

## **Carcinoma del tracto digestivo en el síndrome de Peutz-Jeghers**

Informe de cuatro casos en una familia.

DR. JORGE SALAS C.\*

DR. MARIO MIRANDA G.\*

La frecuencia con que los pólipos gastrointestinales del síndrome de Peutz-Jeghers sufren una degeneración maligna ha sido objeto de mucha controversia. Mientras que en algunas publicaciones (1) se afirma que esto puede suceder en cerca del 24% de los pacientes, en otras se señala que: "una verdadera degeneración maligna es rara y nunca se han demostrado metástasis" (2). De allí que consideramos importante informar nuevos casos con esta complicación.

### CASOS CLINICOS

Caso 1. A. A. S. de sexo masculino, de 45 años de edad, perteneciente a la tercera generación (III-4) de una numerosa familia afectada por el síndrome de Peutz-Jeghers, de la cual se informa por aparte (3). Sus antecedentes mórbidos no eran contributorios. Fue admitido al Hospital San Juan de Dios en enero de 1963, por dolor y sensación de masa en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen, de cinco meses de duración, además de adinamia y pérdida de peso. Al examen físico se encontró en condición nutricional aceptable, y en el abdomen se palpó una masa firme, irregular y móvil localizada en flanco y fosa ilíaca izquierdas. No se mencionan manchas pigmentadas, pero tanto su viuda como dos hermanas informan que desde niño tenía numerosas manchas pigmentadas en los labios, palmas de las manos y de pies. Además, cuatro de los hijos de este paciente son portadores de síndrome de Peutz-Jeghers, (su esposa es sana), siendo una de ellas el tercer caso de este reporte. El 15 de febrero de 1963 se llevó a cabo laparotomía, encontrándose una masa tumoral que comprometía varias asas del intestino delgado. Se resecó el íleon en su totalidad, y por aparte, el ciego y la mitad proximal del colon ascendente. En el post-operatorio tuvo vómitos y diarrea, supuración a través de la herida quirúrgica, deterioro progresivo y murió el 18 de mayo de 1963. Anatomía patológica. Piezas operatorias: se recibieron dos piezas operatorias, una que comprendía una porción de íleon de 17 cms. de largo, en continuidad con el ciego y colon ascendente. En la pared posterior del ciego había tres pólipos, el mayor de 3 cm. de diámetro.

---

\* Servicios de Anatomía Patológica y Gastroenterología, Hospital San Juan de Dios. Cátedras de Anatomía Patológica y Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica.

Su examen histológico demostró que se trataba de pólipos adenomatosos, cuyas glándulas estaban revestidas principalmente de células caliciformes, con un estroma ramificado conteniendo músculo liso (Fig. 1). La otra pieza consistía en un segmento de íleon de 2 m. de longitud. A 30 cm. de su extremo proximal se encontró un tumor anular que medía 7 cm. de longitud. Era blanquecino, granular, con algunas áreas grisáceas y translúcidas y se extendía hacia el mesenterio. Su examen histológico mostró que se trataba de un adenocarcinoma que invadía todo el espesor de la pared intestinal. En la porción apical del tumor, lejos de la pared intestinal, el estroma mostró la presencia de fibras de músculo liso en inmediata vecindad con las glándulas malignas (Fig. 2). Los ganglios linfáticos y las porciones de mesenterio resecaadas no mostraron metástasis. En la autopsia se encontraron 500 cc. de líquido en la cavidad abdominal, con múltiples adherencias y abscesos retroperitoneales. Los ganglios para-aórticos estaban agrandados y mostraban metástasis y también había dos nódulos metastásicos en el hígado, de 0,5 cm. de diámetro. El estómago no presentaba lesiones, pero en el duodeno se encontró una úlcera péptica de 0,7 cm. de diámetro. La anastomosis ileo-cólica estaba en buena condición. En el yeyuno y colon restante había muchos pólipos pedunculados mostrando las características típicas de los pólipos de Peutz-Jeghers, o sea: glándulas revestidas por células intestinales de diverso tipo y fibras de músculo liso en el estroma.

Caso 2. M.V.E. de sexo femenino, de 21 años de edad, perteneciente a la cuarta generación (IV-20) de la misma familia con el síndrome de Peutz-Jeghers. En 1966 fue admitida a otro hospital debido a oclusión intestinal. A la laparotomía se encontró una invaginación yeyuno-ileal que era producida por una masa de pólipos. También había muchos otros pólipos en el intestino delgado, de los cuales se resecaron 27, todos mostrando los caracteres histológicos del pólipo de Peutz-Jeghers. A fines de 1970 fue vista a domicilio por uno de nosotros, cuando se estaba estudiando la familia en conjunto, y se apreció que tenía numerosas manchas de color café oscuro en la cara y el labio inferior (Fig. 3), así como unas pocas en sus antebrazos y una sola en el pie izquierdo. Desde su menarquía presentaba menorragias alternando con períodos de amenorrea. En mayo de 1972 fue admitida al Hospital San Juan de Dios debido a hipermenorrea, anemia y sangramiento rectal reciente y discreto. Al examen físico se encontró muy pálida, con un hematocrito de 25%. Una gastroscopía mostró 12 pólipos lisos de 0.5 a 1 cm. de diámetro en el fondo gástrico. En la rectoscopia, a 8 cm. de la línea anocutánea, se encontró un tumor anular y ulcerado, aparentemente fijo a las estructuras vecinas, y cuya biopsia mostró un adenocarcinoma. Se operó el 24 de julio de 1972 encontrándose una gran masa tumoral en el recto, adherida al sacro, y numerosas metástasis en ganglios linfáticos e hígado. Se practicó una colostomía. La paciente empeoró progresivamente y murió cinco meses después.

Anatomía Patológica. Las piezas operatorias examinadas en 1966 estaban formadas por numerosos pólipos resecaados del intestino delgado, que medían de 0.5 a 3.5 cm. de diámetro. El examen histológico mostró una estructura glandular compleja, con glándulas revestidas por diversos tipos de células intestinales, con fibras musculares lisas en los tallos conjuntivos (Fig. 4). La biopsia del tumor rectal tomada en 1972 mostró un adenocarcinoma con glándulas atípicas y masas compactas de células tumorales. La autopsia mostró que en el estómago había muchos pólipos pequeños, la mayoría sésiles. En el intestino delgado y grueso había numerosos pólipos de 0.5 a 3.5 cm. de diámetro, algunos con pedículos hasta de 4 centímetros de largo. En el recto se encontró una masa tumoral que medía 3.8 cm. en su diámetro mayor. Estaba ulcerada y comprometía el grosor total de la pared rectal, pero no invadía los órganos vecinos (Fig. 5). Su examen histológico mostró un adenocarcinoma mucoproducor (Fig. 6). Se encon-

traron metástasis en los ganglios para-aórticos, hígado, peritoneo, pleura y pulmones. También se encontraron tromboembolias en las arterias pulmonares e infartos pulmonares.

Caso 3. Z. A. A. de sexo femenino, de 18 años de edad, perteneciente a la cuarta generación (IV-5) de la misma familia, e hija del primer caso de este informe. Había sido vista varias veces en su casa, pero siempre rehusó someterse a ningún tipo de examen. Su menarquía se produjo a los 16 años de edad y desde entonces tuvo períodos de amenorrea alternando con otros de polimenorrea. En noviembre de 1971 se constató la existencia de una mancha de vitiligo en el tercio medio de la cara interna del muslo izquierdo, que le había aparecido varios meses antes. Fue admitida al Hospital San Juan de Dios el 21 de setiembre de 1972, quejándose de dolor epigástrico severo que había estado presente por 22 días. Cinco días antes había comenzado con severos vómitos. Al examen físico se le encontró pálida y adelgazada. En ambos labios se encontraron manchas melánicas hasta de 0.4 cm. de diámetro, que eran más abundantes en el inferior, existiendo además otras siete manchas alrededor de los ojos (Fig. 7). También había pigmentaciones similares en la cara bucal de ambas mejillas. En el abdomen se palpó una masa de cerca de 7 cms. de diámetro en la región paraumbilical derecha, aparentemente adherida a las estructuras vecinas. El hematocrito era de 27% y la hemoglobina de 7.8 gm. El estudio radiológico del estómago y duodeno reveló algunos defectos de llenado que se interpretaron como pólipos. La tercera porción del duodeno se encontró estenótica, con alteración del patrón mucoso, interpretándose estos hallazgos como debidos a infiltración neoplásica. Se practicó laparotomía encontrándose una masa tumoral que medía 16 cm. de diámetro mayor, de color blanquecino, firme, comprometiendo el mesenterio y adherida a varias asas intestinales (Fig. 8). Esta masa se continuaba con un tumor que comprometía principalmente la tercera porción del duodeno. A lo largo del intestino delgado y grueso se palparon varios pólipos que medían de unos pocos milímetros a 3 cm. de diámetro. Se llevó a cabo una gastroentero-anastomosis, se tomó biopsia de la masa y se resecó uno de los pólipos. La paciente continuó con dolor abdominal y deterioro progresivo, fue dada de alta y readmitida dos veces más por anemia severa y ascitis. Murió en su casa el 1º de diciembre de 1972. No se pudo practicar autopsia.

Anatomía Patológica. El pólipo resecado del intestino delgado era una masa polilobulada de 3 cm. de diámetro. El examen microscópico mostró glándulas revestidas por células intestinales apoyadas en tejido conectivo con músculo liso en su espesor. Algunas de las glándulas tenían muchas células de Paneth (Fig. 9). La biopsia de la masa mesentérica consistía en una pieza de forma irregular, firme, blanquecina. Su examen histológico mostró tejido linfático infiltrado por masas sólidas de células epiteliales malignas, y se diagnosticó como metástasis de un adenocarcinoma pobremente diferenciado (Fig. 10). Los hallazgos clínicos, radiológicos y operatorios sugieren fuertemente que el tumor se originó en la tercera porción del duodeno.

Caso 4. A. A. S. de sexo femenino, de 42 años de edad, de la tercera generación (III-9) de la misma familia. Desde que tenía un año de edad se le notaron manchas oscuras en su labio inferior. A la edad de 11 años fue operada debida a dolor abdominal, resecándose una porción de su intestino delgado. En noviembre de 1970 fue admitida al Hospital San Juan de Dios para completar su estudio. En su labio inferior se observaron unas pocas manchas de color café oscuro (Fig. 11). En ese tiempo el estudio gastroscópico y rectoscópico fue negativo. Tenía una hemoglobina de 8.1 gm%. Permaneció asintomática por algún tiempo, pero el 25 de setiembre de 1972 fue admitida de nuevo debido a dolor en el flanco derecho con irradiación a la región lumbar, que había estado

presente por cinco meses. Estaba anoréxica y había perdido 12 libras de peso. Al examen físico se la encontró pálida, y en el abdomen se palpó una masa de unos 10 cm. de diámetro, fija, en la región paraumbilical derecha. El 18 de octubre se practicó laparotomía se encontró una masa retroperitoneal de 10 por 12 cm. que comprometía el duodeno y algunas asas intestinales. Se observaron numerosas metástasis en ganglios linfáticos e hígado. En el resto del intestino delgado y colon se palparon numerosos pólipos, y se resecó uno del íleon. Una biopsia del ganglio mostró metástasis de adenocarcinoma. Tres meses después de la exploración quirúrgica una nueva gastroscopía mostró un pólipo pedunculado de 1,2 cm. de diámetro en el antro gástrico. El cuerpo y fondo del estómago mostraron numerosos pólipos pequeños y sésiles dándole a la mucosa gástrica una apariencia de empedrado. La paciente falleció el 1º de febrero de 1973.

**Anatomía Patológica:** El pólipo resecado del íleon durante la laparotomía mostró los hallazgos característicos de estas lesiones en el Síndrome de Peutz-Jeghers. La biopsia del tumor mesentérico se demostró como un ganglio linfático con metástasis de adn carcinoma. Durante la autopsia, se encontraron en la cavidad abdominal 4 litros de líquido ascítico. En la tercera porción del duodeno se encontró un tumor de 10 cm. de diámetro mayor. Tenía bordes solevados y estaba extensamente ulcerado (Fig. 12). El tumor englobaba la cabeza del páncreas y se continuaba con los ganglios linfáticos adyacentes. Su examen histológico mostró glándulas atípicas así como capas sólidas de células con metaplasia escamosa, incluso con formación de perlas córneas (Figs. 13 y 14). Se encontraron metástasis en los ganglios regionales, peritoneo, hígado y pulmones y se encontró el páncreas infiltrado. En el estómago, intestino delgado (Fig. 15) y colon se encontraron muchos pólipos adenomatosos. Uno de los del colon mostró marcada atipia, representando probablemente un carcinoma in situ. Otros hallazgos interesantes fueron aplasia del riñón derecho, quistes y estenosis del uréter derecho.

## COMENTARIO

En los casos presentados se ha logrado establecer los siguientes hechos: 1) Los pacientes eran portadores del síndrome de Peutz-Jeghers; todos tenían poliposis intestinal múltiple así como manchas melánicas en la piel y la mucosa de los labios. Los pólipos tenían las características típicas de este síndrome, o sea, glándulas revestidas por diversos tipos de células intestinales y presencia de músculo liso en el tallo conectivo que sirve de soporte a las glándulas. 2) Los tumores malignos estaban localizados en el tubo digestivo. Además, como en el caso 1, la porción apical del tumor maligno del íleon mostró fibras musculares lisas, lejos de la mucosa normal. Puesto que la presencia de fibras musculares lisas es un hecho característico en los pólipos del síndrome de Peutz-Jeghers, consideramos el hecho apuntado como evidencia de que el tumor maligno se originó en un pólipo preexistente. 3) La naturaleza maligna de los tumores en estos cuatro enfermos es obvia dadas las características histológicas, su invasividad y además porque produjeron metástasis a los ganglios linfáticos y vísceras.

El desarrollo de tumores malignos a partir de los pólipos en el síndrome de Peutz-Jeghers ha sido postulado por varios autores. Beinfield y Changus (4) informan del caso de un paciente que desarrolló carcinoma mucinoso en dos de once tumores polipoides del intestino delgado, 24 años después de habersele resecado un pólipo en íleon que había producido una obstrucción intestinal. De la Pava y col. (15) encontraron un pólipo yeyunal con caracteres malignos en una joven de 11 años de edad. En el caso informado por Williams y Knudsen (6), el paciente tenía muchos pólipos en el yeyuno y un tumor polipoide en el duode-

no que tenía características malignas en su base, con invasión de la submucosa y capas musculares, existiendo metástasis en un ganglio linfático. Shibata y Phillips (7) comunicaron del caso de un paciente con varios pólipos en el yeyuno, uno de los cuales había sido reemplazado parcialmente por un adenocarcinoma. Este paciente tenía además tres adenocarcinomas en el intestino grueso. Mackman y col. (8) anotaron la presencia de metástasis a una incisión abdominal en una joven de 22 años de edad, seis años después de habersele resecado varios pólipos yeyunales, ninguno de los cuales era maligno. Una zona cicatrizada en el yeyuno, que se consideró como secuela de la operación previa, también mostró adenocarcinoma. En otro grupo de pacientes con el síndrome de Peutz-Jeghers, se ha demostrado la existencia de tumores malignos, pero sin evidencia directa de que se hayan originado en pólipos. A esta categoría pertenecen los casos informados por Warren y col. (9) de un carcinoma del duodeno; por Achord y Proctor (10) de un carcinoma del antro gástrico y el duodeno; por Payson y Moumgi (12) de un carcinoma poco diferenciado que invadía en antro gástrico, piloro y duodeno.

Existe un tercer grupo de pacientes en los cuales la evidencia histológica de malignidad ha consistido en infiltración del tallo del pólipo o pared intestinal vecina por glándulas neoplásicas, tales como los reportados por Kleitsch y col. (13), Humphreys y col. (14) y Moretti y col. (15). En este último caso el paciente murió con metástasis hepáticas 14 años después de la resección de pólipos intestinales que se consideró se estaban transformando en malignos. En uno de los casos informados por Berkowitz y col. (16) se interpretó como carcinoma in situ "glándulas más oscuras" y numerosas figuras mitóticas. En el caso 4 de nuestro informe se encontró un pólipo en el intestino grueso con marcada atipia y se consideró como un carcinoma in situ. Con referencia al diagnóstico de infiltración en un pólipo de Peutz-Jeghers, Rintala (2) considera que el cuadro histológico puede haber sido malinterpretado en muchos casos debido a la presencia de glándulas rodeadas de tejido muscular, un aspecto usual en los pólipos de este tipo. Aunque estamos de acuerdo con esta observación, consideramos que en la actualidad no hay duda del potencial maligno de estos pólipos, como se desprende de los casos informados en la literatura y de los que estamos reportando, en los que la relación entre los pólipos de Peutz-Jeghers y el desarrollo de los carcinomas está apoyado por la edad precoz a la que se desarrollaron los tumores, como en los casos 2 y 3, y su sitio poco usual de origen, el duodeno, como en los casos 3 y 4.

La posibilidad del desarrollo de tumores malignos en el tracto gastrointestinal en pacientes afectados con el síndrome de Peutz-Jeghers debe tenerse en mente siempre. El control de estos pacientes es imperativo, a fin de descubrir la transformación maligna cuando la cirugía todavía ofrece posibilidades de un tratamiento exitoso.

#### S U M M A R Y

Four patients with the Peutz-Jeghers Syndrome, belonging to the same family, who developed malignant tumors of the intestinal tract are reported. One had a carcinoma of the ileum, another a carcinoma of the rectum and the other two carcinomas of the duodenum. All of them showed lymph node metastases and in three cases which were autopsied, metastases to the liver and other viscera were also found. In one patient with carcinoma of the ileum, the presence of smooth muscle in the apical portion of the tumor suggests that it arose in a Peutz-Jeghers polyp of the small bowel. The possibility of malignancy of the gastrointestinal tract in cases of Peutz-Jeghers Syndrome should be always kept in mind.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.—BAILEY, D.  
Polyposis of gastrointestinal tract: The Peutz Syndrome. *Brit. Med. J.* 5042:433-439, 1957.
- 2.—RINTALA, A.  
The histological appearance of gastrointestinal polyps in the Peutz-Jeghers Syndrome. *Acta Chir. Scandinav.* 117:366-373, 1959.
- 3.—MIRANDA, M., SALAS, J., ACOSTA, A., ORLICH, C., ARREA, C.  
Síndrome de Peutz-Jeghers en Costa Rica. *Acta Médica Costarricense.* 17:43-50, 1974.
- 4.—BEINFELD, M. S., AND CHANGUS, G. W.  
Peutz-Jeghers Syndrome. Report of a case of small intestinal polyposis and carcinoma associated with melanin pigmentation of the lips and buccal mucosa. *Gastroenterology.* 35:534-539, 1958.
- 5.—DE LA PAVA, S. CABRERA, A., AND STUDENSKI, E. R.  
Peutz-Jeghers Syndrome with jejunal carcinoma. *N. Y. State Med. J.* 62:97-100, 1962.
- 6.—WILLIAMS, J. P., AND KNUDSEN, A.  
Peutz-Jeghers Syndrome with metastasizing duodenal carcinoma. *Gut.* 6:179-184, 1965.
- 7.—SHIBATA, H. R., AND PHILLIPS, M. J.  
Peutz-Jeghers Syndrome with jejunal and colonic adenocarcinomas. *Canad. Med. Assn. J.* 103:285-287, 1970.
- 8.—MACKMAN, S., PERNA, G. H., GOSSET, F.  
Peutz-Jeghers Syndrome with metastasis to an abdominal incision. *Arch. Surg.* 98:99-102, 1969.
- 9.—WARREN, K. W., KUNE, G. A., AND POULANTZAS, J. K.  
Peutz-Jeghers syndrome with carcinoma of the duodenum and jejunum. *Lahey Clinic Found. Bull.* 14:97-102, 1965.
- 10.—ACHORD, J. L., AND PROCTOR, H. D.  
Malignant degeneration and metastasis in Peutz-Jeghers Syndrome. *Arch. Int. Med.* 111:498-502, 1963.
- 11.—HORN, JR. R. C., PAYNE, W. A. AND FINE, G.  
The Peutz-Jeghers Syndrome. (Gastrointestinal polyposis with mucocutaneous pigmentation): Report of a case terminating with disseminated gastrointestinal cancer. *Arch. Path.* 76:29-37, 1963.
- 12.—PAYSON, B. A., AND MOUMGIS, B.  
Metastasizing carcinoma of the stomach in Peutz-Jeghers Syndrome. *Ann. Surg.* 165:145-151, 1967.
- 13.—KLEITSCH, W. P., KORN, R. J. AND SAICHEK, H. B.  
Carcinoma of jejunum in intestinal polyposis with oral and digital melanosis. *Arch. Surg.* 70:393-397, 1955.
- 14.—HUMPHRIES, JR. A. L., SHEPERD, M. H., AND PETERS, H. J.  
Peutz-Jeghers Syndrome with colonic adenocarcinoma and ovarian tumor. *J. A. M. A.* 197:296-298, 1966.
- 15.—MORETTI, G., BOZIC, C., ET. GENTON, N.  
Polypose familiale du type Peutz Jeghers ave dégénéresence maligne. *Annale de Chirurgie Infantile.* 10:243-248, 1969.
- 16.—BERKOWITZ, S. B., PEARL, M. J. AND SHAPIRO, N. H.  
Syndrome of intestinal polyposis with melanosis of the lips and buccal mucosa: A study of the incidence and location of Malignancy. *Ann. Surg.* 141:129-133, 1955.

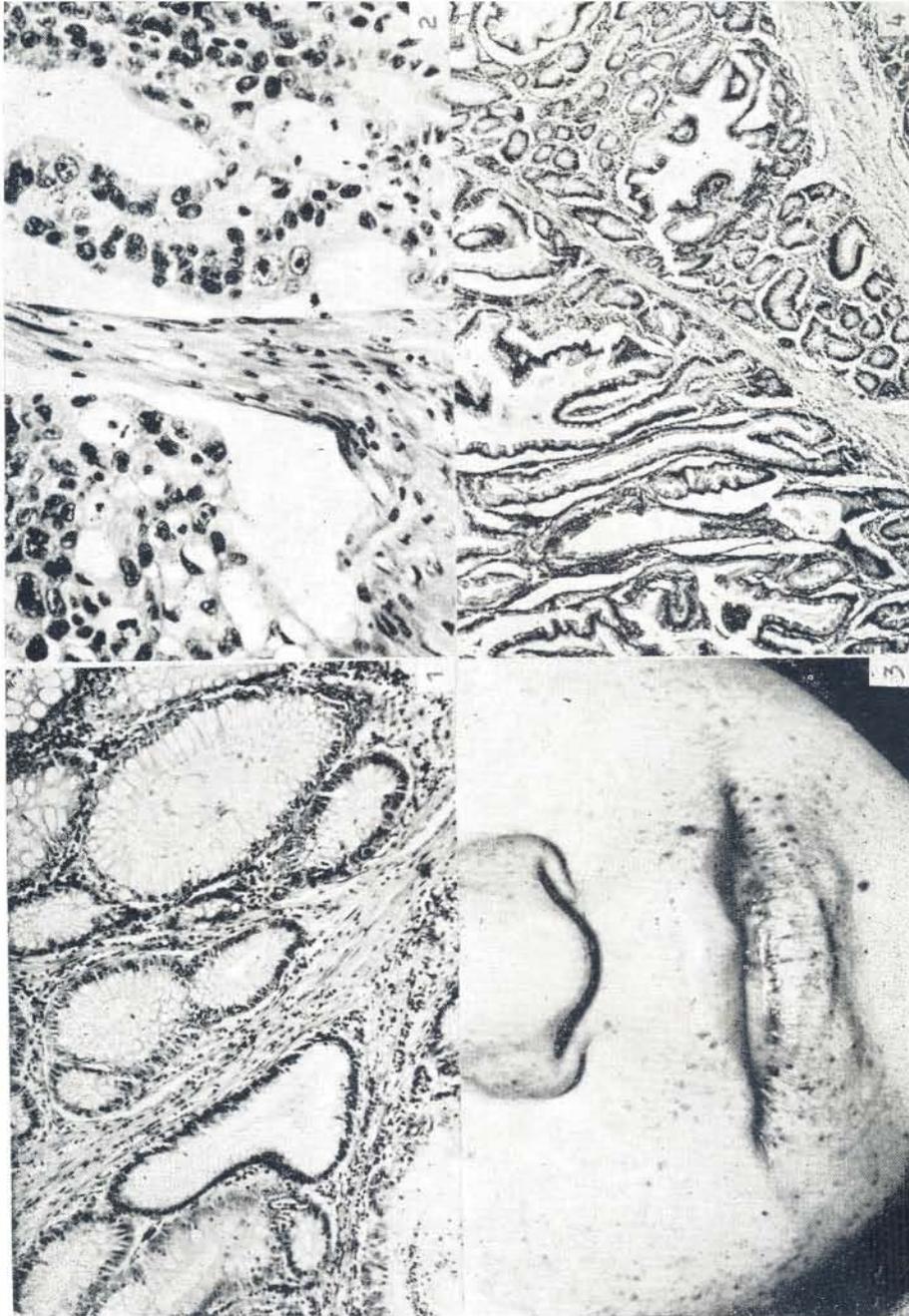


Fig. 1.—Caso 1. Pólipo del ciego mostrando glándulas colónicas y fibras de músculo liso en el estroma (100 X).

Fig. 2.—Caso 1. Adenocarcinoma del intestino delgado. Porción de tumor alejada de la pared intestinal mostrando fibras de músculo liso adyacentes a las glándulas neoplásicas (250 X).

Fig. 3.—Caso 2. M. V. S. Se aprecian múltiples manchas oscuras en la cara y labio inferior.

Fig. 4.—Caso 2. Pólipo del intestino delgado mostrando glándulas revestidas por diversos tipos de células intestinales (40 X).

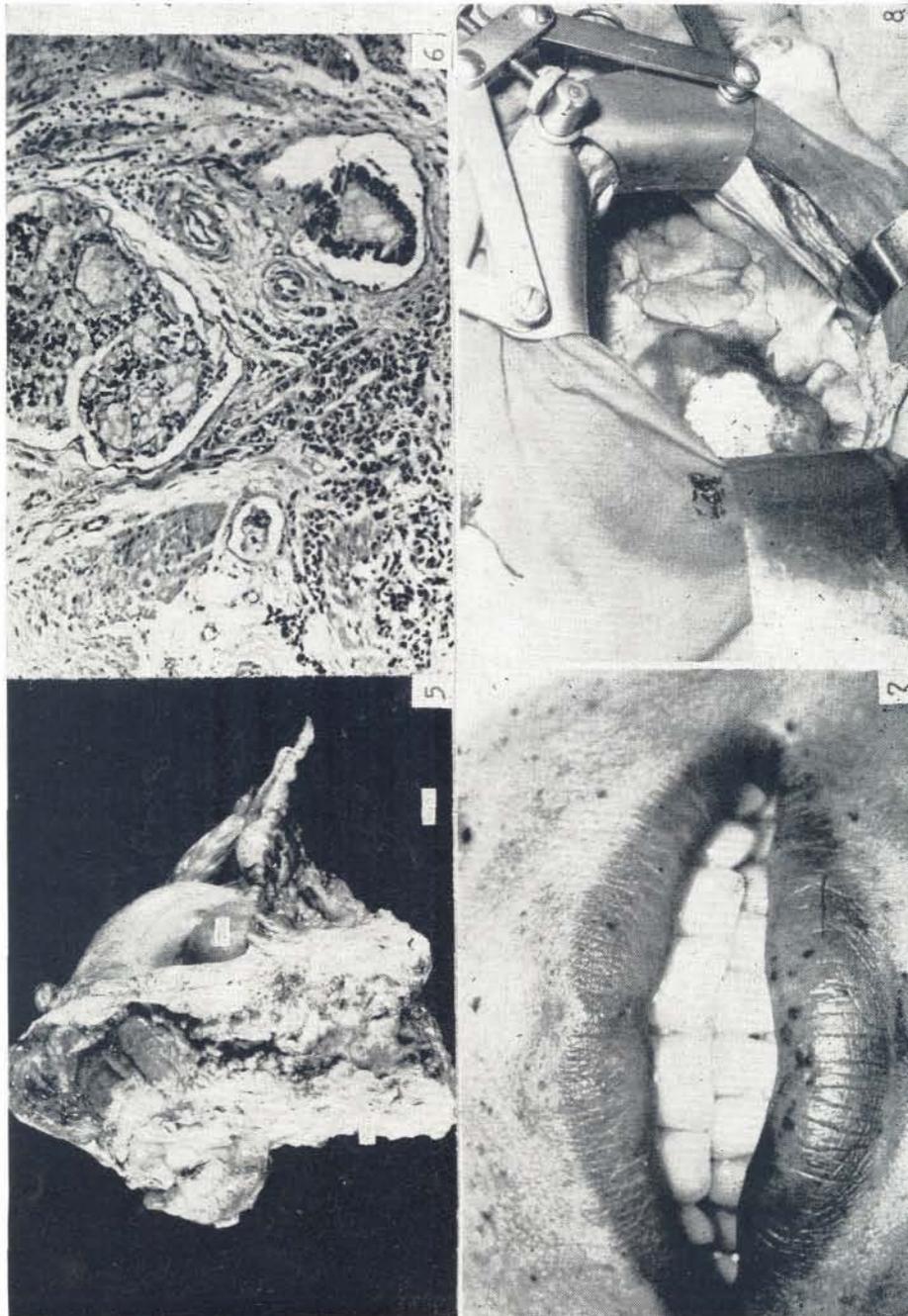
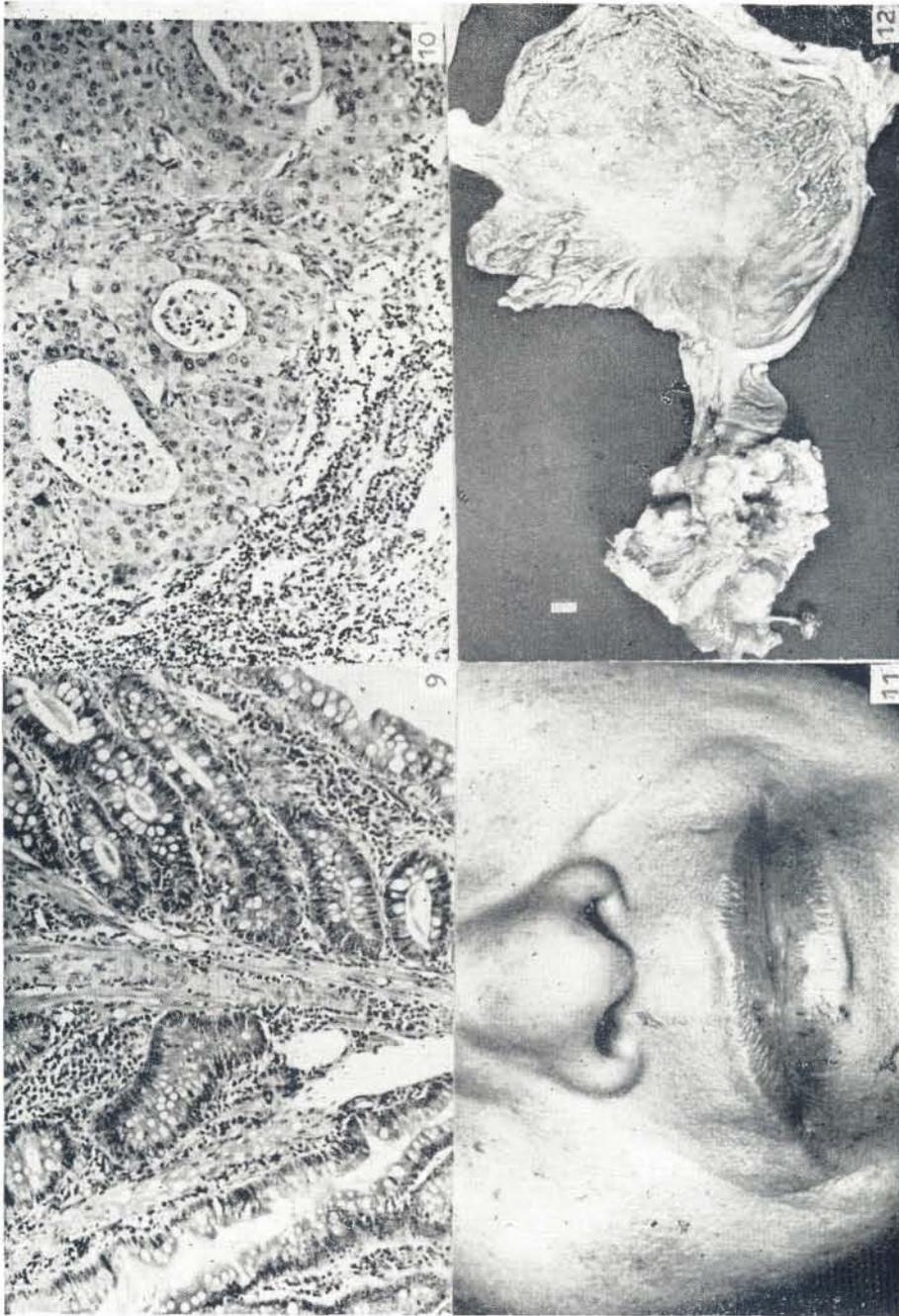


Fig. 5.—Caso 2. Tumor ulcerado del recto que compromete todo el grosor de la pared intestinal.

Fig. 6.—Caso 2. Adenocarcinoma del recto infiltrando la pared muscular del intestino (100 X).

Fig. 7.—Caso 3. Z. A. A. Pigmentaciones oscuras en cara, labio superior y labio inferior.

Fig. 8.—Caso 3. Tumor metastásico formando una gran masa en el mesenterio.



- Fig. 9.—Caso 3. Pólipo del intestino delgado. Se aprecian células de Paneth en las porciones profundas de algunas glándulas (100 X).
- Fig. 10.—Caso 3. Tumor metastásico en ganglio linfático mesentérico. Adenocarcinoma poco diferenciado, de probable origen duodenal (100 X).
- Fig. 11.—Caso 4. Se observan algunas manchas pigmentadas sobre la mejilla derecha y el labio inferior.
- Fig. 12.—Caso 4. Carcinoma ulcerado del duodeno. Se puede observar un pólipo distal al tumor. El estómago muestra muchos pólipos pequeños.

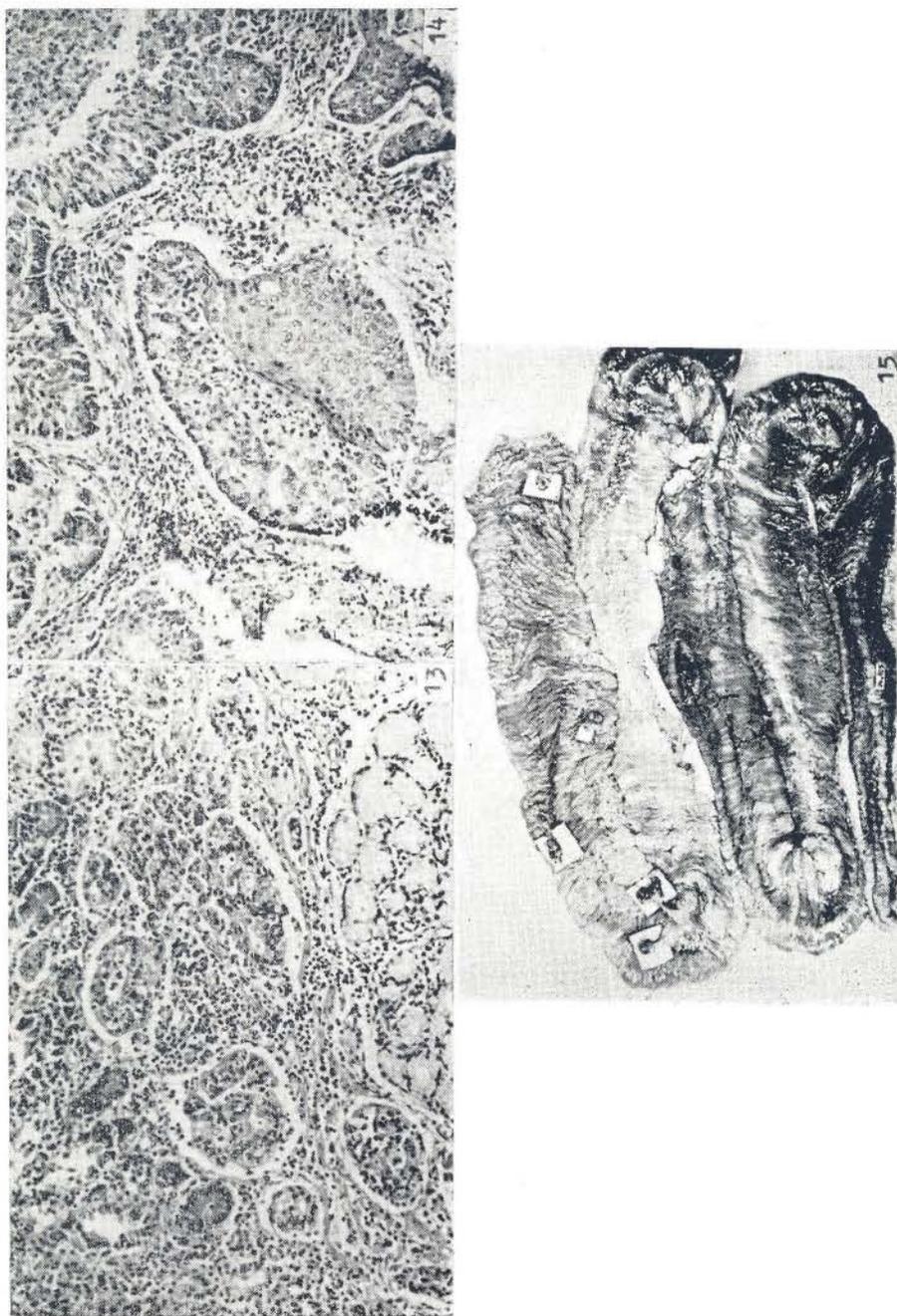


Fig. 13.—Caso 4. Adenocarcinoma del duodeno mostrando glándulas atípicas revestidas por células oscuras. En la parte inferior de la foto se pueden ver glándulas de Brunner (100).

Fig. 14.—Caso 4. Adenocarcinoma del duodeno mostrando metaplasia escamosa. (100).

Fig. 15.—Caso 4. Intestino delgado mostrando pólipos pendulados que miden hasta 3.5 cm. de diámetro.