

# BMJ Best Practice

## síndrome de Peutz-Jeghers

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
<b>Prevenção</b>	<b>5</b>
Prevenção primária	5
Rastreamento	5
Prevenção secundária	6
<b>Diagnóstico</b>	<b>7</b>
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	11
Diagnóstico diferencial	12
Critérios de diagnóstico	13
<b>Tratamento</b>	<b>15</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	15
Visão geral do tratamento	17
Opções de tratamento	18
Novidades	22
<b>Acompanhamento</b>	<b>23</b>
Recomendações	23
Complicações	24
Prognóstico	26
<b>Diretrizes</b>	<b>27</b>
Diretrizes de diagnóstico	27
Diretrizes de tratamento	27
<b>Recursos online</b>	<b>28</b>
<b>Referências</b>	<b>29</b>
<b>Imagens</b>	<b>33</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>40</b>

## Resumo

- ◇ A síndrome de Peutz-Jeghers associada com aumento do risco de câncer intestinal (por exemplo, colorretal e de intestino delgado) e extraintestinal (por exemplo, de mama e de pâncreas). O risco de desenvolver câncer ao longo da vida é estimado em até 93%. Podem ocorrer tumores incomuns no trato genital.
- ◇ Os pacientes demandam vigilância oncológica vitalícia com polipectomia profilática.
- ◇ Obstrução do intestino delgado é uma complicação frequente; até 70% dos indivíduos precisam de laparotomia para desobstruir o intestino delgado antes dos 18 anos.

## Definição

A síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) é um distúrbio autossômico dominante raro, caracterizado por polipose hamartomatosa causada por mutações das linhas germinativas no gene STK11 (LKB1). Mutações são encontradas em cerca de 93% dos indivíduos com SPJ e podem ser hereditárias autossômicas dominantes ou ocorrer "de novo". Suas características são pigmentação mucocutânea e polipose gastrointestinal. Relatos mostram que o risco de câncer ao longo da vida é de até 90%, incluindo neoplasias gastrointestinais e extraintestinais. Malignidades colorretais, pancreáticas e mamárias são mais frequentes.[1]

## Epidemiologia

A síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) é rara. A incidência relatada é de 1 em 50,000 a 1 em 200,000 nascidos vivos.[2] [3] A síndrome é causada por alterações das linhas germinativas no gene STK11 (LKB1). Em 50% dos indivíduos, a doença é hereditária autossômica dominante; 50% dos casos ocorrem por mutação "de novo". Homens e mulheres são igualmente afetados. Não há predominância racial nem étnica conhecida. Embora diversas mutações do STK11 possam ocorrer, não parece haver variação regional nos tipos de mutação encontrados nem evidências convincentes que deem suporte a correlações genótipo-fenótipo variantes.[4] [5]

## Etiologia

A SPJ é causada por mutações das linhas germinativas em um alelo do gene STK11 (LKB1) no cromossomo 19p, que codifica uma serino-treonina quinase.[6] [7] O STK11 é composto de 10 exons, 9 dos quais codificadores. Em 50% dos indivíduos, a doença é hereditária autossômica dominante; 50% dos casos ocorrem por mutação "de novo". Pequenas e grandes deleções, inserções, mutações splicing (na emenda) e mutações de sentido incorreto foram relatadas. Perda somática subsequente ou inativação do segundo alelo causa a perda da função supressora tumoral do STK11. [Gene reviews: Peutz-Jeghers syndrome]

## Fisiopatologia

O gene STK11 codifica uma serino-treonina quinase, que, por fosforilação, ativa muitas quinases dependentes de adenosina monofosfato (AMP) a jusante. As consequências funcionais de um gene mutante são anormalidades na regulação do ciclo celular e do metabolismo e uma sinalização aberrante do fator de transformação de crescimento beta (TGF beta). Isso permite uma expansão de compartimentos epiteliais e perda da polaridade celular. A COX-2, que sofre up-regulation (aumento do número de receptores) no início da carcinogênese colorretal, gera prostaglandinas, que promovem a proliferação celular, inibem a apoptose e aumentam a angiogênese. A expressão excessiva da COX-2 foi confirmada em pólipos hamartomatosos e carcinomas em pacientes com SPJ.[8] [9] As consequências clínicas dessas alterações moleculares são uma promoção de tumorigênese na SPJ.

## Prevenção primária

Não há prevenção primária conhecida para o desenvolvimento das manifestações patológicas da síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ). Caso a mutação do STK11 específica da família tenha sido identificada, o estado mutacional do feto pode ser determinado por biópsia da vilosidade coriônica ou amniocentese. Em teoria, um teste genético pré-implantação poderia ser realizado para selecionar apenas os embriões não portadores da mutação específica da família.

## Rastreamento

Aconselhamento e teste genéticos devem ser oferecidos a todos os pacientes com história pessoal ou familiar de SPJ. O teste genético deve ser utilizado para confirmar o diagnóstico clínico em pacientes que satisfazem os critérios de diagnóstico da Organização Mundial da Saúde (OMS) para SPJ.[14]

### Membros da família em risco

Após o aconselhamento genético adequado e o consentimento informado, o teste de membros da família em risco pode ser realizado durante a infância no caso de indivíduos com história familiar de SPJ e mutação identificada no STK11. Deve-se reconhecer que, embora cerca de 50% dos pacientes terão um progenitor afetado, 50% dos pacientes apresentam mutações "de novo". Pais de pacientes com tais mutações presumivelmente "de novo" devem ser cuidadosamente avaliados em busca de características de SPJ (pólipos cólicos ou pigmentação mucocutânea). Caso um dos pais seja afetado, o teste deve ser oferecido aos irmãos do probando.

Quer a mutação seja hereditária ou "de novo", todos os filhos do probando têm 50% de risco de herdá-la, e devem ser testados de acordo.

Vigilância endoscópica de SPJ e câncer é indicada em indivíduos assintomáticos com SPJ. Se o alelo de suscetibilidade não for encontrado em um membro da família, deve-se oferecer a mesma vigilância oncológica da população geral.

Há dados limitados sobre a eficácia de diversas modalidades de vigilância oncológica para pacientes com SPJ. Embora as recomendações sejam provisórias, a vigilância deve ser considerada dados os riscos significativamente elevados e utilidade comprovada dos testes.

Diretrizes dos EUA[15] e uma declaração de consenso de especialistas europeus[16] fazem as seguintes recomendações em relação à vigilância:

- A videoendoscopia por cápsula do intestino delgado deve ter início aos 8 anos de idade (ou antes, se o paciente for sintomático), com vigilância repetida a cada 3 anos.[15] O uso de endoscopia por cápsula é seguro para indivíduos que tiveram ressecção intestinal prévia e para aqueles com sintomas leves causados por polipose no intestino delgado.
- A endoscopia digestiva alta (EDA) e a colonoscopia devem ter início aos 8 anos de idade.[15] [16] Se pólipos forem encontrados, ambos os exames são repetidos a cada 3 anos; se nenhum pólio for detectado, um exame de linha basal subsequente é realizado aos 18 anos de idade e a cada 3 anos a partir de então.[15] [16]
- Vigilância da mama (mulheres): autoexame da mama a partir dos 18 anos de idade, ressonância nuclear magnética (RNM) anual de mama a partir dos 25 anos, com transição para a mamografia por raios X após os 50 anos de idade.[15] [16]
- Vigilância pancreática: ultrassonografia endoscópica e/ou colangiopancreatografia por ressonância magnética/RNM são recomendadas. O International Cancer of the Pancreas Screening Consortium não tem uma recomendação clara sobre as modalidades de rastreamento ideais e os intervalos para

- acompanhamento, mas a opinião prévia de especialistas é cogitar o rastreamento a cada 1 ou 2 anos a partir dos 25 a 30 anos de idade e/ou oferecer dosar o CA-19-9.[15] [16]
- Vigilância ginecológica: exame pélvico anual a partir dos 25 anos de idade; ultrassonografia transvaginal a partir dos 25 anos de idade.[15] O parecer de especialistas sugere rastreamento cervical regular, consistindo de esfregaços cervicais, utilizando citologia em meio líquido a cada 2 a 3 anos, a partir dos 25 anos de idade.[16]
  - Vigilância testicular: exame físico anual com atenção ao exame testicular do nascimento aos 12 anos de idade.[15] É indicada ultrassonografia testicular para acompanhamento caso sejam detectadas anormalidades.[16] A vigilância além da adolescência não é rotineira, mas pode ser considerada individualmente.[15]
  - Considere radiografia ou tomografia computadorizada (TC) do tórax anual em fumantes.[15] Educação sobre os sintomas e abandono do hábito de fumar.

As evidências que dão suporte a essas recomendações não são robustas. Na opinião dos autores, essa vigilância deve ser individualizada com base no fenótipo, na idade e incidência esperadas da doença, e na história familiar.

[Fig-2]

## Prevenção secundária

As principais complicações com risco de vida para os indivíduos são câncer e obstrução do intestino delgado. A vigilância intestinal e extraintestinal para pólipos e câncer é fortemente recomendada por causa da idade precoce de início da polipose e do câncer. Obstrução do intestino delgado é uma das maiores causas de cirurgias e pode ser minimizada pela remoção de pólipos no intestino delgado.[12] [22] [23] [24] [25] [26]

Relata-se que pacientes com SPJ têm um risco significativamente aumentado de desenvolver neoplasias intestinais e extraintestinais ao longo da vida em comparação à população geral; o risco cumulativo ao longo da vida foi relatado como de 93%.[1] Deve ser realizada vigilância endoscópica e para neoplasias extraintestinais. Os riscos de ocorrência de cânceres específicos ao longo da vida incluem câncer de mama (50%), de pâncreas (36%), de ovário (21%), pulmonar de células não pequenas (15%), cervical (10%) e de útero (9%).[1] Meninos e adolescentes do sexo masculino e, menos comumente, jovens, também correm risco de desenvolver câncer de testículo.[1] Ainda não há evidências que deem suporte aos benefícios da vigilância em relação à incidência ou à mortalidade por câncer.

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Uma menina de 15 anos previamente saudável apresenta-se no Pronto-Socorro com episódio agudo, com duração de 4 horas, de dor abdominal em cólica e distensão generalizadas, associadas a náuseas e êmese. O exame físico revela máculas escuras nos lábios e na mucosa bucal. O exame abdominal confirma abdome sensível à palpação, distendido e com ruídos hidroaéreos agudos e dor moderada à descompressão brusca consistentes com obstrução do intestino delgado. Exame retal positivo para sangue oculto nas fezes.

### Caso clínico #2

Uma mulher de 40 anos é encaminhada por seu rádio-oncologista à clínica de genética médica. Ela foi diagnosticada recentemente com carcinoma ductal infiltrante na mama. Ela revela uma história pregressa de pólipos cólicos para os quais ela submete-se a colonoscopias bianuais, com 3 a 5 pólipos retirados a cada exame. As histórias das famílias materna e paterna não apresentam nada digno de nota em relação a pólipos nem tumores malignos ou benignos. Contudo, a paciente relata que seu filho de 10 anos apresenta pigmentação marrom escura nos lábios, e que ela também teve uma pigmentação similar quando criança.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

Pacientes com síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) geralmente se apresentam na primeira ou segunda década de vida por causa de obstrução do intestino delgado relacionada a polipose. Alguns pacientes apresentam-se para uma avaliação pré-sintomática baseando-se apenas na história familiar da doença.

### Anamnese e história familiar

Obstrução do intestino delgado é a característica manifesta em quase metade dos indivíduos.[2] Cerca de 88% dos pacientes com síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) desenvolvem pólipos.[10] Desconforto abdominal e distensão são os sintomas mais comuns. Um terço dos pacientes torna-se sintomático durante a primeira década de vida, e cerca de metade sofre de sintomas e requer cirurgia para obstrução intestinal até os 20 anos de idade.[2] [11] [12] Pólipos podem causar sangramento oculto ou evidente ou anemia ferropriva, e os pacientes podem queixar-se de fadiga. Muitas vezes, pigmentação mucocutânea pode ter estado presente no nascimento, mas esmaece com o tempo. Uma história de polipose intestinal, polipose extraintestinal, pigmentação mucocutânea ou neoplasias no paciente e na família deve ser observada.

### Exame físico

A SPJ é reconhecível pelas máculas pigmentadas características na mucosa bucal, nos lábios, na região perioral, nas pontas dos dedos ou nos pododáctilos.[10] As máculas pigmentadas na pele aumentam em intensidade na primeira infância e frequentemente esmaecem na vida adulta, desaparecendo completamente em alguns pacientes. As lesões bucais geralmente persistem.[13]



Embora incomum, anemia pode surgir em consequência de hemorragia digestiva secundária aos pólipos; palidez, fadiga e manifestações cardíacas (taquicardia, sopro cardíaco ou cardiomegalia) podem estar presentes.

Homens devem ser examinados quanto a sinais de tumores testiculares. Testículos levemente aumentados (sem massas) ou características de puberdade precoce feminizante (por exemplo, ginecomastia bilateral) pode sugerir um tumor subjacente das células de Sertoli. A média de idade para o diagnóstico de câncer de testículo é de 9 anos, em uma faixa de 3 a 20 anos.<sup>[1]</sup> Um prolapso de pólipos perianal pode ocasionalmente estar presente em ambos os sexos.

[Fig-1]

## Critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o diagnóstico

O diagnóstico de síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) deve ser considerado em alguém que satisfaça qualquer das condições a seguir:<sup>[14]</sup>

- Três ou mais pólipos histologicamente confirmados
- Qualquer número de pólipos com história familiar de SPJ
- Pigmentação mucocutânea característica e proeminente com história familiar de SPJ
- Qualquer número de pólipos e pigmentação mucocutânea característica e proeminente.

## Avaliação endoscópica

A avaliação endoscópica é indicada para três grupos de indivíduos:

- Indivíduos assintomáticos com SPJ sob vigilância
- Indivíduos sintomáticos ou pacientes com anormalidades laboratoriais ou radiográficas que sugiram SPJ
- Parentes de primeiro grau em risco que preencham os critérios fenotípicos (isto é, pólipos cólicos ou pigmentação mucocutânea) quando não for identificada a mutação na família.

A videoendoscopia por cápsula do intestino delgado, endoscopia digestiva alta (EDA) e colonoscopia devem ter início aos 8 anos de idade.<sup>[15] [16]</sup> O uso de endoscopia por cápsula é seguro para indivíduos que tiveram ressecção intestinal prévia e para aqueles com sintomas leves causados por polipose no intestino delgado. O achado endoscópico mais comum é polipose hamartomatosa difusa. Cerca de 88% dos pacientes com síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) desenvolvem pólipos.<sup>[10]</sup> Polipose no intestino delgado, especialmente no jejuno, ocorre com mais frequência, e é observada em mais de 75% dos indivíduos. Polipose ocorre menos frequentemente no cólon (42%), no estômago (38%) e no reto (28%).<sup>[17]</sup> Em casos raros, pólipos também ocorreram na pelve renal, bexiga, pulmões e narinas.

Pólipos podem ser pequenos ou grandes, sésseis ou pedunculados. Eles frequentemente possuem uma aparência cerebriforme característica causada pela arborização dos músculos lisos no interior dos pólipos. Pólipos múltiplos são típicos; geralmente o número total é inferior a 20. O tamanho dos pólipos varia de alguns milímetros a vários centímetros. Patologicamente, o pólipo é de natureza hamartomatosa; o núcleo de músculo liso é coberto por lâmina própria e epitélio glandular maduro.

[Fig-2]

[Fig-3]

[Fig-2]



[Fig-4]

[Fig-5]

## Teste genético

O teste genético deve ser utilizado para confirmar o diagnóstico clínico em pacientes que satisfazem os critérios de diagnóstico da Organização Mundial da Saúde (OMS) para SPJ.[14] O sequenciamento do STK11 (LKB1) no cromossomo 19p, que codifica uma serino-treonina quinase,[6] [7] detecta 30% a 69% das mutações,[18] [19] [20] e uma análise de deleção/duplicação encontra outros 30% das alterações das linhas germinativas.[19] [20] Um resultado positivo confirma o diagnóstico. Pequenas e grandes deleções, inserções, mutações splicing e mutações de sentido incorreto no gene STK11 foram relatadas.[6] [7]

Um resultado negativo reduz significativamente a probabilidade de que o paciente tenha SPJ, embora mutações variantes possam ter passado despercebidas. Uma mutação variante de significado indeterminado (VSI) também pode ser identificada.

Se um paciente tem um resultado negativo ou de significado indeterminado no teste genético e preenche os critérios da OMS,[14] ele deve ser acompanhado como se tivesse SPJ ou fazer avaliação adicional para outra síndrome genética.

Correlações foram feitas entre a presença ou tipo de mutação e o risco de doença. Não há correlação genótipo-fenótipo clara em SPJ.[4] [5] Em uma série de 51 pacientes, indivíduos com mutações de sentido incorreto tiveram maior probabilidade de apresentar um início dos sintomas em idade mais avançada e início tardio para a primeira polipectomia quando comparados àqueles com mutações truncadas ou sem mutação identificável.[18] Em outra série de 419 indivíduos (297 com mutações), nem o tipo, nem o local da mutação no STK11 influenciaram o risco de câncer.[5] Riscos cumulativos de câncer foram similares em pacientes com mutações no STK11 e naqueles sem mutação detectável.

Quando uma mutação for identificada em um probando, outros indivíduos em risco na família podem fazer o teste para esta alteração familiar específica. Deve-se reconhecer que, embora cerca de 50% dos pacientes terão um progenitor afetado, 50% dos pacientes apresentam mutações "de novo". Pais de pacientes com mutações presumivelmente "de novo" devem ser cuidadosamente avaliados em busca de características de SPJ (pólipos cólicos ou pigmentação mucocutânea). Caso um dos pais seja afetado, o teste deve ser oferecido aos irmãos do probando.

Quer a mutação seja hereditária ou "de novo", todos os filhos do probando têm 50% de risco de herdá-la, e devem ser testados de acordo. Depois do aconselhamento genético adequado e de consentimento informado, o teste de membros da família em risco pode ser realizado durante a infância. [Gene reviews: Peutz-Jeghers syndrome]

## Fatores de risco

### Fortes

#### história familiar positiva

- A SPJ é hereditária autossômica dominante em 50% dos pacientes; 50% dos casos ocorrem por mutação "de novo". Cada filho de um progenitor afetado tem 50% de chance de herdar a SPJ.

## **mutação das linhas germinativas no gene STK11**

- Mutações das linhas germinativas no STK11 causam SPJ. Contudo, nenhuma mutação é encontrada em aproximadamente 10% dos indivíduos que preenchem o critério fenotípico de SPJ. Pequenas e grandes deleções, inserções, mutações splicing e mutações de sentido incorreto no gene STK11 (LKB1) no cromossomo 19p, que codifica uma serino-treonina quinase,[6] [7] foram relatadas.[6] [7]

## **Anamnese e exame físico**

### **Principais fatores de diagnóstico**

#### **presença de fatores de risco (comum)**

- Os principais fatores de risco incluem presença de mutação das linhas germinativas no gene STK11 e uma história familiar de SPJ.

#### **obstrução do intestino delgado (comum)**

- Esta é a queixa apresentada em 43% dos casos.[10] Em >95% dos pacientes o intestino delgado é afetado.[10] Cerca de metade dos pacientes que apresentam sintomas requer cirurgia para obstrução intestinal até os 20 anos de idade.[2] [11] [12]

#### **pigmentação mucocutânea (comum)**

- Presente em aproximadamente 95% dos casos.[10] Ocorre mais comumente na borda vermelha dos lábios (94%), mucosa bucal (66%), mãos (74%) e pés (62%), mas também foi relatada nas áreas periorbital, perianal e genital.[10]
  - Manifesta-se tipicamente como pequenas máculas marrom-escuras ou marrom-azuladas na primeira infância, as quais podem esmaecer no fim da adolescência. As lesões bucais geralmente persistem.[13]
- [Fig-1]

### **Outros fatores de diagnóstico**

#### **desconforto e distensão abdominal (comum)**

- Desconforto abdominal e distensão são os sintomas mais comuns de SPJ. Um terço dos pacientes torna-se sintomático durante a primeira década de vida, e cerca de metade sofre de sintomas e requer cirurgia para obstrução intestinal até os 20 anos de idade.[2] [11] [12]

#### **dor abdominal (comum)**

- Queixa apresentada em 23% dos pacientes.[10]

#### **hemorragia digestiva (incomum)**

- Queixa apresentada em 14% dos pacientes.[10]

#### **prolapso de pólipos perianal (incomum)**

- Queixa apresentada em 7% dos pacientes.[10]

#### **testículo aumentado (sem massas) (incomum)**

- Pode sugerir um tumor subjacente das células de Sertoli. Meninos com SPJ apresentam risco de tumores testiculares do cordão sexual e das células de Sertoli. A média de idade para o diagnóstico de câncer de testículo é de 9 anos, em uma faixa de 3 a 20 anos.[1]

### **ginecomastia bilateral (incomum)**

- Pode sugerir um tumor subjacente das células de Sertoli.

### **fadiga (incomum)**

- Decorrente de anemia na presença de pólipos cólicos.

### **palidez (incomum)**

- Decorrente de anemia na presença de pólipos cólicos.

### **sinais de insuficiência cardíaca (incomum)**

- Taquicardia, sopro cardíaco ou aumento da área cardíaca causados por insuficiência cardíaca como resultado de anemia grave pode indicar hemorragia digestiva secundária a pólipos. Entretanto, esses sinais não são específicos e geralmente estão ausentes.

## **Exames diagnóstico**

### **Primeiros exames a serem solicitados**

<b>Exame</b>	<b>Resultado</b>
<b>endoscopia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode incluir endoscopia digestiva alta (EDA), endoscopia por cápsula e colonoscopia.</li> <li>• Cerca de 88% dos pacientes com síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) desenvolvem pólipos.[10] Os pólipos crescem durante a primeira década, e os sintomas geralmente se desenvolvem na segunda ou terceira década de vida.</li> <li>• Polipose no intestino delgado, especialmente no jejuno, ocorre com mais frequência, e é observada em &gt;75% dos indivíduos. Polipose ocorre menos frequentemente no cólon (42%), no estômago (38%) e no reto (28%).[10] [17] Em casos raros, pólipos também ocorreram na pelve renal, bexiga, pulmões e narinas.</li> <li>• Pólipos múltiplos são típicos; geralmente o número total é &lt;20. O tamanho dos pólipos varia de alguns milímetros a vários centímetros.</li> </ul>	<b>pólipos intestinais de número variável</b>

Exame	Resultado
<b>histologia do pólip</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A histologia do pólip é usada para orientar o diagnóstico e o teste genético.[5]</li> <li>Pólipos podem ser pequenos ou grandes, sésseis ou pedunculados. Eles frequentemente possuem uma aparência cerebriforme característica causada pela arborização dos músculos lisos no interior dos pólipos. Patologicamente, pólipos de Peutz-Jeghers são únicos por serem um supercrescimento da muscular da mucosa, aparente como feixes arborizantes de musculatura lisa sob o epitélio. Esse núcleo de músculo liso é coberto por lâmina própria e epitélio glandular maduro. [Fig-5]</li> <li>Ao se determinar a estratégia de diagnóstico ou teste genético, os pólipos devem ser analisados por um patologista gastrointestinal especializado, uma vez que discrepâncias significativas foram identificadas quando pólipos hamartomatosos são reanalisados por eles.[21]</li> </ul>	<b>pólip hamartomatoso</b>
<b>teste genético para STK11</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O teste genético das linhas germinativas (realizado em amostra de sangue) deve ser utilizado para confirmar o diagnóstico clínico em pacientes que satisfazem os critérios de diagnóstico da Organização Mundial da Saúde (OMS) para SPJ.[14] O sequenciamento do STK11 detecta 30% a 69% das mutações,[18] [19] [20] e uma análise de deleção/duplicação encontra outros 30% das alterações das linhas germinativas.[19] [20] Um resultado positivo confirma o diagnóstico. Um resultado negativo reduz significativamente a probabilidade de que o paciente tenha SPJ, embora mutações variantes possam ter passado despercebidas. Uma variante de mutação de significado indeterminado (VSI) também pode ser identificada.</li> <li>Se um paciente tem um resultado negativo ou de significado indeterminado no teste genético e preenche os critérios da OMS,[14] ele deve ser acompanhado como se tivesse SPJ ou fazer avaliação adicional para outra síndrome genética.</li> </ul>	<b>positivo para mutação deletéria</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Síndrome da polipose juvenil</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Polipose tem maior probabilidade de ser colorretal. Prevalência maior de polipose gástrica maciça e de telangiectasia hemorrágica hereditária. Pigmentação mucocutânea ausente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pólipos juvenis não possuem os músculos lisos arborizados da muscular da mucosa que caracterizam os pólipos de Peutz-Jeghers. O teste das linhas germinativas para mutações nos genes MADH4 e BMPR1A será positivo.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Síndrome do tumor hamartoma-PTEN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O quadro clínico pode ser semelhante. Macrocefalia é uma característica comum. Os pacientes podem ter lesões cutâneas, inclusive triquilemomas e pápulas papilomatosas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O teste da linha germinativa para mutações no gene PTEN será positivo.</li> </ul>
<b>Síndrome da polipose hereditária mista</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O quadro clínico pode ser semelhante. Pigmentação mucocutânea ausente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O teste da linha germinativa para mutações no gene SCG5/GREM1 será positivo.</li> </ul>
<b>Polipose adenomatosa familiar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O quadro clínico pode ser semelhante. Pode apresentar outras características extracolônicas (por exemplo, osteomas, anormalidades dentárias, hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina, tumores desmóides e massas adrenais). Pigmentação mucocutânea ausente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A histologia mostra pólipos adenomatosos, em vez de hamartomatosos, ao longo da região colorretal. O teste da linha germinativa para mutações no gene APC será positivo.</li> </ul>
<b>Síndrome de Lynch</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes podem desenvolver alguns adenomas ao longo da vida, mas não pólipos hamartomatosos. Pigmentação mucocutânea ausente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O teste da linha germinativa para mutações nos genes MLH1, MSH2, MSH6, EPCAM ou PMS2 será positivo.</li> <li>Deteção de ausência de proteínas dos genes MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2 em tecido do câncer de endométrio ou colorretal.</li> </ul>
<b>Complexo de Carney</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A ocorrência de pólipos como parte do complexo de Carney é desconhecida.</li> <li>Os pacientes podem ter história de mixomas (cardíaco, cutâneo e de mama), disfunção endócrina, tumores e schwannomas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O teste da linha germinativa para mutações no gene PRKAR1A será positivo.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Organização Mundial da Saúde (OMS)[14]

O diagnóstico de síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) deve ser considerado em alguém que satisfaça qualquer das condições a seguir:

- Três ou mais pólipos histologicamente confirmados

- Qualquer número de pólipos com história familiar de SPJ
- Pigmentação mucocutânea característica e proeminente com história familiar de SPJ
- Qualquer número de pólipos e pigmentação mucocutânea característica e proeminente.

## Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento de indivíduos com síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) é expectante e baseado em resultados de rastreamento e exames de vigilância. O objetivo do manejo é reconhecer a extensão da doença e iniciar estratégias de tratamento para prevenir complicações e minimizar a ocorrência de câncer e a necessidade de cirurgia emergencial em consequência de obstrução do intestino delgado.

### Excisão de pólipos

Recomenda-se vigilância do intestino delgado para todos os pacientes.<sup>[15] [16]</sup> Obstrução do intestino delgado é uma das maiores causas de cirurgias e pode ser minimizada pela remoção de pólipos no intestino delgado.<sup>[12] [22] [23] [24] [25] [26]</sup> Uma série retrospectiva sugere que o rastreamento de rotina e a polipectomia do trato gastrointestinal podem evitar a necessidade de uma cirurgia de emergência.<sup>[27]</sup>

A endoscopia digestiva alta (EDA) é o exame ideal para avaliação do esôfago e do estômago; porém, a endoscopia por cápsula é o método não invasivo de escolha para a vigilância de pólipos além da terceira parte do duodeno. Quando pólipos gastrointestinais superiores são encontrados em paciente sintomático ou pólipos grandes são detectados em endoscopia por cápsula em paciente assintomático, a remoção é indicada. Isso é realizado via endoscopia alta ou enteroscopia por balão simples ou duplo, dependendo da localização dos pólipos. Recomenda-se que todos os pólipos >0.5 a 1 cm de diâmetro sejam removidos.<sup>[15]</sup> Uma abordagem agressiva no diagnóstico e ressecção de todos os pólipos do intestino delgado ("limpeza completa") foi associada a um maior intervalo entre cirurgias subsequentes e a uma diminuição no total de operações.<sup>[12] [22] [23] [24] [25] [26]</sup> Uma série de 34 pacientes com polipose hamartomatosa no intestino delgado revelou que a enteroscopia por balão duplo foi bem-sucedida em mais de 80% dos pacientes e teve uma margem de segurança aceitável.<sup>[28]</sup> Esta também é a abordagem geral do tratamento de pólipos colorretais. Se a carga total de pólipos colorretais puder ser facilmente removida durante uma colonoscopia, deve-se fazê-lo. Caso contrário, todos os pólipos de tamanho médio e grande (ou seja, todos os pólipos >0.5 ou 1 cm de diâmetro<sup>[15]</sup>) devem ser retirados, a menos que a carga seja grande demais e uma colectomia deva ser considerada. Fatores que podem favorecer uma colectomia incluem rápida progressão do número ou do tamanho dos pólipos, pólipos numerosos com alto grau de displasia, carga de pólipos resultando em sintomas ou na incapacidade de descartar câncer ou displasia ou numerosos pólipos de tamanho >10 mm.

[Fig-2]

[Fig-3]

[Fig-4]

[Fig-6]

[Fig-7]

### Vigilância subsequente

A vigilância endoscópica subsequente é realizada em um regime determinado pela carga de pólipos e pelo risco de câncer gastrointestinal, que é determinado pela presença, número e tamanho dos pólipos encontrados na endoscopia inicial, assim como por fatores como idade e história familiar. A vigilância é recomendada para minimizar o risco de complicações como obstrução, sangramento ou câncer. A eficácia da vigilância contra a incidência de câncer ou sua mortalidade é desconhecida. Não há ensaios prospectivos randomizados que avaliem a eficiência da vigilância contra câncer, da quimioprevenção



ou de cirurgias profiláticas em pacientes com SPJ. O St Mark's Polyposis Registry relatou uma série retrospectiva de 63 pacientes com SPJ que se submeteram a vigilância gastrointestinal de rotina.[27] Os pacientes fizeram 637 procedimentos de vigilância. Nesta coorte, nenhum câncer foi detectado, nenhuma cirurgia de emergência foi necessária e houve poucas complicações dos procedimentos (um sangramento pós-polipectomia depois de uma enteroscopia convencional, duas perfurações após polipectomia endoscópica, duas perfurações durante cirurgias e uma hemorragia tardia). Foi realizada uma laparotomia, na qual nenhum pólipó foi detectado no intestino delgado. No total, cinco laparotomias foram necessárias no manejo de complicações. A conclusão foi de que o rastreamento gastrointestinal é relativamente seguro e evita o risco de cirurgia de emergência.

Também deve ser realizada vigilância para neoplasias extraintestinais. Em pacientes com SPJ, o risco de desenvolvimento de qualquer forma de câncer ao longo da vida é estimado em até 93%.[1] Os riscos de ocorrência de cânceres específicos ao longo da vida incluem câncer de mama (50%), de pâncreas (36%), de ovário (21%), pulmonar de células não pequenas (15%), cervical (10%) e de útero (9%).[1] Meninos e adolescentes do sexo masculino e, menos comumente, jovens, também correm risco de desenvolver câncer de testículo.[1] As diretrizes de vigilância para a síndrome de Peutz-Jeghers foram publicadas:[15] [16]

- A videoendoscopia por cápsula do intestino delgado deve ter início aos 8 anos de idade (ou antes, se o paciente for sintomático), com vigilância repetida a cada 3 anos.[15] O uso de endoscopia por cápsula é seguro para indivíduos que tiveram ressecção intestinal prévia e para aqueles com sintomas leves causados por polipose no intestino delgado.
- A endoscopia digestiva alta (EDA) e a colonoscopia devem ter início aos 8 anos de idade.[15] [16] Se pólipos forem encontrados, ambos os exames são repetidos a cada 3 anos; se nenhum pólipó for detectado, um exame de linha basal subsequente é realizado aos 18 anos de idade e a cada 3 anos a partir de então.[15] [16]
- Vigilância da mama (mulheres): autoexame da mama a partir dos 18 anos de idade, ressonância nuclear magnética (RNM) anual de mama a partir dos 25 anos, com transição para a mamografia por raios X após os 50 anos de idade.[15] [16]
- Vigilância pancreática: ultrassonografia endoscópica e/ou colangiopancreatografia por ressonância magnética/RNM são recomendadas. O International Cancer of the Pancreas Screening Consortium não tem uma recomendação clara sobre as modalidades de rastreamento ideais e os intervalos para acompanhamento, mas a opinião prévia de especialistas é cogitar o rastreamento a cada 1 ou 2 anos a partir dos 25 a 30 anos de idade e/ou oferecer dosar o CA-19-9.[15] [16]
- Vigilância ginecológica: exame pélvico anual a partir dos 25 anos de idade; ultrassonografia transvaginal a partir dos 25 anos de idade.[15] O parecer de especialistas sugere rastreamento cervical regular, consistindo de esfregaços cervicais, utilizando citologia em meio líquido a cada 2 a 3 anos, a partir dos 25 anos de idade.[16]
- Vigilância testicular: exame físico anual com atenção ao exame testicular do nascimento aos 12 anos de idade.[15] É indicada ultrassonografia testicular para acompanhamento caso sejam detectadas anormalidades.[16] A vigilância além da adolescência não é rotineira, mas pode ser considerada individualmente.[15]
- Considere radiografia ou tomografia computadorizada (TC) do tórax anual em fumantes.[15] Educação sobre os sintomas e abandono do hábito de fumar.

As evidências que dão suporte a essas recomendações não são robustas. Na opinião dos autores, essa vigilância deve ser individualizada com base no fenótipo, na idade e incidência esperadas da doença, e na história familiar.

[Fig-2]

## Tratamento da pigmentação mucocutânea

Quando a aparência cosmética for significativa ou aflitiva, pigmentações mucocutâneas podem ser tratadas com terapia a laser ou com fonte de luz intensa.[16] [29] [30]

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo ( resumo )	
polipose confirmada inicialmente: sintomática ou assintomática	
1a	vigilância endoscópica inicial + excisão de pólipos

Em curso ( resumo )	
após colonoscopia de vigilância inicial	
1a	vigilância gastrointestinal contínua ± excisão de pólipos
mais	vigilância para neoplasias extraintestinais associadas
adjunto	terapia com laser/luz para pigmentação mucocutânea

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

**polipose confirmada inicialmente:  
sintomática ou assintomática**

#### 1a **vigilância endoscópica inicial + excisão de pólipos**

» Recomenda-se vigilância do intestino delgado para todos os pacientes que preencherem os critérios fenotípicos. Isso pode ser realizado por endoscopia digestiva alta (EDA) ou endoscopia por cápsula.

» Quando pólipos gastrointestinais superiores são encontrados em paciente sintomático ou pólipos grandes são detectados em paciente assintomático, a remoção é indicada. Isso é realizado via endoscopia alta ou enteroscopia por balão, dependendo da localização dos pólipos. Recomenda-se que todos os pólipos >0.5 a 1 cm de diâmetro sejam retirados.[15]

» Uma abordagem agressiva no diagnóstico e ressecção de todos os pólipos do intestino delgado ("limpeza completa") foi associada a um maior intervalo entre cirurgias subsequentes e a uma diminuição no total de operações.[12] [22] [23] [24] [25] [26] Uma série de 34 pacientes com polipose hamartomatosa no intestino delgado revelou que a enteroscopia por balão duplo foi bem-sucedida em mais de 80% dos pacientes e teve uma margem de segurança aceitável.[28]

» Se a carga total de pólipos colorretais puder ser facilmente removida durante uma colonoscopia, deve-se fazê-lo. Caso contrário, todos os pólipos de tamanho médio e grande (isto é, >0.5 a 1 cm de diâmetro) devem ser retirados, a menos que a carga seja grande demais e uma colectomia deva ser considerada. Fatores que podem favorecer uma colectomia incluem rápida progressão do número ou do tamanho dos pólipos, pólipos numerosos com alto grau de displasia, carga de pólipos resultando em sintomas ou na incapacidade de descartar câncer ou displasia ou numerosos pólipos de tamanho >10 mm.

[Fig-2]

[Fig-3]

## Agudo

[Fig-4]

[Fig-6]

[Fig-7]

## Em curso

**após colonoscopia de vigilância inicial**

1a

### **vigilância gastrointestinal contínua ± excisão de pólipos**

» A vigilância endoscópica é recomendada para minimizar o risco de complicações como obstrução, sangramento ou câncer. Entretanto, as informações são limitadas e os efeitos sobre a incidência de câncer ou sua mortalidade são desconhecidos.

» Os protocolos de vigilância são determinados pelo risco de câncer gastrointestinal com base na presença, número e tamanho dos pólipos encontrados na endoscopia inicial; idade e história familiar também são consideradas.

» A videoendoscopia por cápsula do intestino delgado deve ter início aos 8 anos de idade (ou antes, se o paciente for sintomático), com vigilância repetida a cada 3 anos.[15] O uso de endoscopia por cápsula é seguro para indivíduos que tiveram ressecção intestinal prévia e para aqueles com sintomas leves causados por polipose no intestino delgado.

» A endoscopia digestiva alta (EDA) e a colonoscopia devem ter início aos 8 anos de idade.[15] [16] Se pólipos forem encontrados, ambos os exames são repetidos a cada 3 anos; se nenhum pólio for detectado, um exame de linha basal subsequente é realizado aos 18 anos de idade e a cada 3 anos a partir de então.[15] [16]

» Sempre que possível, todos os pólipos >0.5 a 1 cm de diâmetro são retirados.

[Fig-2]

mais

### **vigilância para neoplasias extraintestinais associadas**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O risco de desenvolver câncer ao longo da vida é estimado em até 93%.[1] Os riscos de ocorrência de cânceres específicos ao longo

## Em curso

da vida incluem câncer de mama (50%), de pâncreas (36%), de ovário (21%), pulmonar de células não pequenas (15%), cervical (10%) e de útero (9%).<sup>[1]</sup> Meninos e adolescentes do sexo masculino e, menos comumente, jovens, também correm risco de desenvolver câncer de testículo.<sup>[1]</sup>

» A vigilância deve incluir o seguinte:<sup>[15] [16]</sup>

» Vigilância da mama (mulheres): autoexame da mama a partir dos 18 anos de idade, ressonância nuclear magnética (RNM) anual de mama a partir dos 25 anos, com transição para a mamografia por raios X após os 50 anos de idade.<sup>[15] [16]</sup>

» Vigilância pancreática: ultrassonografia endoscópica e/ou colangiopancreatografia por ressonância magnética/RNM são recomendadas. O International Cancer of the Pancreas Screening Consortium não tem uma recomendação clara sobre as modalidades de rastreamento ideais e os intervalos para acompanhamento, mas a opinião prévia de especialistas é cogitar o rastreamento a cada 1 ou 2 anos a partir dos 25 a 30 anos de idade e/ou oferecer dosar o CA-19-9.<sup>[15] [16]</sup>

» Vigilância ginecológica: exame pélvico anual a partir dos 25 anos de idade; ultrassonografia transvaginal a partir dos 25 anos de idade.<sup>[15]</sup> O parecer de especialistas sugere rastreamento cervical regular, consistindo de esfregaços cervicais, utilizando citologia em meio líquido a cada 2 a 3 anos, a partir dos 25 anos de idade.<sup>[16]</sup>

» Vigilância testicular: exame físico anual com atenção ao exame testicular do nascimento aos 12 anos de idade.<sup>[15]</sup> É indicada ultrassonografia testicular para acompanhamento caso sejam detectadas anormalidades.<sup>[16]</sup> A vigilância além da adolescência não é rotineira, mas pode ser considerada individualmente.<sup>[15]</sup>

» Considere radiografia ou tomografia computadorizada (TC) do tórax anual em fumantes.<sup>[15]</sup> Educação sobre os sintomas e abandono do hábito de fumar.

## adjunto

**terapia com laser/luz para pigmentação mucocutânea**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Em curso**

» Quando a aparência cosmética for significativa ou aflitiva, pigmentações mucocutâneas podem ser tratadas com terapia a laser ou com fonte de luz intensa.[16] [29] [30]

## Novidades

### Ciclo-oxigenase-2 (COX-2)

Foi demonstrado que a enzima COX-2 é superexpressa tanto em hamartomas intestinais quanto em cânceres associados à síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ).<sup>[8]</sup> <sup>[9]</sup> Evidências limitadas demonstraram o benefício da utilização de celecoxibe, um inibidor da COX-2, na diminuição da carga de pólipos em cobaias animais e em humanos com SPJ, e este parece ser um alvo promissor de pesquisas de quimioprevenção.<sup>[31]</sup>

### Inibidores do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR)

O STK11 modula a sinalização da PI3-quinase, um regulador fundamental do crescimento e da sobrevivência das células. O alvo da rapamicina em mamíferos, o mTOR, é um importante regulador a jusante da sinalização da PI3-quinase. Estudos de camundongos *Lkb1* ± demonstraram que o tratamento com rapamicina reduziu o número de pólipos hamartomatosos intestinais.<sup>[32]</sup> <sup>[33]</sup> Um ensaio clínico com o inibidor de alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) RAD001 (everolimo) em humanos foi iniciado, mas foi encerrado prematuramente pela alta prevalência de cânceres concomitantes entre pacientes potencialmente adequados. Antes do encerramento do estudo, três pacientes haviam completado 12 meses de tratamento com RAD001 (everolimo). Embora não tenham sido observados efeitos adversos graves, houve uma carga de pólipos insuficiente para tirar conclusões.<sup>[34]</sup>



## Recomendações

### Monitoramento

A vigilância é recomendada para minimizar o risco de complicações como obstrução, sangramento ou câncer. A história e o exame físico devem ser revisados anualmente. A vigilância endoscópica é realizada em um regime determinado pelo risco de câncer gastrointestinal do paciente, que é determinado pela presença, número e tamanho dos pólipos encontrados na endoscopia inicial, assim como por fatores como idade e história familiar. Também deve ser realizada vigilância para neoplasias extraintestinais. Esta é melhor estabelecida sob os cuidados de uma equipe multidisciplinar. Essa equipe pode incluir gastroenterologistas, cirurgiões colorretais, especialistas em saúde das mamas, ginecologistas, geneticistas, conselheiros genéticos e médicos da atenção primária.

As diretrizes de vigilância para a síndrome de Peutz-Jeghers foram publicadas:[15] [16]

- A videoendoscopia por cápsula do intestino delgado deve ter início aos 8 anos de idade (ou antes, se o paciente for sintomático), com vigilância repetida a cada 3 anos.[15] O uso de endoscopia por cápsula é seguro para indivíduos que tiveram ressecção intestinal prévia e para aqueles com sintomas leves causados por polipose no intestino delgado.
- A endoscopia digestiva alta (EDA) e a colonoscopia devem ter início aos 8 anos de idade.[15] [16] Se pólipos forem encontrados, ambos os exames são repetidos a cada 3 anos; se nenhum pólio for detectado, um exame de linha basal subsequente é realizado aos 18 anos de idade e a cada 3 anos a partir de então.[15] [16]
- Vigilância da mama (mulheres): autoexame da mama a partir dos 18 anos de idade, ressonância nuclear magnética (RNM) anual de mama a partir dos 25 anos, com transição para a mamografia por raios X após os 50 anos de idade.[15] [16]
- Vigilância pancreática: ultrassonografia endoscópica e/ou colangiopancreatografia por ressonância magnética/RNM são recomendadas. O International Cancer of the Pancreas Screening Consortium não tem uma recomendação clara sobre as modalidades de rastreamento ideais e os intervalos para acompanhamento, mas a opinião prévia de especialistas é cogitar o rastreamento a cada 1 ou 2 anos a partir dos 25 a 30 anos de idade e/ou oferecer dosar o CA-19-9.[15] [16]
- Vigilância ginecológica: exame pélvico anual a partir dos 25 anos de idade; ultrassonografia transvaginal a partir dos 25 anos de idade.[15] O parecer de especialistas sugere rastreamento cervical regular, consistindo de esfregaços cervicais, utilizando citologia em meio líquido a cada 2 a 3 anos, a partir dos 25 anos de idade.[16]
- Vigilância testicular: exame físico anual com atenção ao exame testicular do nascimento aos 12 anos de idade.[15] É indicada ultrassonografia testicular para acompanhamento caso sejam detectadas anormalidades.[16] A vigilância além da adolescência não é rotineira, mas pode ser considerada individualmente.[15]
- Considere radiografia ou tomografia computadorizada (TC) do tórax anual em fumantes.[15] Educação sobre os sintomas e abandono do hábito de fumar.

As evidências que dão suporte a essas recomendações não são robustas. Na opinião dos autores, essa vigilância deve ser individualizada com base no fenótipo, na idade e incidência esperadas da doença, e na história familiar.

[Fig-2]

### Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser informados de que precisarão de exames periódicos de rotina (semestrais, anuais ou bienais) para vigilância de câncer gastrointestinal e extraintestinal. Mulheres com SPJ devem ser orientadas a começar a fazer o autoexame de mama aos 18 anos de idade. Os pacientes podem beneficiar-se do envolvimento com grupos de apoio a pacientes com doenças específicas. Foi estabelecido um grupo de apoio online para SPJ. [Peutz-Jeghers syndrome: patient information]

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>câncer de testículo</b>	<b>curto prazo</b>	<b>média</b>
<p>Meninos e adolescentes do sexo masculino e, menos comumente, jovens, correm risco de desenvolver tumores de testículo no cordão sexual e nas células de Sertoli, associados a ginecomastia e precocidade sexual. A média de idade para o diagnóstico de câncer de testículo é de 9 anos, em uma faixa de 3 a 20 anos.[1]</p> <p>Exame físico anual com atenção ao exame testicular do nascimento aos 12 anos de idade.[15] É indicada ultrassonografia testicular para acompanhamento caso sejam detectadas anormalidades.[16] A vigilância além da adolescência não é rotineira, mas pode ser considerada individualmente.[15]</p>		
<b>câncer colorretal</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
<p>Pessoas com SPJ têm um risco de 39% de evoluir para câncer colorretal ao longo da vida. Foi relatado câncer de cólon na adolescência em pessoas com SPJ, mas a maioria dos pacientes ocorre após os 27 anos.[1]</p> <p>A colonoscopia deve ter início aos 8 anos de idade.[15] [16] Se pólipos forem encontrados, ambos os exames são repetidos a cada 3 anos; se nenhum pólio for detectado, um exame de linha basal subsequente é realizado aos 18 anos de idade e a cada 3 anos a partir de então.[15] [16]</p>		
<b>câncer de mama</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
<p>Mulheres com SPJ têm risco de 50% de evoluir para câncer de mama ao longo da vida. A média de idade para o diagnóstico de câncer de mama é de 37 anos, em uma faixa de 19 a 48 anos.[1]</p> <p>A vigilância em mulheres com autoexames de mama começa aos 18 anos de idade, a ressonância nuclear magnética (RMN) anual de mama começa aos 25 anos, com transição para a mamografia de raios-x após os 50 anos de idade.[15] [16]</p>		
<b>câncer de pâncreas</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
<p>Pessoas com SPJ têm um risco de 36% de evoluir para câncer de pâncreas ao longo da vida. A ocorrência dessa neoplasia foi relatada em pacientes com apenas 16 anos de idade, em uma faixa de 16 a 60 anos. Mais de 95% dos pacientes apresentará após os 24 anos de idade, com uma média de idade de início na 5ª década.[1]</p> <p>O parecer dos especialistas tem sido considerar o rastreamento a cada 1 a 2 anos, iniciando com 25 a 30 anos de idade e/ou oferecendo CA-19-9.[15] [16]</p>		
<b>câncer de estômago</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
<p>Pessoas com SPJ têm um risco de 29% de evoluir para câncer de estômago ao longo da vida. A média de idade no diagnóstico é de 30 anos, mas foram relatados casos na adolescência e na casa dos 20.[1]</p> <p>A vigilância com endoscopia digestiva alta (EDA) e videoendoscopia por cápsula deve ter início aos 8 anos de idade.[15] [16]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>câncer de ovário</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
<p>Mulheres com SPJ têm um risco de 21% de evoluir para câncer de ovário ao longo da vida. A média de idade no diagnóstico é de 28 anos. Tumores do cordão sexual com túbulos anulares, cistoadenomas e tumores de células granulosas foram relatados.[1] [40] [41] Tais tumores podem causar menstruação irregular e puberdade precoce.</p> <p>Vigilância com exame pélvico anual a partir dos 25 anos de idade e ultrassonografia transvaginal anual a partir dos 25 anos de idade.[15]</p>		
<b>câncer pulmonar de células não pequenas</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
<p>Pacientes com SPJ têm um risco de 15% de evoluir para câncer pulmonar de células não pequenas.[1] [15]</p>		
<b>câncer de intestino delgado</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
<p>Pacientes com SPJ têm um risco de 13% de evoluir para câncer de intestino delgado. A média de idade no diagnóstico é de 42 anos, mas foram relatados pacientes na adolescência e após os 20 anos de idade.[1]</p>		
<b>câncer cervical</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
<p>Mulheres com SPJ têm um risco de 10% de evoluir para câncer cervical. A média de idade no diagnóstico é de 34 anos.[1] Adenocarcinomas mucinosos cervicais, carcinoma de células escamosas e adenoma cervical maligno foram relatados em SPJ. Até 11.5% dos pacientes com adenoma maligno estão associados a SPJ. Adenoma maligno é altamente agressivo em pacientes com SPJ.[42]</p> <p>O parecer de especialistas sugere rastreamento cervical regular, consistindo de esfregaços cervicais, utilizando citologia em meio líquido a cada 2 a 3 anos, a partir dos 25 anos de idade.[16]</p>		
<b>câncer uterino</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
<p>Mulheres com SPJ têm um risco de 9% de evoluir para câncer uterino.[1]</p> <p>Vigilância com exame pélvico anual a partir dos 25 anos de idade e ultrassonografia transvaginal anual a partir dos 25 anos de idade.[15]</p>		
<b>câncer esofágico</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Pacientes com SPJ têm um risco de 0.5% de evoluir para câncer esofágico.[1] Uma avaliação completa do intestino delgado com endoscopia digestiva alta (EDA) e endoscopia por cápsula deve ser feita a cada dois anos.[43] [44] [45]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>obstrução do intestino delgado</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
<p>As principais complicações com risco de vida para indivíduos com síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) são câncer e obstrução do intestino delgado. A obstrução do intestino delgado por intussuscepção é a característica manifesta em quase metade dos indivíduos.[10] Um terço das pessoas com SPJ tornam-se sintomáticas durante a primeira década de vida e cerca de metade apresentam sintomas e precisam de operação para remover obstrução intestinal até os 20 anos de idade.[2] [13] Obstrução do intestino delgado é uma das maiores causas de cirurgias e pode ser minimizada pela remoção de pólipos no intestino delgado.[12] [22] [23] [24] [25] [26] Uma série retrospectiva sugere que o rastreamento de rotina e a polipectomia do trato gastrointestinal podem evitar a necessidade de uma cirurgia de emergência.[27]</p> <p>Obstruções recorrentes exigindo laparotomias repetidas são comuns e realizadas de 1 a 4 vezes por paciente.[2] [38] [39]</p>		

## Prognóstico

As principais complicações com risco de vida para indivíduos com SPJ são câncer e obstrução do intestino delgado. Dois pequenos estudos mostraram que a idade de morte é menor em pacientes com SPJ que em membros não afetados de suas famílias, e que o óbito ocorreu por obstrução ou câncer.[35] [36]

Está claro que a obstrução do intestino delgado é uma das maiores causas de cirurgias e pode ser minimizada pela remoção de pólipos no intestino delgado.[12] [22] [23] [24] [25] [26] Relata-se que pacientes com síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) têm um risco significativamente aumentado de desenvolver neoplasias intestinais e extraintestinais ao longo da vida em comparação à população geral; o risco cumulativo ao longo da vida foi relatado como 93%.[1] Relata-se que a idade mediana de início do câncer está na quarta e quinta décadas de vida. Os riscos de ocorrência de cânceres específicos ao longo da vida incluem câncer de mama (50%), de pâncreas (36%), de ovário (21%), pulmonar de células não pequenas (15%), cervical (10%) e de útero (9%).[1] Meninos e adolescentes do sexo masculino e, menos comumente, jovens, também correm risco de desenvolver câncer de testículo.[1] Contudo, as evidências que dão suporte aos dados sobre a incidência de câncer e, em particular, sobre a mortalidade, são extremamente limitadas, derivando de um número pequeno de indivíduos observados e suas famílias.[1] Não se sabe se a implementação de vigilância para detecção precoce ou prevenção do câncer é eficaz, embora ela seja recomendada.[37]

## Diretrizes de diagnóstico

### América do Norte

#### NCCN clinical practice guidelines in oncology: genetic/familial high-risk assessment: colorectal

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2018

#### ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes

**Publicado por:** American College of Gastroenterology

**Última publicação em:**  
2015

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome

**Publicado por:** British Society for Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland

**Última publicação em:**  
2002

### América do Norte

#### ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes

**Publicado por:** American College of Gastroenterology

**Última publicação em:**  
2015

### Oceania

#### Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer#

**Publicado por:** Cancer Council Australia

**Última publicação em:**  
2018

## Recursos online

1. [Gene reviews: Peutz-Jeghers syndrome](#) (*external link*)
2. [Peutz-Jeghers syndrome: patient information](#) (*external link*)

## Artigos principais

- Hearle N, Schumacher V, Menko FH, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. Clin Cancer Res. 2006;12:3209-3215. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Giardiello FM, Trimbath JD. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 Apr;4(4):408-15. [Resumo](#)
- Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. Gut. 2010 Jul;59(7):975-86. [Resumo](#)
- Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. Gut. 2002 Oct;51(suppl 5):V21-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)

## Referências

1. Giardiello FM, Bresinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. Gastroenterology. 2000 Dec;119(6):1447-53. [Resumo](#)
2. Utsunomiya J, Gocho H, Miyanaga T, et al. Peutz-Jeghers syndrome: its natural course and management. Johns Hopkins Med J. 1975;136:71-82. [Resumo](#)
3. Burt R. Polyposis syndromes. Clin Perspect Gastro. 2002;51-59.
4. Mehenni H, Resta N, Guanti G, et al. Molecular and clinical characteristics in 46 families affected with Peutz-Jeghers syndrome. Dig Dis Sci. 2007;52:1924-1933. [Resumo](#)
5. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. Clin Cancer Res. 2006;12:3209-3215. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Jenne DE, Reimann H, Nezu J, et al. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. Nat Genet. 1998 Jan;18(1):38-43. [Resumo](#)
7. Hemminki A, Makie D, Tomlinson I, et al. A serine threonine kinase gene defect in Peutz Jeghers syndrome. Nature. 1998 Jan 8;391(6663):184-7. [Resumo](#)
8. McGarrity TJ, Peiffer LP, Amos CI, et al. Overexpression of cyclooxygenase 2 in hamartomatous polyps of Peutz-Jeghers syndrome. Am J Gastroenterol. 2003 Mar;98(3):671-8. [Resumo](#)
9. Wei C, Amos CI, Rashid A, et al. Correlation of staining for LKB1 and COX-2 in hamartomatous polyps and carcinomas from patients with Peutz-Jeghers syndrome. J Histochem Cytochem. 2003 Dec;51(12):1665-72. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Giardiello FM, Trimbath JD. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 Apr;4(4):408-15. [Resumo](#)



11. Tovar JA, Eizaguirre I, Albert A, et al. Peutz-Jeghers syndrome in children: report of two cases and review of the literature. *J Pediatr Surg*. 1983 Feb;18(1):1-6. [Resumo](#)
12. Spigelman AD, Thomson JP, Phillips RK. Towards decreasing the relaparotomy rate in the Peutz-Jeghers syndrome: the role of peroperative small bowel endoscopy. *Br J Surg*. 1990 Mar;77(3):301-2. [Resumo](#)
13. McGarrity TJ, Kulin HE, Zaino RJ. Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2000 Mar;95(3):596-604. [Resumo](#)
14. Aaltonen LA, Jarvin H, Gruber SB, et al. Peutz-Jeghers syndrome. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. *Tumors of the digestive system*. Lyon, France: IACR; 2000:74-6. [Texto completo](#)
15. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015 Feb;110(2):223-62. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*. 2010 Jul;59(7):975-86. [Resumo](#)
17. Hemminki A. The molecular basis and clinical aspects of Peutz-Jeghers syndrome. *Cell Mol Life Sci*. 1999 May;55(5):735-50. [Resumo](#)
18. Amos CI, Keitheri-Cheteri MB, Sabripour M, et al. Genotype-phenotype correlations in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet*. 2004 May;41(5):327-33. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, et al. High proportion of large genomic STK11 deletions in Peutz-Jeghers syndrome. *Hum Mutat*. 2005 Dec;26(6):513-9. [Resumo](#)
20. Volikos E, Robinson J, Aittomaki K, et al. LKB1 exonic and whole gene deletions are a common cause of Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet*. 2006 May;43(5):e18. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Sweet K, Willis J, Zhou X-P, et al. Molecular classification of patients with unexplained hamartomatous and hyperplastic polyposis. *JAMA*. 2005 Nov 16;294(19):2465-73. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Oncel M, Remzi FH, Church JM, et al. Benefits of "clean sweep" in Peutz-Jegher's patients. *Colorectal Dis*. 2004 Sep;6(5):332-5. [Resumo](#)
23. Pennazio M, Rossini FP. Small bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome: management by combined push enteroscopy and intraoperative enteroscopy. *Gastrointest Endosc*. 2000 Mar;51(3):304-8. [Resumo](#)
24. Edwards DP, Khosraviani K, Stafferton R, et al. Long-term results of polyp clearance by intraoperative enteroscopy in the Peutz-Jeghers syndrome. *Dis Colon Rectum*. 2003 Jan;46(1):48-50. [Resumo](#)
25. Lin BC, Lien JM, Chen RJ, et al. Combined endoscopic and surgical treatment for the polyposis of Peutz-Jeghers syndrome. *Surg Endosc*. 2000 Dec;14(12):1185-7. [Resumo](#)

26. Zanoni EC, Averbach M, Borges JL, et al. Laparoscopic treatment of intestinal intussusception in the Peutz-Jeghers syndrome: case report and review of the literature. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2003 Aug;13(4):280-2. [Resumo](#)
27. Latchford AR, Neale K, Phillips RK, et al. Peutz-Jeghers syndrome: intriguing suggestion of gastrointestinal cancer prevention from surveillance. *Dis Colon Rectum.* 2011 Dec;54(12):1547-51. [Resumo](#)
28. Gorospe EC, Alexander JA, Bruining DH, et al. Performance of double-balloon enteroscopy for the management of small bowel polyps in hamartomatous polyposis syndromes. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Feb;28(2):268-73. [Resumo](#)
29. Kato S, Takeyama J, Tanita Y, et al. Ruby laser therapy for labial lentigines in Peutz-Jeghers syndrome. *Eur J Pediatr.* 1998 Aug;157(8):622-4. [Resumo](#)
30. Remington BK, Remington TK. Treatment of facial lentigines in Peutz-Jeghers syndrome with intense pulsed light source. *Dermatol Surg.* 2002 Nov;28(11):1079-81. [Resumo](#)
31. Udd L, Katajisto P, Rossi DJ, et al. Suppression of Peutz-Jeghers polyposis by inhibition of cyclooxygenase-2. *Gastroenterology.* 2004 Oct;127(4):1030-7. [Resumo](#)
32. Wei C, Amos CI, Zhang N, et al. Suppression of Peutz-Jeghers polyposis by targeting mammalian target of rapamycin signaling. *Clin Cancer Res.* 2008 Feb 15;14(4):1167-71. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Wei C, Amos CI, Zhang N, et al. Chemopreventive efficacy of rapamycin on Peutz-Jeghers syndrome in a mouse model. *Cancer Lett.* 2009 May 18;277(2):149-54. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Kuwada SK, Burt R. A rationale for mTOR inhibitors as chemoprevention agents in Peutz-Jeghers syndrome. *Fam Cancer.* 2011 Sep;10(3):469-72. [Resumo](#)
35. Westerman AM, Entius MM, de Baar E, et al. Peutz-Jeghers syndrome: 78 year follow up of the original family. *Lancet.* 1999 Apr 10;353(9160):1211-5. [Resumo](#)
36. Spigelman AD, Murday V, Phillips RK. Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. *Gut.* 1989 Nov;30(11):1588-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut.* 2002 Oct;51(suppl 5):V21-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Mata A, Llach J, Castells A, et al. A prospective trial comparing wireless capsule endoscopy and barium contrast series for small-bowel surveillance in hereditary GI polyposis syndromes. *Gastrointest Endosc.* 2005 May;61(6):721-5. [Resumo](#)
39. Tomlinson IP, Houlston RS. Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet.* 1997 Dec;34(12):1007-11. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Lucidarme P, Dridba M, el-Khoury S, et al. Ovarian tumors and Peutz-Jeghers syndrome: a case report [in French]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1990;14(12):1015-8. [Resumo](#)

41. Christian CD, McLoughlin TG, Cathcart ER, et al. Peutz-Jeghers syndrome associated with functioning ovarian tumor. JAMA. 1964 Dec 7;190:935-8. [Resumo](#)
42. Srivasta PJ, Keeney GL, Podratz KC. Disseminated cervical adenoma malignum and bilateral ovarian sex cord tumors with annular tubules associated with Peutz-Jeghers syndrome. Gynecol Oncol. 1994 May;53(2):256-64. [Resumo](#)
43. Costamagna G, Shah SK, Riccioni ME, et al. A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. Gastroenterology. 2002 Oct;123(4):999-1005. [Resumo](#)
44. Parsi M, Burke CA. The utility of capsule endoscopy in Peutz-Jeghers syndrome. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2004 Jan;14(1):159-67. [Resumo](#)
45. Schulmann K, Schmiegel W. Capsule endoscopy for small bowel surveillance in hereditary intestinal polyposis and non-polyposis syndromes. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2004 Jan;14(1):149-58. [Resumo](#)

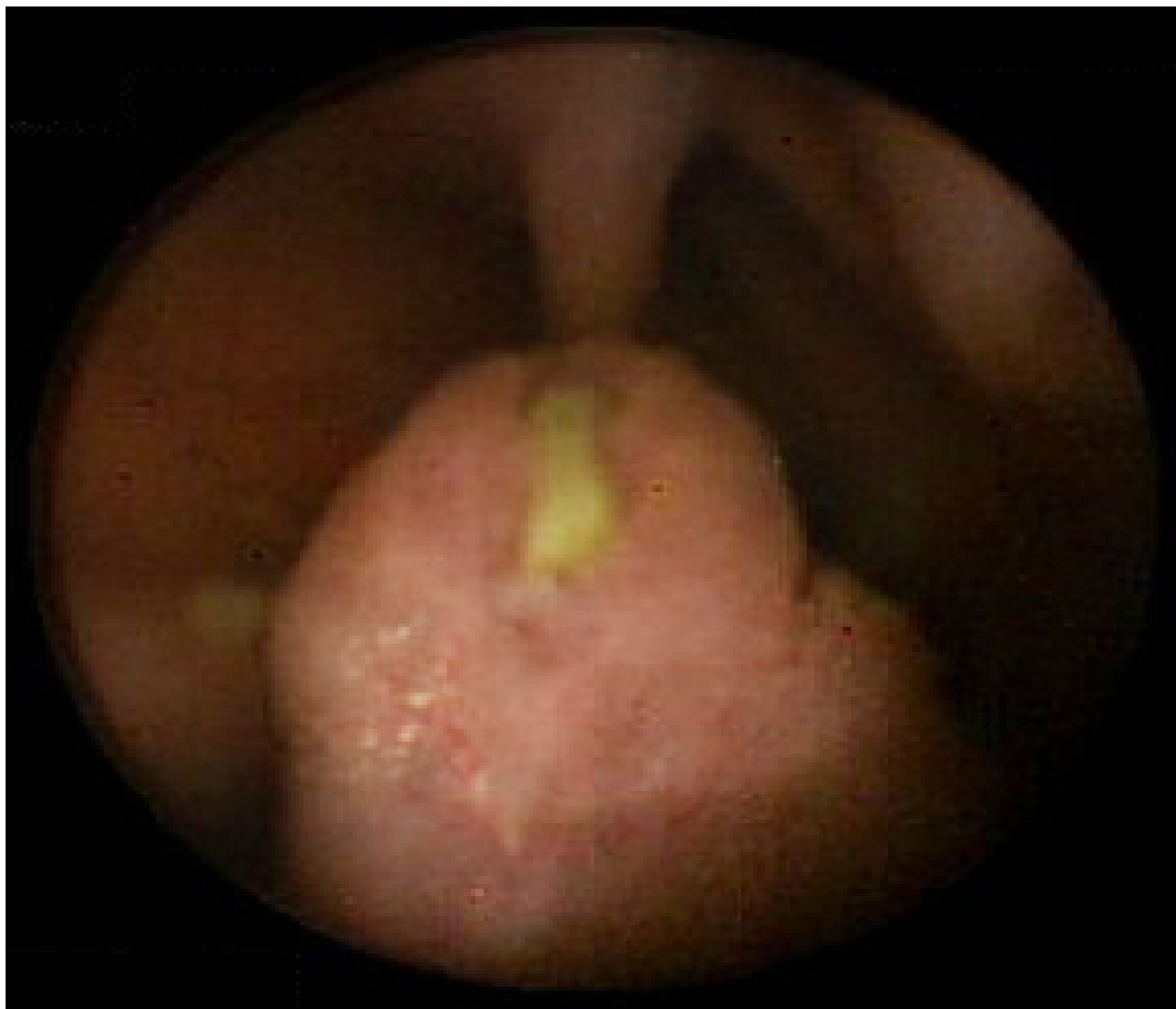
## Imagens



IMAGES

*Figura 1: Pigmentação característica presente nos lábios e na mucosa bucal*

*Do acervo de Dra. Carol A. Burke, usado com permissão*



*Figura 2: Pólipo hamartomatoso identificado no intestino delgado por endoscopia por cápsula*

*Do acervo de Dra. Carol A. Burke, usado com permissão*



*Figura 3: Massa polipoide no intestino delgado*

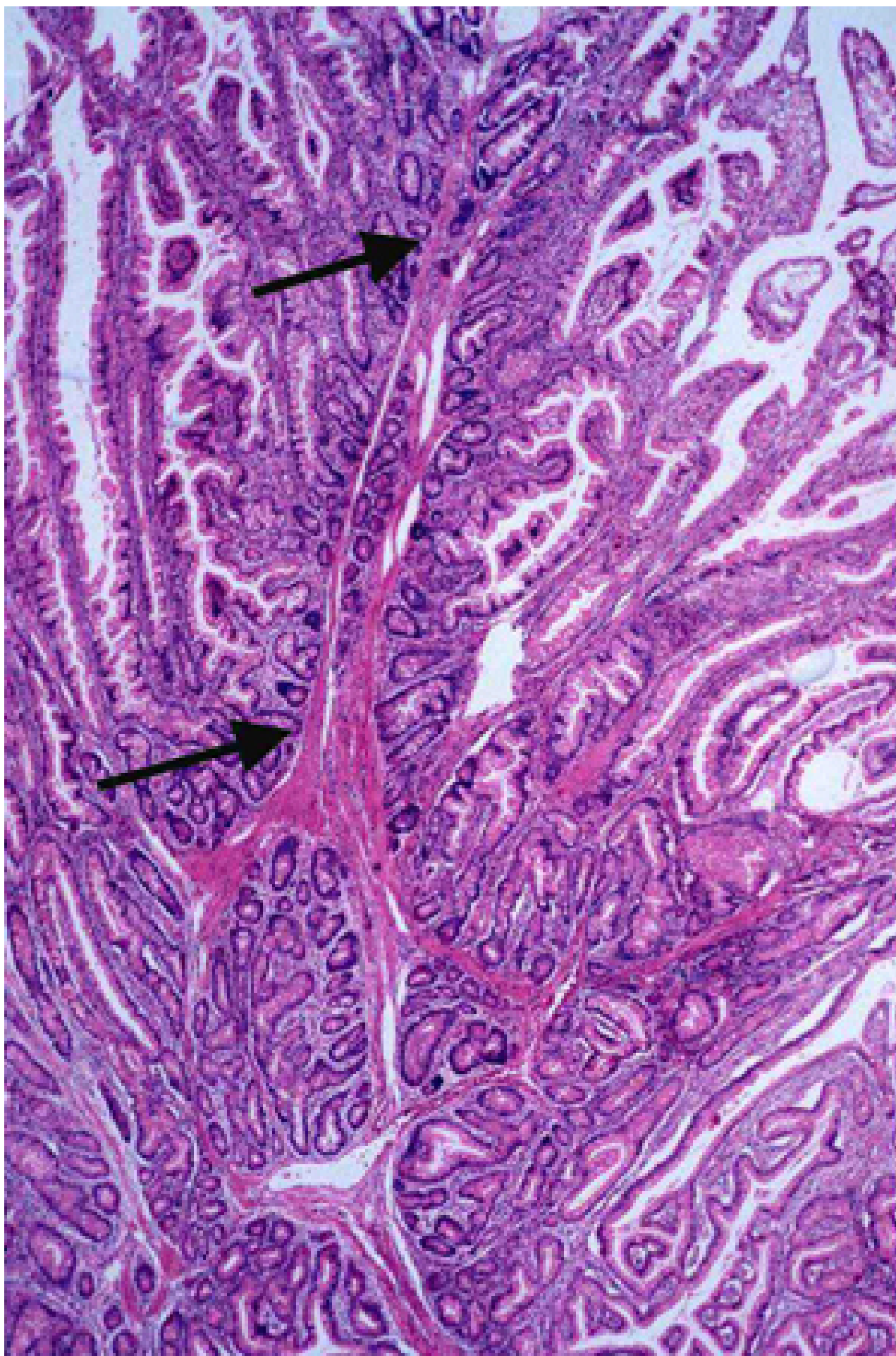
*Do acervo do Dr. James Church, usado com permissão*



*Figura 4: Ondulação serosa característica resultante de hamartoma pedunculado no intestino delgado de paciente com síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ)*

*Do acervo do Dr. James Church, usado com permissão*





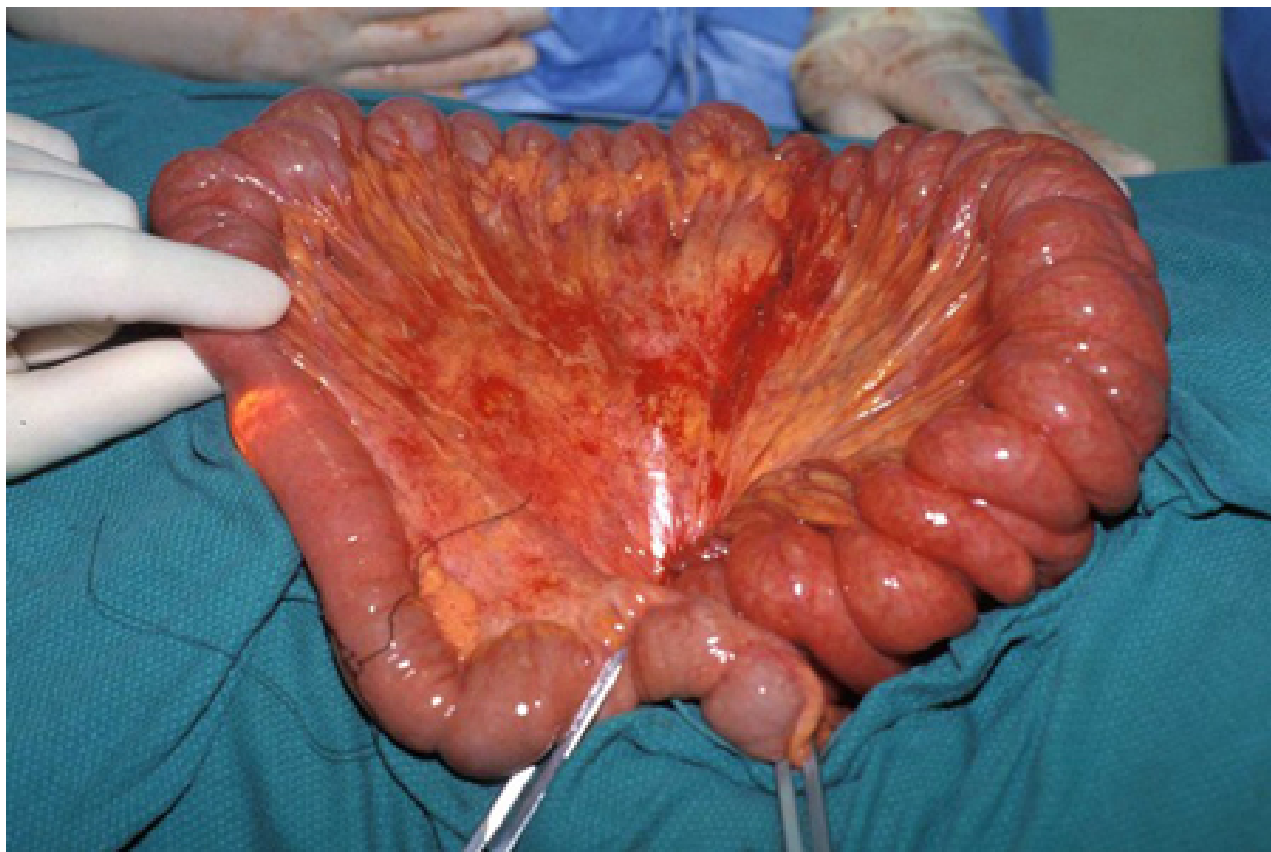
Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Jan 31, 2019.

37

**Figura 5: Histologia de um pólipó hamartomatoso**

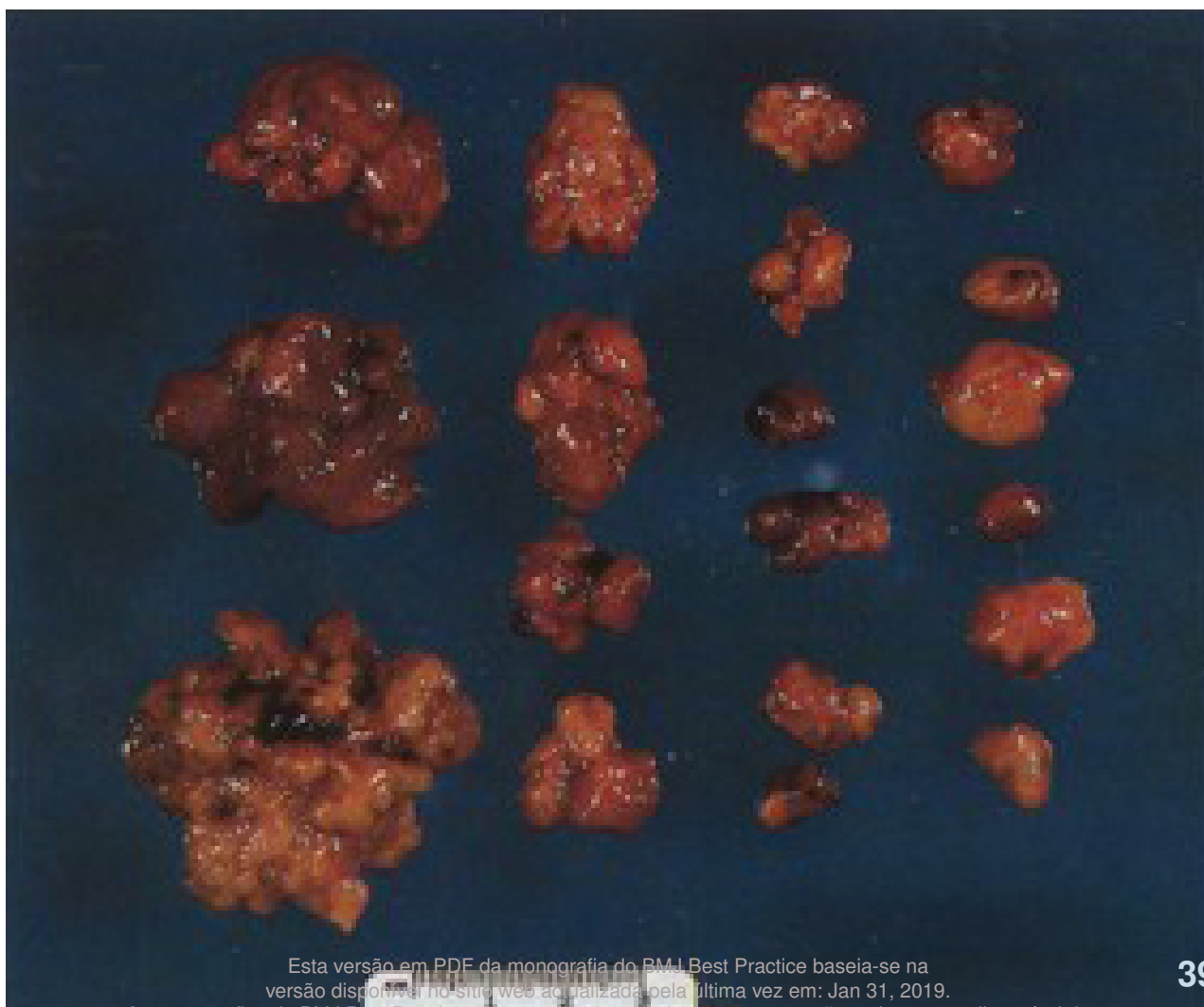
As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](https://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exonerção de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

Do acervo de Dra. Carol A. Burke, usado com permissão



*Figura 6: Endoscopia intraoperatória*

*Do acervo do Dr. James Church, usado com permissão*



Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no site web atualizada pela última vez em: Jan 31, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Brandie Heald, MS, LGC**

---

Licensed Genetic Counselor

Genomic Medicine Institute, Sanford R. Weiss Center for Hereditary Colorectal Neoplasia, Cleveland Clinic, Cleveland, OH

DIVULGAÇÕES: BH declares that she has received payment from the following but has no contractual agreement to disseminate product information for them: Speakers Bureau Myriad Genetics Lab, and the advisory board for Invitae. BH is also President of the Collaborative Group of the Americas on Inherited Colorectal Cancer, for which she does not receive payment.

#### **James Church, MD**

---

Victor W. Fazio Chair

Department of Colorectal Surgery, Digestive Disease Institute, Cleveland Clinic, Director, Sanford R. Weiss MD Center for Hereditary Colorectal Neoplasia, Cleveland Clinic, Cleveland, OH

DIVULGAÇÕES: JC declares that he has no competing interests.

#### **Carol A. Burke, MD, FACP, FACG, FASGE**

---

Director

Center for Colon Polyp and Cancer Prevention, Department of Gastroenterology and Hepatology, Associate Director, Sanford R. Weiss Center for Hereditary Colorectal Neoplasia, Section of Polyposis, Digestive Disease Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH

DIVULGAÇÕES: CAB receives research support from Cancer Prevention Pharmaceuticals.

### // Colegas revisores:

#### **Daniel Von Allmen, MD**

---

Chief of Pediatric Surgery

University of North Carolina, Chapel Hill, NC

DIVULGAÇÕES: DVA declares that he has no competing interests.

#### **Patrick Morrison, MD**

---

Consultant in Clinical Genetics

Department of Medical Genetics, Belfast HSC Trust, Belfast, UK

DIVULGAÇÕES: PM declares that he has no competing interests.