

Aspectos generales del Síndrome de Peutz-Jeghers

Peutz-Jeghers Syndrome, general aspects

Geovany A. Castillo-Riascos*¹ and Johanna K. Ojeda-Luzuriaga²

¹ Ministerio de Salud Pública Ecuador. Coordinación Zonal 7 - Distrito 11D01. Centro de Salud San Lucas, Loja, Ecuador

² Ministerio de Salud Pública Ecuador. Coordinación Zonal 7 - Distrito 11D01. Centro de Salud Santiago, Loja, Ecuador

Fecha de recepción del manuscrito: 05/02/2019

Fecha de aceptación del manuscrito: 25/06/2019

Fecha de publicación: 31/06/2019

Resumen— El síndrome de Peutz Jeghers (SPJ) es una patología sindrómica hereditaria y rara. Debuta con pigmentaciones mucocutáneas asociado a pólipos de hamartomas gastrointestinales, más un riesgo elevado de cáncer del tracto digestivo. Se conoce que aproximadamente el 70% de la enfermedad es hereditaria y el 30% se debe a mutaciones genéticas. Su diagnóstico radica en el historial médico, examen físico y estudios histológicos. Según el debut de la patología se instaura el tratamiento específico. El pronóstico es reservado por el riesgo elevado de malignidad. Al tratarse de una patología rara, y de escasa literatura actual en nuestro medio local, es necesario realizar una revisión actualizada que aborda aspectos generales del SPJ.

Palabras clave—Hereditaria; Mutaciones genéticas; Pigmentación mucocutánea; Síndrome de Peutz Jeghers

Abstract—Peutz Jeghers syndrome (SPJ) is a rare and hereditary syndromic pathology. It begins with mucocutaneous pigmentation associated with gastrointestinal hamartoma polyps, plus an elevated risk of cancer of the digestive tract. It is known that approximately 70% of the disease is hereditary and 30% is due to genetic mutations. Diagnosis lies in the medical history, physical examination and histological studies. According to the debut of the pathology, the specific treatment is established. The prognosis is reserved due to the high risk of malignancy. Being a rare pathology, and of scarce current literature in our local environment, it is necessary to carry out an updated review that addresses general aspects of the SPJ.

Keywords—Genetic mutations; Hereditary; Mucocutaneous pigmentation; Peutz Jeghers syndrome

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Peutz Jeghers (SPJ) es una enfermedad mendeliana autosómica dominante, rara, provocada por mutaciones en un gen supresor de tumores, serine/threonine kinase 11 (STK11) (Poole, 2013; Zi-Ye *et al.*, 2017). Se caracteriza por pólipos hamartomatosos del tubo digestivo y pigmentación mucocutánea. Su diagnóstico es clínico y por estudios complementarios. El tratamiento depende de las complicaciones futuras, con pronóstico reservado (Ozer *et al.*, 2014).

La presente revisión literaria pretende refrescar los contenidos con respecto al SPJ ya que se trata de uno de los síndromes hamartomatosos poco comunes en nuestra localidad. Complementariamente se considera de gran interés médico y manejo multidisciplinario en razón de que los recursos bibliográficos en nuestra localidad son escasos y en cierta forma, no se encuentran informes médicos en la literatura

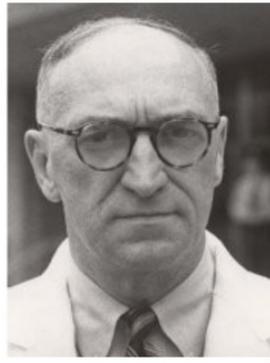
médica ecuatoriana. Por consiguiente, nos vemos en el compromiso de presentar a la comunidad médica científica, datos actuales sobre los aspectos generales del SPJ.

El médico británico Dr. Connor publicó el informe de caso en relación al SPJ en 1895, en donde describió a dos hermanas gemelas de 12 años con características inusuales e idénticas como la pigmentación oral y labial (Connor, 1895). Luego de ello, una de las hermanas murió a los 20 años por obstrucción intestinal y la otra a los 59 años por complicaciones de cáncer mamario (Weber *et al.*, 1919), sin haberse realizado estudios de pólipos intestinales. El Dr. Johannes Peutz (Figura 1) fue quien describió sus características primordiales en una familia holandesa en 1921 y finalmente el Dr. Harold Jaeger en 1929 lo publica en el linaje galeno (Westerman *et al.*, 1999).

Se estima una incidencia mundial del SPJ entre 1 en 50.000 y 1 en 200.000 nacimientos (McGarrity *et al.*, 2000; Goldman y Ausiello, 2007), afectando tanto a varones como a mujeres en igual proporción (Shrivastava *et al.*, 2013), y la edad promedio de diagnóstico es de 20 a 25 años, con riesgo de desarrollar cáncer colorrectal del 39% (Poole, 2013). Esta enfermedad se encuentra dentro del grupo de las enfer-



Dr. Johannes Peutz, 1951



Dr. Harold M Jeggheers

Fig. 1: Médicos pioneros en el descubrimiento del SPJ. Obtenido de Keller *et al.* (2001)

medades raras, definidas en la Unión Europea como aquellas cuya cifra de prevalencia se encuentra por debajo de 5 casos por cada 10.000 personas, además tienen una alta tasa de mortalidad y baja prevalencia (Syngal *et al.*, 2015), siendo el riesgo relativo de morir de un cáncer gastrointestinal es 13 veces mayor que el riesgo de cualquier otra malignidad en pacientes con SPJ que en la población general (Homan *et al.*, 2005). Incluso, se considera el SPJ como factor de riesgo potencial para debutar con un cáncer maligno de intestino delgado, siendo más frecuente en el quinto y sexto decenio de la vida (Fernandez Seara *et al.*, 1995; Franco, 2013).

Según el *Human Gene Mutation Database* se ha visto que aproximadamente más de 400 mutaciones del gen *STK11* son los causales del SPJ. La mayoría de los casos que se reportan a nivel mundial son en adultos, y el 30% equivale a niños menores de 10 años (Huang *et al.*, 2016). El gen implicado tiene relación con el cromosoma 19p13.3 (Fernandez Seara *et al.*, 1995).

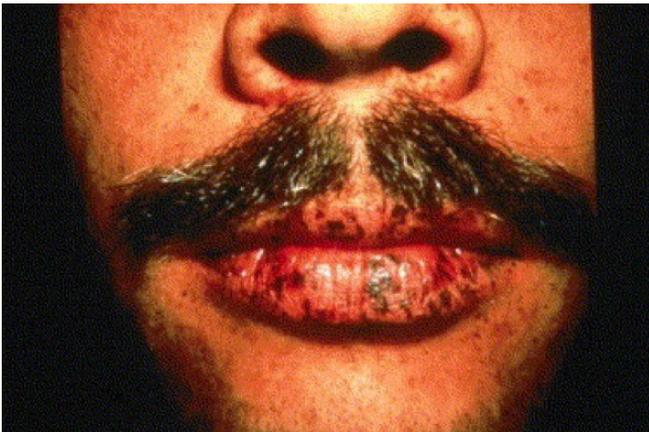


Fig. 2: Hallazgos periorales y cutáneos asociados con el síndrome de Peutz-Jeghers. Obtenido de Giardiello y Trimbath (2006).

DIAGNÓSTICO

La clínica incluye pólipos hamartomatosos gastrointestinales usualmente en yeyuno, manchas de melanina en labios y extremidades, y aumento del riesgo de contraer cáncer. Las manchas pigmentadas mucocutáneas de melanina (Figura 2) se ven en el 95% de los casos, son aproximadamente de 1,5 mm de diámetro y más comúnmente aparecen en el área pe-

rioral y en la mucosa bucal (94%) (Syngal *et al.*, 2015). Menos del 5% de los pacientes con el SPJ carecen de pigmentación mucocutánea anormal, y otro 5% presentan la pigmentación sin poliposis (Ozer *et al.*, 2014). Al nacimiento se puede presentar pigmentación, pero por lo general se desarrolla en los primeros años de la infancia, encontrándose con mayor frecuencia en boca, nariz, labio inferior, mucosa bucal, manos y pies. En la infancia, lo más llamativo son las pigmentaciones mucocutáneas y la invaginación intestinal por pólipos y tumoraciones gastrointestinales, aunque estas últimas no son muy frecuentes (Massa *et al.*, 2007). En la boca la pigmentación suele ser permanente, pero las máculas en labios y piel desaparecen de la pubertad (Georgescu *et al.*, 2008).

Mayer (2016) argumenta en sus estudios haber encontrado adenomas polipoides tipo hamartomas (pólipos juveniles) en intestino delgado, y en menor medida en estómago, colon y recto, asociado a un alto riesgo de provocar malignidades intra y extraintestinales (Van Lier *et al.*, 2010). Además sostiene que poseen un potencial mínimo de sufrir degeneración maligna, así como la presencia de depósitos mucocutáneos de melanina. Los pólipos causan síntomas clínicos como sangrado, dolor abdominal e intususcepción y frecuentemente requiere cirugía de emergencia (McGarrity *et al.*, 2000) (Figura 3).

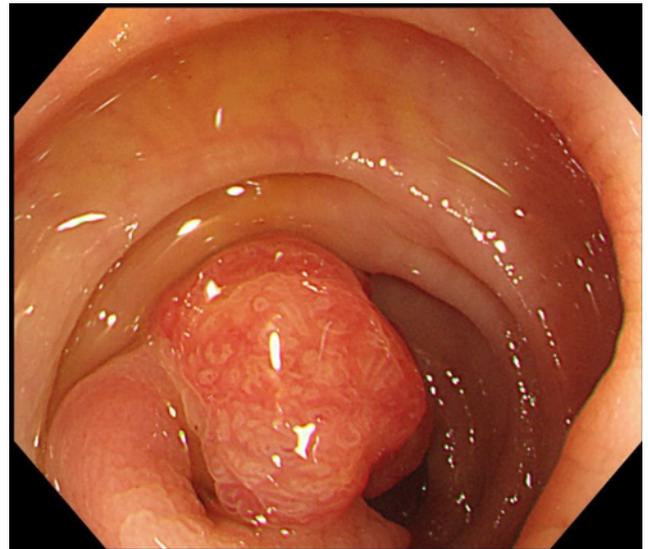


Fig. 3: Poliposis intestinal en colonoscopia. Obtenido de Rathí *et al.* (2016).

Giardiello *et al.* (2000) sugieren que el diagnóstico definitivo de SPJ en un individuo con un hamartoma confirmado histopatológicamente, necesita dos de los siguientes hallazgos:

- Antecedentes familiares autosómicos dominantes
- Hiperpigmentación mucocutánea (puede desaparecer con la edad)
- Poliposis del intestino delgado

A personas sin histopatología de los pólipos hamartomatosos se puede hacer un diagnóstico probable de SPJ con base en la presencia de dos de los criterios clínicos anteriores. En personas sin antecedentes familiares del SPJ, el diagnóstico

dependerá de la presencia de dos o más pólipos hamartosos tipo Peutz-Jaghers histológicamente verificados (Figura 4). En personas con familiar de primer grado con SPJ, la presencia de hiperpigmentación mucocutánea es suficiente para el diagnóstico presuntivo.

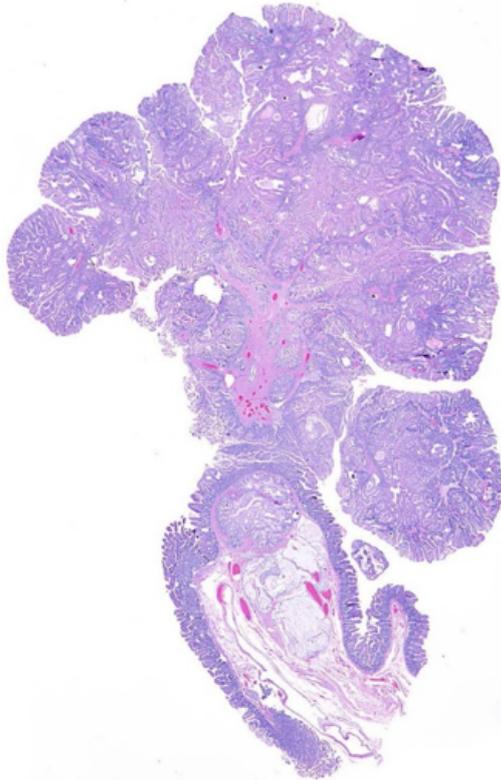


Fig. 4: Poliposis intestinal en colonoscopia. Obtenido de Rathi et al. (2016).

Los tumores malignos gastrointestinales más comunes se desarrollan en colon y páncreas, y los tumores extraintestinales en mamas. Las pruebas de cribado para el cáncer de páncreas deberían estar incluidas en los protocolos de vigilancia del SPJ (Rodríguez Lagos *et al.*, 2019). Las mujeres tienen un riesgo mayor de tumores cervicales y ováricos túbulos anulares, y en los varones los tumores testiculares de células de Sertoli (Korsse *et al.*, 2013; Shrivastava *et al.*, 2013).

El 69% de los pacientes con SPJ presenta intususcepción en intestino delgado durante su vida, el 50% son asintomáticos hasta antes del diagnóstico, algunos presentan obstrucción intestinal por intususcepción u oclusión del lumen gastrointestinal causado por la poliposis, además de dolor abdominal por infarto, sangrado rectal agudo o crónico cuando se ulcera el pólipo (Jansen *et al.*, 2006).

Personas con pigmentación perioral o bucal y/o dos o más características histológicas de pólipo/s hamartomatosos gastrointestinales o antecedentes familiares de SPJ tienen que ser evaluados. La evaluación consiste en monitorizar colon, estómago, intestino delgado, páncreas, ovario, útero, cérvix y testículos. Así mismo se debería considerar realizar radiografía de tórax y tomografía computarizada de tórax en fumadores anualmente. La evaluación génica en los pacientes con posible SPJ deberían incluir evaluaciones para mutaciones del gen STK11 (Syngal *et al.*, 2015).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Makhoul *et al.* (2003) sugieren que el SPJ se puede distinguir de otros tipos de síndromes mucocutáneos, en especial del síndrome de Laugier Hunziker (LHS) mediante estudios histológicos de las máculas pigmentadas, demostrando que estas, en el SPJ, son lentigos histológicos con mayor número de melanocitos normales, mientras que en el LHS no muestra aumento de los melanocitos. Sin embargo, Duan *et al.* (2018) en una revisión de literatura extensa, discrepan al respecto, demostrando que tanto en PJS como en LHS, los informes de melanocitos dentro de las máculas pigmentadas son normales o levemente aumentados. Sugieren que las características histológicas no son diagnósticas y la dependencia excesiva de la histología en el diagnóstico podría conducir a un error.

TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en endoscopia digestiva alta y colonoscopia para remoción de los pólipos, en especial los mayores a 0,5-1 cm de diámetro. Lo ideal es remover todos los pólipos, sin embargo, esto no siempre es posible. La colectomía ciertas veces es necesaria para el control de poliposis colónica y debería ser considerada en caso que la colonoscopia sea difícil y se encuentren cambios neoplásicos en los pólipos colónicos. En niños a la edad de 8 años se recomienda realizar endoscopia digestiva alta y colonoscopia. Si los pólipos son encontrados ambas pruebas deberían realizarse cada 3 años. De ser negativo se realizará un nuevo estudio a los 18 años y luego cada 3 años (Syngal *et al.*, 2015).

Se están realizando estudios sobre el uso de quimiopreención para disminuir la carga de pólipos. Se ha visto la sobreexpresión de los pólipos a los COX-2, lo que sugiere la utilidad de estos últimos para reducirlos. La hiperactivación de la rapamicina se asocia a SPJ, por lo que su inhibición mediante EVEROLIMUS, un agente inhibidor en estudio, disminuiría su carga de poliposis (Kanth *et al.*, 2017).

CONCLUSIONES

En la actualidad son varios los síndromes de cáncer hereditario, cada uno con implicaciones para riesgos específicos de cáncer en la gastrointestinal y otros sistemas orgánicos. En el SPJ, los pacientes con signos clínicos de manchas melánicas y con antecedentes familiares de poliposis intestinal, deben realizarse estudios y seguimiento precoz. Una historia familiar sistemática y enfocada de cáncer y condiciones premalignas es el primer paso y es suficiente para evaluar a alrededor del 10 al 15% de los pacientes que pueden necesitar una evaluación de riesgo más detallada mediante una evaluación más extensa de historia familiar, asesoramiento genético y pruebas genéticas. El uso de métodos diagnósticos (ej. colonoscopia) son ideales. Las pruebas genéticas están ampliamente disponibles y deben ser parte de la atención estándar de los pacientes con mayor riesgo de un síndrome de cáncer hereditario. El seguimiento mediante biopsia para detectar malignidad es primordial, así como la búsqueda de neoplasias asociadas. Individuos en riesgo requieren vigilancia intensiva, posiblemente cirugía profiláctica y asesoramiento familiar, y el manejo debe ser individualizado. La mayoría de las poliposis gastrointestinales deben ser reseadas mediante endoscopia y cirugía. Existe una gran necesidad de esfuerzos

internacionales organizados de colaboración para estudiar los beneficios de la vigilancia y las estrategias quirúrgicas en pacientes con estos síndromes relativamente raros para poder ofrecer recomendaciones de manejo verdaderamente basadas en la evidencia.

REFERENCIAS

- Connor, J. (1895). Aesculapian society of london. *Lancet*, 2(1), 169.
- Duan, N., Zhang, Y.-H., Wang, W.-M., y Wang, X. (2018). Mystery behind labial and oral melanotic macules: Clinical, dermoscopic and pathological aspects of laugier-hunziker syndrome. *World journal of clinical cases*, 6(10), 322.
- Fernandez Seara, M., Martinez Soto, M., Fernandez Lorenzo, J., Trabazo, S., Gamborino, E., y Forteza Vila, J. (1995). Peutz-jeghers syndrome in a neonate. *The Journal of pediatrics*, 126(6), 965–967.
- Franco, R. (2013). Cirugía: manual de mapas conceptuales. En (p. 196).
- Georgescu, E., Stanescu, L., Simionescu, C., Georgescu, I., Ionescu, R., y Florescu, G. (2008). Peutz-jeghers syndrome: case report and literature review. *Rom J Morphol Embryol*, 49(2), 241245.
- Giardiello, F. M., Brensinger, J. D., Tersmette, A. C., Goodman, S. N., Petersen, G. M., Booker, S. V., ... Offerhaus, J. A. (2000). Very high risk of cancer in familial peutz-jeghers syndrome. *Gastroenterology*, 119(6), 1447–1453.
- Giardiello, F. M., y Trimbath, J. D. (2006). Peutz-jeghers syndrome and management recommendations. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 4(4), 408–415.
- Goldman, L., y Ausiello, D. (2007). *Cecil tratado de medicina interna* (n.º 616). Elsevier.
- Homan, M., Dolenc Strazar, Z., y Orel, R. (2005). Peutz-jeghers syndrome. a case report. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*, 14(1), 26–29.
- Jansen, M., De Leng, W., Baas, A., Myoshi, H., Mathus-Vliegen, L., Taketo, M. M., ... Offerhaus, G. (2006). Mucosal prolapse in the pathogenesis of peutz-jeghers polyposis. *Gut*, 55(1), 1–5.
- Kanth, P., Grimmett, J., Champine, M., Burt, R., y Samadder, J. N. (2017). Hereditary colorectal polyposis and cancer syndromes: a primer on diagnosis and management. *American Journal of Gastroenterology*, 112(10), 1509–1525.
- Keller, J. J., Offerhaus, G. J. A., Giardiello, F. M., y Menko, F. H. (2001). Jan peutz, harold jeghers and a remarkable combination of polyposis and pigmentation of the skin and mucous membranes. *Familial cancer*, 1(3-4), 181–185.
- Korsse, S. E., Harinck, F., van Lier, M. G., Biermann, K., Offerhaus, G. J. A., Krak, N., ... others (2013). Pancreatic cancer risk in peutz-jeghers syndrome patients: a large cohort study and implications for surveillance. *Journal of medical genetics*, 50(1), 59–64.
- Makhoul, E. N., Ayoub, N. M., Helou, J. F., y Abadjian, G. A. (2003). Familial laugier-hunziker syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 49(2), 143–145.
- Massa, G., Roggen, N., Renard, M., y Gille, J. J. (2007). Germline mutation in the stk11 gene in a girl with an ovarian sertoli cell tumour. *European journal of pediatrics*, 166(10), 1083–1085.
- Mayer, R. J. (2016). *Harrison: medicina: principios de medicina interna*. México: Graw Hill.
- McGarrity, T. J., Kulin, H. E., y Zaino, R. J. (2000). Peutz-jeghers syndrome. *American Journal of Gastroenterology*, 95(3), 596–604.
- Ozer, A., Sarkut, P., Ozturk, E., y Yilmazlar, T. (2014). Jejuno-duodenal intussusception caused by a solitary polyp in a woman with peutz-jeghers syndrome: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 8(1), 13. Descargado de <https://doi.org/10.1186/1752-1947-8-13> doi: 10.1186/1752-1947-8-13
- Poole, J. D. (2013). Enfermedades del colon, recto y ano. *Coloproctología. Enfoque clínico y quirúrgico*. Caracas, Venezuela: Editorial AMOLCA.
- Rodríguez Lagos, F., Sorlí Guerola, J., Romero Martínez, I., y Codoñer Franch, P. (2019). Registro y seguimiento clínico de pacientes con síndrome de peutz jeghers en valencia. *Revista de Gastroenterología de México*.
- Shrivastava, A., Gupta, A., Gupta, A., y Shrivastava, J. (2013, 10). Unusual presentation of intussusception of the small bowel with peutz jeghers syndrome: report of a case. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 7(10), 2296–2297. doi: 10.7860/JCDR/2013/5741.3503
- Syngal, S., Brand, R. E., Church, J. M., Giardiello, F. M., Hampel, H. L., y Burt, R. W. (2015). Aag clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *American Journal of Gastroenterology*, 110(2).
- Van Lier, M., Wagner, A., Mathus-Vliegen, E., Kuipers, E., Steyerberg, E., y Van Leerdam, M. (2010). High cancer risk in peutz-jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *American Journal of Gastroenterology*, 105(6), 1258–1264.
- Weber, F. P., y cols. (1919). Patches of deep pigmentation of oral mucous membrane not connected with addison's disease. *Quart J Med*, 12, 404.
- Westerman, A. M., Entius, M. M., De Baar, E., Boor, P. P., Koole, R., Van Velthuysen, M. L. F., ... Wilson, J. P. (1999). Peutz-jeghers syndrome: 78-year follow-up of the original family. *The Lancet*, 353(9160), 1211–1215.
- Zi-Ye, Z., Jiang, Y.-L., Li, B.-R., Yang, F., Li, J., Jin, X.-W., ... Ning, S.-B. (2017). A novel germline mutation (c.a527g) in stk11 gene causes peutz-jeghers syndrome in a chinese girl: A case report. *Medicine*, 96(49).