisadores. O seu nome não será utilizado em nenhum relatório ou publicação neste estudo. Nenhuma informação obtida desta pesquisa será incluída no histórico médico do paciente.

Questões

Sinta-se à vontade de fazer qualquer pergunta sobre este estudo ou sobre os seus direitos como participante do estudo. Se outras perguntas surgirem mais tarde, você poderá entrar em contato

com o Dr. Alexandre Rodrigues Ferreira (31-88749235) ou Dra. Denise de Oliveira Andrade (31-88634407). Se em qualquer período, durante ou após a pesquisa, você desejar discutir o estudo ou os seus direitos na pesquisa com alguém que não está associado com o projeto proposto, você poderá entrar em contato com o coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. O número do telefone de contato é (31)3409-4592. O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, funciona no Campus da UFMG, na Unidade Administrativa II (prédio da Fundep), 2º andar, sala 2005.

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAR DO PROJETO DE PESQUISA

Título PÓLIPOS MÚLTIPLOS E POLIPOSE GASTROINTESTINAL: ESTUDO DO PERFIL E DA FREQUÊNCIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES SUBMETIDOS A COLONOSCOPIA

INVESTIGADORES: DRA. DENISE DE OLIVEIRA ANDRADE
DR. ALEXANDRE RODRIGUES FERREIRA
DR. PAULO FERNANDO SOUTO BITTENCOURT

Nome de indivíduo:

A proposta e procedimentos deste projeto de pesquisa, assim como o desconforto previsível, riscos e benefícios que podem ocorrer foram explicados para mim. Eu também tive a oportunidade de esclarecer minhas dúvidas com o pesquisador responsável e/ou médico responsável pelo estudo. Todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu, _____, RG nº_____concordo com a minha participação, como voluntário, no projeto de pesquisa acima descrito. Eu fui informado que a minha participação no estudo poderá ser interrompida a qualquer momento. Eu recebi uma cópia deste Termo de Consentimento.

_____Data:
Assinatura do Paciente

DECLARAÇÃO DO INVESTIGADOR

O investigador principal explicou para o indivíduo mencionado acima a natureza e propósito dos procedimentos descritos acima e possíveis riscos, desconfortos e benefícios que podem ocorrer. Eu perguntei ao indivíduo se qualquer pergunta lhe ocorreu em relação aos procedimentos empregados e respondi essas perguntas da melhor forma possível.

_____Data:
Assinatura do Pesquisador Responsável

Ass. da Pesquisadora:

Em caso de dúvida, estaremos a disposição para maiores esclarecimentos
Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira : (31)8874 9235
Dra. Denise de Oliveira Andrade (31-88634407)

COEP - Comitê de Ética em Pesquisa - UFMG
Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II - 2º andar sala 2005- Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG, 31270-901 - coep@prpq.ufmg.

ANEXOS

ANEXO A - PARECERES COMITÊS DE ÉTICA

FHEMIG
FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO ESTADO DE MINAS GERAIS

PARECER N° 016B/2010

SIPRO: 14601 12010-1
Data: 01//06/2010
Registro: CEP/FHEMIG: 016B/2010 (este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).
CAAE – 0020.0.287.000-10

Hospital Infantil João Paulo II
Pesquisadora Responsável: Talitha Michel Candiani

DECISÃO:

O Comitê de Ética em Pesquisa, (CEP/FHEMIG), após cumprimento das solicitações da diligência, aprovou em 01 de junho de 2010 o projeto de pesquisa intitulado: "Pólipos Múltiplos e Polipose Gastrointestinal Estudo da Prevalência em Crianças e Adolescentes no Estado Minas Gerais".

Segundo o item **VII.13.d da Resolução 196/96**, os pesquisadores ficam **OBRIGADOS** a enviar relatórios anualmente.
Assim o relatório parcial deverá ser entregue em **01/06/2011** e/ou o relatório final ao término da pesquisa.
O relatório poderá seguir o modelo de acompanhamento disponível na Intranet/FHEMIG.

Vanderson Assis Romualdo
Vanderson Assis Romualdo
Comitê de Ética em Pesquisa FHEMIG
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Alameda Vereador Álvaro Celso,100 - Santa Efigênia - Belo Horizonte/MG
CEP: 30150-260 - Fone: 0(xx)31 3239-9500 - Fax: 0(xx)31 3239-9579
Site: http: //www.fhemig.mg.gov.br/ E-mail: fhemig@fhemig.mg.gov.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 01882612.3.1001.5149

Interessado(a): Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 27 de junho de 2012, o projeto de pesquisa intitulado **"Polipose gastrointestinal em crianças e adolescentes: estudo do perfil e da freqüência em pacientes submetidos a colonoscopia em dois centros de referência de Belo Horizonte"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG