

## Síndrome de Peutz-Jeghers

C. Eguren<sup>1</sup>, M. Valdivielso-Ramos<sup>1</sup>, D. Velázquez<sup>1</sup>, C. Silvente<sup>1</sup>, S. Galiano<sup>1</sup>, J.M. Hernanz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Dermatología. Hospital «Infanta Leonor». <sup>2</sup>Hospital Universitario Madrid Sanchinarro. Madrid

### Resumen

Presentamos el caso de un niño de 6 años de edad con lesiones hiperpigmentadas en la región perioral. El padre del paciente había sido diagnosticado de síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) mediante un estudio genético. Las lesiones cutáneas, junto con los antecedentes familiares, fueron la clave para el diagnóstico temprano de la enfermedad. El SPJ es una entidad rara, caracterizada por la aparición de lentigos periorificiales y pólipos gastrointestinales. Histológicamente, estos pólipos son hamartomas que pueden llegar a malignizarse. Además, el SPJ se asocia al desarrollo de tumores extraintestinales (mama, endometrio, ovario, testículo, páncreas...). Por ello, es necesario realizar un diagnóstico precoz y un control periódico de las personas que padecen este síndrome y sus familiares.

©2012 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

### Palabras clave

Lesiones hiperpigmentadas, síndrome de Peutz-Jeghers, lentigos periorificiales, pólipos gastrointestinales, hamartomas

### Introducción

El síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) fue descrito inicialmente en 1921 por Johannes Peutz en los miembros de una familia holandesa que presentaban máculas pigmentadas en los labios y pólipos gastrointestinales<sup>1</sup>. Jeghers aportó datos adicionales en 1949, estableciendo la importancia diagnóstica de los hallazgos cutáneos<sup>2</sup>.

### Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 6 años de edad, de raza caucásica y sin antecedentes personales de interés, que acude a la consulta de dermatología pediátrica debido a la progresiva aparición de máculas hiperpigmentadas en la semimucosa labial y la mucosa oral. En la exploración física se observan en la semimucosa del labio inferior y la mucosa oral una veintena de máculas redondeadas, de coloración marrón oscuro, de entre 1 y 5 mm de diámetro (figura 1). El paciente no presenta otras lesiones pigmentadas en el resto de las mucosas, la uñas y el resto de la superficie cutánea. No refiere ningún tipo de clínica digestiva ni otra sintomatología sistémica. El padre del niño, que también presenta lesiones hiperpigmentadas en los labios

### Abstract

*Title:* Peutz-Jeghers syndrome

We report the case of a 6-year-old child with hyperpigmented lesions in perioral region. His father had been diagnosed of Peutz-Jeghers syndrome (PJS) by genetic testing. PJS is a rare entity characterized by the presence of hyperpigmented periorificial lesions and gastrointestinal polyps. Histologically, these polyps are hamartomas that can become malignant. Moreover, PJS is associated with the development of nongastrointestinal cancer (breast, endometrium, ovary, testicle, pancreas...). It is therefore necessary to make an early diagnosis and periodic monitoring of the patients with this syndrome and their families.

©2012 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

### Keywords

Hyperpigmented lesions, Peutz-Jeghers syndrome, hyperpigmented periorificial lesions, gastrointestinal polyps, hamartomas



**Figura 1.** Máculas hiperpigmentadas en la semimucosa del labio inferior

y la mucosa oral, fue diagnosticado de SPJ mediante un estudio genético en otro hospital, y se le realizan colonoscopias y pruebas de imagen periódicamente. En función de las lesiones dermatológicas y los antecedentes familiares llegamos al diagnóstico de SPJ. Dada la edad del paciente, se decide realizar un seguimiento anual.

## Discusión

El SPJ es un trastorno infrecuente, de herencia autosómica dominante, con alta penetrancia. Se debe a mutaciones<sup>3</sup> en el gen de la serina/treonina cinasa 11 (*STK11*), que se encuentra en el cromosoma 19p13.3. Puede haber manifestaciones variables, e incluso portadores del gen fenotípicamente normales o monosintomáticos. Se calcula que esta entidad puede tener una incidencia de entre 1 de cada 8.300 a 1 de cada 29.000 nacidos vivos<sup>4</sup>. Hasta el 50% de los casos podrían deberse a mutaciones esporádicas, y la enfermedad afecta por igual a ambos sexos.

El SPJ se caracteriza por la aparición de lentiginosis periorifical y poliposis gastrointestinal. El primer signo de la enfermedad es la lentiginosis periorifical, normalmente presente antes de los primeros 5 años de vida<sup>5</sup>. Las máculas son de coloración marrón o negra, redondas u ovaladas, en general de entre 1 y 10 mm de diámetro, y dispuestas de forma irregular alrededor de las regiones periorificiales, como la peribucal (en los labios, especialmente en el inferior, la mucosa oral, las encías y el paladar duro), la perinasal (donde suelen ser más pequeñas y oscuras), la periorbitaria y la perianal. Puede haber máculas de mayor tamaño en la región distal de las extremidades, que llegan incluso a ser bastante llamativas en las palmas, las plantas y el dorso de los dedos de las manos y los pies. En las uñas puede aparecer una pigmentación difusa o en forma de bandas longitudinales. En el estudio histológico de las máculas pigmentadas se observa una ligera acantosis, junto con un alargamiento de las crestas interpapilares y una hiperpigmentación de la capa basal. El examen ultraestructural muestra una gran cantidad de melanosomas en el interior de unas dendritas melanocíticas alargadas, y sólo unos pocos melanosomas dentro de los queratinocitos, lo cual indica que existe un bloqueo en la transferencia del pigmento<sup>6</sup>.

Los pacientes con SPJ muestran una predisposición al desarrollo de pólipos a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, excepto en la boca, y el lugar más común es el intestino delgado a la altura del yeyuno<sup>7</sup>. Los pólipos pueden llegar a ocasionar cuadros de hemorragia, anemia, diarrea, intususcepción, obstrucción intestinal y dolor abdominal. Histológicamente, son hamartomas de músculo liso, cuyo tamaño varía desde varios milímetros a varios centímetros. El SPJ forma parte del espectro de poliposis hereditarias, que se subclasifican en dos grandes grupos:

1. Poliposis adenomatosa familiar. Incluye la enfermedad de Gardner y la enfermedad de Turcot. En estas entidades los pólipos adenomatosos se consideran lesiones precancerosas que inviablemente evolucionan a cáncer colorrectal con el tiempo.
2. Poliposis hamartomatosa. Incluye el SPJ, la poliposis juvenil y la enfermedad de Cowden. En estas entidades los hamartomas son lesiones benignas con un posible potencial de malignización.

Se ha demostrado que existe una asociación entre el SPJ y el desarrollo de diversos cánceres, tanto intestinales, por transformación maligna de los pólipos hamartomatosos, como extraintestinales, como el carcinoma de mama, el carcinoma de ovario (células de Sertoli), el carcinoma de cuello uterino, el adenoma maligno, el carcinoma de vesícula y el carcinoma pancreático, entre otros<sup>8</sup>.

El diagnóstico diferencial del SPJ debería realizarse con el síndrome de Laugier-Hunziker (máculas hiperpigmentadas en los labios y las mucosas oral y genital, y melanoniquia longitudinal, pero sin pólipos gastrointestinales ni riesgo de desarrollo de tumores malignos) y con otros cuadros de lentiginosis circunscritas, que asocian alteraciones sistémicas, como el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (lentiginosis genital, poliposis intestinal y macrocefalia), el síndrome de Touraine (o síndrome de lentiginosis neurodistrófica centrorfacial, que asocia lentiginosis en la banda horizontal en la región centrorfacial, retraso mental y epilepsia, sinofridia, agenesia de incisivos medios superiores, hipertricosis lumbosacra, espina bífida y escoliosis) y el síndrome de Cronkhite-Canada (hiperpigmentación difusa en las palmas y la superficie volar de los dedos pero no en las mucosas, alopecia, distrofia ungueal y poliposis gastrointestinal).

El tratamiento con láser de las máculas pigmentadas sólo estaría indicado por motivos estéticos<sup>9</sup>. Debido al riesgo de aparición de tumores intestinales, se aconseja la realización de controles periódicos, que deben incluir la determinación de sangre oculta en heces, la colonoscopia y la endoscopia digestiva alta, así como pruebas para controlar la aparición de tumores extraintestinales (citología, mamografía o pruebas radiológicas). Es preciso realizar un tratamiento quirúrgico precoz de los pólipos de mayor tamaño o sintomáticos. Debido al carácter hereditario de la entidad, se recomienda la valoración no sólo del paciente afectado, sino también de sus familiares. ■

## Bibliografía

1. Peutz J. Very remarkable case of familial polyposis of mucous membrane of intestinal tract and nasopharynx accompanied by peculiar pigmentations of skin and mucous membrane. *Nederl Maandschr Geneesk.* 1921; 10: 134-146.
2. Jeghers H, McKusick VA, Katz KH. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits; a syndrome of diagnostic significance. *N Engl J Med.* 1949; 241: 1.031-1.036.
3. Nakawaga H, Koyama K, Tanaka T, Miyoshi Y, Ando H, Baba S, et al. Localization of the gene responsible for Peutz-Jeghers syndrome within a 6-cM region of chromosome 19p13.3. *Hum Genet.* 1998; 102: 203-206.
4. Mallery SB, Stough DB. Genodermatoses with malignant potential. *Dermatol Clin.* 1987; 5: 221-230.
5. Westerman AM, Entius MM, De Baar E, Boor PP, Koole R, Van Velthuysen ML, et al. Peutz-Jeghers syndrome: 78-year follow-up of the original family. *Lancet.* 1999; 353: 1.211-1.215.
6. Yamada K, Matsukawa A, Hori Y, Kukita A. Ultrastructural studies on pigmented macules of Peutz-Jeghers syndrome. *J Dermatol.* 1981; 8: 367-377.
7. Bartholomew LG, Dahlin DC, Waugh JM. Intestinal polyposis associated with mucocutaneous melanin pigmentation Peutz-Jeghers syndrome; review of literature and report of six cases with special reference to pathologic findings. *Gastroenterology.* 1957; 32: 434-451.
8. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, Olschwang S, Boardman LA, Gille JJ, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res.* 2006; 12: 3.209-3.215.
9. Kato S, Takeyama J, Tanita Y, Ebina K. Ruby laser therapy for labial lentigines in Peutz-Jeghers syndrome. *Eur J Pediatr.* 1998; 157: 622-624.