
SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS ASSOCIADA A CARCINOMA NO INTESTINO GROSSO. RELATO DE UM CASO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

FÁBIO GUILHERME CASERTA MARYSSAEL DE CAMPOS, FSBCP
ANGELITA HABR-GAMA, TSBCP
SÉRGIO CARLOS NAHAS, TSBCP
MARCELO BORBA, FSBCP
ROBERTO EL IBRAHIM
HENRIQUE WALTER PINOTTI

CAMPOS FGCM, HABR-GAMA A, NAHAS SC, BORBA M, EL IBRAHIM R & PINOTTI HW - Síndrome de Peutz-Jeghers associada a carcinoma no intestino grosso. Relato de um caso e revisão bibliográfica. *Rev bras Colo-Proct*, 1992; 12(3): 91-96

RESUMO: Os autores relatam a ocorrência de um caso de adenocarcinoma de ceco associado a pólipos hamartomatosos do cólon esquerdo e reto em uma paciente de 33 anos que apresentava ainda manchas hiper Cromáticas em lábio inferior. Tal quadro caracteriza a síndrome de Peutz-Jeghers associada a um carcinoma colônico, de ocorrência rara, tendo sido descritos 20 casos até o momento. Os autores fazem uma ampla revisão bibliográfica, enfatizando que os carcinomas associados à síndrome ocorrem numa faixa etária mais baixa do que a observada na população em geral. Discutem também a origem desses carcinomas a partir de pólipos hamartomatosos ou de adenomas pre-existentes, fazendo referência a outros casos já descritos. A revisão dos casos publicados sugere que os pacientes portadores da SPJ apresentam um risco aumentado, porém pequeno (estimado em 2 a 3%), para desenvolver neoplasias malignas no aparelho digestivo. Esse risco não justifica, no entanto, a necessidade de realizar-se ressecções profiláticas de segmentos do intestino delgado ou do intestino grosso envolvidos pela polipose, embora seja necessário um atento seguimento destes pacientes a fim de detectar precocemente o eventual aparecimento de carcinomas digestivos ou em outros locais.

UNITERMOS: síndrome de Peutz-Jeghers; carcinoma colorretal; pólipos hamartomatosos

A associação de polipose gastrointestinal e pigmentação mucocutânea foi primeiramente descrita por Sir Jonathan Hutchinson, em 1986. No entanto, foi somente após os trabalhos de Peutz (42), Touraine e Conder (50) e Jeghers et al. (22), que firmaram os caracteres da doença, que esta associação passou a ser denominada como síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ).

Constitui uma afecção familiar transmitida por um gene anômalo autossômico dominante, responsável tanto pela polipose como pela pigmentação cutâneo-mucosa. Esta é devida a depósitos de melanina principalmente nos lábios, cavidade bucal, palma das mãos e planta dos pés, podendo ocorrer ainda no pescoço, tórax e períneo. O aparecimento dessas manchas pode ocorrer desde o período neonatal ou mesmo após o aparecimento dos sintomas gastrintestinais (16).

Os pólipos podem ser sésseis ou pediculados, de tamanho variável, geralmente múltiplos e ocorrem em 95% dos casos no intestino delgado, em 30% no intestino grosso e em 25% no estômago e duodeno, segundo estudo estatístico de Dodds (12).

Inicialmente os pólipos foram descritos como lesões adenomatosas pré-malignas (3, 7, 23), sendo posteriormente identificados como hamartomas (5, 34, 45).

A identificação incorreta da natureza destes pólipos e a presença freqüente de alterações histológicas erroneamente interpretadas como malignas (figuras mitóticas, penetração na parede intestinal hiper Cromatismo celular) determinou inicialmente uma superestimação do potencial maligno desta síndrome (3). Tal impressão foi logo contestada numa revisão de Bartholomew et al. (5), os primeiros que observaram que estes pólipos apresentavam figuras histológicas consistentes com hamartomas, e que faltavam subsídios para confirmar como carcinomas os casos até então apresentados em associação à SPJ.

No entanto, desde 1957 numerosos autores têm reportado a ocorrência de carcinoma associado a síndrome, envolvendo

principalmente o trato digestivo superior, como o estômago (1), duodeno (11) e jejuno (54), mas também o íleo (29) e o cólon (38). Dentro desse contexto achamos oportuna a publicação do presente caso, tendo em vista a raridade de sua ocorrência e as dúvidas que ainda perduram acerca dos possíveis mecanismos envolvidos na gênese do carcinoma em pacientes portadores de SPJ.

Descrição do caso

Paciente de 33 anos, feminina, branca, internou-se no Hospital das Clínicas da FMUSP em maio de 1989, com história clínica caracterizada por anemia e astenia há um ano, acompanhada de cólicas abdominais e vômitos esporádicos. Apresentou ainda episódios de melena intercalados com enterorragia, tendo emagrecido 4 kg nesse período. Como antecedentes importantes a paciente relatava que seu pai falecera por neoplasia de cólon, sua mãe por neoplasia de mama e uma irmã por hemorragia digestiva alta de causa não esclarecida. Não havia antecedentes de manchas hipercrômicas na família.

Ao exame físico apresentava-se em regular estado geral, bastante descorada, com manchas hipercrômicas no lábio inferior (Fig. 1). Ao exame abdominal notava-se massa palpável, de contornos irregulares, móvel, de aproximadamente 6 cm, localizada em flanco direito. O exame proctológico era normal.

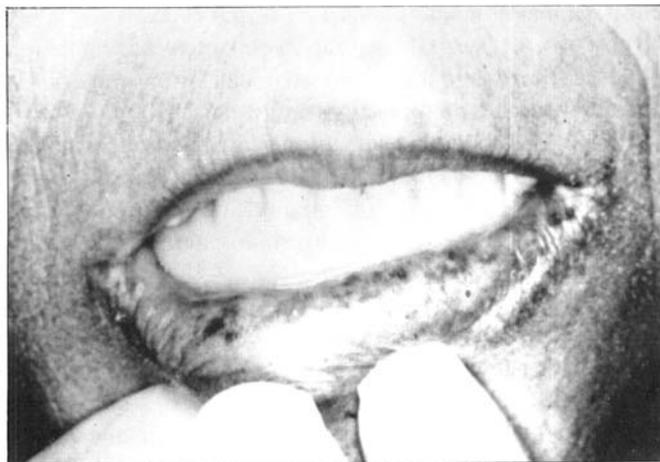


Fig. 1 - Manchas hipercrômicas situadas no lábio inferior.

Laboratorialmente apresentava hemoglobina de 5,6, albumina de 3,5 e pesquisa positiva para sangue oculto nas fezes. O exame endoscópico do trato digestivo superior mostrou múltiplas e difusas lesões polipóides com dimensões variando de 3 a 5 mm em fundo e corpo gástricos e no duodeno; o exame histopatológico de várias lesões do corpo gástrico e duodeno revelou a presença de pólipos hiperplásicos.

O trânsito intestinal não mostrou pólipos no intestino delgado; havia área de calibre reduzido na região ileocecal, com alterações do relevo mucoso. Tal achado foi confirmado

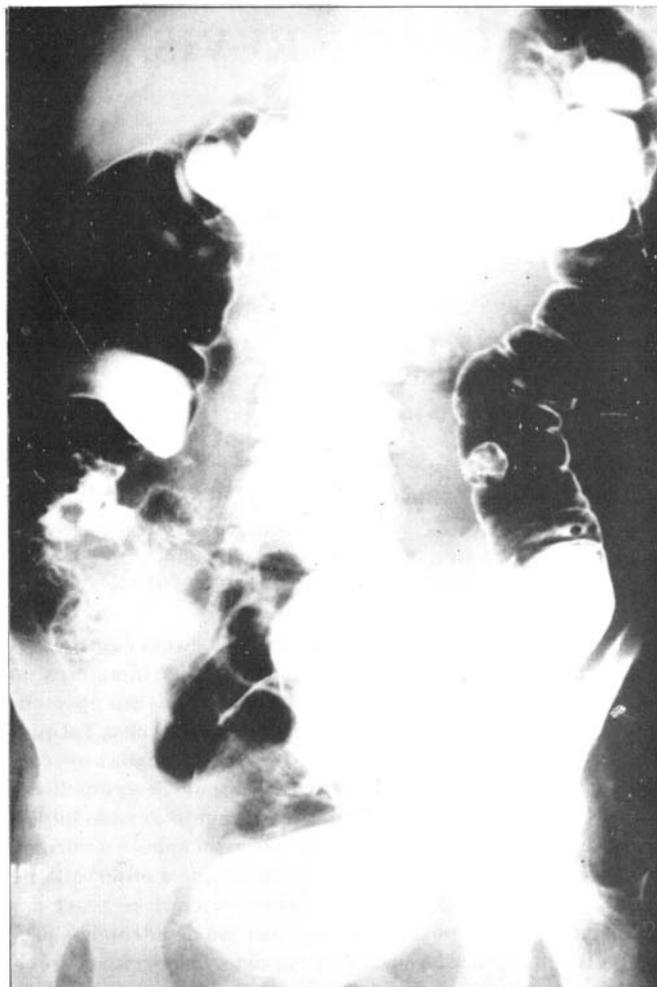


Fig. 2 - Enema opaco mostrando falha de enchimento na região cecal e pólipos no cólon esquerdo.

pelo enema opaco, onde se constatou também a presença de vários pólipos disseminados pelo cólon (Fig. 2).

Ao exame colonoscópico foi identificada uma lesão circunferencial, vegetante e ulcerada, localizada no ceco, além de dois pólipos no reto e cinco no cólon esquerdo. O exame histológico das lesões encontradas revelou adenocarcinoma tubular diferenciado no ceco e pólipos hamartomatosos no cólon esquerdo e no reto (Fig. 3). O estadiamento clínico e radiológico do tumor mostrou ausência de disseminação local ou à distância.

A paciente foi submetida a hemicolectomia direita e colecistectomia (achado de litíase biliar). O exame da peça cirúrgica (Fig. 4) mostrou um adenocarcinoma bem diferenciado de transição ileocecal, ulcerado, com 6 cm de diâmetro, invadindo em profundidade até a serosa (Fig. 5). Todos

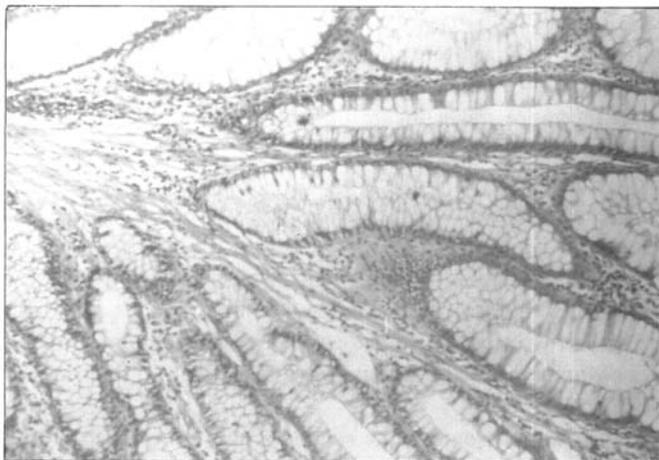


Fig. 3 - Aspecto histológico dos hamartomas intestinais.

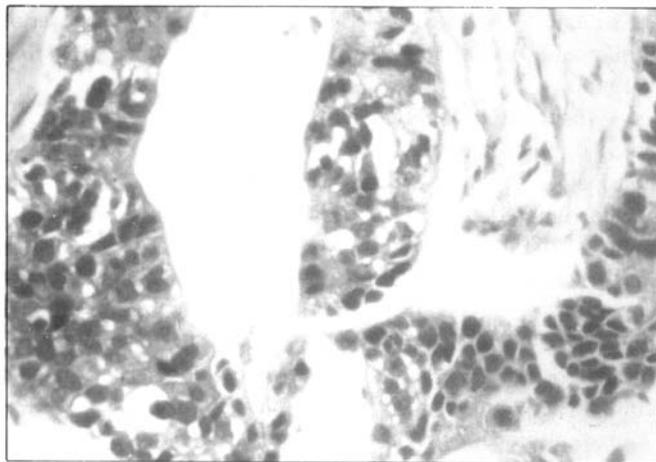


Fig. 5 - Aspecto histológico revelando a presença de um adenocarcinoma com invasão até a serosa intestinal.

os linfonodos dissecados não apresentavam comprometimento pela neoplasia e não foi detectada invasão vascular (Dukes B; Astler e Coller B1). Na peça havia ainda um pólipó hamartomatoso no íleo e outro no apêndice cecal. Não foi

possível observar resquícios de adenoma ou de hamartoma no tumor do ceco.

A paciente vem sendo acompanhada ambulatorialmente e não apresenta sinais clínicos ou radiológicos de recidiva tumoral.

DISCUSSÃO

Desde o clássico artigo de Jeghers et al. (22), em 1944, numerosos autores têm reportado casos de SPJ associada a carcinomas do trato digestivo, acumulando evidências suficientes que sugerem um maior risco de desenvolvimento de carcinoma nos portadores desta afecção.

Estudos preliminares (3, 5) estimaram este risco em 20 a 30% dos casos; outros, no entanto, põem em dúvida a natureza maligna das alterações observadas. Usando um critério mais definido de malignidade, Dozois et al. (13) encontraram carcinomas gastrointestinais (CGI) em 11 dos 326 casos de SPJ relatados até a época, que correspondem a um índice de transformação maligna da ordem de 2 a 3%. Cifra semelhante foi encontrada por Reid, em 1974 (44). Este autor acrescenta ainda que o estômago e o duodeno são os locais de maior risco e que os carcinomas nesta síndrome ocorrem numa faixa etária mais baixa que na população em geral. Casos isolados de carcinomas em pacientes jovens têm sido relatados (11, 19, 41, 52, 54), o que sugere que o carcinoma está relacionado à síndrome e não se apresenta como uma lesão independente. O caso presentemente relatado, tratando-se de paciente com 33 anos, confirma esta observação da literatura.

Nos últimos anos, diversos casos de carcinomas originados em pólipos Peutz-Jeghers têm sido publicados (17, 38, 41, 49, 51). Konishi et al. (24), revisando 50 casos de CGI associados à síndrome, publicados na literatura, verificaram que 20 eram do intestino grosso, sendo de 48 anos a idade média dos pacientes.

A análise global dos casos estudados evidencia que a distribuição dos carcinomas nos diversos órgãos digestivos

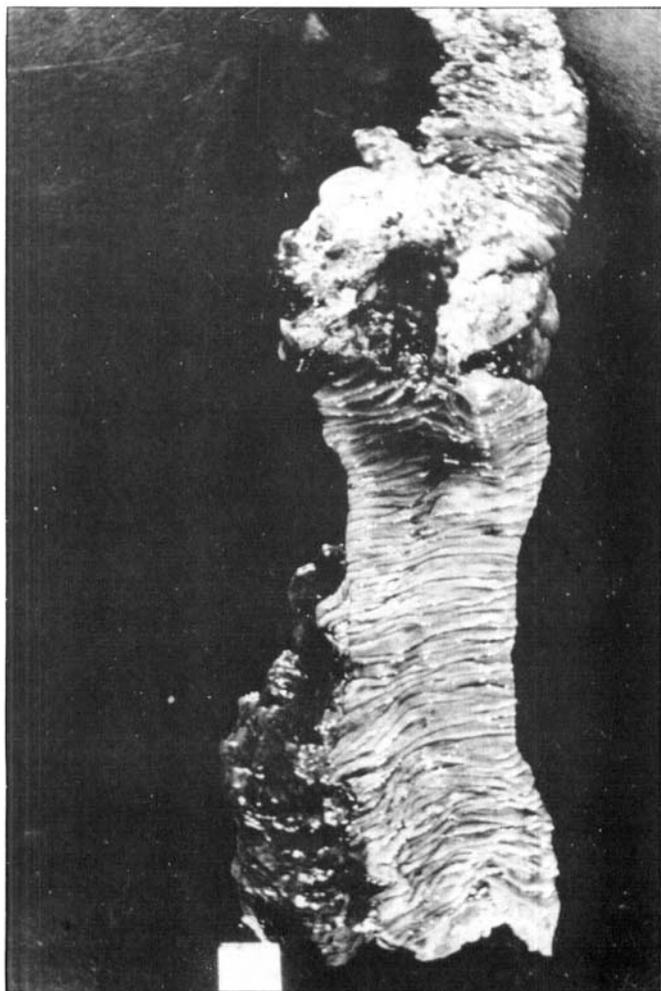


Fig. 4 - Aspecto macroscópico da peça cirúrgica, onde se vê grande lesão vegetante e ulcerada no ceco.

difere daquela observada na população geral, com predominância de carcinomas localizados no duodeno e intestino delgado.

A discrepância acerca da real magnitude do risco de CGI na SPJ pode ser explicada por dificuldade na interpretação histopatológica de alterações encontradas nesses pólipos (9). A ocorrência de "pseudoinvasão" epitelial na submucosa e menos freqüentemente nas demais camadas da parede intestinal é bem conhecida em pólipos adenomatosos do cólon e do reto. Aceita-se que a pseudoinvasão seja devida à torção de um pólipo pediculado ou ao aumento da pressão intraluminal por obstrução intestinal temporária por ele causada, com conseqüente hemorragia e infarto.

Esta alteração foi descrita em apenas 10% dos 491 pólipos hamartomatosos do intestino delgado, por Shepherd et al. (47), no Hospital St. Marks, estando ausente nos pólipos gástricos ou colônicos. Neste estudo não foi observada displasia epitelial, o que sugere que alterações neoplásicas em pólipos Peutz-Jeghers são ainda uma ocorrência rara. Estes autores acreditam que o fenômeno de pseudoinvasão pode explicar a superestimação do potencial maligno na SPJ. No caso aqui relatado não foram encontradas pseudoinvasão ou displasia nos hamartomas.

Uma outra questão importante diz respeito à origem dos carcinomas nesses pacientes, se a partir de pólipos hamartomatosos ou de adenomas preexistentes.

A ocorrência de adenocarcinomas a partir de pólipos hamartomatosos tem sido amplamente documentada na literatura, tanto em localização gástrica (11) como no intestino delgado (41), cólon (20, 24, 38, 48) e reto (24, 32). Alguns desses casos foram, inclusive, descritos em elementos da mesma família, assim como em mais de um pólipo do mesmo paciente. Em outras publicações, no entanto, não se consegue saber exatamente o tipo histológico do pólipo associado ao carcinoma (3, 44).

Na revisão de Konishi et al. (24) foram numeradas 23 lesões em 19 pacientes onde um carcinoma foi encontrado em um pólipo hamartomatoso, sendo o duodeno (6 lesões), o jejuno (7 lesões) e o cólon (5 lesões) os locais mais freqüentemente acometidos. Além dos tumores gastrointestinais houve alta incidência de neoplasias nos órgãos genitais femininos, sendo a maioria deles benignos. Estes autores não relatam a origem dos outros 27 carcinomas digestivos descritos em sua revisão.

Outras possíveis origens dos carcinomas seriam a partir de mucosa colônica normal ou de pólipos adenomatosos que porventura ocorram simultaneamente nos hamartomas, como foi sugerido por Wennestrom et al. (55) e como foi bem documentado na série de Konishi et al. (24). Nos dois casos de carcinomas colônicos associados à SPJ os tumores originaram-se de pólipos, dos quais um era hamartoma e nos outros reconheciam-se vestígios de adenoma prévio. Este fato levou estes autores a dar suporte à idéia de que a seqüência adenoma-carcinoma possa também ser responsável pela carcinogênese na SPJ.

A existência de dois tipos de pólipos no mesmo paciente tem sido reconhecida por numerosos autores (2, 6, 12, 13),

algumas vezes associada a neoplasias intestinais (2). Persin e Bridge (41) relatam um caso em que havia a associação de epitélio adenomatoso em um hamartoma do intestino delgado; neste mesmo paciente um pólipo duodenal demonstrou áreas de hamartomas, adenoma e carcinoma *in situ*.

Apesar disso, alterações displásicas e carcinomatosas podem evoluir diretamente de um pólipo hamartomatoso, independentemente de um estágio adenomatoso prévio, como já foi aqui referido. Reconhece-se também que os adenomas são raros no intestino delgado, que é, contrariamente, um dos locais onde mais comumente são encontrados carcinomas na SPJ (11).

No caso presentemente relatado, não foram encontrados adenomas na peça cirúrgica ou mesmo sinais de que o carcinoma cecal pudesse ter se originado de um pólipo hamartomatoso. Este fato, aliado aos antecedentes de doença maligna na família da paciente (inclusive no cólon), nos faz interrogar se na verdade este carcinoma representa um caso de câncer familiar ou se teve sua origem relacionada à SPJ.

Em muitos dos casos relatados na literatura, a origem do carcinoma a partir de um pólipo hamartomatoso, ou mesmo de um adenoma associado, também não foi demonstrada. Isto pode ser devido ao fato de que o tumor, durante seu crescimento e desenvolvimento, pode destruir uma lesão preexistente que porventura lhe originou.

Linos et al. (28) acompanharam 48 pacientes portadores da SPJ por um período médio de 33 anos, não encontrando casos associados de carcinoma ou mesmo diminuição da sobrevivência destes pacientes em relação à população geral. Estes autores relatam seu ceticismo em relação ao potencial maligno da SPJ, recomendando um tratamento conservador nos portadores desta síndrome.

Outros estudos têm verificado também a ocorrência de tumores fora do aparelho digestivo em portadores da SPJ (8, 58). Este fato, associado à raridade do carcinoma duodenal e à idade precoce destes pacientes, tem levado à sugestão de que na SPJ há uma predisposição genética ao desenvolvimento de neoplasias (9, 13, 39). Ao rever os aspectos genéticos da SPJ, McConnell (31) conclui que, embora o risco exato de desenvolvimento tumoral não possa ser corretamente estimado, este risco deve ser maior que o da população em geral.

Em resumo, a análise global dos casos descritos mostra que os pacientes portadores da SPJ apresentam um risco aumentado, porém pequeno, estimado em 2 a 3%, para desenvolver neoplasias no trato digestivo ou mesmo fora dele. Os trabalhos revisados demonstram claramente que os CGI podem se originar a partir de pólipos hamartomatosos ou, ainda, de adenomas eventualmente presentes no intestino.

Este risco não justifica, porém, que sejam necessárias ressecções profiláticas de segmentos dos intestinos delgado ou grosso envolvidos pela polipose. No entanto, pacientes sintomáticos devem submeter-se periodicamente a exames endoscópicos do trato digestivo superior e do intestino grosso.

CAMPOS FGCM, HABR-GAMA A, NAHAS SC, BORBA M, EL IBRAHIM R & PINOTTI HW - Peutz-Jeghers syndrome associated with large bowel carcinoma. A case report and review.

SUMMARY: The authors report a case of cecum carcinoma associated with colorectal hamartomatous polyps in a 33 years-old patient with pigmentation spots on the lips. This association of Peutz-Jeghers syndrome with colonic carcinoma, although rare, has been described in approximately 20 patients in the literature. It is emphasized that these carcinomas occur in younger patients when compared to general population and it is discussed their origin from hamartomatous or adenomatous polyps. The analysis of the reported cases in the literature show that patients with Peutz-Jeghers syndrome have an increased risk, although small, to develop carcinomas in the digestive tract; but this risk doesn't justify prophylactic resection of the intestine with hamartomatous polyps.

KEY WORDS: Peutz-Jeghers syndrome; colorectal carcinoma; hamartomatous polyps

REFERÊNCIAS

1. Achord JL & Proctor HD. Malignant degeneration and metastasis in Peutz-Jeghers syndrome. Arch Intern Med 1963; 111: 498-503.
2. Altemeier WA. In: Dozois RR et al. The Peutz-Jeghers syndrome: is there a predisposition to the development of intestinal malignancy? Arch Surg 1969; 98: 509-17.
3. Bailey D. Polyposis of gastrointestinal tract: the Peutz syndrome. Br Med J 1957; 2: 433-39.
4. Barroso FL. Síndrome de Peutz-Jeghers. J Bras Med 1971; 20: 124.
5. Bartholomew LG, Dahlin DC, Waugh JM. Intestinal polyposis associated with mucocutaneous melanin pigmentation (Peutz-Jeghers syndrome). Review of literature and report of six cases with special reference to pathological findings. Gastroenterology 1957; 32: 434-51.
6. Bartholomew LG, Moore CE, Dahlin DC, Waugh JM. Intestinal polyposis associated with mucocutaneous pigmentation. Surg Gynecol Obstet 1962; 115: 1-11.
7. Berkowitz SB, Pearl MH, Shapiro HH. Syndrome of intestinal polyposis with melanosis of lips and bucal mucosa: study of incidence and location of malignancy. Am Surg 1955; 141: 129-33.
8. Besson A, Delacretaz F, Pescia S, Vecerina S, Saegesser F. Syndrome de Peutz-Jeghers: invaginations et cancers associés. Chirurgie 1978; 104: 117-30.
9. Bolwell JS & James PD. Peutz-Jeghers syndrome with pseudoinvasion of hamartomatous polyps and multiple epithelial neoplasms. Histopathology 1979; 3: 39-50.
10. Bowlby LS. Pancreatic adenocarcinoma in an adolescent male with Peutz-Jeghers syndrome. Hum Pathol 1986; 17: 97-99.
11. Cochet B, Carrel J, Desbaillets L, Widgren S. Peutz-Jeghers syndrome associated with gastrointestinal carcinoma. Report of two cases in a family. Gut 1979; 20: 169-75.
12. Dodds WJ, Schulte WJ, Hensley GT, Hogan WJ. Peutz-Jeghers syndrome and gastrointestinal malignancy. Am J Roentgenol Rad Ther Nucl Med 1972; 115: 374-77.
13. Dozois RR, Judd ES, Dahlin DC, Bartholomew LG. The Peutz-Jeghers syndrome - Is there a predisposition to the development of intestinal malignancy? Arch Surg 1969; 98: 509-517.
14. Fenoglio CM, Kaye GI, Pascal RR, Lane N. Defining the precursor tissue of ordinary large bowel carcinoma: implications for cancer prevention. Pathol Ann 1977; 12: 87-116.
15. Giardiello FM, Welsh SB et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. N Engl J Med 1987; 316: 1511-14.
16. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues JJ, Warde P, Triana M, França LCM.

Síndrome de Peutz-Jeghers. Apresentação de dois casos. Arq Gastroent S. Paulo 1975; 12: 53-62.

17. Halbert RE. Peutz-Jeghers syndrome with metastasizing gastric adenocarcinoma. Report of a case. Arch Pathol Lab Med 1982; 106: 517-20.
18. Horn RC, Payne WA, Fine G. The Peutz-Jeghers syndrome. Report of a case terminating with disseminated gastrointestinal cancer. Arch Pathol 1963; 76: 29-37.
19. Hsu S-D, Zahapoulos P, May JT, Costanzi JJ. Peutz-Jeghers syndrome with intestinal carcinoma. Cancer 1979; 44: 1527-32.
20. Humphries AL, Shepherd MH, Peters H. Peutz-Jeghers syndrome with colonic adenocarcinoma and ovarian tumor. JAMA 1966; 197: 296-98.
21. Hutchinson J. Pigmentation of the lips and mouth in twin sisters. Arch Surg 1986; 7: 290.
22. Jeghers H. Pigmentation of the skin. N Engl J Med 1944; 231: 181-84.
23. Jeghers H, Mc Kusic VA, Katz KH. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of oral mucosa, lips and digits: a syndrome of diagnostic significance. N Engl J Med 1949; 241: 933-1005, 1031-36.
24. Konishi F, Wyse N, Muto T. Peutz-Jeghers polyposis associated with carcinoma of digestive organs. Report of three cases and review of the literature. Dis Colon Rectum 1987; 30: 790-99.
25. Kyle J. Gastric carcinoma in Peutz-Jeghers syndrome. Scott Med J 1984; 29: 187-91.
26. Leal AS, Leal CS, Gonzaga R. Peutz-Jeghers syndrome: an increased risk of neoplasia. Arq Gastroenterol 1986; 23: 104-107.
27. Lehur PA, Madarnas P, Devroede G, Hamade N. Peutz-Jeghers syndrome. Association of duodenal and bilateral breast cancers in the same patient. Dig Dis Sci 1984; 29: 178-82.
28. Linos DA, Dozois RR, Dahlin DC, Bartholomew LG. Does Peutz-Jeghers syndrome predispose to gastrointestinal malignancy? A later look. Arch Surg 1981; 116: 1182-84.
29. Mackman S, Perna G, Gosset F. Peutz-Jeghers syndrome with metastase to an abdominal incision. Arch Surg 1969; 98: 99-102.
30. Matuchansky C, Babin P, Coutrot S, Maire P. Peutz-Jeghers syndrome with metastasing carcinoma arising from a jejunal hamartoma. Gastroenterology 1979; 77: 1311-15.
31. McConnell RB. Genetic aspects of gastrointestinal cancer. In: Clinics in Gastroenterology 1976; 5: 491.
32. Miller LJ, Bartholomew LG, Dozois RR, Dahlin DC. Adenocarcinoma of the rectum arising in a hamartomatous polyp in a patient with Peutz-Jeghers syndrome. Dig Dis Sci 1983; 28: 10447-51.
33. Moretti G, Bozic C, Genton N. Polyposse familiale du type Peutz-Jeghers, avec degenerescence maligne. Ann Chir Infant 1969; 10: 243-48.
34. Morson BC. Precancerous lesions of the upper gastrointestinal tract. JAMA 1962; 179: 311-15.
35. Morsons BC & Dawson IMP. Development abnormalities. In: Gastrointestinal pathology. London: Blackwell Scientific Publications 1979: 251-252.
36. Muto T, Bussey HJR, Morson BC. Pseudocarcinomatous invasion in adenomatous polyps of the colon and rectum. J Clin Pathol 1973; 26: 25-31.
37. Muto T, Bussey HJR, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. Cancer 1975; 36: 2251-70.
38. Narita T, Eto T, Ito T. Peutz-Jeghers syndrome with adenomas and adenocarcinomas in colonic polyps. Am J Surg Pathol 1987; 11: 76-81.
39. Papaioannou A & Critselis A. Malignant changes in the Peutz-Jeghers syndrome. N Engl J Med 1973; 289: 694-97.
40. Perez Garcia M, Abdel-Lah B, Cunado A, Gomes Alonso A. Síndrome de Peutz-Jeghers. A propósito de um caso. Rev Esp Enf Ap Dig 1978; 52: 617-28.
41. Perzin KH & Bridge MF. Adenomatous and carcinomatous changes in hamartomatous polyps of the small intestine (Peutz-Jeghers syndrome): report of a case and review of the literature. Cancer 1982; 49: 971-83.
42. Peutz JLA. Very remarkable case of familial polyposis of mucous membrane of intestinal tract and nasopharynx accompanied by peculiar pigmentations of skin and mucous membrane. Ned Maandschr Geneesk 1921; 10: 134-46.
43. Reid JD. Duodenal carcinoma in the Peutz-Jeghers syndrome. Report of a case. Cancer 1965; 18: 970-77.
44. Reid JD. Intestinal carcinoma in the Peutz-Jeghers syndrome. JAMA 1974; 229: 833-34.

45. Rintala A. The histologic appearance of gastrointestinal polyps in the Peutz-Jeghers syndrome. *Acta Chir Scand* 1959; 117: 366-73.
46. Santiago TG, De Vega DS et al. Síndrome de Peutz-Jeghers. *Rev Esp Enf Ap Dig* 1986; 70: 541-46.
47. Shepherd NA, Bussey HJR, Jass JR. Epithelial misplacement in Peutz-Jeghers polyps. A diagnostic pitfall. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 743-49.
48. Shibata HR & Phillips MJ. Peutz-Jeghers syndrome with jejunal and colonic adenocarcinomas. *Can Med Assoc J* 1970; 103: 285-87.
49. Stockdale AD, Ashford RFU, Leader M. Gastrointestinal malignancy in association with Peutz-Jeghers syndrome - Three further cases. *Clin Oncol* 1984; 10: 299-301.
50. Touraine A & Couder F. Syndrome de Peutz (lentigino-polypose digestive). *Ann Dermatol Syph ligr (Paris)* 1945; 5: 313-17.
51. Tweedie JH & McCann BG. Peutz-Jeghers syndrome and metastasing colonic adenocarcinoma. *Gut* 1984; 25: 1118-23.
52. Utsunomiya J, Gocho H et al. Peutz-Jeghers syndrome: its natural course and management. *Johns Hopkins Med J* 1975; 136: 71-82.
53. Wada K, Tanaka M, Yamaguchi K, Wada K. Carcinoma and polyps of the gallbladder associated with Peutz-Jeghers syndrome. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 943-46.
54. Warren KW, Kane GA, Poulantzas JK. Peutz-Jeghers syndrome with carcinoma of the duodenum and jejunum. *Lahey Clin Found Bull* 1965; 14: 97-102.
55. Wennstrom J, Pierce ER, McKusic VA. Hereditary benign and malignant lesions of the large bowel. *Cancer* 1974; 34: 850-57.
56. Williams JP & Knudsen A. Peutz-Jeghers syndrome with metastasing duodenal carcinoma. *Gut* 1965; 6: 179-84.
57. Yaguchi T, Wen-Ying L, Hasegawa K, Sasaki H, Nagasako K. Peutz-Jeghers polyp with several foci of glandular dysplasia: report of a case. *Dis Colon Rectum* 1982; 25: 592-96.
58. 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* 1982; 50: 1384-402.

Endereço para correspondência:

Fabio Guilherme Caserta M. de Campos
Alameda Ministro Rocha Azevedo, 373 - 31C
04110 - São Paulo - SP