

Una familia con síndrome de Peutz-Jeghers

Myriam Ferreiro C.¹, Paul Harris D.², Francisco Larraín B.²,
Ignacio Duarte G.³, Gabriela Repetto L.⁴

Resumen

El síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) es una condición autosómica dominante caracterizada por pigmentación mucocutánea y poliposis gastrointestinal de tipo hamartomatoso. Con frecuencia causa intususcepción y hemorragias intestinales, y se asocia a una mayor incidencia de cáncer gastrointestinal y extraintestinal. El objetivo de este trabajo es reportar un caso de SPJ familiar, discutir la mutación genética asociada a este síndrome en el gen STK1 1 y comentar las pautas actuales de manejo, destacando entre ellas la posibilidad de tratamiento ambulatorio mediante la resección endoscópica de los pólipos. Se plantea que los parientes de primer grado de un caso índice deben ser seguidos anualmente desde el nacimiento. Una vez realizado el diagnóstico, el manejo debe ser agresivo, con remoción de los pólipos mayores de 5 mm en el estómago y colon, y mayores de 15 mm en el intestino delgado. La pesquisa precoz de los pólipos es importante por el mayor riesgo de cáncer.

(**Palabras clave:** síndrome de Peutz-Jeghers, pólipos, cáncer.)

Familial Peutz-Jeghers syndrome: a therapeutic approach

Peutz-Jeghers syndrome (PJS) is an autosomal dominant disorder characterized by mucocutaneous melanin deposits and hamartomatous polyps of the gastrointestinal tract. Intussusception and intestinal bleeding are the usual symptoms. An increased risk for gastrointestinal and non-gastrointestinal cancer have been described. We report a case of familial PJS, the recently described mutation in the gene STK1 1 and the management of PJS, with emphasis on the endoscopic resection of the polyps on an outpatient basis. The first degree relatives of an index case should be followed up annually since birth. Once the diagnosis is certain the approach must be aggressive. Gastric and colonic polyps larger than 5mm and small bowel polyps larger than 15 mm should be removed. Early screening for cancer is crucial.

(**Key words:** Peutz-Jeghers syndrome, polyps, cancer.)

El síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) es un síndrome autosómico dominante descrito inicialmente por Hutchinson en 1896 en

un sujeto con pigmentación de mucosas y que murió por una invaginación intestinal¹, y luego en 1921 por Peutz y en 1949 por Jeghers. Se caracteriza por la presencia de pigmentación mucocutánea y pólipos gastrointestinales de tipo hamartomatoso². La pigmentación mucocutánea aparece entre el primer y segundo año de vida y se debe a la infiltración de melanocitos en la capa basal del epitelio de los labios, mucosa oral, párpados, dedos y ocasionalmente en la región perianal; tiende a desaparecer durante la adolescencia, a excepción de la que compromete la cavidad oral. La poliposis hamartomatosa del tracto digestivo corresponde a la proliferación de un tipo celular benigno y

1. Egresada. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Departamento de Pediatría, Sección de Gastroenterología Pediátrica. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
3. Departamento de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
4. Departamento de Pediatría, Sección Genética. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Trabajo recibido el 17 de marzo de 2000, aceptado para publicación el 31 de mayo de 2000.

se puede encontrar a lo largo de todo el tubo digestivo a partir del esfínter gastroesofágico, localizándose con mayor frecuencia en el intestino delgado. Las complicaciones de las poliposis, como la obstrucción intestinal o la hemorragia gastrointestinal aguda o crónica, se presentan comúnmente durante la adolescencia. Sin embargo, se han reportado pacientes sintomáticos en distintas edades, incluyendo neonatos³. En Chile, en 1986, se describieron 3 casos de pacientes entre 9 y 11 años de edad. Dos de ellos consultaron por síntomas de invaginación intestinal y el tercero por presentar pigmentación melánica en mucosa oral⁴. En 1996 se describió otro paciente de 14 años con invaginación intestinal⁵. El objetivo de este trabajo es reportar un caso de SPJ familiar, presentar la mutación genética recientemente descrita asociada a este síndrome y comentar las pautas actuales de manejo, destacando entre ellas la posibilidad de un tratamiento ambulatorio mediante la resección endoscópica de los pólipos.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1. Paciente de sexo masculino de 22 años que consultó en julio de 1980 en el policlínico de gastroenterología del Centro Médico San Joaquín de la Pontificia Universidad Católica de Chile, con antecedente de tener un síndrome de Peutz-Jeghers diagnosticado en la infancia por presentar melanosos peribucal (figura 1a). El paciente tenía antecedentes dudosos de que un tío paterno habría tenido la enfermedad y que falleció por causa desconocida. El paciente requirió de 11 intervenciones quirúrgicas por invaginación intestinal y hemorragia digestiva. Varias de estas operaciones se realizaron de urgencia. En agosto de 1980 se realizó una endoscopia digestiva alta y baja, practicándose la resección de un pólipo gástrico y de uno duodenal. El diagnóstico de SPJ fue confirmado por el estudio histopatológico. Entre los años 1980 y 1985 el paciente no se controló en forma regular y requirió ser hospitalizado en 4 oportunidades por obstrucción intestinal, y en una, por hemorragia digestiva alta. Permaneció sin acudir a control hasta el año 1996 y desde entonces refiere rectorragia leve e intermitente.

Caso 2. Paciente de sexo masculino de 2 años y 6 meses de edad, que consultó en el

policlínico de gastroenterología pediátrica del Centro Médico San Joaquín en octubre del año 1996, porque su padre de 38 años tenía un síndrome de Peutz-Jeghers (caso 1). Sin antecedentes perinatales de importancia. Presentó cólicos intestinales hasta la edad de 6 meses y desde aproximadamente el año de vida presentaba lesiones pigmentadas en la mucosa oral. Evolucionó sin alteraciones del tránsito intestinal ni hemorragia gastrointestinal, y con crecimiento y desarrollo adecuados. Se planteó el diagnóstico de un síndrome de Peutz-Jeghers y se solicitaron los siguientes exámenes: hemograma, perfil bioquímico, enema baritado y tránsito intestinal. Dos meses después el paciente permanecía asintomático. El perfil bioquímico era normal. El hemograma mostró una hemoglobina de 11,3 g/dl y un hematocrito de 32,7%, que se consideró en el límite bajo para la edad, por lo que se indicó tratamiento con hierro y se solicitó un test de sangre oculta en deposiciones. El paciente no volvió a control hasta la edad de 5 años. En ese momento se encontraba en buenas condiciones generales, sin molestias gastrointestinales ni sangramientos. En el examen destacaba la presencia de lesiones pigmentadas en la mucosa oral (figura 1b). El hemograma mostraba una hemoglobina de 10,2 g/dl y un hematocrito de 30,3%. La radiografía de esófago, estómago y duodeno (EED) (figura 2) mostró un defecto de llenamiento en la 2ª y 3ª porción del duodeno, compatible con un pólipo. Se realizó en forma ambulatoria una endoscopia digestiva alta con un endoscopio Olympus GIF-XP-20. Durante el procedimiento se visualizaron múltiples pólipos gástricos pequeños, y se resecó un pólipo antral de 2 mm de diámetro utilizando una pinza de biopsia caliente (Olympus FD-IL-1). Entre la segunda y tercera porción del duodeno se observó un pólipo pediculado de superficie lisa, no erosionado, de 1 x 0,5 cm de diámetro, el cual fue resecado con un asa de polipectomía y electrocoagulación (Olympus SD-7P-1) sin incidentes. El estudio histológico reveló la presencia de un pólipo de tipo hamartomatoso compatible con el diagnóstico de SPJ (figura 3).

DISCUSIÓN

El SPJ es un cuadro de herencia autosómica dominante, por lo que se debe tener un

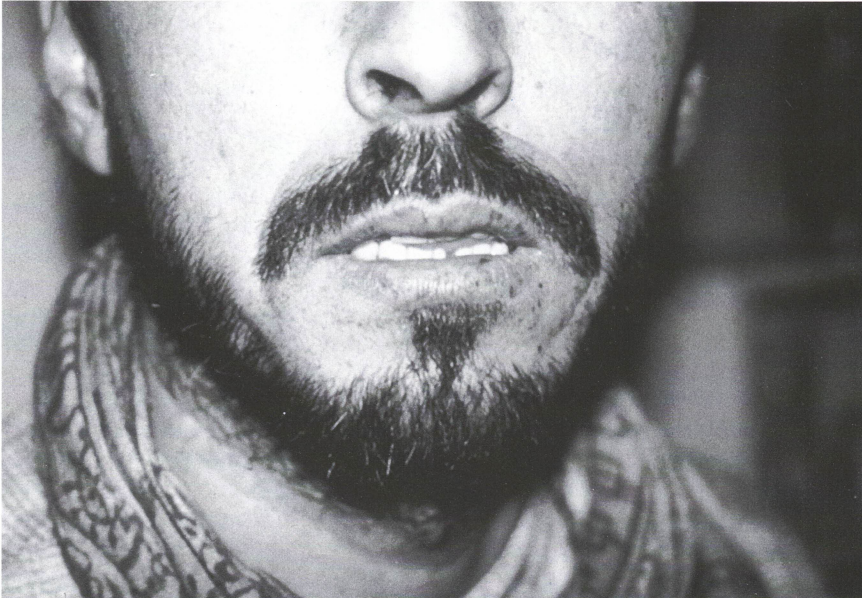


Figura 1a: Lesiones pigmentadas en mucosa oral en paciente presentado en caso 1.



Figura 1b: Lesiones pigmentadas en mucosa oral en paciente presentado en caso 2.

alto índice de sospecha en los parientes de primer grado de un paciente afectado, que tienen 50% de probabilidad de poseer la mutación. Se recomienda un seguimiento clínico, ya que aún no es posible pesquisar a todos los portadores de esta enfermedad por técnicas de biología molecular. Algunos autores plantean que los parientes de primer

grado (padres, hermanos e hijos) deben tener un examen clínico anual desde el nacimiento, con una anamnesis, examen físico y exámenes de laboratorio orientados a la pesquisa de esta afección. La anamnesis debe estar dirigida a la búsqueda de episodios de dolor abdominal, hemorragia digestiva y anemia. En el examen físico deben

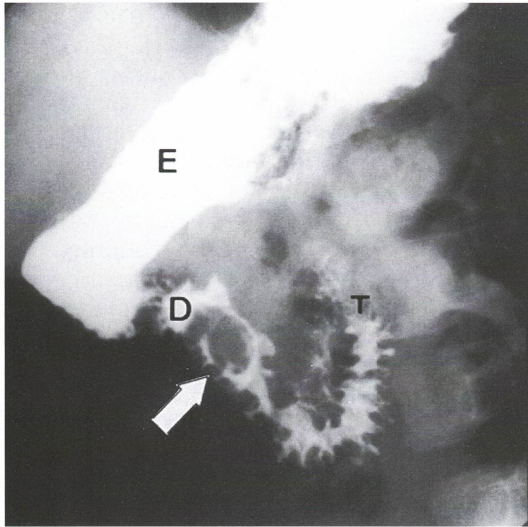


Figura 2: Radiografía EED, porción observada muestra defecto de llenamiento intraluminal del duodeno compatible con un pólipo (flecha). E: estómago, T: ligamento de Treitz, D: primera porción del duodeno.

buscarse manchas pigmentadas en la mucosa oral, labios, párpados, dedos y región perianal. Se debe realizar un hemograma anual y un tránsito intestinal a los 12, 18 y 24 años de edad, a menos que aparezcan síntomas a edades más tempranas (tabla 1).

Hasta hace algunos años el SPJ era considerado una condición benigna. Sin embargo, se ha podido comprobar que los síntomas que produce pueden poner en peligro la vida de los pacientes, además de un mayor riesgo de cáncer. Durante la adolescencia puede provocar síntomas de obstrucción intestinal, intususcepción, hemorragia gastrointestinal aguda o crónica; en casos excepcionales se ha observado el prolapso de un pólipo rectal⁶. En un comienzo se planteaba un tratamiento más bien conservador, realizándose intervenciones quirúrgicas solo frente a episodios agudos de obstrucción intestinal⁷, como ocurrió con el paciente del caso 1. Sin embargo, publicaciones más recientes recomiendan que una vez hecho el diagnóstico, deben ser removidos los pólipos para prevenir episodios de intususcepción que pueden hacer necesaria una resección intestinal⁴. Esta actitud más agresiva parece estar basada en la evidencia de que la formación de nuevos pólipos declina con la edad, posiblemente en forma paralela a la desaparición de la pigmentación⁷.

Se ha sugerido que los pólipos del estómago y colon, cuyo tamaño es mayor a 5 mm, deben ser removidos por vía endoscópica, en un procedimiento que puede realizarse ambulatoriamente, como ocurrió con el paciente presentado en el caso 2. En el intestino delgado deben resecarse aquellos pólipos cuyo tamaño es mayor de 15 mm o si su velocidad de crecimiento es rápida, mediante una laparotomía con enteroscopia⁷.

Los pacientes con pólipos y SPJ deben controlarse anualmente, realizándose un examen clínico, hemograma, búsqueda de sangre oculta en las deposiciones y endoscopia digestiva alta y baja. Una vez al año, se recomienda además efectuar un tránsito intestinal, ya que se considera el método de diagnóstico por imágenes de mayor utilidad⁵. Se ha reportado que en los pacientes con SPJ el riesgo de cáncer, tanto gastrointestinal como extraintestinal, es 18 veces

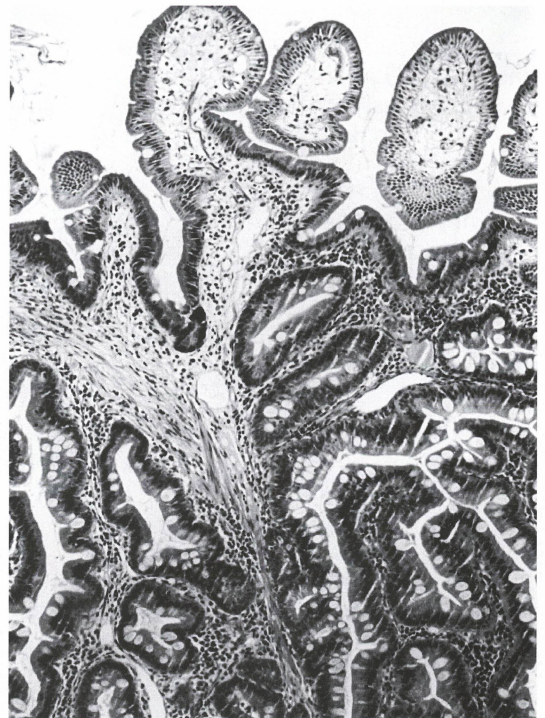


Figura 3: Corte histológico de pólipo duodenal hamartomatoso. En su porción superior se reconocen vellosidades intestinales irregulares. Los dos tercios inferiores constituidos por criptas irregulares ramificadas, revestidas por células caliciformes que alternan con células cilíndricas de tipo intestino delgado. En el estroma conjuntiva se reconocen escasas células musculares lisas, fusiformes (hematoxilina-eosina x 100).

mayor que el riesgo de la población general⁸. Los cánceres que se presentan en el intestino delgado y colon tendrían su origen en el epitelio adenomatoso, que puede desarrollarse en el tejido hamartomatoso o en pólipos adenomatosos sincrónicos⁹. Además se ha reportado en los pacientes con SPJ un aumento de la incidencia de tumores benignos, principalmente del aparato genital femenino^{6, 8, 10}. Los cánceres se presentan en edades más tempranas que lo habitual, lo que concuerda con el carácter hereditario de esta afección¹⁰, y justifica la necesidad de realizar *screening* en edades más tempranas. Para la pesquisa de cáncer gastrointestinal es suficiente el esquema de seguimiento planteado para los pólipos. Para el resto de los cánceres se recomienda realizar un control cada uno o dos años, a partir de la edad de 25 años, mediante un examen testicular que incluye ecografía testicular y seguimiento con antígeno carcinoembrionario o ginecológico completo⁷, incluyendo ecografía abdominopélvica, mamografía y Papanicolaou de acuerdo a los programas nacionales. Las recomendaciones actuales de estrategias para evaluación de pacientes con SPJ conocidos han sido propuestas por la Asociación Americana de Gastroenterología¹¹ y se resumen en la tabla 1. Estas recomendaciones deben ser modificadas según cada caso clínico, adelantando las evaluaciones y removiendo los pólipos si estos son visualizados. Estas guías tampoco se refieren específicamente a los tumores testiculares.

En 1998 se identificó una mutación genética en el gen STK11 en las familias con SPJ. Este gen está localizado en el cromosoma 19p y actúa como un gen supresor de tumores^{6, 12}. Este gen codifica la producción de la enzima serina-treonina-kinasa (también llamada LKBI), que en esta afección presenta una actividad disminuida. Se postula que la proteína actúa como supresor de tumores y que la mutación en la línea germinal favorece la producción de hamartomas. Mutaciones adquiridas en el otro alelo del gen son necesarias para la conversión del hamartoma a adenocarcinoma. A partir de esa fecha se han reportado múltiples trabajos sobre el estudio de mutaciones¹³⁻¹⁸. Se han estudiado 32 familias y en el 9% de ellas no se logró encontrar las mutaciones descritas, lo que es sugerente de heterogeneidad genética^{13, 16}. Se ha especulado que la distribución subcelular de LKBI es regulada en el balance de dos fuerzas, importación hacia el núcleo y retención en el citoplasma, donde esta última es necesaria para realizar su función normal¹⁸. Adicionalmente, un modelo animal ha sido desarrollado para el estudio de esta proteína kinasa que contribuirá a la comprensión de la patogenia de esta enfermedad¹⁹.

Los pacientes portadores de una mutación en el gen del SPJ no solo tienen riesgo de las complicaciones gastrointestinales inducidas por los pólipos, sino también tiene un riesgo elevado de desarrollar cáncer dentro y fuera del tracto digestivo. Mientras la identificación genética de portadores asinto-

Tabla 1

Recomendaciones para evaluación de laboratorio de pacientes y familiares con síndrome de Peutz-Jeghers

Paciente conocido	Familiar asintomático
Hemograma y sangre oculta anual	Hemograma anual
Tránsito intestinal anual desde los 10 años	Tránsito intestinal a los 12, 18 y 24 años
Endoscopia digestiva alta año por medio desde los 10 años	
Colonoscopia cada 3 años desde los 25 años	
Examen de mamas desde los 25 años y mamografía desde los 35 años	
Ecografía abdominal y pélvica anual desde los 25 años	
Papanicolaou año por medio	

máticos de este desorden se desarrolla, se necesitará de protocolos de seguimiento para pacientes y sus familiares²⁰.

REFERENCIAS

1. *Hutchinson J*: Pigmentation of the lips and mouth. *Arch Surg* 1896; 7: 290.
2. *Foley R, McGarrity T, Abt A*: Peutz-Jeghers syndrome: A clinicopathologic survey of the "Harrisburg Family" with a 49-year follow up. *Gastroenterology* 1988; 95: 153-4.
3. *Fernández M, Martínez M, Fernández J, Trabazo S, Gamborino E, Forteza J*: Peutz-Jeghers syndrome in a neonate. *J Pediatr* 1995; 126: 965-7.
4. *Ceresa S, Salinas R, Salamon A*: Síndrome de Peutz-Jeghers. *Rev Chil Pediatr* 1986; 57: 267-9.
5. *Valenzuela R, García C, Flores P, Daza C, Peña A*: Caso radiológico. *Rev Chil Radiol* 1996; 1: 43-4.
6. *Westerman A, Entius M, De Baar E, et al*: Peutz-Jeghers syndrome: 78-year follow-up of the original family. *Lancet* 1999; 353: 1211-15.
7. *Pedersen R, Hartvigsen A, Fisher-Hansen B, Toftgaard C, Konstantin-Hansen K, Bullow S*: Management of Peutz-Jeghers syndrome. *Int J Colorect Dis* 1994; 9: 177-9.
8. *Giardiello F, Welsh S, Hamilton S, et al*: Increased risk of cancer in Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316: 1511-4.
9. *Rustgi A*: Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med* 1994; 331: 1694-702.
10. *Boardman L, Thibodeau S, Schaid D, et al*: Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann Intern Med* 1998; 128: 896-9.
11. *Tomlinson IP, Houlston RS*: Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 1997; 34: 1007-11.
12. *Trojan J, Brieger A, Raedle J, Roth K, Zeuzem S*: Peutz-Jeghers syndrome: Molecular analysis of a three-generation kindred with a novel defect in the serine threonine kinase gene STK11. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 257-61.
13. *Westerman AM, Entius MM, Boor PP*: Novel mutations in the LKB1/STK 11 gene in Dutch Peutz-Jeghers families. *Hum Mutat* 1999; 13: 476-81.
14. *Greco F, Pavone P, Mauceri L, Finocciaro M, Sorge G*: Peutz-Jeghers syndrome. Report of a family. *Pediatr Med Chir* 1998; 20: 417-9.
15. *Nakagawa H, Koyama K, Miyoshi Y*: Nine novel germline mutations of STK11 in ten families with Peutz-Jeghers syndrome. *Hum Genet* 1998; 103: 168-72.
16. *Jiang CY, Esufali S, Berk T*: STK11/LKB1 germline mutations are not identified in most Peutz-Jeghers syndrome patients. *Clin Genet* 1999; 56: 136-41.
17. *Hemminki A*: The molecular basis and clinical aspects of Peutz-Jeghers syndrome. *Cell Mol Life Sci* 1999; 55: 735-50.
18. *Nezu J, Oku A, Shimane M*: Loss of cytoplasmatic retention ability of mutant LKB1 found in Peutz-Jeghers syndrome patients. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 261: 750-5.
19. *Smith DP, Spicer J, Smith A, Swift S, Ashworth A*: The mouse Peutz-Jeghers syndrome gene LKB1 encodes a nuclear protein kinase. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1479-85.
20. *Westerman A, Wilson J*: Peutz-Jeghers syndrome: risk of a hereditary condition. *Scand J Gastroenterol (Suppl)* 1999; 230: 64-70.