Caso clínico
Dermatol Rev Mex 2020 enero-febrero;64(1):70-74.

Dermatología
Revista mexicana

Síndrome de Peutz-Jeghers y su variabilidad sintomática

Peutz-Jeghers syndrome and its symptomatic variability.

Isabel Araiza-Atanacio,[1] Andrea Gallardo-Villamil,[1] Marimar Sáez-De Ocariz,[2] Luz Orozco-Covarrubias[2]

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome de Peutz-Jeghers es una enfermedad hereditaria autosómica dominante cuyo diagnóstico se establece en la niñez temprana por las manchas pigmentadas mucocutáneas. Existe gran variación en las manifestaciones clínicas, así como en su evolución. La morbilidad en la edad pediátrica se debe a los pólipos intestinales que causan invaginación. El abordaje temprano de los pacientes con este síndrome es determinante para la vigilancia y manejo adecuados.

CASOS CLÍNICOS: Se comunica el caso de dos pacientes femeninas de 16 años de edad con síndrome de Peutz-Jeghers.

CONCLUSIÓN: Las manifestaciones cutáneas del síndrome de Peutz-Jeghers constituyen una señal de alerta y corresponde al dermatólogo encaminar a estos pacientes a su evaluación y seguimiento por los servicios de Gastroenterología, Genética, Ginecología y Salud mental, entre otros.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Peutz-Jeghers; pigmentación; pólipos hamartomatosos.

Abstract

BACKGROUND: *Peutz-Jeghers syndrome is an autosomal dominant disorder, often diagnosed in childhood due to the characteristic mucocutaneous pigmentation. Clinical manifestations and evolution of the disease are very variable. Morbidity early in life is due to complications from the intestinal polyps, which cause recurrent intussusception. A prompt approach of children with Peutz-Jeghers syndrome is mandatory to continuous surveillance.*

CLINICAL CASES*: We report two unrelated girls of 16 years old suffering from Peutz-Jeghers syndrome.*

CONCLUSION: *The cutaneous manifestations of Peutz-Jeghers syndrome constitute an alert signal and it is up to the dermatologist to direct these patients to their evaluation and follow-up by the Gastroenterology, Genetics, Gynecology and Mental Health services, among others.*

KEYWORDS: *Peutz-Jeghers syndrome; Pigmentation; Hamartomatous polyps.*

[1] Residentes del tercer año de Pediatría médica.
[2] Servicio de Dermatología.
Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Recibido: septiembre 2018

Aceptado: noviembre 2018

Correspondencia
Luz Orozco Covarrubias
draorozcoml@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Araiza-Atanacio I, Gallardo-Villamil A, Sáez-De Ocariz M, Orozco-Covarrubias L. Síndrome de Peutz-Jeghers y su variabilidad sintomática. Dermatol Rev Mex. 2020 enero-febrero;64(1):70-74.

Dermatología
Revista mexicana

ANTECEDENTES

El síndrome de Peutz-Jeghers es una enfermedad genética autosómica dominante, secundaria a una mutación germinal en el gen STK11 (LKB1) localizado en el cromosoma 19p13.3.[1] El 30% de los casos son esporádicos. La incidencia estimada es de 1 por cada 50,000-200,000 recién nacidos en todas las razas.[2]

Se distingue por lesiones pigmentadas en la piel y pólipos hamartomatosos en el tubo gastrointestinal. Las lesiones cutáneas ocurren en 95% de los casos al nacimiento o en los primeros años de vida. Otros síntomas generalmente inician durante la infancia.[3]

El objetivo de este artículo es mostrar, a través de dos casos comunicados (misma edad y género), lo variable de las manifestaciones clínicas y evolución del síndrome de Peutz-Jeghers, así como insistir en que las lesiones en la piel deben hacer sospechar el diagnóstico del síndrome.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente femenina de 16 años de edad, atendida en la consulta de Dermatología por padecer una dermatosis diseminada a la cabeza de la que afectaba los labios (predominantemente el inferior [**Figura 1**]) y la cavidad oral (mucosa yugal, labial y encías) y las extremidades, de las que afectaba las palmas y las plantas. La dermatosis estaba constituida por múltiples máculas hiperpigmentadas de color marrón oscuro, bien delimitadas, de 2 a 5 mm de diámetro. Iniciaron a los tres años de edad con aumento progresivo, asintomáticas. El resto de la exploración física no mostró alteraciones.

La paciente era originaria del Estado de México y fue enviada a nuestra institución para abordaje

Figura 1. Múltiples máculas hiperpigmentadas de color marrón oscuro, bien delimitadas en el labio inferior.

integral por sospecha de síndrome de Peutz-Jeghers. Tenía antecedentes familiares paternos y maternos de cáncer en diferentes órganos y sistemas. Era producto del cuarto embarazo, sin antecedentes pre y perinatales de importancia. Refirió panendoscopia en su lugar de origen a los ocho años de edad sin anormalidades.

El servicio de Gastroenterología encontró mediante panendoscopia y colonoscopia pólipos hamartomatosos en el fondo y el cuerpo gástrico, colitis crónica leve inespecífica con edema acentuado de la submucosa (histopatología). La paciente cursó con episodios de distensión abdominal y dolor epigástrico en manejo médico. El servicio de Genética no ha corroborado el antecedente familiar de síndrome de Peutz-Jeghers; sin embargo, está en abordaje genético de neoplasias familiares. El servicio de Oncología no ha encontrado alteraciones clínicas y los estudios de extensión han sido negativos, incluyendo el antígeno Ca 125 y el antígeno carcinoembrionario (ACE); está en vigilancia con marcadores tumorales de control. El servicio de Ginecología no encontró alteraciones a la exploración física y los estudios de extensión y perfil hormonal

están dentro de lo normal. Está en manejo por dismenorrea primaria con AINES.

En la actualidad la paciente está asintomática, en adecuadas condiciones generales, en seguimiento anual por los servicios mencionados con estudios de imagen y laboratorio, así como endoscopia y colonoscopia.

Caso 2

Paciente femenina de 16 años de edad, atendida en la consulta de Dermatología por padecer una dermatosis localizada a la cabeza de la que afectaba los labios. La dermatosis estaba constituida por múltiples máculas hiperpigmentadas de color marrón claro a oscuro de 2 a 5 mm de diámetro, con tendencia a confluir en algunas zonas (**Figura 2**). Iniciaron al año de edad con aumento progresivo, siendo muy notorias desde los dos años de edad. El resto de la exploración física sin alteraciones.

La paciente era originaria del estado de Puebla y fue enviada a nuestra institución para manejo integral de su padecimiento (síndrome de Peutz-Jeghers). Sin antecedentes heredofamiliares de importancia. Era producto del tercer embarazo, negó antecedentes pre y perinatales de importancia. Antecedentes personales patológicos: rinitis alérgica, alergia a trimetoprim-sulfametoxazol y metamizol, evacuaciones disminuidas de consistencia que alternaban con episodios de estreñimiento con sangre desde los cuatro meses de edad, panendoscopias y colonoscopias (en las que se evidenciaron pólipos) a partir de los nueve años de edad y dos transfusiones de concentrado eritrocitario por anemia.

Figura 2. Múltiples máculas hiperpigmentadas de color marrón claro a oscuro en los labios.

En nuestra institución el servicio de Gastroenterología ha practicado cuatro panendoscopias y colonoscopias más en las que además de observar la existencia de pólipos en el aparato gastrointestinal, evidenciaron gastropatía erosiva, reflujo duodenogástrico, ileítis crónica con edema acentuado y más de 15,000 eosinófilos por campo de alto poder. Se ha practicado polipectomía de pólipos gástricos y biopsia de pólipos en el colon transverso, ascendente, descendente, el sigmoides y el recto. Los estudios histopatológicos no han revelado malignidad hasta el momento.

La serie esófago-gastro-duodenal y la manometría revelaron hipoperistalsis esofágica e incompetencia velopalatina con discreto reflujo faringonasal, reflujo gastroesofágico, tránsito intestinal a ciego de 45 min y poliposis del aparato gastrointestinal. La paciente cursaba con estreñimiento, rectorragia y sensación de evacuación incompleta, disfagia y dolor abdominal crónico, por lo que el tratamiento sintomático es permanente. El servicio de Genética determinó que se trataba de una enfermedad *de novo* con riesgo de herencia de 50% para su descendencia y ha dado asesoramiento genético a los padres y a la paciente. El servicio de Oncología la mantiene en vigilancia con marcadores tumorales CA 125 y ACE, así

como estudios de imagen (renal y cerebral). El servicio de Ginecología ha iniciado tratamiento contra metrorragia tipo proiohiperpolimenorrea con estrógeno-progestinas cíclicas con alivio parcial. El servicio de Endocrinología ha hallado tiroiditis autoinmunitaria y obesidad central con datos de resistencia a la insulina; la paciente recibe tratamiento con levotiroxina.

La comprensión de la enfermedad por parte de la paciente y por los familiares ha sido un proceso difícil con todo y el apoyo que se da por parte del servicio de Salud mental. La paciente mostró en la valoración inicial datos clínicos de ansiedad, sobreprotección y manejo de límites inadecuado. Posteriormente se detectaron trastornos del lenguaje y de aprendizaje, con deficiencias en el análisis y síntesis de la información, así como en el juicio lógico y práctico para la solución de problemas. Se observaron deficiencias para comprender el antecedente o factor predisponente de un evento e inseguridad, se describe como una niña pasiva con baja autoestima. Se inició tratamiento farmacológico de primera línea sin respuesta, manejando en principio incremento de la dosis y posteriormente tratamiento de segunda línea, con recaídas al disminuir la dosis y posterior a estudios endoscópicos.

DISCUSIÓN

El síndrome de Peutz-Jeghers es la segunda causa de poliposis gastrointestinal hereditaria. El signo clásico son las manchas hiperpigmentadas en la piel y las mucosas presentes en la mayoría de los casos en los primeros dos años de vida. Los labios y la mucosa oral son los sitios afectados con más frecuencia. Otros sitios que pueden estar afectados incluyen: el área perioral, perinasal, periocular y perianal, los dedos, las palmas y las plantas. Rara vez afectan la mucosa intestinal y la lámina ungueal. Las manchas son asintomáticas, están compuestas de pigmento melánico y tienden a aclarase posterior a la adolescencia, excepto las de la mucosa oral que son permanentes.[2-4]

Los pólipos hamartomatosos histopatológicamente característicos del síndrome de Peutz-Jeghers se manifiestan en 88 a 100% de los casos.[3] Afectan predominantemente el intestino delgado, pero pueden aparecer en cualquier sitio del aparato gastrointestinal y con menor frecuencia en la vesícula biliar, los bronquios, la vejiga y el uréter.[5] El número y tamaño de los pólipos son variables y las características visuales por endoscopia no son específicas.[6]

Las primeras manifestaciones clínicas del síndrome de Peutz-Jeghers y las complicaciones no oncológicas sobrevienen durante la infancia, la variabilidad en los síntomas y su intensidad las ejemplifican los dos casos comunicados. Las complicaciones gastrointestinales pueden conducir a la muerte en la niñez. En los últimos 20 años hemos visto en nuestra institución alrededor de 15 casos con síndrome de Peutz-Jeghers, con una paciente fallecida por tales complicaciones.

Los pólipos son causa de invaginación recurrente y constituye la complicación más frecuente en la infancia del síndrome de Peutz-Jeghers;[7] se manifiesta como dolor abdominal y sangrado. Otra manifestación temprana es la extrusión anal de los pólipos.[8]

El grado de malignización de los pólipos es bajo, particularmente en la edad pediátrica; sin embargo, los pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers tienen riesgo acumulado de padecer neoplasias malignas intestinales y extraintestinales de 37 a 93% en la séptima década de la vida.[9]

El diagnóstico del síndrome de Peutz-Jeghers requiere dos a tres de los siguientes criterios:

hiperpigmentación mucocutánea característica, pólipos hamartomatosos confirmados histopatológicamente y antecedente familiar de síndrome de Peutz-Jeghers.[5] En la actualidad se dispone de pruebas genéticas para confirmar la mutación. El diagnóstico diferencial incluye al resto de las poliposis gastrointestinales.

Los pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers requieren seguimiento permanente mediante endoscopias, colonoscopias, ultrasonido de los órganos extraintestinales de alto riesgo, marcadores como CA-125, etc.[3-5,7,10]

El tratamiento de los pólipos es controvertido, algunos autores consideran que debe limitarse a los casos sintomáticos,[11] mientras que otros consideran que la polipectomía endoscópica es segura y debe practicarse de rutina.[9]

COMENTARIO

La existencia de lesiones cutáneas, por simples que sean, nos obliga a considerar la posibilidad de enfermedades complejas sistémicas que requieren un abordaje integral. Las manifestaciones cutáneas del síndrome de Peutz-Jeghers constituyen una señal de alerta y corresponde al dermatólogo encaminar a estos pacientes a su evaluación y seguimiento por los servicios de Gastroenterología, Genética, Ginecología y Salud mental, entre otros. El diagnóstico temprano permitirá el seguimiento adecuado y la prevención de complicaciones buscando mejor calidad de vida desde la edad pediátrica.

REFERENCIAS

1. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. Nature 1998;391:184-7. DOI: 10.1038/34432.
2. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. Gut 2010;59:975-86. doi: 10.1136/gut.2009.198499.
3. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. Am J Gastroenterol 2015;110:223-62. doi: 10.1038/ajg.2014.435.
4. Higham P, Alawi F, Stoopler ET. Medical management update: Peutz-Jeghers syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2010;109:5-11. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.08.022.
5. Shah KR, Boland R, Patel M, et al. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease. Part I. J Am Acad Dermatol 2013;68:189-209. doi: 10.1016/j.jaad.2012.10.037.
6. McGarrity TJ, Kulin HE, Zaino RJ. Peutz-Jeghers syndrome. Am J Gastroenterol 2000;95:596-604. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.01831.x
7. Jasperson KW, Tuoby TM, Neklason DW, et al. Hereditary and familial colon cancer. Gastroenterology 2010;138:2044-58. doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.054.
8. Ponti G, Tomasi A, Manfredini M, et al. Oral mucosal stigmata in hereditary-cancer syndromes: From germline mutations to distinctive clinical phenotypes and tailored therapies. Gene 2016;582:23-32. oi: 10.1016/j.gene.2016.01.053.
9. Van Lier MGF, Wagner A, Mathus-Vliegen EMH, et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: A systematic review and surveillance recommendations. Am J Gastroenterol 2010;105:1258-64. doi: 10.1038/ajg.2009.725.
10. Wilder EG, Frieder J, Sulhan S, et al. Spectrum of orocutaneous disease associations. Genodermatoses and inflammatory conditions. J Am Acad Dermatol 2017;77:809-30. doi: 10.1016/j.jaad.2017.02.017.
11. Vogel T, Schumacher V Salch A, et al. Extraintestinal polyps in Peutz-Jeghers syndrome: Presentation of four cases and review of the literature. Int J Colorectal Dis 2000;15:118-23. DOI: 10.1007/s003840050245.

Actualizamos nuestras normas para autores.

Si deseas publicar un artículo en *Dermatología Revista Mexicana* no dejes de consultarlas.