



Poliposis colorrectales poco frecuentes

SÍNDROME DE POLIPOSIS JUVENIL *pág. 60* SÍNDROME DE COWDEN *pág. 64* SÍNDROME DE POLIPOSIS HIPERPLÁSICA *pág. 68*

Puntos clave

El síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) se define por la aparición de pólipos hamartomatosos gastrointestinales y pigmentación mucocutánea característica.

A los individuos afectados se les puede ofrecer el estudio genético del gen *STK11*. Sin embargo, las mutaciones en este gen se detectan únicamente en el 50-60% de las familias con sospecha de SPJ.

El SPJ se asocia a un incremento del riesgo de cáncer, tanto gastrointestinal como extragastrointestinal. Las neoplasias asociadas son, por orden de frecuencia, mama, colon, páncreas, estómago y ovario.

Las medidas de cribado y vigilancia deben incluir la exploración de los testículos, el tracto gastrointestinal (mediante gastroscopia, colonoscopia, tránsito intestinal y/o cápsula endoscópica), la mamografía, la ecoendoscopia pancreática y la revisión ginecológica.

Síndrome de Peutz-Jeghers

CRISTINA SÁNCHEZ-FORTÚN Y RODRIGO JOVER MARTÍNEZ

Unidad de Gastroenterología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

El síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) se engloba dentro de los síndromes familiares caracterizados por la presencia de pólipos hamartomatosos en el tubo digestivo junto con el síndrome de Cowden o la poliposis juvenil, entre otros. En el SPJ, la poliposis gastrointestinal se asocia a una pigmentación mucocutánea característica y a un riesgo elevado de cáncer en diversas localizaciones, entre las que destacan el tracto digestivo, el páncreas y la mama. La primera descripción de este síndrome corresponde al médico inglés Connor, en 1895, pero fue Peutz quien primero describió el carácter hereditario del síndrome en 1921¹, y Jeghers quien asoció, en 1949, los fenómenos de poliposis e hiperpigmentación².

Genética y patogénia

El SPJ es una enfermedad hereditaria autosómica dominante con alta penetrancia. Hombres y mujeres se ven afectados por igual. Es escasamente prevalente (1:250.000-1:280.000) y su incidencia aproximada es de un caso por cada 200.000 nacimientos³.

El SPJ se produce en la mayoría de los casos por una mutación germinal localizada en el cromosoma 19, en la banda p13.3 cerca del marcador D19S886. Esta región codifica una serina-treonin quinasa *-LKB1* o *STK11* cuya función está todavía en estudio. Las mutaciones en la línea germinal, probablemente en combinación con defectos adquiridos en el segundo alelo a nivel somático, son responsables de las manifestaciones clínicas. Se ha sugerido que *STK11* funciona como un gen supresor de tumores y se conoce que está implicado en la regulación de la polaridad celular y del ciclo celular.

El test genético está disponible en laboratorios especializados. Sin embargo, las mutaciones en *STK11* se detectan solamente en el 50-60% de

las familias con sospecha de SPJ, lo cual sugiere la posible existencia de un segundo locus⁴.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del SPJ se dividen en dos: máculas mucocutáneas hiperpigmentadas y pólipos gastrointestinales múltiples.

Lesiones cutáneas

Están presentes en más del 95% de los pacientes e, histológicamente, están formadas por macrófagos cargados de melanina situados en la dermis. Son típicamente planas, desde azul grisáceo a marrón, de 1 a 5 mm de tamaño, similares a pecas. Las lesiones del SPJ se diferencian de las pecas por su localización y momento de aparición:

1. Pigmentación SPJ: se localiza en los labios (fig. 1A) y la zona perioral (94%), manos (74%), mucosa bucal (66%) y pies (62%)¹. También aparece en nariz, zona perianal, genitales y, raramente, en el intestino. Suele aparecer durante el primer o el segundo año de vida y aumenta en número a lo largo de los años; puede atenuarse tras la pubertad (excepto la lesiones de la mucosa bucal).

2. Pecas: se reparten típicamente cerca de las narinas y la boca, están ausentes al nacimiento y nunca aparecen en la mucosa oral.

La degeneración maligna de estas lesiones es extremadamente rara.

Existe un síndrome de pigmentación cutánea melanótica aislada. Estos pacientes no presentan pólipos intestinales ni la mutación germinal. Sin embargo, las mujeres afectas presentan un riesgo aumentado de cáncer de mama y ginecológico⁵.

Lectura rápida



El síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) se engloba dentro de los síndromes familiares caracterizados por la presencia de pólipos hamartomatosos en el aparato digestivo, junto con el síndrome de Cowden o la poliposis juvenil, entre otros.

En el SPJ, la poliposis gastrointestinal se asocia a una pigmentación mucocutánea característica y un riesgo elevado de cáncer en diversas localizaciones, entre las que destacan el tracto digestivo, el páncreas y la mama.

El SPJ es una enfermedad hereditaria autosómica dominante con una alta penetrancia. Hombres y mujeres se hallan afectados por igual.

El SPJ se produce en la mayoría de los casos por una mutación germinal en el gen *STK11*, también llamado *LKB1*.

Las lesiones cutáneas están presentes en más del 95% de los pacientes y se localizan fundamentalmente en los labios, la mucosa perioral, la mucosa bucal, las manos y los pies.



Figura 1. A. Pigmentación labial típica del síndrome de Peutz-Jeghers. B. Histología de un pólipo de Peutz-Jeghers a bajo aumento.

Pólipos gastrointestinales

El pólipo de Peutz-Jeghers es una lesión hamartomatosa formada por epitelio glandular apoyado sobre una proliferación arboriforme de músculo liso bien desarrollado contiguo a la muscular de la mucosa (fig. 1B). Las bandas de músculo liso se abren en forma de abanico dentro de la cabeza del pólipo y adelgazan a medida que avanzan hacia la superficie. La lámina propia y el epitelio que lo recubre son normales.

Los pólipos de Peutz-Jeghers carecen de potencial maligno. Este hecho contrasta con la predisposición al cáncer que presentan estos pacientes y con los cambios neoplásicos en pólipos hamartomatosos, que aunque raros, se han documentado⁶⁻⁹. Tradicionalmente, se postulaba la existencia de una vía desconocida de transformación maligna. Una teoría alternativa es la propuesta por Jansen et al¹⁰, en la que la disregulación de la polarización celular produciría una predisposición al prolapso de la mucosa que resulta en la formación de pólipos hamartomatosos. De la misma manera que se observa un prolapso de la mucosa normal, los adenomas o carcinomas incipientes también podrían experimentar este prolapso, dando lugar al hallazgo de displasia en el seno de un pólipo hamartomatoso. Por lo tanto, los hamartomas del SPJ podrían ser epifenómenos simultáneos a la predisposición al cáncer, sin que exista realmente una secuencia hamartoma-carcinoma.

Endoscópicamente, los pólipos no presentan características diferenciales en relación a otro tipo de pólipos, pueden ser sesiles, pediculados o lobulados, y se distribuyen de la siguiente manera: intestino delgado 64%, colon 64%, estómago 49% y recto 32%¹. El número de pólipos oscila de 1 a 20 por segmento del tracto intestinal y presentan un diámetro desde 1 mm a 5 cm. También se han publicado casos de aparición de pólipos hamartomatosos en la pelvis renal, la vejiga urinaria, los pulmones y las narinas.

Los pólipos comienzan a crecer durante la primera década de la vida y los síntomas aparecen en la mayoría de los pacientes a los 10-30 años de edad. La edad media a la que se diagnostica la enfermedad es 23 años en hombres y 26 años en mujeres. Pueden manifestarse mediante diversos síntomas gastrointestinales¹, siendo típicos los siguientes:

1. Obstrucción causada por intususcepción u oclusión de la luz producidas por un pólipo, localizado en intestino en la mayoría de los casos: 43%.
2. Dolor abdominal: 23%.
3. Rectorragia aguda o crónica causada por ulceración: 14%.
4. Extrusión de un pólipo a través del recto: 7%.

Los pacientes con SPJ tienen más probabilidades de ser intervenidos quirúrgicamente en diversas ocasiones, así como de presentar complicaciones postoperatorias. Se ha sugerido que la combinación del tratamiento endoscópico y laparoscópico en la intususcepción de intestino delgado proximal podría ser una estrategia para reducir la necesidad de laparotomías repetidas en estos pacientes¹¹.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los criterios propuestos en 1987 por Giardiello et al¹², los cuales se resumen en la figura 2. El estudio genético permite confirmar el diagnóstico. Sin embargo, como ya se ha explicado previamente, no todas las mutaciones asociadas han sido identificadas, por lo que un test negativo no excluye el diagnóstico.

Riesgo de neoplasia

El SPJ está asociado con un incremento del riesgo de cáncer tanto gastrointestinal como extragastrointestinal. Según un metanálisis de

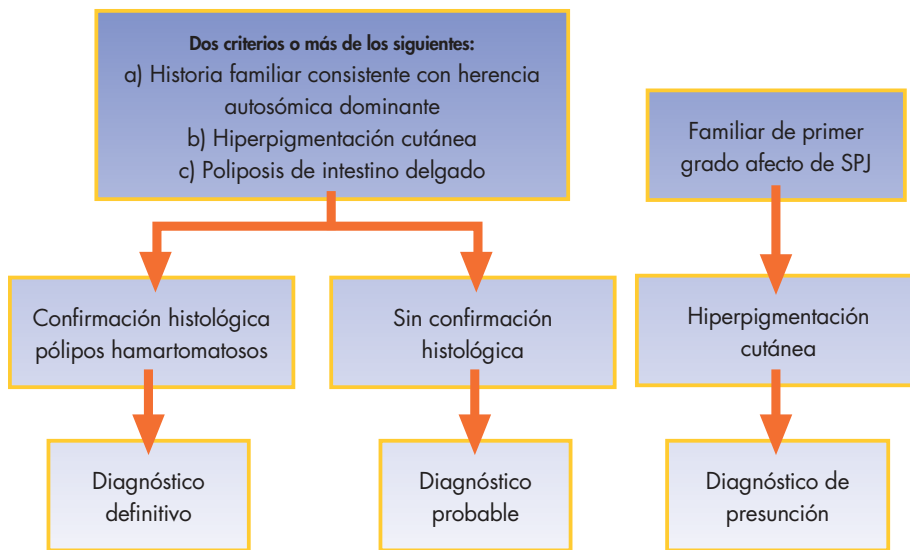


Figura 2. Criterios diagnósticos de Giardello et al⁴. La confirmación diagnóstica en individuos sin historia familiar se basa en la presencia de dos o más pólipos hamartomatosos de Peutz-Jeghers. SPJ: síndrome de Peutz-Jeghers.

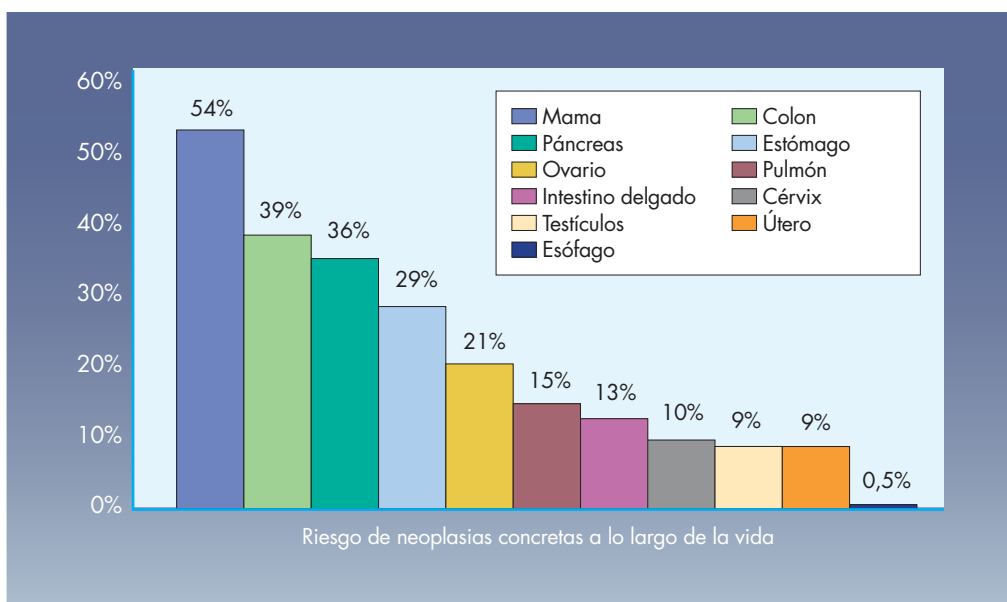


Figura 3. Riesgo de desarrollar los distintos tipos de neoplasia a lo largo de la vida, según Giardello et al⁵.

Giardello et al¹³, que incluye 210 pacientes descritos en 6 publicaciones, el riesgo relativo para todos los cánceres es de 15,2 (intervalo de confianza [IC] 95%: 2,0-19,0) y el riesgo acumulado de desarrollar cáncer de los 15 a los 64 años de edad es del 93%. El riesgo específico para las distintas neoplasias se representa en la figura 3. Otras neoplasias mucho más infrecuentes, como los “sex-cord tumors with annular tubules” (SCTAT) ováricos y testiculares, y los tumores de células de Sertoli, también están asociadas al SPJ. En varones puede condicionar pubertad precoz y ginecomastia¹⁴⁻¹⁶. Posteriormente Lim et al publicaron un estudio que incluía 240 individuos en el que se describió el riesgo de desarrollar cáncer a diferentes

edades en pacientes con mutaciones conocidas en *STK11*¹⁷(fig. 4). En mujeres, el riesgo acumulado de cáncer de mama estaba claramente aumentado, siendo del 32% a los 60 años.

Manejo

Estudio genético

A los individuos afectados se les puede ofrecer el estudio genético del gen *STK11*. Si se identifica una mutación patogénica, el resto de familiares puede ser estudiado con el fin de efectuar el diagnóstico presintomático y así poder aplicar las medidas de prevención únicamente en los portadores de dicha mutación. Si no se iden-

Lectura rápida



El pólipo de Peutz-Jeghers es una lesión hamartomatosa formada por epitelio glandular apoyado sobre una proliferación arboriforme de músculo liso bien desarrollado contiguo a la muscular de la mucosa.

Los pólipos de Peutz-Jeghers carecen, en principio, de potencial maligno. No obstante, se ha descrito la presencia de cambios neoplásicos en pólipos hamartomatosos.

Los pólipos de Peutz-Jeghers pueden aparecer en cualquier localización del tubo digestivo, pero son más frecuentes en el intestino delgado y el colon.

Los pólipos comienzan a crecer durante la primera década de la vida y la mayoría de los pacientes presenta síntomas a los 10-30 años de edad.

La forma más típica de presentación es la obstrucción intestinal causada por intususcepción u oclusión de la luz producidas por un pólipo, localizado en el intestino en la mayoría de los casos, o el dolor abdominal.



Lectura rápida

El SPJ se asocia a un incremento del riesgo de cáncer tanto gastrointestinal como extragastrointestinal.

Las neoplasias asociadas al SPJ son, por orden de frecuencia, mama, colon, páncreas, estómago y ovario.

A los individuos afectados se les puede ofrecer el estudio genético del gen *STK11*. Sin embargo, las mutaciones en este gen se detectan únicamente en el 50-60% de las familias con sospecha de SPJ.

El tratamiento de elección de los pólipos hamartomatosos consiste en la extirpación endoscópica. En el intestino delgado se realizará, si es posible, mediante enteroscopia.

Las medidas de cribado y vigilancia deben incluir la exploración de los testículos, el tracto gastrointestinal (mediante gastroscopia, colonoscopia, tránsito intestinal y/o cápsula endoscópica), la mamografía, la ecoendoscopia pancreática y la revisión ginecológica.

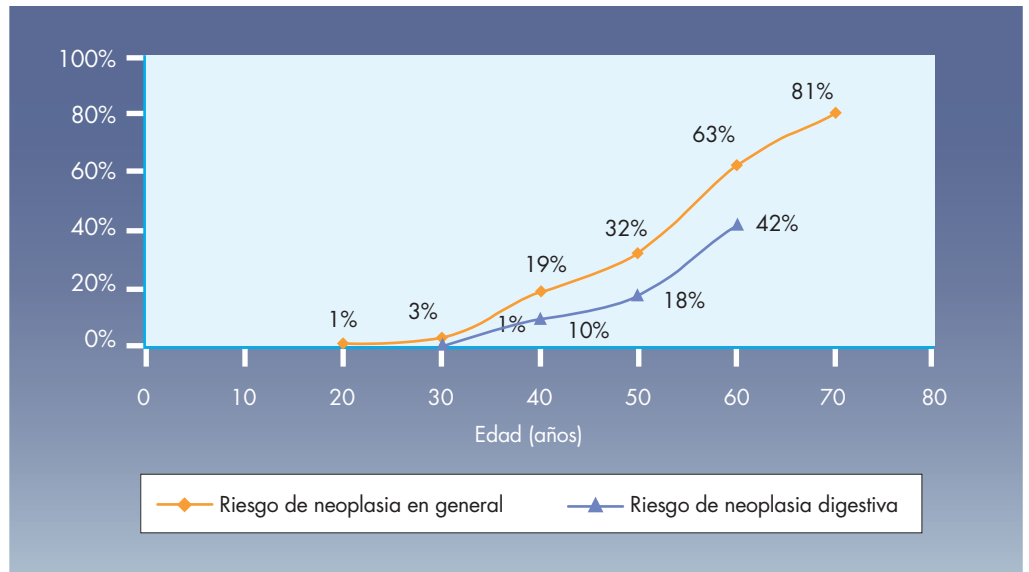


Figura 4. Evolución del riesgo de neoplasia en función de la edad del paciente, según Lim et al⁹.

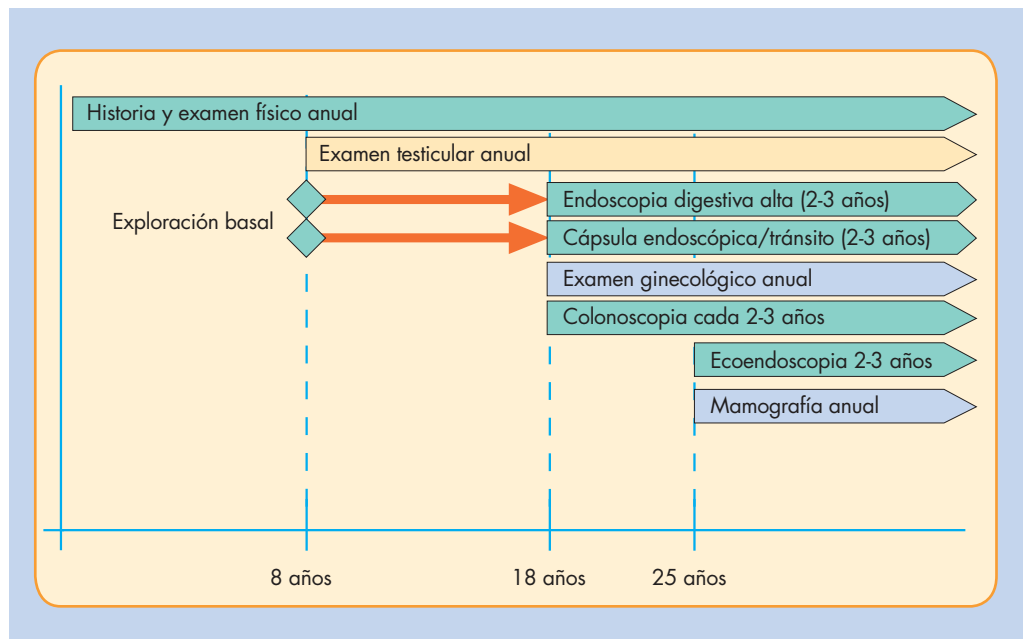


Figura 5. Recomendaciones para el cribado y vigilancia en el síndrome de Peutz-Jeghers.

tífica la mutación responsable en una determinada familia, el estudio no será concluyente y las medidas de prevención deben ser aplicadas a todos los familiares en riesgo. El estudio genético podría ser recomendado a partir de la edad de 8 años debido al beneficio que supondría el tratamiento precoz de los pólipos de intestino delgado¹, con el fin de evitar episodios de intususcepción intestinal que ocurren en el 30% de individuos afectados a la edad de 10 años.

Tratamiento

El tratamiento de elección de los pólipos hamartomatosos consiste en la extirpación endoscópica. En el intestino delgado se realizará, si es posible, mediante enteroscopia¹⁸. La cirugía

se reserva para los pólipos de intestino delgado sintomáticos, de muy rápido crecimiento, o mayores de 1-1,5 cm de tamaño que no sean accesibles a la enteroscopia.

Estrategias de cribado y vigilancia

Las medidas de vigilancia en individuos afectados y de cribado en familiares a riesgo deben comenzar en la infancia (fig. 5)^{1,19}.

- Desde el nacimiento: historia clínica y examen físico, incluyendo la exploración testicular.
- A los 8 años exploración basal, que incluye:
 - Gastroduodenoscopia y estudio del intestino delgado mediante tránsito baritado y/o cápsula endoscópica: si es positiva continuar cada 2-3 años.

- Examen testicular anual.
- 3. A partir de los 18 años:
 - Colonoscopia, gastroduodenoscopia y tránsito baritado/cápsula endoscópica cada 2-3 años.
 - Examen ginecológico anual (ecografía transvaginal, triple toma y CA 125) y autoexamen mamario mensual.
- 4. A partir de los 25 años:
 - Mamografía anual en mujeres.
 - Ultrasonografía endoscópica pancreática cada 1-3 años (otras opciones: tomografía computarizada [TC] abdominal o determinación de CA 19.9).

Bibliografía



www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los
resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

1. ●● Giardiello FM, Trimbath JD. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:408-15.
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;241:993-1005, 1031-6.
3. Rustgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev.* 2007; 21:2525-38.
4. Lim W, Hearle N, Shah B, Murday V, Hodgson SV, Lucassen A, et al. Further observations on LKB1/STK11 status and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *Br J Cancer.* 2003;89:308-13.
5. Boardman LA, Pittelkow MR, Couch FJ, Schaid DJ, McDonnell SK, Burgart LJ, et al. Association of Peutz-Jeghers-like mucocutaneous pigmentation with breast and gynecologic carcinomas in women. *Medicine (Baltimore).* 2000;79:293-8.
6. 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;49:971-83.
7. Settaf A, Mansori F, Bargach S, Saidi A. [Peutz-Jeghers syndrome with carcinomatous degeneration of a duodenal hamartomatous polyp]. *Ann Gastroenterol Hepatol (Paris).* 1990;26:285-8.
8. Defago MR, Higa AL, Campra JL, Paradelo M, Uehara A, Torres Mazzucchi MH, et al. Carcinoma in situ arising in a gastric hamartomatous polyp in a patient with Peutz-Jeghers syndrome. *Endoscopy.* 1996;28:267.
9. Bujanda L, Beguiristain A, Villar JM, Cosme A, Castiella A, Arriola JA, et al. [Gastric adenocarcinoma in hamartomatous polyp in Peutz-Jeghers syndrome]. *Gastroenterol Hepatol.* 1996;19:452-5.
10. ●● Jansen M, de Leng WW, Baas AF, Myoshi H, Malthus-Vliegen L, Taketo MM, et al. Mucosal prolapse in the pathogenesis of Peutz-Jeghers polyposis. *Gut.* 2006;55:1-5.
11. Cunningham JD, Vine AJ, Karch L, Aisenberg J. The role of laparoscopy in the management of intussusception in the Peutz-Jeghers syndrome: case report and review of the literature. *Surg Laparosc Endosc.* 1998;8:17-20.
12. ● Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR, Offerhaus GJ, Gittelsohn AM, Booker SV, et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med.* 1987;316:1511-4.
13. ●● Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology.* 2000;119:1447-53.
14. Wilson DM, Pitts WC, Hintz RL, Rosenfeld RG. Testicular tumors with Peutz-Jeghers syndrome. *Cancer.* 1986;57:2238-40.
15. Young RH, Dickersin GR, Scully RE. A distinctive ovarian sex cord-stromal tumor causing sexual precocity in the Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Surg Pathol.* 1983;7:233-43.
16. Young RH, Welch WR, Dickersin GR, Scully RE. Ovarian sex cord tumor with annular tubules: review of 74 cases including 27 with Peutz-Jeghers syndrome and four with adenoma malignum of the cervix. *Cancer.* 1982;50:1384-402.
17. ●● Lim W, Olschwang S, Keller JJ, Westerman AM, Menko FH, Boardman LA, et al. Relative frequency and morphology of cancers in STK11 mutation carriers. *Gastroenterology.* 2004;126:1788-94.
18. Fry LC, Neumann H, Kuester D, Kuhn R, Bellutti M, Malfertheiner P, et al. Small bowel polyps and tumours: endoscopic detection and treatment by double-balloon enteroscopy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;29:135-42.
19. ●● Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2009. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2009. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 4.

Bibliografía recomendada

Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology.* 2000;119:1447-53.

Metanálisis de estudios sobre el riesgo de cáncer digestivo y extradigestivo en individuos afectados. Este estudio describió de forma clara el elevado impacto de la enfermedad sobre tumores de otras localizaciones extragastrointestinales.

Giardiello FM, Trimbath JD. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:408-15.

Revisión actualizada del manejo del síndrome de Peutz-Jeghers realizada por el principal experto sobre el tema a nivel mundial.

Jansen M, de Leng WW, Baas AF, Myoshi H, Malthus-Vliegen L, Taketo MM, et al. Mucosal prolapse in the pathogenesis of Peutz-Jeghers polyposis. *Gut.* 2006;55:1-5.

Descripción de las distintas hipótesis patogénicas de la enfermedad.

Lim W, Olschwang S, Keller JJ, Westerman AM, Menko FH, Boardman LA, et al. Relative frequency and morphology of cancers in STK11 mutation carriers. *Gastroenterology.* 2004;126:1788-94.

Estudio que aporta la frecuencia relativa de tumores gastrointestinales y extradigestivos en portadores de mutación en el gen STK11.