

Síndrome de Peutz-Jeghers

A. Gutiérrez Benjumea^a, J. Rojo García^b, M.^aA. Aguilera Llovet^a, C. García Arqueza^a, J. Casanovas Lax^a y J. Aguayo Maldonado^a

Servicios de ^aPediatría y ^bDermatología. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

(An Esp Pediatr 2001; 55: 161-164)

El síndrome de Peutz-Jeghers es una rara enfermedad hereditaria, aunque se ha descrito hasta un 20% de casos esporádicos. Clínicamente se diagnostica por la asociación de una pigmentación mucocutánea facial y la presencia de pólipos intestinales de tipo hamartomatosos. Entre los problemas asociados se describen las intervenciones quirúrgicas secundarias a los pólipos intestinales, así como la alta incidencia de desarrollo de tumores que presentan en la edad adulta.

Se presenta un caso de una niña de 10 años de edad, e historia de anemia rebelde al tratamiento, sin otros síntomas clínicos. El estudio demostró la presencia de pigmentación en la mucosa oral, así como la existencia de múltiples pólipos en aparato digestivo (estómago e intestino delgado). El estudio histológico de la biopsia intestinal confirmó la existencia de lesiones hamartomatosas. No existen antecedentes familiares conocidos de pigmentación o pólipos intestinales. En su evolución presentó un cuadro de invaginación intestinal que requirió practicar una resección limitada del intestino delgado.

Palabras clave:

Síndrome de Peutz-Jeghers. Pigmentación oral. Poliposis intestinal.

PEUTZ-JEGHERS SYNDROME

Peutz-Jeghers syndrome is a rare hereditary disease, although in about 20% of patients there is no known family history. Its clinical hallmarks are facial mucocutaneous pigmentation and diffuse gastrointestinal polyposis of hamartomatous origin. The major difficulty in the management of this disease lies in the complications of surgery for small bowel polyposis and the high incidence of tumors presented by these patients as adults. We present the case of a 10-year-old girl with treatment-resistant anemia and no other clinical symptoms. Further investigation revealed pigmentation in the oral mucosa and polyposis in the stomach and small intestine. Hamartomatous lesions were confirmed by histological study of intestinal biopsy. No familial antecedents of pigmentation or intestinal polyps were found. During evolution the patient required subtotal resection of the small intestine due to invagination.

Key words:

Peutz-Jeghers syndrome. Lip pigmentation. Intestinal polyposis.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Peutz-Jeghers es una rara enfermedad hereditaria que cursa con lesiones pigmentadas mucocutáneas, localizadas principalmente en cara, alrededor de la boca, con pólipos intestinales de tipo hamartomatosos.

Aunque la observación inicial fue realizada por Conner en 1895, la primera descripción clínica del síndrome la llevó a cabo Peutz en 1921 y la descripción clínica definitiva por Jeghers en 1949. La denominación de síndrome de Peutz-Jeghers fue utilizada por primera vez por Bruwer en 1954¹. Desde entonces se han descrito casos aislados en todo el mundo, así como la descripción de varias generaciones familiares de este síndrome, como el seguimiento durante 78 años de la familia original descrita por Peutz², así como distintos casos descritos en España^{3,4}.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Niña de 10 años con historia de 2 años de evolución de anemia ferropénica que no remitía a pesar de recibir diversos tratamientos de hierro por vía oral (tabla 1).

Antecedentes familiares: sin interés, no refieren historia familiar conocida de anemia ni de pérdidas hemáticas conocidas. Los padres no tienen pigmentación cutánea. Un hermano de 14 años tiene exploración normal.

Como antecedentes personales no refería enfermedades personales de interés. No existía evidencia de pérdidas hemorrágicas. No ha aparecido la menarquia. No refiere episodios de dolor abdominal, ni otros síntomas.

En la exploración física se observaba un buen desarrollo estaturponderal. La paciente presentaba un buen estado general, con mucosas bien coloreadas. El aparato cardiorrespiratorio no mostraba alteraciones. A la palpación, el abdomen era blando, depresible, sin visceromegalias. La exploración neurológica fue normal.

En labios y mucosa oral se aprecian unas manchas, que están presentes desde el nacimiento, de pequeño tamaño,

Correspondencia: Dr. A. Gutiérrez Benjumea.
Pl. de San Antonio de Padua, 4, piso 1º-C. 41002 Sevilla.
Correo electrónico: MDHARO@santandersupernet.com

Recibido en octubre de 2000.

Aceptado para su publicación en enero de 2001.

TABLA 1. Curso evolutivo hematológico previo al diagnóstico

| Parámetro | Fecha | | | | | |
|------------------------|---------|---------|----------------------|---------|---------|----------------------|
| | 9/96 | 4/97 | 12/97 | 2/98 | 10/98 | 3/99 |
| Leucocitos (μl) | 6.600 | 6.200 | 11.300 | 6.000 | 6.500 | 5.000 |
| Hematócrito (%) | 28 | 43 | 23 | 40 | 31 | 38 |
| Hemoglobina (mg/dl) | 9 | 15 | 7 | 14 | 10 | 13 |
| Plaquetas (μl) | 445.000 | 281.000 | 451.000 | 279.000 | 380.000 | 277.000 |
| Eosinófilos (%) | 6 | 6 | | | 7,5 | |
| Ferritina (μg/dl) | 1,56 | 5,76 | 2,12 | 8,32 | 3,15 | 2,90 |
| Reticulocitos (%) | | | 1,3 | | | |
| Sangre oculta en heces | | | 4 estudios negativos | | | 3 estudios negativos |
| Bioquímica | | | | Normal | | |



Figura 1. Detalle de las lesiones hiperpigmentadas en labios y mucosa bucal.



Figura 3. Lesión polipoide con largo pedículo en intestino delgado.



Figura 2. Múltiples pólipos sésiles en estómago.

de color gris negruzco en mucosa oral, de tipo melánico en labios, calificadas desde siempre de lunares (fig. 1).

Estudio baritado digestivo

En estómago se aprecian multitud de pequeños pólipos, predominantes en cuerpo y antro, en general de pequeño tamaño (menores de 8 mm) de implantación sésil (fig. 2).

En intestino delgado existían varios pólipos de gran tamaño en yeyuno, de hasta 3 cm de diámetro, uno de los cuales tiene un pedículo largo que provocaba una moderada dilatación intestinal y signos transitorios de invaginación intestinal durante el estudio.

La ecografía abdominal practicada resultó normal.

EVOLUCIÓN

La paciente fue controlada sin sintomatología durante 16 meses, con cifras normales de hematócrito, momento en que se manifestaron síntomas de dolor abdominal intermitente, vómitos y estreñimiento. En la exploración se palpaba masa en fosa ilíaca derecha indicativa de invaginación intestinal, que se confirmó en el estudio radiológico (fig. 3).

Se practicó intervención quirúrgica encontrándose una invaginación intestinal yeyunal de 40 cm, cuya cabeza estaba constituida por un pólipo de 3 cm de diámetro.

DISCUSIÓN

El síndrome de Peutz-Jeghers es una enfermedad hereditaria rara, cuya incidencia se estima en un caso por cada 120.000 recién nacidos, transmitida con una heren-

cia autosómica dominante, aunque entre el 10-20% de los casos descritos son esporádicos, y no existe historia familiar^{5,6}.

Recientemente se ha hallado la mutación genética responsable del síndrome, localizada en el cromosoma 19p, consistente en una mutación de la cinasa serina/treonina (LKB1 o STK 11). El gen contiene 9 exones, y se han descrito deleciones en los exones 4 y 5, e inversiones del fragmento del gen que incluye los exones 6 y 7 en los pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers. Para estos autores, representa el primer síndrome con susceptibilidad para padecer cáncer resultado de la inactivación de la actividad de la cinasa^{7,8}.

Dado que existen marcadas variaciones fenotípicas de la expresión interfamiliar e intrafamiliar en el síndrome de Peutz-Jeghers, el descubrimiento de la mutación genética responsable posee fuertes implicaciones clínicas, para predecir la incidencia, penetrancia y expresión clínica del síndrome. Pero dadas las implicaciones de desarrollar cáncer, y la temprana edad a que puede diagnosticarse en muchas ocasiones el síndrome, el consejo genético es muy problemático^{9,10}.

Clínicamente, el síndrome de Peutz-Jeghers se describe por la asociación de una poliposis intestinal y la pigmentación mucocutánea. Sin embargo, algunos pacientes aparentemente afectados basándose en los hallazgos cutáneos nunca presentaron pólipos (probablemente reflejo de una poliposis subclínica más que de una ausencia de éstos), y otros presentan pólipos tipo síndrome de Peutz-Jeghers sin haber tenido pigmentación nunca, a pesar de detalladas exploraciones^{1,6}. Para algunos autores, el diagnóstico definitivo del síndrome requiere la presencia de tres criterios: *a*) poliposis gastrointestinal con verificación histológica de los pólipos; *b*) pigmentación mucocutánea característica; *c*) historia familiar positiva².

La lesión cutánea característica es la existencia de manchas de pequeño tamaño (de 1-5 mm) de color oscuro-negro en los labios y dentro de la mucosa bucal. También pueden observarse alrededor de los ojos, de los orificios nasales y en la zona perianal, por lo que algunos autores hablan de un síndrome periorifical. Asimismo es posible encontrar las máculas en los dedos de las manos y pies. Las lesiones dérmicas pueden aparecer raramente ya al nacimiento, o con más frecuencia, en el 75% de los casos en la infancia, en el primer-segundo año de vida, mucho antes del inicio de la sintomatología clínica abdominal, y por lo general desaparecen o se aclaran con la edad, en la tercera década de la vida, aunque las lesiones de la mucosa bucal tienden a persistir toda la vida, lo que facilita el diagnóstico a edades tardías^{1,6}.

La biopsia de piel muestra un incremento de melanocitos en la unión dermis-epidermis, con aumento de melanina en las células basales, sin transformación maligna.

Sin embargo, lo que caracteriza clínicamente al síndrome son las consecuencias de la poliposis intestinal, con

un inicio de los síntomas de 22-26 años de media, con unos límites entre 9 y 39 años. Así, un tercio de los pacientes desarrollan los síntomas en la primera década de la vida, y entre el 50-60% en la segunda década, antes de la veintena. Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal recurrente secundario a la invaginación intestinal, y anemia por hemorragia gastrointestinal. Es frecuente encontrar reflejadas en la historia clínica de los pacientes frecuentes intervenciones quirúrgicas y/o endoscopias digestivas^{2,11}.

Los pólipos se localizan en cualquier lugar del aparato digestivo, aunque de preferencia en el intestino delgado (70-90% de los pacientes), colon (50%), recto (25%) y estómago (25%). En el intestino delgado y grueso los pólipos suelen ser pediculados, y crecer hasta tener un gran tamaño, por lo que fácilmente producen invaginaciones intestinales, hasta casi en la mitad de los casos. En el estómago son de pequeño tamaño e implantación plana. La naturaleza histológica de los pólipos intestinales en el síndrome de Peutz-Jeghers demuestra que son de tipo hamartomatoso, constituidos por múltiples células maduras que producían una masa de tejido desorganizado pero no maligno⁶.

Se conoce que estos pacientes tienen un riesgo muy elevado de desarrollar cáncer. A lo largo de los años se ha podido observar que estos pólipos intestinales degeneran, hacia lesiones cancerosas de tipo carcinoma, aunque con poca frecuencia. La gran mayoría de las neoplasias se producen fuera del tracto gastrointestinal, y en personas mayores de 50 años¹² suelen localizarse en el aparato genital (sobre todo en mujeres y en menor proporción en varones), principalmente tumores ováricos (se han descrito más de 30 casos de un raro tumor ovárico, en pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers, el tumor de cordones sexuales con túbulos anulares que se presenta clínicamente con pubertad precoz, hiperestrogenismo e irregularidades menstruales), tumores en la trompa de Falopio y en cuello uterino. Con menos frecuencia se describen tumores testiculares en varones¹³.

De esta forma, el 48% de las personas afectadas por el síndrome de Peutz-Jeghers desarrollan cánceres, de los que el 73% ocurren fuera del tracto gastrointestinal. La probabilidad de fallecer de cáncer a los 57 años es del 48%. Los tumores malignos se desarrollan en mama, páncreas, tiroides, mieloma múltiple y piel. El riesgo relativo de padecer cáncer en cualquier situación es de 18, y el de padecer cáncer pancreático es de 100¹⁴.

La poliposis del síndrome de Peutz-Jeghers conlleva la frecuente resección intestinal, de forma repetitiva, debida a la existencia de invaginaciones y de tumores malignos. El riesgo mayor está en los pólipos del intestino delgado, por lo que en la actualidad con el desarrollo de la endoscopia se recomienda la polipectomía a este nivel, de los pólipos de diámetro superior a 1,5 cm. Se recomienda la realización de una endoscopia de tracto digestivo superior

cada 2 años. Debido a la mayor predisposición a padecer cánceres en otras localizaciones se recomienda realizar un seguimiento anual-bianual de mamas (mamografía), testículos (palpación y examen), ovario, útero (ecografía, examen pélvico) y páncreas (ecografía)¹.

El curso natural de la enfermedad demuestra que no se trata de una enfermedad benigna, y que existe una disminución importante de la supervivencia en estos enfermos, hace años debida a los trastornos quirúrgicos abdominales y, en la actualidad, al desarrollo de tumoraciones malignas².

El diagnóstico diferencial es fácil de establecer y el cuadro clínico completo permite diagnosticar con facilidad la enfermedad. En ocasiones puede confundirse con la poliposis juvenil (no existe pigmentación, y los pólipos son de carácter hamartomatoso pero con histología diferente), el síndrome de Leopard (con pigmentación parecida, pero sin pólipos) o el complejo de Carney (con pigmentación cutánea similar al síndrome de Peutz-Jeghers, asociado a la aparición de tumores de carácter endocrino, en corteza suprarrenal, hipófisis, tiroides y gónadas, aunque los tumores ováricos no constituyen una manifestación principal, y no se encuentran pólipos intestinales)¹⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. McGarrity TJ, Kulin HE, Zaino RJ. Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 596-604.
2. Westerman AM, Entius MM, De Baar E, Boor PPC, Koole R, Van Velthuisen ML et al. Peutz-Jeghers syndrome: 78-year follow-up of the original family. *Lancet* 1999; 353: 1211-1215.
3. Moreno de Vega V, Miguel Holgado V. Síndrome de Peutz-Jeghers. *Rev Clin Esp* 1966; 100: 61-64.
4. Fernández Seara MJ, Martínez Soto MI, Fernández Lorenzo JR, Trabazo S, Gamborino E, Forteza Vila J. Peutz-Jeghers syndrome in a neonate. *J Pediatr* 1995; 126: 965-967.
5. Linder NM, Greene MH. The concise handbook of family cancer syndromes. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1039-1071.
6. Tomlinson JPM, Houlston RS. Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 1997; 34: 1007-1011.
7. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, Avizienyte E, Roth S, Loukola A et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature* 1998; 391: 184-187.
8. Hemminki A. The molecular basis and clinical aspects of Peutz-Jeghers syndrome. *Cell Mol Life Sci* 1999; 55: 735-750.
9. Peters JA, Stopfer JE. Role of the genetic counselor in familial cancer. *Oncology* 1996; 10: 159-166.
10. Richards MP. Genetic counselling for those with a family history of breast or ovarian cancer. Current practice and ethical issues. *Acta Oncol* 1999; 38: 559-65.
11. Tovar JA, Eizaguirre I, Albert A, Jimenez J. Peutz-Jeghers syndrome in children. Report of two cases and review of the literature. *J Pediatric Surg* 1983; 18: 1-6.
12. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette A, Goodman SN, Johnson KA, Bucker VS et al. Peutz-Jeghers syndrome and risk of cancer. A meta-analysis with recommendations for surveillance. *Gastroenterology* 1999; 116: A411.
13. Young RH, Welch WR, Dickersin R, Scully RE. Ovarian cord sex tumor with annular tubules: review of 74 cases including 27 with Peutz-Jeghers syndrome and four with adenoma malignum of the cervix. *Cancer* 1982; 50: 50-55.
14. Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR, Offerhaus GJ, Gittelsohn AM, Brooker SV et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316: 1511-1514.
15. Stratakis CA, Ball DW. A concise genetic and clinical guide to multiple endocrine neoplasias and related syndromes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 457-465.