

Síndrome de Peutz-Jeghers asociado a múltiples tumores epiteliales

A. Cosme^a, E. Ojeda^b, M.T. San Vicente^c, J. Barrio^d, L. Bujanda^e y P. López^a

^aServicio de Digestivo. ^bServicio de Medicina Interna. ^cServicio de Anatomía Patológica. Hospital Donostia. Edificio Aránzazu. San Sebastián.
^dUnidad de Aparato Digestivo. Hospital Comarcal del Bidasoa. Hondarribia. Guipúzcoa. ^eUnidad de Aparato Digestivo. Hospital San Eloy. Baracaldo. Vizcaya.

RESUMEN

La asociación de síndrome de Peutz-Jeghers y neoplasias epiteliales múltiples es rara. Los tumores del tracto digestivo, aparato genital y mama son frecuentes en este síndrome, y los de riñón y de vías biliares, excepcionales. Se presenta el caso de una mujer de 68 años con síndrome de Peutz-Jeghers que presentó un carcinoma de riñón derecho y numerosos tumores bilaterales y pequeños de los cordones sexuales con túbulos anulares del ovario. Se practicó nefrectomía derecha, doble anexectomía e histerectomía total. A los 2 años de evolución falleció tras el desarrollo de un carcinoma rectal diagnosticado por sigmoidoscopia y biopsias, y de un episodio de ictericia obstructiva compatible con un colangiocarcinoma.

PEUTZ-JEGHERS SYNDROME ASSOCIATED WITH MULTIPLE EPITHELIAL TUMORS

The association between Peutz-Jeghers syndrome and multiple epithelial neoplasias is infrequent. Tumors of the gastrointestinal tract, genitals and breast are common in this syndrome and tumors of the kidney and biliary tract are exceptional. We present the case of a 68-year-old woman with Peutz-Jeghers syndrome who presented with right kidney carcinoma and numerous small, bilateral tumors of the sex cords with annular tubules of the ovary. Right nephrectomy, double annexectomy and total hysterectomy were performed. The patient died two years later following the development of rectal carcinoma diagnosed by sigmoidoscopy and biopsy and an episode of obstructive jaundice compatible with cholangiocarcinoma.

(*Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 495-499)

Los rasgos clínicos del síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) son poliposis gastrointestinal generalizada, pigmentación mucocutánea melanósica y un patrón de herencia dominante. En 1997 se identificó la mutación del gen LKB-1, localizado en el cromosoma 19 (19p13.3), que modifica la proteína cinasa sérica-treonina (STK 11) y se asocia al 70% de los pacientes con pólipos hamartomatosos y adenocarcinomas^{1,2}.

Una tercera parte de los enfermos con SPJ desarrollarán a lo largo de su vida diferentes neoplasias³⁻¹⁰ (tabla I). El riesgo acumulativo de tener un cáncer desde los 15 años hasta los 64 llega al 93%¹¹. Los lugares donde con más frecuencia aparecen los carcinomas son el tracto digestivo (sobre todo el intestino delgado, seguido por el colon),

aparato genital y mama. La incidencia de tumores gastrointestinales es del 2-4%. Los tumores renales y del árbol biliar son inusuales^{3,12,13}.

Se presenta el caso de una mujer de 68 años con SPJ que tuvo un adenocarcinoma rectal, tumores de los cordones sexuales con túbulos anulares de los ovarios, hipernefoma y un probable colangiocarcinoma. En la bibliografía sólo hemos encontrado un caso de SPJ asociado a carcinoma renal³.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer de 68 años remitida a la consulta externa de digestivo para estudio de ascitis e ictericia. Como antecedentes familiares refería cáncer (en útero y estómago) en dos hermanos y un síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) con adenocarcinoma gástrico sobre un pólipo hamartomatoso en un hijo (fig. 1). La paciente era hipertensa y diabética. Presentaba menopausia desde hacía 6 años. En 1996 por presentar sensación de masa en vacío y fosa ilíaca derechos, metrorragias y dolor abdominal de varios meses de evolución, ingresó en el servicio de urología. Entre los datos de laboratorio destacaron: CA 19.9 de 40,3 U/ml (normal [N]: 0-37) y CA-125 98,2 U/ml (N: 0-35) siendo la alfafetoproteína (AFP), CEA y el resto de parámetros normales. La tomografía computarizada (TC) abdo-

Correspondencia: Dr. A. Cosme.
Servicio de Digestivo. Hospital Donostia. Edificio Aránzazu.
P.º Dr. Begiristain, s/n. 20014 San Sebastián. Guipúzcoa.

Recibido el 28-05-01; aceptado para su publicación el 3-09-01.

TABLA I. Localización tumoral en diferentes series de síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ)³⁻¹⁰

Autor	Linós et al ⁵	Burdick y Prior ⁴	Giardiello et al ⁵	Foley et al ⁶	Spigelman et al ⁷	Hizawa et al ⁸	Boardman et al ⁹	Choi et al ¹⁰	Total
Pacientes con SPJ	48	10	31	12	72	8	34	30	245
Casos con cáncer	11	3	15	2	16	4	18	5	74
Localización digestiva									
Esófago							1		1
Estómago	1		2	1	3	1	1		9
Duodeno				1	1	1	1		4
Yeyuno-íleon		1			3			4	8
Colon			2		2		7		11
Páncreas			4		1	1			6
Vía biliar	1								1
Localización extradigestiva									
Pulmón	2		2		1		3		8
Mama	2	2	2				6	1	13
Tiroides					1		1		2
Útero	1		1				1		3
Cérvix	1		1			1	2		5
Ovario		1	1		1		1		4
Trompa de Falopio					1				1
Próstata							1		1
Desconocido	1		1		2		1		5
Piel					1				1
Mieloma			1						1
Riñón	1								1
Nariz	1								1
Total (tumores)	11	4	17	2	17	4	26	5	86

minopélica demostró una masa sólida, heterogénea, de 5,1 × 4,8 cm en el polo inferior del riñón derecho (fig. 2A) y otra, solidoquistica de 13,5 × 12,5 × 17 cm en el ovario derecho. La histeroscopia puso de manifiesto un útero con endometrio irregular y numerosas excrecencias y/o formaciones polipoideas.

Se practicó nefrectomía derecha, anexectomía bilateral e hysterectomía total. El informe anatomopatológico de las piezas quirúrgicas fue el siguiente: a) riñón derecho con tumor polar inferior que corresponde a un carcinoma renal de células claras bien diferenciado (fig. 2B) (grado nuclear II/IV); no infiltra cápsula ni fascia adiposa perirrenal ni estructuras vasculares, uréter ni pelvis; b) ovarios con tumores pequeños de los cordones sexuales con túbulos anulares, bilaterales (fig. 3); metaplasia mucinosa completa del epitelio tubárico, y c) útero con hiperplasia quística de endometrio y áreas adenomatosas focales en zona basal endometrial; metaplasia escamosa endocervical con quistes de Naboth.

Durante los 2 años posteriores los controles clínicos fueron normales. En 1998, 3 semanas antes de consultar, comenzó con astenia, anorexia, dolor abdominal en ambos hipocondrios, aumento del perímetro abdominal e ictericia. En la exploración física se apreció que las constantes eran normales, ictericia de piel y conjuntivas, telangiectasias malares y máculas marrones en la mucosa bucal y labios. No existían adenopatías. El abdomen era globuloso, sin visceromegalias y con dolor ligero a la palpación en hipocondrio derecho. En su ingreso, las alteraciones analíticas más relevantes fueron: bilirrubina total: 8,3 mg/dl, FA: 1.315 U/l (N: 90-280), GGTP: 647 U/l (N: 5-55), AST: 166 U/l (N: 6-40), ALT: 283 U/l (N: 6-40) y velocidad de sedimentación globular (VSG): 80 mm/h. El resto de pruebas bioquímicas, proteinograma, amilasa, lipasa, hemograma, coagulación, AFP y marcadores de hepatitis B y C fueron normales. A las 7 semanas los parámetros fueron: bilirrubina total: 36 mg/dl, directa: 30 mg/dl, CEA: 199 ng/ml (N: 0-5), CA 19,9:

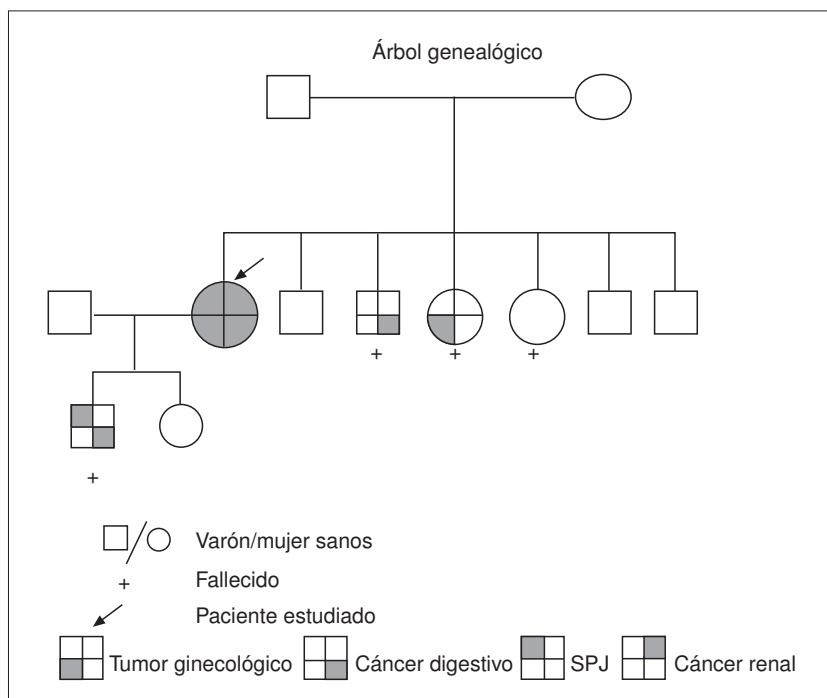


Fig. 1. Árbol genealógico en el que se aprecian la paciente estudiada y su hijo con un síndrome de Peutz-Jeghers y procesos tumorales junto a otros familiares con neoplasias.

Fig. 2. Tumoración renal. A) Tomografía computarizada (TC) abdominal en la que se aprecia una masa sólida en el riñón derecho. B) Masa tumoral constituida por células de citoplasma claro y núcleos redondos sin atipias ni mitosis con finos tractos vasculares (hematoxilina-eosina [H-E], $\times 200$).

Fig. 3. Parénquima ovárico con tumorlette de los cordones sexuales con túbulos anulares (H-E, $\times 200$).

Fig. 4. Tomografía computarizada (TC) en la que se observa dilatación marcada de las vías biliares intrahepáticas.

7.975 U/ml. El líquido ascítico de color amarillo y ligeramente turbio tenía unas proteínas de 4,2 g/dl, LDH de 459 U/l y una cifra de leucocitos de 5.240/ml (el 74% de polimorfonucleares). La citología fue positiva para adenocarcinoma.

La ecografía abdominal puso de manifiesto una vesícula contraída con colelitiasis, líquido ascítico y obstrucción del conducto hepático común. En la TC se apreció ascitis, hígado y páncreas de características norma-

Fig. 5. Poliposis del colon. A) Múltiples imágenes polipoideas en recto y sigma, de tamaño variado, en la enema opaca. B) Aspecto histológico de la biopsia obtenida de uno de los pólipos: adenocarcinoma rectal sin cambios hamartomatosos (H-E, $\times 40$).

les, alteración de la densidad grasa del epiplón mayor y dilatación marcada de la vía biliar intrahepática sin dilatación de la extrahepática (fig. 4), sugestivo de colangiocarcinoma y carcinomatosis peritoneal. En el enema opaco se evidenciaron múltiples defectos de repleción, de diferente tamaño (0,5-2,5 cm) en recto, sigma y colon (fig. 5A). Por sigmoidoscopia se vieron de 25 a 30 pólipos repartidos por todo el recto y sigma. Se tomaron biopsias de varios de ellos que correspondían a pólipos hamartomatosos. La anatomía patológica, de otro de 2 cm de diámetro, situado a 6 cm del margen anal fue de adenocarcinoma (fig. 5B). La paciente falleció a los 2 meses de su hospitalización.

DISCUSIÓN

Los pólipos del SPJ son hamartomatosos, no aparecen simultáneamente sino en brotes, producen síntomas en el 50-60% de los casos antes de los 20 años¹⁴ y la mayoría se localizan en el intestino delgado (yeyuno e íleon) seguido por el colon y estómago^{15,16}. En diferentes series de enfermos con SPJ^{5,7,9} el riesgo relativo de desarrollar una neoplasia de cualquier localización fue de 9,9 a 18 veces superior al de la población general. Los tumores ocurren en edades más tempranas con un período libre entre el diagnóstico del síndrome y las primeras manifestaciones del cáncer, de unos 25 años⁵.

En 1969, Dozois et al¹⁷ revisan 321 casos de la bibliografía mundial y recogen 11 casos con cáncer gastrointestinal (cuatro de estómago, tres de duodeno, uno de íleon y tres de colon y recto). Posteriormente, en 1981, Linos et al³ recopilan 35 casos más (siete gástricos, 14 del intestino delgado y 14 del intestino grueso) después de analizar las publicaciones con SPJ y tumores digestivos hasta 1979. En un metanálisis reciente de 210 pacientes con SPJ el riesgo relativo de tener un carcinoma de estómago, intestino delgado y colon se estimó en 213, 520 y 84 veces, respectivamente, más que la población general¹¹. El 70-80% de los pacientes con SPJ asociado a neoplasias gastrointestinales tenía una edad menor de 50 años^{4-7,9,10}.

El origen de los tumores digestivos es discutido. La secuencia hamartoma-adenoma-carcinoma se ha demostrado en pólipos hamartomatosos, generalmente mayores de 3 cm, del estómago, intestino delgado y grueso^{6,8,18-20}. En otros casos el carcinoma asienta sobre un pólipo hamartomatoso sin hallar cambios adenomatosos^{7,21}. A veces, los pólipos adenomatosos y hamartomatosos coexisten en este síndrome. Estos casos son poco comunes y su localización no corresponde con los sitios habituales donde con más frecuencia aparecen los carcinomas^{5,6,19}. En la bibliografía nacional hay 4 casos de SPJ con adenocarcinoma gastrointestinal: tres sobre pólipos hamartomatosos ubicados en el estómago²¹, yeyuno²² y colon²³, y el cuarto sobre un pólipo en yeyuno-íleon sin evidencia de restos hamartomatosos²⁴, como sucedió en nuestro caso. Por otro lado, los pólipos hamartomatosos del síndrome también pueden acompañar a adenocarcinomas con enteropatía pierdeproteínas²⁵, y a otros tumores digestivos (leiomioma intestinal²⁶ o carcinoide rectal²⁷).

En cuanto a la relación del SPJ con los tumores del aparato genital, en los varones se asocia a tumores testiculares (células de Sertoli) y en las mujeres a cáncer de mama (bilateral y ductal), neoplasias benignas y malignas de ovario, especialmente del tipo de células granulosa y de los cordones sexuales, a tumores mucinosos de ovario y de cuello uterino con metaplasia mucinosa de la trompa de Falopio, a cáncer endometrial y a adenocarcinomas bien diferenciados del cérvix (adenoma maligno)²⁸. Para Giardiello et al¹¹ el riesgo relativo de desarrollar un cáncer genital y de mama es 27 veces superior al de la población general. Los tumores del testículo son pequeños, multinodulares y bilaterales. Se presentan en niños durante la primera década de la vida y pueden cursar con ginecomastia,

crecimiento rápido y edad ósea adelantada²⁹. Las neoplasias del ovario aparecen, sobre todo, en mujeres jóvenes. Excepcionalmente son la causa de menstruaciones irregulares, cambios hormonales o pubertad temprana^{28,30}.

Los tumores de los cordones sexuales del ovario suelen ser asintomáticos, multifocales, pequeños, bilaterales y se caracterizan por presentar túbulos que rodean núcleos centrales hialinos. Cuando inciden en pacientes sin SPJ suelen ser grandes, unilaterales y no tienen tan frecuentemente focos de calcificación. Los tumores ováricos en el SPJ tienen un comportamiento benigno, mientras que el 10-20% de los esporádicos son malignos^{28,31,32}. Sólo hay un caso publicado de tumor de los cordones sexuales de ambos ovarios en una mujer de 47 años con SPJ que resultó ser maligno³³. En la paciente que nosotros comunicamos los tumores ováricos eran benignos.

Otras neoplasias relacionadas con el SPJ son el mieloma múltiple⁵, los tumores de pulmón y de bronquios^{9,14,28}, de tiroides⁷, de amígdala¹², de páncreas^{34,35}, de riñón, del tracto urinario, de la vesícula¹³ y de las vías biliares¹². En algunos enfermos se han encontrado también pólipos en el uréter³⁶, uretra³⁷, papiloma de vejiga³⁸ y, sólo en una ocasión, asociados a neoplasia renal. Linos³, en la Clínica Mayo, describió el primer caso de SPJ y carcinoma renal, al analizar la supervivencia de una serie de pacientes con este síndrome. En el caso aquí presentado, el diagnóstico de hipernefoma precedió en 2 años al de carcinoma rectal.

Hasta 1987 se habían recogido 4 casos de SPJ con neoplasias del tracto biliar (dos en vesícula y dos en colédoco)^{12,13}. El episodio final de la paciente, de ictericia extrahepática con dilatación y obstrucción del confluente hepático común por las pruebas bioquímicas y de imagen (eco y TC), sin otros hallazgos patológicos en el hígado, el colédoco y el páncreas, aun sin el refrendo histopatológico, sugiere la existencia de un colangiocarcinoma.

En cuanto a los casos descritos asociados a neoplasias múltiples, citaremos los de Dormandy³⁸ (1957): mujer de 60 años con adenomas bronquiales múltiples, papiloma de vejiga, cistoadenoma de ovario, bocio multinodular y carcinoma gástrico; Reid³⁹ (1965): mujer de 39 años con nódulos adrenales, pólipo adenomatoso del útero, tumor de células granulosa del ovario y carcinoma de duodeno; Humphries³⁷ (1966): mujer de 41 años con pólipos en amígdalas, fibroadenoma de mama, pólipo ureteral, cisto-

TABLA II. Seguimiento de los pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ)

Órgano	Procedimiento	Comienzo (años)	Intervalo (años)
Estómago, intestino delgado y grueso	Endoscopia con/sin polipectomía	10	2
	Intestino delgado*	10	2**
Mama	Exploración de mamas	25	1
	Mamografía	25	2-3
Testículo	Exploración testicular	10	1
Ovario y útero	Exploración y ecografía pélvicas	20	1
Páncreas	Ecoendoscopia o ecografía abdominal	30	1-2

Tomado de MacGarrity TJ et al²⁸; *laparotomía y endoscopia intraoperatoria para extirpar pólipos grandes; **según historia clínica del enfermo.

adenoma papilar de ovario y adenocarcinoma del colon; Bolwell¹² (1979): varón de 48 años con carcinoma de conductos biliares, carcinoma de amígdala izquierda y adenoma papilar del conducto pancreático.

Para la prevención de los tumores gastrointestinales y extradi digestivos se ha propuesto en los pacientes con SPJ la realización de diversos controles en su seguimiento, desde la infancia (tabla II). Algunos autores han apuntado que existe una predisposición aumentada a padecer neoplasias de mama y ginecológicas en las mujeres con pigmentación mucocutánea melanósica aislada, clínicamente indistinguible de las máculas hiperpigmentadas del SPJ, pero que carecen de las otras manifestaciones fenotípicas del síndrome⁴⁰. De esto parece deducirse que estas mujeres deberían tener un seguimiento de prevención de tumores genitales y de mama más frecuente que la población general.

BIBLIOGRAFÍA

- Hemminki A, Markie D, Tomlinson Y, Avizienyte E, Roth S, Loukola A et al. Localization of a susceptibility locus for Peutz-Jeghers syndrome to 19p using comparative genomic hybridization and targeted linkage analysis. *Nat Genet* 1997; 15: 87-90.
- Gruber SB, Entius MM, Petersen GM, Laken SJ, Longo PA, Boyer R et al. Pathogenesis of adenocarcinoma in Peutz-Jeghers syndrome. *Cancer Res* 1998; 58: 5267-5270.
- Linos DA, Dozois RR, Dahlin DC, Bartolomew LG. Does Peutz-Jeghers syndrome predispose to gastrointestinal malignancy? A later look. *Arch Surg* 1981; 116: 1182-1184.
- Burdick D, Prior JT. Peutz-Jeghers syndrome: a clinicopathologic study of a large family with a 27 year follow-up. *Cancer* 1982; 50: 2139-2146.
- Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR, Offerhaus GJA, Gittelsohn AM, Booker SV et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316: 1511-1513.
- Foley T, McGarrity T, Abt A. Peutz-Jeghers syndrome: a clinicopathologic survey of the «Harrisburg Family» with a 49-year follow-up. *Gastroenterology* 1988; 95: 1531-1540.
- Spigelman AD, Murday V, Phillips RK. Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 1989; 30: 1588-1590.
- Hizawa K, Iida M, Matsumoto T, Kohrogi N, Kinoshita H, Yao T et al. Cancer in Peutz-Jeghers syndrome. *Cancer* 1993; 72: 2777-2781.
- Boardman LA, Thibodeau SN, Schaid DJ, Lindor NM, McDonnell SK, Burgat LJ et al. Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann Intern Med* 1998; 128: 896-899.
- Choi HS, Park YJ, Youk EG, Yoon KA, Ku JL, Kim SM et al. Clinical characteristics of Peutz-Jeghers syndrome in Korean polyposis patients. *Int J Colorect Dis* 2000; 15: 35-38.
- Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119: 1447-1453.
- Bolwell JS, James P. Peutz-Jeghers syndrome with pseudoinvasion of hamartomatous polyps and multiple epithelial neoplasms. *Histopathology* 1979; 3: 39-50.
- Wada K, Tanaka M, Yamaguchi K. Carcinoma and polyps of the gallbladder associated with Peutz-Jeghers syndrome. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 943-946.
- Tovar JA, Eizaguirre I, Albert A, Jiménez J. Peutz-Jeghers syndrome in children: report of two cases and review of the literature. *J Pediatric Surg* 1983; 18: 1-6.
- Bartholomew LG, Moore CE, Dahlin DC, Waugh JM. Intestinal polyposis associated with mucocutaneous pigmentation. *Surg Gynecol Obstet* 1962; 115: 1-11.
- Utsunomiya J, Gocho A, Miyanga T, Hamaguchi E, Kashimura A, Aoki N et al. Peutz-Jeghers syndrome. Its natural course and management. *Johns Hopkins Med J* 1975; 136: 71-82.
- 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.
- 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: 971-983.
- Narita T, Eto T, Ito T. Peutz-Jeghers syndrome with adenomas and adenocarcinomas in colonic polyps. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 76-81.
- 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. *Can J Surg* 1994; 37: 231-236.
- Bujanda L, Beguiristain A, Villar JM, Cosme A, Castiella A, Arriola JL et al. Adenocarcinoma gástrico sobre pólipo hamartomatoso en el síndrome de Peutz-Jeghers. *Gastroenterol Hepatol* 1996; 19: 452-455.
- Rodríguez JM, Picardo A, Torres AJ, García Calvo M, Ortega L, Martínez S et al. Síndrome de Peutz-Jeghers con malignización de un pólipo hamartomatoso. *Rev Esp Enferm Dig* 1993; 84: 56-59.
- Fernández-Llamazares J, Piñol M, Ojanguren I, Armengol M, Oller B, Salvá A. Hamartoma degenerado en un síndrome de Peutz-Jeghers. Caso clínico. *Cir Esp* 1988; 44: 511-514.
- Hidalgo L, Villanueva A, Soler T, Matías Guiu X, Capellá G. Alteraciones moleculares en adenocarcinoma de intestino delgado asociado a síndrome de Peutz-Jeghers. *Rev Esp Enf Digest* 1996; 88: 137-140.
- Iannicillo H, Varsky C, Rizzolo M, Dutack A, Frider N, Villafañe V. Peutz-Jeghers syndrome associated with adenocarcinoma and protein-losing enteropathy. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 573-575.
- Patterson MJ, Kernen JA. Epithelioid leiomyosarcoma originating in a hamartomatous polyp from a patient with Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 1985; 88: 1060-1064.
- Wada K, Asoh T, Imamura T, Wada K, Tanaka N, Yamaguchi K et al. Rectal carcinoid tumor associated with the Peutz-Jeghers syndrome. *J Gastroenterol* 1998; 33: 743-746.
- McGarrity TJ, Kulin HE, Zaino RJ. Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 596-604.
- Young S, Gooneratne S, Straus FH, Zeller WP, Bulun SE, Rosenthal IM. Feminizing Sertoli cell tumors in boys with Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 50-58.
- Zung A, Shoham Z, Open M, Altman Y, Dgani R, Zadik Z. Sertoli cell tumor causing precocious puberty in a girl with Peutz-Jeghers syndrome. *Gynecol Oncol* 1988; 70: 421-424.
- 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: 1384-1402.
- Kratzer SS, Ulbright TM, Talerman A, Srigley JR, Roth LM, Wahle GR et al. Large cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis. Contrasting features of six malignant and six benign tumors and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1271-1280.
- Lele SM, Sawh RN, Zaharopoulos P, Adesokan A, Smith M, Linhart JM et al. Malignant ovarian sex cord tumor with annular tubules in a patient with Peutz-Jeghers syndrome: a case report. *Modern Pathology* 2000; 13: 466-470.
- Bowlby L. Pancreatic adenocarcinoma in an adolescent male with Peutz-Jeghers syndrome. *Hum Pathol* 1986; 17: 97-99.
- Yoshikawa A, Kuramoto S, Mimurat T, Kobayashi K, Shimoyama S, Yasuda H et al. Peutz-Jeghers syndrome manifesting complete intussusception of the appendix and associated with a focal cancer of the duodenum and a cystadenocarcinoma of the pancreas: report of a case. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 517-521.
- Sommerhaug RG, Mason T. Peutz-Jeghers syndrome and ureteral polyposis. *JAMA* 1970; 211: 120-122.
- Humphries AL, Shepherd MH, Peters HJ. Peutz-Jeghers syndrome with colonic adenocarcinoma and ovarian tumor. *JAMA* 1966; 197: 296-298.
- Dormandy TL. Gastrointestinal polyposis with mucocutaneous pigmentation (Peutz-Jeghers syndrome). *N Engl J Med* 1957; 256: 1093-1103, 1141-1146, 1186-1190.
- Reid JD. Duodenal carcinoma in the Peutz-Jeghers syndrome. *Cancer* 1965; 18: 970-977.
- Boardman LA, Pittelkow MR, Couch FJ, Schaid DJ, McDonnell SK, Burgat LJ et al. Association of Peutz-Jeghers-like mucocutaneous pigmentation with breast and gynecologic carcinomas in women. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 293-298.