

CASOS CLÍNICOS

Síndrome de Peutz-Jeghers complicado. Reporte de un caso*

Intestinal obstruction in a patient with Peutz-Jeghers syndrome. Report of one case

Drs. MANUEL GREZ I.¹, RODRIGO PRADO A², JUAN LAHSEN H.², JORGE HERNÁNDEZ M.¹

¹Servicio de Urgencia, ²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Base, Curicó, Chile

RESUMEN

El Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ), es una patología poco frecuente, hereditaria, autosómica dominante, caracterizada por la pigmentación de la mucosa oral y de la piel plantar y palmar, junto a una poliposis gastrointestinal de tipo hamartomatoso. En su crecimiento dicho pólipos pueden llegar a complicarse y causar intususcepción, obstrucción y hemorragias intestinales. La mutación genética asociada a éste síndrome es en el cromosoma 19p, en el gen STK 11, y en la enzima LKB 1, que disminuye su función de supresión de tumores. Hay un aumento de la enzima Cox-2, pudiendo llegar a asociarse a una mayor incidencia de cáncer gastrointestinal y extraintestinal, por lo que es importante una pesquisa precoz de los pólipos. El objetivo de este trabajo, es reportar un caso de ileo mecánico a nivel del yeyuno proximal como una complicación aguda de una poliposis de larga evolución por SPJ, que consultó en nuestro Servicio de Urgencia y que requirió de una laparotomía exploradora.

PALABRAS CLAVE: *Síndrome de Peutz-Jeghers, poliposis intestinal.*

ABSTRACT

The Peutz-Jeghers syndrome (PJS) is an uncommon hereditary autosomal dominant disease, characterized by pigmentation of oral mucosa, plantar and palmar skin and gastrointestinal hamartomatous polyposis. When these polyps grow they can cause intussusceptions, intestinal obstruction and hemorrhages. We report a 38 years old male admitted for an intestinal obstruction. He had pigmentations of lips and palms of the hands. He was operated, finding a dilatation and thickening of the first 50 cm of jejunum. In the zone of obstruction, three intraluminal tumors of approximately 3.5 cm diameter were palpated. Similar tumors were palpated in transverse and descending colon. Approximately 20 cm of dilated proximal jejunum were excised. The pathology report informed the presence of hamartomatous polyps, confirming the diagnosis of Peutz-Jeghers syndrome.

KEY WORDS: *Peutz-Jeghers syndrome, hamartomatous polyp, intestinal obstruction.*

*Recibido el 30 de Agosto de 2007 y aceptado para publicación el 16 de Octubre de 2007

Correspondencia a: Dr. Manuel Grez I.

Luis Cruz M. 839, Curicó, Chile

e-mail: magrezster@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ), es un Síndrome poco frecuente, con mecanismo de herencia autosómica dominante, no ligado al sexo, afectando tanto hombres como a mujeres. Fue descrito por primera vez por Hutchinson en 1896, en un paciente que falleció debido a una invaginación intestinal complicada, en el que además se constató su asociación a pigmentaciones puntiformes negruscas de la mucosa oral¹.

Fue redescubierto por Peutz en 1921 y Jeghers en 1949². Está caracterizado por la asociación al examen físico, de pigmentaciones puntiformes en mucosa oral, labios, en región palmar y plantar y en forma ocasional, en la región perianal, y que va asociado a poliposis múltiple gastrointestinal.

Actualmente, la OMS exige cuatro criterios diagnósticos: 1) La presencia de tres o más pólipos de Peutz-Jeghers confirmados histológicamente; 2) Cualquier número de pólipos de Peutz-Jeghers con historia familiar de SPJ; 3) Pigmentación mucocutánea característica, con historia familiar de SPJ, y 4) Cualquier número de pólipos de Peutz-Jeghers y pigmentación mucocutánea característica³.

Este Síndrome es poco frecuente y en nuestro país se desconoce su prevalencia, aunque en Estados Unidos se la ha descrito aproximadamente como de 1 por cada 8.300 nacidos vivos⁴. En nuestro servicio de Anatomía Patológica, el caso a reportar es el primero confirmado durante los últimos 15 años en la provincia de Curicó. La pigmentación mucocutánea suele aparecer en los primeros años de vida debido a la infiltración de melanocitos en la capa basal de la mucosa oral, labios, párpados, región palmar y plantar y perianal⁵. Las porciones más afectadas del aparato gastrointestinal son el yeyuno-ileon (en todos los casos publicados) apareciendo en colon y recto en un 33 % y estómago en un 25 %. La poliposis hamartomatosa corresponde a la proliferación de un tipo celular benigno, y se puede encontrar a lo largo de todo el tubo digestivo a partir del esfínter gastroesofágico^{6,7}.

El cólico abdominal recurrente, causado por la intususcepción transitoria de los pólipos es el síntoma más frecuente, pudiendo llegar con el crecimiento progresivo de éstos a una obstrucción intestinal aguda^{8,9}. La hemorragia puede ser otro síntoma, pero menos frecuente.

Aunque en un inicio, los hamartomas en el SPJ, fueron considerados sin potencial maligno, han sido comunicado casos de tumores malignos del aparato gastro intestinal en pacientes con este síndrome^{10,11}.

El objetivo de este trabajo es reportar un caso de SPJ no diagnosticado previamente, que ingresó a nuestro Servicio de Urgencia con un cuadro clínico sugerente de obstrucción intestinal aguda. Además, comentar las pautas actuales del manejo clínico de este síndrome.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 38 años que consultó en el Servicio de Urgencia de nuestro Hospital, derivado por médico del Centro de Reclusión Pública con diagnóstico de Ileo por bridas.

Presentaba intenso dolor abdominal tipo cólico y vómitos biliosos, con antecedentes quirúrgicos de apendicectomía en la niñez y colecistectomía hacía 7 meses. Al examen físico abdominal presentaba importante distensión, timpanismo, sin signos de irritación peritoneal, a la auscultación ausencia de peristaltismo y de bazuqueo. En labios y mucosa oral presentaba pigmentaciones puntiformes (Figura1) y en las regiones de ambas palmas, coloraciones de iguales características (Figura 2).



Figura 1. Máculas pigmentadas mucocutáneas periorales. Además presentaba dichas máculas en cavidad oral.



Figura 2. Palma con máculas puntiformes pigmentadas; se destaca dedos pulgar e índice. Además, presenta una dermatitis inespecífica.

La radiografía de abdomen simple, mostraba importante dilatación del lumen y engrosamiento de paredes de asas intestinales, especialmente del yeyuno, sugerente de obstrucción intestinal. Con un hematocrito de 36%, sin leucocitosis, con pruebas de coagulación normales. Se realizó una laparotomía exploratoria de urgencia, encontrándose una significativa dilatación y engrosamiento de paredes de los primeros 50 cm del yeyuno proximal, con engrosamiento por hipertrofia y edema de su pared que sugería una dilatación crónica de larga evolución, con ausencia de bridas obstructivas. Además, se encontró líquido libre, lechoso, blanquecino en regular cantidad (1.500 cc), en la cavidad peritoneal, sugerente de líquido linfático. Con un importante edema del tercio proximal del mesenterio yeyunal y con múltiples adenopatías palpables en su interior, lo que junto a la linforrea encontrada, sugería que se trataba, de un éstasis linfático secundario a la obstrucción. En la región intraluminal de yeyuno proximal en relación al sitio de la obstrucción, se palpaban tres masas tumorales de aproximadamente 3,5 cm de diámetro y separadas entre sí por aproximadamente 8 cm. En el colon transversal se palpaban dos tumores de iguales características y en el colon descendente, un tumor similar. Hígado de aspecto sano.

Se realizó una resección intestinal de 20 cm del yeyuno proximal muy dilatado (aproximadamente 12 cm de diámetro), quedando la boca proximal a 10 cm del ángulo de Treitz. El asa resecada contenía tres grandes tumores polipoideos, uno de los cuales obstruía totalmente el lumen (Figura 3). Se realizó



Figura 3. Segmento de Yeyuno proximal de 75 cm de largo, en el que se reconocen tres pólipos: uno central, en la parte inferior de la fotografía, que causaba la obstrucción intestinal, y dos en cada extremo. El segmento proximal, obstruido, se aprecia muy dilatado con 19 cm de diámetro, su pared engrosada y con su mucosa, además, hemorrágica.

una anastomosis término lateral, dejándose con laparostomía contenida por edema de mesenterio, dilatación de asas intestinales proximales y para un posterior *second look* de la anastomosis entero-enteral.

Después de varios aseos peritoneales, con evolución satisfactoria, se realizó cierre de pared abdominal.

En su postoperatorio tardío, se realizó panendoscopia alta, que mostró múltiples pólipos de aspecto benigno en el antro-gástrico. Además, se realizó una colonoscopia larga, que mostró abundantes formaciones poliposas a lo largo de todo el trayecto colónico, extrayéndose tres pólipos mayores de 3 cm, que se enviaron a estudio biopsico.

La biopsia de segmento intestinal resecado en laparotomía (Figura 4) fue informada como: "trozo de intestino delgado muy dilatado, con paredes hipertroficas y engrosadas, con tres pólipos hamartomatosos, benignos", sugiriéndose complementar el examen físico, buscando coloraciones mucocutáneas para confirmar un posible SPJ en un paciente cuyo diagnóstico clínico aún era incierto.

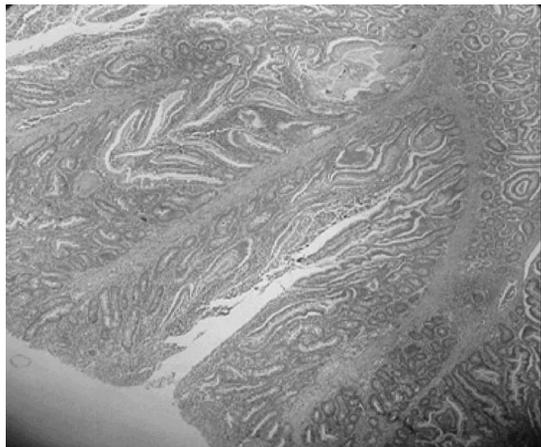


Figura 4. Microfotografía de uno de los pólipos intestinales resecados. Tinción H.E. Aumento de 10 X, en que se aprecia tejido muscular liso en los ejes de la mucosa sana, sin elementos de malignidad. Con diagnóstico de Pólipo Hamartomatoso.

Reinterrogado, el paciente informó que en su niñez fue derivado a policlínico de cardiología para estudio de una posible malformación cardíaca cianótica, sospechada por la coloración anormal de sus labios, patología que fue descartada posterior a un examen cardiológico normal. Posteriormente en su juventud, había comenzado con dolores cólicos abdominales, que habían ido aumentando progresivamente en intensidad y periodicidad, habiendo sido estudiado en 1995 en el Departamento de Gastroenterología de Hospital Regional de Concepción por un "síndrome ulceroso" rebelde a tratamiento con Famotidina. Posteriormente, había sido colecistectomizado hacía 7 meses en Hospital de Curanilahue por iguales síntomas, que fueron interpretados como cólicos biliares a repetición, con una ecografía que mostró una vesícula alitiásica, con pequeño pólipo de 1 mm de espesor, pese a lo cual había persistido con su sintomatología de dolor cólico abdominal en progresión.

Reexaminado, destacaban pigmentaciones puntiformes café-negruzcas en la cavidad oral, labios y en ambas regiones palmares y plantares, lo que junto a antecedentes de pólipos hamartomatosos descritos en la biopsia, permitían plantear el poco frecuente SPJ.

DISCUSIÓN

De especial importancia es conocer este síndrome y la relación que existe entre el hallazgo de una pigmentación mucocutánea en el examen físico

general y su directa relación con la poliposis gastrointestinal de tipo hamartomatosa, que no es posible ver pero sí sospechar, especialmente cuando el paciente refiere dolores cólicos abdominales persistentes o recurrentes, vagos e inespecíficos. Puede derivarse a tiempo a un especialista para realizar estudios endoscópicos de tracto digestivo alto y bajo, junto a un estudio radiológico que demuestre el tránsito intestinal, evitando así un retraso en el diagnóstico y eventuales complicaciones, como el caso recién reportado.

Desde que Peutz en 1921 y Jeghers en 1949 describieran este Síndrome, importantes nuevos conocimientos se han descrito en relación a las mutaciones genéticas a las que se atribuye y el mayor riesgo de cáncer que presentan los pacientes portadores de SPJ y sus familiares directos.

Mc Kusick, en 1962, planteaba que la mucosa intestinal podía verse afectada por la mutación de uno o varios genes, que no son obligatoriamente alelos, y que estos genes íntimamente relacionados podían afectar diversos tejidos y estructuras del cuerpo humano: piel y mucosas (SPJ), glándulas endocrinas (tumores carcinoides) tejidos blandos y huesos (síndrome de Gardner)¹². En 1998 se identificó una mutación genética en el gen STK 11^{13,14}. En las familias con SPJ este gen está localizado en el cromosoma 19P^{15,16} y actúa como un gen supresor de tumores. Este gen codifica la producción de la enzima serina-treonina-kinasa (llamada también LKB 1) que en esta enfermedad presenta una actividad disminuida¹⁷⁻¹⁹.

También se ha descrito que pacientes con este Síndrome se caracterizan por tener elevada la enzima ciclooxigenasa- 2 (Cox.-2). Se realizó un estudio clínico piloto con un grupo de pacientes con SPJ a los que se le administró por 9 meses fármacos inhibidores de esta enzima, lográndose al final del tratamiento una dramática reducción del volumen de los pólipos (54 %) y una importante disminución en la vascularización de ellos²¹.

En un principio se consideró al SPJ como una enfermedad hamartomatosa benigna, lo que se puso en duda después de reportarse algunos casos de malignización. Actualmente se sabe que los pacientes con SPJ tienen un riesgo de cáncer 18 veces mayor que el de la población general para desarrollar un cáncer tanto gastrointestinal como extraintestinal (ginecológico y testicular)^{22,23}, por lo que se recomienda extraer los pólipos cuando éstos son visualizados y realizar en forma periódica mamografía y PAP en las mujeres, y ecografía y control con antígeno carcinoembrionario en el hombre, en todos aquellos pacientes portadores de SPJ. Considerando que el SPJ tiene un mecanismo de herencia

autosómico dominante, se debe tener también un alto índice de sospecha en los parientes de primer grado de un paciente portador de un SPJ, ya que estos tienen un 50 % de probabilidades de poseer esta mutación. Se recomienda un seguimiento clínico, con los exámenes anteriormente descritos en forma periódica especialmente en los que presentan pigmentación mucocutánea o se han iniciado dolores abdominales vagos y atípicos.

Existen recomendaciones para la evaluación de pacientes con SPJ conocidos, que han sido propuestas por la Asociación de Gastroenterología²³ y que se resume en la siguiente tabla (Tabla 1).

Tabla 1
RECOMENDACIONES PARA EVALUACIÓN
DE LABORATORIO DE PACIENTES Y
FAMILIARES CON SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

Paciente conocido	Familiar asintomático
Hemograma y sangre oculta anual. Tránsito intestinal anual, desde los 10 años. Endoscopia digestiva alta, año por medio, desde los 10 años. Colonoscopia cada 3 años desde los 25 años. Examen de mamas desde los 25 años y mamografía desde los 35 años. Ecografía abdominal y pélvica anual desde los 25 años. Papanicolau año por medio.	Hemograma anual. Tránsito intestinal a los 12, 18 y 24 años.

Como parte del estudio de pacientes con SPJ y sus parientes de primer grado (padres, hermanos e hijos) se debe tener una anamnesis dirigida a la búsqueda de episodios de dolor abdominal, hemorragia digestiva y anemia. En el examen físico, deben buscarse especialmente manchas pigmentadas en la mucosa oral, labios, párpados, dedos y región perianal. En el estudio imagenológico se debe contar con una ecografía abdominal, tomografía axial computada y una radiografía de tránsito intestinal para pesquisar pólipos del intestino delgado²⁴.

En esta patología el rol que juega la panendoscopia alta y la colonoscopia larga como apoyo diagnóstico y terapéutico es fundamental, ya

que con ella se tiene acceso a los pólipos de estómago y duodeno y de colon, pudiendo extraerse los mayores.

REFERENCIAS

- Hutchinson J. Pigmentation of the lips and mouth. Arch. Surg 1896; 7: 290.
- Jeghers, H, Mc Kusick V.A, Katz KH. Generalized Intestinal Polyposis and Mellanin Spots on the Oral Mucosa, Lips and Digits. N Engl J of Med 1949; 241: 993-997.
- "World Health Organization Classification of Tumors". Pathology & Genetics. Tumors of the digestive system 2000: 74.
- Tinan MC, Tay MK. Gastrointestinal polyposis syndromes. Dermatol Clin 1989; 7: 419-434.
- Westerman A, Entius M, De Baar E. Peutz-Jeghers Syndrome: 78-year follow-up of the original family. Lancet 1999; 353: 1211-1215.
- Mc Allister AJ, Richards KF. Peutz-Jeghers Syndrome: Experience with Twenty Patients in Five Generations Am J Surg 1977; 134: 717-721.
- Bartholomew LG. Intestinal polyposis association with muco-cutaneous melanin pigmentation. Gastroenterology 1957; 32: 34-38.
- Caronna R, Catinelli S, Di Martino M, Prezioso G. Acute abdomen in a 15 year-old patient with Peutz- Jeghers syndrome. Surgical approach. Minerva Chir 2003; 58: 101-104.
- Sasaki T, Fukumori D, Sato M, Sakai K, Ohmori H, Yamamoto F. Peutz-Jeghers syndrome associated with intestinal intussusception: a case report. Int Surg 2002; 87: 256-259.
- Linos DA. Dozois RR Dahlin DC. Bartholomew LG. Does Peutz-Jeghers syndrome predispose to gastrointestinal malignancy? A late look. Arch Surg 1982; 116: 1182-184.
- Dozois RR, Judd ES, Dahlin DC, Bartholomew LG.: The Peutz-Jeghers syndrome. In there a predisposition to the development of intestinal malignancy? Arch Surg 1969; 98: 509-517.
- Mac Kusick V. A Genetic factor in intestinal polyposis. JAMA 1962; 182: 271-277.
- Trojan J, Brieger A, Raedle J, Roth K, Zeuzem S. Peutz-Jeghers syndrome: Molecular analysis of a three-generation Kindred with a novel defect in the serine thereonine kinase gene STK 11, Am J Gastroenterol 1999; 94: 257-261.
- Nakagawa H, Koyama K, Miyoshi Y. Nine novel germline mutations of STK 11 in ten families with Peutz-Jeghers syndrome. Hum Genet 1998; 103: 168-172.

15. Hamminki A, Tomlinson I, Markie D, Jarvinen H, Sistonen P, Bjorkqvist AM, et al.: Localization of a susceptibility locus for Peutz-Jeghers syndrome to 19p using comparative genomic hybridization and targeted linkage analysis. *Nat Gen* 1997; 15: 87-90.
16. Amos, CI, Bali D, Thiel TJ, Andeson JP, Gourleyl, Frazier ML, et al. Fine Mapping of a genetic locus for Peutz-Jeghers syndrome on chromosome 19p. *Cancer Res*1997; 57: 3653-3656.
17. Jemne DE, Reimann H, Nezu J, Friedel W, LoffS, Muller O. et al. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine Kinase. *Nat Genet* 1997; 18: 38-43.
18. Dormandy TL. Gastrointestinal poliposis with muco-cutaneous pigmentation. *N Engl J Med* 1957; 256: 1141-1186.
19. Westerman AM, Entius MM, Boor PP. Novel mutations in the LKB 1/STK 11 gene in Dutch Peutz-Jeghers families. *Hum Mutat* 1999; 13: 476-481.
20. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I. A serine-threonine Kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature* 1998; 39: 184-187.
21. Udd L, Katajisto P, Rossi DJ. Suppression of Peutz-Jeghers Polyposis by inhibition of cyclooxygenase -2. *Gastroenterology* 2004; 127: 1030-1037.
22. Perzin KH, Bridge MF. Adenomatous and carcinomatous changes in hamartomatous polyps of the small intestine (Peutz-Jeghers syndrome): report of a case and review of the literature. *Cancer* 1982; 49: 971-983.
23. Boardman LA, Thibodeau SN, Schaid DJ. Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann Intern Med* 1998; 128: 896-899.
24. Tomlinson IP, Houlston RS. Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 1997; 34: 1007-1011.