

# Síndrome de Peutz-Jeghers

Dr. Roberto Cervantes Bustamante,\* Dr. Luis Carlos Ocampo del Prado,\*\*

Dra. Flora Zárate Mondragón,\*\* Dr. Norberto Mata Rivera,\*\* Dr. Jaime A. Ramírez-Mayans,\*\*\*

Dra. María Antonieta Mora Tiscareño,\*\*\*\* L.N. Margarita García Campos \*\*

\* Jefe del Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría (INP), SS, México, D.F.

\*\* Adscrito del Servicio de Gastroenterología y Nutrición, INP. \*\*\* Subdirector de Medicinas, INP. \*\*\*\* Jefa del Servicio de Radiología, INP.

Correspondencia: Dr. Roberto Cervantes Bustamante. Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, 04530 México, D.F. Correo electrónico: gastropediatria@yahoo.com, jramay1@yahoo.com

Recibido para publicación: 8 de enero de 2003.

Aceptado para publicación: 28 de noviembre de 2003.

**RESUMEN.** El síndrome de Peutz-Jeghers es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, caracterizada por pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal y melanosis mucocutánea. Se presentan 16 casos en donde el género femenino fue el más frecuentemente afectado (62.5%). Las manifestaciones gastrointestinales fueron el motivo principal de consulta. Todos los pólipos fueron hamartomatosos y se encontraron distribuidos en todo el tracto gastrointestinal, excepto boca y esófago. Se encontró una buena correlación radiológica y endoscópica para el diagnóstico de los mismos. La polipectomía transendoscópica es importante, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento. Se debe efectuar seguimiento a largo plazo con estudios radiológicos, endoscópicos e histológicos.

**Palabras clave:** síndrome de Peutz-Jeghers, poliposis, melanosis mucocutánea, invaginación recurrente, pólipos hamartomatosos.

**SUMMARY.** Peutz-Jeghers syndrome is an autonomic dominant disease characterized by hamartomatous polyps and mucocutaneous hyperpigmentation. We present 16 cases; females were more affected. The most common presenting complaints were of gastrointestinal tract. All polyps found were hamartomatous with general distribution through gastrointestinal tract. Endoscopic polypectomy should be carried out for treatment. Radiologic, endoscopic and histologic studies should be conducted for long-term follow-up, because of high risk of malignancy.

**Key words:** Peutz-Jeghers syndrome, polyps, mucocutaneous hyperpigmentation, hamartomatous polyps.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante caracterizada por pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal y melanosis mucocutánea.<sup>1-3</sup> Su nombre se debe al informe inicial de Peutz<sup>1</sup> en 1921, quien describió a siete miembros de una familia. La descripción clásica de la pigmentación mucocutánea fue hecha desde 1896 por Sir Jonathan Hutchinson, pero fue hasta 1949 en que Jeghers<sup>4</sup> integró tanto las manifestaciones mucocutáneas como las gastrointestinales en una sola entidad conociéndose desde entonces esta asociación como síndrome de Peutz-Jeghers.

Las principales manifestaciones clínicas de este síndrome son la presencia de una pigmentación mucocutánea asociada a dolor abdominal, con o sin sangrado gastrointestinal, secundario a la presencia de pólipos hamartomatosos con localización prácticamente a cualquier nivel del tracto gastrointestinal, excepto en esófago,<sup>5-7</sup>

El objetivo del estudio es mostrar la experiencia de esta patología en el Servicio de Gastroenterología y Nutrición del Instituto Nacional de Pediatría (INP), SS.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 16 pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers que acudieron al Servicio de Gastroenterología y

Nutrición del Instituto Nacional de Pediatría de la SS, durante el periodo comprendido de enero de 1988 a septiembre del 2002. El diagnóstico se estableció con base en la presencia de manchas hiperocrómicas en la mucosa oral, regiones palmar y plantar, así como pólipos hamartomatosos en cualquier parte del tracto gastrointestinal. En todos ellos se revisó la historia clínica, pero para fines de este estudio sólo se incluyeron: género, antecedentes familiares del síndrome, motivo de consulta, manifestaciones clínicas, estudios de laboratorio y gabinete: biometría hemática completa, sangre oculta en heces, serie esofagogastroduodenal con tránsito intestinal, colon por enema con doble contraste, endoscopia alta y colonoscopia. En todos los pacientes se realizó exéresis de los pólipos técnicamente resecables de estómago y colon, mediante endoscopia con asa de polipectomía y electrofulguración, con fines diagnósticos y terapéuticos. Los pólipos resecados se enviaron al Servicio de Patología para su estudio histológico. En el género femenino se efectuó además ultrasonido pélvico.

## RESULTADOS

De los 16 niños estudiados, 10 fueron del género femenino. Se encontraron antecedentes familiares con evidencia del síndrome de Peutz-Jeghers en 13 casos. En la figura 1 se muestra el árbol genealógico de uno de los pacientes. El motivo de consulta se muestra en el cuadro 1. En tres pacientes se encontró una cifra de hemoglobina por debajo de 10 g/dL. Ocho casos presentaron

sangre oculta en heces positiva. La localización radiológica de los pólipos se ilustra en el cuadro 2, mientras que la endoscópica se muestra en el cuadro 3. En todos los casos el reporte histopatológico fue de pólipo hamartomatoso. Tres pacientes durante su evolución presentaron invaginación intestinal, ameritando tratamiento quirúrgico fuera de esta institución. El ultrasonido pélvico en los 10 casos femeninos fue normal.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio, el género femenino fue el más frecuentemente afectado (62.5%), lo cual difiere a lo descrito en la literatura mundial en la cual no existe un predominio de sexo, sin embargo, nuestra serie no es estadísticamente significativa y se ve influida por la distribución del sexo en las familias afectadas.<sup>6,7</sup> El síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) se hereda con un carácter autosómico dominante de penetrancia variable e incompleta, como sucedió en 13 de los casos, y en tres de ellos sin antecedentes familiares pudiera corresponder a una mutación *de novo*.<sup>8</sup> Este defecto genético se localiza en algunos casos en una serina/treonina cinasa (STK11) antes llamada LKB1, en el cromosoma 19p13.3. reportada en 50-75% de los pacientes.<sup>2,9,10</sup> La incidencia del SPJ es menor que la de los pólipos adenomatosos, siendo aproximadamente de 1 en 8,300 a 29,000 nacidos vivos. Se ha mencionado, además, una asociación con riñón poliquistico.<sup>2,11</sup>

El motivo de consulta en la mayoría de los casos es por una manifestación gastrointestinal y ocasionalmen-

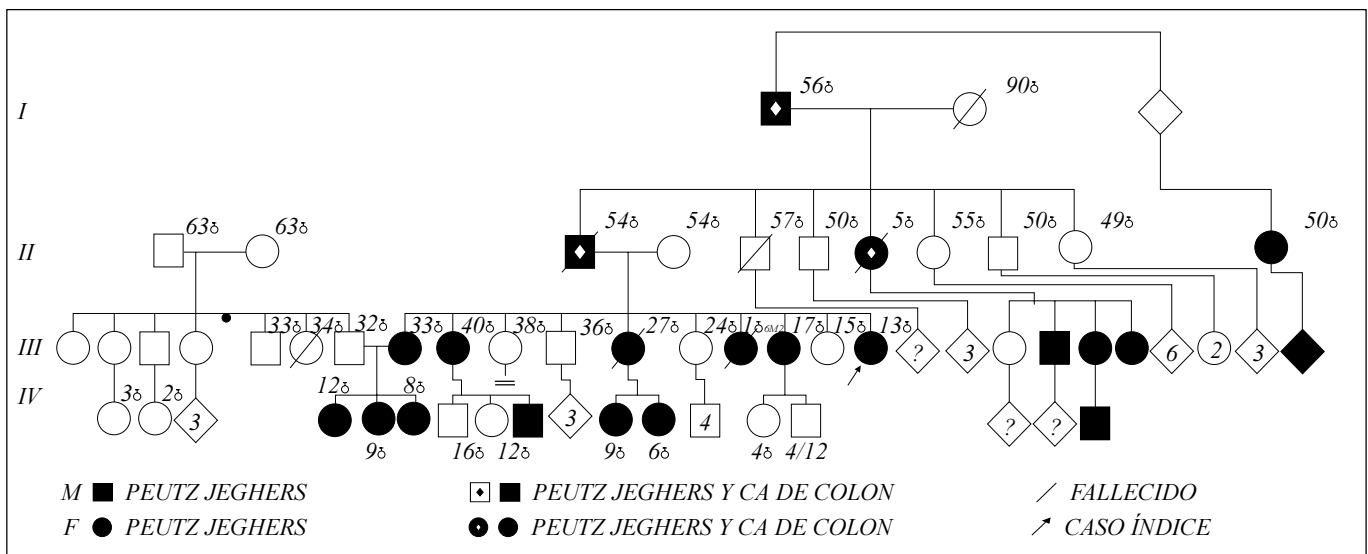


Figura 1. Árbol genealógico de la familia de uno de nuestros pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers.

**CUADRO 1**  
MANIFESTACIONES CLÍNICAS  
EN EL SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

Hallazgo	%
Dolor abdominal	87.5
Hematoquezia	37.5
Vómito	31.2
Distensión abdominal	25
Prolapso rectal	18.7

**CUADRO 2**  
LOCALIZACIÓN RADIOLÓGICA DE  
PÓLIPOS EN SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS (N = 16)

Localización	No.	%
Estómago	6	37.5
Duodeno	6	37.5
Colon	8	50.0
Yeyuno	9	56.2
Íleon	10	62.5

**CUADRO 3**  
LOCALIZACIÓN ENDOSCÓPICA  
DE PÓLIPOS EN SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

Localización	No.	%
Duodeno	4	25
Estómago	8	50
Colon	8	50

te por la pigmentación mucocutánea. La manifestación clínica más frecuente es el dolor abdominal, como sucedió en este estudio (*Cuadro 1*). Esto se debe a episodios repetidos de invaginación intestinal, funcionando uno de los pólipos como “cabeza” de la invaginación, también se ha propuesto un segundo mecanismo fisiopatológico de tipo hormonal con hipersecreción de serotonina por las células argentíferas de los pólipos, lo que ocasiona un incremento del peristaltismo.<sup>12,13</sup>

El SPJ se caracteriza por la presencia de manchas hiperocrómicas mucocutáneas que habitualmente se encuentran en cara, labios, cavidad oral, región palmar y plantar (*Figura 2*), asociadas a pólipos hamartomatosos que se localizan a lo largo de todo el tubo digestivo, con excepción del esófago.<sup>5-7</sup> Estas manifestaciones clínicas

se presentan entre la primera y segunda décadas de la vida, pero pueden presentarse desde los dos meses de edad.<sup>5</sup>

Las manchas hiperocrómicas se consideran un dato *sine qua non* del síndrome. Sin embargo, la manifestación inicial puede localizarse en el tubo digestivo y posteriormente pueden aparecer estas lesiones cutáneas o viceversa. Nunca se ha descrito la transformación maligna de estas manchas mucocutáneas, ni se ha podido demostrar una relación entre la localización y distribución de las lesiones cutáneas y la situación, número y tamaño de los pólipos en tubo digestivo.<sup>8,14</sup> La pigmentación típica aparece a los dos años de edad: las lesiones hiperocrómicas (melanoplaquia) son únicas y de gran importancia para el diagnóstico, no hacen relieve sobre la piel, tienen un diámetro menor de 5 mm y son de un color que va del azul al negro. Los labios y la mucosa oral son las zonas más frecuentemente involucradas; la piel alrededor de la boca, la nariz, las regiones palmar y plantar se encuentran afectadas con menor frecuencia<sup>8</sup> (*Figura 2*).

Jeghers<sup>4,6,8</sup> ha sugerido a través de la observación de sus casos, que la pigmentación se desvanece gradual-



**Figura 2.** Hiperpigmentación mucocutánea en labios y cavidad oral.

mente alrededor de los 20 años, como ocurrió en el caso de la madre de uno de los paciente. Documentando los casos con secuencias fotográficas.<sup>7,12,14</sup> Los 16 casos presentaron la pigmentación característica y la edad promedio de aparición fue a los dos años.

Los pólipos se pueden encontrar desde la unión gastroesofágica hasta el canal anal, siendo los sitios más afectados el yeyuno e íleon,<sup>8</sup> como sucedió en este estudio (*Cuadros 2 y 3*). Además es indispensable efectuar en todo paciente con sospecha de este síndrome una endoscopia alta y colonoscopia a pesar que el estudio radiológico no muestre pólipo. En el presente estudio encontramos una buena correlación radiológico-endoscópica, para los pólipos de localización en estómago, duodeno y colon.

Los pólipos son lesiones de tipo hamartomatoso de naturaleza benigna, microscópicamente pueden ser prácticamente indistinguibles de los pólipos adenomatosos. De 3 hasta 48% de los casos en la edad adulta, este tipo de lesiones se encuentran asociadas a alguna forma de carcinoma gastrointestinal y extraintestinal, sobre todo cuando la localización ha sido en duodeno, estómago y colon,<sup>9,15</sup> de ahí la necesidad de realizar en todos los casos estudio histopatológico, particularmente en los casos que simulan "pseudoinvasión", situación en que la muscular de la mucosa se encuentra dividida en múltiples ramas sugiriendo un proceso infiltrativo.<sup>8</sup> La madre de uno de los pacientes falleció por un adenocarcinoma de colon. Hasta la fecha no se sabe si se originó de las células del pólipo hamartomatoso o es independiente del mismo, pero lo que sí es claro es la asociación antes mencionada.<sup>8,14-16</sup> En 1988, Foley,<sup>17</sup> de la familia originalmente estudiada por Jeghers (la familia Harrisburg), describe en uno de estos miembros el desarrollo de carcinoma duodenal en un hamartoma con cambios adenomatosos, además se sugiere que, con base en el desarrollo de cambios malignos en esta familia, el SPJ debe ser considerado como un estado premaligno. Por lo tanto, aun en ausencia de manifestaciones clínicas, los pólipos gástricos, duodenales y colónicos deben ser resecaados transendoscópicamente.

Giardiello FM,<sup>16</sup> en un estudio de 31 pacientes con SPJ demostró la incidencia de neoplasia en 15, de los cuales cuatro fueron carcinomas gastrointestinales, 10 carcinomas no gastrointestinales y mieloma múltiple en uno. Se estima que el riesgo relativo de cáncer en cualquier sitio se eleva 18 veces respecto a la población general. Los tumores incluyen carcinomas gástricos, del duodeno, yeyuno, íleon, colon, vesícula biliar y páncreas.<sup>9,18</sup> Las mujeres con SPJ tienen un riesgo

muy elevado de cáncer de ovario (hasta 5%), útero, cérvix y de mama.<sup>2,18,19</sup> Por lo cual en todo paciente con este síndrome debe efectuarse ultrasonido pélvico, aun y cuando en esta serie no se encontró ninguna tumoración a este nivel. Se ha reportado también la asociación del SPJ con enteropatía perdedora de proteínas y adenomas<sup>18</sup>

El diagnóstico diferencial se realiza con otros pólipos como son: poliposis adenomatosa coli, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, síndrome de Cowden y poliposis adenomatosa familiar.<sup>2,9,20</sup>

Actualmente se recomienda la exéresis de los pólipos mediante la combinación de técnicas endoscópicas y quirúrgicas.<sup>2</sup> Con las técnicas endoscópicas actuales existen pocas indicaciones de cirugía, como en aquellos casos en que los pólipos originen un abdomen agudo con bloqueo mecánico por invaginación intestinal, y que no se resuelva después de 48 horas, a pesar del tratamiento médico.

Se recomienda la vigilancia cada dos años con panendoscopia alta de los pólipos intestinales y colonoscopia a partir de los 10 años de edad. También es necesaria una búsqueda anual de neoplasia no gastrointestinal después de la tercera década de la vida.<sup>9,21</sup>

En conclusión, todos los autores están de acuerdo que ante todo paciente con lesiones mucocutáneas, con o sin manifestaciones gastrointestinales, se debe realizar la búsqueda intencionada de pólipos a cualquier nivel del tracto gastrointestinal y de confirmarse, se debe investigar en el resto de la familia, además de realizar estudio histológico de los mismos periódicamente y la búsqueda de neoplasias asociadas (ultrasonido pélvico, etc.). Los métodos diagnósticos son la serie esofagogastroduodenal con tránsito intestinal, colon por enema con doble contraste además de la panendoscopia alta y colonoscopia, procedimientos que permiten el diagnóstico definitivo mediante la identificación y exéresis de los pólipos para estudio histológico.

## REFERENCIAS

1. Peutz JLA. Over Een Zeer Merk-waardridge. Gecombineerde familiäre populosos Van De Slijmvliezen Van Den tractus intestinals met die met eigenaardige pigmentaties van huid. En slijmvliezen. *Nederl Geneesk* 1921; 10: 134-46.
2. Amaro R, Díaz G, Schneider J, Hellinger MD, Stollman NH. Peutz-Jeghers syndrome managed with a complete intraoperative endoscopy and extensive polypectomy. *Gastrointest Endosc* 2000; 52(4): 183-7
3. Choi HS. Peutz-Jeghers syndrome: a new understanding. *J Korean Med Sci* 1999; 14(1): 2-7.
4. Jeghers H, Mckusick VA, K-Atz KH. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits. *N Engl J Med* 1949; 241: 1031-6.

5. Andrew LG. Intestinal polyposis associated with melanosis oris. *Arch Dis Child* 1954; 29: 455-6.
6. Wenzl JE, Bartholomew LG, Hallenbeck GA, Stickler GB. Gastrointestinal polyposis with mucocutaneous pigmentation in children (Peutz-Jeghers syndrome). *Pediatrics* 1961; 28: 655-61.
7. Neely MG, Guillespre G. Peutz-Jeghers syndrome: sporadic and familial. *Br J Surg* 1967; 54: 378-81.
8. Mckittrick JE, Lewis MW, Doane WA, Gerwig WH. The Peutz-Jeghers syndrome. Report of two cases. *Arch Surg* 1971; 103: 57-62.
9. Corredor J, Wambach J, Barnard J. Gastrointestinal polyps in children: advances in molecular genetics, diagnosis and management. *J Pediatr* 2001; 138(5): 621-8.
10. Wang ZJ, Churchman M, Avizienyte E, McKeown C, Davies S, Evans DG, et al. Germline mutations of the LKB1 (STK11) gene in Peutz-Jeghers patients. *J Med Genet* 1999; 36: 365-8.
11. Kiesselstein M, Herman G, Wahrn J. Mucocutaneous pigmentation polyposis (Peutz-Jeghers syndrome in a family of Iraqi Jews with polycystic kidney disease. *Isr J Med Sci* 1969; 5: 81-90.
12. Crone WP, Light AL. Intestinal polyposis associated with pigmentation and intussusception with triplets. *Br Med J* 1954; 1: 133-4.
13. Zegarelli EV, Kutschner AH, Mercandante JL, et al. An atlas of oral melanosis with associated intestinal polyposis (Peutz-Jeghers syndrome). *Oral Surg* 1962; 15: 41-9.
14. Dozois RR, Judd ES, Dahlin D, Bartholomew LG. The Peutz-Jeghers syndrome: is there a predisposition to the development of intestinal malignancy? 1969; 98: 509-17.
15. Doods WI, Schutle WJ, Hensley GT, Hogan WJ. Peutz-Jeghers syndrome and gastrointestinal malignancy. *Am J Roentgenol* 1972; 115: 374-7.
16. Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR, Offerhaus GJ, Gittelsohn AM, Bookern SV, et al. Increased risk of cancer in Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316: 1511-14.
17. Foley TR, McGarrity TJ, Abt AB. Peutz-Jeghers syndrome, a clinicopathologic survey of the "Harrisburg family" with a 49-year follow-up. *Gastroenterology* 1988; 95(6): 1535.
18. Iannicillo H, Varsky C, Rizzolo M, et al. Peutz-Jeghers syndrome associated with adenocarcinoma and protein-losing enteropathy. *Gastrointest Endosc* 2000; 52(4): 23-5.
19. Hoffenberg EJ, Sauaia A, Maltzman T, Knoll K. Symptomatic colonic polyps in childhood: not so benign. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28(2): 175-81.
20. Sone Y, Nakano S, Takeda I, Kumada T, et al. Solitary hamartomatous polyp of Peutz-Jeghers type in the jejunum resected endoscopically. *Gastrointest Endosc* 2000; 51(5): 39-41.
21. Pennazio M, Rossini FP. Small bowel in Peutz-Jeghers syndrome: management by combined push enteroscopy and intraoperative enteroscopy. *Gastrointest Endosc* 2000; 51(3): 304-8.