

Considerazioni di diagnosi e terapia endoscopica dei polipi giovanili solitari, alla luce della rara ma dimostrata potenzialità neoplastica



Ann. Ital. Chir., LXXI, 1, 2000

A. Agnifili, M. Rossi*, F. Pistoia*,
L. Lombardi*, M. Schietroma, A. Carloni,
S. Mattucci, F. Carlei, M.A. Pistoia*

Università degli Studi di L'Aquila
Dipartimento di Scienze Chirurgiche
I Divisione di Chirurgia Geriatrica

Direttore: Prof. Francesco Carlei

*Cattedra di Chirurgia e Diagnostica Endoscopica

Titolare: Prof. Maria Antonietta Pistoia

Introduzione

I polipi giovanili solitari costituiscono la prima causa di sanguinamento nei bambini con età inferiore ai 10 anni che non hanno ragadi, ritrovandosi, in questo gruppo di età, all'incirca nell'1% dei soggetti (10, 20), con un rapporto di 12/1 rispetto ai polipi di altra natura (34).

Circa la metà dei polipi solitari sono localizzati nel retto (21, 52) e quasi l'80% nel rettosigma (22). Circa 1/4 dei casi sono familiari (7).

L'esordio sintomatologico si realizza per lo più nelle prime due decadi di vita (10), anche se l'età media all'atto della diagnosi, secondo uno studio del St. Mark's Hospital (39), è di 32 anni (range 3-71).

In proposito, è stata segnalata una distribuzione bimodale dell'esordio clinico in un gruppo dell'infanzia (età media 4.1 anni) ed in uno adulto (età media 25.5 anni) (47) e qualcuno ha suggerito che polipi giovanili dell'infanzia e dell'età adulta costituiscano in realtà due patologie differenti (39).

Il quadro clinico dei polipi giovanili solitari si riassume in 3 tipi di sintomi: a) quelli dovuti alla discesa del polipo (prolasso della neoformazione attraverso l'ano, prolasso mucoso del retto, invaginazione del colon); b) quelli dovuti alla torsione del peduncolo (emorragia, autoamputazione con eliminazione nelle feci); c) quelli attribuibili all'infiammazione o al trauma della superficie (emorragia). Quantificando la frequenza relativa di tali sintomi, Holgersen su 55 pz ha riscontrato le seguenti

Abstract

DIAGNOSIS AND ENDOSCOPIC THERAPY OF JUVENILE SOLITARY POLYPS IN CONSIDERATIONS OF THE RARE BUT DEMONSTRATED NEOPLASTIC POTENTIALITY

For many years a neoplastic potentiality of the juvenile polyps has been denied. The authors performed a critical review of the international literature about the neoplastic transformation of the juvenile polyps.

Each examined case had to respect three conditions: 1) exhaustive histological findings certifying a clear neoplastic degeneration of a juvenile polyp; 2) clear evidence of single juvenile polyposis (< 5), presence in the colon and rectum only and absence of familiarity; 3) reliable diagnostic practice (endoscopic and/or histological evidence).

During the review we collected 271 cases of juvenile polyposis observed in 12 countries, 97 of which (35.79%) showed neoplastic transformation, adenomatous type in 50 (18.45%) and carcinomatous type in 47 (17.34%), and 13 cases of neoplastic degeneration of single juvenile polyps.

The review shows clearly and strongly that the risk of cancer in the juvenile polyposis can reach the risk of the adenomatous polyposis. The neoplastic degeneration exists in the single juvenile polyps even if in a lower degree.

Key words: Juvenile polyposis, solitary polyp, gastrointestinal neoplasm.

percentuali: sanguinamento 95%, prolasso 37%, autoamputazione 9% dolore e diarrea 27% (24).

Dal punto di vista istopatologico, il polipo giovanile (sinonimi: polipo congenito, polipo ritenzionale) è una entità ben distinta dalle altre lesioni polipose del colon. La sede dei polipi giovanili è più spesso il margine mesenterico (parete posteriore del colon) in stretta vicinanza con l'apporto ematico (18).

Macroscopicamente si presenta come una formazione rotondeggiante od ovale, connessa da un sottile peduncolo alla parete intestinale (ma i più piccoli possono anche essere sessili) con una superficie liscia, che ben si differenzia dalla superficie finemente papillare di un polipo adenomatoso.

Ha dimensioni variabili dai 5 ai 50 mm, colore dal rosso al marrone. La superficie è spesso rivestita di muco (45), la superficie di taglio mostra spazi cistici e sono

spesso riconoscibili ulcerazioni superficiali, dovute ad infezione o a fattori meccanici (49).

Microscopicamente un singolo strato di cellule colonnari costituisce il rivestimento di superficie e dei tubuli ghiandolari. L'aspetto peculiare sono le dilatazioni cistiche dei tubuli ghiandolari ripiene di mucina ed intervallate da uno stroma abbondante ed edematoso, ben vascolarizzato e riccamente infiltrato da neutrofili, eosinofili, linfociti. Questo infiltrato infiammatorio della lamina propria è stato descritto anche in sezioni istologiche di mucosa colica non polipoide e potrebbe costituire il "primum movens" nella genesi delle lesioni polipoidi (54).

Questi polipi sono stati considerati a lungo come degli amartomi (37, 55) e quindi errori di sviluppo non neoplastici caratterizzati dall'anormale mescolanza di tessuti propri di quel particolare organo. L'associazione morbosa con la malattia degli amartomi multipli ("Cowden's disease") confermerebbe la natura amartomatosa dei polipi giovanili. Ancora, appena il paziente con poliposi giovanile entra nei suoi "teen" la velocità di formazione dei polipi decresce, e un tale pattern di accrescimento è tipico delle malformazioni congenite e degli amartomi, del tutto differente da quanto si vede nelle Poliposi Adenomatose (44).

A differenza però dei polipi amartomatosi della sindrome di Peutz-Jeghers, nei polipi giovanili non esiste alcuna arborizzazione della muscolaris mucosae, anzi non sono affatto presenti nello stroma fibrocellule muscolari lisce (16).

Un'ipotesi istogenetica alternativa suggerisce una origine infiammatoria dei polipi giovanili (1, 47).

L'evento iniziale sarebbe un focus di edema e di flogosi della lamina propria, secondario ad una ingiuria della mucosa. Quest'area focale di iperplasia mucosa evolve verso la formazione di un polipo attraverso l'ingrandimento, l'ulcerazione, la dilatazione delle cripte ghiandolari che si riempiono di muco, con un perpetuarsi del processo infiammatorio. A favore di questa patogenesi acquisita e non congenita dei polipi giovanili deporrebbe l'osservazione di Longo (33) a proposito della comparsa di polipi giovanili su una mucosa ileale precedentemente indenne dopo ileo-sigmoidostomia e, più in generale, il rinvenimento in prossimità di anastomosi intestinali di lesioni polipoidi istologicamente molto simili ai tipici polipi giovanili.

È stato anche suggerito che potrebbe esistere qualche relazione tra i polipi giovanili e una lunga storia di allergia (2). Come i polipi nasali, i polipi intestinali potrebbero rappresentare una risposta a stimoli allergici. Infatti l'85% dei pazienti ha una storia personale o familiare di allergia o eosinofilia ed i polipi regrediscono inoltre nella seconda decade con la scomparsa dell'allergene.

Stimolati dall'osservazione di un caso clinico particolarmente interessante di poliposi giovanile, abbiamo condotto una "review" internazionale su questa malattia dalla quale abbiamo potuto estrapolare dati conclusivi sui

polipi giovanili solitari. Questi dati, ed in particolare l'esistenza e la quantificazione del rischio neoplastico per polipi giovanili solitari, costituiscono l'oggetto specifico di questo settore della nostra ricerca.

Materiale e metodo

La revisione della letteratura internazionale è stata realizzata partendo da una Med-Line centrata sulle parole chiave "Poliposi Intestinale" e "Polipo Giovanile" oltre che da un esame dell'Index Medicus esteso dal 1991 al 1996. La bibliografia di ciascun lavoro reperito ha costituito la fonte di ulteriori approfondimenti della casistica mondiale sull'argomento e di continua verifica della completezza del lavoro fin lì svolto. Allo stato attuale riteniamo di avere pressoché completato l'indagine internazionale sulla poliposi giovanile dalla quale abbiamo estratto una serie di dati e precisamente: 1) Il numero totale dei casi di poliposi giovanile presenti in letteratura; 2) Il numero dei casi in cui l'istologia dei polipi presenta aspetti adenomatosi. In questo gruppo abbiamo inquadrate sia i polipi con aspetto misto (giovanile ed adenomatoso) sia la consistenza, nello stesso paziente, di polipi giovanili ed adenomatosi; 3) Il numero dei carcinomi nei pazienti affetti da poliposi giovanile, precisandone altresì l'organo di origine; 4) Il sesso e l'età dei pazienti; 5) La proporzione dei casi di poliposi giovanile limitata al colon-retto e di quelli estesi ad altri segmenti del tratto gastrointestinale; 6) Il numero dei casi in cui la malattia assume andamento familiare rispetto a quelli in cui ha una espressione sporadica.

Accanto a questo filone principale riguardante la poliposi giovanile, abbiamo raccolto le informazioni presenti in letteratura sui polipi giovanili solitari, con particolare riferimento ai casi di documentata trasformazione neoplastica degli stessi. Per qualificare ogni singolo caso di neoplasia coloretale come degenerazione di un polipo giovanile solitario, dovevano essere rispettate le seguenti condizioni:

- 1) la documentazione istologica esauriente attestante una chiara degenerazione neoplastica (adenomatosa o carcinomatosa) di un polipo con inequivocabili aspetti "giovanili";
- 2) l'appartenenza sicura del singolo caso al gruppo dei polipi giovanili solitari, con esclusione dei casi in cui non potesse escludersi la molteplicità delle lesioni polipoidi (superiore a 5), l'interessamento di tratti del canale digerente diversi dal colon retto, la familiarità per polipi. La consistenza anche di uno solo di questi fattori ci avrebbe, infatti, indotto a classificare il caso come poliposi giovanile piuttosto che come polipo giovanile solitario;
- 3) l'affidabilità dell'iter diagnostico. In proposito, abbiamo ritenuto validi soltanto le indagini endoscopiche, gli esami istologici sui pezzi operatori ed i referti autoptici, ai fini del corretto inquadramento dei singoli casi. Abbiamo invece ritenuto di insufficiente affidabilità le

considerazioni diagnostiche basate su criteri anamnestici, clinici, radiologici.

Risultati

Abbiamo catalogato complessivamente 271 casi di poliposi giovanile provenienti da 51 ricerche di 12 diverse nazioni. Novantasette dei 271 pazienti, pari al 35.79%, mostravano una trasformazione neoplastica dei polipi, di tipo adenomatoso in 50 di essi (18.45%) e di tipo francamente carcinomatoso in altri 47 (17.34%) (Tab. I). L'età media è risultata essere di 12.87 +/- 10,3 anni (range 4 mesi - 63 anni) per i pazienti con poliposi giovanile senza aspetti degenerativi, di 16.38 +/- 11.3 anni (range 9 mesi - 42 anni) per quelli con degenerazione adenomatosa e di 32.9 +/- 12.8 anni (range 9 - 58 anni) per quelli con carcinoma. La differenza di età è risultata essere statisticamente significativa comparando tra loro il primo ed il terzo gruppo così come il secondo ed il terzo gruppo (per entrambe le comparazioni $p < 0,0001$) ma non il primo ed il secondo gruppo ($p > 0,05$).

Tab. I – POLIPOSIS GIOVANILI CON ASPETTI ADENOMATOSI O DEGENERAZIONI CARCINOMATOSE (N. = 271)

	Adenomi n.	Carcinomi n.	Rif. Bibliografico
Colorettali	48	41	3-7, 11-15, 17, 19, 20, 22, 23, 25, 27-31, 33, 35, 36, 38, 40, 42, 43, 46, 48, 50, 52, 53, 56, 57.
Gastrici	1	2	23, 25, 50.
Duodeno-pancreatici	1	2	25, 52.
Digiunali	0	2	29.

Classificando i pazienti con poliposi giovanile secondo la localizzazione dei polipi (forme "colorettali" e "generalizzate") e delle modalità di espressione della malattia nelle successive generazioni (forme "familiari" e "sporadiche"), abbiamo quantificato il rischio di degenerazione adenomatosa e carcinomatoso in ciascun sottogruppo, come riportato in Tab. II-III.

Tab. II – INCIDENZA DI ADENOMI E CARCINOMI NELLA P.G. COLORETTALE E GENERALIZZATA

	Adenomi	carcinomi
P.G. coloretale (202 pz.)	42/202 (20.79%)	31/202 (15.35%)
P.G. generalizzata (32 pz.)	8/32 (25.00%)	13/32 (40.62%)

Tab. III – INCIDENZA DI ADENOMI E CARCINOMI NELLA P.G. FAMILIARE E SPORADICA

	Adenomi	carcinomi
P.G. familiare (118 pz.)	27/118 (22.88%)	28/118 (23.72%)
P.G. sporadica (62 pz.)	23/62 (37.09%)	17/62 (27.42%)

Abbiamo infine rinvenuto in letteratura 13 casi di degenerazione neoplastica a partenza da polipi giovanili solitari. L'autore, l'anno di pubblicazione, il numero di pazienti ed il tipo di degenerazione (adenoma o carcinoma) sono riportati in Tab. IV.

Tab. IV – POLIPI GIOVANILI SOLITARI: CASI DI NEOPLASIA

Autore	Anno	N. casi	Tipo di neoplasia
Schilla (51)	1954	1	Carcinoma
Stemper (52)	1975	2	Adenomi
Liu (32)	1978	1	Carcinoma
Lipper (31)	1980	1	Carcinoma
Billingham (8)	1980	1	Adenoma
Friedman (12)	1982	1	Adenoma
Philpert (41)	1984	2	Adenomi
Dajani (9)	1984	3	Adenomi
Barge (5)	1985	1	Adenoma

Discussione e Commento

Per diversi decenni è stata negata la possibilità di un processo transizionale che provocasse lo sviluppo di neoplasie a partire da un polipo intestinale di tipo "giovanile". Ciò ha generato l'idea che solo i polipi che nascono adenomatosi siano significativi nella carcinogenesi colica.

A partire dagli anni settanta la problematica istologica dei polipi giovanili fu rivoluzionata da un elemento di grande interesse, vale a dire il riscontro e la descrizione di aspetti istologici di transizione verso la neoplasia (27). Si documentò come nel contesto di un tipico polipo giovanile potessero verificarsi modificazioni istologiche parcellari. Una parte del polipo, infatti, può assumere una configurazione meno regolare, la componente ghiandolare diventa prevalente rispetto allo stroma, alcune cripte ghiandolari appaiono distorte, la superficie assume microscopicamente un aspetto digitato o villosa. Concomita una ipercellularità dell'epitelio di superficie e delle ghiandole, e l'atipia cellulare si esprime attraverso la perdita della polarità nucleare, la riduzione della mucina citoplasmatica, l'attività mitotica aumentata, la riduzione di numero e l'inversione cellulare delle "goblet cells". Tutti

questi aspetti possono combinarsi nel disegnare vari gradi di displasia, da lieve a severa.

Si è realizzata così la comparsa di un "focus" adenomatoso che può interessare porzioni crescenti della lesione polipoide giovanile, fino a soppiantare completamente l'architettura istologica del polipo giovanile con quella di un tipico adenoma tubulare, villosa o tubulovillosa. (6, 15, 17). Questa sequenza di eventi accade in momenti ed in sedi apparentemente casuali ed imprevedibili. Ciò nonostante, alcune caratteristiche dei polipi assumono un valore predittivo nell'individuazione del rischio di trasformazione, sia per i polipi solitari sia per le poliposi multiple.

È stato infatti dimostrato che le dimensioni e la forma dei polipi possono costituire un valido ausilio nel sospettare una degenerazione adenomatosa, guidando ad esempio la sede di esecuzione dei prelievi biotici.

Più grande è il polipo, maggiore il rischio di trasformazione. Subramony (54) esaminando con endoscopia e biopsia 11 pazienti portatori di un elevato numero di polipi notò foci di adenoma solo nei polipi più grandi di 1 cm e trovò che gli aspetti adenomatosi costituiscono la regola nei polipi con dimensioni superiori a 3 centimetri.

Jarvinen (25) ha verificato questo principio in maniera ancora più dettagliata, riscontrando nella sua casistica che i polipi giovanili "puri" hanno in media un diametro di 7.1 millimetri, i polipi con aree adenomatose focali di 10.1 mm, i polipi con aree adenomatose diffuse di 15.5 mm, i polipi con aree carcinomatose di 19.8 mm.

Riguardo alla forma, Jass (26) distingue polipi "sferici" e polipi "multilobulati" o "villosi". Esaminando istologicamente 1009 polipi prelevati da pazienti con poliposi giovanile, trovò foci di adenoma solo nel 9% dei primi (76/840) ed in ben il 46.7% dei secondi (79/169). Egli notò inoltre nei pazienti con poliposi giovanile l'assenza di polipi adenomatosi di piccole dimensioni, quali si riscontrano invece comunemente nelle vere e proprie poliposi adenomatose.

Dal nostro studio emerge con chiarezza che il rischio di trasformazione neoplastica, adenomatosa e carcinomatosa, è presente nelle Poliposi Giovanili multiple con frequenza preoccupante, superiore al 35%. Nei pazienti portatori di centinaia di polipi giovanili il rischio assume proporzioni molto vicine a quelle delle Poliposi Adenomatosi, che da sempre rappresentano il paradigma delle precancerose "obbligate".

Nei pazienti che invece sono affetti da un basso numero di polipi il rischio decresce, ma non si annulla mai completamente. Perfino per i Polipi Giovanili solitari dalla nostra revisione della letteratura internazionale, si evidenze con certezza l'esistenza di un rischio degenerativo, sebbene molto contenuto come numero di casi. Infatti, soltanto in 13 casi esiste la documentazione inequivocabile di una trasformazione adenomatosa (10 casi) o addirittura carcinomatosa (3 casi) di un Polipo Giovanile solitario. L'esiguità dei numeri nulla toglie alla significatività del

concetto secondo cui anche il Polipo Giovanile solitario merita attenzioni diagnostiche e terapeutiche che, in passato, sono state talvolta negate. Negli anni '70 un questionario, diffuso tra chirurghi pediatrici e patologi esperti di polipi del colon, si concluse con l'affermazione che i Polipi Giovanili non avessero potenzialità evolutive, non richiedessero alcuna forma di terapia e non riservassero per il futuro alcuna problematica degna di nota.

Conclusioni

Pertanto dalla nostra inchiesta risulta che la potenzialità evolutiva sia indubbia, sebbene numericamente modesta, e che la terapia endoscopica ed il follow-up costituiscono una doverosa cautela se non proprio una imprescindibile necessità.

Appartengono dunque al passato, e sono superate dai fatti, soprattutto dall'affinamento delle tecniche di rimozione endoscopica, le opinioni di quegli autori, quali Veale (55), che raccomandavano il ricorso ad una qualche forma di terapia solo per complicanze come l'emorragia e l'invaginazione.

D'altra parte la bonifica endoscopica del grosso intestino, possibile anche nelle Poliposi multiple, è del tutto agevole nei Polipi Solitari, non espone ad alcun tipo di complicanza specifica e consente, oltre all'estirpazione della lesione, un corretto studio istologico del polipo, obiettivo della massima importanza dal punto di vista scientifico e clinico.

Riassunto

Per molti anni è stata negata una potenzialità neoplastica dei polipi giovanili. Stimolati da una interessante osservazione gli Autori hanno effettuato una review critica letteratura internazionale. Sono stati presi in considerazione solo quei casi rispettavano tre condizioni: 1) documentazione istologica esauriente che attestasse una chiara degenerazione neoplastica di un polipo con inequivocabili aspetti "giovanili", 2) chiara evidenza di poliposi giovanile singola (< 5) coloretale ed assenza di familiarità; 3) iter diagnostico affidabile (dimostrazione endoscopica e/o istologica). Durante la review sono stati catalogati 271 casi di poliposi giovanile osservati in 12 paesi, 97 dei quali (35,79%) mostravano trasformazione neoplastica, di tipo adenomatoso in 50 (18,45%) e di tipo carcinomatoso in 47 (17,34%) e 13 casi di degenerazione neoplastica di polipi giovanili solitari.

Dallo studio emerge con forza che il rischio di trasformazione neoplastica nelle poliposi giovanili multiple può raggiungere quello delle poliposi adenomatose. La degenerazione neoplastica adenomatosa o carcinomatosa è presente sia pure in misura minore anche nei polipi giovanili solitari.

Parole chiave: Poliposi giovanile, polipo solitario, neoplasie gastrointestinali.

Bibliografia

- 1) Ackermann L.V.: *Surgical Pathology*, 3rd ed. St. Louis: C.V. Mosby, 1964.
- 2) Alexander M.R.H., Beckwith J.B., Morgan A., Bill A.H.: *Juvenile polyps of the colon and their relationship to allergy*. Am J Surg, 120:222-225, 1970.
- 3) Andrieu J., Doll J., Lame C., Desaint B.: *Polypose diffuse familiale adénomateuse et Juvénile*. Gastroenterol Clin Biol, 5:1200-1202, 1981.
- 4) Baptist S.J., Sabatini M.T.: *Coexisting juvenile polyposis and tubulovillous adenoma of colon with carcinoma in situ: report of a case*. Hum Pathol, 16:1061-1063, 1985.
- 5) Barge J., Desvignes G., Maillard J.N., Potet F.: *Polypose colique associant des aspects juveniles et adénomateux. Presentation d'un cas*. Gastroenterol Clin Biol, 1:159-164, 1977.
- 6) Beacham C.H., Shields H.M., Raffensperger E.C.: *Juvenile and adenomatous gastrointestinal polyposis*. Dig Dis, 23:1137-1143, 1978.
- 7) Bentley E., Chandrasoma P., Radin R.: *Generalized juvenile polyposis with carcinoma*. Am J Gastroent, 84:1456-1459, 1989.
- 8) Billingham R.P., Bowman H.E., Mackeigan J.M.: *Solitary adenomas in juvenile patients*. Dis Colon Rectum, 23:26-30, 1980.
- 9) Dajani Y.F., Kamal M.F.: *Colorectal juvenile polyps: an epidemiological and histopathological study of 144 cases in Jordanians*. Histopathology, 18:765-779, 1984.
- 10) Desai D.C., Neale K.F., Talbot I.C.: *Juvenile polyposis*. Br J Surg, 82:14-17, 1995.
- 11) Enterline H.T.: *Polyps and cancer of the large bowel*. Curr Top Pathol, 63:95-141, 1976.
- 12) Friedman C.J., Fechner R.E.: *A solitary juvenile polyp with hyperplastic and adenomatous glands*. Dig Dis Sci, 27:946-948, 1982.
- 13) Giardiello F.M., Hamilton S.R., Kern S.E.: *Colorectal neoplasia in juvenile polyposis or juvenile polyps*. Arch Dis Child, 66:971-975, 1991.
- 14) Gilinsky N.H., Elliot M.S., Price S.K., Wright J.P.: *The nutritional consequences and neoplastic potential of juvenile polyposis coli*. Dis Colon Rectum, 29:417-420, 1986.
- 15) Goodman Z.D., Yardley J.H., Milligan F.D.: *Pathogenesis of colonic polyps in multiple juvenile polyposis*. Cancer, 143:1906-1913, 1979.
- 16) Gorlin R.J., Cohen M.M.J.R., Levin L.S.: *Syndromes of the Head and Neck, 3rd ed*. New York: Oxford University Press, 1990: 336-8. (Oxford Monographs on Medical Genetics n. 19).
- 17) Grigioni W.F., Alampi G., Martinelli G.: *Atypical juvenile polyposis*. Histopathology, 15:361-376, 1981.
- 18) Grosfeld J.L., West K.W.: *Generalized juvenile polyposis coli*. Arch Surg, 121:530-534, 1986.
- 19) Grotsky H.W., Rickert R.R., Smith W.D.: *Familial juvenile polyposis coli*. Gastroenterology, 82:494-501, 1982.
- 20) Gryboski J.D.: *All juvenile polyps are not benign*. Am J Gastroent, 81:397, 1986.
- 21) Haggitt R.C., Reid B.J.: *Hereditary gastrointestinal polyposis syndromes*. Am J Surg Pathol, 10:871-887, 1986.
- 22) Heiss K.F., Schaffner D., Ricketts R.R., Winn K.: *Malignant risk in juvenile polyposis coli: increasing documentation in the pediatric age group*. J Ped Surg, 28:1188-1193, 1993.
- 23) Hofting I., Pott G., Schrameyer R.: *Familiare juvenile polyposis mit vorwiegender magenbeteiligung*. Z Gastroenterol, 31:480-483, 1993.
- 24) Holgersen L.O., Miller R.E., Zintel H.A.: *Juvenile polyps of the colon*. Surgery, 69:288-293, 1971.
- 25) Jarvinen H., Fransilla K.O.: *Familial juvenile polyposis coli: increased risk of colorectal cancer*. Gut, 25:792-800, 1984.
- 26) Jass J.R., Williams C.B., Bussey H.J.R.: *Juvenile polyposis - a precancerous condition*. Histopathology, 13:619-630, 1988.
- 27) Kaschula R.O.: *Mixed juvenile, adenomatous and intermediate polyposis coli: report of a case*. Dis Colon Rectum, 14:368-374, 1971.
- 28) Kozuka S.: *Nature of juvenile polyps in large intestine*. Acta Pathol Jap, 26:500-518, 1976.
- 29) Leggett B.A., Thomas L.R., Knight N.: *Exclusion of ACP and MCC as the gene defect in one family with familial juvenile polyposis*. Gastroenterology, 105:1313-1316, 1993.
- 30) Liebman W.M.: *Fiberoptic endoscopy of the gastrointestinal tract in infants and children. II. Fiberoptic colonoscopy and polypectomy in 15 children*. Am J Gastroenterol, 68:452, 1977.
- 31) Lipper S., Kahn L.B., Path M.R.C.: *Multiple juvenile polyposis*. Human Pathology, 112:804-813, 1981.
- 32) Liu T., Chen M., Tseng H.: *Malignant change of juvenile polyp of colon*. Chin Med J, 4:434-439, 1978.
- 33) Longo W.E., Touloukian R.J., West A.B.: *Malignant potential of juvenile polyposis coli*. Dis Colon Rectum, 33:980-984, 1990.
- 34) Louw J.H.: *Polypoid lesions of the large bowel in children*. S Afr Med J, 46:1347:1972.
- 35) Loygue J., Adloff M.: *Les polyposes recto-coliques. Rapports du 79° Congrès Français de Chirurgie*. Masson, Paris, 1977.
- 36) Monga G., Mazzucco G., Rossini F.P., Presti F.: *Colorectal polyposis with mixed juvenile and adenomatous patterns*. Virchows Arch A Path Anat and Histol, 382:355-360, 1979.
- 37) Morson B.C.: *Some peculiarities in the histology of intestine polyps*. Dis Colon Rectum, 5:334-337, 1962.
- 38) Nisard A., Nemeth J., Rambaud J.C., Bitoun A., Galian A., Hautefeuille P.: *Polypose colique associant polypes juvéniles et adénomateux et adénocarcinomes développés sur les deux types de polypes. A propos d'un cas*. Gastroenterol Clin Biol, 5:1160-1164, 1981.
- 39) Nugent K.P., Talbot I.C., Hodgson S.V.: *Solitary juvenile polyposis: not a marker for subsequent malignancy*. Gastroenterology, 105:698-700, 1993.
- 40) O'Riordain D.S., O'Dwyer P.J., Cullen A.F., Mcdermott E.W., Murphy J.J.: *Familial juvenile polyposis coli and colorectal cancer*. Cancer, 68:889-892, 1991.
- 41) Philpert M., Dodat H., Bouveir R., Chappuis J.P., Daudit M.: *Cancer recto-sigmoïdiens et polypes chez l'enfant: commentaires a propos de 2 cas de polypes juveniles atypiques*. Chir Pediatr, 25:28-31, 1984.
- 42) Rabin E.R., Patel T., Chen F.H., Gunalp S., Brown H.W.:

- Juvenile colonic polyposis with villous adenoma and retroperitoneal fibrosis: report of a case.* Dis Colon Rectum, 22:63-67, 1979.
- 43) Ramaswamy G., Elhosseiny A.A., Tchertkoff V.: *Juvenile polyposis of the colon with atypical adenomatous changes and carcinoma in situ.* Dis Colon Rectum, 27:393-398, 1984.
- 44) Ray J.E., Heald R.J.: *Growing up with juvenile gastrointestinal polyposis: report of a case.* Dis Colon Rectum, 14:375-380, 1971.
- 45) Reed K., Vose P.C.: *Diffuse juvenile polyposis of the colon.* Dis Colon Rectum, 24:205-210, 1981.
- 46) Restrepo C., Moreno J., Dunque E.: *Juvenile colonic polyposis in Columbia.* Dis Colon Rectum, 21:600-608, 1978.
- 47) Roth S.I., Helwig E.B.: *Juvenile polyps of the colon and rectum.* Cancer, 16:468-479, 1963.
- 48) Rozen P., Baratz M.: *Familial juvenile colonic polyposis with associated colon cancer.* Cancer, 49:1500-1503, 1982.
- 49) Sachatello C.R., Pickren J.W., Grace J.T.: *Generalized juvenile gastrointestinal polyposis.* Gastroenterology, 58:699-708, 1970.
- 50) Sassatelli R., Bertoni G., Serra L.: *Generalized juvenile polyposis with mixed pattern and gastric cancer.* Gastroenterology, 104:910-915, 1993.
- 51) Schilla F.W.: *Carcinoma in a rectal polyp.* Am J Surg, 88:759-760, 1954.
- 52) Stemper T.J., Kent T.K., Summers R.W.: *Juvenile polyposis and gastrointestinal carcinoma.* Ann Int Med, 3:639-646, 1975.
- 53) Sturniolo G.C., Montino M.C., Dall'Igna F.: *Familial juvenile polyposis coli: results of endoscopic treatment and surveillance in two sisters.* Gastrointest Endosc, 39:561-564, 1993.
- 54) Subramony C., Scott-Conner C., Skelton D.: *Familial juvenile polyposis.* Am J Clin Pathol, 102:91-97, 1994.
- 55) Veale A.M.O., Mccoll I., Bussey H.J.R., Morson B.C.: *Juvenile polyposis coli.* J Med Genet, 13:5-16, 1966.
- 56) Velcek F.T., Coopersmith I.S., Kassner E.G.: *Familial juvenile adenomatous polyposis.* J Ped Surg, 11:781-787, 1976.
- 57) Weill-Bousson M., Fisher D., Reys P., Lauffenburger C., Muller J.: *Polypose recto colique complexe adenomateuse et hamartomateuse avec polypes gastriques hyperplasiques chez une jeune fille de 13 ans.* Gastroenterol Clin Biol, 8:621-626, 1984.

Autore corrispondente:

Dott. Alessio AGNIFILI
I Divisione di Chirurgia Geriatrica
Dipartimento di Scienze Chirurgiche
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi di L'Aquila
Via Vetoio – Blocco 11 – Coppito
67100 L'AQUILA
Tel: 0862/43.33.44
Fax: 0862/43.33.33