

Síndrome de Peutz-Jeghers. Presentación de un caso con degeneración maligna metacrónica de pólipos adenomatosos y hamartomatosos

C.P. Ramírez Plaza*, J.M. Rodríguez Rodríguez*, S. Casquero Romero**, J.A. Pérez Daga*, J.L. Fernández Aguilar*, B. López Rueda*, F.J. Pérez Lara*, M. Iarúa Romero***, J.M. Aranda Narváez*, A. Navarro Piñero* y A. de la Fuente Perucho*

*Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Regional de Málaga Carlos Haya. **Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Regional de Málaga Carlos Haya. ***Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital de Messina. Italia.

Resumen

El síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) es una enfermedad hereditaria de etiología desconocida que se caracteriza por la presencia de pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal asociados a depósito mucocutáneo de melanina. La frecuencia de malignidad gastrointestinal en este síndrome se estima entre el 2 y el 3%.

Presentamos el caso de un paciente varón de 44 años con SPJ que presentó, de forma secuencial y con 4 años de metacronía, dos episodios de oclusión aguda del intestino delgado que requirieron cirugía y se debieron, respectivamente, a degeneración maligna de varios pólipos adenomatosos en primera instancia y uno hamartomatoso en la segunda crisis.

Discutimos la presencia de forma concomitante de pólipos adenomatosos y hamartomatosos en un paciente con SPJ, con la particularidad de que ha existido degeneración asociada con ambos subtipos histológicos de pólipos; se plantea, igualmente, la problemática de establecer una secuencia adenoma-hamartoma-cáncer o bien de considerar la degeneración maligna independiente de pólipos adenomatosos y hamartomatosos.

Palabras clave: Síndrome de Peutz-Jeghers. Pólipo hamartomatoso. Pólipo adenomatoso. Malignización.

(*Cir Esp* 2001; 69: 71-75)

PEUTZ-JEGHERS SYNDROME: REPORT OF A CASE INVOLVING METACHRONOUS MALIGNANT DEGENERATION OF HAMARTOMATOUS ADENOMATOUS POLYPS

Peutz-Jeghers syndrome (PJS) is a hereditary disease of unknown etiology characterized by the presence of hamartomatous polyps in the gastrointestinal tract, associated with mucocutaneous patches of melanin. The frequency of gastrointestinal malignant disease in this syndrome is estimated to be 2% to 3%.

We report the case of a 44-year-old man with PJS who experienced, with a four-year interval in between, two episodes of acute bowel obstruction requiring surgery and related, respectively, to malignant degeneration of a number of adenomatous polyps in the first episodes and of one hamartomatous polyp in the second.

We discuss the concomitant presence of adenomatous and hamartomatous polyps in an individual with PJS, considering the uncommon situation with respect to the malignant transformation associated with both types of polyps. The authors also question whether an adenoma-hamartoma-cancer sequence can be established or whether the malignant degeneration should be considered an independent event.

Key words: Peutz-Jeghers syndrome. Hamartomatous polyp. Adenomatous polyp. Malignant degeneration.

Introducción

En 1949, Jeghers et al describieron por primera vez la asociación de poliposis intestinal generalizada con pigmentación de la mucosa oral, labios y dedos (síndrome de Peutz-Jeghers)¹. La localización más usual de los pólipos es en yeyuno e íleon,

aunque también pueden observarse en duodeno, estómago y colon; pese a que lo habitual es la presencia de numerosos pólipos, en algunos casos se ha descrito la presencia de un pólipo solitario^{2,3}.

Los pólipos que se asocian al SPJ son hamartomatosos, y aunque no se les ha considerado clásicamente como condición premaligna, existe asociación entre ellos y el desarrollo de carcinoma gastrointestinal⁴⁻⁶; la presencia de estudios que han demostrado la existencia de cambios adenomatosos y carcinomatosos en los hamartomas del SPJ^{7,8}, así como la documentación de pólipos adenomatosos en pacientes con SPJ⁷, han abierto las puertas a la posibilidad de considerar una secuencia hamartoma-adenoma-cáncer o bien de la coexistencia de adenomas y hamartomas con potencial de malignización independiente.

Correspondencia: Dr. C.P. Ramírez Plaza.
Secretaría del Servicio de Cirugía General y Aparato digestivo.
Hospital Regional de Málaga Carlos Haya.
Avda. Carlos Haya, s/n. 29010 Málaga.

Aceptado para su publicación en mayo del 2000.

Fig. 1. Imagen de estudio baritado gastroduodenal que demuestra la estenosis duodenal provocada por el pólipo hamartomatoso.

Presentamos el caso de un paciente varón de 44 años de edad con SPJ en el que se han descrito, con 4 años de separación, dos episodios de oclusión intestinal que se debieron, respectivamente, a la presencia de degeneración maligna de varios pólipos adenomatosos y de uno hamartomatoso.

Caso clínico

Varón de 44 años de edad sin antecedentes medicoquirúrgicos de interés que consulta en urgencias por un cuadro de dolor abdominal difuso de carácter cólico, vómitos y cierre intestinal de una semana de evolución; en el último año experimentó pérdida de peso, vómitos posprandiales frecuentes y cambio de su hábito intestinal con tendencia al estreñimiento; entre sus antecedentes familiares, cuenta que un hermano que falleció por un cuadro clínico de obstrucción intestinal.

En la exploración física, presentaba sensación de enfermedad y afectación del estado general, con signos objetivos de deshidratación y desnutrición, así como llamativas manchas melánicas en la cavidad oral y los labios; el abdomen se palpaba blando y depresible, doloroso en mesogastrio e hipocondrio izquierdo con sensación de masa desplazable a dicho nivel; el peristaltismo estaba abolido.

Análítica: hemoglobina 17,1 g/dl; leucocitos 13.900/μl, con 95% PMN segmentados; proteínas totales 4,9 g/dl.

Estudios radiológicos: radiografía de abdomen simple: dilatación de asas del intestino delgado con sensación de masa en margen izquierdo; enema opaco: recto, sigma y marco cólico completo sin alteraciones; ecografía abdominal: presencia de asas intestinales muy dilatadas y con paredes engrosadas, además de masa desplazable con ausencia de gas en el flanco izquierdo; tomografía computarizada de abdomen: imagen anular en flanco izquierdo correspondiente a asas del yeyuno, con área de densidad grasa no delimitada con apariencia radiológica de mesenterio.

Con el diagnóstico de obstrucción aguda del intestino delgado que no presenta ninguna mejoría clínica ni radiológica tras 48 h de evolución, el paciente es sometido a exploración quirúrgica a través de una incisión media suprainfraumbilical. Se encontró un abundante exudado seropurulento en toda la cavidad abdominal con un asa de yeyuno medial invaginada y perforada que causaba el cuadro obstructivo; asimismo, se objetivó la presencia de poliposis del intestino delgado masiva con

mayor tamaño de tres pólipos que presentaban signos macroscópicos de degeneración y actuaban como cabeza de la invaginación intestinal. Se realizó resección intestinal segmentaria yeyunal y anastomosis laterolateral mecánica. La evolución en el postoperatorio fue favorable, sin presentarse complicaciones reseñables.

Anatomía patológica (I)

Descripción microscópica: segmento de intestino delgado de 60 cm con múltiples pólipos adenomatosos y adenovelloso. Tres pólipos con degeneración carcinomatosa, dos de ellos correspondientes a adenocarcinomas (fig. 2A) bien diferenciados con focos mucosecretorios que infiltran serosa, y un tercero que infiltra submucosa. Márgenes quirúrgicos libres de resección. Zonas parcheadas de ulceración y necrosis isquémica. Ganglios linfáticos con histiocitosis sinusal.

Al paciente se le realizó un seguimiento endoscópico posquirúrgico periódico, al estar claro que se trataba de un cuadro de poliposis intestinal múltiple; llamó la atención el hecho de que en las biopsias seriadas obtenidas por colonoscopia recibimos informes histopatológicos tanto de la existencia de pólipos adenomatosos (tanto vellosos como tubulares y mixtos) como hamartomatosos (tipo Peutz-Jeghers) lo que, junto al fenotipo de pigmentación mucocutánea, nos llevó a un diagnóstico definitivo de síndrome de poliposis múltiple tipo Peutz-Jeghers.

Aproximadamente 50 meses después de la primera intervención, el paciente consultó de nuevo por un cuadro de náuseas y vómitos posprandiales de frecuencia e intensidad crecientes y anorexia en las semanas precedentes. La exploración física no reveló hallazgos de interés. *Análítica:* hemoglobina 11,2 g/dl y hematocrito 32,2%; resto normal.

Estudios radiológicos: radiografía simple del abdomen: importante dilatación gástrica; estudio baritado esofagogastroduodenal: esófago y estómago sin alteraciones radiológicas en su patrón mucoso pero con dificultad en la evacuación del contraste; el bulbo duodenal es de características normales, y en la porción descendente del duodeno existe una estenosis de aspecto radiológico maligno (4 × 2,5 cm) que dificulta la evacuación del contraste; en la segunda rodilla duodenal hay otra lesión polipoidea de 2 × 2,5 cm (fig. 1).

Se practicó una endoscopia digestiva alta que reflejó un estómago de retención y la presencia de poliposis en la segunda porción del duodeno, con un pólipo mayor ulcerado y friable que provocaba estenosis infranqueable con el endoscopio. Las biopsias que se tomaron fueron informadas por anatomía patológica como cambios epiteliales hiperplásicos compatibles con pólipo regenerativo.

Se llevó a cabo exploración quirúrgica, con acceso a la cavidad abdominal por la misma incisión previa; se evidenció una tumoración intestinal que estenosaba y ocluía la luz duodenal, llevándose a cabo colecistectomía y duodeno-pancreatectomía total con preservación pilórica; la reconstrucción del drenaje biliar se realizó mediante una anastomosis hepático-yeyunal término-lateral al primer asa yeyunal (con un Kehr tutorizando la vía biliar) y la continuidad digestiva se restablece con anastomosis duodeno-yeyunal término-lateral sobre la misma asa y a continuación.

Anatomía patológica (II)

Descripción microscópica: segmento de intestino delgado

Fig. 2A. Áreas de adenocarcinoma que infiltran la pared intestinal (HE, $\times 100$).

con tres pólipos hamartomatosos tipo Peutz-Jeghers (fig. 2B), el mayor de ellos de carácter invasivo que penetra hasta la serosa produciendo quistes mucosos con reacción de células gigantes tipo cuerpo extraño y signos de peritonitis. Focos de displasia epitelial moderada-grave. Un ganglio linfático con histiocitosis sinusal. Páncreas con focos de necrosis enzimática de grasa. Vesícula biliar con colesterosis.

La evolución postoperatoria fue tórpida desde el inicio, con fiebre y fístula biliar drenada, a la que luego se añadió una fístula intestinal que desencadenó de forma aguda una situación de distrés respiratorio grave con derrame pleural derecho masivo y trastornos de la conciencia que deteminaron estancia en UCI y reintervención para drenaje quirúrgico de dos abscesos intraabdominales (subfrénico y hepático derecho); a continuación la evolución fue favorable y el enfermo fue dado de alta hospitalaria 2 semanas después.

En la actualidad el paciente está vivo y presenta una buena calidad de vida; precisa fermentos pancreáticos sustitutivos y controla con insulina la diabetes pancreatopriva posquirúrgica sin problemas. Las colonoscopias seriadas (intervalos de 6 meses) han seguido mostrando una poliposis macroscópica masiva del intestino grueso, con pólipos tanto sésiles como pediculados que han sido descritos en las biopsias histológicas tanto de tipo adenomatosos como hamartomatosos. Los estudios de endoscopia digestiva alta (anuales) no han evidenciado pólipos en el estómago ni en el intestino delgado más proximal accesible, aunque los patrones de nodularidad difusa en las mucosas yeyunal e ileal en los estudios radiológicos con contraste confirman también la existencia de poliposis del intestino delgado. Las valoraciones de ultrasonografía y tomografía computarizada que se han realizado no han revelado alteraciones. Los marcadores tumorales que se han analizado periódicamente en el seguimiento (CEA y Ca 19.9) han sido negativos. Por tanto, llevamos a cabo un rastreo periódico en este paciente con el objetivo de diagnosticar y tratar lo más precozmente posible todo pólipo con cambios indicativos de malignidad o cuyo tamaño supere 1 cm de diámetro.

Discusión

El SPJ es un complejo genodermatósico con un patrón de transmisión hereditaria autosómico dominante que se caracteriza por la asociación de pólipos hamartomatosos en el tracto

Fig. 2B. Pólipo de Peutz-Jeghers: las ramificaciones del pólipo presentan fibras de músculo liso en el estroma (HE, $\times 100$).

gastrointestinal y lesiones lentiginosas periorificiales a modo de depósitos mucocutáneos de melanina; la falta de localización del cromosoma defectuoso junto al hecho de que sólo la mitad de los pacientes presentan una historia familiar positiva han sugerido alta penetrancia y expresividad variable para el patrón de transmisión. Fue descrito y establecido en 1949 por Jeghers et al¹, y se ha asociado también, aunque de forma más esporádica y menos constante, a tumores ginecológicos (ováricos cordonales benignos y malignos, adenocarcinoma del cuello uterino y mayor riesgo de cáncer de mama)⁹⁻¹¹, del aparato reproductor masculino (tumores de células de Sertoli) y menos frecuentemente de otros órganos digestivos (páncreas y vía biliar) y extradigestivos (pulmón); de forma aislada se han descrito asociaciones con hamartomas de vejiga urinaria¹², con quiste hepático solitario¹³ y con síndrome de Klippel-Feil¹⁴, sin que en estos casos pueda decirse si existe predisposición o si se trata de hallazgos causales.

Las máculas pigmentadas aparecen en el nacimiento o en la infancia temprana, con una característica distribución alrededor de la boca, labios y mucosa oral; también pueden encontrarse en la cara, dorso de las manos, pies, dedos, paladar, lengua y alrededor de los ojos, ombligo y ano; clínicamente, aparecen como máculas discretas de color marrón oscuro, azul o azul oscuro, con un tamaño variable de 1-12 mm de diámetro. El estudio histopatológico de las lesiones pigmentadas revela una acumulación de melanina en el estrato basal de la epidermis, sin aumento del número de melanocitos ni gránulos gigantes de melanina¹⁵.

La relación existente entre el SPJ y el carcinoma gastrointestinal ha sido un tema ampliamente debatido desde la descripción inicial del síndrome (ya sugerida por el mismo Jeghers en 1949) pese a que cabría considerar, que por su condición de hamartomas, los pólipos de estos pacientes no tenían potencial maligno^{1,16}; así, cuando Bartholomew et al esclarecieron en 1957 la verdadera naturaleza de estos pólipos, usaron el término "hamartoma" para explicar la imagen histológica inusual de un epitelio con actividad mitótica sobre una disposición arboriforme en haces desordenados de las fibras musculares lisas, que podría interpretarse de forma errónea como evidencia de malignidad². En 1974 Reid et al, tras revisar la bibliografía publicada hasta ese momento, estimaron que el riesgo de neoplasia intestinal en el SPJ existía y se podría establecer entre el 2 y el 3%, valores en cualquier caso por encima de los de la población general¹⁷, y aunque consideran el duodeno como el sitio

más frecuente de malignización, al igual que previamente Dozois en 1969, no acepta el origen hamartomatoso de las neoplasias¹⁸. Posteriormente, aparecen ya adenocarcinomas que asientan sobre hamartomas en pacientes con SPJ, descritos inicialmente en estómago y duodeno¹⁹, colon²⁰, yeyuno y finalmente íleon; por otra parte, un gran número de los pacientes con SPJ que habían desarrollado carcinoma lo hicieron con edades inferiores a 40 años¹⁷.

Con respecto a la localización de las lesiones, encontramos que son el colon y el recto los lugares más frecuentes donde se ubican los tumores malignos gastrointestinales en el SPJ²¹, seguidos por orden decreciente del duodeno²², yeyuno²³ y estómago²⁴; llama la atención que en pacientes japoneses, 12 de los 16 cánceres fuesen de localización colorrectal (75% del total en este subgrupo), mientras que en el reparto de frecuencia en los casos occidentales sólo ocho (23%) estaban en colon y recto, siendo la tercera localización tras el duodeno y yeyuno (27 y 24%, respectivamente)^{25,26}. Sin embargo, cuando seleccionamos sólo los casos documentados de carcinoma sobre pólipos de Peutz-Jeghers, las revisiones de Konishi y Flageole coinciden en establecer el yeyuno y el duodeno como las ubicaciones más frecuentes, con el área colorrectal y el estómago, por este orden, en un segundo plano²¹. Analizando estos resultados, se observa que existe una diferencia significativa en la distribución del carcinoma gastrointestinal entre pacientes japoneses y occidentales con SPJ; es difícil establecer razones que puedan justificar esta circunstancia, aunque la conclusión más importante y global iría más allá, ya que de cualquier forma la distribución del cáncer en el tracto gastrointestinal en los enfermos con SPJ ya sean orientales, occidentales, o ambos grupos combinados, difiere de la vista en la población general. Por tanto, una localización digestiva inusual y a una edad temprana caracteriza a los enfermos con el SPJ²⁷.

Existe, por tanto, un numeroso grupo de autores que han reconocido y establecido el riesgo de neoplasias tanto digestivas como extradigestivas en los pacientes con SPJ; mientras que para los autores orientales el riesgo es tan alto que justifica una actitud quirúrgica agresiva, para los occidentales el hallazgo de pólipos en el SPJ no debe hacer modificar la idea de una cirugía más conservadora²⁶. Esta diferencia de actitudes puede tener su base en la distinta consideración de un criterio histopatológico básico, el de pseudoinvasión o desplazamiento epitelial, introducido por Shepherd en 1987²⁸; este concepto implica la invasión intramural aparente (sin atipias y con actividad mitótica celular y de replicación normal en la base de las criptas de Lieberkühn) del epitelio hacia la submucosa y las fibras musculares arborizadas en forma de inclusiones glandulares de dicho epitelio; la patogenia de esta pseudoinvasión no está clara, considerándose por un lado que son lesiones comparables a las que se describen en la enteritis quística profunda²⁹, aunque se ha especulado también, entre otras teorías, que puedan ser inducidas mecánicamente por intususcepción de los pólipos, sobre todo en el intestino delgado. Por tanto, y es muy importante, el diagnóstico de malignidad no debe basarse nunca en criterios estructurales, sino únicamente del hallazgo de criterios citológicos de malignidad sobre el hamartoma.

Probablemente, la gran incógnita en lo que respecta a la presencia de carcinoma gastrointestinal en el SPJ estriba en conocer si éste se desarrolla en mucosa *de novo*, sobre pólipos hamartomatosos o bien sobre pólipos adenomatosos, más aún tras haberse encontrado familias que presentan de forma combinada pólipos adenomatosos y hamartomatosos, siendo los prime-

ros de predominio colónico^{18,30}; cuando hablamos de cáncer sobre hamartoma debemos abrir el abanico a la doble posibilidad de la degeneración maligna directa (atendiendo a la naturaleza hiperplásica, proliferativa y premaligna que siempre se otorgó al pólipo hamartomatoso)³⁰⁻³² o bien del desarrollo de una secuencia evolutiva histopatológica hamartoma-adenoma-carcinoma, más aceptada sobre la base de un número significativo de casos bien ilustrados en los que se han encontrado cambios adenomatosos ultraestructurales en el mismo hamartoma con la posibilidad del desarrollo de la displasia y el adenocarcinoma sobre las zonas, más superficiales en este caso, de replicación celular (recombinando de esta forma las teorías de origen de hamartoma y adenoma)^{7,21,28,33,34}. La peculiaridad del caso que describimos radica en la presentación de un paciente en el que existen ambos tipos de pólipos; además, de forma metacrónica, se han descrito malignizaciones independientes y directas (no h a y áreas de interfase adenomatosa en el hamartoma degenerado) tanto de tres pólipos adenomatosos de yeyuno como de uno hamartomatoso de la segunda porción del duodeno en un paciente con SPJ.

Como resumen podemos afirmar que esta entidad, que de forma clásica se consideró benigna, conlleva potencial maligno tanto para el desarrollo de tumores digestivos como extradigestivos, cifrándose éste en torno al 2-3%; el carcinoma gastrointestinal puede, por tanto, producirse a partir de hamartomas sobre áreas de replicación celular que experimenten cambios displásicos y carcinomatosos, sin poder descartar la posibilidad de una transformación adenomatosa previa o bien del desarrollo directo a partir de un pólipo adenomatoso en enfermos con concomitancia de ambos subtipos de formaciones polipoides. Si consideramos el limitado número de pacientes con este síndrome y su potencial de malignidad parece indicado un seguimiento, preferiblemente endoscópico, para el estudio periódico de los tractos digestivo superior e inferior, con la extirpación endoscópica de los pólipos accesibles. Sólo recurriremos a la cirugía para casos de invaginaciones intestinales agudas y para los pólipos en los que el diagnóstico de malignidad tenga su origen en criterios citológicos; en este sentido, serán de utilidad las técnicas de enteroscopia intraoperatoria, ya que aportarán información fidedigna de la extensión de la enfermedad y podrán tratar intraluminalmente los pequeños pólipos, evitando enterotomías y resecciones intestinales extensas innecesarias³⁵.

Bibliografía

1. Jeghers H, McKusick VA, Katz KH. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lip and digits: a syndrome of diagnostic significance. *N Engl J Med* 1949; 241: 1031-1036.
2. Bartholomew LG, Dahlin DC, Waugh JM. Intestinal polyposis associated with mucocutaneous melanin pigmentation (Peutz-Jeghers syndrome). Review of the literature and report of six cases with special reference to pathological findings. *Gastroenterology* 1957; 32: 434-451.
3. Bartholomew LG, Moore CE, Dahlin DC, Waugh JM. Intestinal polyposis associated with mucocutaneous pigmentation. *Surg Gynecol Obstet* 1962; 115: 1-11.
4. Burt RW, Samowitz WS. The adenomatous polyp and the hereditary polyposis syndromes. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17: 657-675.
5. Haggit RC, Reid BJ. Hereditary gastrointestinal polyposis syndromes. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 871-876.
6. Morson BC. Precancerous lesions of upper gastrointestinal tract. *JAMA* 1962; 179: 311-315.

7. Perzin KH, Bridge MF. Adenomatous and carcinomatous changes in hamartomatous polyps of the small intestine (Peutz-Jeghers Syndrome). *Cancer* 1982; 49: 971-983.
8. Utsonomiya J, Gocho H, Miyanaga T. Peutz-Jeghers syndrome: its natural course and management. *Johns Hopkins Med J* 1975; 136: 71-82.
9. Herruzo AJ, Redondo E, Pérez de Ávila I, Alemán M, Menjon S. Ovarian sex cord tumor with anular tubules and Peutz-Jeghers syndrome. *Eur J Gynaecol Oncol* 1990; 11: 141-144.
10. Von Hochetter AR, Ess D, Bannwart F, Buhler H. Adenocarcinoma of the cervix in Peutz-Jeghers syndrome. Case report and review of the literature. *Schweiz Med Wochenschr* 1987; 117: 1910-1914.
11. Soeters R, Tilman A, Learmonth G, Bloch B, Dehaeck K, Levin W. Peutz-Jeghers syndrome in association with adenoma malignum (minimal deviation adenocarcinoma) of the cervix. Case report. *R J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 1101-1104.
12. Reating MA, Young RH, Lillehei CW, Retik AB. Hamartoma of the bladder in a 4-years-old girl with hamartomatous polyps of the gastrointestinal tract. *J Urol* 1987; 138: 366-369.
13. Thraser S, Adelman S, Chang CH. Hepatic cyst associated with Peutz-Jeghers syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 1278-1280.
14. Dorofeeva GD, Gaiyoronskaia RA, Palei VP. Peutz-Touraine-Jeghers syndrome associated with Klippel-Feil syndrome in a 9-years-old boy (or it's a new syndrome?). *Pediatrics* 1989; 8: 91-92.
15. Kitagawa S, Townsend BL, Hebert AA. Peutz-Jeghers syndrome. *Dermatol Clin* 1995; 13: 127-134.
16. Peutz JLA. Very remarkable case of familial polyposis of mucous membrane of intestinal tract and nasopharynx accompanied by peculiar pigmentation of skin and mucous membrane. *Ned Tijdschr Geneesk* 1921; 10: 134-146.
17. Reid JD. Intestinal carcinoma in the Peutz-Jeghers syndrome. *JAMA* 1974; 229: 833-834.
18. Dozois RR, Judd ES, Dahlin DC. The Peutz-Jeghers syndrome. Is there a predisposition to the development of intestinal malignancy? *Arch Surg (Chicago)* 1969; 98: 509-517.
19. Cochet BS. Peutz-Jeghers syndrome associated with gastrointestinal carcinoma. *Gut* 1979; 20: 169-175.
20. Hsu SD. Peutz-Jeghers syndrome with intestinal carcinoma. *Cancer* 1979; 44: 1527-1532.
21. Flageole H, Raptis S, Trudel JL, Lough JO. Progression toward malignancy of hamartomas in a patient with Peutz-Jeghers syndrome: case report and literature review. *CJS* 1994; 37: 231-236.
22. Lehur PA, Madarnas P, Devroede G. Peutz-Jeghers syndrome: association of duodenal and bilateral breast cancers in the same patient. *Dg Dis Sci* 1984; 29: 178-182.
23. Shibata HR, Philips MJ. Peutz-Jeghers syndrome with jejunal and colonic adenocarcinomas. *Can Med Assoc J* 1970; 103: 285-287.
24. Payson BA, Moumgis B. Metastasizing carcinoma of the stomach in Peutz-Jeghers syndrome. *Ann Surg* 1966; 165: 145-151.
25. Hizawa K, Iida M, Matsumoto T, Kohrogi N, Yao T, Fujishima M. Neoplastic transformation arising in Peutz-Jeghers polyposis. *Dis Colon Rectum* 1995; 36: 953-957.
26. Linos DA, Dozois RR, Dahlin DC, Bartholomew LG. Does Peutz-Jeghers syndrome predispose to gastrointestinal malignancy? *Arch Surg* 1981; 116: 1182-1184.
27. Konishi F, Wyse EN, Muto T, Sawada T, Morioka Y, Sugimura H et al. Peutz-Jeghers polyposis associated with carcinoma of the digestive organs. Report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 790-799.
28. Sepherd NA, Bussey HJR, Jass JR. Epitelial misplacement in Peutz-Jeghers syndrome. A diagnostic pitfall. *Am J Surg Path* 1987; 11: 743-749.
29. Kyriakos M, Condon MD. Enteritis cística profunda. *Am J Clin Pathol* 1978; 69: 77-85.
30. Dodds WJ, Schulte WJ, Hensley GT, Hogan WJ. Peutz-Jeghers syndrome and gastrointestinal malignancy. *AJR* 1972; 115: 374-377.
31. Yaguchi T, Wen-Ying L, Hasegawa K. Peutz-Jeghers polyp with several foci of glandular dysplasia: report of a case. *Dis Colon Rectum* 1982; 25: 592-596.
32. Castellote JM, Luengo R, De Ledesma L, Gómez J, Ros S, Corona JM et al. Carcinoma sobre pólipo hamartomatoso en poliposis múltiple de tipo Peutz-Jeghers. *Cir Esp* 1996; 59: 537-538.
33. Aneiros J, Matamala M, García del Moral R, López JJ, Aguilar D, Camara M. Hamartomatous solitary polyp with malignant progression in the jejunum: a histochemical and immunohistochemical study by light and electron microscopy. *Acta Pathol Jpn* 1988; 38: 1031-1040.
34. Giardello FM, Welsh SB, Hamilton SR, Offerhaus JA, Gittelsohn AM, Booker SV et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316: 1511-1514.

35. Deus Fombellida J, Ramírez Rodríguez JM, Timón García A. Síndrome de Peutz-Jeghers. Aportación de un nuevo caso de presentación aguda. Cir Esp 1992; 52: 152-154.