

MESTRADO INTEGRADO

MEDICINA

# Vigilância do intestino delgado nos doentes com síndrome de Peutz-Jeghers

Mariana Isabel Neto

**M**

**2019**



# **Vigilância do intestino delgado nos doentes com Síndrome de Peutz-Jeghers**

Artigo original de Investigação

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Maio 2019

## **Estudante:**

Mariana Isabel Rodrigues Neto

6º ano do Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS-UP

Nº do aluno: 201200070

Correio eletrónico: mirnneto@gmail.com

## **Orientadora:**

Dr.ª Marta Salgado Rodrigues

Assistente Hospitalar Graduada de Gastrenterologia, Serviço de Gastrenterologia - Centro Hospitalar Universitário do Porto

Professora Auxiliar Convidada do ICBAS-UP

## **Coorientador:**

Prof. Doutor Ricardo Jorge Marcos-Pinto

Assistente Hospitalar de Gastrenterologia, Serviço de Gastrenterologia - Centro Hospitalar Universitário do Porto

Professor Auxiliar Convidado do ICBAS-UP

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira, nº228, 4050-313 Porto

Estudante: Mariana Isabel Rodrigues Neto

Mariana Neto

Orientadora: Dr.<sup>a</sup> Marta Salgado Rodrigues

Marta Salgado Rodrigues

Coorientador: Prof. Doutor Ricardo Jorge Marcos-Pinto

Ricardo Jorge Marcos Pinto

Data: maio 2019

## Agradecimentos

Um especial agradecimento à Dr.<sup>a</sup> Marta Salgado, a minha orientadora, quer pela ajuda na escolha no tema quer pela disponibilidade e orientação demonstradas sempre que necessário.

Ao Prof. Doutor Ricardo Pinto, pela ajuda e disponibilização de todos os dados que foram necessários para a elaboração deste trabalho.

À Dr.<sup>a</sup> Mónica Garrido, por toda a ajuda com o tratamento dos dados e a análise estatística.

Aos meus amigos, por estarem ao meu lado ao longo destes 6 anos e por terem tornado tudo mais simples e feliz.

À minha família, em especial aos meus pais e irmã, porque sem eles nada disto seria possível.

Ao Ricardo, pelo apoio incondicional em todas as horas, sempre disponível ao longo de todo o percurso.

## Resumo

**Introdução:** A síndrome de Peutz-Jeghers é uma doença rara, autossômica dominante, associada a mutações no gene *STK11*, caracterizada por hamartomas gastrointestinais, hiperpigmentação mucocutânea e risco aumentado de neoplasias. O órgão mais afetado é o intestino delgado, associado a hemorragias, intussusceção, obstrução intestinal, quadros de dor abdominal e anemia. A videocápsula endoscópica tem sido indicada nos protocolos de vigilância para a avaliação deste segmento, permitindo a detecção precoce de lesões pré-malignas e carcinomas, indicando para polipectomia todas as lesões com mais de 10-15 mm.

**Objetivo:** Descrição da utilização dos métodos de diagnóstico e de intervenção terapêutica nos doentes seguidos no Centro Hospitalar Universitário do Porto nos últimos 10 anos, revisitando as principais características da síndrome, com destaque nos métodos de vigilância.

**Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo cuja amostra é constituída por doentes com Peutz-Jeghers submetidos a exames endoscópicos entre janeiro de 2009 e dezembro de 2018 no referido hospital. Analisaram-se variáveis demográficas, clínicas e endoscópicas com recurso aos processos clínicos. Através da base de dados *PubMed* e referências bibliográficas de artigos analisados, realizou-se uma revisão dos artigos publicados entre maio de 1999 e abril de 2018.

**Resultados:** Incluíram-se 21 doentes [51,7% do sexo feminino ( $n=12$ ), 66,7% com mutação *STK11* positiva ( $n=14$ )], que realizaram 65 videocápsulas. Identificaram-se pólipos  $\geq 15$ mm em 47,7% das videocápsulas ( $n=31$ ), 16,9% entre 10-14 mm ( $n=11$ ), 29,2%  $\leq 9$ mm ( $n=19$ ) e não foram identificados pólipos em 6,2% ( $n=4$ ). Identificaram-se significativamente mais pólipos no jejuno do que no íleo ( $\bar{x}=18,87\pm 27,05$  pólipos/videocápsula no jejuno *versus*  $\bar{x}=6,98\pm 16,52$  pólipos/videocápsula no íleo) ( $p=0,018$ ), sendo que as dimensões dos pólipos do jejuno foram significativamente superiores às do íleo ( $\bar{x}=13,11\pm 6,85$ mm *versus*  $\bar{x}=12,24\pm 8,02$ mm) ( $p=0,030$ ). Estes resultados motivaram realização de enteroscopia em 38,5% dos casos ( $n=25$ ). Em 6 houve concordância entre os achados, em 7 a videocápsula subestimou e em 12 sobrestimou o número e/ou tamanho dos pólipos, tendo-se realizado um total de 67 polipectomias ( $\bar{x}=3,53\pm 3,03$  polipectomias/enteroscopia). O tempo médio decorrido entre as videocápsulas foi de  $2,34\pm 0,94$  anos e entre cada videocápsula e enteroscopia foi de  $9,25\pm 8,80$  meses. Foram 6 os doentes submetidos a enterectomia, todos em contexto eletivo.

**Conclusões:** A videocápsula é o exame eleito para a vigilância do intestino delgado dos doentes com Peutz-Jeghers na nossa instituição. Com estes protocolos de vigilância, a ressecção dos pólipos com mais de 10-15mm preveniu cirurgia de urgência por complicações associadas a polipose, ressaltando que a videocápsula apresenta limitações na avaliação do tamanho dos pólipos.

**Palavras-chave:** Síndrome Peutz-Jeghers; Hamartomas; Intestino delgado; Pólipos intestino delgado; Intussusceção; Videocápsula endoscópica; Enteroscopia assistida por balão; Enterografia por ressonância magnética; Vigilância.

## Abstract

**Introduction:** Peutz-Jeghers syndrome is a rare, autosomal dominant disease associated with mutations in the STK11 gene, characterized by gastrointestinal hamartomas, mucocutaneous hyperpigmentation and increased risk of malignancies. The most affected organ is the small intestine, associated with hemorrhages, intussusception, intestinal obstruction, abdominal pain and anemia. The video capsule endoscopy has been indicated in the surveillance protocols for the evaluation of this segment, allowing early detection of premalignant lesions and carcinomas and indicating for polypectomy those lesions bigger than 10-15 mm.

**Objective:** Description of the diagnostic methods and therapeutic intervention used in patients followed at Centro Hospitalar Universitário do Porto in the last 10 years, revisiting the main characteristics of the syndrome, with emphasis on the surveillance methods.

**Methods:** This retrospective study included patients with Peutz-Jeghers who underwent endoscopic exams between january 2009 and december 2018. The demographic, clinical and endoscopic variables were analyzed using the clinical processes. Using PubMed database and bibliographic references of the articles analyzed, a review of articles published between May 1999 and April 2018 was carried out.

**Results:** This study included 21 patients [51.7% females (n=12), 66.7% with STK11 positive mutation (n=14)] and 65 video capsules. Polyps  $\geq 15$ mm were identified in 47.7% of the video capsule endoscopies (n=31), 10-14 mm in 16.9% (n=11),  $\leq 9$ mm in 29.2% (n=19) and no polyps in 6.2% (n=4). Significantly more polyps were identified in the jejunum than in the ileum ( $\bar{x}=18.87\pm27.05$  polyps/video capsule *versus*  $\bar{x}=6.98\pm16.52$  polyps/video capsule, respectively) ( $p=0.018$ ), and the polyps' sizes were significantly higher in jejunum than in ileum ( $\bar{x}=13.11\pm6.85$  mm *versus*  $\bar{x}=12.24\pm8.02$  mm) ( $p=0.030$ ). Enterectomies were performed in 38.5% of the cases (n=25). In 6 there was a relation between the findings, in 7 the video capsule underestimated and in 12 it overestimated the number and/or size of polyps, having performed a total of 67 polypectomies ( $\bar{x}=3.53\pm3.03$  polypectomies/enteroscopy). The average time between video capsules was  $2.34\pm0.94$  years and between capsule and enteroscopy was  $9.25\pm8.80$  months. Six patients underwent enterectomy, all in an elective setting.

**Conclusions:** The video capsule is the chosen exam for the surveillance of small intestine polyps of patients with Peutz-Jeghers at our institution. With these surveillance protocols, resection of the polyps bigger than 10-15mm seemed to prevent emergency surgery due to complications associated with polyposis, weighting the disadvantage that the video capsule presents having limitations concerning the evaluation of polyps' dimensions.

**Keywords:** Peutz-Jeghers syndrome; Hamartomas; Small intestine; Small intestine polyps; Intussusception; Video capsule endoscopy; Assisted balloon enteroscopy; Magnetic resonance enterography; Surveillance.

## Lista de abreviaturas

CHUP – Centro Hospitalar Universitário do Porto

EAB – enteroscopia assistida por balão

EDB – enteroscopia por duplo-balão

EMB – enteroscopia por mono-balão

EnteroRM – enteroscopia por ressonância magnética

EnteroTC - enterografia por tomografia axial computadorizada

SPJ – Síndrome de Peutz-Jeghers

VCE – videocápsula endoscópica

## Índice

|                                 |      |
|---------------------------------|------|
| Agradecimentos.....             | i    |
| Resumo.....                     | ii   |
| Abstract .....                  | iv   |
| Lista de abreviaturas .....     | vi   |
| Lista de Tabelas .....          | viii |
| Introdução .....                | 1    |
| Métodos .....                   | 4    |
| Resultados .....                | 6    |
| Discussão .....                 | 8    |
| Conclusão .....                 | 14   |
| Anexos .....                    | 15   |
| Referências Bibliográficas..... | 19   |

## Lista de Tabelas

Tabela I. Dados demográficos da amostra

Tabela II. Dados clínicos da amostra

Tabela III. Dados relativos às videocápsulas endoscópicas

Tabela IV. Dados relativos às enteroscopias assistidas por balão

## Introdução

A síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) é uma síndrome poliposa hamartomatosa familiar rara associada a significativa morbidade, com uma incidência estimada de 1:50 000 a 1:200 000 nascimentos<sup>1</sup>. A origem genética da SPJ encontra-se numa mutação da linha germinativa no gene supressor tumoral STK11/LKB1, localizado no cromossoma humano 19p13.3, com transmissão autossómica dominante e penetrância variável<sup>2</sup>.

O diagnóstico da SPJ é clínico, baseando-se na presença de hiperpigmentação mucocutânea, polipose do trato gastrointestinal e presença de história familiar<sup>3-5</sup>. Em cerca de um terço dos casos, o diagnóstico é feito durante a primeira década de vida, sendo os restantes casos diagnosticados mais tardiamente, durante a segunda e terceira décadas. A apresentação mais típica de um doente com SPJ é dor abdominal secundária a invaginação intestinal aguda, hemorragia digestiva ou anemia<sup>6</sup>.

De acordo com as guidelines da Organização Mundial da Saúde e da *American College of Gastroenterology*, o diagnóstico da SPJ é feito se estiver presente pelo menos um dos seguintes critérios: (1) dois ou mais pólipos Peutz-Jeghers confirmados histologicamente, (2) qualquer número de pólipos Peutz-Jeghers com história familiar de SPJ, (3) pigmentação mucocutânea característica e proeminente com história familiar de SPJ, ou (4) qualquer número de pólipos Peutz-Jeghers e pigmentação mucocutânea característica e proeminente<sup>7,8</sup>.

Indivíduos que cumpram os critérios clínicos de SPJ devem ser submetidos a testes genéticos para identificar a mutação no gene STK11<sup>9</sup>. A avaliação genética destes indivíduos confirma o diagnóstico e, uma vez identificada a mutação, os restantes membros familiares devem também ser testados para determinar se a doença está presente ou não, com vista a garantir uma adequada vigilância<sup>8</sup>. No entanto, esta avaliação tem baixa sensibilidade, sendo que se não for encontrada a mutação STK11 num indivíduo que cumpre critérios clínicos de SPJ, o diagnóstico não pode ser excluído<sup>9,10</sup>.

A síndrome de Peutz-Jeghers caracteriza-se pela presença de hiperpigmentação cutânea com máculas de cor preto-acastanhado ou azul-acastanhado predominantemente encontradas em torno dos lábios e da mucosa oral<sup>11</sup>, tratando-se de lesões benignas, com malignização extremamente rara<sup>4</sup> e que são sintoma inaugural em 95% dos doentes<sup>12,13</sup>. No entanto, a característica predominante da síndrome é a polipose intestinal, ocorrendo em mais de 90% dos doentes<sup>12</sup>. Os pólipos podem ser encontrados ao longo de todo o trato gastrointestinal, sendo mais comuns no intestino delgado (60-90%), mais especificamente no jejuno<sup>12,14</sup>. Estes pólipos são classificados como hamartomas, visto serem compostos por elementos celulares típicos do

trato gastrointestinal, todavia com arquitetura marcadamente distorcida<sup>15</sup>. Macroscopicamente, são estruturas pediculadas com uma superfície grosseira lobulada. Histologicamente, são caracterizados por um padrão distinto e único de núcleo de músculo liso arborizado, derivado da muscular da mucosa, coberto de epitélio normal e dentro da lâmina própria<sup>16</sup>. Por não apresentarem características endoscópicas específicas, a sua identificação e distinção com outros tipos de pólipos intestinais é feita com base na histopatologia<sup>4</sup>.

A polipose gastrointestinal torna-se clinicamente evidente precocemente, em média aos 23 anos, com quadros de hemorragia gastrointestinal, anemia ou dor abdominal por obstrução intestinal aguda, particularmente resultante da intussusceção de um segmento intestinal onde se encontra um hamartoma de grandes dimensões ( $\geq 15$  mm)<sup>17</sup>. Assim, estes doentes apresentam risco para repetidas laparotomias para ressecção do intestino delgado por isquemia e enfarte secundários à intussusceção<sup>18</sup>.

Para além disto, a SPJ associa-se a uma incidência aumentada de neoplasias, tanto gastrointestinais como extra-gastrointestinais, quando em comparação com a população geral. A forma como surge este elevado risco ou o papel dos pólipos Peutz-Jeghers no desenvolvimento das neoplasias mantém-se controverso<sup>7,19,20</sup>. Apesar destes pólipos apresentarem um crescimento celular desregulado, não são providos de malignidade. No entanto, supõe-se que sejam estas lesões que, sofrendo displasias de grau crescente, evoluam para carcinoma, tendo sido proposta a existência de uma sequência hamartoma – adenoma – carcinoma<sup>21</sup>. A evidência assenta em três pressupostos: (1) displasia e neoplasia intra-epitelial descritas em pólipos Peutz-Jeghers; (2) ocorrência de carcinomas em contiguidade com os pólipos e (3) a perda de heterozigotia no locus do gene LKB1 demonstrada na maioria dos pólipos e associada a neoplasias intestinais<sup>7,22–24</sup>.

Portanto, é imperativa a vigilância nestes doentes, preconizando-se uma abordagem agressiva com remoção endoscópica dos pólipos com dimensões superiores a 10-15mm, por serem aqueles com maior risco de intussusceções, hemorragia, obstrução e transformação maligna<sup>25</sup>.

A vigilância do intestino delgado assumia-se classicamente como um desafio na área da gastroenterologia, tendo-se vindo a assistir a uma evolução das técnicas endoscópicas para diagnóstico e abordagem terapêutica deste órgão, servindo de exemplo a introdução da videocápsula endoscópica (VCE) e da enteroscopia assistida por balão (EAB), assim como técnicas imagiológicas contrastadas de alta qualidade como a enterografia por tomografia axial computadorizada (enteroTC) e a enterografia por ressonância magnética (enteroRM)<sup>25,26</sup>. De acordo com o último consenso Europeu de 2013 e as guidelines da *American College of Gastroenterology* relativas à gestão das síndromes hereditárias de cancro gastrointestinal, a vigilância do intestino delgado nos doentes com SPJ deve ser realizada a cada 2 a 3 anos após os

8 anos de idade, ou antes se sintomáticos, recorrendo à VCE. Se poucos ou nenhum pólipó forem encontrados na investigação inicial, a vigilância deverá ser repetida aos 18 anos<sup>8,14,27</sup>.

O objetivo deste trabalho é descrever e enquadrar a atualidade das modalidades de vigilância e de intervenção terapêutica do intestino delgado nos doentes com SPJ seguidos no serviço de Gastreenterologia do Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP), fazendo uma revisão bibliográfica acerca das principais características da síndrome.

## Métodos

**Contexto:** A SPJ é uma síndrome poliposa rara e hereditária e são seguidas no CHUP várias famílias de Portugal portadoras da síndrome. É uma patologia associada a diversas complicações gastrointestinais que requerem um protocolo de vigilância bem estabelecido. Neste trabalho foi realizada inicialmente uma revisão dos artigos publicados entre maio de 1999 e abril de 2018, através da base de dados *PubMed* e referências bibliográficas de artigos analisados, procurando incluir as informações de maior relevo acerca da síndrome assim como fazer uma comparação entre as diversas alternativas de vigilância preconizadas por guidelines europeias e mundiais e a utilização preferencial dos métodos imagiológicos de diagnóstico e de intervenção terapêutica no CHUP, nomeadamente a videocápsula endoscópica, enteroscopia assistida por balão e enterografia por ressonância magnética.

Em paralelo, foi conduzido um estudo retrospectivo e observacional que incluiu todos os doentes com SPJ seguidos no CHUP assim como os exames de imagem realizados por estes, no contexto da vigilância da polipose no intestino delgado. Para isso, analisaram-se as VCE realizadas por estes doentes nos últimos 10 anos, consultando os respetivos relatórios entre janeiro de 2009 e dezembro de 2018.

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde, pelo Gabinete Coordenador de Investigação, pela Direção do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHUP e pelo Presidente do Conselho de Administração.

**População incluída no estudo:** Este estudo incluiu 21 doentes diagnosticados com SPJ.

**Variáveis colhidas:** Foram colhidos os dados demográficos, clínicos e endoscópicos, obtidos por recurso ao processo clínico eletrónico e em papel. Avaliou-se a amostra para o sexo, idade atual e presença de história familiar. Relativamente aos dados clínicos, avaliou-se a presença de mutação STK11, de fenótipo cutâneo da doença, dos achados presentes ao diagnóstico da SPJ e se havia história prévia ao diagnóstico de enterectomias motivadas pelas manifestações da síndrome.

Em relação aos achados endoscópicos, foi avaliado inicialmente o intestino delgado como um todo e posteriormente por segmentos (jejuno e íleo), analisando as dimensões dos pólipos encontrados em cada um destes, limitando a classificação das suas dimensões em  $\leq 9$  mm, entre 10-14 mm e  $\geq 15$  mm, definindo ainda a dimensão do pólipo de maior tamanho. Verificou-se o número de VCE realizadas, o número médio de VCE por doente assim como o tempo médio entre cada exame. Posteriormente, avaliou-se o número de EAB necessárias após cada VCE, estimando também o tempo médio entre os dois exames. Analisou-se ainda número de polipectomias realizadas por EAB e a sua localização preferencial, assim como a dimensão média

dos pólipos removidos por segmento. Por fim, avaliou-se a necessidade de enterectomias após realização dos exames de vigilância.

**Análise estatística:** Foram calculadas estatísticas descritivas para os dados demográficos dos doentes e parâmetros da VCE e EAB, sendo apresentadas como médias, desvio padrão e intervalos (mínimo-máximo) para dados contínuos, e frequências absolutas e relativas para dados categóricos. As correlações entre número de pólipos encontrados em cada segmento do intestino delgado assim como as dimensões médias dos pólipos observados e ressecados foram realizadas com recurso ao teste T para amostras emparelhadas. Todos os testes realizados foram de dupla cauda e um valor de  $p < 0,05$  foi considerado como o indicador de significância estatística. A manipulação dos dados e análise estatística foi realizada com recurso ao programa informático “IBM SPSS Statistics v25”.

## Resultados

Dos 21 doentes analisados, 12 são do sexo feminino (57,1%) e 9 do sexo masculino (42,9%), com uma idade média de 41 anos. Quanto à presença de história familiar de SPJ, esta foi evidente em 10 (47,6%) dos 19 doentes em que estava disponível a informação. As características demográficas da amostra estão descritas na tabela I.

Foi pesquisada a mutação STK11, positiva em 14 doentes (66,7%), tendo-se avaliado também a presença do fenótipo cutâneo característico da síndrome. Analisou-se ainda quais os achados presentes nos doentes na altura do diagnóstico da SPJ e se, antes deste, os doentes já haviam sido submetidos a enterectomia, tal tendo-se verificado em 11 dos casos (52,4%), por complicações advenientes da polipose característica da síndrome. Os dados clínicos da amostra estão descritos na tabela II.

Foram analisados os resultados das VCE realizadas nos últimos 10 anos no CHUP em contexto da vigilância da SPJ, perfazendo um total de 65 exames, tendo cada doente realizado uma média de 3 VCE entre janeiro 2009 e dezembro de 2018, decorrendo, em média,  $2,32 \pm 0,94$  anos entre cada VCE, por doente.

Das 65 VCE analisadas, 61 permitiram a visualização completa do trato gastrointestinal (93,8%) não tendo a cápsula atingido o cego durante o tempo de exame em 4 situações (6,2%).

Relativamente aos resultados obtidos respeitando o intestino delgado na sua totalidade, foram descritos 1357 pólipos em toda a extensão ( $\bar{x}=28,27 \pm 37,18$  pólipos/VCE), sendo que 98 pólipos correspondiam àqueles com dimensões entre 10-14mm ( $\bar{x}=1,61 \pm 2,33$  pólipos/VCE) e 104 eram  $\geq 15$ mm ( $\bar{x}=1,63 \pm 5,09$  pólipos/VCE), com a maioria a apresentar, portanto, dimensões  $\leq 9$ mm. Tanto no jejuno como no íleo, foram 62 as VCE em que se encontravam relatados os achados discriminados por segmento (95,4%), tendo sido identificados um total de 849 pólipos no jejuno ( $\bar{x}=18,87 \pm 27,05$  pólipos/VCE) e 342 pólipos no íleo ( $\bar{x}=6,98 \pm 16,52$  pólipos/VCE) ( $p=0,018$ ). Relativamente ao número de pólipos com dimensões entre 10-14mm, no jejuno foram encontrados 62 ( $\bar{x}=1,05 \pm 1,53$  pólipos/VCE) e no íleo 35 ( $\bar{x}=0,56 \pm 1,56$  pólipos/VCE) ( $p=0,370$ ). Quanto aos pólipos  $\geq 15$ mm, no jejuno foram descritos 80 ( $\bar{x}=1,25 \pm 5,01$  pólipos/VCE) e no íleo 23 ( $\bar{x}=0,38 \pm 0,93$ /VCE) ( $p=0,980$ ). No que concerne a dimensão média dos pólipos encontrados em cada um destes segmentos, no jejuno foi de  $13,11 \pm 6,85$ mm e no íleo de  $12,24 \pm 8,02$ mm ( $p=0,030$ ). As características dos achados da VCE estão descritas na tabela III.

Houve necessidade de realização de 25 EAB após as VCE analisadas ao longo dos 10 anos estudados (38,5%), sendo que o tempo médio decorrido entre VCE e EAB foi de  $9,25 \pm 5,80$  meses. Relativamente aos resultados das EAB, em 6 os achados foram concordantes com os da

VCE (24%) e em 19 não (78%), com a VCE a subestimar as dimensões e/ou o número de pólipos em 7 das situações (36,8%) e a sobrestimar em 12 (63,2%).

Em 19 das EAB procedeu-se a polipectomias, com remoção de um total de 67 pólipos ( $\bar{x}=3,53\pm3,03$  polipectomias/EAB), sendo que 36 foram retirados do jejuno ( $\bar{x}=2,40\pm2,67$  polipectomias/EAB) e 10 do íleo ( $\bar{x}=2,00\pm2,24$  polipectomias/EAB) ( $p=0,667$ ), com dimensões médias de  $22,67\pm11,11$  mm e  $13,40\pm4,98$  mm ( $p=0,011$ ), respetivamente. As características dos achados da EAB estão descritas na tabela IV.

Foram realizadas 6 enterectomias ao longo dos 10 anos analisados, 5 por pólipos não manejáveis endoscopicamente e 1 por presença de adenocarcinoma no delgado. Em apenas um doente houve descrição de desenvolvimento de neoplasia 3 anos após VCE.

Não foram descritas complicações relacionadas quer com a realização das VCE quer com as EAB.

## Discussão

Tradicionalmente, a enteroclise ou o trânsito baritado do intestino delgado eram os métodos utilizados para fazer a vigilância do intestino delgado nos doentes com SPJ, com as guidelines para a vigilância do intestino delgado a recomendar a investigação por trânsito baritado a cada 2 anos<sup>25</sup>. No entanto, estas técnicas implicavam preocupações relacionadas com o risco de exposição cumulativa a radiação<sup>28</sup>, tendo surgido a VCE, um método de diagnóstico livre de radiação, bem tolerado pelos doentes, não invasivo e passível de realizar fora de ambiente hospitalar, que permite detetar o tamanho e a localização dos pólipos em toda a extensão do intestino delgado<sup>29</sup>. Neste exame, uma cápsula do tamanho de um comprimido é deglutida e passa ativamente pelo trato gastrointestinal através dos movimentos peristálticos, permitindo a visualização da totalidade do intestino delgado em aproximadamente 80% dos doentes, incluindo áreas dificilmente atingíveis pela endoscopia convencional<sup>30,31</sup>. Existem poucas dúvidas de que a VCE seja o melhor método para avaliar toda a mucosa do intestino delgado<sup>32</sup>. Em estudos conduzidos em doentes com síndromes poliposas com o objetivo de avaliar a deteção de tumores do intestino delgado, este exame endoscópico apresentou superior sensibilidade, quando comparado com as técnicas convencionais para a vigilância de pólipos<sup>33-37</sup>.

No presente estudo, verificou-se que o método de eleição utilizado no CHUP para a vigilância do intestino delgado é a VCE, sendo realizada por todos os doentes e num padrão que vai de encontro com as recomendações globalmente aceites para a gestão da SPJ, uma vez que se apurou que cada doente realizou uma média de 3 VCE ao longo dos 10 anos analisados, o que corresponde a um intervalo de aproximadamente 2 anos entre cada exame endoscópico.

Na SPJ, quando são encontrados pólipos gastrointestinais em doentes sintomáticos ou pólipos de grandes dimensões ( $\geq 10$ -15mm), mesmo que em doentes assintomáticos, a sua remoção está indicada<sup>8</sup>. Nas 65 VCE analisadas, foram encontrados uma média aproximada de 28 pólipos por exame, sendo que em 42 destes exames foram encontrados pólipos com dimensões compreendidas neste intervalo com indicação para a polipectomia profilática.

Inicialmente comparou-se o número total de pólipos encontrados, tendo-se concluído que tal foi significativamente superior no jejuno, o que corresponde ao característico da SPJ, em que o jejuno é a porção do intestino delgado mais afetada pela polipose gastrointestinal. Mais ainda, ao comparar a dimensão média dos pólipos encontrados, obteve-se um resultado também estatisticamente significativo, podendo concluir-se que a dimensão dos pólipos encontrados no jejuno foi significativamente superior à daqueles encontrados no íleo.

No entanto, ao se equiparar o número de pólipos por intervalos de dimensões, nomeadamente aqueles com dimensões entre 10-14mm e aqueles com  $\geq 15$ mm, encontrados em cada um dos segmentos, embora os resultados tenham sido, mais uma vez, sempre superiores no jejuno, neste caso a diferença não foi estatisticamente significativa para nenhuma das duas variáveis.

Concomitantemente ao aumento da detecção de pólipos do intestino delgado durante a sua vigilância através da emergência de novos métodos imagiológicos, surgiu a necessidade de uma técnica segura e eficaz para facilitar a polipectomia, sendo que a VCE apresenta a desvantagem de se tratar apenas de um método diagnóstico e não terapêutico. Assim, quando através da vigilância são detetados pólipos de dimensões superiores a 10-15mm, é requerida intervenção com vista à sua remoção. Para além desta, outras indicações para se proceder a polipectomias na SPJ são a presença de sintomas (hemorragia ou obstrução gastrointestinal) ou de pólipos com rápido crescimento<sup>1,38,39</sup>.

Previamente à introdução da EAB, os pólipos no intestino delgado nos doentes com SPJ eram removidos apenas por enteroscopia intraoperatória ou ressecção cirúrgica. No entanto, múltiplas laparotomias com ressecção do tecido intestinal são prejudiciais para os doentes e podem levar a quadros de síndrome do intestino curto com desnutrição, aparecimento de aderências intestinais e perda da qualidade de vida<sup>40,41</sup>.

Com o aparecimento da EAB, tornou-se possível a avaliação da mucosa do intestino delgado de forma menos invasiva, permitindo a inserção mais profunda do endoscópio e oferecendo a possibilidade de combinar diagnóstico e intervenção terapêutica num só procedimento, sendo uma forma relativamente segura de obter amostras de tecido do intestino delgado para diagnóstico e de realizar polipectomias<sup>4,42,43</sup>. A EAB é um exame que permite examinar potencialmente a totalidade do intestino delgado através de uma abordagem anterógrada e retrógrada, tornando possível remover endoscopicamente pólipos tanto proximais como distais, por via oral ou anal, protelando assim a cirurgia abdominal<sup>44</sup>.

Desde a descrição da EAB, vários estudos têm sido realizados, demonstrando elevada eficácia diagnóstica e terapêutica em doentes com SPJ<sup>45-48</sup>. Foi também demonstrado que a remoção enteroscópica periódica e profilática dos pólipos no intestino delgado é capaz de prevenir intussusceções e evitar a necessidade de laparotomias. Existem duas formas de EAB: a enteroscopia por duplo-balão (EDB) e a enteroscopia por mono-balão (EMB)<sup>49</sup>.

A EDB, descrita pela primeira vez por Yamamoto e os seus colaboradores<sup>46</sup> em 2001, utiliza dois balões, um ligado à ponta do endoscópio e outro na extremidade distal de um tubo. Os balões são usados para segurar a parede intestinal de forma a que o endoscópio possa ser inserido e progredir até mais longe no trato gastrointestinal sem formar alças redundantes no

intestino delgado<sup>30,45,46</sup>. Gao e os seus colaboradores<sup>43</sup> também descreveram a terapia endoscópica através da EDB, num estudo que incluiu 13 doentes portadores da síndrome, concluindo que a EDB é clinicamente útil e segura para o diagnóstico e terapêutica do intestino delgado nos doentes com SPJ, mesmo naqueles com história de cirurgias abdominais extensas. Mais ainda, não observou, durante o follow-up, nenhum episódio de obstrução ou hemorragia consequente ao procedimento.

No entanto, a EDB implica uma preparação e procedimentos mais complexos que a EMB, uma vez que, nesta última, por ser utilizado apenas um balão, a sua fixação é feita na ponta do endoscópio, o que simplifica o processo<sup>49</sup>. Até 2013, os doentes deslocavam-se a instituições exteriores ao CHUP para realizar a EDB. Desde então, é a EMB que tem vindo a ser utilizada no CHUP e incluída nos protocolos de vigilância e terapêutica na SPJ.

Nos 10 anos em que se fez retrospeção dos procedimentos a que foram submetidos os doentes com SPJ no CHUP, houve descrição da necessidade de realizar 25 EAB após a VCE, sendo que se procedeu a polipectomias em 19 das enteroscopias. Dos relatos disponíveis, verificou-se a remoção de 67 pólipos no total das EAB, sendo que 36 foram excisados do jejuno e apenas 9 do íleo. As restantes 21 polipectomias correspondem a 3 EAB em que não foi discriminada a localização específica dos procedimentos. Mais uma vez, estes achados vão de encontro à localização preferencial da polipose na SPJ. No entanto, é importante ressaltar que, endoscopicamente, o jejuno é mais acessível que o íleo e que não se obteve significância estatística para poder afirmar com certeza a superioridade das polipectomias nesse segmento do intestino delgado. Por outro lado, no presente estudo verificou-se que a dimensão média dos pólipos removidos do jejuno foi, de facto, significativamente superior àquela constatada no íleo, nomeadamente 22,67mm no primeiro e 13,40mm no segundo.

De facto, tais valores vão de encontro com o que é preconizado para a abordagem da polipose gastrointestinal da SPJ, pese embora que os valores mínimos para os quais se realizaram polipectomias estão abaixo do intervalo recomendado. No entanto, é de ressaltar que a dimensão dos pólipos não é a única indicação para polipectomia profilática, podendo assentar neste facto a justificação para tal situação.

Utilizando os resultados obtidos com as EAB para fazer a comparação com os achados das VCE realizadas previamente, em 19 destes exames os resultados não corresponderam àqueles descritos pela VCE, sendo que houve um predomínio dos casos (63,2%) em que a VCE sobrestimou as dimensões das formações poliposas encontradas.

A VCE é, de facto, um exame que apresenta algumas desvantagens, incluindo evidência de que a estimativa do tamanho e localização anatómica dos pólipos pode ser imprecisa, dependente do observador e os pólipos podem ser contados mais do que uma vez ou, por outro lado, não

detetados, pela combinação de fatores como o peristaltismo retrógrado, trânsito rápido da cápsula e captura de vídeo limitada<sup>18,50,51</sup>.

Um dos estudos pioneiros sobre a VCE nos doentes com SPJ foi um estudo português de 2004, em que Soares e os seus colaboradores<sup>18</sup> analisaram dois grupos de doentes com SPJ do CHUP para avaliar a expressão fenotípica dos pólipos localizados no intestino delgado. O primeiro grupo era constituído por 14 doentes com polipose gastrointestinal e o segundo grupo por 6 familiares em 1º grau de doentes com SPJ, sintomáticos e com resultados negativos nos exames endoscópicos previamente realizados. Neste estudo, a VCE detetou corretamente todos os doentes com pólipos intestinais, no entanto não identificou 20% dos pólipos de maiores dimensões.

Esta imprecisão inerente à utilização da cápsula é sediada em vários fatores, não havendo atualmente nenhum método padronizado para estimar o tamanho dos pólipos. As dimensões dos pólipos são aferidas com base na comparação com o diâmetro luminal observado, o que também vai depender da experiência pessoal do examinador<sup>52</sup>. Assim, a inexatidão na reprodução das dimensões dos pólipos com a VCE pode assumir-se como a sua principal desvantagem, uma vez que a definição do maior tamanho do pólipo é muitas vezes o fator-chave na determinação da gestão do doente<sup>50</sup>. Ao não detetar pólipos de tamanhos consideráveis, geralmente superiores a 15mm, pode gerar falsos negativos, o que pode ser deletério uma vez que este é o limite a partir do qual há indicação para polipectomia pelo maior risco de complicações. Por outro lado, ao sobrestimar as dimensões das formações poliposas, pode levar a que os doentes sejam submetidos a exames não isentos de complicações, como a EAB, que se assume sempre como um procedimento mais invasivo, realizado sob sedação profunda e a que se associa o risco de perfuração e hemorragia, sobretudo se forem realizadas polipectomias.

Com vista a ultrapassar esta imperícia da VCE, emergiu recentemente a enterorRM, uma técnica diagnóstica que está a ser cada vez mais utilizada na avaliação do intestino delgado e que se tem assumido como uma alternativa válida à VCE na SPJ<sup>26</sup>. É uma técnica com alta sensibilidade e especificidade reportadas na deteção de neoplasias no intestino delgado, mesmo para lesões de dimensões reduzidas, podendo também ser um método de vigilância ideal pela sua natureza não invasiva, livre de radiação e bem tolerada pelos doentes<sup>53,54</sup>.

Recentemente, vários autores compararam a VCE com a enterorRM na pesquisa de formações poliposas no intestino delgado, tendo concluído que a VCE foi superior à enterorRM na deteção de pólipos <10 mm, ambas as técnicas foram equivalentes na deteção de pólipos com dimensões entre 10 e 15mm, e que a enterorRM foi superior para identificar pólipos >15mm<sup>12,33,50,55</sup>.

Assim, a enterorRM oferece uma alternativa promissora à VCE na vigilância do intestino delgado dos doentes com SPJ, estando menos predisposta a não detetar pólipos de grandes dimensões, oferecendo uma melhor avaliação do seu tamanho e ainda permitindo obter informações extra-entéricas, peri-entéricas e murais<sup>56</sup>. Ao visualizar as estruturas extra-luminais, a enterorRM proporciona um benefício considerável uma vez que os doentes com SPJ apresentam um risco significativo de neoplasias fora do trato gastrointestinal<sup>50</sup>. No entanto, a VCE é geralmente preferida e melhor tolerada pelos doentes e pode facilmente descrever e caracterizar lesões subtis da mucosa que seriam perdidas na enterorRM. Assim, estas duas técnicas de vigilância parecem ser métodos complementares que, se usados sinergeticamente, podem caracterizar melhor o intestino delgado e discernir possível presença de doença<sup>57</sup>.

As recomendações atuais da Sociedade Europeia de Gastrenterologia para a vigilância do intestino delgado em doentes com SPJ defendem que tanto a VCE como a enterorRM se apresentam como métodos adequados e que a escolha de um em detrimento de outro depende da disponibilidade local, da experiência do especialista ou da preferência do doente<sup>55</sup>.

Relativamente à enterorRM, verificou-se que se trata de um método de diagnóstico ainda pouco utilizado no seguimento dos doentes no CHUP, tendo sido raramente realizado e, quando foi, destinou-se sobretudo para a confirmação da topografia dos pólipos visualizados em VCE, podendo concluir-se a utilização preferencial da VCE na vigilância do intestino delgado dos doentes desta instituição.

O propósito de toda a monitorização e, por vezes, remoção dos pólipos no intestino delgado nos doentes com SPJ é evitar as complicações mecânicas a que estão associados e precaver a necessidade de repetidas cirurgias que podem implicar, assim como prevenir o aparecimento de neoplasias<sup>29</sup>. A maioria dos doentes com SPJ têm história de cirurgia ao intestino delgado e o risco de intussusceção e obstrução intestinal antes dos 20 anos vai até 50%, em particular naqueles doentes com pólipos de grandes dimensões ( $\geq 10$ -15 mm) ou com rápido crescimento<sup>58,59</sup>. Assim, a SPJ é uma entidade clínica que beneficia com os avanços das técnicas endoscópicas, com a vigilância regular do intestino delgado nos doentes com SPJ a permitir identificar e remover profilaticamente os pólipos de maiores dimensões, o que pode ajudar a reduzir a frequência de laparotomias de emergência e tanto complicações imediatas como a longo prazo de cirurgias abdominais recorrentes<sup>60,61</sup>.

De facto, estas vantagens da vigilância do intestino delgado nos doentes com SPJ foram verificadas neste estudo, uma vez que nos 10 anos em que se fez a retrospeção, apenas houve relato de necessidade de 6 enterectomias, a maioria por se tratarem de lesões não passíveis de manusear endoscopicamente. Mais ainda, ao longo dos 10 anos analisados pelo estudo, apenas houve relato de um caso de desenvolvimento de neoplasia, tratando-se de uma situação em que

a VCE realizada em 2011 de facto identificou pólipos de 20mm localizado no jejuno distal/íleo proximal, mas que a EAB realizada posteriormente não localizou e, portanto, não removeu, tendo sido diagnosticado um adenocarcinoma do intestino delgado 3 anos após estes exames.

Este estudo teve algumas limitações, nomeadamente o tamanho reduzido da amostra populacional, que pode ser compreendido no contexto de se tratar de uma síndrome rara e também o facto de não ter sido possível adquirir a totalidade dos dados acerca da realização de EAB após VCE, possivelmente por terem sido realizados noutra instituição que não o CHUP.

## Conclusão

Embora se trate de uma doença rara, é importante saber reconhecer esta síndrome assim como discernir qual o meio de diagnóstico mais adequado à vigilância do intestino delgado, órgão mais afetado por esta polipose, com vista a prevenir a morbilidade e mortalidade associada.

Com os resultados obtidos pelo estudo, podemos concluir que, de facto, a realização de uma vigilância correta do intestino delgado nos doentes com SPJ permite a prevenção significativa das complicações a que classicamente está associada a síndrome. Com a realização periódica de exames de vigilância do intestino delgado, nomeadamente a VCE no caso do CHUP, e da remoção profilática das lesões com mais potencial maligno ou de complicações, neste caso através da EAB, consegue-se não só evitar que os doentes sejam submetidos a cirurgia de urgência por complicações agudas subjacentes à polipose como também prevenir o aparecimento de neoplasias gastrointestinais. Tal foi possível de verificar não só pelo reduzido número de doentes submetidos a enterectomias, assim como pelo caso único de neoplasia no contexto da SPJ, ao longo dos 10 anos analisados.

## Anexos

Tabela I. Características demográficas da amostra

| <b>Sexo, nº (%)</b>                       |               |
|-------------------------------------------|---------------|
| <b>Feminino</b>                           | 12 (51,7)     |
| <b>Masculino</b>                          | 9 (42,9)      |
| <b>Idade média, anos (intervalo)</b>      | 40,63 (15-68) |
| <b>História familiar positiva, nº (%)</b> | 10/19 (47,6)* |

\*Sem informação para restantes doentes da amostra

Tabela II. Características clínicas da amostra

|                                               |             |
|-----------------------------------------------|-------------|
| <b>Mutação STK11 positiva (%)</b>             | 14 (66,7)   |
| <b>Fenótipo cutâneo, nº (%)</b>               | 15 (78,9)   |
| <b>Achados ao diagnóstico*</b>                |             |
| <b>Sem complicações (%)</b>                   | 13/20 (65)  |
| <b>Invaginação/oclusão intestinal (%)</b>     | 5/20 (25)   |
| <b>História familiar (%)</b>                  | 2/20 (10)   |
| <b>Enterectomia prévia ao diagnóstico (%)</b> | 11 (52,4)   |
| <b>Por sub-oclusão (%)</b>                    | 1/11 (9,1)  |
| <b>Por invaginação (%)</b>                    | 3/11 (27,3) |
| <b>Por perfuração intestinal (%)</b>          | 1/11 (9,1)  |
| <b>Causa desconhecida (%)</b>                 | 6/11 (54,5) |

\*Sem informação relativa a um doente da amostra

Tabela III. Dados relativos às videocápsulas endoscópicas

|                                                                               |                          |                         |                         |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>Nº VCE</b>                                                                 | 65                       |                         |                         |
| <b>Visualização completa do trato gastrointestinal (%)</b>                    | 61 (93,8)                |                         |                         |
| <b>VCE por doente, média <math>\pm</math> DP (intervalo)</b>                  | 3,10 $\pm$ 0,94 (2-5)    |                         |                         |
| <b>Tempo entre VCE (anos), média <math>\pm</math> DP</b>                      | 2,34 $\pm$ 0,94          |                         |                         |
|                                                                               | <b>Intestino Delgado</b> | <b>Jejuno</b>           | <b>Íleo</b>             |
| <b>Nº exames validados (%)</b>                                                | 65 (100)                 | 62 (95,4)               | 62 (95,4)               |
| <b>Nº total de pólipos</b>                                                    | 1357                     | 849                     | 342                     |
| <b>Nº pólipos/VCE, média <math>\pm</math> DP</b>                              | 28,27 $\pm$ 37,18        | 18,87 $\pm$ 27,05       | 6,98 $\pm$ 16,52        |
| <b>Nº de VCE sem pólipos (%)</b>                                              | 4 (6,2)                  | 5 (8,1)                 | 23 (37,1)               |
| <b>Nº de VCE com pólipos <math>\leq</math> 9mm (%)</b>                        | 19 (29,2)                | 21 (33,9)               | 20 (32,3)               |
| <b>Nº de VCE com pólipos 10-14mm (%)</b>                                      | 11 (16,9)                | 11 (17,7)               | 7 (11,3)                |
| <b>Nº de VCE com pólipos <math>\geq</math> 15mm (%)</b>                       | 31 (47,7)                | 25 (40,3)               | 12 (19,4)               |
| <b>Nº de pólipos 10-14mm (média <math>\pm</math> DP)</b>                      | 98 (1,61 $\pm$ 2,33)     | 62 (1,05 $\pm$ 1,53)    | 35 (0,56 $\pm$ 1,56)    |
| <b>Nº pólipos <math>\geq</math> 15mm (média <math>\pm</math> DP)</b>          | 104 (1,63 $\pm$ 5,09)    | 80 (1,25 $\pm$ 5,01)    | 23 (0,38 $\pm$ 0,93)    |
| <b>Dimensão média dos pólipos (mm), média <math>\pm</math> DP (intervalo)</b> | 14,93 $\pm$ 7,53 (4-35)  | 13,11 $\pm$ 6,85 (4-35) | 12,24 $\pm$ 8,02 (3-30) |

DP: desvio padrão

Tabela IV. Dados relativos às enteroscopias assistidas por balão

|                                                                |                            |                            |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <b>Nº EAB após VCE (%)</b>                                     | 25 (38,5)                  |                            |
| <b>Exames concordantes</b>                                     | 6/25 (24)                  |                            |
| <b>Exames não concordantes</b>                                 | 19/25 (76)                 |                            |
| <b>VCE subestimou achados da EAB</b>                           | 7/19 (36,8)                |                            |
| <b>VCE a sobrestimou os achados EAB</b>                        | 12/19 (63,2)               |                            |
| <b>Tempo entre VCE e EAB (meses), média ± DP</b>               | 9,25±5,80                  |                            |
| <b>Nº de EAB com polipectomias (%)</b>                         | 19 (76)                    |                            |
| <b>Nº total de polipectomias, média ± DP</b>                   | 67 ( $\bar{x}$ =3,53±3,03) |                            |
|                                                                | <b>Jejuno</b>              | <b>Íleo</b>                |
| <b>Nº polipectomias, média ± DP *</b>                          | 36 ( $\bar{x}$ =2,40±2,67) | 10 ( $\bar{x}$ =2,00±2,24) |
| <b>Dimensão pólipos removidos (mm), média ± DP (intervalo)</b> | 22,67±11,11 (5-40)         | 13,40±4,98 (8-20)          |

DP: desvio padrão; \*3 EAB com total de 21 polipectomias sem discriminação da respetiva localização

## Referências Bibliográficas

1. Giardiello, F. M. & Trimpath, J. D. Peutz-Jeghers Syndrome and Management Recommendations. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **4**, 408–415 (2006).
2. Zhao, Z. *et al.* Close and regular surveillance is key to prevent severe complications for Peutz-Jeghers syndrome patients without gastrointestinal polyps : case report of a novel STK11 mutation ( c . 471 \_ 472delCT ) in a Chinese girl. *BMC Surg.* 1–5 (2018).
3. Riegert-Johnson, D. *et al.* Peutz-Jeghers Syndrome. *Cancer Syndr.* 1–61 (2008).
4. Kopacova, M., Tacheci, I., Rejchrt, S. & Bures, J. Peutz-Jeghers syndrome: Diagnostic and therapeutic approach. *World J. Gastroenterol.* **15**, 5397–5408 (2009).
5. Gammon, A., Jasperson, K., Kohlmann, W. & Burt, R. W. Hamartomatous Polyposis Syndromes. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **4**, 219–231 (2009).
6. Sanchez-Mete, L. & Stigliano, V. Update on small bowel surveillance in hereditary colorectal cancer syndromes. *Tumori J.* (2018).
7. Hamilton, S. R. & Aaltonen, L. A. World Health Organization Classification of Tumours - Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. *Int. Agency Res. Cancer* 74–77 (2000).
8. Syngal, S. *et al.* ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am. J. Gastroenterol.* **110**, 223–262 (2015).
9. Lembo, A. J. Peutz-Jeghers syndrome: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA UpToDate Inc.* 1–11 (2018).
10. Lim, W. *et al.* Further observations on LKB1 / STK11 status and cancer risk in Peutz – Jeghers syndrome. 308–313 (2003).
11. Calva, D. & Howe, J. R. Hamartomatous Polyposis Syndromes. *North* **88**, 1–34 (2009).
12. Tomas, C. *et al.* Update on imaging of Peutz-Jeghers syndrome. *World J. Gastroenterol.* **20**, 10864–10875 (2014).
13. Schreiber, I. R., Baker, M., Amos, C. & McGarrity, T. J. The hamartomatous polyposis syndromes: A clinical and molecular review. *Am. J. Gastroenterol.* **100**, 476–490 (2005).
14. Beggs, A. D. *et al.* Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* **59**, 975–986 (2010).
15. Chen, H. M. & Fang, J. Y. Genetics of the hamartomatous polyposis syndromes: A molecular review. *Int. J. Colorectal Dis.* **24**, 865–874 (2009).
16. Tse, J. Y. *et al.* Peutz-Jeghers syndrome: A critical look at colonic Peutz-Jeghers polyps. *Mod. Pathol.* **26**, 1235–1240 (2013).
17. van Lier, M. G. F., Mathus-Vliegen, E. M. H., Wagner, A., van Leerdam, M. E. & Kuipers, E. J. High Cumulative Risk of Intussusception in Patients With Peutz-Jeghers Syndrome: Time to Update Surveillance Guidelines? *Am. J. Gastroenterol.* **106**, 940 (2010).
18. Soares, J., Lopes, L., Vilas Boas, G. & Pinho, C. Wireless capsule endoscopy for evaluation of phenotypic expression of small-bowel polyps in patients with Peutz-Jeghers syndrome and in symptomatic first-degree relatives. *Endoscopy* **36**, 1060–1066 (2004).
19. Giardiello, F. M. *et al.* Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* **119**, 1447–1453 (2000).
20. Boardman, L. A. *et al.* Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann. Intern. Med.* **128**, 896–899 (1998).
21. Bosman, F. The Hamartoma – Adenoma – Carcinoma sequence. *J. Pathol.* **188**, 1–2 (1999).
22. Gruber, S. B. *et al.* Pathogenesis of Adenocarcinoma in Peutz-Jeghers Syndrome Advances in Brief Pathogenesis of Adenocarcinoma. *Cancer Res.* 5267–5270 (1998).
23. Hemminki, A. *et al.* Localization of a susceptibility locus for Peutz-Jeghers syndrome to 19p using comparative genomic hybridization and targeted linkage analysis. *Nat. Genet.* **15**, 87–90 (1997).

24. Wang, Z. J. *et al.* Allelic imbalance at the LKB1 (STK11) locus in tumours from patients with Peutz-Jeghers' syndrome provides evidence for a hamartoma-(adenoma)-carcinoma sequence. *J. Pathol.* **188**, 9–13 (1999).
25. Torroni, F. *et al.* Conservative approach in Peutz-Jeghers syndrome: Single-balloon enteroscopy and small bowel polypectomy. *World J. Gastrointest. Endosc.* **6**, 318–23 (2014).
26. Boal Carvalho, P. & Cotter, J. Contrast-Enhanced Cross Sectional Imaging and Capsule Endoscopy: New Perspectives for a Whole Picture of the Small Bowel. *GE Port. J. Gastroenterol.* **23**, 28–35 (2016).
27. Goverde, A. *et al.* Small-bowel Surveillance in Patients with Peutz-Jeghers Syndrome. *J. Clin. Gastroenterol.* **51**, e27–e33 (2017).
28. Berrington de Gonzalez, A. & Darby, S. Risk of cancer from diagnostic x-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet* **363**, 345–351 (2004).
29. Gastineau, S. *et al.* Contribution of capsule endoscopy to Peutz-Jeghers syndrome management in children. *Dig. Liver Dis.* **44**, 839–843 (2012).
30. Korsse, S. E., Dewint, P., Kuipers, E. J. & Van Leerdam, M. E. Small bowel endoscopy and Peutz-Jeghers syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **26**, 263–278 (2012).
31. Costamagna, G. *et al.* A Prospective Trial Comparing Small Bowel Radiographs and Video Capsule Endoscopy for Suspected Small Bowel Disease. 999–1005 (2002).
32. Levinthal, G. The Utility of Capsule Endoscopy Small Bowel Surveillance in Patients with Polyposis. 1498–1502 (2005).
33. Caspari, R. *et al.* 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* **36**, 1054–1059 (2004).
34. Mata, A., Llach, J., Castells, A. & Maria Rovira, J. A Prospective Trial Comparing Wireless Capsule Endoscopy and Barium Contrast Series for Small Bowel Surveillance in Hereditary Polyposis Syndromes. *Gastrointest. Endosc.* **61**, 2005 (2005).
35. Brown, G. *et al.* Video Capsule Endoscopy in Peutz±Jeghers Syndrome: A Blinded Comparison with Barium Follow-Through for Detection of Small-Bowel Polyps Background. *Endoscopy* **38**, 385–390 (2006).
36. Hiorns, M. P. Gastrointestinal tract imaging in children: current techniques. *Pediatr Radiol* **41**, 42–54 (2011).
37. Moy, L. & Levine, J. Wireless Capsule Endoscopy in the Pediatric Age Group : Experience and Complications. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **44**, 516–520 (2007).
38. Tomlinson, I. & Houlston, R. Peutz-Jeghers syndrome. *J. Med. Genet.* **34**, 1007–1011 (1997).
39. Heine, G. *et al.* Double-Balloon Enteroscopy: Indications, Diagnostic Yield, and Complications in a Series of 275 Patients with Suspected Small-Bowel Disease. *Endoscopy* **38**, 42–48 (2006).
40. Gorospe, E. C., Alexander, J. A., Bruining, D. H., Rajan, E. & Wong Kee Song, L. M. Performance of double-balloon enteroscopy for the management of small bowel polyps in hamartomatous polyposis syndromes. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **28**, 268–273 (2013).
41. Sakamoto, H. *et al.* Nonsurgical management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome with extensive polypectomy by using double-balloon endoscopy. *Gastrointest. Endosc.* **74**, 328–333 (2011).
42. Yano, T. & Yamamoto, H. Current state of double balloon endoscopy : The latest approach to small intestinal diseases. **24**, 185–192 (2009).
43. Gao, H. *et al.* Endoscopic therapy of small-bowel polyps by double-balloon enteroscopy in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gastrointest. Endosc.* **71**, 768–773 (2010).
44. Ohmiya, N. *et al.* Management of small-bowel polyps at double-balloon enteroscopy. **2**, 1–6 (2014).
45. Ohmiya, N. *et al.* Endoscopic resection of Peutz-Jeghers polyps throughout the small

- intestine at double-balloon enteroscopy without laparotomy. *Gastrointest. Endosc.* **61**, 140–147 (2005).
46. Yamamoto, H. *et al.* Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest. Endosc.* **53**, 216–220 (2001).
  47. Serrano, M. *et al.* Double-balloon enteroscopy in the management of patients with Peutz-Jeghers syndrome: a retrospective cohort multicenter study. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* **105**, 594–9 (2013).
  48. Matsumoto, T., Esaki, M., Moriyama, T., Nakamura, S. & Iida, M. Comparison of Capsule Endoscopy and Enteroscopy with the Double-Balloon Method in Patients with Obscure Bleeding and Polyposis. *Endoscopy* **37**, 827–832 (2005).
  49. Kim, T. J., Kim, E. R., Chang, D. K., Kim, Y. & Hong, S. N. Comparison of the Efficacy and Safety of Single- versus Double-Balloon Enteroscopy Performed by Endoscopist Experts in Single-Balloon Enteroscopy : A Single-Center Experience and Meta-Analysis. **11**, 520–527 (2017).
  50. Gupta, A. *et al.* A prospective study of MR enterography versus capsule endoscopy for the surveillance of adult patients with Peutz-Jeghers syndrome. *American Journal of Roentgenology* **195**, 108–116 (2010).
  51. Ross, A. *et al.* Double Balloon Enteroscopy Detects Small Bowel Mass Lesions Missed by Capsule Endoscopy. 2140–2143 (2008).
  52. Urquhart, P. *et al.* Capsule endoscopy versus magnetic resonance enterography for the detection of small bowel polyps in Peutz – Jeghers syndrome. 249–255 (2014).
  53. Masselli, G., Poletti, E., Casciani, E. & Bertini, L. Small-Bowel Neoplasms: Prospective Evaluation of MR Purpose. **251**, 743–750 (2009).
  54. Maccioni, F., Ansari, N. Al, Mazzamurro, F., Barchetti, F. & Marini, M. Surveillance of patients affected by Peutz- Jeghers syndrome : diagnostic value of MR enterography in prone and supine position. 279–287 (2012).
  55. Adler, S. N. *et al.* Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small- bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy ( ESGE ) Clinical Guideline. 352–376 (2015).
  56. Akin, E. *et al.* Comparison between Capsule Endoscopy and Magnetic Resonance Enterography for the Detection of Polyps of the Small Intestine in Patients with Familial Adenomatous Polyposis. **2012**, (2012).
  57. Crook, D. W. *et al.* Comparison of magnetic resonance enterography and video capsule endoscopy in evaluating small bowel disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **21**, 54–65 (2009).
  58. Shrivastava, A., Gupta, A., Gupta, A. & Shrivastava, J. Unusual Presentation of Intussusception of the Small Bowel with Peutz Jeghers Syndrome : Report of a Case. **7**, 2296–2297 (2013).
  59. Ioannidis, O. *et al.* Recurrent small intestine intussusception in a patient with Peutz-Jeghers syndrome. **104**, 37–39 (2012).
  60. Dunlop, M. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. 21–27 (2002).
  61. Wirtzfeld, D. A., Petrelli, N. J. & Rodriguez-bigas, M. A. Hamartomatous Polyposis Syndromes : Molecular Genetics , Neoplastic Risk , and Surveillance Recommendations. **8**, 319–327 (2001).