

Síndrome de Peutz-Jeghers. Nuevo enfoque terapéutico endoscópico-quirúrgico

Dres. Carlos Barberousse¹, Carlos Kierszenbaum¹,
Elena Trucco², Luis Carriquiry³

Resumen

El síndrome de Peutz-Jeghers es una enfermedad de carácter hereditario y familiar muy poco frecuente. Se caracteriza por la asociación de pólipos intestinales y manchas melánicas periorales. Su historia natural es de cólicos abdominales recurrentes por episodios de invaginación intestinal. Esto determina reiteradas intervenciones quirúrgicas de urgencia, con considerable morbimortalidad y el riesgo alejado de un síndrome de asa corta. Recientes estudios han determinado además una mayor incidencia de cáncer tanto intestinal como extraintestinal en los portadores de la enfermedad.

En los últimos años se comprueba un cambio en su enfoque terapéutico. La tendencia actual es la erradicación de la mayor cantidad posible de pólipos en un mismo acto. En el presente trabajo se presentan los casos de dos pacientes en quienes se realizó un tratamiento combinado endoscópico y quirúrgico en forma simultánea. Se analiza la bibliografía y se concluye que el mismo es el tratamiento de elección para esta enfermedad. El objetivo del trabajo es la difusión de esta alternativa terapéutica.

Palabras clave: Síndrome de Peutz-Jeghers
Melanosis
Poliposis intestinal
Endoscopia gastrointestinal
Procedimientos quirúrgicos del sistema digestivo

Summary

The Peutz-Jeghers Syndrome is a very infrequent hereditary disorder. The main characteristic is the association of intestinal polyps and pigmented spots on lips and buccal mucous. Its natural history is about recurrent attacks of colicky abdominal pain due to episodes of intestinal invagination. This results in multiple and acute laparotomies with considerable morbidity and mortality which finally develop in a short bowel syndrome. Recent studies have also determinate a greater incidence of intestinal and extraintestinal cancer in this patients.

The therapy has been changed in last years. Actually there is a tendency to eliminate the more number of polyps that is possible in only one time. This study presents two cases of patients who have been treated by simultaneous combined endoscopic and surgical resection. The literature was analysed and concludes that the combined therapy is the best one for this pain. The diffusion of this therapy is the objective of the study.

1. Residentes de Cirugía

2. Ex Asistente de Gastroenterología

3. Profesor de Clínica Quirúrgica

Clínica Quirúrgica 2. Prof. Dr. Luis Carriquiry. Servicio de Gastroenterología. Hospital Maciel. Montevideo, Uruguay.

Presentado como orden del día en la reunión de la Sociedad de Cirugía del Uruguay del 21 de abril de 1999

Correspondencia: Dr. Carlos Barberousse. Luis P. Ponce 1476 bis ap.102. Montevideo. Uruguay

Introducción

El Síndrome de Peutz-Jeghers, descrito inicialmente por Peutz en 1921 ⁽¹⁾ y más desarrollado por Jeghers en 1949 ⁽²⁾, es una rara enfermedad en la cual si bien se han reportado muchos casos aislados, su carácter hereditario y familiar ha sido claramente demostrado ⁽³⁻⁵⁾. Estudios genéticos recientes han clonado el gen causante, el cual se sitúa en el brazo corto del cromosoma 19 ⁽⁶⁾, siendo la transmisión genética de tipo autosómico dominante.

La característica principal de la enfermedad es la asociación de manchas melánicas típicas (lentiginosis)⁽⁷⁾ y de pólipos intestinales ^(3,8,9). Las manchas melánicas constituyen el hallazgo diagnóstico más característico, siendo la localización predominante los labios y la mucosa oral ^(3,8). Con menor frecuencia pueden encontrarse en brazos y piernas. Su ausencia dificulta el diagnóstico, aunque no lo elimina ^(3,4,8). Los pólipos pueden distribuirse a lo largo de todo el tubo digestivo pero con una franca predominancia en el intestino delgado. También se han encontrado pólipos en localizaciones extraintestinales y extradigestivas ⁽⁹⁻¹¹⁾. El estudio histopatológico de estos pólipos demuestra su carácter hamartomatoso dado por la hiperplasia de todas las líneas celulares habituales a un sector del intestino y la presencia de músculo liso disociado que se ramifica entre los elementos celulares ⁽¹²⁾. Este estudio confirma el diagnóstico de la enfermedad.

La historia natural de este síndrome es de episodios recurrentes de dolor cólico centroabdominal debidos a cuadros de invaginación intestinal, actuando algún pólipo como cabeza de tal invaginación. Como síntomas menos frecuentes se describen la hemorragia digestiva alta y baja con su consecuente anemia y el prolapso rectal ^(3,5,8,10). Es frecuente el hallazgo al examen físico de una tumefacción abdominal correspondiente a un segmento de delgado invaginado. En muchos casos la enfermedad cursa en forma asintomática.

Los estudios paraclínicos tanto endoscópicos como imagenológicos demuestran la presencia de una panpoliposis intestinal en la mayoría de los casos.

En cuanto al tratamiento, la conducta mayormente aceptada durante años fue conservadora ^(3,4,7,11) actuándose únicamente en caso de com-

plicaciones, generalmente oclusiones intestinales por una invaginación. En estos casos, la cirugía podía ir desde una simple desinvaginación y polipectomía hasta una resección-anastomosis intestinal. A la morbimortalidad inherente a las reiteradas intervenciones de urgencia se le sumaba el riesgo evolutivo de desarrollar un intestino corto.

Un segundo elemento ha surgido a la luz de recientes estudios ^(13,14), es el riesgo aumentado de desarrollar cáncer tanto intestinal como extraintestinal. Dichos estudios demuestran una mayor incidencia de cáncer en estos pacientes, así como la presentación del mismo a edades francamente inferiores a las de la población general. Dentro de los cánceres extraintestinales predominan los de la esfera genital.

El surgimiento y desarrollo de la endoscopia ⁽¹⁵⁾ permitió un importante avance tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, un importante número de pólipos ya sea por su tamaño o localización no son pasibles de resección endoscópica.

Como consecuencia de ello se han buscado alternativas terapéuticas de modo de evitar la morbimortalidad referida así como el riesgo de desarrollar un cáncer. Dentro de estas alternativas se sitúan la combinación en forma simultánea de la endoscopia con la resección quirúrgica ^(16,17).

En este trabajo se presentan los casos de dos pacientes jóvenes en los cuales se llevó a cabo dicho tratamiento combinado con buenos resultados. El objetivo del mismo es la difusión en nuestro medio de este tratamiento dado el bajo número de casos existentes y por tanto la escasa experiencia en el mismo.

Caso clínico 1

OA, 34 años, procedente de Paso de los Toros (Tacuarembó).

Sin antecedentes familiares conocidos de la enfermedad, si bien no pudo realizarse un estudio minucioso de su árbol genealógico.

Antecedente personal de una intervención quirúrgica hace 10 años por una oclusión intestinal. En el intraoperatorio se encontró una invaginación de intestino delgado realizándose una resección segmentaria con anastomosis término-terminal. A los 12 días de la misma presenta una



Figura 1

falla de sutura con peritonitis séptica. Es trasladado a Montevideo donde es reintervenido realizándose nueva resección intestinal y reanastomosis. Requiere internación en cuidados intensivos presentando una buena evolución y finalmente es dado de alta. Durante los siguientes años no vuelve a consultar por lo que no se registran datos de su seguimiento. Dicho período al parecer transcurre asintomático.

Consulta nuevamente en setiembre de 1997 en policlínica de gastroenterología por dolores cólicos centroabdominales, vómitos esporádicos y dispepsia para todo tipo de alimentos. El tránsito digestivo bajo permaneció conservado. No presentó episodios de sangrado digestivo alto ni bajo. Del examen físico destacaba el estado nutricional y general conservado, con buena coloración de piel y mucosas. Se destacaba también la

presencia de manchas color “café” a nivel de sus labios inferiores y en la mucosa yugal (figura 1). Al examen abdominal presentaba dolor difuso a la palpación profunda, no encontrándose masas palpables. El tacto rectal fue normal.

Estudiado mediante una fibrogastroscopía, se detectó la presencia de varios pólipos en duodeno de tipo pediculado, subpedunculado y sésiles, de tamaños variables (figura 2). Se resecaron varios de ellos con la excepción de uno de gran tamaño en el cual no fue posible pero que igualmente fue biopsiado. Se atribuyó inicialmente la sintomatología a dicho pólipo grande. Se complementó el estudio con una fibrocolonoscopia en la cual se encontraron múltiples pólipos de diverso tamaño y características, desde la margen anal hasta el ciego (figura 3), realizándose la biopsia de varios de ellos.

De los estudios imagenológicos se destaca: estudio contrastado del colon por enema, el cual confirmó la existencia de una panpoliposis colónica (figura 4); tránsito de intestino delgado, que reveló la presencia de un asa yeyunal proximal muy distendida con una imagen compatible con una intususcepción de delgado (figura 5), la cual fue interpretada como la verdadera causa de los dolores cólicos abdominales; tomografía axial computarizada de abdomen, que reveló la existencia de un pólipo a nivel de la vesícula biliar, siendo el resto del estudio normal.

El estudio histopatológico de las piezas de biopsia confirmó en todos los casos que se trataba de pólipos hamartomatosos (figura 6), de acuerdo a los criterios que los definen. No se de-

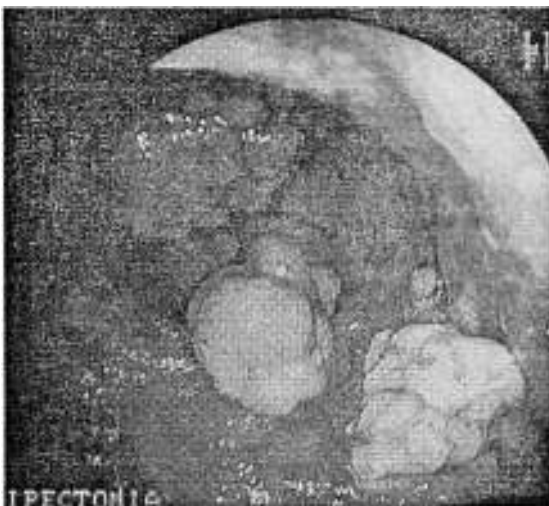


Figura 3. Fibrocolonoscopia. Pólipos subpediculados de colon.

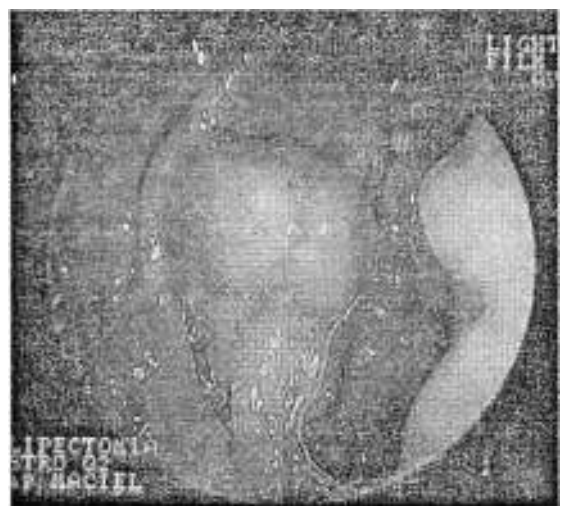


Figura 2. Fibrogastroscopia. Pólipo pediculado de duodeno



Figura 4. Estudio contrastado del colon por enema. Ángulo cólico izquierdo con pólipos



Figura 5. Tránsito de intestino delgado. Ángulo cólico izquierdo con pólipos.



Figura 6.



Figura 7.

teció en ninguno de ellos focos de adenomatosis ni de carcinomatosis. Estos hallazgos permitieron confirmar que se estaba en presencia de un síndrome de Peutz-Jeghers.

En conjunto con los gastroenterólogos se decidió realizar un tratamiento combinado endoscópico y quirúrgico. El paciente es operado en junio de 1998, realizándose en forma simultánea la laparotomía con la endoscopia alta y baja con cámara de video. La exploración operatoria reveló una invaginación de un asa yeyunal proximal (figura 7) y la presencia de múltiples pólipos palpables tanto en el intestino delgado como en el colon. El resto de la exploración fue normal. Se inició el procedimiento con la resección segmentaria y anastomosis término-terminal del sector de delgado invaginado. A continuación se realizó la resección endoscópica alta y baja de la gran mayoría de los pólipos grandes, en muchos casos ayudados por la fijación externa por el equipo

quirúrgico. En los casos en que no fue posible la resección completa por vía endoscópica de algún pólipo por su tamaño, fue necesaria una pequeña enterotomía para su resección. Cabe destacar que los pólipos de muy pequeño tamaño no fueron resecados. Finalmente se efectuó la colestectomía.

La evolución posoperatoria fue buena, presentando como complicación inmediata una supuración de la herida operatoria que evolucionó bien con curaciones. Se otorgó el alta a los 15 días del postoperatorio con el paciente en buenas condiciones y se le coordinó para un plan de estricto seguimiento clínico y endoscópico.

El resultado de la anatomía patológica fue el mismo del de los estudios biopsicos previos.

Caso clínico 2

NP, 23 años, procedente de Montevideo (figura 8).



Figura 8.

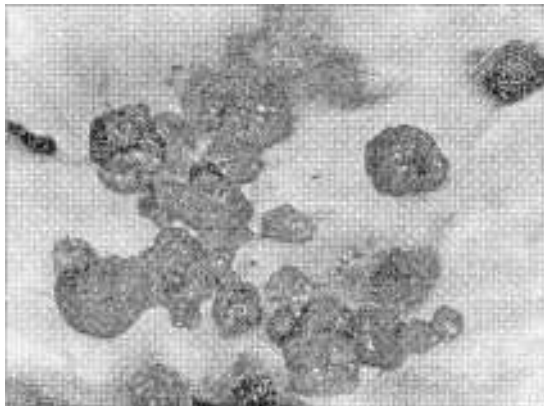


Figura 9.



Figura 10.



Figura 11.

Antecedentes familiares de padre portador de la enfermedad operado en dos ocasiones desconociéndose los procedimientos realizados y hermana también portadora de la enfermedad operada en una oportunidad realizándose resección-anastomosis de delgado.

Operado en tres ocasiones: a los 9 años se le realizó una resección-anastomosis de delgado por una invaginación, a los 12 años fue operado dos veces realizándose en ambas una desinvaginación y polipectomía.

Desde hace un año presenta dolores cólicos reiterados que motivaron varias consultas e incluso internaciones, siendo calmado con antiespasmódicos intravenosos.

Estudiado con fibrogastroscofia, la cual reveló voluminosos pólipos en duodeno 2 y 3, no pasibles de resección endoscópica. Fue estudiado también con tránsito de delgado, que reveló varios pólipos con predominio en las asas proximales. La fibrocolonoscopia, que fue completa,

mostró más de 20 pólipos en todo el colon, realizándose la biopsia de varios de ellos. Los estudios histopatológicos confirmaron hamartomas en todos los casos sin focos de adenomatosis ni carcinomatosis.

Con el diagnóstico de síndrome de Peutz-Jeghers se decide realizar un tratamiento combinado endoscópico y quirúrgico. Se inicia el procedimiento bajo anestesia general con la colonoscopia. Se extirpan todos los pólipos mayores de 5 mm (figura 9). Se realiza a continuación la endoscopia alta, no siendo posible reseca los pólipos duodenales. Se realiza laparotomía mediana, se liberan adherencias del delgado, se moviliza el duodeno y se realiza una duodenotomía longitudinal sobre la cara anterior de duodeno 2. A través de la misma se resecan los pólipos duodenales (figuras 10 y 11) y luego se introduce el endoscopio al resto del delgado, ayudado esto por el cirujano. Se resecan todos los pólipos de delgado por esta vía, siendo los mismos abando-

nados en la luz y extraídos por la sonda nasogástrica. Cierre de la duodenotomía y de la mediana.

La evolución postoperatoria fue favorable, sin complicaciones, siendo otorgada el alta al noveno día.

La anatomía patológica no reveló focos de adenomatosis ni carcinomatosis en ningún caso.

Discusión

Ambos casos clínicos son muy claros y no presentan dificultades diagnósticas. En el caso 1 no está presente la historia familiar, pero sí lo están el resto de las características que definen a la enfermedad (manchas melánicas, pólipos intestinales e histopatología de hamartomas). La evolución clínica en ambos también fue característica con reiteradas consultas y con intervenciones previas que implicaron resecciones intestinales en los dos casos. De haber sido enfocado su tratamiento con el criterio clásico hubieran sido operados realizándose el tratamiento de la invaginación únicamente. Sin embargo se optó por un tratamiento más moderno y completo que pensamos limita las posibilidades de nuevas invaginaciones así como también disminuye los riesgos del desarrollo de un cáncer intestinal.

El enfoque actual del síndrome de Peutz-Jeghers ha cambiado a partir de la observación de dos hechos fundamentales.

En primer lugar, siendo este el motivo principal, las múltiples intervenciones a las que son sometidos estos pacientes conlleva una elevada morbimortalidad que en algunas series alcanza hasta un 25 a 30%^(3-5,12-13). La reiteración de las laparatomías y el carácter urgente de las mismas explican esta incidencia. Por otra parte, la reiteración de resecciones intestinales también conlleva el riesgo de desarrollar un intestino corto en el mediano o largo plazo. Todos estos elementos nos hablan de un mal pronóstico.

En segundo lugar existe un riesgo aumentado de cáncer intestinal y extraintestinal. Su incidencia supera ampliamente a la de la población general con la que se trata de pacientes jóvenes^(13,18). En el caso del cáncer intestinal, el orden de incidencia por sectores es colon- gastroduodeno-yeyunoileon^(13,14,18). El cáncer extraintestinal muestra una predominancia en la esfera genital (ovario, mama, cuello uterino)^(11,14), lo que explica

una mayor incidencia en las mujeres con relación a los hombres.

El tema del cáncer ha sido analizado por diversos autores, prácticamente desde la descripción inicial de la enfermedad. Durante años se publicaron elevadas incidencias de cáncer intestinal hasta que Bartholomew y colaboradores^(3,4) describieron con claridad las lesiones como pólipos hamartomatosos. Lo que hasta ese momento se pensaban eran cánceres correspondían a una interpretación errónea de las características de los pólipos. A partir de ello se consideró durante mucho tiempo^(19,20) que no era posible la transformación maligna de los hamartomas. Este criterio también se sustentaba en el hecho de la elevada frecuencia extraintestinal del cáncer siendo la enfermedad de localización intestinal. Por otra parte la localización del cáncer intestinal no se correspondía con las localizaciones predominantes de los pólipos. Estudios más recientes^(13,14,18) replantean nuevamente el tema demostrando incidencias de cáncer superiores a las de la población general, así como presentación de éste en edades menores a las habituales. Varios patólogos^(21,22) han podido también demostrar la presencia de focos de adenomatosis y de carcinomatosis en los pólipos hamartomatosos, lo que representa un elemento irrevocable. Con respecto al cáncer genital se atribuye su presencia a posibles causas genéticas, dado el carácter genético y familiar de la enfermedad^(11,14). Su aparición no puede ser prevenida con el tratamiento considerado pero implica un seguimiento regular dirigido especialmente a su esfera.

Conclusiones

- El tratamiento del síndrome de Peutz-Jeghers debe ser radical, entendiendo por tal a la resección de todos los pólipos mayores de 5 mm.
- La mejor opción para ello es el tratamiento combinado endoscópico y quirúrgico, en forma simultánea, bajo anestesia general. Esto facilita la resección endoscópica y permite resecar quirúrgicamente aquellos pólipos que no sean pasibles de la misma.
- Debe realizarse el estudio anatomopatológico de todas las lesiones para descartar la existencia de adenomatosis o carcinomatosis.

- El seguimiento estricto y regular de estos pacientes es fundamental en los primeros años. Debe dirigirse tanto al tracto intestinal con controles clínicos y endoscópicos, así como a la esfera genital con especial control de mamas, ovario y cuello uterino.

Bibliografía

- 1) **Peutz JL.** A very remarkable case of familial polyps of the mucous membrane of the intestinal tract and nasopharynx accompanied by peculiar pigmentation of skin and mucous membrane. *Nederl Mcandschr Geneesk* 1921; 10:134-46.
- 2) **Jeghers H, McKusick V et al.** Generalised intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucous, lips and digits: A syndrome of diagnostic significance. *N Engl J Med* 1949; 241: 993-1005, 1031-6.
- 3) **Bartholomew LG, Dahlin DC.** Intestinal polyposis and mucocutaneous pigmentation (Peutz-Jeghers syndrome); further comments and report of an additional case. *Minnesota M* 1958; 41: 848-52.
- 4) **Bartholomew LG, Dahlin DC et al.** Intestinal polyposis associated with mucocutaneous pigmentation. *Surg Gynaecol Obstetr* 1962; 115: 1-11.
- 5) **Bailey D.** Polyposis of gastrointestinal tract: the Peutz syndrome. *Br Med J* 1957; 2: 433-9.
- 6) **Jenne DE, Reinmann H et al.** Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet* 1998; 18: 38-43.
- 7) **Liard W, Pomi J.** Poliposis de intestino delgado: Síndrome de Peutz-Jeghers. *Cir Uruguay* 1976; 5: 284-7.
- 8) **Dormandy TL.** Gastrointestinal polyposis with mucocutaneous pigmentation (Peutz-Jeghers syndrome). *N Engl J Med* 1957; 256: 1093, 1141, 1186.
- 9) **McAllister AJ, Richards KF.** Peutz-Jeghers syndrome: experience with 20 patients in 5 generations. *Am J Surg* 1977; 134: 717.
- 10) **Giardiello FM, Welsh SB et al.** Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316: 1511-4.
- 11) **Boardman LA, Thibodeau S et al.** Increased risk of cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann Intern Med* 1998; 128: 896-9.
- 12) **Williams CB, Goldblatt M, Delaney P.** "Top and Tail endoscopy" and follow-up in Peutz-Jeghers syndrome. *Endoscopy* 1982; 14: 82-4.
- 13) **Pedersen R, Hartvigsen A et al.** Management of Peutz-Jeghers syndrome. Experience with patients from the Danish polyposis register. *Colorectum Dis* 1994; 9:177-9.
- 14) **Van Coevorden F et al.** Combined endoscopic and surgical treatment in Peutz-Jeghers syndrome. *Surg Gynaecol Obstetr* 1986; 162: 426-8.
- 15) **Kazuoki H et al.** Cancer in Peutz-Jeghers syndrome. *Cancer* 1993; 72: 2777-81.
- 16) **Dozois RR, Judd E et al.** The Peutz-Jeghers syndrome. Is there a predisposition to the development of intestinal malignancy? *Arch Surg* 1969; 98: 509-15.
- 17) **Dimitrios A, Linos M et al.** Does Peutz-Jeghers Syndrome predispose to gastrointestinal malignancy? *Arch Surg* 1981; 116: 1182-4.
- 18) **Perzin KH, Bridge MF.** Adenomatous and carcinomatous changes in hamartomatous polyps of the small intestine (Peutz-Jeghers syndrome). *Cancer* 1982; 49: 971-83.
- 19) **Narita T, Eto T et al.** Peutz-Jeghers syndrome with adenomas and adenocarcinomas in colonic polyps. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 76-81.