

Síndrome Peutz Jeghers. A propósito de un caso.

Torres E., Arrieta L., Valle S, Quintana C.

Resumen

El Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) es una condición autosómico – dominante muy bien definida, que se caracteriza por la asociación de poliposis hamartomatosa gastrointestinal, pigmentación mucocutánea y predisposición al cáncer de diversos órganos. La presentación clínica es variable, desde asintomático con pigmentaciones de melanina mucocutánea, hasta emergencias abdominales. Se presenta el caso de un paciente de 7 años de edad, con clínica extra digestiva, en el cual se comprobó posteriormente compromiso multiorgánico.

Palabras clave: Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ), tumor células de Sertolli, ginecomastia.

Abstract

Peutz-Jeghers Syndrome (PJS) is a very well defined autosomal dominant disorder characterized by gastrointestinal hamartomatous polyps in association with mucocutaneous pigmentation and the predisposition to cancer affecting different organs. The clinical manifestation is variable and it may go from being asymptomatic with mucocutaneous melanin pigmentations to abdominal pain. We present a seven-year old patient with extradiigestive manifestation and later multiorgan compromise

Keywords: Peutz-Jeghers Syndrome (PJS), Sertolli cell tumor, gynecmastia

Presentación de Casa Clínico

Paciente masculino de 7 años de edad, con antecedente familiar de padre con SPJ y hermano en estudio por sospecha del mismo. En seguimiento por el servicio de urología al presentar en ecografía calcificaciones testiculares y por endocrinología con signos de ginecomastia y pubertad precoz. Derivan al servicio de gastroenterología por hiperpigmentación mucocutánea y sospecha de síndrome de SPJ. Como datos positivos presentaba lesiones hiperpigmentadas en labios y mucosa yugal, ginecomastia con un score con de Tanner: M 3-4, VP 2, T 6/6, fosfatasa alcalina 698 u/l, prolactina 18ng/ml. La resonancia magnética cerebral no registro alte-

raciones; la ecografía testicular evidencio múltiples microcalcificaciones por lo que se realizó biopsia testicular, con informe histopatológico de neoplasia calcificante de células de Sertoli. La ecografía abdominal mostró imagen heterogénea, con movimientos peristálticos, ubicada en antro gástrico que correspondía a múltiples pólipos gástricos sésiles de 3 a 5 cm. de diámetro, con un pólipo mayor de 10 cm de diámetro, según la endoscopia alta, el informe histopatológico dio como resultado hamartoma. Fig. 1,2.

FIGURA N°1

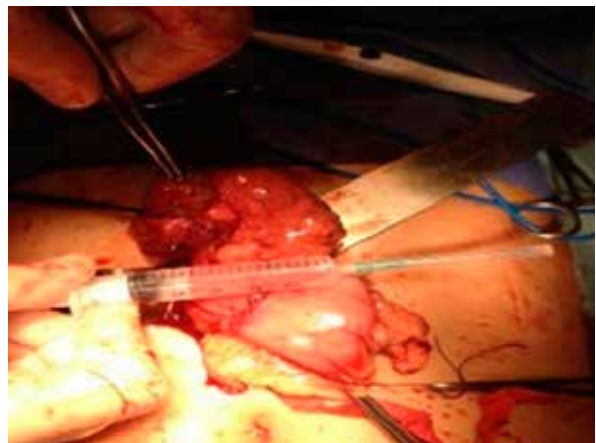
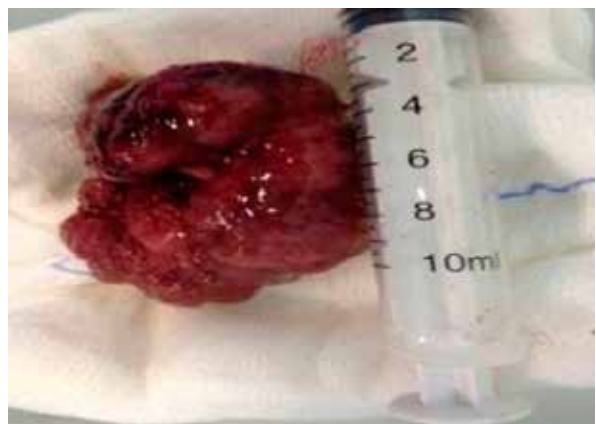


FIGURA N°2



Introducción.

La primera descripción de este síndrome fue realizada por el doctor Conner en 1895¹, aunque en 1921 el doctor J. Peutz describe la relación existente entre pigmentación mucocutánea y poliposis intestinal al

Dirección Postal: Elkin Torres. Sección Gastroenterología Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Montes de COa 40 (1270) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. E-mail: elkintr@hotmail.com

estudiar a 7 miembros de una familia en 3 generaciones; posteriormente, el doctor Jeghers, en 1949 publicó la descripción clínica del síndrome, reconociendo un carácter hereditario dominante con patrón mendeliano simple y el riesgo aumentado de cáncer. En 1954, el doctor Bruwer, acuñó el término SPJ con el cual reconocemos hoy día la entidad, hasta 1997, cuando los Drs. Hemminki y Amos definieron la mutación genética responsable del síndrome^{2,3}. La incidencia del SPJ es de 1 en 8,300 a 29,000 nacidos vivos⁴. En diversas series publicadas, la edad de diagnóstico varía entre los 9 y los 39 años de edad. Un tercio de los pacientes con SPJ pueden experimentar síntomas durante la primera década de la vida y el 50 a 60% restante lo harán antes de los 20 años^{5,6}.

Las mutaciones en el gen *STK11* causan la mayoría de los casos del SPJ. El *STK11* es un gen supresor de tumores y una mutación en este gen altera su capacidad para restringir la división celular. Un pequeño porcentaje de personas con SPJ no tienen mutaciones en el gen *STK11*, en estos casos, se desconoce la causa del trastorno. Este gen es localizado en la región telomérica del brazo corto del cromosoma 19 en la banda 13,3 (19p13.3).

Este síndrome es importante clínicamente ya que conlleva un marcado riesgo de cáncer gastrointestinal y extra intestinal. La transformación maligna en estos casos sigue la secuencia pólipo hamartomatoso – adenoma-adenocarcinoma, teoría soportada por los focos de adenoma y displasia contenidos en los pólipos hamartomatosos grandes del SPJ^{2,3,5}.

Las manifestaciones clínicas son variables, desde pequeñas hiperpigmentaciones mucocutáneas de melanina hasta emergencias abdominales y cáncer. Dolor abdominal, hematoquezia, vómito, distensión abdominal y prolapso rectal serían los síntomas más frecuentes³. Clásicamente aparecen máculas melánicas café oscuro o café azuladas de 1 a 5 mm de diámetro bien definidas, localizadas y agrupadas en la región alrededor de los orificios corporales, y es el compromiso labial-oral la presentación más frecuente de todas (Fig. 3), en un porcentaje menor se encuentra el compromiso de las palmas y las plantas de los pies Fig. 4⁵.

El compromiso de las palmas de las manos y las plantas de los pies no tienen riesgo de transformación maligna y tienden a disminuir en la adolescencia.

Los pólipos tipo Jeghers, son definidos como hamartomas, es decir, un crecimiento aberrante del tejido normal en un sitio específico, cubiertos por mucosa intestinal normal que contiene todos los elementos, siendo la presencia de las células de Paneth la característica que la diferencia de un pólipo adenomatoso del intestino delgado. Se tienen reportes de pólipos en la pelvis renal, vejiga urinaria,

FIGURA N°3



FIGURA N°4



uréteres, pulmones, fosas nasales, e inclusive en la vesícula biliar⁵.

Diagnóstico SPJ

Los criterios diagnósticos se basan en el consenso europeo Beggs et al 2010, y los criterios diagnósticos de la clínica Mayo (2008) que incluyen una mutación en el *STK11*, dichas mutaciones son diagnosticadas por pruebas de genética molecular³.

Diagnóstico Diferencial

Hay múltiples enfermedades con similares características al SPJ, a continuación presentamos en la Tab. 2 el resumen de los diagnósticos diferenciales².

Tratamiento

Una vez identificado los pólipos se realiza polipectomía profiláctica a los de mayor diámetro, con el objetivo de disminuir el riesgo de sangrado, anemia, obstrucción e invaginación intestinal, además de disminuir el riesgo de cáncer.

Las complicaciones relacionadas con pólipos luminales surgen en la infancia, mientras que por lo general el cáncer en SPJ se ve en la edad adulta². En aquellos pólipos que no están al alcance de la endoscopia convencional, se sugieren alternativas como la endocápsula, permitiendo una mejor visualización de los pólipos del intestino delgado.

TABLA N°1

Consenso Europeo Beggs et al 2010, Clínica Mayo.(Riegert-Johnson et al 2008)

Criterios de Diagnóstico Clínico		
Consenso europeo [Beggs et al 2010]	Dos o más pólipos tipo SPJ confirmados histológicamente	Cualquier número de pólipos de SPJ con historia familiar de SPJ
	Pigmentación muco-cutánea característica, con historia familiar de SPJ	Cualquier número de pólipos de SPJ y pigmentación mucocutánea característica
Criterios diagnósticos de la Clínica Mayo	incluyen el hallazgo de una mutación patogénica en STK11	

Prueba genética molecular: El estudio de las mutaciones del STK11 se hace usualmente por mapeo secuencial de DNA el cual tiene una sensibilidad del 70% en familias con PJS asociadas a STK11 y una sensibilidad un poco menor en pacientes con PJS esporádico. ⁽¹⁾

TABLA N°2

Diagnósticos diferenciales del SPJ

Síndrome	Símbolo de genes	Pigmentación	GI tumores	Tumores Células de Sertoli	Cánceres	Otros
Síndrome PeutzJeguers	STK11	Facial ++ mucosas +++	Adenoma + Hamartoma +++	+/-	Colon, gástrico, cuello uterino, ovario, mama, páncreas, pulmón	Hiperestrogenismo
JPS	SMAD4	--	Adenoma+ Hamartoma+++	-	Colon	Defectos del corazón?
Síndrome Cowden	PTEN	Axillary+ Inguinal+ Facial+ Axilar + inguinal + Facial +	Adenoma+ Hamartoma+++	-	De mama, cerebro	Tricolemoma, hamartoma de la piel, los pólipos hiperplásicos, macrocefalia, fibrosis de mama
Complejo de Carney	PRKAR1A	Facial+ Mucosa+ Facial + mucosas +	-	++	Thyroid Tiroides	Los mixomas de la piel y el corazón
FAP	APC	--	Adenoma +++	-	Colon, brain Colón, el cerebro	Los tumores desmoides, osteomas, CHRPE
HNPCC	MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1, PMS2		Adenoma+	-	Endometrial, gástrico, renal pelvis and ureter, ovarian Endometrial, gástrico, la pelvis renal y el uréter, de ovario	Adenoma sebáceo

+ Indica la presencia de señal / síntoma con el número de + 's que indica la frecuencia relativa de signo / síntoma de la condición.
 + / - Indica un signo / síntoma ocasional o poco frecuente. ? Indica asociación anecdótica. JPS = síndrome de poliposis juvenil.
 FAP = poliposis adenomatosa familiar. CHRPE = hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina
 HNPCC = cáncer colorrectal hereditario sin poliposis2

Riesgo para los miembros familiares

Depende de la situación de los padres del individuo estudiado. Si un padre está afectado, si hay historia familiar positiva y/o se identifica una mutación en el gen STK11, tiene el 50% de probabilidad de heredar la mutación³.

Discusión

Se debe realizar la búsqueda del síndrome en presencia de hiperpigmentación melánicas periféricas, por la gran asociación con hallazgo de pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal. Es de suma importancia el reconocimiento del SPJ, con el fin de efectuar un seguimiento clínico, analítico, endoscópico y con técnicas de imagen, ya que por su carácter autosómico dominante tienen riesgo aumentado de desarrollar cáncer tanto gastrointestinal como extraintestinal en comparación con la población general. La razón para el riesgo incrementado de cáncer gastrointestinal es desconocida.

Los tumores de células de Sertoli (TCS), son tumores de origen gonadal estromal excepcionales del testículo, que se ha reportado en asociación a este síndrome. Es bilateral, multifocal y puede ser calcificante. Tiene

un curso clínico e histológico benigno. En algunos casos, hay actividad hormonal anormal que es el resultado de un incremento de la actividad de aromatasa que lleva en consecuencia al hiperestrogenismo manifestado por ginecomastia y signos de pubertad precoz. El curso de estos tumores también es benigno, pero el 10 a 20% de los casos tienen un curso fatal. El tratamiento debe ser individualizado. Destacamos también la precocidad de aparición en el paciente presentado, por cuanto las series publicadas localizan la edad de aparición más cerca de la pubertad.

Conclusiones

Para el diagnóstico de Síndrome Peutz-Jeghers podríamos establecer que ante la presencia de manchas melánicas en labios y mucosa yugal, se debe descartar la presencia de pólipos intestinales, mediante video endoscopias alta y baja, además del tamizaje familiar.

Una vez establecido el diagnóstico, para el seguimiento es importante la endoscopia con biopsia para la detección de cáncer y la búsqueda de neoplasias asociadas.

Todos los pólipos hallados deben ser resecaados.

Bibliografía

1. Aesculapian Society of London. Lancet 1895; 2: 1169.
2. Thomas J McGarrity, MD, Christopher me Amos, PhD, Marsha L Frazier, PhD, y Chongjuan Wei, PhD. 2. National Center for Biotechnology Information. Online Mendelian Inheritance in Man. Available <http://ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db-OMIM>.
3. Cervantes R, Ocampo LC, Zarate F, Mata N et al. Síndrome de Peutz-Jeghers. RevGastroenterolMex 2003; 68: 266-270.
4. Bardeesy N, Sinha M, Hezel AF, et al. Loss of the LKB1 tumor suppressor provokes intestinal polyposis but resistance to transformation. Nature 2002;419: 162-167.
5. John Ospina Nieto,1 Álvaro Pío Quintero. Rev Col Gastroenterol / 24 (2) 2009.
6. Rev Med Hosp Gen Mex 2005; 68 (2): 99-105 1999 ; 230 (suppl):64-70.