

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE (UFS)

LEVI GAMA BISPO SOUZA

**“POLIPOSE ADENOMATOSA: RELATO DE UM CASO
DE SÍNDROME DE GARDNER NO MUNICÍPIO DE
ARACAJU/SE”**

Aracaju
2014

LEVI GAMA BISPO SOUZA

**“POLIPOSE ADENOMATOSA: RELATO DE UM CASO
DE SÍNDROME DE GARDNER NO MUNICÍPIO DE
ARACAJU/SE”**

Monografia apresentada ao colegiado de
Medicina da Universidade Federal de
Sergipe como requisito parcial para a
obtenção do grau de bacharel em Medicina.

Orientador: Bruno Lassmar Bueno
Valadares

Aracaju
2014

LEVI GAMA BISPO SOUZA

**“POLIPOSE ADENOMATOSA: RELATO DE UM CASO
DE SÍNDROME DE GARDNER NO MUNICÍPIO DE
ARACAJU/SE”**

Monografia apresentada ao colegiado de
Medicina da Universidade Federal de
Sergipe como requisito parcial para a
obtenção do grau de bacharel em Medicina.

Aprovada em ___/___/___

Orientador: Prof. Bruno Lassmar Bueno Valadares

Autor: Levi Gama Bispo Souza

BANCA EXAMINADORA

Aracaju
2014

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	5
2. OBJETIVOS.....	7
3. METODOLOGIA.....	7
4. REVISÃO DE LITERATURA.....	8
4.1. Síndromes da Polipose Familiar.....	8
4.1.1. Pólipos Neoplásicos: Polipose Adenomatosa Familiar.....	9
4.1.1.1. Síndrome de Gardner.....	11
4.1.1.2. Síndrome de Turcot.....	20
4.1.2. Pólipos Não Neoplásicos: Polipose Hamartomatosa.....	21
4.1.2.1. Pólipos Juvenis e Síndrome de Polipose Juvenil.....	21
4.1.2.2. Síndrome de Peutz-Jeghers.....	23
4.1.2.3. Síndrome de Cowden e Bannayan–Riley–Ruvalcaba.....	26
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28
6. ARTIGO.....	34
RESUMO.....	35
ABSTRACT.....	36
INTRODUÇÃO.....	37
RELATO DE CASO.....	39
DISCUSSÃO.....	43
REFERÊNCIAS.....	49

1. INTRODUÇÃO

Síndrome de Gardner (SG) é uma desordem genética autossômica dominante. Esse distúrbio trata-se de uma subclasse fenotípica da Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) caracterizada pela tríade clássica: polipose intestinal, osteomas e tumores de tecidos moles (SANTOS, 2012).

Em 1951, Gardner descreveu manifestações de PAF ao longo do intestino, principalmente no cólon e no reto. Após dois anos, em 1953, juntamente com Richards, um de seus colaboradores, descreveu a associação da polipose colônica hereditária com osteomatose e múltiplos tumores cutâneos e subcutâneos, caracterizando a conhecida Síndrome de Gardner (CRISTOFARO et al., 2013; GARDNER, 1951; GARDNER e RICHARDS, 1953). Em 1962, Gardner reportou também manifestações dentárias em seus pacientes, como agenesias, inclusões, dentes supranumerários, anomalias radiculares, cistos odontogênicos, hipercementoses e múltiplas cáries (GARDNER, 1962). Foi através dessas descrições fenotípicas iniciais que novos estudos puderam ser desenvolvidos.

A síndrome é causada por uma mutação do gene APC (*Adenomatous Polyposis Coli*). Classificado como gene supressor de tumor, desempenha dentre diversas funções a possibilidade de impedir que células cresçam de forma abrupta, o que pode levar ao desenvolvimento de tumores cancerosos. Este gene, identificado no início dos anos 90 por vários grupos de pesquisa está alocado na região cromossômica 5q21-22 (CRISTOFARO et al., 2013; KARAZIVAN et al., 2000).

Na grande maioria dos casos de SG, a perturbação genética é hereditária. Entretanto, aproximadamente 20% dos portadores apresentam novas mutações do gene APC sem histórico familiar. A penetrância do gene é extremamente alta (80%), a expressividade é variável, a transmissão afeta igualmente ambos os sexos e a incidência aproximada é de 1:8300 a 1:16000 casos por nascidos vivos (PINHEIRO et al., 2014; CRISTOFARO et al., 2013).

Cristofaro et al. (2013) afirmaram que o diagnóstico de SG apresenta algumas dificuldades devido à grande variedade fenotípica. Enquanto alguns portadores apresentam uma ou duas manifestações, outros apresentam todos os sintomas já descritos. É importante ressaltar que esses sintomas não aparecem ao mesmo tempo, mas se desenvolvem com o decorrer do crescimento e desenvolvimento do indivíduo.

Para Bonardi et al. (2003, p.359):

O diagnóstico é feito quando o paciente apresenta um número maior do que 100 pólipos no cólon. De fato, nesta condição milhares de pólipos estão presentes no cólon. O aparecimento desta síndrome ocorre em pacientes jovens, considerando-se 10 anos a idade inicial nos pacientes pertencentes a famílias com a doença; e o desenvolvimento de câncer ocorrendo antes dos 40 anos de idade, caso tratamento cirúrgico não tenha sido realizado.

Os pólipos adenomatosos podem não apenas aparecer no colón, como também em todo trato gastrointestinal (estômago, segunda, terceira e periampular regiões do duodeno, fígado, vesícula biliar), com exceção do esôfago (CRISTOFARO et al., 2013; BRASIL, 2009; KARAZIVAN et al., 2000).

Apesar de a maioria dos pacientes serem assintomáticos, eles podem apresentar outras manifestações clínicas como sangramento retal, diarreia, constipação, dor abdominal, fezes com presença de muco, retardo mental, hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina, atrofia do nervo óptico (CRISTOFARO et al., 2013; KARAZIVAN et al., 2000).

São instituídas distintas formas de tratamento para a síndrome de Gardner, todavia, de acordo com Guo-Li et al. (2008) a colectomia com anastomose ileorretal é o procedimento mais seguro, não só por ressecar a membrana da mucosa do cólon com o intuito de evitar câncer, mas também por preservar a função intestinal e a habilidade sexual, promovendo, assim, a qualidade de vida do paciente.

Faz-se necessário a valorização do diagnóstico precoce com a realização da análise da tríade clássica apresentada pelos portadores da SG. Uma possível avaliação e diagnóstico tardios do quadro do indivíduo aumentam as chances de gerar uma diminuição da qualidade de vida desse paciente e a estigmatização dele diante da sociedade.

2. OBJETIVOS

Objetivo Geral

- Relatar um caso de diagnóstico de Síndrome de Gardner em Aracaju/SE.

Objetivo Específico

- Realizar uma revisão de literatura sobre a Síndrome de Gardner.
- Relatar um caso de Síndrome de Gardner em Aracaju/SE, correlacionando com os dados existentes na literatura referentes à própria síndrome.

3. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo realizado com base na análise de um caso de Síndrome de Gardner (SG) em Aracaju/SE. Foram incluídos neste trabalho dois pacientes, uma única criança de nove anos e seu genitor (35 anos), ambos portadores da SG. O presente estudo teve seus dados coletados do prontuário dos pacientes e de informações fornecidas pelos mesmos e por seus responsáveis legais mediante entrevista, após assinatura do termo de compromisso por parte dos participantes da pesquisa, respeitando a resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde. Realizou-se uma revisão completa das principais publicações sobre SG disponíveis na literatura, incluindo as maiores casuísticas até o momento.

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, com CAAE de número 31639214.4.0000.5546.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1. Síndromes da Polipose Familiar

Definem-se pólipos como nódulos ou massas circunscritas de tecido que se projetam acima do nível da mucosa circunjacente, formando uma protrusão visível no lúmen do órgão (SILVA et al., 2009; TURNER, 2010). Eles estão presentes em mais de 5% das endoscopias gastrointestinais superiores. Em cerca de 3 a 15% das crianças submetidas a exames colonoscópicos para investigação de enterorragia com suspeição de pólipos, encontram-se achados compatíveis com alguma síndrome de polipose (SANTOS, 2012; TURNER, 2010).

Os pólipos podem se apresentar sob três formas de lesões elevadas: sésseis, pediculadas ou semipediculadas. O termo sésil é cedido dos botânicos que o utilizam para descrever flores e folhas que crescem diretamente do caule sem um talo. Logo, o termo sésil é designado quando não se tem nenhum tecido entre o pólipo e a parede mucosa do intestino, lembrando a aparência de um caroço ou nódulo. Pediculado quer dizer que há apenas um pequeno tecido que fixa o pólipo à parede intestinal; e semipediculado, o tecido que prende o pólipo às paredes é mais espesso, mais fixo. Eles também podem se apresentar únicos, em pequeno ou grande número. Quando em grande número, os pólipos geralmente fazem parte de síndromes de poliposes hereditárias. Nessas situações há um potencial maior de transformação maligna, se comparados àqueles que se apresentam de formas isoladas (SANTOS, 2012; SILVA et al., 2009).

As poliposes devem ser classificadas de acordo com o seu tipo histológico, o que é útil para o diagnóstico, tratamento, seguimento e aconselhamento genético familiar. Histologicamente, os pólipos colorretais são classificados em neoplásicos (pólipos adenomatosos e carcinomas) ou não neoplásicos (hiperplásicos, mucosos, inflamatórios ou hamartomatosos) (SILVA, 2009). Para o diagnóstico diferencial não somente se deve prestar atenção à histologia do pólipo, mas também para a sua localização, o número e a história familiar de pólipos e câncer.

É interessante notar que os pólipos da infância não se assemelham aos dos adultos. Enquanto nesta faixa etária são mais comuns os hiperplásicos, adenomatosos e carcinomatosos, naquela são mais comuns os hamartomas e os adenomas. De acordo com Santos (2012), a maioria dos pólipos de cólon encontrados nas crianças são lesões

benignas, que não estão associadas a uma síndrome de polipose subjacente ou a câncer colorretal; porém é preciso ser vigilante para algumas síndromes genéticas raras.

4.1.1. Pólipos Neoplásicos: Polipose Adenomatosa Familiar

A Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), apesar de rara, é a síndrome das poliposes familiares mais comuns (SANTOS, 2012). É um distúrbio hereditário autossômico dominante causado por uma alteração alélica do DNA no gene de supressão tumoral APC, localizado na região 5q21-22. É caracterizada principalmente pela presença de múltiplos adenomas na mucosa do cólon e do reto com alto potencial para desenvolvimento de câncer colorretal, caso estes pacientes não se submetam à colectomia profilática. Os sintomas frequentemente se iniciam entre 20 e 40 anos de idade, com distribuição similar entre os gêneros (PINHEIRO et al., 2014; XU et al., 2010).

Feitosa et al. (2013) apontam que não há nenhum estudo que demonstre a incidência de PAF no Brasil, mas a incidência mundial é também válida para o país. Estima-se que a PAF ocorra em aproximadamente 1 em cada 10000 – 30000 nascidos, com 80 – 100% de penetrância. Apesar dessa alta penetrância, em mais de um terço dos pacientes não é encontrado histórico familiar de PAF (CAMPOS et al., 2010). De acordo com Lam-Himlin et al. (2013) a PAF é diagnosticada segundo os critérios definidos pela Organização Mundial da Saúde, que são:

1. Presença de 100 ou mais adenomas colorretais;
2. Doença causada por uma mutação na linhagem germinativa do gene APC;
3. História familiar de PAF e qualquer número de adenomas em jovens.

De acordo com Silva et al (2009) existem evidências suficientes que apontam uma evolução natural de mucosa normal para adenoma e deste para adenocarcinoma:

- Existe uma prevalência paralela de adenomas e carcinomas, sendo a idade média dos pacientes com adenomas 5 a 7 anos menor que a dos pacientes com carcinoma.
- O adenocarcinoma muitas vezes se apresenta de forma contígua com tecido adenomatoso benigno, enquanto carcinomas pequenos sem tecido adenomatoso são raros.

- Os adenomas da síndrome de polipose adenomatosa, entidade reconhecidamente pré-maligna, são histologicamente similares aos adenomas esporádicos.
- Conforme os adenomas crescem, eles exibem mais atipias celulares e anormalidades cromossômicas.
- A distribuição anatômica é similar para adenomas e carcinomas.
- Adenomas são encontrados em mais de um terço de espécimes cirúrgicas contendo um adenocarcinoma colorretal.
- Estudos de autópsia mostram que a prevalência de adenomas varia muito entre diferentes países, tendo paralelo com a prevalência de câncer colorretal naquele país.

Os adenomas isolados são muito raros na criança, logo a presença de adenomas gastrintestinais está quase sempre relacionada à PAF nesta faixa etária. De acordo com Hyer et al. (2000, apud Santos, 2012), existem três maneiras pelas quais o pediatra pode encontrar uma criança com PAF:

(...) a maioria das crianças é trazida, assintomática, para investigação pela história familiar positiva (a maior parte dos pacientes só tem sintomas na 3ª década de vida); algumas têm sintomas colorretais, como sangramento ou diarreia; e uma minoria tem manifestações extracolônicas.

De acordo com Santos (2012), o risco de desenvolvimento de neoplasias em menores de 21 anos com PAF tem estimativa variável (0,21 a 7%). Assim, o grande foco na PAF deve ser voltado para os esforços na detecção e remoção precoces das lesões com grande potencial de malignização (pólipos maiores que 1 cm ou que contêm displasia de alto grau ou tecido viloso em quantidade significativa). A característica clínica mais importante encontra-se na possibilidade de desenvolvimento de câncer colorretal em jovens. Neste contexto, segundo Campos et al. (2010), a idade surge como parâmetro preditivo de risco para câncer colorretal.

O grupo de síndromes conhecidos como condições polipoides associadas ao APC incluem a PAF clássica, a PAF atenuada, a Síndrome de Turcot e a Síndrome de Gardner. Na PAF clássica mutações truncadas entre os códons 169 e 1600 desenvolvem mais de 100 pólipos adenomatosos no cólon e/ou no reto entre a segunda e a terceira década de vida e a idade média ao diagnóstico de CCR em indivíduos sem tratamento é 40 anos. Manifestações extracolônicas são frequentes nesses pacientes. A polipose adenomatosa familiar atenuada (APAF) é o grupo em que se encontram as definições mais heterogêneas, cerca de 10% dos casos de PAF podem ser classificados assim. Por definição, mutações nas extremidades 5' e 3' do gene APC levam ao

desenvolvimento de menos de 100 pólipos adenomatosos, mais frequentemente menos que 30, com surgimento numa idade mais tardia, em torno da quarta ou quinta décadas de vida. O CCR também ocorre mais tarde e estes pacientes usualmente não apresentam manifestações fora do trato digestório (BRASIL, 2009). Ainda existe outro fenótipo de PAF não relacionada ao gene APC, as poliposes associadas ao gene MUTYH (MAP). Dentre estes, destaca-se a Síndrome de Gardner como o tipo mais representativo (LIM-HIMLIN et al., 2013; MINGQING LI et al., 2012; BOFFANO et al., 2010).

4.1.1.1. Síndrome de Gardner

A Síndrome de Gardner (SG) é uma desordem autossômica dominante localizada no braço curto do cromossomo 5, na região 5q21-22. Uma tríade caracterizada por polipose intestinal, tumores de tecido mole e múltiplos osteomas foi descrita por Devic e Bussy em 1912, mas só no início dos anos 1950, a síndrome foi definida por Gardner, sendo assim denominada (CANAKAYA et al., 2012).

SG é mais bem definida como uma variante da polipose adenomatosa familiar cuja incidência aproximada é de 1:8300 a 1:16000 casos por nascidos vivos. As lesões intestinais (múltiplos pólipos adenomatosos) são especialmente proeminentes, mas manifestações extracolônicas também podem ocorrer, como múltiplos osteomas, pólipos gástricos e duodenais, tumores de pele, dentes supranumerários, hipertrofia congênita do epitélio da retina e tumores desmóides (PINHEIROS et al., 2014). Estas anormalidades estão presentes em 70% dos indivíduos afetados. Dentre as manifestações extracolônicas, a hipertrofia congênita do epitélio da retina está presente em mais de 80% destes pacientes, o que ocorre logo após o nascimento, constituindo um dos primeiros sinais da SG (CRISTOFARO et al., 2013). Outros tipos de tumores também podem estar associados à SG como hepatoblastoma, adenocarcinoma de pâncreas, carcinoma papilífero de tireoide, câncer periampular de duodeno, osteosarcoma, condrosarcoma, meduloblastoma (Brasil, 2009).

Cristofaro et al. (2013) afirmam que o diagnóstico da SG apresenta algumas dificuldades devido à grande variedade de manifestações clínicas. De um modo geral, as manifestações extracolônicas, como osteomas, anormalidades dentais e lesões pigmentares da retina precedem o aparecimento dos pólipos (SANTOS, 2012). Os sintomas podem aparecer entre os 2 meses e os 20 anos de idade, logo, sua identificação precoce tem importante impacto na sobrevida desses pacientes. O diagnóstico da SG é

eminentemente clínico, mas pode ser feito de duas maneiras: rastreamento de lesões intestinais ou testes genéticos.

Os pólipos adenomatosos na SG são encontrados principalmente nos cólons, mas podem ser encontrados no estômago, duodeno, jejuno e fígado. Lesões na vesícula biliar também são descritas, embora sejam raras (HORNE et al., 2013). O único sítio do trato gastrointestinal onde não foram relatados pólipos foi o esôfago. O tamanho desses pólipos é variável, sendo que, de modo geral, eles não ultrapassam um centímetro de diâmetro.

Lowichik et al. (2003 apud SANTOS, 2012) Fazem uma descrição bastante completa do aspecto macroscópico e microscópico dos pólipos:

Geralmente consistem de centenas de nódulos pálidos, menores que 5mm de diâmetro, e com a mesma cor da mucosa adjacente; são distribuídos em um agrupamento espacial regular de densidade variável. Quando esparsos, podem lembrar o aspecto da hiperplasia nodular linfoide benigna, mas sem a umbilicação central. Com o tempo e o aumento da idade, pólipos maiores, sésseis, e, posteriormente, pedunculados, emergem, lembrando o aspecto dos pólipos juvenis.

Os adenomas derivam de mutações monoclonais de uma célula-tronco epitelial. Sua possível transformação maligna, entretanto, depende de uma complexa interação de fatores carcinogênicos ambientais com alterações genéticas (SILVA et al., 2009).

Dentre os fatores ambientais, o que mais contribui para o desenvolvimento de adenomas é a dieta. Alimentação pobre em fibras, vegetais e carboidratos, mas rica em gorduras, assim como consumo excessivo de álcool, obesidade e tabagismo aumentam o risco de proliferação. Diz-se que atividade física regular, assim como suplementação rica em folato e cálcio parecem diminuir este risco.

Dentre os fatores genéticos envolvidos destacam-se alterações em protooncogenes (determinando alterações na proliferação e diferenciação celular), perda da atividade de genes supressores de tumores e anormalidades em genes envolvidos no reparo do DNA. No caso da SG, um alelo mutado do APC é herdado de um dos pais afetados e o adenoma se desenvolve quando o segundo alelo (do parental não afetado) sofre mutação ou é perdido (SILVA et al., 2009; GUO-LI et al., 2008).

De acordo com Song et al. (2013) o gene de supressão tumoral APC contém 16 éxons. A parte do gene que será lida (éxons 2-16) traduz uma proteína de 2843 aminoácidos e 312 kDa. A proteína APC tem vários domínios, que tem um papel

importante na transdução de sinal, na adesão e migração celulares e na mediação independente da apoptose. Mais de 1400 mutações da linhagem germinativa do gene APC já foram identificadas e correlações entre genótipo e fenótipo tem sido descritas (SONG et al., 2013; GU et al., 2008). Por exemplo, polipose importante é observada quando mutações acontecem na porção média do éxon 15, alta incidência de tumores desmóides decorre de deleção de pares de bases nitrogenadas no códon 1464, e osteomas são muito mais comuns quando as mutações aparecem na parte mais distal do gene (SANTOS, 2012; BONARDI et al., 2003). Entretanto, essas correlações não são completamente certas, ou seja, pode haver uma variação intrafamiliar considerável, o que leva a crer que outros fatores estão ligados na patogênese da enfermidade.

A SG associada ao gene MUTYH é a única síndrome da polipose hereditária autossômica recessiva e é causada por mutações bialélicas no gene MUTYH. Este gene consiste em 16 éxons, localizados no cromossomo 1p34.1. A proteína MUTYH é envolvida no processo de reparação por excisão de bases do DNA danificado pelo stress oxidativo. As duas mutações mais comuns do gene MUTYH encontradas nessa síndrome em populações caucasianas são a Y179C, no éxon 7, e a G396D, no éxon 13; mas cerca de 20-80% dos casos com mutações bialélicas apresentam ambas as mutações (LIM-HIMLIN et al., 2013; SONG et al., 2013).

A taxa de mutações dominantes novas é relativamente alta, com relatos de 10 a 30%, resultando no possível desenvolvimento de SG sem histórico familiar (BOFFANO et al., 2010). Análise genética para MUTYH deve ser fornecida para pacientes menores de 18 anos de idade com fenótipo semelhante à SG quando nenhuma mutação no APC tiver sido identificada (LIM-HIMLIN et al., 2013).

Os pólipos adenomatosos na SG também podem ser encontrados no duodeno, principalmente na região periampular, em quase 100% dos pacientes. Diferentemente dos pólipos colônicos, cerca de 3 a 4% desses pacientes desenvolverão câncer de duodeno. Adenocarcinoma duodenal têm liderado as causas de morte relacionadas à SG em pacientes que foram submetidos à colectomia profilática. O risco relativo de adenocarcinoma de duodeno e carcinoma ampular em pacientes com PAF foi estimado em, respectivamente, 331 e 124 vezes maior que a população geral, nos quais o risco de desenvolvimento desse tipo de câncer é raro (VAN HEUMEN et al., 2012).

A severidade da polipose duodenal pode ser quantificada usando a classificação de Spigelman, adotada mundialmente. Esse sistema divide a polipose duodenal em cinco grupos, levando em consideração o número, o tamanho e a

histologia desses pólipos, o que permite uma estimacão do risco de desenvolvimento de carcinoma duodenal. (MOUSSAATA et al., 2014; LOPES-CERON et al., 2013, VAN HEUMEN et al., 2012)

A introducão de novas tecnologias no monitoramento de PAF possibilitou a deteco de mais lesões duodenais, o que resultou em maiores estagiamentos na classificaco de Spigelman, o que não está necessariamente relacionado a um aumento do risco de câncer (LOPES-CERON et al., 2013). O início do monitoramento endoscópico  recomendado em pacientes entre 25-30 anos de idade. O tratamento de lesões duodenais locais de forma segura pode ser feito tanto endoscópica quanto cirurgicamente.

Moussaata et al. (2014) realizaram o primeiro estudo publicado, com seguimento a longo prazo, de pacientes tratados endoscopicamente para adenomas duodenais e ampulares estadio IV. O estudo mostrou que o manejo endoscópico pode atingir altos índices de eficiência e que no seguimento em longo prazo (mais de seis anos), câncer invasivo não se desenvolveu. Taxas de sucesso de 46-92% têm sido alcançadas com a papilectomia endoscópica incluindo os pacientes com PAF. Comparado  cirurgia, a abordagem endoscópica tem uma morbidade baixa e relativa benignidade quando usada por endoscopistas bem treinados e experientes (MOUSSAATA et al., 2014). Quando lesões tem comprometimento mais extenso, cirurgias mais agressivas são indicadas como pancreatoduodenectomia clássica, pancreatoduodenectomia com preservao de piloro, duodenectomia com preservao de pâncreas (VAN HEUMEN et al., 2012).

A formao de adenomas distais ao duodeno, principalmente no jejuno proximal, também  comum na SG. Atualmente não se sabe exatamente qual o risco exato desses adenomas se malignizarem, mas  recomendado que se estendesse a vigilância no rastreamento das duodenoscopias dos pacientes com PAF para o jejuno. Apesar de o significado clínico dessas pequenas lesões não ser conhecido, adenomas displásicos de alto grau e carcinomas no jejuno e no leo podem ocorrer (RUYS et al., 2010).

O achado mais comum nos pacientes com SG no estômago são os pólipos de glândulas fúndicas (com prevalência de 80 – 93%), seguidos dos pólipos adenomatosos. Caracteristicamente, estes pólipos de glândulas fúndicas localizam-se no estômago proximal, podem ser abundantes e tendem a ter tamanho inferior a 1 cm. Histologicamente, segundo Lam-Himlin et al. (2013), são caracterizados por glândulas

oxínticas císticas dilatadas com distorção da arquitetura glandular. Podem ser encontrados focos de displasia nesses pólipos, mas a prevalência desses achados é muito baixa, tanto que poucos relatos são encontrados na literatura. Por isso os pólipos de glândulas fúndicas são considerados lesões de potencial maligno. Já os pólipos adenomatosos, menos comuns nesses pacientes, são encontrados principalmente na região antral do estômago. O achado de adenomas gástricos geralmente está associado à adenomatose duodenal severa, logo, eles devem ser removidos completamente via endoscópica devido ao seu alto potencial de transformação maligna. Câncer gástrico relacionado à polipose gástrica também pode ocorrer, mas as taxas variam de país para país.

Múltiplos osteomas periféricos representam um sinal frequentemente encontrados nos pacientes com SG (68-82%), o que é fundamental no seu diagnóstico clínico. Osteomas são tumores osteogênicos benignos, causados pela proliferação de osso esponjoso ou compacto, sendo classificados em endoteliais ou periosteais (SILVA et al., 2011). Eles podem afetar todos os ossos, mas ocorrem comumente no osso frontal, no maxilar e na mandíbula. Na mandíbula são frequentemente encontrados no ângulo, no processo alveolar lingual, no bordo inferior do corpo e nos processos coronóide e condilar (CRISTOFARO et al., 2013). De acordo com Cankaya et al. (2012), a ocorrência de osteomas na mandíbula pode ser classificado como central e lobulado. Osteomas localizados centralmente estão presentes próximos às raízes dos dentes, e os tipos lobulados surgem do córtex e a maioria é observada no ângulo da mandíbula. Segundo Diaz et al. (2012) deve-se fazer o diagnóstico diferencial com condroma, fibroma ossificante, cementoma e odontomas.

Os osteomas são predominantemente detectados através de radiografias panorâmicas de rotina. Apesar de a doença ser predominantemente assintomática, dor é raramente observada. Quando tomam grandes dimensões, podem produzir uma marcada deformidade e assimetria faciais (DIAZ et al., 2012; CANKAYA et al., 2012). A tomografia computadorizada é o único exame que promove detalhes da extensão e localização dos osteomas, e deveria ser o exame radiológico de escolha para avaliação de anormalidades ósseas. O único tratamento efetivo para os osteomas é o cirúrgico. Geralmente ela é indicada por razões cosméticas ou quando há restrição do movimento da mandíbula determinado pelas lesões osteomatosas. Recorrência de osteomas pós-cirurgia raramente tem sido relatadas (BOFFANO et al., 2010).

Apesar de as lesões ósseas e cutâneas serem as mais frequentes na SG, os tumores desmóides constituem a principal causa de morbidade e mortalidade nesses pacientes. Xu et al. (2010) afirmam que a morbidade dos tumores desmóides é 10 – 25% nos portadores de PAF, 850 vezes maior que a população geral. Esses tumores são neoplasias mesenquimais benignas originadas de fibroblastos, mas agressivas devido ao seu caráter invasivo (PINHEIRO et al., 2014). Ao contrário dos tumores desmóides esporádicos que são mais comumente encontrados nas extremidades do corpo, os que afetam 3.5 – 5.7% dos portadores de SG podem ser localizados em muitos sítios, sendo mais comumente encontrados nas incisões cirúrgicas, na parede abdominal, na cavidade intra-abdominal (especialmente no mesentério) e no retroperitônio (BRASIL, 2009). Usualmente eles aparecem nos 3 primeiros anos após uma cirúrgica no cólon. Há poucos relatos de casos de ocorrência desses tumores na mama (PINHEIRO et al., 2013). A etiologia é desconhecida, mas predisposição genética, trauma e fatores hormonais são correlacionados com o desenvolvimento e crescimento desses tumores (Xu et al, 2010). Os fatores de risco para desenvolver tumores desmóides são: localização da mutação no gene APC, outros casos na família, sexo feminino, história de trauma ou cirurgia (BRASIL, 2009).

Geralmente o diagnóstico é relativamente fácil se o médico assistente estiver familiarizado com os tumores desmóides. Tomografia computadorizada e ressonância magnética são os mais importantes na avaliação do tamanho e da extensão dos tumores. A excisão cirúrgica com margens livres é a opção terapêutica mais indicada nos tumores desmóides. Entretanto, como o trauma é um fator predisponente para a ocorrência de tumores desmóides, a taxa de recorrência é alta, podendo chegar a 80%, segundo Pinheiro et al. (2013). Procedimentos percutâneos como ablação por radiofrequência e crioablação têm surgido como opções terapêuticas, especialmente para aqueles pacientes que não tem indicações cirúrgicas (CORNELIS et al., 2012). Para os tumores irressecáveis, Pinheiro et al. (2014) apontam drogas quimioterápicas, anti-inflamatórios não-esteroidais, terapia antiestrogênica, interferon e imatimib associados com radioterapia como opções terapêuticas viáveis.

Tumores no sistema nervoso central também têm sido associados à SG. Craniofaringioma tipicamente se desenvolve no eixo infundibulohipofisário e frequentemente ocupa a cela e/ou a cisterna supracelar. Craniofaringiomas ectópicos tem sido reportados raramente no esfenoide, região da pineal e no ângulo cerebelopontino. Craniofaringiomas primários ocorrendo no ângulo cerebelopontino são

raros, entretanto na literatura há três casos descritos de portadores de SG que apresentaram craniofaringioma localizados nesse sítio. Contudo, ainda não é claro se anormalidades genéticas em indivíduos com SG são associados com craniofaringiomas (KIM et al., 2014; BOZBUGA et al., 2011).

As manifestações orais constituem achado frequente nos portadores de SG, sendo muitas vezes o primeiro achado clínico. Cerca de 15-30% dos pacientes com PAF apresentam alguma alteração dentária. CANKAYA et al. (2012) e BOFFANO et al. (2010) citam algumas dessas manifestações, tais como: dentes inclusos e impactados, dentes supranumerários, hipercementoses, cistos dentígeros, fusão das raízes molares, hipodontia, odontomas e múltiplas cáries. Segundo Jaeger et al., (2012) os odontomas são os tumores odontogênicos mais comuns, eles localizam-se preferencialmente na mandíbula e na maxila. De acordo com Organização Mundial da Saúde (OMS), os odontomas classificam-se em dois tipos principais: complexo e composto. Os odontomas compostos são aqueles que se originam de uma proliferação exagerada da lâmina dentária, em que todos os tecidos dentais estão organizados de maneira organizada, formando numerosos dentes rudimentares ou em miniaturas contidos em uma matriz fibrosa frouxa. Nos odontomas complexos, por sua vez, os tecidos dentais representados estão desordenados, ou seja, morfológicamente não remetem à forma de dentes. Os dentes suprenumerários e os impactados são mais frequentes em pacientes com SG que na população geral. Algumas vezes a impaction dental é determinada pela presença de odontomas (BOFFANO et al., 2010). Um dentista atento para tais achados pode suspeitar de SG ao atender um paciente com alterações dentárias compatíveis, associado a outras manifestações clínicas.

Tanto fatores ligados ao paciente quanto características da própria síndrome influenciam na tomada da decisão com relação à modalidade cirúrgica que deve ser instituída, à época em que a cirurgia profilática deve ser feita, à extensão da ressecção e aos tipos de reconstrução. Dessa forma, Warriier et al. (2012) sugerem algumas perguntas que devem guiar a escolha do tratamento cirúrgico, tais como: Quando a cirurgia é recomendada? O reto deve ser removido ou preservado? Qual o tipo de anastomose seria o melhor para este caso? Como incidência de câncer colorretal atinge quase 100% dos portadores de SG, a colectomia é o ponto mais importante da terapêutica. Prevenção e tratamento de câncer e maximização da qualidade de vida são os objetivos principais que almejam ser alcançados com a cirurgia colorretal (WARRIER et al. (2012).

A decisão do momento ideal para ser realizada a cirurgia é uma medida individualizada. A decisão de operar ou não e quando operar, de acordo com Campos et al. (2010), deve ser medida tomada em conjunto entre o especialista e o paciente. A opção cirúrgica traz consigo uma série de complicações funcionais e reprodutivas como alteração da imagem corporal, da função das evacuações, infertilidade em mulheres e risco de impotência em homens. Logo, todos esses pesares devem ser bem discutidos e explicados ao paciente. Muitos pacientes assintomáticos preferem a realização da cirurgia em períodos de transição, como os escolares ou os relacionados ao emprego (antes do início da faculdade ou após o seu término, ou antes de iniciar um novo serviço).

A redução da fertilidade está ligada ao componente pélvico da cirurgia, portanto, mulheres que ainda desejam serem mães devem postergar a data da cirurgia até que seus desejos maternos de constituir família sejam alcançados. Como se sabe que os tumores desmóides tendem a reaparecer após traumas e procedimentos cirúrgicos, nos pacientes com tendência ao desenvolvimento de desmóides, a indicação cirúrgica também deve ser adiada. A obesidade traz consigo complicações técnicas para a cirurgia, assim sendo, obesos mórbidos devem ser orientados a regimes de emagrecimento antes de se submeterem ao procedimento cirúrgico. Apesar dessas possibilidades, a indicação da cirurgia só deveria ser em pacientes assintomáticos motivados e aderentes aos protocolos de vigilância. Já nos pacientes sintomáticos, assim que os sintomas sejam confirmados, a cirurgia deve ser indicada (WARRIER et al., 2012).

A cirurgia é a opção de tratamento definitiva e mais efetiva. De acordo com Feitosa et al. (2013), controvérsias com relação ao melhor procedimento continuam a existir principalmente porque a escolha depende de uma série de fatores como idade do paciente, função esfínteriana, lócus da mutação, número e local dos pólipos, associação com câncer, consentimento do paciente com seguimento a longo tempo e experiência do cirurgião. Não há nenhum guideline estabelecendo o melhor momento para a realização da cirurgia, de forma tal que a maioria dos pacientes se submetem ao procedimento entre 15-25 anos de idade. As opções incluem: proctocolectomia com ileostomia terminal, colectomia com anastomose ileorretal, e proctocolectomia com anastomose ileoanal com bolsa em J, também conhecida como proctocolectomia restaurativa. A extensão da ressecção depende de um equilíbrio entre a preservação da função intestinal, a redução do risco de um futuro câncer e a promoção de qualidade de vida.

Antes da escolha do método cirúrgico é preciso estratificar o risco de um futuro câncer. Segundo Warrier et al. (2012), uma simples avaliação endoscópica do reto pode fazer essa estratificação. Colectomia com anastomose ileorretal é o método operatório preferido quando há menos de 5 adenomas retais na apresentação inicial dos sintomas. Nesse estágio a doença é classificada como leve. Porém se 20 ou mais adenomas retais forem encontrados, isso implica em uma doença severa e um risco muito alto de desenvolvimento de câncer futuro. Nessa situação a proctocolectomia com anastomose ileoanal com bolsa em J apresenta-se, segundo Ganschow et al. (2010), como um procedimento seguro que aumenta da qualidade de vida a longo tempo e constitui-se, segundo Schiessling et al. (2013), como a modalidade padrão ouro para os casos de severidade. A proctocolectomia com ileostomia terminal é o último tratamento indicado (FEITOSA et al., 2013). Cada uma dessas opções tem implicações oncológicas e funcionais. Embora a colectomia com anastomose ileorretal promova uma melhor função intestinal, há o risco de desenvolvimento de câncer no reto remanescente. Por sua vez a proctocolectomia total com anastomose anal e bolsa ileal elimina o risco de câncer, mas tem piores resultados na função intestinal (WARRIER et al., 2012).

Ensaio clínicos recentes mostram que celecoxib, um inibidor da ciclooxigenase-2 (COX-2), reduz significativamente o número de pólipos duodenais e colorretais em pacientes com PAF (VAN HEUMEN et al., 2013; THAKKAR et al., 2012). Para polipose duodenal o valor dos agentes inibidores da COX-2 não está bem estabelecido. O celecoxib reduz a densidade de pólipos duodenais em pacientes com PAF, mas seu uso a longo tempo demonstrou aumento de riscos cardiovasculares. Alternativas necessitam ser exploradas levando em consideração que os benefícios de seu uso devem ser pesados contra seus efeitos adversos. De acordo com Van Heumen et al. (2013) duodenectomia profilática pode oferecer um intervalo prolongado livre de doença, mas a cirurgia apresenta grande morbi-mortalidade. Sendo assim, quimioprevenção adiará ou mesmo evitará a necessidade de uma cirurgia radical.

Os sintomas apresentados pelos pacientes são sangramento intestinal, diarreia, fezes com muco, dor abdominal, mudança no hábito intestinal, anemia e perda de peso. Tais sintomas provavelmente não ocorrem até o aparecimento de câncer. Identificam-se mais pacientes dentre aqueles já sintomáticos, do que dentre aqueles que seguem programas de rastreamento para câncer colorretal. A história familiar leva a um quarto dos diagnósticos. Campos et al. (2010) apontam um importante fato, só saber que existe uma história familiar não levam os possíveis afetados a entrarem nos programas

de rastreamento na idade recomendada. Se isso acontecesse haveria uma redução significativa na associação de PAF com câncer colorretal.

Consensos gerais recomendam iniciar o rastreamento endoscópico entre 25-30 anos de idade, em intervalos de 1-5 anos dependendo da severidade da doença (FEITOSA et al., 2013). Se nenhum pólipó é encontrado, o rastreamento deve ser continuado até os 40 anos de idade e, posteriormente, como para indivíduos normais devido ao risco pela idade. O exame de fundo de olho deve ser indicado para identificação da hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina. O trato gastrointestinal superior também deve ser endoscopicamente avaliado a cada três anos. Esofagogastroduodenoscopia ajuda na detecção de adenomas gástricos, duodenais e periampulares. Deve-se enfatizar a importância e a complexidade da vigilância endoscópica do reto nos programas de seguimento mesmo após a realização da anastomose ileorretal. No estudo de Campos et al. (2010) 16,6% desenvolveram câncer retal. Dessa forma, após a cirurgia profilática com preservação do reto e mesmo sem evidência de polipose significativa, câncer retal pode se desenvolver.

Observa-se que a detecção precoce da síndrome não é uma realidade. Feitosa et al. (2013) apontam a falta de programas de rastreamento, a dificuldade de acesso a programas de saúde e a negligência tanto por parte dos médicos como dos pacientes como causas da média avançada de idade ao diagnóstico (29 anos) da síndrome de Gardner no Brasil. Os programas de rastreamento devem incluir uma abordagem global dos possíveis suscetíveis. Assim sendo, centros especializados multidisciplinares são requeridos para tratar e seguir estas condições. Consultas com pediatras, clínicos gerais, dentistas e especialistas como gastroenterologistas, endocrinologistas, oftalmologistas e geneticistas devem ser preconizadas e seu acesso facilitado.

4.1.1.2. Síndrome de Turcot

Assim com a Síndrome de Gardner, a Síndrome de Turcot é uma condição sindrômica polipoide associada ao gene APC (BOFFANO et al., 2010). De acordo com Silva et al. (2009) esta parece ser uma alteração autossômica recessiva no gene APC localizada também no cromossomo 5q21. Eles sugerem o caráter autossômico recessivo uma vez que o relato inicial foi de irmãos afetados cujos pais não portavam pólipos intestinais.

Cazorla et al. (2014) referem dois tipos de Síndrome de Turcot. A tipo 1 consiste na associação da Síndrome de Lynch com glioblastoma. E a tipo 2 consiste na associação de PAF com tumores cerebrais.

Clinicamente, a Síndrome de Turcot diferencia-se da Síndrome de Gardner e da PAF por apresentar menor número de pólipos intestinais (entre 20 e 300) e tumores cerebrais de alto grau (meduloblastoma, ependimoma, astrocitoma, glioblastoma multiforme), sendo o meduloblastoma o tipo histopatológico mais comum (SILVA et al., 2009). Cazorla et al. (2014) descrevem o primeiro relato de caso de um carcinoma mucoepidermóide de parótida em um paciente que apresenta a associação dessas duas entidades sindrômicas.

4.1.2. Pólipos Não Neoplásicos: Polipose Hamartomatosa

4.1.2.1. Pólipos Juvenis e Síndrome de Polipose Juvenil

Verse (1908) foi o primeiro autor a descrever os pólipos juvenis (PJ). Tais pólipos são hamartomas que embora também possam ser múltiplos são geralmente isolados e confinados à região do reto-sigmóide do cólon (TORRES et al, 2010; WHITTLE ET AL, 2010). São os pólipos colônicos mais encontrados nas crianças, representando em torno de 90% de todos os pólipos dessa faixa etária (SILVA, 2012).

Faz-se necessário diagnosticar um caso de PJ quando se depara com enterorragia, pólipos solitários ou em pequeno número (<5) no cólon ou reto, histologia compatível com pólipo juvenil (hamartoma) com história familiar negativa (SILVA, 2012). Os PJ são comumente diagnosticados entre 2 e 10 anos de idade. É incomum o seu aparecimento no primeiro ano de vida e após os 15 anos (SHILYANSKY, 2005).

Ainda segundo Shilyansky (2005), a maioria desses pólipos consistem em lesões eritematosas, friáveis e pediculadas que variam de tamanho de poucos milímetros a 3 cm. O exame histológico demonstra um padrão hamartomatoso, no qual a lâmina própria constitui a quase totalidade do PJ com numerosas glândulas císticas cheias de muco em sua porção apical. Ainda na histologia, um padrão inflamatório (acentuada vascularização, infiltração de linfócitos, eosinófilos polimorfonucleares e células plasmáticas) e um epitélio único, congesto, friável e ulcerado também são observados (LAM-HIMLIN et al, 2013). Apesar de existirem relatos esporádicos de transformação

adenomatosa em cerca de 1,5 a 5% dos pólipos juvenis, Silva (2012) afirma que o risco de desenvolver carcinoma colorretal nesses casos é mínimo.

O sangramento retal indolor é o principal sintoma clínico apresentado pelos pacientes. Eles usualmente também se queixam do prolapso do pólipo durante as evacuações e menos comumente da presença de secreção retal mucóide ou dor abdominal. Em uma parcela dos pacientes, pode-se observar ainda anemia microcítica e hipocrômica provavelmente derivada da perda recorrente de sangue (SILVA, 2012).

A Síndrome de Polipose Juvenil (SPJ) é a síndrome polipóide hamartomatosa mais comum. Documentada inicialmente por McColl et al. (1964), uma desordem autossômica dominante hereditária ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes afetados (LAM-HIMLIN et al, 2013). Esta síndrome tem uma incidência de 1 em cada 100000 nascidos e afeta predominantemente o sexo masculino na razão de 2:1. A apresentação inicial da síndrome se dá em torno dos 10 anos, entretanto a maioria dos diagnósticos só é dada em torno dos 20 anos (WHITTLE et al, 2010).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu critérios para o diagnóstico clínico de SPJ: (1) mais que 3 a 5 pólipos juvenis no cólon ou no reto, ou (2) pólipos juvenis ao longo do trato gastrintestinal, ou (3) qualquer número de pólipos juvenis com uma história familiar positiva (LAM-HIMLIN et al, 2013; SILVA, 2012; WHITTLE ET AL, 2010; TORRES et al., 2010).

De acordo com Torres et al. (2010):

A Polipose Juvenil foi classificada por Sachatello et al. em três subgrupos: (1) Polipose Juvenil da infância; (2) Polipose Juvenil colônica; (3) Polipose gastrintestinal juvenil generalizada. A Polipose Juvenil da infância está associada a sangramento gastrintestinal de repetição, prolapso retal e intussuscepção, que ocasionam a morte precoce dos pacientes. A Polipose Juvenil colônica é a forma mais comum; os pólipos localizam-se no cólon e os portadores têm um prognóstico bom.

A SPJ e os PJ são formas raras que compartilham das mesmas alterações genéticas. Alterações em dois genes têm sido comumente descritas: o gene SMAD4 (também conhecido como MADH4 ou DPC4), responsável por 15 a 30% dos casos familiares e esporádicos e o gene BRPR1A, responsável por cerca de 20 a 40% dos casos (WHITTLE ET AL, 2010). Um terceiro gene mutante tem sido associado por Lam-Himlin et al. (2013) nos casos de SPJ muito precoces, o gene ENG. Estas três mutações genéticas causam um distúrbio na transdução do sinal do fator de transformação de crescimento beta (TGFb) o que resulta em um risco crescente de malignidade. De modo

geral, este risco está presente em 55% dos pacientes, com a idade média de 37 anos o aparecimento dos cânceres colorretais (LAM-HIMLIN et al, 2013). Foi Goodman et al (1979) que propuseram a teoria segundo a qual a sequencia natural das transformações ocorridas na SPJ seriam: pólipos juvenis transformando-se para adenomas e estes, finalmente, para cânceres.

Os pacientes com SPJ geralmente são assintomáticos e os achados dos pólipos são incidentais. Whittle et al. (2010) e Torres et al. (2010) concordam, porém, que os portadores da síndrome podem apresentar uma série de sintomas, tais como sangramento retal, anemia, dor abdominal, intussuscepção, enteropatia perdedora de proteína, constipação, diarreia, mudanças no tamanho, formato ou cor das fezes, prolapso, desnutrição e auto-amputação dos pólipos. Entretanto, os mesmo autores divergem no tocante às manifestações extracolônicas. Enquanto Whittle et al. relatam que não há manifestações extracolônicas características na SPJ, Torres et al referem macrocefalia, alopecia e fenda palatina.

É consenso dos autores que todos os pacientes afetados pela SPJ e PJ devam ser acompanhados rigorosamente com relação a sintomas e monitorizados periodicamente com hemograma, colonoscopia e endoscopia digestiva alta. As polipectomias devem ser indicadas regularmente a fim de regredirem os sintomas e evitar as transformações malignas. O tratamento cirúrgico deve ser considerado frente a pacientes portadores de múltiplos pólipos ou displasias, a pólipos recorrentes ou de difícil controle endoscópico, a sintomas persistentes ou quando há suspeição de câncer colorretal. Kalpesh et al (2012), refere recorrência de pólipos em casos de PJ na ordem de 45% para crianças com múltiplos pólipos e de 17% para aquelas com pólipos solitários. Torres et al (2010) indicam como modalidade de tratamento cirúrgico a colectomia total ou proctocolectomia total restaurativa com bolsa ileal.

4.1.2.2. Síndrome de Peutz-Jeghers

A Síndrome de Peutz-Jeghers é uma condição autossômica dominante rara caracterizada pela presença de pólipos hamartomatosos no trato gastrointestinal, máculas mucocutâneas hiperpigmentadas e pelo risco aumentado de desenvolvimento de tumores malignos em vários órgãos internos. (BORUN et al, 2013; WANGLER et al, 2013; LAM-HIMLIN et al, 2013; SANTOS, 2012; WANG et al, 2011). A incidência de

tal síndrome depende da população estudada, Borun (2013) refere uma flutuação de 1 a cada 200 000 para 1 a cada 50 000 nascidos.

Mutações inativadoras em gene localizado no braço curto do cromossomo 19 na posição 19q13.3 (STK11), tem sido sugeridas na patogênese da Síndrome de Peutz-Jeghers (SHILYANSKY, 2005). O papel exato do gene ainda não é totalmente bem conhecido, mas sabe-se que ele codifica uma serina/treonina cinase, cujo produto proteico parece ser importante na regulação do metabolismo celular, proliferação e apoptose (BORUN et al, 2013; SANTOS, 2012). Borun et al (2013) relata que de acordo com informação do Human Gene Mutation Database em 2012, mais de 230 diferentes mutações do gene STK11 tem sido descritas. Contudo, devido a tantas variações polimórficas, o espectro de mutações do gene STK11 como a correlação genótipo-fenótipo continuam mal compreendidas (WANG et al, 2011).

De acordo com Lam-Himlin et al. (2013):

Os critérios clínicos para o diagnóstico da Síndrome de Peutz-Jeghers de acordo com a OMS são: (1) a detecção de três ou mais pólipos de Peutz-Jeghers histologicamente confirmados, ou (2) a presença de qualquer número de pólipos de Peutz-Jeghers em um paciente com história familiar da síndrome, ou (3) a detecção de proeminente pigmentação mucocutânea característica no paciente com história familiar da síndrome, ou (4) a detecção de qualquer número de pólipos de Peutz-Jeghers em um paciente com proeminente pigmentação mucocutânea. Daqui resulta que a identificação patológica de pólipos Peutz-Jeghers é essencial para o diagnóstico desta síndrome.

A pigmentação mucocutânea característica da síndrome, segundo Santos (2012), atinge 95% dos pacientes e usualmente aparecem na infância. As máculas hiperpigmentadas podem ser encontradas nos lábios, região perioral, olhos e narinas, tão como na mucosa oral (BORUN et al, 2013). Santos (2012) diz que máculas isoladas também podem aparecer nos dedos, nas regiões palmares ou plantares, na região anal e na mucosa intestinal.

Nesta síndrome, a média de idade de aparecimento dos pólipos é em torno de 12 anos, que se localizam preferencialmente no intestino delgado (64% dos pacientes) ou no cólon (53% dos pacientes), porém cerca de 15-30% dos pacientes apresentam pólipos gástricos (LAM-HIMLIN et al, 2013). Santos (2012) relata que tais pólipos são raramente encontrados no nariz, na vesícula, nos ureteres, no trato respiratório e nas tonsilas. Histologicamente os pólipos tipo Peutz-Jeghers são distintos dos outros pólipos hamartomatosos, pois sua aparência é característica. Mostram

glândulas compactas espaçadas entremeadas por uma trama de músculo liso bem desenvolvido contígua com a *muscularis mucosa*. No intestino delgado e cólon, estas lesões não são apenas mais comuns, mas também altamente diferenciadas; sua lâmina própria intacta, com fibras musculares lisas com aspecto “arborizado” ajuda na distinção dos pólipos juvenis (LAM-HIMLIN et al, 2013). Já no estômago, segundo Jin et al. (2012), os componentes predominantes dos hamartomas são glândulas mucosas hiperplásicas e feixes musculares lisas na camada mucosa.

Segundo Santos (2012), cerca de 50% dos pacientes são sintomáticos desde os primeiros anos de vida até os 20 anos. Evidência de lesões intestinais pode vir a partir de sangramento, porém mais comumente pode originar-se de dor em cólica associada à obstrução devida a intussuscepção recorrente. Também são descritos prolapso retal e anemia (SHILYANSKY, 2005).

Apesar de os pólipos característicos da Síndrome de Peutz-Jeghers serem hamartomas, sendo não considerados lesões pré-malignas, há predisposição para neoplasias tanto gastrointestinais quanto extraintestinais. O risco relativo de desenvolvimento de câncer nos portadores dessa síndrome tem sido estimado em 18 vezes mais alto que o da população geral (SANTOS, 2012; WANG et al, 2011). Dentre os vários sítios acometidos estão os carcinomas do trato gastrointestinal, pâncreas, pulmão, mama, útero, ovário, testículo. Nesse contexto, o diagnóstico precoce dessa síndrome permite a triagem e vigilância adequadas (LAM-HIMLIN et al, 2013).

Têm sido discutidos vários métodos para facilitar o diagnóstico e a ressecção dos pólipos. É questionável qual seria o melhor exame para avaliação diagnóstica, terapêutica e de seguimento das lesões. Silva (2012) sugere para tal, uma combinação de métodos: radiografia contrastada (a cada 1 a 2 anos, iniciando-se aos 10 anos de idade), tomografia computadorizada com contraste oral, ressonância magnética com contraste oral, cápsula de videoenteroscopia (sensível para a detecção de lesões menores que 1cm de diâmetro), enteroscopia com duplo balão, endoscopia digestiva alta, colonoscopia (a cada 3 anos, iniciando na adolescência). A excisão de todos os pólipos no intestino delgado é o tratamento de preferência na Síndrome de Peutz-Jeghers. Recomenda-se que os pacientes não só investiguem ativamente o surgimento e a retiradas das lesões, mas também rastreiem periodicamente sinais de malignização.

4.1.2.3. Síndrome de Cowden e Bannayan–Riley–Ruvalcaba

A Síndrome de Cowden (SC) e Bannayan–Riley–Ruvalcaba (BRRS) são síndromes autossômicas dominantes raras, caracterizadas por múltiplas anormalidades fenotípicas, crescimento de hamartomas em vários tecidos e um risco aumentado de malignidade. A prevalência é de 1 a cada 200 000, entretanto, acredita-se que esse valor seja subestimado. Tanto o sexo masculino quanto o feminino são afetados, embora uma prevalência maior no sexo feminino tenha sido descrita. O início do aparecimento dos sintomas é variável, desde os 4 até os 75 anos (PORTO et al, 2013; LAM-HIMLIN et al, 2013; BUSCH et al, 2013, MEOTTI et al, 2013; SANTOS, 2012).

A maioria dos casos de SC e BRRS são associadas a mutações no gene de supressão tumoral PTEN (phosphatase and tensin homolog) localizado no cromossomo 10q23. O gene PTEN codifica uma fosfatase, a qual é um regulador negativo da PI3K-AKT e de vias de sinalização do mTOR, e controla a proliferação de células, a progressão do ciclo celular e a apoptose. É importante ressaltar que cerca de 20% dos pacientes não tem uma mutação identificada (PORTO et al, 2013).

A SC foi primeiramente descrita em 1963 por Lloyd e Dennis, referindo a sua paciente Rachael Cowden. As alterações mucocutâneas da SC são patognômicas e geralmente são os primeiros sinais da doença, portanto, podem servir como primeira pista para o diagnóstico precoce antes do desenvolvimento de lesões malignas. Podem ser encontradas lesões como triquilemomas (hamartomas do infundíbulo folicular), queratoses acral, rachadura nas palmas das mãos e plantas dos pés e lesões papulosas nos lábios e mucosa oral. Fibromas e lipomas também são achados comuns na SC (PORTO et al, 2013)

A tireoide é o órgão extracutâneo mais comumente afetado, ocorrendo em 75% dos casos. A SC pode se apresentar como bócio multinodular, tireoidites linfocitárias, adenomas e disfunções tireoidianas. O câncer de tireoide é o segundo mais comum na SC, e aparece de 3 a 10 % dos casos. Alterações fibrocísticas das mamas são encontradas em torno de 75% das mulheres com SC. É estimado que 25% a 50% desses mulheres desenvolvam câncer de mama. Outros achados comuns são macrocefalia, polipose gastrointestinal, cistos benignos de ovário, disfunção imunológica, alterações esqueléticas (alargamento do diâmetro do crânio, cifoescoliose, *pectus excavatum*, mãos e pés grandes, sindactalia), cânceres

endometrial (13-28% dos pacientes), renal (13% dos pacientes), colorretal (66-93% dos pacientes) e melanoma (MEOTTI et al, 2013; PORTO et al, 2013; BURSCH et al, 2013; LAM-HIMLIN et al, 2013). Comumente é descrito que os portadores de SC tem retardo mental, mas um estudo realizado por Bursch et al. (2013) sugere que essa deficiência intelectual é menos comum do que é relatado.

O diagnóstico de SC é eminentemente clínico e é baseado nos critérios propostos pelo International Cowden Consortium. A existência de um critério patognomônico, ou um critério maior e três critérios menores, ou quatro critérios menores, ou qualquer número de critérios com histórico familiar provavelmente indicam um caso de SC (JIN et al, 2013; LAM-HIMLIN et al, 2013).

Apesar de ainda não existirem critérios bem estabelecidos para a BRRS, esta síndrome é definida clinicamente pelos achados de macrocefalia, alterações no desenvolvimento, hemangiomas (10%), lipomas, pigmentação genital, pólipos intestinais, miopatias (60%), palato ogival, anormalidades oculares, tireoidite de Hashimoto e outras disfunções tireoidianas. É sabido que tais manifestações aparecem mais cedo na infância, aspecto este que diferencia a BRRS da SC (LAM-HIMLIN et al, 2013; SANTOS, 2012).

Faz-se necessário, portanto, um monitoramento multidisciplinar para esses pacientes com detecção precoce das condições de malignidade, educação em saúde, aconselhamento genético e vigilância regular. O uso da rapamicina em ratos geneticamente modificados tem trazido resultados promissores para o tratamento dessas síndromes, assim como de outras desordens hamartomatosas (PORTO et al, 2013; MEOTTI et al, 2013).

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BOFFANO, P. et al. The surgical management of oral and maxillofacial manifestations of Gardner Syndrome. *J Oral Maxillofac Surg*, v. 68, n. 10, p. 2549-54, 2010.
- BONARDI, R. A. et al. Poliposes. In: KOTZE, L. M. S.; BARBIERI, D. (org.). *Afecções gastrointestinais da criança e do adolescente*. Rio de Janeiro: Revinter, 2003. p. 358-65.
- BORUN, P. et al. High Resolution Melting analysis as a rapid and efficient method of screening for small mutations in the STK11 gene in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *BMC Medical Genetics*, v. 14, n. 58, p. 1-7, 2013.
- BOZBUGA, M. et al. Primary cerebellopontine angle craniopharyngioma in a patient with Gardner syndrome. *Case Reports / Journal of Clinical Neuroscience*, v. 18, n. 2, p. 300-1, 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Rede nacional de câncer familiar: manual operacional* / Instituto Nacional de Câncer – Rio de Janeiro: INCA, 2009.
- BUSCH, R. M. et al. The cognitive characteristics of *PTEN* hamartoma tumor syndromes. *Genet Med*, v. 15, n. 7, p. 548-53, 2013.
- CAMPOS, F. G. C. M. et al. *Colorectal cancer in familial adenomatous polyposis: Are there clinical predictive factors?* *Cir Esp*, v. 88, n. 6, p. 390-7, 2010.
- CANKAYA, A. B. et al. Oral and maxillofacial considerations in Gardner's Syndrome. *International Journal of Medical Sciences*, v. 9, n. 2, p. 137-41, 2012.
- CAZORLA, A. et al. Mucoepidermoid carcinoma: A yet unreported cancer associated with familial adenomatous polyposis. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, v. 42, n. 3, p. 262-4, 2014.

CORNELIS, F. et al. Successful iterative percutaneous cryoablation of multiple extraabdominal desmoid tumors in a patient with Gardner Syndrome. *JVIR*, v. 23, n. 8, p. 1101-3, 2012.

CRISTOFARO, M.G. et al. Gardner's syndrome: a clinical and genetic study of a family. *Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 115, n. 3, p. 1-6, 2013.

DÍAZ, J. C. Q. et al. Gardner's syndrome. *Revista Cubana de Estomatología*, v. 49, n. 3, p. 251-5, 2012.

FEITOSA, M. R. et al. The epidemiological and clinical features of familial adenomatous polyposis in Ribeirão Preto. *J. Coloproctol.*,v. 33, n. 3, p. 126-30, 2013.

GANSCHOW, P. et al. Quality of life ten and more years after restorative proctocolectomy for patients with familial adenomatous polyposis coli. *Disases of the Colon Rectum*, v. 53, n. 10, p. 1381-7, 2010.

GARDNER, E. J. A genetic and clinical study of intestinal polyposis, a predisposing factor for carcinoma of the colon and rectum. *Am J Hum Genet*, v. 3, n. 2, p. 167-76, 1951.

GARDNER, E. J. et al. Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis. *Am J Hum Genet*, v. 5, n. 2, p. 139-47, 1953.

GARDNER, E. J. Follow-up study of a family group exhibiting dominant inheritance for a syndrome including intestinal polyps, osteomas, fibromas and epidermal cysts. *Am J Hum Genet*, v. 14, n. 4, p. 376-90, 1962.

GOODMAN, Z. D. et al. Pathogenesis of colonic polyps in multiple juvenile polyposis. *Cancer*, v. 43, n. 5, p. 1906-13, 1979.

GUO-LI, G. U. et al. Diagnosis and treatment of Gardner syndrome with gastric polyposis: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol*, v. 14, n.13, p. 2121-3, 2008.

HORNE, J. et al. Unicryptal gallbladder adenomas in a patient with Gardner's Syndrome. *Pathology – Research and Practice*, v. 209, n. 8, p. 527-9, 2013.

JAEGER, F. et al. Odontoma composto - Relato de caso clínico. *Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac*, v. 53, n. 4, p. 252-7, 2012.

JIN, J. S. et al. Solitary gastric Peutz-Jeghers type stomach polyp mimicking a malignant gastric tumor. *World J Gastroenterol*, v. 18, n. 15, p. 1845-8, 2012.

JIN, M. et al. Phosphatase and tension homolog immunohistochemical staining and clinical criteria for Cowden Syndrome in patients with trichilemmoma or associated lesions. *American Journal of Dermatopathology*, v. 35, n. 6, p. 637-40, 2013.

KARAZIVAN, M. et al. Familial adenomatous polyposis on Gardner Syndrome: Review of the literature and presentation of two clinical cases. *J Can Dent Assoc*, v. 66, n. 1, p. 26-30, 2000.

KIM, M. S. et al. Primary intracranial ectopic craniopharyngioma in a patient with probable Gardner's syndrome. *J Neurosurg*, v. 120, n. 2, p. 337-41, 2014.

LAM-HIMLIN, D. et al. Gastric polyps and polyposis syndrome. *Diagnostic Histopathology*, v. 20, n. 1, p. 1-11, 2013.

LI, M. et al. Hepatocellular carcinoma associated with attenuated familial adenomatous polyposis: a case report and review of the literature. *Clinical Colorectal Cancer*, v. 11, n. 1, p. 77-81, 2012.

LOPEZ-CERON, M. et al. The role of high-resolution endoscopy and narrow-band imaging in the evaluation of upper GI neoplasia in familial adenomatous polyposis. *Gastrointestinal Endoscopy*, v. 77, n. 4, p. 542-50, 2013.

MCCOLL, I. B. H. et al. Juvenile Polyposis Coli. *Proc. R. Soc. Med*, v. 57, p. 896-7, 1964.

MEOTTI, C. D. et al. Você conhece esta síndrome? *An Bras Dermatol*, v. 88, n.5, p. 832-4, 2013.

MOUSSATA, D. et al. Endoscopic treatment of severe duodenal polyposis as an alternative to surgery for patients with familial adenomatous polyposis. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2014, doi: 10.1016/j.gie.2014.03.012.

PINHEIRO, L. V. et al. Multiple desmoid tumors in a patient with Gardner's syndrome – Report of a case. *International Journal of Surgery Case Reports*, v. 5, n. 7, p. 370-4, 2014.

PINOTTI, H. W. Tratado de Clínica Cirúrgica no Aparelho Digestivo. Vol. 2. São Paulo: Atheneu, 1994. p.1254-56.

PORTO, A. C. S. et al. Report of a case or Cowden Syndrome: report of a case and brief review of the literature. *An Bras Dermatol*, v. 88, n. 6, p. 52-5, 2013.

RUYS, A. T. et al. Jejunal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Clinical Gastroent and Hepatology*, v. 8, n. 8, p. 731-3, 2010.

SANTOS, D. S. M. Pólipos e poliposes. In: CARVALHO, E.; SILVA, L. R.; FERREIRA, C. T. (org.). *Gastroenterologia e nutrição em pediatria*. Barueri, SP: Manole, 2012. p. 519-39.

SCHIESSLING, S. et al. Laparoscopic versus conventional ileoanal pouch procedure in patients undergoing elective restorative proctocolectomy (LapConPouch Trial) - a randomized controlled trial. *Langenbecks Arch Surg*, v. 398, n. 6, p. 807-16, 2013.

SHILYANSKY, J. Tumores do Trato Digestivo. In: NELSON, W. E. *Tratado de Pediatria*. 17ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p. 1374-77.

SILVA, E. P. et al. Pólipos Intestinais. In: LOPES, A. C (org). *Tratado de Clínica Médica*. Vol 1. 2ª Ed. São Paulo: Roca, 2009. p. 1007-14.

SILVA, S. S. et al. Surgical treatment of multiple osteomas of craniofacial bones associated to Gardner Syndrome: case report. *Internat Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, v. 40, n. 10, p.1179, 2011.

SONG, G. et al. Novel insertion mutation p.Asp610GlyfsX23 in APC gene causes familial adenomatous polyposis in Chinese families. *Gene*, v. 516, n. 2, p. 204-8, 2013.

THAKKAR, K. et al. Colorectal polyps in childhood. *Gastroenterology and Nutrition*, v. 24, n. 5, p. 632-7, 2012.

TORRES, N. J. R. et al. Polipose Juvenil: Relato de 2 Casos. *Rev bras Coloproct*, v. 30, n. 2, p. 221-7, 2010.

TURNER, J. R. O trato gastrointestinal. In: ROBBINS and GOTRAN. *Pathologic Basis of Disease*. 8ª Ed. Elsevier, 2010.

VAN HEUMEN, B. W. H. et al. Surgical management for advanced duodenal adenomatosis and duodenal cancer in Dutch patients with familial adenomatous polyposis: A nationwide retrospective cohort study. *J.Surg*, v. 151, n. 5, p. 681-90, 2012.

VAN HEUMEN, B. W. H. et al. Ursodeoxycholic acid counteracts celecoxib in reduction of duodenal polyps in patients with familial adenomatous polyposis: a multicentre, randomized controlled trial. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 8, n. 118, p. 1-11, 2013.

WANG, Z. et al. O. A novel mutation in STK11 gene is associated with Peutz-Jeghers Syndrome in Chinese patients. *BMC Medical Genetics*, v. 12, n. 161, p. 2-5, 2011.

WARRIER, S. K.; KALADY, M. F. Familial adenomatous polyposis: challenges and pitfalls of surgical treatment. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, v. 25, n. 2, p. 83-89, 2012.

WHITTLE, D. O., et al. Juvenile Polyposis Syndrome. *West Indian Med J*. v. 59, n. 3, p. 306-8, 2010.

XU, HUI-MIN et al. Treatment of massive desmoid tumour and abdominal wall reconstructed with meshes in Gardner's Syndrome. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, v. 63, n., p. 1058-1066, 2010.

6. ARTIGO

Polipose Adenomatosa: Relato de um caso de Síndrome de Gardner no município de Aracaju/SE.

Adenomatous Polyposis: a case report of Gardner Syndrome in Aracaju city.

Levi Gama Bispo Souza¹

Emerson Santana Santos²

Bruno Lassmar Bueno Valadares³

1. Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Sergipe. Aracaju/SE.
2. Médico geneticista da Maternidade Nossa Senhora de Lourdes (SE), professor do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe – Campus de Lagarto/SE
3. Professor da Área de Genética do Departamento de Biologia da Universidade Federal de Sergipe.

Endereço para correspondência:

Bruno Lassmar Bueno Valadares.

Instituição: Universidade Federal de Sergipe.

Endereço: Avenida Marechal Rondon, sem número.

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – Departamento de Biologia

E-mail: brunovaladares@uol.com.br.

Conflito de interesses: nada a declarar.

RESUMO

OBJETIVO: Relatar um caso de síndrome de Gardner em Aracaju/SE, correlacionando com os dados existentes na literatura referentes à própria síndrome.

DESCRIÇÃO DO CASO: Paciente do sexo masculino, 37 anos, iniciou na adolescência quadro de cistos epidérmicos nas pernas, cabeça, braços e dorso. Apresentava também dentes supranumerários, microdentes inclusos, odontomas compostos, imagens sugestivas de osteomas em mandíbula e maxila e múltiplas cáries. Vídeocolonoscopia evidenciou importante polipose colorretal e adenocarcinoma em cólon descendente. Foi submetido à colectomia total com posterior reconstrução do trânsito intestinal. Teve o diagnóstico clínico de síndrome de Gardner aos 27 anos, sem comprovação de exame genético/molecular. O paciente possui um filho de nove anos de idade com quadro clínico semelhante. **CONCLUSÃO:** Este relato de caso corroborou com os dados presentes na literatura, evidenciando a importância no diagnóstico precoce da síndrome de Gardner.

PALAVRAS-CHAVE: polipose adenomatosa do cólon, síndrome de Gardner.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To report a case of Gardner syndrome in Aracaju/SE, comparing with the existent literature about this syndrome. **CASE REPORT:** Male patient, 37 years old, started in adolescence with epidermal cysts in the legs, head, arms and back. Also had supernumerary teeth, included microteeth, odontomas compounds, suggestive images of osteomas in the mandible and maxilla and multiple cavities. Video Colonoscopy revealed important colorectal polyposis and adenocarcinoma in the descending colon. Underwent total colectomy with subsequent restoration of intestinal transit. Had a clinical diagnosis of Gardner's syndrome at age 27, without proof of genetic / molecular examination. The patient has a child of nine years old with a similar clinics. **CONCLUSION:** This case report corroborated with data from the literature, showing the importance of early diagnosis of Gardner's syndrome.

KEYWORDS: adenomatous polyposis of the colon, Gardner's syndrome.

INTRODUÇÃO

Síndrome de Gardner (SG) é uma desordem genética autossômica dominante. Esse distúrbio trata-se de uma subclasse fenotípica da Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) caracterizada pela tríade clássica: polipose intestinal, osteomas e tumores de tecidos moles¹.

Em 1951 Gardner² descreveu manifestações de PAF ao longo do intestino, principalmente no cólon e no reto. Após dois anos, em 1953, juntamente com Richards³, um de seus colaboradores, descreveu a associação da polipose colônica hereditária com osteomatose e múltiplos tumores cutâneos e subcutâneos, caracterizando a conhecida Síndrome de Gardner⁴. Em 1962, Gardner reportou também manifestações dentárias em seus pacientes, como agenesias, inclusões, dentes supranumerários, anomalias radiculares, cistos odontogênicos, hipercementoses e múltiplas cáries⁵. Foi através dessas descrições fenotípicas iniciais que novos estudos puderam ser desenvolvidos.

A síndrome é causada por uma mutação do gene *APC* (*Adenomatous Polyposis Coli*). Classificado como gene supressor de tumor, desempenha dentre diversas funções a possibilidade de impedir que células cresçam de forma abrupta, o que pode levar ao desenvolvimento de tumores cancerosos. Este gene, identificado no início dos anos 90 por vários grupos de pesquisa está alocado na região cromossômica 5q21-22^{4,6}.

Na grande maioria dos casos de SG, a perturbação genética é hereditária. Entretanto, aproximadamente 20% dos portadores apresentam novas mutações do gene *APC* sem histórico familiar. A penetrância do gene é extremamente alta (80%), a expressividade é variável, a transmissão afeta igualmente ambos os sexos e a incidência aproximada é de 1:8300 a 1:16000 casos por nascidos vivos⁴.

Cristofaro et al.⁴ afirmaram que o diagnóstico de SG apresenta algumas dificuldades devido à grande variedade fenotípica. Enquanto alguns portadores apresentam uma ou duas manifestações, outros apresentam todos os sintomas já descritos. É importante ressaltar que esses sintomas não aparecem ao mesmo tempo, mas se desenvolvem com o decorrer do crescimento e desenvolvimento do indivíduo. Bonardi et al.⁷ afirma que o diagnóstico é feito quando o paciente apresenta um número maior do que 100 pólipos no cólon. A condição aparece em pacientes jovens, aproximadamente aos 10 anos de idade, e o desenvolvimento de câncer colorretal se dá geralmente antes dos 40 anos, caso o tratamento cirúrgico profilático não tenha sido realizado.

Os pólipos adenomatosos podem não apenas aparecer no colón, como também em todo trato gastrointestinal (estômago, segunda, terceira e periampular regiões do duodeno, fígado, vesícula biliar), com exceção do esôfago^{4, 6, 8}.

Apesar de a maioria dos pacientes serem assintomáticos, eles podem apresentar outras manifestações clínicas como sangramento retal, diarreia, constipação, dor abdominal, fezes com presença de muco, retardo mental, hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina, atrofia do nervo óptico^{4, 6}.

São instituídas distintas formas de tratamento para a síndrome de Gardner, todavia, a colectomia com anastomose ileorretal é o procedimento mais seguro, não só por ressecar a membrana da mucosa do cólon com o intuito de evitar câncer, mas também por preservar a função intestinal e a habilidade sexual, promovendo, assim, a qualidade de vida do paciente⁹.

Faz-se necessário a valorização do diagnóstico precoce com a realização da análise da tríade clássica apresentada pelos portadores da SG. Uma possível avaliação e

diagnóstico tardios do quadro do indivíduo aumentam as chances de gerar uma diminuição da qualidade de vida desse paciente e a estigmatização dele diante da sociedade.

RELATO DE CASO

F. M. S., sexo masculino, 37 anos, pardo, comerciante, casado, pai de um único filho. Paciente é encaminhado ao Serviço de Coloproctologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU/UFS) por queixa de sangramento retal há cinco meses. Relata sangramento retal e dor em fossa ilíaca e em flanco esquerdos associados à náusea. Hábito intestinal normal. Aos 17 anos surgiram cistos nas pernas e posteriormente apareceram outros na cabeça, nos braços e no dorso. Submeteu-se a exérese desses múltiplos nódulos cutâneos com exames anátomo patológicos revelando cistos epidérmicos.

Apresentava também algumas alterações orais, tais como dentes supranumerários, microdentes inclusos, odontomas compostos, imagens sugestivas de osteomas no ângulo da mandíbula e maxila e múltiplas cáries. Necessitou realizar extrações dentárias, por intervenção cirúrgica, devido a complicações advindas da doença. Refere zumbido e otalgia associados a prurido em conduto auditivo externo esquerdo de longa data. Teve o diagnóstico clínico de Síndrome de Gardner aos 27 anos, sem comprovação de exame genético/molecular. Nega hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, etilismo. Relata tabagismo (por 10 anos).

Antecedentes familiares: possui um filho de nove anos de idade com quadro clínico semelhante; pais vivos, sem histórico de câncer; irmã e irmão mais velhos têm “problemas” na tireoide, primos maternos faleceram jovens por câncer no fígado.

Exames realizados: (1) vídeo retossigmoidoscopia evidenciando doença hemorroidária interna grau I/II e polipose colônica; (2) vídeo colonoscopia mostrou importante polipose colorretal (centenas de pólipos em todos os segmentos) e lesão vegetante em cólon transverso, o exame anátomo patológico evidenciou adenomas tubulares com displasia de baixo grau em ceco, cólon transverso, cólon descendente, sigmoide e reto; e adenocarcinoma bem diferenciado, invasivo e ulcerado em cólon descendente; (3) tomografia computadorizada de abdome total revelou numerosos pólipos colônicos com massa em topografia de ceco (4) ultrassonografias de abdome total cuja única alteração foi aumento do volume prostático, com calcificações; (5) endoscopia digestiva alta que revelou pangastrite endoscópica enantematosa de moderada intensidade, com pesquisa de *H. pylori* positiva; (6) tomografia computadorizada de crânio demonstrou osteoma em região frontal direita; (7) radiografia do tórax sem alterações; (8) exames audiológicos sugeriram perda auditiva neurossensorial de grau leve em ouvidos direito e esquerdo; (9) exames oftalmológicos sem alterações.

Cirurgia de proctocolectomia com anastomose ileorretal com bolsa em J e ileostomia em alça de proteção foi proposta e realizada em 27/04/11, com boa evolução pós-operatória. O exame anátomo patológico da peça cirúrgica revelou adenocarcinoma invasivo do cólon direito (T2N0Mx), moderadamente diferenciado, associado à polipose adenomatosa colônica e divertículo de Meckel no segmento ileal. O paciente foi encaminhado ao Serviço de Oncologia do Hospital de Urgência de Sergipe (HUSE) para realização de quimioterapia adjuvante. Um ano após a cirurgia (09/04/12) foi feito o fechamento da ileostomia. Após cinco dias (14/04/12) evoluiu com deiscência de anastomose íleo-ileal e foi reoperado (laparotomia exploradora, lavagem da cavidade, enterectomia com anastomose látero-lateral, drenagem da cavidade). Após reoperação

evoluiu bem, com controle esfinteriano, ritmo intestinal normal, evacuações não dolorosas, consistência das fezes variando entre líquida e sólida, sem presença de muco ou sangue.

Recentemente o paciente apresentou novo sangramento retal. Foi realizada nova retossigmoidoscopia que evidenciou inúmeros pólipos retais com mucosa ileal normal, na ocasião do exame foi feito polipectomia de algumas lesões.

O filho, D. C. M., nove anos de idade, foi encaminhado ao ambulatório de Cirurgia Pediátrica do HU/UFS para acompanhamento devido a suspeita de também ser portador de SG. Gestação e parto sem intercorrências. Nascido de parto vaginal, a termo, peso de 3390 gramas, comprimento de 49 centímetros, perímetro cefálico de 33 centímetros, Apgar oito de quinto minuto. Chorou ao nascer, sem relatos de desconforto respiratório, icterícia neonatal, malformações congênitas e doenças neonatais. Recebeu alta hospitalar com a mãe. Desenvolvimento neuropsicomotor normal.

Na primeira consulta a mãe informou que quando a criança tinha três anos de idade surgiu um nódulo em região cervical, o que a levou a procurar auxílio médico. Foi levantada a hipótese diagnóstica de linfonodomegalia. Refere crescimento do nódulo neste período e surgimento de uma nova nodulação em região dorsal. Na ocasião da consulta apresentava duas lesões endurecidas e imóveis na cabeça (regiões posterior da nuca e outro entre parietal e occipital esquerdos), e duas em região dorsal (lateral à coluna vertebral, em níveis torácico e lombar). Apresentava-se assintomático, negou diarreia, hematoquezia, vômitos ou dor abdominal. Hábitos intestinais e urinários sem alterações, sono normal, calendário vacinal em dia, alérgico a Dorflex®. Exame segmentar normal. A exérese das lesões occipitais foi realizada, com anátomo patológico revelando uma neoformação mesenquimal benigna compatível com cisto

epidermóide (fibroma) associado à SG. A suspeita da síndrome foi confirmada aos cinco anos de idade e a criança encaminhada aos ambulatórios de oncopediatria, neuropediatria, gastroenterologia pediátrica e ao geneticista.

Uma série de exames complementares foi realizada: (1) ultrassonografias de abdome total sucessivas e de região cervical revelaram ausência de anormalidades dos órgãos examinados; (2) vídeo colonoscopia evidenciou mucosas de aspecto normal, sem sinais de processo inflamatório e ausência de pólipos ou outros tumores, porém com presença de hemorroidas sem anormalidades em região anal; (3) radiografias do crânio e dos seios da face mostraram-se normais; (4) exame radiográfico da boca demonstrou dentes permanentes com processo de rizogênese incompleto e presença de decíduos no arco; (5) endoscopia digestiva alta evidenciou gastrite enantematosa de antro leve; (6) exame ocular, de refração e de fundo de olho sem alterações; (7) tomografia computadorizada do crânio revelou moderada hidrocefalia tetraventricular, imagem sugestiva de edema/hematoma subgaleal na região occipitoparietal esquerda e parênquima cerebral com coeficientes de atenuação preservados, sem áreas de realce anômalo após administração do contraste endovenoso; (8) ressonância magnética do crânio revelou também acentuada dilatação do sistema ventricular supratentorial (hidrocefalia) e lesões em subcutâneo, adjacentes à calota craniana, de aspecto nodular em regiões occipitoparietais bilaterais, maior à esquerda, sem realce evidente pelo meio de contraste. O paciente foi avaliado por neurocirurgião, em centro hospitalar, mantendo-se conduta expectante.

Baseado no histórico familiar (pai e filho com diagnósticos clínicos e histopatológicos compatíveis com a Síndrome de Gardner), com risco de 50% de transmissão da mutação, o estudo genético molecular foi realizado. Em ambos

pacientes, pai e filho, a pesquisa genética mostrou-se negativa para mutações no gene APC. Os pacientes seguem assintomáticos e novas pesquisas estão em andamento.

DISCUSSÃO

A Síndrome de Gardner (SG) é a variante mais comum da polipose adenomatosa familiar. Trata-se de uma desordem autossômica dominante localizada no braço curto do cromossomo 5, na região 5q21-22. Uma tríade caracterizada por polipose intestinal, tumores de tecido mole e múltiplos osteomas foi descrita por Devic e Bussy em 1912, mas só no início dos anos 1950, a síndrome foi definida por Gardner, sendo assim denominada^{4,10}.

Os sintomas podem aparecer entre os dois meses e os 20 anos de idade, logo, sua identificação precoce tem importante impacto na sobrevida desses pacientes. De um modo geral, as manifestações extracolônicas, como osteomas, anormalidades dentais e lesões pigmentares da retina precedem o aparecimento dos pólipos^{1,4}. O diagnóstico dos casos de SG aqui relatados foi eminentemente clínico. Os sintomas iniciaram-se aos 17 e aos três anos de idade, respectivamente, sendo a presença das manifestações cutâneas, os cistos epidermóides, os primeiros sinais clínicos a se apresentarem.

A síndrome é causada principalmente por mutação do gene de supressão tumoral APC. Apesar de a maioria dos casos de SG apresentem componente familiar na transmissão, um terço dos casos ocorre secundário a mutações espontâneas⁹. Mais de 1400 mutações da linhagem germinativa do gene APC já foram identificadas e correlações entre genótipo e fenótipo tem sido descritas¹¹. A SG também pode vir associada ao gene MUTYH, localizado no cromossomo 1p34.1. A taxa de mutações

dominantes novas deste gene é relativamente alta, com relatos de 10 a 30%, resultando no possível desenvolvimento de SG sem histórico familiar^{9,11,12,13}.

A história familiar do paciente relatado não era significativa para polipose adenomatosa, o que sugere a ocorrência de uma nova mutação nessa linhagem familiar. A manifestação dos sintomas em seu descendente (filho) comprova o caráter hereditário de transmissão da síndrome. Desse modo, análise genética para MUTYH deve ser fornecida para tais pacientes, uma vez que apresentam fenótipos semelhantes à SG, e nenhuma mutação no gene APC foi identificada no exame genético-molecular realizado.

As lesões intestinais (múltiplos pólipos adenomatosos) são especialmente proeminentes, mas manifestações extracolônicas também podem ocorrer, como múltiplos osteomas, pólipos gástricos e duodenais, tumores de pele, dentes supranumerários, hipertrofia congênita do epitélio da retina e tumores desmóides¹⁴. Os pacientes relatados inserem-se nos 70% dos indivíduos afetados que apresentam estas anormalidades⁴. O paciente adulto relatado no caso apresenta a tríade clássica da síndrome: polipose intestinal, tumores desmóides e osteomas; enquanto a criança relatada já manifesta sintomas iniciais da mesma: tumores de tecido mole.

Os pólipos adenomatosos na SG são encontrados principalmente nos cólons, mas podem ser encontrados no estômago, duodeno, jejuno e fígado^{12,15,16,17}. Lesões na vesícula biliar também são descritas, embora sejam raras¹⁸. O único sítio do trato gastrointestinal onde não foram relatados pólipos foi o esôfago. Diferentemente dos pólipos colônicos, cerca de 3 a 4% dos pacientes com pólipos duodenais desenvolverão câncer de duodeno. Adenocarcinoma duodenal têm liderado as causas de morte relacionadas à SG em pacientes que foram submetidos à colectomia profilática^{15,19,20}. O

tamanho dos pólipos adenomatosos é variável, sendo que, de modo geral, eles não ultrapassam um centímetro de diâmetro.

No paciente índice deste estudo, foram encontrados pólipos sésseis ou pediculados, com tamanho variando entre 0,2 e 3 cm, restritos aos cólons. Em decorrência da idade, os pólipos ainda não se desenvolveram na criança estudada, o que está de acordo com a literatura que refere a adolescência como a época de aparecimento⁷.

Osteomas são tumores osteogênicos benignos frequentemente presentes nos portadores de SG (68-82%), portanto, são elementos essenciais no seu diagnóstico clínico²¹. Ocorrem principalmente no osso frontal, no ângulo da mandíbula e no maxilar. Quando localizados na mandíbula podem ser classificados como centrais (caracteristicamente presentes próximos às raízes dos dentes) e lobulados (comumente presentes no ângulo). Deve-se fazer o diagnóstico diferencial com condroma, fibroma ossificante, cementoma e odontomas. A tomografia computadorizada é o único exame que promove detalhes da sua extensão e localização^{4,10,13,22}. No presente caso observamos osteomas em regiões típicas descritas na literatura. Foram encontrados osteomas na região frontal do crânio, osteomas lobulados na mandíbula e na maxila.

Cistos epidermóides constituem outro componente característico da SG. São tumores de pele benignos, císticos, de conteúdo fluido cremoso em seu interior. Estão presentes em aproximadamente metade dos pacientes com PAF. Tais tumores podem ser detectados em qualquer região do corpo, com predomínio em face e couro cabeludo. Tratamento cirúrgico deve ser indicado desde que a sua presença tragam prejuízos ao indivíduo, como alteração da imagem corporal⁸. Cistos epidermóides foram os elementos sindrômicos que primeiro se desenvolveram em ambos pacientes citados

neste estudo. Foram encontrados na cabeça, braços, pernas e dorso. Optou-se pela exérese cirúrgica de algumas dessas lesões devido ao componente estético.

Apesar de as lesões ósseas e cutâneas serem as mais frequentes na SG, os tumores desmóides constituem a principal causa de morbimortalidade nesses pacientes. Esses tumores são neoplasias mesenquimais benignas originadas de fibroblastos, mas agressivas devido ao seu caráter invasivo¹⁴. Podem ser localizados em muitos sítios, sendo mais comumente encontrados nas incisões cirúrgicas, na parede abdominal, na cavidade intra-abdominal (especialmente no mesentério) e no retroperitônio⁸.

Alterações neurológicas associadas à SG são raras e alguns tumores do sistema nervoso central tem sido descritos, como os craniofaringiomas^{23,24}. Somente um caso de hidrocefalia obstrutiva em uma criança de 12 anos portadora de SG é descrito na literatura²⁵. Este relato de caso seria, então, o segundo a reportar hidrocefalia em uma criança com provável síndrome de Gardner. Contudo, ainda não é claro se anormalidades genéticas em indivíduos portadores de SG são associadas com hidrocefalia.

Múltiplas manifestações orais são frequentemente encontradas nos portadores de SG, sendo muitas vezes um dos primeiros achados clínicos. Podem ser descritos dentes inclusos e impactados, dentes supranumerários, hipercementoses, cistos dentígeros, fusão das raízes molares, hipodontia, odontomas e múltiplas cáries. Os dentes suprenumerários e os impactados são mais frequentes em pacientes com SG que na população geral^{8,10,13}. Nosso paciente adulto exibe as clássicas características de SG em nível de manifestações orais. Apresenta ausência de alguns dentes, dentes inclusos, dentes supranumerários, displasias fibrosas, lesões características de osteomas, odontomas, assimetria dos côndilos, restos radiculares, múltiplas cáries. A quantidade de cáries em exagero, os restos radiculares e a falta de dentes provavelmente estão mais

ligados aos precários hábitos de higiene oral do próprio paciente que às lesões características da síndrome. Assimetria dos côndilos deve-se provavelmente pela própria falta de dentes. Não podemos afirmar que as lesões escleróticas circunscritas no ângulo da mandíbula sejam osteomas, precisaríamos de uma biópsia excisional (não realizada) para tal confirmação. Devido ao conjunto de sinais apresentados pelo paciente e à localização das lesões, provavelmente tais achados são osteomas.

A cirurgia é a opção de tratamento definitiva e mais efetiva para os pólipos adenomatosos. Controvérsias com relação ao melhor procedimento continuam a existir, principalmente porque a escolha depende de uma série de fatores como idade do paciente, função esfínteriana, locus da mutação, número e local dos pólipos, associação com câncer, consentimento do paciente com relação ao seguimento em longo prazo e a experiência do cirurgião^{26,27,28}. As opções incluem: proctocolectomia com ileostomia terminal, colectomia com anastomose ileorretal, e proctocolectomia com anastomose ileoanal com bolsa em J, também conhecida como proctocolectomia restaurativa.

Em ocasião de doença severa (centenas de pólipos adenomatosos) e presença de adenocarcinoma em nível de ceco, a proctocolectomia com anastomose ileorretal com bolsa em J e ileostomia em alça de proteção, e posterior fechamento da ileostomia, foi a opção cirúrgica escolhida pela equipe sob a qual o paciente em questão foi submetido. Optou-se por esta modalidade por se tratar de procedimento seguro que aumenta a qualidade de vida em longo prazo²⁹ e por ser o padrão ouro para estes casos de severidade^{28,30}.

Após a cirurgia profilática com preservação do reto e mesmo sem evidência de polipose significativa, câncer retal pode se desenvolver. Deve-se enfatizar a importância e a complexidade da vigilância endoscópica do reto nos programas de seguimento mesmo após a realização da anastomose ileorretal. Devido à preservação das porções

média e inferior do reto no momento cirúrgico inicial, ao aparecimento de recente sangramento retal e evidência endoscópica de novos pólipos retais, investigação de presença de câncer retal no paciente estudado segue em andamento.

Prevenção e tratamento de câncer e maximização da qualidade de vida são os objetivos principais que almejam ser alcançados com a cirurgia colorretal. Os programas de rastreamento devem incluir uma abordagem global dos possíveis suscetíveis da SG. Assim sendo, centros especializados multidisciplinares são requeridos para tratar e seguir estas condições. Consultas com pediatras, clínicos gerais, dentistas e especialistas como gastroenterologistas, endocrinologistas, oftalmologistas e geneticistas devem ser preconizadas e seu acesso facilitado.

REFERÊNCIAS

1. Santos DSM. Pólipos e poliposes. In: Carvalho E; Silva Lr; Ferreira CT. (org.). Gastroenterologia e nutrição em pediatria. Barueri, SP: Manole; 2012. p. 519-39.
2. Gardner EJ. A genetic and clinical study of intestinal polyposis, a predisposing factor for carcinoma of the colon and rectum. *Am J Hum Genet.* 1951;3(2):167-76.
3. Gardner EJ. et al. Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis. *Am J Hum Genet.* 1953;5(2):139-47.
4. Cristofaro MG, Giudice A, Amantea M, Riccelli U, Giudice M. Gardner's syndrome: a clinical and genetic study of a family. *Oral and Maxillofacial Surgery.* 2013;115(3):1-6.
5. Gardner EJ. Follow-up study of a family group exhibiting dominant inheritance for a syndrome including intestinal polyps, osteomas, fibromas and epidermal cysts. *Am J Hum Genet.* 1962;14(4):376-90.
6. Karazivan M, Manoukian K, Lalonde B. Familial Adenomatous Polyposis or Gardner Syndrome: Review of the Literature and Presentation of Two Clinical Cases. *J Can Dent Assoc.* 2000;66(1):26-30.
7. Bonardi RA, Oliveira OJ, Bonardi MA. Poliposes. In: Kotze LMS; Barbieri D. (org.). Afecções gastrointestinais da criança e do adolescente. Rio de Janeiro: Revinter; 2003. p.358-65.

8. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Rede nacional de câncer familiar: manual operacional / Instituto Nacional de Câncer – Rio de Janeiro: INCA; 2009.
9. Guo-Li Gu, Shi-Lin Wang, Xue-Ming Wei, Li Bai. Diagnosis and treatment of Gardner syndrome with gastric polyposis: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2008;14(13): 2121-23.
10. Cankaya AB, Erdem MA, Isler SC, Cifter M, Olgac V, Kasapoglu C, Oral CK. Oral and Maxillofacial Considerations in Gardner's Syndrome. *International Journal of Medical Sciences*. 2012;9(2):137-41.
11. Song G, Yuan Y, Zheng F, Yang N. Novel insertion mutation p.Asp610GlyfsX23 in APC gene causes familial adenomatous polyposis in Chinese families. *Gene*. 2013; 516(2):204-8.
12. Lam-Himlin D, Arnold CA, Petris GD. Gastric polyps and polyposis syndrome. *Diagnostic Histopathology*. 2013; 20(1):1-11.
13. Boffano P, Bosco GF, Gerbino G. The Surgical Management of Oral and Maxillofacial Manifestations of Gardner Syndrome. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(10):2549-54.
14. Pinheiro LV, Fagundes JJ, Coy CSR, Cabello C, Toro I, Michellino M, Fachina PH, Ward M, Leal RF, Ayrizono MLS. Multiple desmoid tumors in a patient with Gardner's syndrome – Report of a case. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2014;5(7):370-74.
15. Van Heumen BWH, Nieuwenhuis MH, Van Goor H, Mathus-Vliegen LMH, Dekker E, Gouma DJ, Dees J, Van Eijck CHJ, Vasen HFA, Nagengast FM. Surgical management for advanced duodenal adenomatosis and duodenal cancer

- in Dutch patients with familial adenomatous polyposis: A nationwide retrospective cohort study. *J.Surg.* 2012;151(5):681-90.
16. Ruys AT, Alderlieste YA, Gouma DJ, Dekker E, Mathus-Vliegen EMH. Jejunal Cancer in Patients With Familial Adenomatous Polyposis. *Clinical Gastroent and Hepatology.* 2010;8(8):731-33.
 17. Li M, Gerber DA, Koruda M, O'neil BH. Hepatocellular Carcinoma Associated With Attenuated Familial Adenomatous Polyposis: A Case Report and Review of the Literature. *Clinical Colorectal Cancer.* 2012;11(1):77-81.
 18. Horne J, Jaynes E, Carr N. Unicryptal gallbladder adenomas in a patient with Gardner's Syndrome. *Pathology – Research and Practice.* 2013; 209(8):527-29.
 19. Moussata D, Napoleon B, Lepilliez V, Klich A, Ecochard R, Lapalus MG, Nancey S, Cenni JC, Ponchon T, Chayvialle JA, Saurin JC. Endoscopic treatment of severe duodenal polyposis as an alternative to surgery for patients with familial adenomatous polyposis. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2014, doi: 10.1016/j.gie.2014.03.012
 20. Lopez-Ceron M, van den Broek FJC, Mathus-Vliegen EM, Boparai KS, van Eeden S, Fockens P, Dekker E. The role of high-resolution endoscopy and narrow-band imaging in the evaluation of upper GI neoplasia in familial adenomatous polyposis. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2013;77(4):542-50.
 21. Silva SS, Filho GC, Filho AML, Prado R. Surgical treatment of multiple osteomas of craniofacial bones associated to Gardner Syndrome: case report. *Internat Journal of Oral & Maxillofacial Surgery.* 2011;40(10):1179.
 22. Díaz JCQ, González RP, Giralt MQ. Gardner's syndrome. *Revista Cubana de Estomatología.* 2012;49(3):251-5.

23. Kim MS, Kim YS, Lee HK, Lee GJ, Choi CY, Lee CH. Primary intracranial ectopic craniopharyngioma in a patient with probable Gardner's syndrome. *J Neurosurg.* 2014;120(2):337-41.
24. Bozbuga M, Suslu HT, Hicdonmez T, Bayindir C. Primary cerebellopontine angle craniopharyngioma in a patient with Gardner syndrome. *Case Reports / Journal of Clinical Neuroscience.* 2011;18(2):300-1.
25. Powers CJ, New KC, McLendon RE, et al. Cerebellopontine angle craniopharyngioma: case report and literature review. *Pediatr Neurosurg.* 2007;43(2):158-63.
26. Warrier SK, Kalady MF. Familial Adenomatous Polyposis: Challenges and Pitfalls of Surgical Treatment. *Clinics in Colon and Rectal Surgery.* 2012;25(2):83-89.
27. Campos FGCM, Freitas IN, Imperiale AR, Seid VE, Perez RO, Nahas SC, Cecconello I. Colorectal cancer in familial adenomatous polyposis: Are there clinical predictive factors? *Cir Esp.* 2010;88(6):390-7.
28. Feitosa MR, Oliveira THGF, Kondo BRP, Lira HG, Abissamra AA, Parra RS, Féres O, Rocha JJR. The epidemiological and clinical features of familial adenomatous polyposis in Ribeirão Preto. *J. Coloproctol.* 2013;33(3):126-30.
29. Ganschow P, Pfeiffer U, Hinz U, Leowardi C, Herfarth C, Kadmon M. Quality of life ten and more years after restorative proctocolectomy for patients with familial adenomatous polyposis coli. *Disases of the Colon Rectum.* 2010;53(10):1381-7.
30. Schiessling S, Leowardi C, Kienle P, Antolovic D, Knebel P, Bruckner T, Kadmon M, Seiler CM, Büchler MW, Diener MK, Ulrich A. Laparoscopic versus conventional ileoanal pouch procedure in patients undergoing elective

restorative proctocolectomy (LapConPouch Trial) - a randomized controlled trial. *Langenbecks Arch Sur.* 2013;398(6):807-16.