



# Çocuklarda polipozis sendromları: Güncel Kavramlar ve Hastalık Yükü

Doç. Dr. Ahmet BAŞTÜRK

Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve  
Beslenme BD

# Polip

- ❑ Polip, gastrointestinal traktüste lümene doğru çıkıntı yapan oluşumlara denir
- ❑ Yani, mukozal yüzeyin luminal protrüzyonu veya elevasyonu polip olarak adlandırılır
- ❑ Literatürde ilk polip vakası, yaklaşık 300 yıl önce rapor edilmiştir

# Polipozislerin sınıflandırması

## ☐ Sınıflandırma

- Hamartomlar
- Adenomlar
- İnflamatuvar
- Mix polipozis sendromları
- Hiperplastik

## ☐ En sık görülen

- **Soliter:** Soliter Juvenil Polip (hamartom)
- **Ailesel:** Ailesel Adenomatöz Polipozis

# Pediatric Polypoid Syndromes

## Diagnosis

- ❑ Systemic examination and attention to the following conditions
  - Macrocephaly
  - Penile chloasma
  - Unusual pigmented spots (on lips, mouth, face, extremities pigmented macules, cafe-au-lait spots)
- ❑ Histopathological findings
- ❑ When diagnosed, cancer history and age of onset should be included in the family history

## 2 Ana Histopatolojik Sınıflandırma

### 1) Hamartomlar

- Soliter Juvenil Polip
- Juvenil Polipozis Sendromu
- Peutz-Jeghers Sendromu
- PTEN- Hamartoma tumor sendromları (Cowden's, Bannayan-Riley-Ruvalcaba Sendromu)

### 2) Adenomlar

- Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP)
- MYH-ilişkili polipozis
- Gardner sendromu
- Turcot sendromu
- Lynch Sendromu

## Hamartomatöz sendromları çözmek

**Genetik**  
**Klinik**  
**Patoloji**  
**Aile öyküsü**  
**Kolonoskopik görüntüleme**

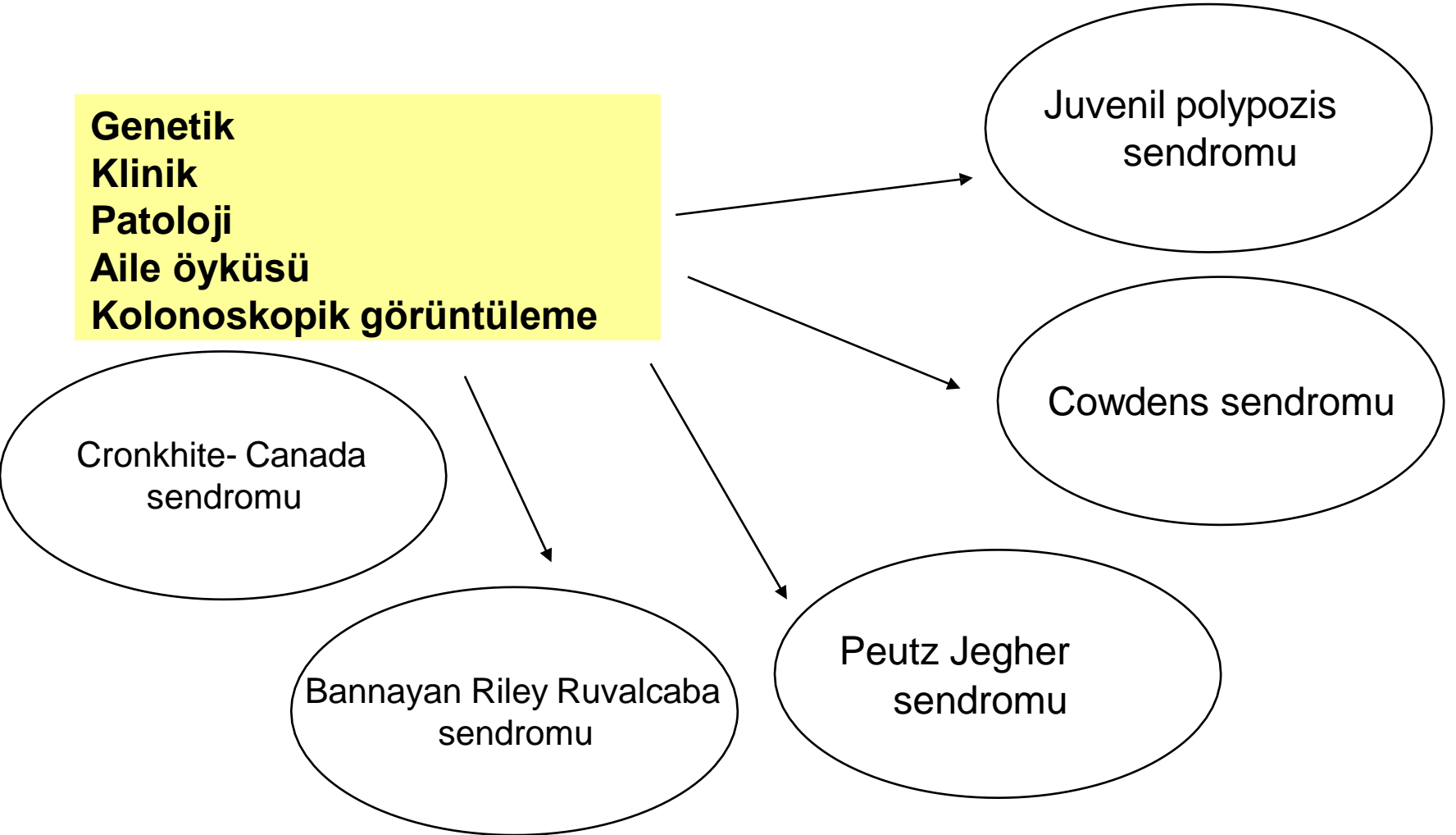
Juvenil polipozis  
sendromu

Cowdens sendromu

Cronkhite- Canada  
sendromu

Bannayan Riley Ruvalcaba  
sendromu

Peutz Jegher  
sendromu



# Hangi genetikler

## ❑ LKB1

- PJS

## ❑ PTEN

- 85% of Cowden
- 65% of Bannayan Riley Ruvalcaba syndrome
- JPS

## ❑ SMAD 4

- 20-50 % JPS

## ❑ BMPR1A

- 20-40% of JPS

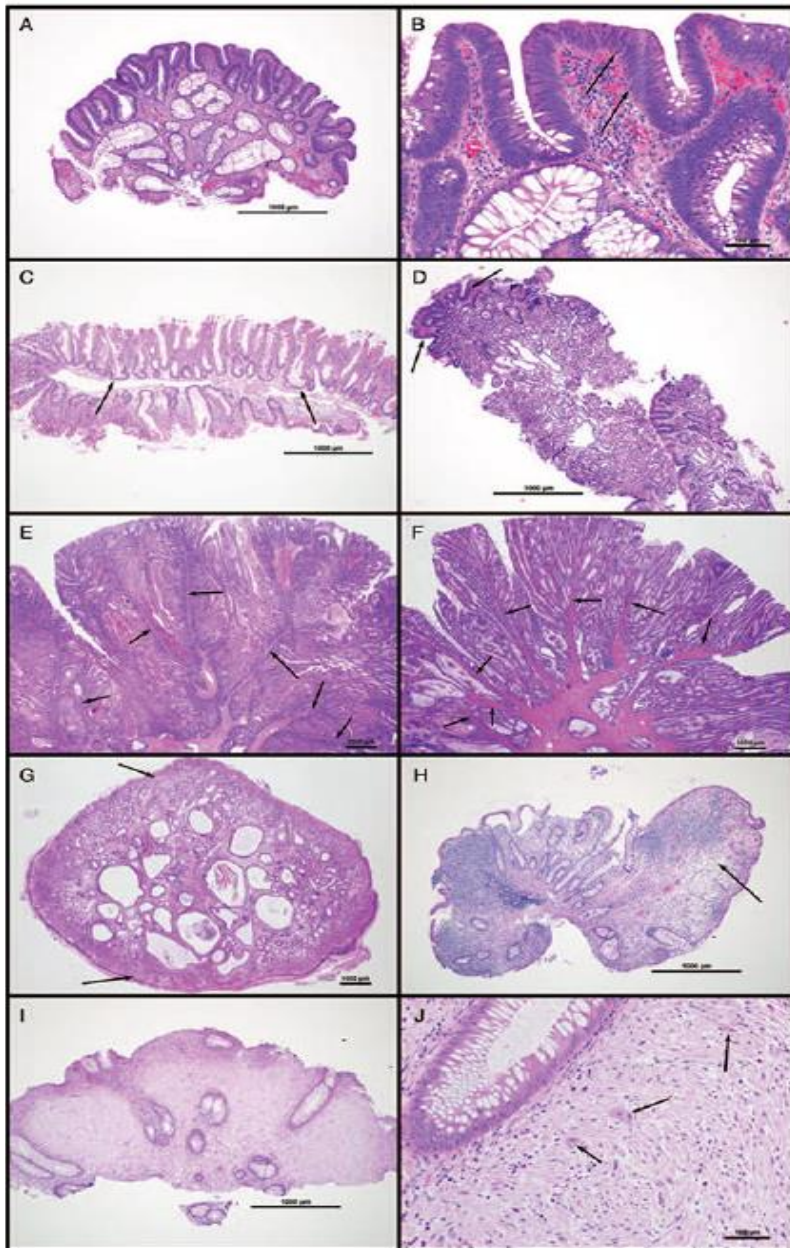
## ❑ ENG

- JPS, HHT

# Patolojik özellikler

	<b>Makroskopi</b>	<b>Büyükklük (cm)</b>	<b>Mikroskopi</b>
<b>Juvenil polip</b>	-Küçük sapsız veya büyük saplı -Ülsere frajil yüzeyli	1-3	-Müsin ile dolu dilate kistler -Bol lamina propria -Belirgin inflamatuvar infiltrasyon
<b>Peutz Jegher</b>	-Saplı veya sapsız -Lobüle yüzeyli	0,5-5	-Yaprak benzeri yapı -Uzun dallanan ağaçlandırıcı düz kas lifleri
<b>Tubuler ve villöz adenom</b>	-Saplı -Pürüzsüz kırmızı loblu yüzey -Düz geniş tabanlı sapsız	0,5-5	-Bezler ve tübüller +/- inflamatuvar infiltrat *Displazi her zaman mevcuttur*





- (A and B) Tubular adenoma
- (C) Sessile serrated adenoma
- (D) Fundic gland polyp
- (E and F) Peutz-Jeghers polyps
- (G) Juvenile polyp
- (H) Inflammatory pseudopolyp
- (I and J) Polypoid ganglioneuroma

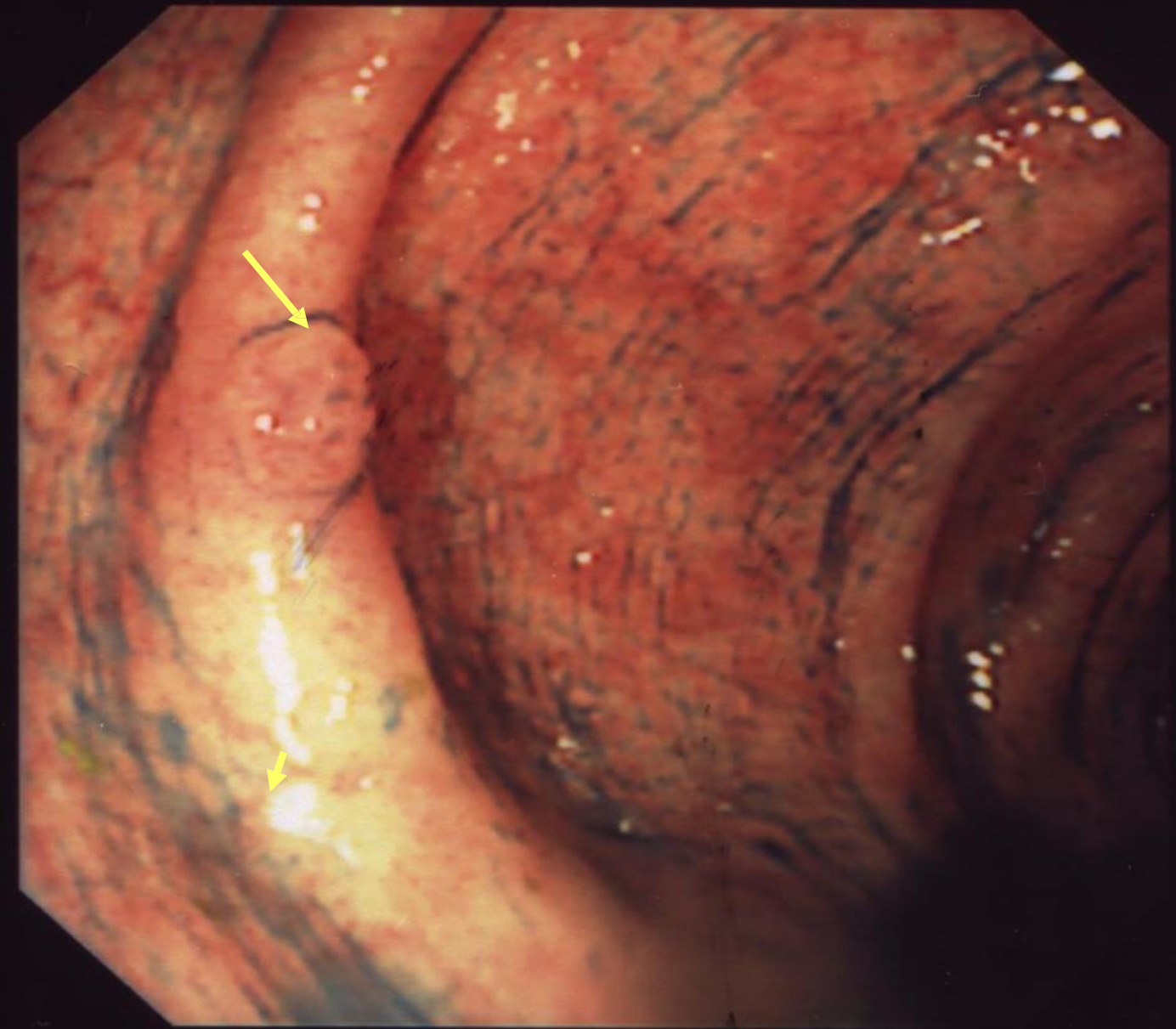
# Polipozis sendromlarının ortak başvuru semptomları

- Rektal Kanama (genellikle ağrısız)
- Karın ağrısı
- Bağırsak alışkanlığının değişmesi
- Polip/rektum prolapsusu
- İnvajinasyon
- Asemptomatik

*1)Hamartomatöz polipozis sendromları*

# Juvenil Polip

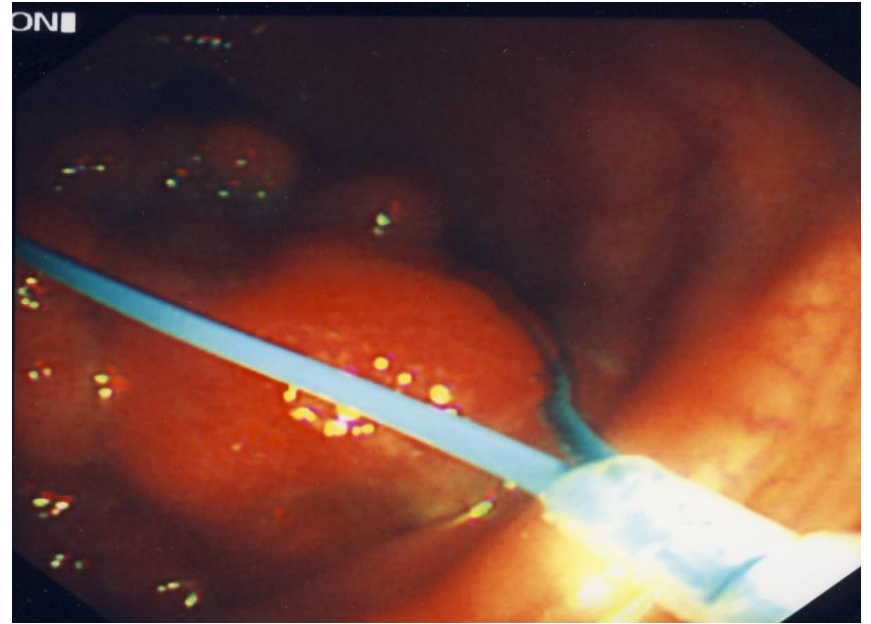
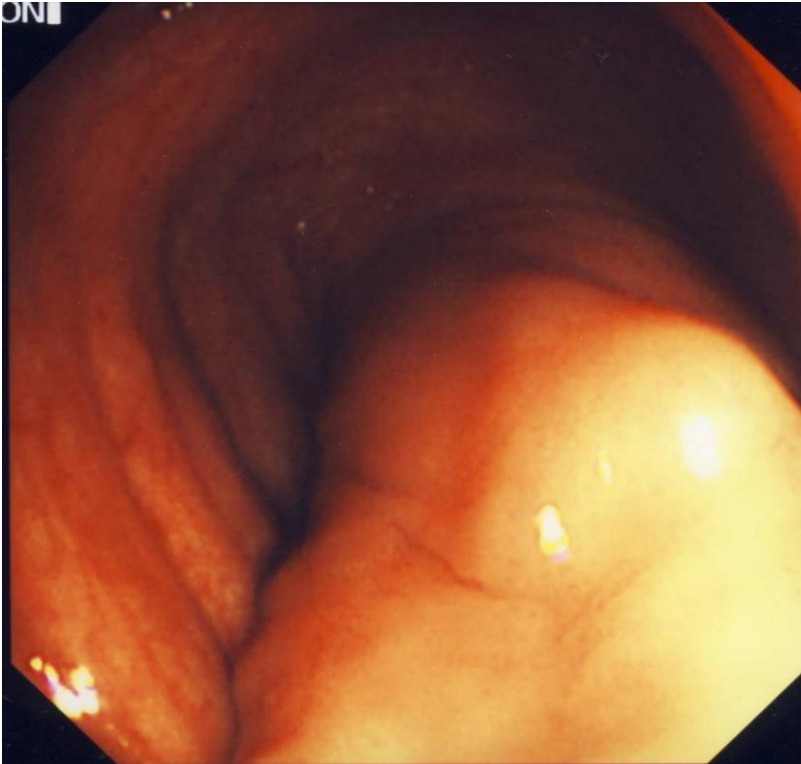
- ❑ Tanı anında soliter hamartom
- ❑ Ortalama tanı yaşı: 4 yaş
- ❑ Ağrısız rektal kanama
- ❑ Perianal polip çıkıntısı
- ❑ Çocukların % 40'da çoklu polipler vardır
- ❑ % 60'da rektosigmoid bölgede



# Juvenil Polip'te Hasta Yönetimi

- ❑ Total kolonoskopi gerektirir
- ❑ Birden fazla polip varsa, poliplerin % 40'ı rektosigmoidin proksimalindedir
- ❑ Polipler tesadüfen bulunsa bile çıkarılmalıdır
- ❑ Total kolonoskopi sonrası soliter polip varsa ve ilgili aile öyküsü yoksa polipektomi yeterlidir

Bir çocukta hangi polip çok büyüktür?

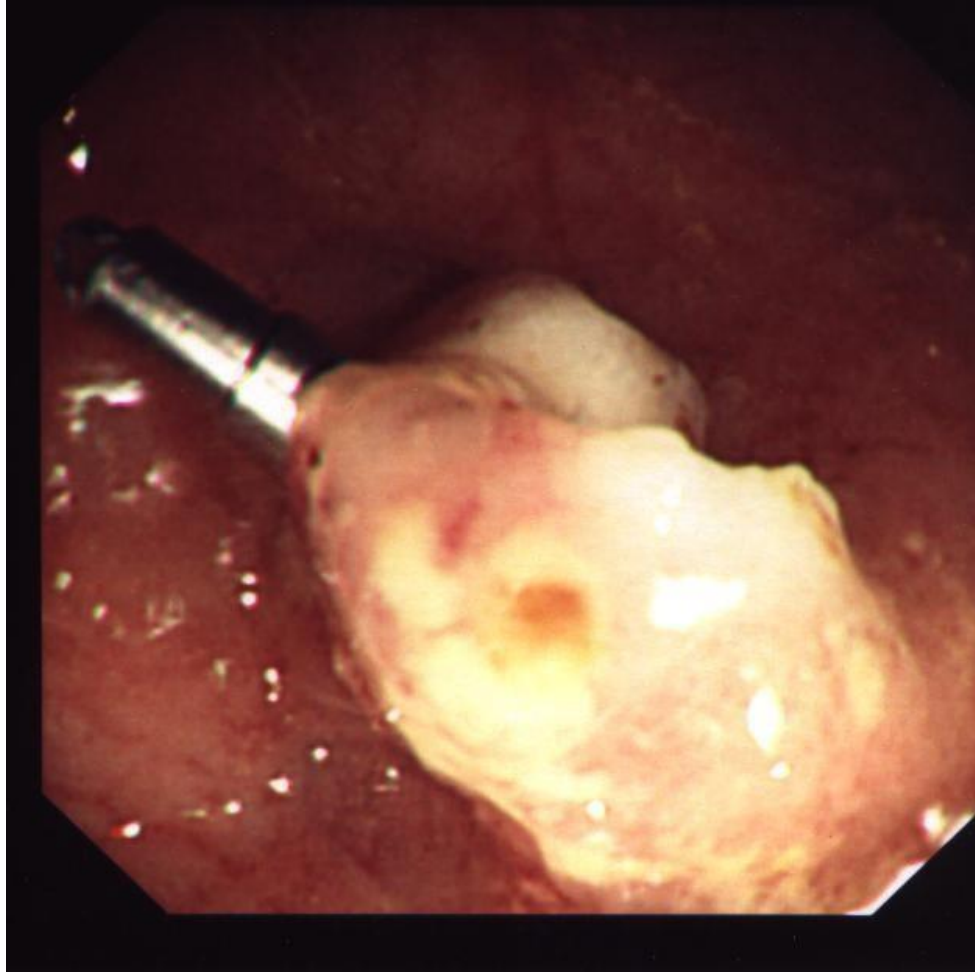








# Polipektomide perforasyonun önlenmesi



# Juvenil Polip'te Prognoz

- ❑ **Soliter** ise kolorektal kanser riskinde artış yok, ancak soliter polip ile başvuran hastalarda polip tekrarlayabilir
- ❑ **Semptomların tekrarlaması durumunda** hamartomatöz polipozis sendromunun ilk başvurusu olabilir; bu yüzden her zaman yeniden araştırmak gerekli
- ❑ Multipl juvenil polipler, ailevi kolonik polip öyküsü veya kolorektal kanser öyküsü var ise ***juvenil polipozis sendromu*** düşünülmeli

# Juvenil Polipozis Sendromu (JPS)

## ❑ Epidemiyoloji ve Başvuru Şekli

❑ 1/100 000

❑ Çoklu juvenil tip hamartomatöz polipler

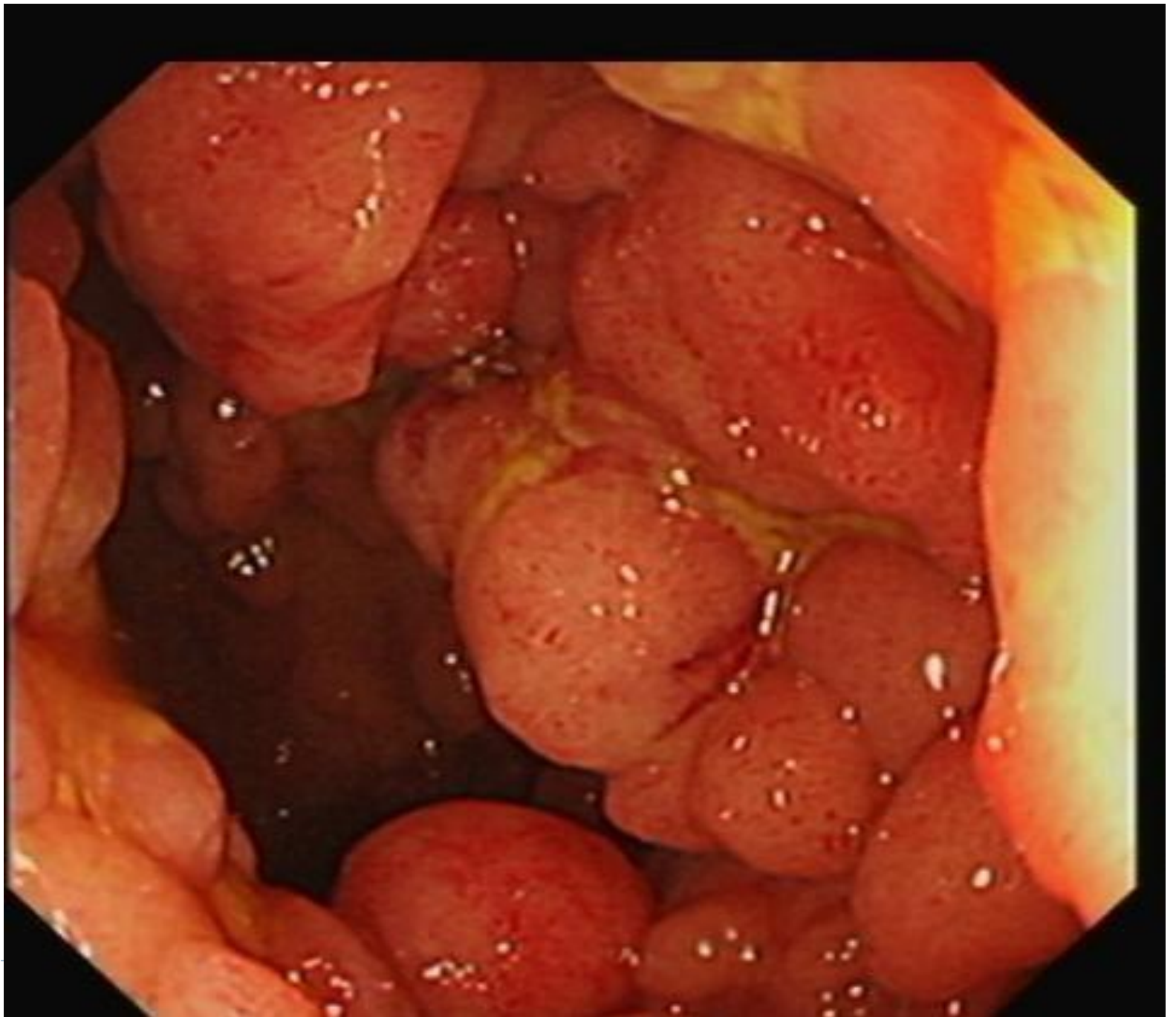
❑ Artan GIS malignite riski

## Aşağıdaki durumlarda JPS'yi düşünün:

- Kolonda >5 juvenil polip
- GIS'in diğer bölümlerindeki juvenil polipler
- Pozitif aile öyküsü olan bir hastada herhangi bir juvenil polip

# Juvenil Polipozis Sendromu

JPS	Özellikler	Başvuru şekli	Klinik	Prognoz
İnfant JPS	-Bebeklikte başlar	-Anemi -Kanama -İshal -Protein Kaybettiren enteropati -İnvajinasyon -Rektal kanama	-Fulminan -Ağır vakalarda, kolektomiye rağmen <2 y'da ölümlerle sonuçlanabilir	-Premalign -35 yaşında %15 kolorektal kanser insidansı -%50 yaşam boyu kolorektal kanser riski, ancak çocuklukta gelişmesi çok nadirdir
Juvenil polipozis sendromu	-3-5 polip saptandığında (sadece kolonda olduğunda JPC olarak adlandırılır)	-Kronik GIS kanaması -Akut GIS kanaması -Anemi -prolabe rektal polipler -Karın ağrısı -İshal	-Ömür boyu 50-200 polip	-Jüvenil polipozis koliye göre jeneralize JP'de daha yüksek malignite riski



# JPS: Patofizyoloji

- ❑ Otozomal dominant
- ❑ Tam penetran; deęişken
- ❑ % 60 ailevi; geri kalanı sporadik
- ❑ SMAD4 (% 20), BMPR1A (% 20) ve muhtemelen ENG1'deki germ hattı mutasyonları
- ❑ Bazıları bu açıklamada PTEN mutasyonlarını da içerir
- ❑ SMAD4 mutasyonu bir tümör baskılayıcı gendir ve mide poliplerine ve *kalıtsal hemorajik telanjiektaziye* yatkınlık oluşturur

# JPS'de Hasta Yönetimi

Bir gen mutasyonu tanımlandığında, risk altındaki aile üyelerini test edin

## □ Bilinen mutasyon

- Uygun danışmanlıktan sonra genetik test
- SMAD4 mutasyonu varsa, HHT (Kalıtsal hemorajik telenjiektazi) için de tarama yapılmalıdır

## □ Bilinen mutasyon değil ise

- Birinci derece yakınlarda 12 yaşına kadar kolonoskopi ile taramak gerekli
- Çocuklarda kolonoskopi her 2 yılda bir yapılmalı



- ❑ JPS hastalarında *15 yaşından başlayarak her 2-3 yılda bir total kolonoskopi yapılmalı*, polipler klinik olarak belirgin ise daha erken
- ❑ Kanser, yüksek dereceli displazi veya yüksek polip yükü endoskopik olarak kontrol edilemiyorsa *total kolektomi* yapılmalıdır

# JPS'lu çocuklarda kanser riski yok

## Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis

Lodewijk A A Brosens, Arnout van Hattem, Linda M Hyland, Christine Iacobuzio-Donahue, Katharine E Romans, Jennifer Axilbund, Marcia Cruz-Correa, Anne C Tersmette, G Johan A Offerhaus, Francis M Giardiello

*Gut* 2007;56:965-967. doi: 10.1136/gut.2006.116913

Age at diagnosis of colorectal cancer (years)	Sex	Race	Prior partial colectomy (age in years)	Death from colorectal cancer
30	F	W	No	No
32	F	W	Yes (28)	No
37	M	W	Yes (18)	Yes
41	M	W	No	Yes
48	F	W	No	No
52	M	W	Yes (19)	Yes
53	M	W	No	Yes
58	M	W	No	Yes

**Ancak yaşla birlikte artan kolorektal kanser riski unutulmamalı!!**

# Peutz Jegher Sendromu (PJS)

- ❑ 1/50 000-1/200 000 canlı doğum
- ❑ GİS boyunca muko-kutanöz pigmentasyon ve hamartomatöz polipler
- ❑ Polipler çoğunlukla GİS'de (özellikle jejunumda), daha az mide ve kolonda bulunur
- ❑ Pozitif aile öyküsü ve tipik çillenme varsa hastaların böbrek, mesane, akciğer ve burun deliklerinde polipleri olabilir

# PJS'da Klinik Başvuru

- ❑ Polipler, erken yaşlarda ileusa, kanama, anemi, GIS'de invajinasyonuna neden olabilir
- ❑ Pigmentasyon bebeklik döneminde ortaya çıkar
- ❑ Pigmentasyon bölgeleri: dudaklar, ağız içi, burun delikleri, perine, parmaklar ve ayak parmakları dahil eller ve ayaklar
- ❑ Pigmentasyon ergenlikten sonra kaybolabilir, ancak bukkal mukozada devam eder

# PJS'nin klinik tanısı ve patofizyolojisi

- Aşağıdakilerden herhangi birine sahip herhangi bir çocuk/ergen:
  - $\geq 2$  histopatolojik olarak doğrulanmış PJ polip
  - Yakın akrabalarda herhangi bir sayıda PJ polip ve pozitif aile öyküsü
  - Yakın akrabalarda karakteristik mukokutanöz pigmentasyon ve pozitif aile öyküsü
  - Karakteristik mukokutanöz pigmentasyona sahip bir bireyde herhangi bir sayıda PJ polip

❑ Otozomal Dominant

❑ Mutasyona uğramış STK11 geni (tümör baskılayıcı) hastaların %90'ında bulunur

❑ Aileler arasında ve aile içinde belirgin fenotipik değişkenlik

# PJS'de Hasta Yönetimi

- ❑ Mutasyon tespit edilirse, genetik danışmanlıktan sonra risk altındaki akrabaları test etmek gerekir
- ❑ Orta bağırsak ile ilgili komplikasyonları önlemek için
  - Derin enteroskopi (çift veya tek balon tekniği) veya
  - Laparotomi/laparoskopi ve intraoperatif enteroskopi (IOE) ile polipektomi gerektirir

## ❑ Asemptomatik poliplerin yönetimi:

- Polipler < 1.0 cm, intususepsiyon riski yok
- 1,5 cm'den büyük polipler,
  - ✓ derin enteroskopi veya IOE ile çıkarmayı
  - ✓ 2-3 yılda endoskopi, kolonoskopi ve kapsül endoskopi veya MRE ile taramayı gerektirir

❑ Polipektomi sadece deneyimli uzmanlar tarafından yapılmalıdır!



# PJS'li hastalarda polip ve malignite taraması

- ❑ Sekiz yaşına kadar gastroskopi ve kolonoskopi yapılmalı
  - **Polip saptanırsa:** 3 yılda bir 50 yaşa kadar
  - **Polip saptanmazsa:** 18 yaşına kadar tekrar, ardından 3 yılda bir 50 yaşa kadar
- ❑ İnce bağırsaklar, kapsül endoskopi veya MRI enterografisi ile *8 yaşından itibaren her 3 yılda bir* değerlendirilmelidir

- ❑ Yıllık klinik muayene, Hgb, karaciğer fonksiyon testleri
- ❑ Genital sistemin yıllık muayenesi (testisler 10 yaşından itibaren yılda bir, servikal smear 18 yaşından itibaren yılda bir yapılmalıdır)
- ❑ 18 yaşından itibaren aylık kendi kendine meme muayenesi; 25-50 yaşları arası yıllık meme MRG'si, ardından yıllık mamografi



Close correlation between MRI and capsule endoscopy in adults (and children) with PJS. Gut 2009 Postgate A et al (n=9)

# Double balloon enteroscopy in children

Adult case series/reports:

**Small-Intestinal Peutz-Jeghers Polyps Resected by Endoscopic Polypectomy with Double-Balloon Enteroscopy and Removal Confirmed by Ultrasonography**

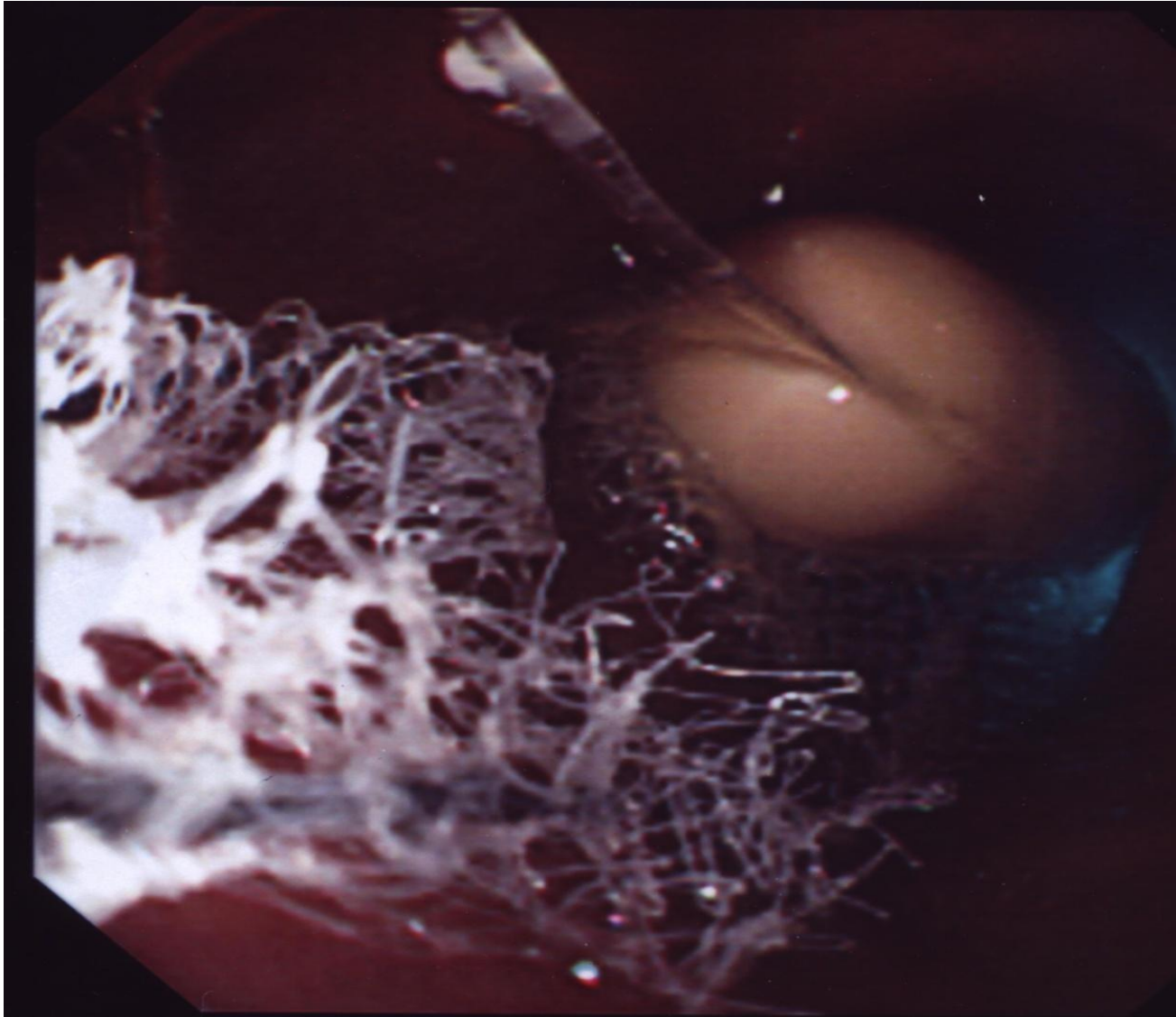
Y. Matsumoto · N. Manabe · S. Tanaka · A. Fukumoto ·  
T. Yamaguchi · M. Shimamoto · M. Nakao ·  
Y. Mitsuoka · K. Chayama



**Fig. 5** DBE image showed that the polyp was resected, and the ulcer was clipped

- ❑ Fakat submukozaya zarar vermeden ne kadar büyük bir polip çıkartabiliriz?
- ❑ Çocuklarda PJS'de DBE ve polipektomi ile ilgili kanıt ve deneyim eksikliği

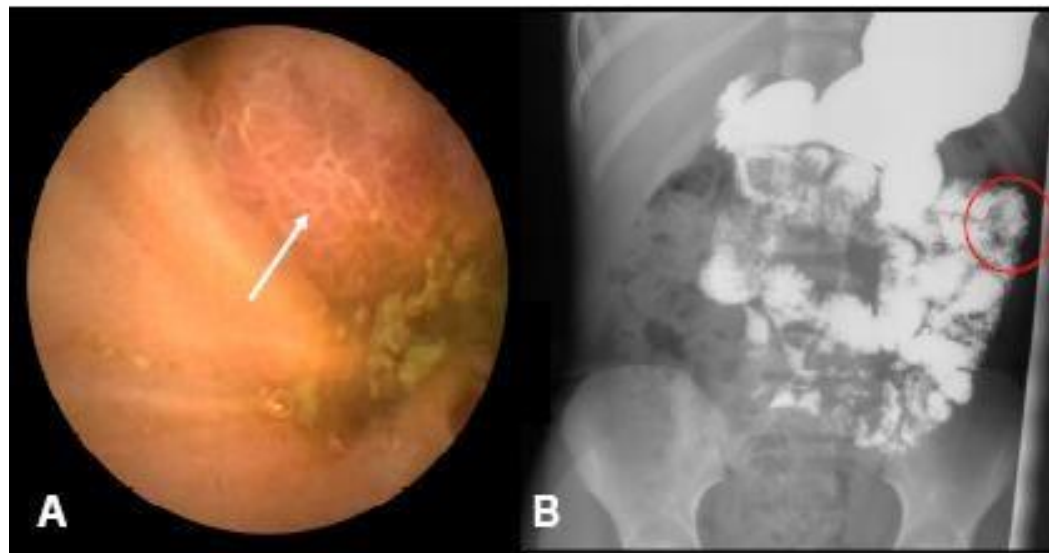
# Video kapsül endoskopi



# The end of the barium in PJS....VCE is not perfect enough....

## ABSTRACT

**Video Capsule Endoscopy in the management of children with Peutz-Jeghers Syndrome: a blinded comparison with Barium Enterography for the detection of small bowel polyps.**

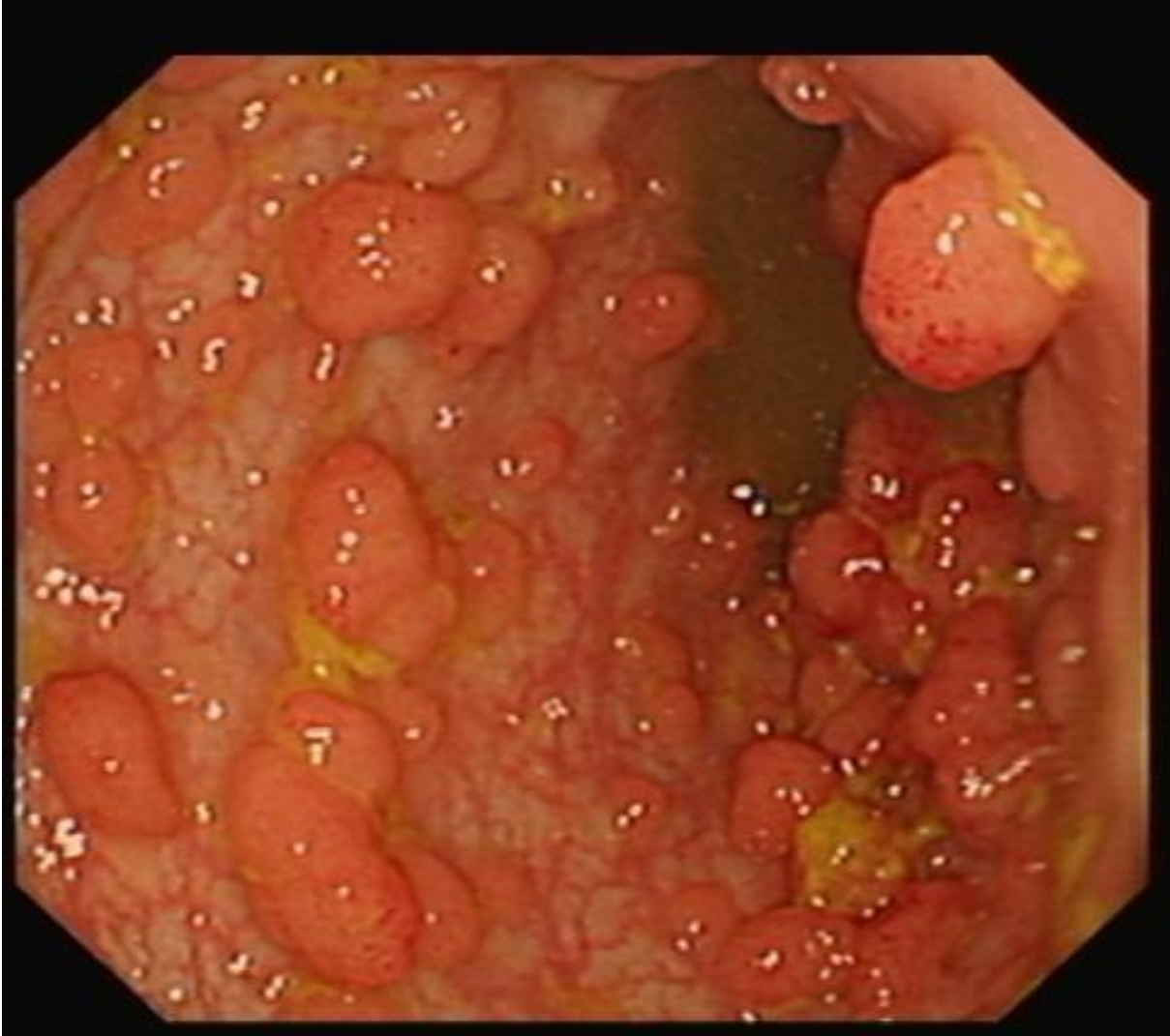


Postgate A, Hyer W, Phillips R, Brown G, Schofield G, Burling D, Gupta A, Marshall M, Bartram C, Taylor S, Latchford A, Bassett P, Fitzpatrick A, **Fraser C**

# PJS'da Prognoz

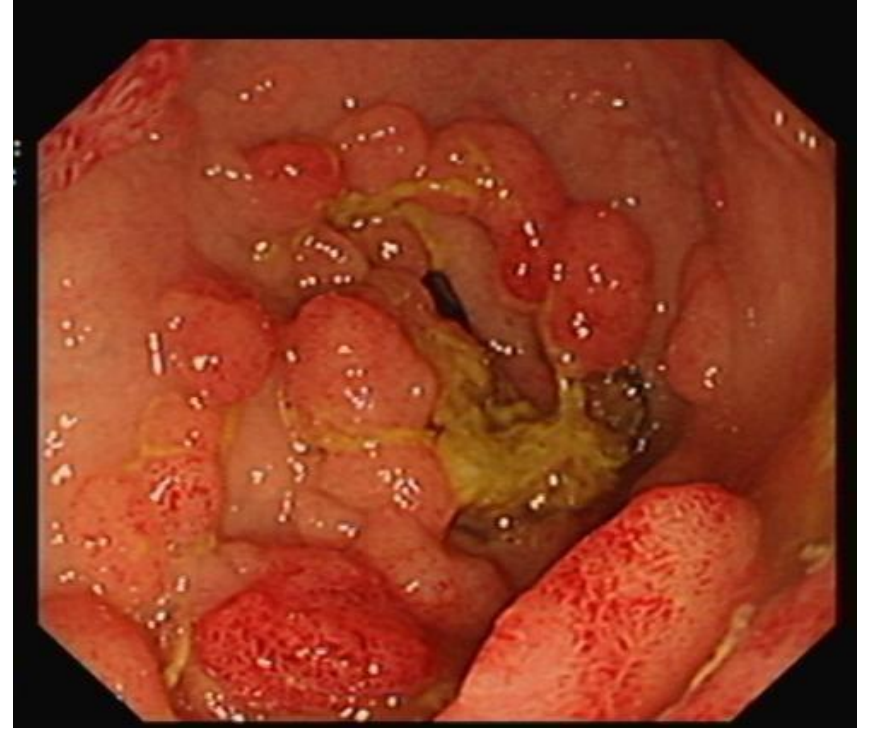
- ❑ Etkilenenlerin %60'ı, çocuklukta laparotomi gerektirecektir
- ❑ Erken yaşta ortaya çıkan GIS obstrüksiyonu için ilk laparotomiden sonra tekrarlayan yeniden ameliyat riski
- ❑ Nüfusun geri kalanına kıyasla göreceli kanser riski 15,2 kat artmıştır ve çoğunluğu GIS'dedir ve yetişkinlikte ortaya çıkar
- ❑ GIS'deki tümörler: kolon, pankreas, mide
- ❑ Extraintestinal tümörler: akciğer, testis, yumurtalık, meme, rahim, serviks

# Kolondaki polip yükünü değerlendirin

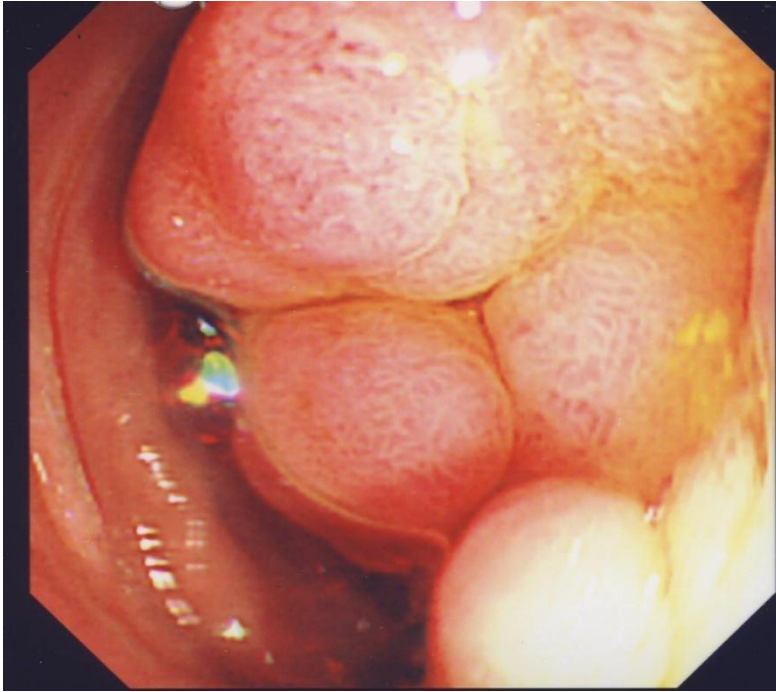




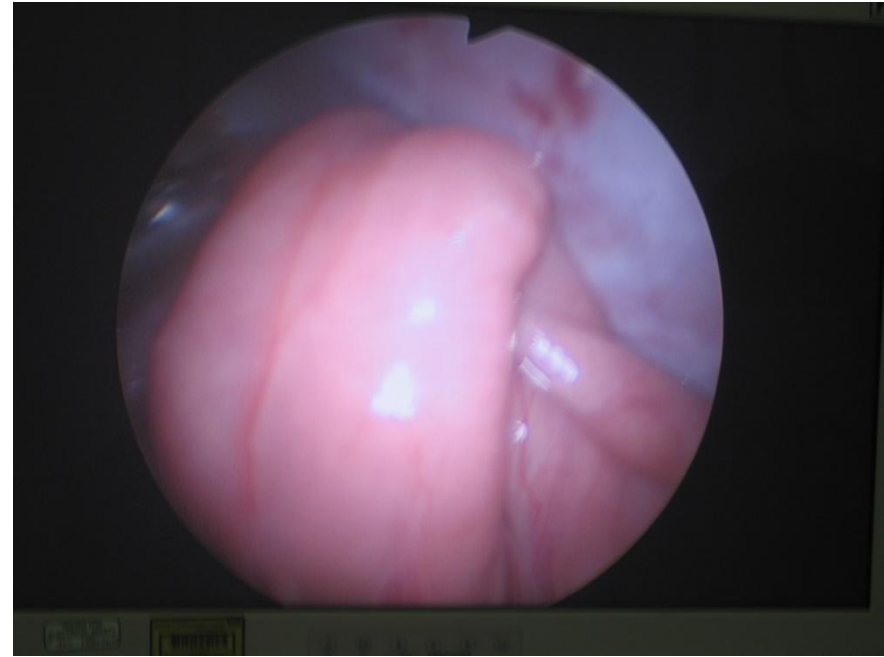
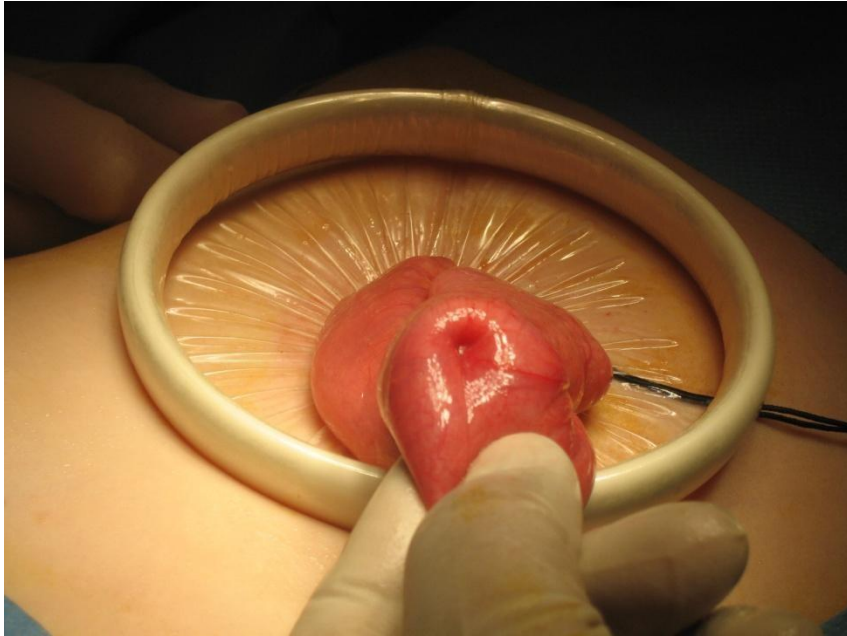
# Polip yükünü bazen hafife alabiliyoruz



# Cerrahi/endoskopik seenekler hakkında gereki kararlar



# PJS'da cerrahi

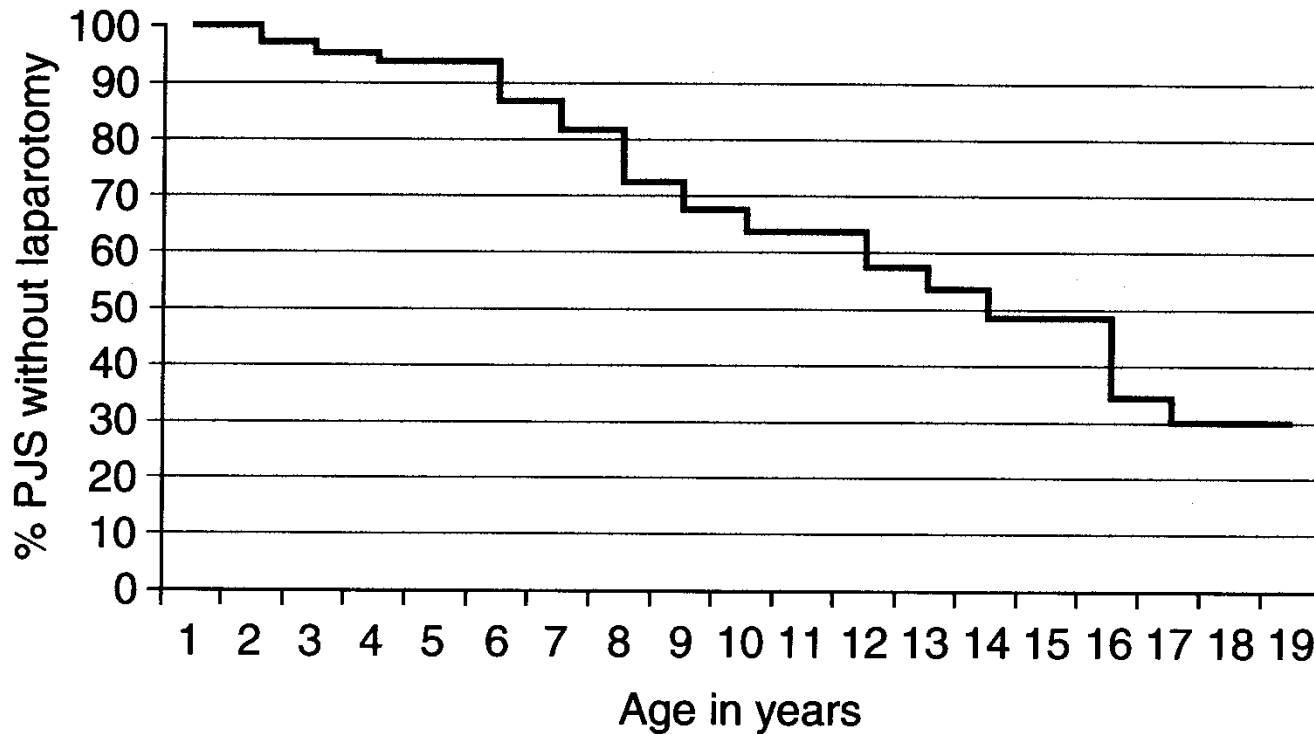




# Complications of Childhood Peutz-Jeghers Syndrome: Implications for Pediatric Screening

\*R. Hinds, †C. Philp, †W. Hyer, and \*J. M. Fell

*\*Department of Paediatric Gastroenterology, Chelsea and Westminster Hospital, London; and the †The Polyposis Registry, St. Mark's Hospital, London, England*



# Peutz Jegher için sonuç

❑ FAP'dan daha erken yaşta tarama

❑ Daha erken pediatrik komplikasyonlar

❑ Yeni görüntüleme yöntemi

❑ Bunlar büyük polipler

❑ Önemli ve az sayıda rapor edilen perforasyon riski

❑ Laparatomilerden kaçının

✓ Laparoskopi

✓ DBE

# *PTEN* Hamartom Tümör Sendromu

- Her biri mutasyona uğramış *PTEN* tümör baskılayıcı gen ile ilişkili genetik sendromlar grubu
  - ✓ Nadir olarak gözlenir 1/200.000
  - ✓ % 50'de novo mutasyonlar

## ❑ **Cowden sendromu**

- ✓ Otozomal dominant
- ✓ %90'ında hepatik fleksuranın distalinde küçük hamartomatöz kolon polipleri bulunur
- ✓ Nadiren çocuklarda görülür
- ✓ Makrosefali, akral keratoz ile ilişkili

## ❑ **Bannayan-Riley-Ruvalcaba Sendromu**

- ✓ Otozomal dominant
- ✓ Ergenlik öncesi başlar
- ✓ Makrosefali ile ilişkili, gelişimsel gecikme, lipomatoz, hemanjiyomatoz, kanser riskinde artış (böbrek, tiroid, meme)

## ❑ **Proteus Sendromu**

- ✓ Hemi-hipertrofi, ancak birkaç GIS sorunu



# Cronkhite-Canada Sendromu

- ❑ Gastrointestinal polipozis
- ❑ Ektodermal deęişiklikler
- ❑ Cilt pigmentasyonu
- ❑ Alopesi
- ❑ Tırnak değişiklikleri

## *2) Adenomatöz polipozis sendromları*

# Familyal adenomatöz polipozis (FAP)

- ❑ FAP kalıtsal yolla iletilir ve kolorektal kanserlerininin % 1'ini oluşturur
- ❑ APC geni adı verilen FAP geni, 5. kromozomun uzun kolunda (q21) yer alır
- ❑ FAP hastalığına toplumda her 7.000 – 12.000 kişide bir rastlanır
- ❑ FAP hastalığında ergenlik çağından başlayarak kalın bağırsakta yüzden fazla ve hatta binlerce polip gözlenir
- ❑ % 75'inde ailesel özellik mevcuttur

# MYH geni ile ilişkili polipozis

- ❑ MYH geni ile ilişkili polipozis hastalığıdır
- ❑ Bu hastalarda genç yaşta adenomatöz polipler ve kalın bağırsak kanseri gelişir
- ❑ Genetik tarama testleri ile kişilerin riskleri araştırılabilir

# Gardner's Sendromu

- ❑ GIS'de polipozis
- ❑ Kafatasında, mandibula ve uzun kemiklerde osteomalar
- ❑ Benign yumuşak doku tümörleri ve diğer extraintestinal bulgular içerir
- ❑ Gardner's sendromu ve FAP, APC genindeki tek bir genetik lokusdaki değişimden oluşan, farklı 2 grup hastalıktır
- ❑ CHRPE (konjenital retinal pigment epitel hipertrofisi) bulunur, % 90 vakada oküler pigmente fundus lezyonları bulunur, multipldir ve % 87 vakada bilateraldir

# Turcot Sendromu (Glioma-Polipozis)

- ❑ FAP ile birlikte SSS tümörleri vardır. FAP'ın gerçek varyant formu olup, ailevi özelliği vardır.
- ❑ Aile bireylerine de kolonoskopi ve beyin taraması tetkikleri yapılmalıdır

# Lynch sendromu (HNPCC)

- ❑ Herediter nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC) adı ile de anılır
- ❑ Bu hastalarda 2., 3. ve 7. kromozomlarda bozukluk vardır
- ❑ Lynch sendromlu hastalarda az sayıda ve sağlıklı nüfustaki kadar polip bulunur, ancak bunlar kolaylıkla kanserleşebilirler
- ❑ Bu hastalarda ayrıca; meme, tiroid, mide, böbrek, beyin, ince bağırsak, idrar yolu, rahim ve yumurtalık tümörleri görülür

Syndrome	Gene (s)	Cancer risk	Screening	Onset	Interval	Other
Familial adenomatous polyposis	<i>APC</i>	Colon	Colonoscopy	10 years	1 year	Colectomy recommended by 20 to 25 years
		Gastric	Endoscopy	18 to 20 years	1 to 4 years	
		Thyroid	Examination or ultrasound	18 years	1 year	
		Brain (medulloblastoma)	Neurologic examination	Infancy	1 year	
		Liver (hepatoblastoma)	Alpha-fetoprotein, abdominal ultrasound	Infancy	3 to 6 months	Until ages 5 years
Juvenile polyposis syndrome	<i>SMAD4</i> and <i>BMPRIA</i>	Desmoid tumor	Abdominal examination, Abdomen/pelvis MRI	Postcolectomy	1 to 3 years	Can lengthen to 5 to 10 years if first interval normal
		Gastric	Endoscopy	15 years	1 to 3 years	Evaluate for HHT with SMAD4 mutation
Peutz-Jeghers syndrome	<i>STK11</i>	Colon	Colonoscopy	15 years	1 to 3 years	
		Gastric	Endoscopy	8 to 10 years	2 to 3 years	Defer second study to 18 years of age if no polyps
		Colon	Colonoscopy	8 to 10 years	2 to 3 years	Defer second study to 18 years of age if no polyps
		Small intestine	MRE or video capsule study	8 to 10 years	2 to 3 years	Defer second study to 18 years of age if no polyps
		Reproductive—F (ovarian/cerv/uterine)	Pap smear, pelvic examination	18 years	1 year	
		Reproductive—M (testes)	Testicular examination	10 years	1 year	
		Pancreas	MRCP or endoscopic US	30 to 35 years	1 to 2 years	
		Breast	Mammogram/breast MRI Breast self-examination	25 years	1 year 6 months	
<i>PTEN</i> hamartoma tumor syndrome	<i>PTEN</i>	Colon	Colonoscopy	35 years	1 to 5 years	Earlier if symptomatic
		Thyroid	Examination and ultrasound	18 years	1 year	

\* Modified from Achatz et al, Clinical Cancer Research, 2016. F = female; M = male; MRI = magnetic resonance imaging; MRE = magnetic resonance enterography; MRCP = magnetic resonance cholangiopancreatography; US = ultrasound.



Syndrome	Familial targeted testing	Familial screening	Familial screening interval (if first negative)
Familial adenomatous polyposis	<i>APC</i>	Genetic testing only *	
Juvenile polyposis syndrome	<i>SMAD4</i> and <i>BMPRI1A</i>	If genetic testing negative in proband, screening colonoscopy/endoscopy at 15 years in first degree family members	5 years
Peutz-Jeghers syndrome	<i>STK11</i>	If genetic testing negative in proband, screening colonoscopy/endoscopy at 15 years in first degree family members	5 years
<i>PTEN</i> hamartomas tumor syndrome	<i>PTEN</i>	Genetic testing only *	
Constitutional mismatch repair Deficiency	<i>PMS2, MLH1, MSH2, MSH6</i>	Genetic testing only *	
10p23 deletion	<i>10p23 deletion</i>	Genetic testing only *	
Hereditary mixed polyposis	<i>GREM1</i>	Genetic testing only *	
Serrated polyposis	None	First degree relatives: (earliest of following) ages 40, 10 years before earliest CRC diagnosis, age of earliest diagnosis of serrated polyposis	Every 5 years

\* In those listed as “genetic testing only,” the presumption is that the grand majority of affected individuals have a mutation in a known gene; should a mutation not be identified despite clear clinical phenotype, we recommend evaluation of first-degree family members at 10 years before phenotype onset in proband.

# SONUÇ

- ❑ Çocuklarda kolonda en yaygın gözlenen polip soliter juvenil polip olup malign değildir
- ❑ Çocuklarda multipl polip, adolesanlarda juvenil polip, bir veya multip adenomatöz polip ya da mide veya ince bağırsakta polip gözleendiğinde aile hikayesi dikkate alınarak gastrointestinal ve extragastrointestinal maligniteler araştırılmalıdır.
- ❑ Spesifik polipozis sendromlarına dayanılarak endoskopik taramalar, bazı vakalarda kolektomi ve klavuzlara dayalı kanser taramaları yapılmalıdır

***TEŞEKKÜRLER..***