

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE GINECOLOGICHE
OSTETRICHE E DI NEONATOLOGIA
DOTTORATO DI RICERCA IN
GASTRO-ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA
XX CICLO**

**AMARTOMI PERIVATERIANI
IN SINDROME DI PEUTZ JEGHERS
IN ETA' PEDIATRICA:
TERAPIA CHIRURGO- ENDOSCOPICA**

Coordinatore: Chiar.mo Prof Giulio Bevilacqua

Tutor: Chiar.mo Prof Gian Luigi de'Angelis

Dottorando:
Dott.ssa Fabiola Fornaroli

Anno Accademico 2006-2007

INDICE

Riassunto	pag. 4
Introduzione	pag. 6
Eziopatogenesi	pag. 7
Clinica	pag. 9
Diagnosi e terapia	pag. 11
Pazienti e Metodi	pag. 13
Discussione	pag. 17
Conclusioni	pag. 18
Bibliografia	pag. 20

RIASSUNTO

La sindrome di Peutz Jeghers (PJS) è una malattia relativamente rara ma ben riconosciuta con una prevalenza di circa 1/120.000 nati negli USA. È generalmente una malattia ereditaria, autosomica dominante, sebbene il 35% dei casi derivi da una nuova mutazione. La prima descrizione di tale patologia risale al 1921 da parte del Medico Peutz. Successivamente nel 1949 Jeghers e collaboratori definirono in modo più dettagliato tale patologia che fu poi denominata Sindrome di Peutz Jeghers nel 1954 da Bruwer.

La PJS è una poliposi caratterizzata dalla presenza di multipli polipi amartomatosi, a livello del tratto gastrointestinale associati a pigmentazione melaninica mucocutanea. Può colpire sia il sesso femminile che quello maschile senza alcuna differenza etnica o razziale.

I polipi si localizzano più frequentemente a carico del tenue e possono essere di differenti dimensioni dando luogo a sintomi quali sanguinamento, anemizzazione, addominalgia, invaginazione e volvolo intestinale.

Per quanto la caratteristica principale della PJS sia la presenza di multipli polipi nel tratto gastrointestinale, questi pazienti presentano tipicamente una pigmentazione mucocutanea che spesso si manifesta prima che vengano diagnosticati i polipi stessi. Tali lesioni mucocutanee presentano una colorazione che varia dal marrone al nero, si trovano più comunemente intorno alla bocca, sulle labbra, sul naso, sulle mani, sui piedi e nella regione genitale. Mentre non è mai stata descritta una trasformazione maligna a livello delle aree pigmentate, è noto che tali pazienti presentano un aumentato rischio di neoplasia a carico del tratto gastrointestinale, della colecisti, pancreas, polmoni, ovaia, testicoli e utero, sino a 18 volte rispetto a soggetti non affetti. È pertanto necessario un accurato programma di follow-up clinico e strumentale sia per evitare le complicanze legate alla presenza di macropolipi sia alle complicanze neoplastiche. In caso di macropolipi è necessaria l'asportazione dei

polipi stessi. Essendo una procedura che facilmente deve essere ripetuta più volte nella vita di uno stesso paziente è importante un approccio il più conservativo possibile. In questo senso è indicato, laddove possibile, una resezione per via endoscopica. In questo lavoro vengono riportati i casi di 2 pazienti affetti da PJS con presenza di un macropolipo a livello del duodeno prossimale, in prossimità della Papilla di Vater, in cui l'approccio terapeutico è al confine tra la possibilità di un intervento endoscopico e la necessità di una procedura chirurgica tradizionale.

INTRODUZIONE

La sindrome di Peutz Jeghers (PJS) è una malattia relativamente rara ma ben riconosciuta con una prevalenza di circa 1/120.000 nati negli USA¹. E' generalmente una malattia ereditaria, autosomica dominante, sebbene il 35% dei casi derivi da una nuova mutazione². La PJS è caratterizzata da polipi amartomatosi a livello gastrointestinale (GI), più frequentemente a carico del tenue, associati a pigmentazione melaninica mucoocutanea. La prima descrizione di tale associazione risale al 1921 da parte del Medico Peutz³. Successivamente nel 1949 Jeghers e collaboratori definirono in modo più dettagliato tale patologia⁴ che fu poi denominata Sindrome di Peutz Jeghers nel 1954 da Bruwer⁵.

Tale malattia può colpire sia il sesso femminile che quello maschile senza alcuna differenza etnica o razziale. Questi pazienti presentano inoltre un aumento di rischio di neoplasia sia del tratto gastrointestinale che di altri organi quali colecisti, pancreas, polmoni, ovaia, testicoli e utero, sino a 18 volte rispetto a soggetti non affetti. Non è mai stata descritta una trasformazione maligna a livello delle aree pigmentate^{6,7,8}.

EZIOPATOGENESI

La PJS è una patologia geneticamente trasmessa a carattere autosomico dominante ad elevato grado di penetranza (40-50%). In circa il 35% dei casi non vi è una storia familiare ma la patologia è legata ad una nuova mutazione². Il gene responsabile dell'insorgenza della PJS è stato mappato, nel 1997, sul braccio corto del cromosoma 19 al locus 13.3 (19 p13.3)⁹. Questo gene si comporta come un tumor suppressor gene e codifica una proteina serina-treonina-chinasi¹⁰. Questo gene, chiamato STK11 o LKB1, è espresso in modo ubiquitario sia nei tessuti fetali che in quelli dell'adulto. LKB1 è coinvolto nella regolazione della proliferazione cellulare agendo come tumor suppressor e gioca inoltre un ruolo cruciale nella regolazione della cascata delle proteine kinase AMP attivate.

Una mutazione nelle linee cellulari germinative induce suscettibilità alla malattia, mentre una seconda mutazione potrebbe essere richiesta per produrre l'espressione fenotipica della malattia. Negli individui affetti sono stati identificati la delezione degli esoni 4 e 5, l'inversione di frammenti genici degli esoni 6 e 7, ma la mutazione più frequente è di tipo puntiforme e determina l'inserzione di una base nucleotidica T nel 66^{mo} codone del primo esone del gene STK11 con induzione di un segnale di stop nell'esone 4. Tutto questo determina una proteina chinasi non attiva.

Un secondo meccanismo d'inattivazione del gene STK11 è probabilmente la sua ipermetilazione. L'ipermetilazione nell'estremità 5' del gene ne determina la perdita d'espressione. Questo meccanismo si pensa possa essere presente nel 30% dei casi. La metilazione di un allele STK11 inoltre potrebbe associarsi alla mutazione dell'altro allele.

Non tutte le mutazioni sono state identificate su questo gene, esistendo probabilmente un'eterogeneità genetica nella PJS. Recentemente sono stati identificati un possibile secondo gene al locus 13.4 del cromosoma 19 (19 p13.4)¹¹ e mutazioni pericentriche

al cromosoma 6. Per quanto riguarda poi la formazione di adenocarcinomi nella sindrome di Peutz-Jeghers vi sono evidenze che eventi mutazionali aggiuntivi possano portare allo sviluppo di neoplasie maligne in stadi successivi.

È stata osservata la perdita di eterozigotità di alcuni alleli sul braccio corto del cromosoma 17 e sul braccio lungo del cromosoma 18 nell'adenocarcinoma di soggetti affetti da Sindrome di Peutz-Jeghers, facendo pensare che altri oncogeni o antioncogeni siano coinvolti negli stadi più tardivi della malattia.

CLINICA

L PJS è una patologia caratterizzata dalla presenza di polipi a livello gastrointestinale associati a pigmentazione melaninica mucocutanea.

Da un punto di vista istologico i polipi della PJS sono di natura amartomatosa, hanno una caratteristica configurazione arboriforme, dovuta all'intrecciarsi di fasci di fibre muscolari lisce che forniscono il supporto per l'epitelio. Questo è formato dai vari tipi cellulari presenti normalmente nel tratto di intestino interessato. L'epitelio dei polipi del digiuno è, per esempio, di tipo assorbente con cellule caliciformi prominenti e dilatazioni cistiche, mentre a livello gastrico sono presenti ghiandole gastriche normalmente differenziate. E' anche possibile che elementi epiteliali siano presenti sotto la componente muscolare facendo pensare a caratteri invasivi, mentre il fenomeno è dovuto a fenomeni di regressione e torsione delle fibre muscolari che portano a un aspetto pseudo-invasivo¹². Le dimensioni e l'aspetto dei polipi sono variabili, essi possono colpire qualsiasi segmento del tratto GI ad esclusione dell'esofago e più comunemente interessano il tenue. Tali polipi possono anche localizzarsi in sedi extraintestinali quali reni, uretere, colecisti, bronchi e seni nasali.

A carico del tratto GI questi polipi possono andare incontro a sanguinamento con eventuale anemizzazione in modo cronico o talvolta acutamente, oppure possono essere responsabili di dolore addominale ricorrente, volvoli, fenomeni di invaginazione o ostruzione intestinale.

La presenza di tali polipi amartomatosi si accompagna ad una particolare pigmentazione, detta lentiginosa, solitamente intorno alla bocca ma anche agli occhi, alle narici, alla regione genitale e perianale, alle mani e ai piedi. Le lentiggini compaiono di solito nell'infanzia raggiungendo il massimo dello sviluppo alla pubertà e successivamente possono scomparire⁴.

E' possibile inoltre l'associazione della sindrome di Peutz-Jeghers con tumori digestivi ma anche extradigestivi a carico del tratto respiratorio superiore (polipi

nasali), della tiroide, della cistifellea, del pancreas, della mammella e soprattutto delle gonadi (tumori delle cellule del Sertoli per i maschi e delle ovaie e della cervice uterina nelle femmine)¹³. I pazienti affetti da PJS devono essere pertanto sottoposti a programmi di screening e follow-up periodici che prevedano un controllo di tutto il tratto gastrointestinale e la ricerca di possibili complicanze extraintestinali.

DIAGNOSI E TERAPIA

I criteri diagnostici della PJS sono la conferma istologica di polipi gastrointestinali di tipo amartomatoso e 2 o 3 delle seguenti caratteristiche: polipi a carico del tenue, una storia familiare di PJS e la presenza di pigmentazioni lentiginose mucocutanee¹⁴.

Tali pazienti, per le complicanze intestinali ed extraintestinali a cui possono andare incontro, necessitano di un programma di follow-up clinico, ematochimico e strumentale.

Sono stati proposti diversi protocolli di sorveglianza¹⁵, al di là delle possibili differenze sui tempi da rispettare e sulle tecniche diagnostiche da impiegare, ognuno di questi prevede controlli ematochimici (emocromo, metabolismo del ferro e markers tumorali), controlli endoscopici del tratto GI sia alto che basso, l'ileoscopia con videocapsula, l'ecografia della tiroide, ecografia addominale e pelvica, controllo della mammella nella femmina e dei testicoli nel maschio, visita otorinolaringoiatrica e dermatologica.

L'endoscopia digestiva alta permette di visualizzare l'esofago, lo stomaco e il duodeno, talvolta con particolari tecniche anche parte del digiuno; l'endoscopia digestiva bassa invece consente di esplorare tutto il colon e il tratto dell'ileo terminale.

Per quanto invece riguarda il tenue, peraltro sede principale della formazione di polipi nella PJS, fino al 2000 era necessario effettuare o il clisma del tenue o un'ileoscopia intraoperatoria. Il clisma del tenue è un esame limitato dalla scarsa affidabilità e dall'elevata esposizione dei pazienti a radiazioni, soprattutto in considerazione del fatto della necessità della ripetibilità dell'indagine. Per quanto riguarda l'ileoscopia intraoperatoria, questa permette sicuramente un approccio diagnostico efficace associato ad una possibile fase terapeutica tramite rimozione, nella stessa seduta, di eventuali macropolipi. Si tratta comunque di una procedura invasiva con degenza post-operatoria e rischio di formazione di briglie aderenziali.

Dal 2001 l'avvento dell'ileoscopia con videocapsula ha permesso di indagare l'intero tenue in modo accurato, non invasivo senza esporre il paziente a radiazioni¹⁵. Questo esame permette infatti di visualizzare il lume di tutto il tenue evidenziando la presenza di eventuali polipi e permettendo successivamente una adeguata scelta terapeutica.

Quando possibile, la scelta terapeutica migliore, proprio per la possibile necessità di più interventi nell'arco della vita, risulta la resezione di polipi per via endoscopica. Qualora la sede sia tale da non permettere il raggiungimento del polipo da parte dell'endoscopio, è necessario ricorrere all'ileoscopia intraoperatoria. Quest'ultima permette, grazie all'aiuto del chirurgo, di raggiungere anche le parti più centrali dell'intestino tenue. Infatti il chirurgo, dopo l'incisione della parete addominale, esegue una invaginazione manuale delle anse del tenue sullo strumento endoscopico, permettendone l'esplorazione in tutta la sua lunghezza. Infine, come ultima possibilità, si può procedere all'asportazione dei polipi per via chirurgica tradizionale.

PAZIENTI E METODI

Presso l'Unità Operativa Semplice di Gastroenterologia Pediatrica dell'Azienda ospedaliera e Universitaria di Parma afferiscono circa 29 pazienti affetti da poliposi familiare. Di questi 18 sono affetti da Poliposi adenomatosa familiare (PAF), 2 da poliposi colica e 9 da PJS.

In questo studio descriviamo 2 pazienti affetti da PJS con macropolipo duodenale in cui l'approccio terapeutico era al confine tra la possibilità di un intervento endoscopico e la necessità di un approccio chirurgico tradizionale.

Caso clinico n° 1

L.F., maschio di 9 anni, giunge all'osservazione clinica presso altro Presidio Ospedaliero per anemia acuta (Hb =7 g/dl) e melena. All'esame obiettivo il bambino presenta pigmentazione lentiginosa a carico della labbra presente fin dai primi anni di vita. L'anamnesi clinica recente e remota risulta nella norma. L'anamnesi familiare risulta negativa per patologie gastrointestinali, in particolare per poliposi e per patologie neoplastiche. Viene eseguita endoscopia digestiva alta che mostra un macropolipo plurilobato di larghezza di circa 3 cm che si estende distalmente per circa 6 cm a carico del duodeno distale in regione peripapillare, suboccludente il lume duodenale e sormontato da mucosa facilmente sanguinante. La posizione in prossimità della papilla di Vater e le dimensioni rendevano difficile la scelta tra una resezione per via per endoscopica ed un intervento chirurgico di duodenotomia. Per tale motivo viene inviato all'attenzione del nostro Centro.

A completamento diagnostico vengono effettuate TAC addominale, per meglio analizzare i rapporti con la papilla di Vater ed eventuale sconfinamento della lesione a livello del coledoco, seppur non ci fossero segni o sintomi di colestasi, e ileoscopia con videocapsula per escludere la presenza di ulteriori macropolipi a carico del tenue.

In considerazione della normalità di entrambi gli esami effettuati si decide di programmare polipectomia per endoscopica. Ogni procedura endoscopica, e in particolar modo se di tipo operativo, necessita di consenso informato da parte dei genitori. In questo caso oltre ad elencare i comuni rischi eventuali alla procedura i genitori vengono informati dell'elevata possibilità di dover convertire l'intervento in un vero e proprio intervento chirurgico, ad addome aperto, in caso di perforazione durante la procedura endoscopica.

La seduta è stata effettuata presso la sala operatoria della Chirurgia Infantile dell'ospedale di Parma in anestesia generale con intubazione oro-tracheale.

È stato utilizzato uno strumento Olympus a visione laterale che permette uno studio più accurato della papilla di Vater permettendo in questo modo di valutare i reali rapporti tra quest'ultima e il macropolipo. L'utilizzo di tale strumento ha infatti permesso di escludere continuità tra la papilla di Vater ed il macropolipo confermando ulteriormente la possibilità di un intervento esclusivamente per endoscopico.

La resezione è stata effettuata tramite tecnica di piecemeal resection sino alla visualizzazione della base del polipo. È stata quindi effettuata infiltrazione della base del polipo con adrenalina e blu di metilene sia per ridurre i rischi emorragici sia per dissociare la mucosa dalla sottomucosa. Successivamente è stata eseguita resezione completa del polipo. La maggior parte dei frammenti del polipo sono stati recuperati per l'esame istologico che ha confermato la natura di amartoma del polipo ed ha escluso la presenza di elementi tumorali.

Nelle ore immediatamente successive all'intervento sono stati effettuati controllo dell'emocromo e Rx addome diretto per escludere un possibile sanguinamento in atto o segni di perforazione.

È stata inoltre effettuata terapia antibiotica di copertura a largo spettro e sospesa l'alimentazione per os per 48 ore.

Il decorso post-operatorio è stato regolare, il bambino è stato quindi rialimentato gradualmente e dimesso in completo benessere e asintomatico dopo circa 10 giorni di

degenza. Al controllo a distanza di circa 1 mese il bambino si presenta ancora asintomatico ed il controllo endoscopico risulta nella norma.

Caso clinico n° 2

SA.: bambina di 12 mesi, figlia di madre affetta da PJS, con obiettività clinica generale nella norma. Asintomatica fino al momento del ricovero.

Viene inviata alla nostra attenzione da un altro Ospedale dove è stata ricoverata per melena e grave anemizzazione (Hb 5 g/dl) che ha necessitato di trasfusione con emoderivati. All'ingresso la bambina viene subito sottoposta ad endoscopia digestiva alta che mette in evidenza la presenza di un macropolipo plurilobato che si estende dal bulbo duodenale distalmente per circa 6 cm di lunghezza, sulla parete opposta a quella dove era situata la papilla di Vater, suboccludente il lume intestinale. Anche in questo caso la scelta tra un approccio endoscopico e chirurgico è complessa e aggravata dall'estensione del macropolipo in rapporto alle piccole dimensioni della bambina. A completamento diagnostico è stato necessario studiare tutto il tenue. Le piccole dimensioni della bambina, in particolare del piloro non hanno permesso di effettuare una ileoscopia con videocapsula per cui è stato necessario effettuare un clisma del tenue seppur dotato di minor sensibilità. Tale esame non ha evidenziato la presenza di ulteriori macropolipi a carico del tenue.

È stata pertanto programmato l'intervento di polipectomia per via endoscopica, previo consenso informato dei genitori sottolineando il rischio elevato di perforazione con successiva necessità di intervento chirurgico. La procedura è stata effettuata presso la sala operatoria della chirurgia infantile, in anestesia generale con intubazione orotracheale. In questo caso non è stato utilizzato un endoscopio con visione laterale per l'incompatibilità tra il diametro di tale strumento e le dimensioni della piccola paziente. È stato pertanto usato un endoscopio Olympus GIF-160 ed è stata effettuata una resezione parziale (fig 1) tramite tecnica di piecemeal resection in 2 sedute successive, a distanza di circa 10 giorni l'una dall'altra. Una asportazione completa non è stata possibile sia per la voluminosa dimensione del macropolipo

anche in rapporto alle dimensioni della bambina sia per l'impossibilità di utilizzare, sempre per l'età ed il peso della piccola paziente, uno strumento a visione laterale che permette una migliore visualizzazione della papilla di Vater riducendo il rischio di danneggiamento della stessa. Nelle ore immediatamente successive all'intervento sono stati effettuati controllo dell'emocromo e Rx addome diretto per escludere un possibile sanguinamento in atto o segni di perforazione.

È stata inoltre effettuata terapia antibiotica di copertura a largo spettro e sospesa l'alimentazione per os per 48 ore.

Il decorso post-operatorio è stato regolare, la bambina è stata quindi rialimentata gradualmente e dimessa in completo benessere e asintomatica dopo circa 10 giorni dall'ultimo intervento.

Il risultato istologico del polipo resecato ha confermato la natura amartomatosa del polipo e l'assenza di elementi neoplastici. È in programma un controllo endoscopico con eventuale ulteriore resezione tra circa 6 mesi ed un'eventuale ileoscopia intraoperatoria.

DISCUSSIONE

Le poliposi sono un gruppo di patologie eterogenee sia come modalità trasmissiva, sia come espressività clinica. Per tale motivo in età pediatrica la corretta diagnosi, specie nelle forme non familiari o da mutazione spontanea, può essere estremamente difficoltosa. Questo anche alla luce della ampia espressività, in questo periodo della vita, dei sintomi extra-intestinali che in alcune forme possono essere i sintomi cardine prima ancora della comparsa di quelli legati ai polipi stessi.

Nelle poliposi di tipo amartomatoso, quali la PJS, vi è un elevato rischio di complicanze di tipo chirurgico che possono rappresentare il principale pericolo *quod vitam* per questi pazienti anche dal primo anno di vita. Alle complicanze meccaniche, quali invaginazioni dovute alle possibili grosse dimensioni dei polipi, si aggiungono il sanguinamento cronico pressochè obbligatorio, che può complicarsi con episodi acuti e massivi come per esempio la torsione spontanea di un polipo, e la sindrome da protido-dispersione, specie quando è interessato in maniera importante il fegato. Nonostante il rischio di trasformazione maligna dei polipi nella PJS sia minimo, proprio per le possibili complicanze sopraelencate è importante un follow-up clinico stretto e una resezione dei polipi intestinali di maggior dimensioni. Per la presentazione, già in età pediatrica, di tali complicanze e per la possibile continua formazione nel tempo di polipi il miglior approccio terapeutico è quello più conservativo possibile, quindi di tipo endoscopico. Questa scelta è giustificata sia per ridurre il rischio di complicanze legate a plurimi interventi chirurgici quali aderenze intestinali sia per il minor decorso post-operatorio. Talvolta però il limite tra la possibilità di un intervento perendoscopico e la necessità di un intervento chirurgico è molto sottile. La sede e le dimensioni del polipo sono infatti determinanti in questa scelta.

CONCLUSIONI

Le poliposi in età giovanile rappresentano una realtà patologica estremamente rara, che necessita, specie nei casi più gravi, di una corretta diagnosi, posta il più precocemente possibile.

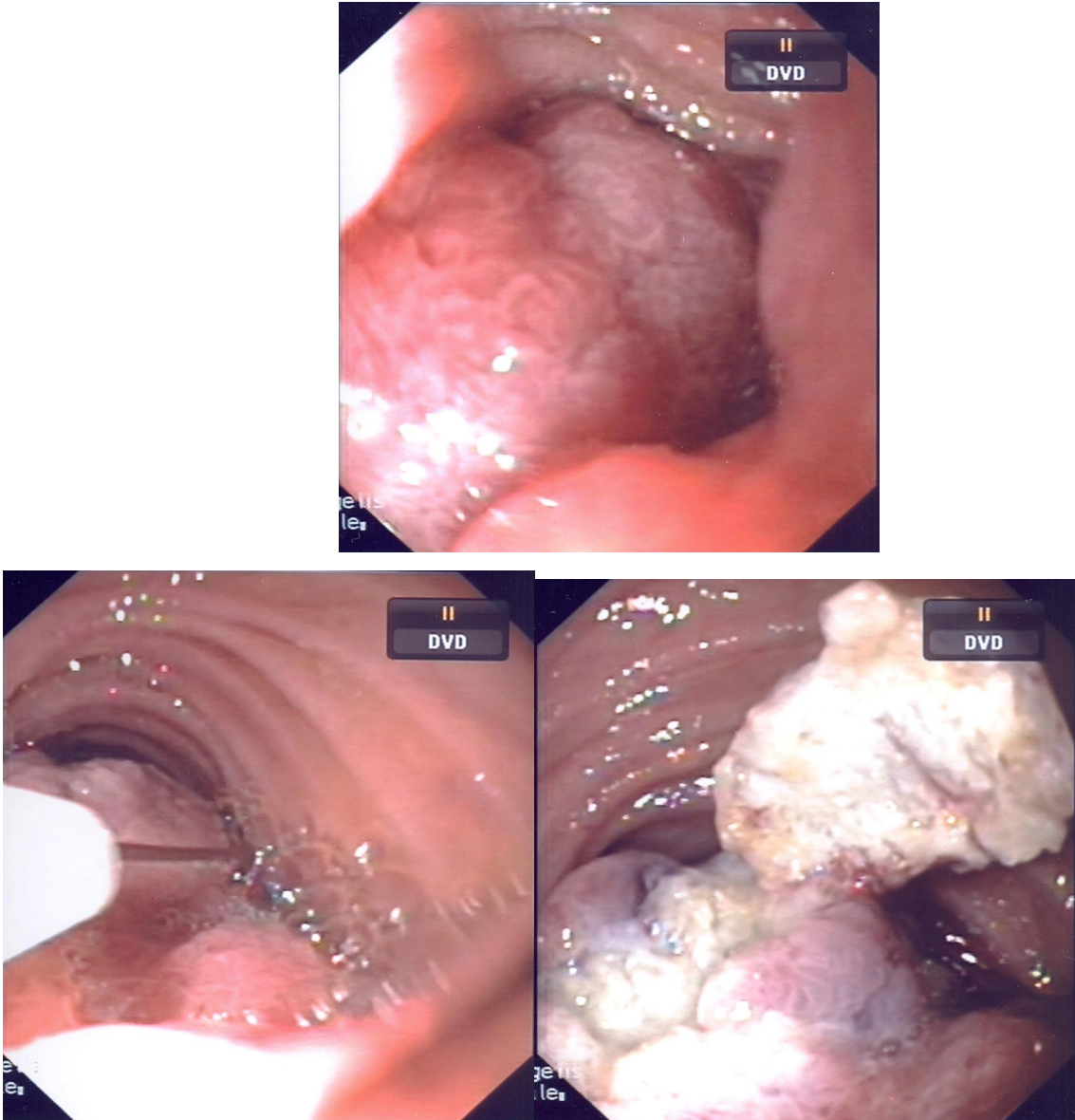
L'importanza della tempestività diagnostica è legata sia al rischio di tumori sia ai rischi di sanguinamento, sia alle complicanze chirurgiche quali l'invaginazione o il volvolo, che possono rendere infausta la prognosi anche nel primo anno di vita.

È evidente che la diagnosi sia estremamente facilitata nei casi che presentano familiarità; più difficile è nei casi sporadici o nelle poliposi non familiari.

L'impiego attuale dell'endoscopia digestiva a qualsiasi età della vita ha grandemente migliorato le possibilità di una corretta diagnosi e soprattutto ha permesso anche un approccio terapeutico conservativo con l'eventuale resezione di polipi per via per endoscopica evitando al paziente di sottoporsi ad un intervento chirurgico con le possibili complicanze legate ad esso (ad esempio briglie aderenziali). Questo risulta ancor più importante se ricordiamo che questi pazienti possono necessitare di tali interventi fin dai primissimi anni di vita e più volte nell'arco della loro esistenza.

Infine, la complessità genetica e patogenetica di questo gruppo di patologie e le svariate manifestazioni cliniche intestinali ed extraintestinali impongono un approccio multidisciplinare da parte di Centri altamente specialistici in grado di ottimizzare il difficile iter diagnostico-terapeutico specie in età pediatrico-giovanile.

Fig 1



BIBLIOGRAFIA

- 1) TJ Mc Garrity, HE Kulin and RJ Zaino. Peutz Jeghers Syndrome. Am J Gastroenterol 95(2000),pp596-604
- 2) Pereira CM, Coletta RD, Jorge J& Lopes MA. Peutz-Jeghers syndrome in a 14 year old boy: case report and review of the literature. International Journal of Paediatric Dentistry. Vol 15 Issue 3, Page 224-228, May 2005.
- 3) Peutz JLA. A very remarkable case of familial polyposis of mucous membranes of the intestinal tract and nasoópharynx accompanied by peculiar pigmentation of skin and mucous membrane. Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde 1921;10:134-146.
- 4) Jeghers H, McKusick VA, Katz KH. Genralized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits; a syndrome of diagnostic significance. The new England journal of medicine 1949; 241:993-1031.
- 5) BruwerA, Barga JA, Kierland RR. Surface pigmentation and generalized intestinal polyposis (peutz jeghers syndrome). Mayo clinic proceedings 1954;29:168.
- 6) Tomlinson IPM, Houlston RS. Peutz Jeghers Syndrome Journal of medical Genteics 1997;34:1007-1011
- 7) Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology 2end edn Philadelphia, PA:W.B. Saunders, 2002:653,54
- 8) Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR et al. Increased risk of cancer in the Peutz Jeghers syndrome. The new England Journal of Medicine 1987; 316:1511-1514.

- 9) Hemminki A, Tomlinson J, Markie D, Jarvinen H, Sistonen P, Bjorkqvist AM et al; localization of a susceptibility locus for Peutz Jeghers Syndrome to 19p using comparative genomic hybridization and targeted linkage analysis. *Nat. Genet.* 1997; 15:87-90.
- 10) Hemminki A, Markie D, Tomlinson J, Avizienyte E, Roth S, Loukola A et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz Jeghers syndrome. *Nature* 1998;391:184-187.
- 11) Mehenni H, Gehrig C, Nezu J, Oku A, Shimane M, Rossier C et al. Loss of LKB1 kinase activity in Peutz Jeghers syndrome, and evidence for allelic and locus heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1998;63:1641-1650.
- 12) Perzin KH, Bridge MF,. Adenomatous and carcinomatous changes in hamartomatous polyps of the small intestine (peutz Jeghres syndrome): report of a case and review of the literature. *Cancer* 1982;49:971-983.
- 13) Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV et al. Very high risk of cancer in familial Peutz Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000, 119: 1447-1453.
- 14) Kevin M, Zbuk and Charis Eng. Hamartomatous polyposis syndromes. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology* (2007) 4, 492-502
- 15) Mansour A Parsi, Carol A Burke. Utility of capsule endoscopy in Peutz Jeghers syndrome. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2004 Jan;14(1):159-67