

Síndrome de Peutz-Jeghers

Dr. Alberto Rubio Tapia,* Francisco Ramírez Arias,* Arturo Ángeles Ángeles,** Luis Uscanga***

* Departamento de Gastroenterología. ** Anatomía Patológica. *** Dirección de Enseñanzas. INCMNSZ.

Correspondencia: Dr. Alberto Rubio Tapia. Depto. de Gastroenterología, INCMNSZ. Vasco de Quiroga No. 15. Del. Tlalpan, México, D.F. Tel.: 5573-1200. Ext. 2706. fax: 5606-6222. Correo electrónico: betrotm@hotmail.com

Recibido para publicación: 26 de mayo de 2004.

Aceptado para publicación: 20 de septiembre de 2005.

RESUMEN Objetivo: describir las características demográficas, clínicas y enfermedades asociadas en ocho enfermos con síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán". Sede: Instituto Nacional de Salud. Diseño: Descripción de casos y revisión de la literatura. **Material y Método:** revisamos los diagnósticos de egreso de todos los pacientes atendidos en el INCMNSZ durante el periodo comprendido del 1 de enero de 1987 al 28 de febrero del 2004. El diagnóstico de SPJ se estableció en bases clínicas y con los hallazgos anatomopatológicos. En todos los casos se analizaron las características clínicas, evolución, tratamiento y estado de salud hasta la última consulta. **Descripción de los casos:** se describen las características clínicas de cinco mujeres y tres hombres. La edad promedio al diagnóstico fue de 31 años (margen, 26-37 años), en todos se encontraron manchas hiperpigmentadas en piel o mucosas y pólipos hamartomatosos que se localizaron con mayor frecuencia en íleon y colon. Siete enfermos presentaron pólipos sésiles y pedunculados, en uno sólo se encontraron pólipos sésiles. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron el dolor abdominal, hemorragia, suboclusión intestinal, pérdida de peso e invaginación intestinal. Se diagnosticó cáncer en yeyuno en un paciente y un cistadenoma seroso en ovario en otro. Cinco fueron sometidos a tratamiento quirúrgico, la indicación más frecuente fue la obstrucción intestinal secundaria a estenosis por un pólipo. Todos se encuentran vivos.

Palabras clave: síndrome de Peutz-Jeghers, pólipo hamartomatoso.

SUMMARY Objective: To describe the demographic, clinical characteristics and associated diseases in eight patients with the Peutz-Jeghers syndrome seen at the INCMNSZ and literature review. Setting: National Institute of Health. Design: Description of eight cases of Peutz-Jeghers syndrome and literature review. **Material and methods:** A retrospective review of all the discharge diagnosis was doing between January 1987 to February 2004. The diagnosis of Peutz-Jeghers syndrome was made on clinical and anatomical grounds. The clinical features, follow-up, treatment and last visit clinical status were analyzed in all the patients. **Presentation of cases:** Eight patients with the Peutz-Jeghers syndrome were investigated, five women and three men. The median of time at diagnosis was 31 years-old (range, 26-37). All the patients had mucocutaneous pigmentation and hamartomatous polyps. The ileum and large bowel were the most frequent sites of the polyps, and there were generally sessile and pedunculated. The major abdominal symptoms were abdominal pain, GI bleeding, intestinal obstruction, weight loss and intussusception. One case of small-bowel cancer and one of serous cystadenoma of the ovary were detected. Surgical interventions were doing in five patients; the most frequent indication was polyp-induced bowel obstruction. All the patients are alive to date.

Key words: Peutz-Jeghers syndrome, hamartomatous polyps.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) se caracteriza por pigmentación mucocutánea y la presencia de pólipos ha-

martomatosos en el tubo digestivo. Es un padecimiento raro, con una frecuencia estimada de un caso por 50,000 personas¹ y explica menos de 0.01% de los tumores malignos del colon.² Los pacientes con SPJ presentan mayor

frecuencia de neoplasia, por lo que requieren de tratamiento médico específico y vigilancia periódica.³ El objetivo de este trabajo es presentar las características de ocho pacientes con SPJ atendidos en el Instituto y revisar las manifestaciones clínicas, aspectos genéticos y la vigilancia que se ha propuesto en el tratamiento de estos enfermos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisamos los diagnósticos de egreso de todos los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el periodo comprendido del 1 de enero de 1987 al 28 de febrero del 2004. El diagnóstico de SPJ se estableció en bases clínicas y con los hallazgos anatomopatológicos.

En todos los casos se analizaron las características clínicas, evolución, tratamiento y estado de salud hasta la última consulta.

RESULTADOS

Durante el periodo analizado se admitieron 85,633 enfermos, el diagnóstico de SPJ se estableció en ocho casos, lo que resulta en una frecuencia de uno por cada 11,000 ingresos.⁴ Cinco fueron mujeres y tres hombres. La edad promedio al diagnóstico fue de 31 años, con margen de 26 a 37 años. Se documentó historia familiar de la enfermedad en tres casos. En todos los pacientes se encontraron manchas hiperpigmentadas en piel o mucosas (*Figura 1. A y B*) y pólipos hamartomatosos (*Figuras 2 y 3*). La distribución de las lesiones cutáneas y de los pólipos se ilustra en el *cuadro 1*. El tipo endoscópico y

tamaño de los pólipos se muestra en el *cuadro 2*. Las manifestaciones clínicas más frecuentes al diagnóstico fueron: dolor abdominal (87%), hemorragia y suboclusión intestinal (75%), pérdida ponderal con índice de masa corporal < 19 kg/m² (62%) e invaginación intestinal (37%). Otras manifestaciones poco frecuentes fueron diarrea y fatiga. En los pacientes que presentaron hemorragia de tubo digestivo, la manifestación más frecuente fue hematoquezia presente en seis enfermos. Dos pacientes presentaron melena. Se documentó cáncer yeyunal en un paciente y un cistadenoma seroso ovárico en otro caso. Seis enfermos fueron sometidos a tratamiento quirúrgico, la indicación más frecuente fue la obstrucción intestinal secundaria a estenosis de la luz por un pólipo. La indicación y tipo de cirugía realizada se ilustra en el *cuadro 3*. Todos los pacientes se encuentran vivos, con un promedio de seguimiento de 10.1 años (margen 5-16 años).

DISCUSIÓN CLÍNICA Y REVISIÓN

El SPJ es una entidad muy rara y pobremente descrita en nuestro medio. Este estudio representa la experiencia de un hospital de concentración de enfermos, siendo la frecuencia estimada de un caso por cada 11,000 ingresos al Instituto. A pesar de su rareza, consideramos importante describir las características de este grupo de enfermos para alertar al gastroenterólogo sobre las manifestaciones clínicas en enfermos de edad adulta.

El SPJ pertenece a un grupo de enfermedades integradas en el llamado "síndrome de poliposis hamartomatosa" que incluye a la enfermedad de Cowden, síndrome de Bannayan-Ruvalcava-Riley y a la poliposis juvenil.⁵



Figura 1. (A,B) Lesiones cutáneas en una mujer de 34 años de edad, con poliposis intestinal múltiple e historia familiar de Peutz-Jeghers.



Figura 2. Apariencia endoscópica de pólipo hamartomatoso gástrico.



Figura 3. Microfotografía de pólipo hamartomatoso del intestino delgado. Nótese la presencia de estructuras de soporte con haces de músculo liso característico de estos pólipos. (Hematoxilina-eosina, x40).

CUADRO 1

DISTRIBUCIÓN DE LESIONES CUTÁNEAS Y PÓLIPOS HAMARTOMATOSOS

Lesiones cutáneas		Pólipos	
Localización	%	Sitio	%
Labios	100	Ileon y colon	100
Palmar	87	Yeyuno	87.5
Mucosa oral	75	Estómago	62.5
Perioral	62	Duodeno	50
Plantar	50		
Otros	25		

La enfermedad tiene un tipo de herencia autosómica dominante y el gen mutante responsable de las manifestaciones clínicas se conoce como LKB1(STK11),

codifica para una cinasa de serina/treonina y se localiza en el brazo corto del cromosoma 19.⁶ La mutación LKB1 conduce a inactivación de la cinasa y representa el primer síndrome de susceptibilidad al cáncer asociado con disminución en la actividad de cinasa.⁷ En nuestra serie, en tres pacientes se documentó historia familiar.

Las manifestaciones clínicas del síndrome incluyen la pigmentación cutánea que se debe a un incremento en los melanocitos a nivel de la unión dermoepidérmica, con aumento en la cantidad de melanina en las células de la capa basal. La dermatosis se caracteriza por máculas hiperpigmentadas, pequeñas (diámetro 1-5 mm), localizadas alrededor de la boca, labios, mucosa oral, párpados, dedos y mucosa rectal. Las lesiones tienden a desaparecer con el paso de los años, a excepción de las localizadas en la mucosa de la boca.⁸

Todos nuestros enfermos presentaron lesiones cutáneas en labios, seguido en orden decreciente por superficie palmar, mucosa oral y planta del pie.

Otra característica indispensable del SPJ es la presencia de pólipos hamartomatosos en tubo digestivo. La edad de diagnóstico es usualmente antes de los 25 años y el sitio más frecuente de poliposis es el intestino delgado en 96% de los casos, colon 27%, recto 24% y estómago 24%.⁹ Nosotros encontramos pólipos en íleon y

CUADRO 2

TIPO ENDOSCÓPICO Y TAMAÑO DE LOS PÓLIPOS

Caso	Tipo	Tamaño (cm)
1	p,s*	0.2-1.9
2	p,s	0.5-5
3	s	0.3-1
4	p,s	0.2-3.5
5	p,s	0.2-5
6	p,s	0.3-3
7	p,s	0.2-3
8	p,s	0.2-4.7

*p, pedunculado. s, sénil.

CUADRO 3

TIPO DE CIRUGÍA REALIZADA E INDICACIÓN QUIRÚRGICA

Hemicolectomía derecha	Obstrucción intestinal por pólipo
Duodenotomía con polipectomía	Pólipo gigante
Colectomía total	Invaginación sigmoidea y poliposis
Resección yeyunal	Obstrucción intestinal por pólipo
Resección yeyunal	Adenocarcinoma yeyunal
Ooforectomía	Cistadenoma seroso

colon en todos los enfermos, además de observar una mayor frecuencia de pólipos gástricos (62%).

En una serie de 30 pacientes de nacionalidad coreana,¹⁰ la edad promedio al diagnóstico fue 23.5 años, el sitio más frecuente de pólipos fue el yeyuno-íleon y el número de pólipos osciló entre 10 y 100. En nuestra serie, el tamaño de los pólipos osciló entre 0.2-5 cm, con aspecto pedunculado y sésil en la endoscopia. Los pacientes con SPJ presentan frecuentemente dolor abdominal secundario a invaginación intestinal recurrente y hemorragia gastrointestinal, lo que conduce a un mayor número de cirugías abdominales en los pacientes afectados para el control quirúrgico de estas complicaciones.⁸⁻¹⁰ En cuatro de nuestros enfermos se realizó tratamiento quirúrgico por complicaciones directamente atribuibles a poliposis y en dos pacientes por cáncer.

En México, recientemente se describió una serie de 16 casos pediátricos,¹¹ 10 fueron del género femenino y se encontró historia familiar en 13. El síntoma predominante fue el dolor abdominal y en ocho pacientes la prueba de sangre oculta en heces fue positiva. La localización radiológica más frecuente de los pólipos fue el íleon en 62.5% de los casos, seguida por el yeyuno y colon con 56.2 y 50%, respectivamente. En todos los pacientes de género femenino, el ultrasonido pélvico fue normal. Tres pacientes requirieron cirugía a consecuencia de invaginación intestinal. Se han descrito casos pediátricos con lesiones mucocutáneas características e historia familiar.¹²

Los pacientes con SPJ tienen un riesgo mayor de neoplasia digestiva y extraintestinal, con una frecuencia de muerte por cáncer mayor que el de la población general. Boardman y cols.¹³ encontraron cáncer en 26 de 34 pacientes con SPJ atendidos en la Clínica Mayo, de 1945 a 1996, 10 casos con neoplasia gastrointestinal y 16 con tumores extradigestivos.

En otra serie de casos,³ se reafirma la tendencia a una mayor frecuencia de neoplasias extraintestinales, ya que 73% de los tumores encontrados en ese grupo de pacientes se localizaron fuera del aparato digestivo.

Se ha estimado un riesgo de por vida para neoplasia colorrectal de 10-20%.¹⁴ Los pacientes de género masculino con SPJ tienen un incremento de 235, 279, y 98 en el riesgo relativo para cáncer de estómago, intestino delgado y colon en comparación con el de la población general, respectivamente.³

También se ha reportado una mayor frecuencia de tumores malignos y benignos del tracto genital en pacientes con SPJ. En mujeres se han descrito el tumor ovárico de cordones sexuales con túbulos anulares,¹⁵

neoplasias mucinosas ováricas, metaplasia mucinosa de tuba uterina y adenocarcinoma de cérvix. En hombres, los tumores de células de Sertolli¹⁶ y una variante testicular parecida al tumor ovárico de cordones sexuales descrito en mujeres.

Otras neoplasias que son más frecuentes en pacientes con SPJ son el cáncer de mama bilateral,¹⁷ pancreático,¹⁸ y de vesícula biliar.¹⁹

En dos de nuestros pacientes se encontró neoplasia, uno con adenocarcinoma de yeyuno y otra con un cistadenoma seroso ovárico.

Debido al elevado riesgo de neoplasia, se ha propuesto la vigilancia periódica para la detección oportuna de estas lesiones en pacientes con SPJ; sin embargo, no hay un acuerdo sobre el tipo y frecuencia de estudios que se deben realizar. Algunos autores,² recomiendan vigilancia endoscópica de tubo digestivo proximal cada tres años, de los 25 años de edad en adelante y colonoscopia cada tres años, de los 18 años en adelante. En una revisión reciente McGarrity y cols.⁹ sugieren la realización de panendoscopia y tránsito intestinal cada dos años a partir de los 10 años de edad, con laparotomía y resección endoscópica de pólipos > 1.5 cm; examen clínico de mama anual y mamografía cada dos años, a partir de los 25 años de edad; exploración testicular anual de los 10 años en adelante; valoración clínica y ultrasonido pélvico anual a mujeres de los 20 años de edad en adelante; y ultrasonido endoscópico o abdominal cada 1-2 años a partir de los 30 años de edad para revisión del páncreas.

CONCLUSIÓN

Se presentan las características de ocho pacientes adultos con SPJ y se detalla el manejo clínico, vigilancia y aspectos genéticos de la enfermedad con base en la revisión de la literatura mundial.

REFERENCIAS

1. Tomlinson IP, Houlston RS. Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 1997; 34: 1007-11.
2. Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2002; 51(Suppl. V): v21-27.
3. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette A, et al. Peutz-Jeghers syndrome and risk of cancer. A meta-analysis with recommendations for surveillance. *Gastroenterology* 1999; 116: A411.
4. Registro de Admisión Hospitalaria. Archivo de Estadística Clínica, INCMNSZ 2004.
5. Lynch HT, De la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(10): 919-32.

6. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, et al. A serine/treonin kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature* 1998; 391: 184-7.
7. Mehenni H, Gehrig C, Nezu J, et al. Loss of LKB1 kinase activity in Peutz-Jeghers syndrome, and evidence for allelic, and locus heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1641-50.
8. Foley TR, McGarrity TJ, Abt A. Peutz-Jeghers syndrome. A 38 year follow up of the "Harrisburg family". *Gastroenterology* 1988; 95: 1535-40.
9. McGarrity TJ, Kullin HE, Zaino RJ. Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(3): 596-604.
10. Choi HS, Park YJ, Youk EG, et al. Clinical characteristics of Peutz-Jeghers syndrome in Korean polyposis patients. *In J Colorectal Dis* 2000; 15(1): 35-8.
11. Cervantes BR, Ocampo del Prado LC, Mondragón ZF, et al. Síndrome de Peutz-Jeghers. *Rev Gastroenterol Mex* 2003; 68(4): 266-70.
12. Mejía EJ, Loredó AA. Síndrome de Peutz-Jeghers: presentación de un caso clínico. *Acta Pediatr Méx* 2000; 21(3): 73-5.
13. Boardman LA, Thibodeau SN, Schaid DJ, et al. Increase risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann Intern Med* 1998; 128(11): 896-9.
14. Spigelman AD, Murday V, Phillips RK. Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 1989; 30: 1588-90.
15. Young RH, Welch WR, Dickersin GR, et al. Ovarian sex cord tumor with annular tubules. Review of 7 cases including 27 Peutz-Jeghers syndrome and four with adenoma malignum of the cervix. *Cancer* 1982; 50: 138-02.
16. Niewenhuis JC, Wolf MC, Kass EJ. Bilateral asynchronous Sertolli cell tumor in a boy with Peutz-Jeghers syndrome. *J Urol* 1999; 152: 1246-8.
17. Trau H, Schewach-Millet M, Fisher BK, et al. Peutz-Jeghers syndrome and bilateral breast carcinoma. *Cancer* 1982; 50: 788-92.
18. Bowdly LS. Pancreatic adenocarcinoma in an adolescent male with Peutz-Jeghers syndrome. *Hum Pathol* 1986; 17: 97-9.
19. Wada K, Tanaka M, Yamaguchi K, et al. Carcinoma and polyps of the gallbladder associated with Peutz-Jeghers syndrome. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 943-6.