

МНОГООБРАЗИЕ СИНДРОМОВ ГАМАРТОМАТОЗНОГО ПОЛИПОЗА У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА ЭНДОСКОПИСТА

Лохматов М. М.^{1,2}, Королев Г. А.¹, Лузганова В. С.², Тупыленко А. В.¹, Олдаковский В. И.¹, Будкина Т. Н.¹

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, (Москва, 199911, Россия)

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), (Москва, 119048, Россия)

Королев Григорий Алексеевич, врач-эндоскопист, младший научный сотрудник отделения эндоскопических исследований

Лохматов Максим Михайлович, д. м. н., главный научный сотрудник, заведующий отделением эндоскопических исследований; профессор кафедры детской хирургии, урологии-андрологии им. профессора Л. П. Александрова

Лузганова Виктория Сергеевна, студентка 5 курса Клинический институт детского здоровья имени Н. Ф. Филатова

Будкина Татьяна Николаевна, к. м. н., врач-эндоскопист, старший научный сотрудник отделения эндоскопических исследований

Олдаковский Владислав Игоревич, врач-эндоскопист, младший научный сотрудник отделения эндоскопических исследований

Тупыленко Артём Викторович, к. м. н., старший научный сотрудник отделения эндоскопических исследований

РЕЗЮМЕ

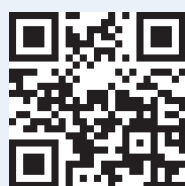
Для переписки:

Королев
Григорий
Алексеевич

e-mail:

KorolevG.A
@yandex.ru

EDN: IXHTYS



Гамартомные полипы – доброкачественные эпителиальные образования, которые преимущественно образуются в желудочно-кишечном тракте. В настоящее время описано и изучено множество синдромов, которые объединяет образование гамартром. Сам термин «гамартрома» описывает новообразования, формирующиеся за счет нарушения количественного соотношения тканевых элементов и их гиперплазии.

Клиническая картина большинства полипов желудочно-кишечного тракта очень похожа, в то время как каждый синдром гамартроматозного полипоза имеет свои клинические особенности и уникальные проявления. Данная группа заболеваний многообразна, но наиболее важным аспектом этой проблемы является то, что большинство описанных в данном обзоре литературы заболеваний ассоциированы с онкологическими заболеваниями. В подавляющем большинстве случаев первыми с гамартромными полипами в ЖКТ встречаются врачи эндоскопи-

сты. Современные технологии позволяют выполнить малоинвазивное удаление не только в верхних отделах и толстой кишке, но и в тонкой. Однако эндоскопическая картина разных синдромов практически не отличается. Таким образом своевременное выявление, дифференциальная диагностика, правильная постановка диагноза и выбор оптимальной тактики динамического наблюдения и адекватного лечения – важная задача, которая требует мультидисциплинарного подхода.

В данной работе представлена характеристика редких синдромов гамартроматозного полипоза, а именно синдрома ювенильного полипоза, Пейтца-Еггерса, наследственного смешанного полипоза, Каудена, Баннайана-Райли-Рувалькабы, а также приобретенного синдрома ювенильного полипоза – Кронхите-Канада. Представлена краткая историческая справка, описаны клинические проявления, этиология, патогенез, микроскопические отличия и особенности.

Ключевые слова: синдром гамартроматозного полипоза, полипоз, гамартромные полипы

Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Информация о конфликте интересов: конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве: данная работа не финансировалась.

Для цитирования: Лохматов М. М., Королев Г. А., Лузганова В. С., Тупыленко А. В., Олдаковский В. И., Будкина Т. Н. Многообразие синдромов гамартроматозного полипоза у детей и взрослых в практике врача эндоскописта. Клиническая эндоскопия. 2024;66(4):23-30. doi: 10.31146/2415-7813-endo-66-4-23-30

THE VARIETY OF HAMARTOMATOUS POLYPOSE SYNDROMES IN CHILDREN AND ADULTS IN THE PRACTICE OF AN ENDOSCOPIST

M.M. Lokhmatov^{1,2}, G.A. Korolev¹, V.S. Luzganova¹, A.V. Tupylenko¹, V.I. Oldakovskiy¹, T.N. Budkina¹

¹ National Medical Research Center for Children's Health, (Moscow, Russia)

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), (Moscow, Russia)

Grigory A. Korolev, endoscopist, junior researcher of the endoscopic research department; ORCID: 0000-0001-5730-3684

Maxim M. Lokhmatov, MD, chief researcher, head of the endoscopic research department; professor of the department of pediatric surgery, urology-andrology named after professor L. P. Alexandrov; ORCID: 0000-0002-8305-7592

Victoria S. Luzganova, 5th-year student Clinical Institute of Children's Health named after N. F. Filatova; ORCID: 0009-0005-4451-856X

Tatyana N. Budkina, MD, endoscopist, senior researcher in the endoscopic research department; ORCID: 0000-0002-7379-7298

Vladislav I. Oldakovsky, endoscopist, junior researcher in the endoscopic research department; ORCID: 0000-0002-8805-8164

Artem V. Tupylenko, MD, senior researcher in the endoscopic research department; ORCID: 0000-0003-4299-3269

SUMMARY

Corresponding author:

Grigory A. Korolev

e-mail:

KorolevG.A@yandex.ru

Hamartoma polyps are benign epithelial formations that primarily form in the gastrointestinal tract. Currently, many syndromes that are united by the formation of hamartomas have been described and studied. The term «hamartoma» itself describes neoplasms formed due to a violation of the quantitative ratio of tissue elements and their hyperplasia.

The clinical presentation of most gastrointestinal polyps is very similar, while each hamartomatous polyposis syndrome has its own clinical features and unique presentations. This group of diseases is diverse; the most important aspect of this problem is that most of the diseases described in this literature review are associated with cancer. In the vast majority of cases, endoscopists are the first to see hamartomatous polyps in the gastrointestinal tract. Modern tech-

nologies make it possible to perform minimally invasive removal not only in the upper sections and large intestine, but also in the small intestine. However, the endoscopic picture of different syndromes is practically the same. Thus, timely detection, differential diagnosis, correct diagnosis and selection of optimal tactics for dynamic observation and adequate treatment is an important task that requires a multidisciplinary approach. This paper presents the characteristics of rare syndromes of hamartomatous polyposis, namely juvenile polyposis syndrome, Peutz-Jeghers, hereditary mixed polyposis, Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba, as well as acquired juvenile polyposis syndrome – Cronchite-Canada. A brief historical background is presented, clinical manifestations, etiology, pathogenesis, microscopic differences and features are described.

Key words: hamartomatous polyposis syndrome, polyposis, hamartomatous polyps.

All co-authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information on conflicts of interest: there is no conflict of interest.

Sponsorship Information: This work was not funded.

For citation: Lokhmatov M. M., Korolev G. A., Luzganova V. S., Tupylenko A. V., Oldakovskiy V. I., Budkina T. N. The variety of hamartomatous polyposis syndromes in children and adults in the practice of an endoscopist. *Filin's Clinical endoscopy*. 2024;66(4):23-30. (in Russ.) doi: 10.31146/2415-7813-endo-66-4-23-30

ВВЕДЕНИЕ

Синдромы гамартоматозного полипоза (СГП) – группа заболеваний, основным проявлением которых является образование гамартомных полипов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Гамартумы – совокупное понятие, описывающее доброкачественные эпителиальные образования, формирующиеся за счет нарушения количественного соотношения тканевых элементов и их гиперплазии. Впервые термин «гамартома» ввел Eugen Albrecht в 1904 году. В группу СГП входят наследуемые по ауто-сомно-доминантному признаку синдромы: Пейтца-Егерса (СПЕ), ювенильного полипоза (СЮП), наследственного смешанного полипоза (СНМП), гамартомной опухоли PTEN (синдром Каудена (СК) и Баннайана-Райли-Рувалькабы (СБРР)), а также приобретенного синдрома Кронхите-Канада (СКК) [1].

Современная эндоскопия позволяет выполнять высокоэффективную диагностику на протяжении всего желудочно-кишечного тракта. Благодаря современным технологиям возможно выполнить малоинвазивное, внутрископическое удаление образований практически во всех отделах ЖКТ. Однако эндоскопическая картина большинства гамартомных полипозов очень похожа и точно установить диагноз затруднительно.

В данном обзоре будет представлена клиническая характеристика синдромов гамартоматозного полипоза, а также их морфологические характеристики, онкологические риски и генетические особенности. Цель данной работы – представить особенности синдромов гамартоматозного полипоза, которые позволяют провести дифференциальную диагностику и установить правильный диагноз.

СИНДРОМ ЮВЕНИЛЬНОГО ПОЛИПОЗА

Впервые в 1939 году Diamond описал клиническое наблюдение ребенка с пролабирующим анальный канал полипом и хроническим запором [2]. Позже в 1948 году Ravitch описал случай, когда у грудного ребенка на вскрытии были выявлены множественные полипы на протяжении всего ЖКТ [3]. В 1957 году Horrilleno et al. установили, что в опубликованных ранее работах в полипах были заполненные слизью кистозно-расширенные железы, и ввели термин – гамартоматозный полипоз [4]. В 1964 году Horrilleno был введен термин – синдром ювенильного полипоза [5].

Микроскопическая картина гамартомных полипов при СЮП характеризуется выраженной пролиферацией расширенных крипт, заполненных слизью и нейтрофилами. Макроскопически они более крупные, отечные, эрозированные, экзофитные, могут быть на ножке или широком основании [6].

Подавляющее большинство полипов формируется в толстой кишке (98%), в желудке они наблюдаются в 14%, в двенадцатиперстной кишке в 2%, а в тощей и подвздошной кишке в 7% [7].

Стоит обратить внимание, полипы при СЮП и солитарные ювенильные полипы имеют идентичную микроскопическую картину. Для синдрома характерно множественное образование полипов в толстой кишке (от 3–10 штук); любое количество ювенильных полипов в толстой кишке при положительном семейном анамнезе; наличие ювенильных полипов вне толстой кишки [6].

В 1988 году Howe et al. провели генетический анализ членов одной семьи с СЮП и установили связь с хромосомой 18q21, содержащей гены-супрессоры опухоли DCC и SMAD4/DPC4. В 2001 году был проанализирован генетический материал четырех семей без мутации SMAD4 и PTEN и обнаружена во всех случаях мутация в гене рецептора костного морфогенетического белка типа IA (BMPRI1A), расположенного в хромосоме 10q23.2. [8–9]. У носителей мутации SMAD4 может наблюдаться комбинированный синдром ювенильного полипоза и наследственной геморрагической телеангиэктазии [6].

СЮП наследуется в 50%, патология редкая и встречается примерно у одного на 150 000 человек. Как правило, пациенты предъявляют жалобы на желудочно-кишечные кровотечения, анемию, абдоминальный болевой синдром, выпадение полипов из анального канала [10].

С возрастом повышается риск развития онкологических заболеваний. В настоящее время описана ассоциация с колоректальным раком, раком желудка (при мутации SMAD4) и поджелудочной железы. Пациентам с СЮП с возраста 12–15 лет рекомендовано проведение эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии каждые 1–3 года [11].

СИНДРОМ ПЕЙТЦА-ЕГЕРСА

В 1986 году Hutchinson описал клиническое наблюдение: сестры-близнецы, у которых в возрасте 9 лет развивалась пигментация периоральной области, губ и слизистых оболочек ротовой области. Одна из сестер умерла

в возрасте 20 лет из-за тонко-тонкокишечной инвагинации [12]. В 1921 году Peutz описал 10 членов одной семьи с пигментными пятнами на губах и слизистой оболочке ротовой полости, а также с множественными полипами в тонкой кишке. У двух членов семьи были выявлены полипы носовой полости, а у одного в мочевом пузыре [13]. В 1949 году Jeghers проанализировал накопленные данные и пришел к выводу, что данное заболевание имеет две клинические особенности: меланиновую пигментацию в области рта, губ и слизистых оболочек, а также полипоз тонкой кишки [14]. Сам термин «синдром Пейтса-Егерса» был введен в 1952 году Andre Bruwer [6, 15].

Микроскопически гамартомные полипы при СПЕ имеют особенность – гиперплазию гладкомышечных волокон собственной пластинки слизистой оболочки, которые ветвятся в разных направлениях [6, 16]. Определяются расширенные железы, часто заполненные густой слизью [17].

Подавляющее большинство полипов формируется в тонкой кишке (96% случаев), в 27% в поперечно-ободочной, в 24% в прямой [18].

СПЕ редкое заболевание, которое относится в орфанным патологиям, встречается с частотой 1:300 000 новорожденных. При увеличении размера полипы подвергаются механической травматизации и являются причиной желудочно-кишечных кровотечений. Пациенты подвержены риску развития инвагинаций тонкой кишки и непроходимости ЖКТ, что требует экстренных хирургических вмешательств. В 40% СЮП может стать причиной злокачественных новообразований [18, 19].

Риск развития рака груди у пациентов с СПЕ составляет 54%, яичников – 21%, матки – 9%, желудка – 21%, поджелудочной железы – 36%, тонкой кишки – 13%, толстой кишки – 39–50%, яичек – 9%. Также полипы могут формироваться в желчном пузыре, бронхах, носовой полости, мочевом пузыре и в мочеточниках [20].

Синдром Пейтса-Егерса наследуется по аутосомно-доминантному признаку. В 1998 году Hemminki et al. установили, что гены LKB1 и STK11 ассоциированы с СПЕ в 80%. Происходит мутация гена LKB1/STK11 на участке хромосомы 19p33.3. Эти мутации инактивируют серин/треониновую киназу и предрасполагают к канцерогенезу [21].

Для того, чтобы избежать осложнений, связанных с ростом полипов при СПЕ, рекомендуется их удаление. Чаще всего прибегают к эндоскопическому удалению полипов (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, баллонная энтероскопия), но в случае,

когда внутрипросветное удаление невозможно, проводят хирургическую резекцию или энтеротомию [22].

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ СИНДРОМ СМЕШАННОГО ПОЛИПОЗА

В 1971 году Kaschula впервые описал наблюдение девочки, которая жаловалась на диарею с примесью крови и слизи. У нее были выявлены множественные полипы в тонкой и толстой кишке. Была выполнена тотальная колэктомия. При морфологическом исследовании было выявлено, что полипы микроскопически имеют как гамартоматозные, так и аденоматозные черты. Тогда было впервые предположено, что данный случай свидетельствует о ранее не изученном синдроме [23]. По данным Whitelaw et al. микроскопически полипы при синдроме смешанного полипоза могут иметь очаги трубчатых, ворсинчатых и зубчатых аденом, а также фрагменты, характерные для ювенильных полипов. [24]. Учитывая очаги аденоматозного роста, пациенты с данным синдромом имеют высокий риск развития онкологических заболеваний, включая колоректальный рак, аденокарциному тонкой кишки [25, 26, 27].

Считается, что ССП генетически детерминирован, однако точно установить мутацию и ее локус пока не удалось [26]. Вероятнее всего, данный синдром ассоциирован с хромосомной мутацией в локусе 10q23. По данным O’Riordan et al. смешанный полипоз также как и синдром ювенильного полипоза связан с мутацией BMPR1A. В то время как Jaeger et al. сообщают, заболевание вызвано мутацией SCG5 в локусе GREM1 [28].

При наличии показаний пациентам с наследственным синдромом смешанного полипоза требуется ранняя и частая колоноскопия и периодическая полипэктомия, в случае выраженного процесса проводится плановая тотальная колэктомия [29].

СИНДРОМ КАУДЕНА

В 1960 году Riley и Smith впервые описали мать и ее четверых детей (из семи) с макроцефалией и псевдопапиллематозом. У отца детей данные признаки не проявились. Авторы пришли к выводу, что данный синдром наследуется по аутосомному признаку [30]. В 1962 году Lloyd и Dennis описали двадцатилетнюю женщину с изъязвленным образованием правой груди, легкой умственной отсталостью, двигательными нарушениями центральной

нервной системы, микрогнатией и множественными папилломами на губах. После операции было установлено, что удаленное образование представляет собой аденокарциному. Авторы назвали данный синдром в честь пациентки Рейчел Кауден [31].

Как синдромы Пейтца-Еггерса и ювенильного полипоза, так и синдром Каудена наследуется по аутосомно-доминантному типу. Ассоциирован с мутацией в гене-супрессоре опухоли PTEN/MMAC1/TERP1 хромосомы 10q23.3, мутация встречается примерно у 85% пациентов [32].

Синдром Каудена встречается с частотой 1:200 000 человек. СК трудно распознать, и он остаётся недостаточно диагностированным из-за разнообразных проявлений, которые могут возникнуть изолированно. СК обычно является заболеванием молодых людей, манифестирующим на втором-третьем десятилетии жизни [33, 34].

Полипы при данном синдроме имеют широкое основание, небольшие по размеру, с поверхностным воспалением, фиброзная собственная пластинка с пролиферацией гладкомышечных клеток и лимфоидными фолликулами [35].

У трети пациентов имеются подслизистые липомы, которые обнаруживают при проведении эндоскопических исследований. Данные липомы описаны только при СК. Часто наблюдаются доброкачественные опухоли – трихилемомы, акральные кератозы, кожно-слизистые невромы и папилломы полости рта. Для данного заболевания характерно поражение щитовидной железы: узловой зоб и рак щитовидной железы. Повышается риск рака молочной железы, эндометрия и почки [36].

У детей часто выявляются поражения слизистых оболочек, липомы, фибромы и гемангиомы. Однако более важным признаком является прогрессирующая макроцефалия с лёгкой или умеренной задержкой психомоторного развития. По данным МРТ и КТ было доказано, что макроцефалия является истинной, а не вторичной по отношению к гидроцефалии. Макроцефалия описана почти у трети пациентов с синдромом Каудена [37].

В соответствии с рекомендациями National Comprehensive Cancer Network (NCCN) рекомендуется проводить скрининг пациентов с СК на наличие рака молочной железы, щитовидной железы и почек. У женщин, страдающих СК, необходимо проводить обследование молочной железы (маммографию и МРТ с контрастированием) начиная с возраста 30–35 лет или за 5–10 лет до самого раннего известного слу-

чая рака молочной железы в семье ежегодно. Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы у пациентов с СК рекомендуется начинать проводить с возраста 7 лет ежегодно для профилактики и ранней диагностики рака щитовидной железы. Скрининговое УЗИ почек следует начинать в возрасте 40 лет и повторять каждые 1–2 года. Для ранней диагностики колоректального рака требуется проводить колоноскопию за 5–10 лет до самого раннего случая рака в семье [38].

СИНДРОМ БАННАЯНА-РАЙЛИ-РУВАЛКАБЫ

В 1971 году Bannayan описал трехлетнюю девочку с макроцефалией и множественными подкожными образованиями – липомами, гемангиомами и гамартомами. Подобные клинические примеры были описаны Riley и Smith [39]. В 1980 году Ruvalcaba и Mayer описали двух пациентов с макроцефалией, умственной отсталостью, пигментными пятнами в области половых органов, гамартотными, ювенильными полипами в желудочно-кишечном тракте. В настоящее время нет данных, что этот синдром ассоциирован с онкологическими заболеваниями [40].

Таким образом, синдром Баннаяна-Райли-Рувалькабы – редкое врожденное заболевание, первичные клинические особенности которого включают макроцефалию, гамартотные полипы кишечника, липомы и пигментированные пятна. Другие проявления – задержка развития, сосудистые аномалии, большой вес при рождении, повышенная растяжимость суставов, расстройства аутистического спектра [41].

Позднее было установлено, что синдром Баннаяна-Райли-Рувалькабы наследуется по аутосомно-доминантному типу и связан с мутацией в гене PTEN – гене гомолога фосфотазы и тензина. Синдром Каудена, Баннаяна-Райли-Рувалькабы, болезнь Лермитта-Дюкло и расстройства аутистического спектра, связанные с макроцефалией, объединены в синдром PTEN – гамартотной опухоли [42]. Помимо синдромов Каудена и Баннаяна-Райли-Рувалькабы мутации PTEN были выявлены у 20% пациентов с синдромом Протея и протейоподобным синдромом. Распространенность синдрома PTEN-гамартотной опухоли в популяции точно не известна [43].

Поскольку пациенты с синдромом Каудена и PHTS имеют высокий риск развития рака, необходим соответствующий мониторинг для своевременного выявления [44].

СИНДРОМ КРОНХИТА-КАНАДА

В 1955 году Cronkhite и Canada описали двух пациентов с общими жалобами: диарея, рвота и боль в животе в течение нескольких месяцев. Незадолго до появления симптомов пациенты отметили выпадение волос на бровях, в подмышечных впадинах и появление пигментных пятен на лице и руках, также онихоотрофия. При обследовании у пациентов были выявлены многочисленные крупные полипы в желудке и двенадцатиперстной кишке, которые представляли собой ювенильные полипы с очагами аденоматозного роста [45]. Позднее было установлено, что данный синдром характеризуется алопецией, дистрофией ногтей, гиперпигментацией лица и век, образованием гамартромных, ювенильных полипов в желудочно-кишечном тракте, часто слизистая оболочка желудка и двенадцатиперстной кишки гипертрофирована, что, в свою очередь, приводит к мальабсорбции и потере белка. Для пациентов с данным синдромом характерны анемия, диарея, потеря веса, отеки, гипокалиемия и тетания [46].

У некоторых пациентов наблюдается гиперпигментация на спине, тыльной стороне кистей и стоп, ониходистрофия. Также описываются пациенты с гиперпигментацией на слизистых: языке и губах. У многих пациентов наблюдается гипоальбуминемия ($<30\text{ г/л}$) со снижением сывороточного белка [47].

Полипы при СКК располагаются в желудке (в антральном отделе и теле желудка), двенадцатиперстной и толстой кишке. В некоторых исследованиях сообщается о том, что в тонкой кишке тоже могут локализоваться полипы, может возникать удлинение, гидратационные изменения и атрофия ворсинок [48].

Микроскопически полипы имеют воспалительную инфильтрацию и гиперплазию сосудов, отмечается большое количество эозинофилов. Некоторые авторы считают, что отличить полип при СКК от аденомы можно при оценке ямок, которые появляются в результате расширения перикрипального пространства. При аденоме ямки более глубокие. По-

липы имеют высокую степень злокачественной трансформации – более 15% [49].

В мире зарегистрировано около 500 случаев СКК, этиология неизвестна. Данных, свидетельствующих о том, что синдром генетически детерминирован, нет. Синдром встречается крайне редко и носит спорадический характер. СКК расценивается как ненаследственный синдром ювенильного полипоза в сочетании с эктодермальными аномалиями [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдромы гамартроматозного полипоза – гетерогенная группа преимущественного наследственных заболеваний с разнообразными клиническими проявлениями. На сегодняшний день нет единого мнения о тактике ведения и лечения пациентов данной группы. В литературе не опубликованы данные рандомизированных исследований о диагностике и методах терапии. Подавляющее большинство рекомендаций являются мнением экспертов, основанным на эмпирическом опыте.

Каждый описанный нами синдром характеризуется образованием гамартромных полипов. Их численность в разных отделах ЖКТ варьируется. Бесспорно, образования ЖКТ требуют удаления, та или иная локализация позволяет выбрать разнообразные методы: эндоскопические – колоноскопия, эзофагогастродуоденоскопия, баллонная энтероскопия, а также хирургические – лапароскопические, открытые или роботические вмешательства.

Наиболее важной проблемой является то, что большинство синдромов гамартроматозного полипоза имеют сходную клинику. Однако при наличии знаний о данных патологиях и при мультидисциплинарном подходе, диагностика может быть менее затруднительна.

Стоит помнить, что большинство патологий, сопровождающихся образованием полипов в желудочно-кишечном тракте ассоциированы с онкологическими заболеваниями. Своевременная диагностика, контроль и адекватный объем проводимого лечения способствует снижению частоты рака у пациентов с полипозами.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Calva D., Howe J. R. Hamartomatous polyposis syndromes. *Surg Clin North Am.* 2008 Aug;88(4):779–817, vii. doi: 10.1016/j.suc.2008.05.002.
2. Diamond M. Adenoma of the rectum in children: Report of a case in a thirty month old girl. *American Journal of Diseases in Children.* 1939;57:360.
3. Ravitch M. M. Polypoid adenomatosis of the entire gastrointestinal tract. *Annals of Surgery.* 1948;128:283
4. Horrilleno E. G., Eckert C., Ackerman L. V. Polyps of the rectum and colon in children. *Cancer.* 1957;10:121.
5. McColl I., Bussey H. J.R., Veale A. M.O. et al. Juvenile polyposis coli. *Proceedings of the Royal Society of Medicine.* 1964;57:896.
6. Rosty C. The Role of the Surgical Pathologist in the Diagnosis of Gastrointestinal Polyposis Syndromes. *Adv Anat Pathol.* 2018 Jan;25(1):1–13. doi: 10.1097/PAP.000000000000173.
7. Desai D. C., Neale K. F., Talbot I. C. et al. Juvenile polyposis. *British Journal of Surgery.* 1995;82:14.
8. Howe J. R., Bair J. L., Sayed M. G. et al. Germline mutations of the gene encoding bone morphogenetic protein receptor 1A in juvenile polyposis. *Nature Genetics.* 2001;28:184.
9. Aretz S., Stienen D., Uhlhaas S. et al. High proportion of large genomic deletions and a genotype phenotype update in 80 unrelated families with juvenile polyposis syndrome. *J Med Genet.* 2007;44:702.
10. Dal Buono A., Gaiani F., Poliani L., Laghi L. Juvenile polyposis syndrome: An overview. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2022 Jun-Aug;58–59:101799. doi: 10.1016/j.bpg.2022.101799.
11. Blatter R., Tschupp B., Aretz S. et al. Disease expression in juvenile polyposis syndrome: a retrospective survey on a cohort of 221 European patients and comparison with a literature-derived cohort of 473 SMAD4/BMPR1A pathogenic variant carriers. *Genet Med.* 2020 Sep;22(9):1524–1532. doi: 10.1038/s41436-020-0826-1.
12. Hutchinson J. Pigmentation of Lips and Mouth. *Arch Surg.* 1896;7:290.
13. Peutz J. L. A very remarkable case of familial polyposis of mucous membrane of intestinal tract and accompanied by peculiar pigmentations of skin and mucous membrane. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.* 1921;10:134.
14. Jeghers H., McKusick V.A., Katz K. H. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of oral mucosa, lips, and digits. *The New England Journal of Medicine.* 1949;241:993.
15. Bruwer A., Bagen J.A., Kierland R. R. Surface pigmentation and generalized intestinal polyposis; (Peutz-Jeghers syndrome). *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1954 Mar 24;29(6):168–71. PMID: 13145642.
16. Tacheci I., Kopacova M., Bures J. Peutz-Jeghers syndrome. *Curr Opin Gastroenterol.* 2021 May 1;37(3):245–254. doi: 10.1097/MOG.0000000000000718.
17. Shaco-Levy Ruthy, Jaspersen Kory W., Martin Katie, Samadder N. Jewel, Burt Randall W., Ying Jian, Bronner Mary P., Morphologic Characterization of Hamartomatous Gastrointestinal Polyps in Cowden Syndrome, Peutz-Jeghers Syndrome and Juvenile Polyposis Syndrome. *Human Pathology.* 2016 Mar;49:39–48. doi: 10.1016/j.humpath.2015.10.002.
18. Gilad O., Rosner G., Fliss-Isakov N., Aharon-Kaspi S., Strul H., Gluck N., Kariv R. Clinical and Histologic Overlap and Distinction Among Various Hamartomatous Polyposis Syndromes. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019 May 22;10(5):1–9. doi: 10.14309/ctg.000000000000035.
19. de Jong M. A., van Leerdam M. E., Offerhaus G. J.A.J., Keller J. J. 100 jaar Peutz-Jeghers-syndroom [100 years Peutz-Jeghers syndrome]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2022 May 4;166: D6507.
20. García-García V.H., López-Colombo A., Gutiérrez-Quiroz C.T., Téllez-Cervantes J. A. Peutz-Jeghers syndrome: Evidence-based decision-making, regarding a case. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2022 Apr-Jun;87(2):263–265. doi: 10.1016/j.rgmex.2022.03.002.
21. Yamamoto H., Sakamoto H., Kumagai H. et al. Clinical Guidelines for Diagnosis and Management of Peutz-Jeghers Syndrome in Children and Adults. *Digestion.* 2023;104(5):335–347. doi: 10.1159/000529799.
22. Ohmiya N., Nakamura M., Takenaka H. et al. Management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome by using enteroclysis, double-balloon enteroscopy, and videocapsule endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2010 Dec;72(6):1209–16. doi: 10.1016/j.gie.2010.08.018.
23. Kaschula R. O. Mixed juvenile, adenomatous and intermediate polyposis coli: report of a case. *Dis Colon Rectum.* 1971;14:368.
24. Whitelaw S. C., Murday V. A., Tomlinson I. P.M. et al. Clinical and molecular features of the hereditary mixed polyposis syndrome. *Gastroenterology.* 1997;112:327.
25. Rocha Ramírez J. L., Villanueva Sáenz E., Hernández-Magro P.M. et al. Hereditary mixed polyposis syndrome. First report in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex.* 2005 Oct-Dec;70(4):430–3.
26. Cao X., Eu K. W., Kumarasinghe M. P., Li H. H., Loi C., Cheah P. Y. Mapping of hereditary mixed polyposis syndrome (HMPS) to chromosome 10q23 by genome-wide high-density single nucleotide polymorphism (SNP) scan and identification of BMPR1A loss of function. *J Med Genet.* 2006 Mar;43(3): e13. doi: 10.1136/jmg.2005.034827.
27. Ibiroga S. B., Algar U., Goldberg P. A., Duffield M., Vorster A., Ramesar R. Clinical and pathological features of hereditary mixed polyposis syndrome: report on a South African family. *S Afr J Surg.* 2008 Aug;46(3):90–2.
28. Jelsig A. M., Qvist N., Brusgaard K., Nielsen C. B., Hansen T. P., Ousager L. B. Hamartomatous polyposis syndromes: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Jul 15;9:101. doi: 10.1186/1750-1172-9-101.

29. Rozen P., Samuel Z., Brazowski E. A prospective study of the clinical, genetic, screening, and pathologic features of a family with hereditary mixed polyposis syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2003 Oct;98(10):2317–20. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07714.x.
30. Riley H. D., Smith W. R. Macrocephaly, pseudopapilledema and multiple hemangiomata: a previously undescribed hereditary syndrome. *Pediatrics*. 1960;26:293.
31. Lloyd K. M., 2nd, Dennis M. Cowden's disease. A possible new symptom complex with multiple system involvement. *Ann Intern Med*. 1963;58:136.
32. Scheper M. A., Nikitakis N. G., Sarlani E., Sauk J. J., Meiller T. F. Cowden syndrome: report of a case with immunohistochemical analysis and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 May;101(5):625–31. doi: 10.1016/j.tripleo.2005.06.026.
33. Yehia L., Keel E., Eng C. The Clinical Spectrum of PTEN Mutations. *Annu Rev Med*. 2020 Jan 27;71:103–116. doi: 10.1146/annurev-med-052218-125823.
34. Innella G., Miccoli S., Colussi D. et al. Colorectal polyposis as a clue to the diagnosis of Cowden syndrome: Report of two cases and literature review. *Pathol Res Pract*. 2021 Feb;218:153339. doi: 10.1016/j.prp.2020.153339.
35. Shaco-Levy R., Jaspersen K. W., Martin K., Samadder N. J., Burt R. W., Ying J., Bronner M. P. Morphologic characterization of hamartomatous gastrointestinal polyps in Cowden syndrome, Peutz-Jeghers syndrome, and juvenile polyposis syndrome. *Hum Pathol*. 2016 Mar;49:39–48. doi: 10.1016/j.humpath.2015.10.002.
36. Caliskan A., Kohlmann W. K., Affolter K. E., Downs-Kelly E., Kanth P., Bronner M. P. Intramucosal lipomas of the colon implicate Cowden syndrome. *Mod Pathol*. 2018 Apr;31(4):643–651. doi: 10.1038/modpathol.2017.161.
37. Hanssen A. M., Fryns J. P. Cowden syndrome. *J Med Genet*. 1995 Feb;32(2):117–9. doi: 10.1136/jmg.32.2.117.
38. Daly M. B., Pal T., Maxwell K. N. et al. NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023 Oct;21(10):1000–1010. doi: 10.6004/jnccn.2023.0051.
39. Bannayan G. A. Lipomatosis, angiomatosis, and macrocephalia. A previously undescribed congenital syndrome. *Arch Pathol*. 1971;92:1.
40. Marsh D. J., Kum J. B., Lunetta K. L. et al. PTEN mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome. *Hum Mol Genet*. 1999;8:1461.
41. Salinas I., Perez Del Nogal G., Herrera A., Rojas P., Shah K. Diffuse Gastrointestinal Polyposis in Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrome: A Rare Phenotype Among Phosphatase and Tensin Homolog Hamartoma Tumor Syndromes. *Cureus*. 2021 Oct 6;13(10): e18543. doi: 10.7759/cureus.18543.
42. Pilarski R., Burt R., Kohlman W., Pho L., Shannon K. M., Swisher E. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Nov 6;105(21):1607–16. doi: 10.1093/jnci/djt277.
43. Zhou X., Hampel H., Thiele H. et al. Association of germline mutation in the PTEN tumour suppressor gene and Proteus and Proteus-like syndromes. *Lancet*. 2001;358:210–11.
44. Takayama T., Muguruma N., Igarashi M. et al. Clinical Guidelines for Diagnosis and Management of Cowden Syndrome/PTEN Hamartoma Tumor Syndrome in Children and Adults-Secondary Publication. *J Anus Rectum Colon*. 2023 Oct 25;7(4):284–300. doi: 10.23922/jarc.2023-028.
45. Cronkhite L. W., Jr, Canada W. J. Generalized gastrointestinal polyposis; an unusual syndrome of polyposis, pigmentation, alopecia and onychotrophia. *N Engl J Med*. 1955;252:1011.
46. Adolph V. R., Bernabe K. Polyps in children. *Clin Colon Rectal Surg*. 2008 Nov;21(4):280–5. doi: 10.1055/s-0028-1089943.
47. Yashiro M., Kobayashi H., Kubo N. et al. Cronkhite-Canada syndrome containing colon cancer and serrated adenoma lesions. *Digestion*. 2004; 69: 57–62.
48. Hokari R., Higashiyama M., Hozumi H. [Cronkhite-Canada syndrome]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 2022;119(3):191–200. Japanese. doi: 10.11405/nisshoshi.119.191.
49. Wang W., Shao Y., Zhao D. H., Xue F., Ma X. B., Li Q., Liu C. X. Endoscopic and Pathological Characteristics of Cronkhite-Canada Syndrome: A Retrospective Analysis of 76 Cases. *Turk J Gastroenterol*. 2022 Jan;33(1):19–29. doi: 10.5152/tjg.2021.20667.
50. Nagy A., Tóth L., Theisz J., Bajkó N., Zolnai Zs., Varga M., Igaz I. [Cronkhite-Canada syndrome]. *Orv Hetil*. 2021; 162(11): 432–438.