

## Caso Clínico

### Síndrome de Peutz-Jeghers, a propósito de un caso.

#### Peutz-Jeghers Syndrome: report of a case.

Dr. Edwin Guallasamín Ch., Dra. Vanessa Ramirez S \*, Dra. Yessenia Chávez F.

Departamento de Cirugía Oncológica. Departamento de Medicina Crítica y Terapia Intensiva.\*  
Hospital Solón Espinosa Ayala SOLCA Núcleo de Quito.

#### RESUMEN

El síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) es una enfermedad hereditaria de etiología desconocida que se caracteriza por la presencia de pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal asociados a depósito mucocutáneo de melanina. La frecuencia de malignidad gastrointestinal en este síndrome se estima entre el 2 y el 3%.

Se presenta un caso de una paciente de 18 años de edad, con cuadros de dolor abdominal, en cuyo examen físico se apreció pigmentación en la mucosa oral. En sus antecedentes familiares había casos de poliposis. Se realizó laparotomía exploradora, evidenciándose la presencia de pólipos en el intestino delgado. El estudio histológico de la biopsia intestinal confirmó la existencia de lesiones hamartomatosas. En su evolución presentó un cuadro de invaginación intestinal que requirió practicar una enterostomía del intestino delgado.

**Palabras claves:** Síndrome de Peutz-Jeghers. Pigmentación oral. Pólipos intestinales. Hamartomas.

#### ABSTRACT

Peutz-Jeghers syndrome is a hereditary disease of unknown etiology characterized by presence of hamartomatous polyps in the gastrointestinal tract, associated with mucocutaneous patches of melanin. The frequency of gastrointestinal malignant disease in this syndrome is estimated to be 2% to 3%.

We present the case of a female, 18 years old patient with abdominal pain. Physical examination showed oral mucosa pigmentation, and she had familial antecedents of polyposis. She was submitted to exploratory laparotomy, finding polyposis at small bowel. Hamartomatous lesions were confirmed by histological study of intestinal biopsy. During evolution the patient required enterostomy of small bowel due to invagination.

**Key words:** Peutz-Jeghers syndrome. Lip pigmentation. Intestinal polyps. Hamartomas.

#### Introducción.

El síndrome de Peutz-Jeghers es una rara enfermedad, cuya incidencia es de 1 por cada 120.000 individuos, cursa con lesiones pigmentadas mucocutáneas, localizadas principalmente en cara, alrededor de la boca, con pólipos intestinales de tipo hamartomatosos <sup>(1)</sup>.

Aunque la observación inicial fue realizada por Conner en 1895, la primera descripción clínica del síndrome la llevó a cabo Peutz en 1921 en una familia holandesa, siendo la publicación de Jeghers 28 años después<sup>(2)</sup>. La denominación de síndrome de Peutz-Jeghers fue utilizada por primera vez por Bruwer en 1954 <sup>(3)</sup>.

#### Correspondencia:

Dr. Edwin Guallasamín Ch.  
Servicio de Cirugía Oncológica - Hospital Solón Espinosa Ayala.  
Solca Núcleo de Quito.  
Avda. Eloy Alfaro y Los Pinos - Quito-Ecuador.

Presentado en el II Congreso Nacional de Oncología  
Guayaquil, Octubre del 2007

© Los Derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer.

Es un desorden autosómico dominante y el gen relacionado ha sido mapeado en el cromosoma 19p13.3, el defecto involucra mutaciones en un gen que codifica una quinasa serina treonina, siendo el rol de esta protein-quinasa desconocida <sup>(4)</sup>. Adicionalmente, en tres familias afectadas no ha sido posible establecer tal relación, lo que sugiere que existe un segundo locus. Se reporta el caso de una paciente con Síndrome de Peutz-Jeghers con historia de dolor abdominal <sup>(5)</sup>. El objetivo del presente trabajo es reportar nuestra experiencia con paciente afecto de este síndrome y hacer una revisión de la bibliografía.

#### Caso Clínico.

Paciente femenino de 18 años de edad, con antecedentes familiares de padre con síndrome de poliposis adenomatosa familiar y abuelo paterno fallecido por cáncer gástrico. Entre sus antecedentes personales destacan 2 laparotomías mas resección intestinal por obstrucción a los 11 y 15 años. En la actualidad con evolución de 7 días con cuadro de dolor abdominal, tipo cólico, de leve a moderada intensidad, localizado en flanco y fosa ilíaca izquierda, que se inicia



posterior a resección endoscópica de pólipos en colon, acompañada de hiporexia, niega distensión abdominal, náusea y vómito. Al examen físico: boca: mucosas de labios y carrillos hiperpigmentadas (Fig.1), manos: zonas hiperpigmentadas (Fig. 1) Abdomen: con distensión leve, depresible, doloroso a la palpación profunda en mesogastrio y flanco izquierdo, blumberg dudoso. No signos de irritación peritoneal, ruidos intestinales presentes.



**Fig 1.** Pigmentación mucocutánea bucal y pigmentación cutánea en los dedos

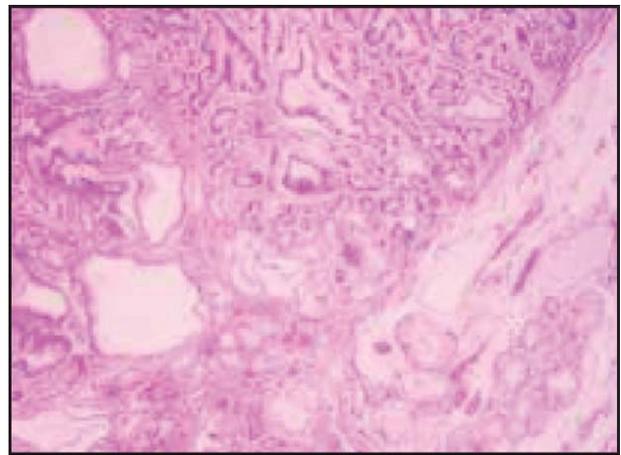
Exámenes de laboratorio: leucocitos: 5700 seg: 57% hb: 15 hcto: 44%. Rx abdomen: aire en asas de intestino delgado con formación de niveles hidroaéreos en mesogastrio e hipogastrio.

La paciente es sometida a laparotomía y se halla adherencia de epiplón mayor a pared anterior del abdomen a lo largo de la cicatriz de cirugía anterior. Líquido ascítico seroso en poca cantidad +/- 50cc. A 40 cm. del ángulo de Treitz se halla asa de intestino en intususcepción que mide +/- 15cm de longitud (Fig.2). Una vez reducida la intususcepción se encuentra un pólipo intestinal (de unos 3cm de diámetro mayor, de bordes regulares) (Fig 2). Se realizó enterostomía con exéresis del pólipo. Se evidencian varios ganglios en el mesenterio, el mayor de 8mm.



**Fig. 2** Intususcepción en un asa del intestino delgado y pólipo intestinal.

El análisis histopatológico reportó pólipo hamartomatoso (Fig. 3). La paciente tuvo una evolución satisfactoria y fue dada de alta al quinto día postoperatorio.



**Fig. 3** (Hematoxilina y Eosina) Histología de pólipo hamartomatoso.

## Discusión.

El Síndrome de Peutz-Jeghers es una entidad muy rara y pobremente descrita en nuestro medio. La frecuencia estimada es de un caso por cada 50,000 personas en el mundo y explica menos de 0.01% de los tumores malignos de colon. A pesar de su rareza, es importante describir las características de este grupo de enfermos (6). El síndrome de Peutz-Jeghers 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 (7).

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) (8). 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 (9).

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 <sup>(9,10)</sup>.

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 <sup>(1,6)</sup>. 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 positiva <sup>(2)</sup>. La lesión cutánea característica es la existencia de manchas de pequeño tamaño (de 1-5 mm.) de color oscuronegro 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 periorificial. 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 <sup>(1,6)</sup>.

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 <sup>(11,13)</sup>.

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 endoscopías digestivas <sup>(2,11)</sup>.

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 maligno <sup>(15)</sup>.

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 años <sup>(12)</sup> 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 varones <sup>(13)</sup>.

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 100 <sup>(14)</sup>.

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) <sup>(1)</sup>.

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 malignas <sup>(2)</sup>.

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) <sup>(15)</sup>.

Como conclusión, podemos decir que el síndrome de Peutz-Jeghers es un padecimiento raro. Se caracteriza por pigmentación muco cutánea y la presencia de pólipos hamartomatosos en el tubo digestivo. El diagnóstico se realiza por las características clínicas del paciente, tanto por examen físico, endoscopia e histopatología. El estudio y tratamiento es de importancia, ya que su riesgo de desarrollar cáncer de colon es alto. Las complicaciones por la presencia de pólipos hamartomatosos son de tipo obstructivas abdominal, que generalmente requieren tratamiento quirúrgico.

### 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 Velthuysen 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.

