

GENÉTICA

SÍNDROME PEUTZ-JEGHERS: REPORTE DE UN CASO Y DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES CON OTROS SÍNDROMES GENÉTICOS CUTÁNEOS

Jorge Torres-Flores*
 Elizabeth Morales-Ruvalcaba**
 Viviana Sotelo-Medina***
 Esther Muñoz-Llera****

SUMMARY

Peutz-Jeghers syndrome (PJS) is a genetic disease caused by mutation of the tumor suppressor gene *STK11*; is characterized by lenticular hyperpigmented macules on the lips, oral mucosa, distal region of the extremities and gastrointestinal polyps with high risk of malignant neoplasias. Early stages of PJS can mimic other cutaneous syndromes that must be considered. Shows the case of an adolescent male with Peutz-Jeghers syndrome in whom the cutaneous signs were prior to the gastrointestinal features and discusses some differential diagnosis with other dermatological syndromes.

INTRODUCCIÓN

El síndrome Peutz-Jeghers (PJS) [MIM 175200] es un desorden genético autosómico dominante con penetrancia completa, caracterizado por máculas hiperpigmentadas lenticulares en los labios, mucosa oral, región distal de las extremidades; múltiples pólipos gastrointestinales, o incluso en otras zonas intraabdominales, y riesgo elevado de desarrollar varias neoplasias, situación que pone en riesgo la vida del paciente. Tiene una prevalencia de 1:100,000 nacidos vivos, sien-

do más de un tercio de los casos mutaciones nuevas⁵. El gen mutado en esta entidad es el *STK11* (también llamado *LKB1*) localizado en 19p13.3, y codifica para una enzima proteincinasa de serina/treonina, que actúa como un supresor de tumores². Existen también otras alteraciones genéticas que pueden aparentar al PJS debido a sus similitudes dermatológicas, como el *síndrome Laugier-Hunziker*⁶, *síndrome Cronkhite-Canada*⁷, *complejo Carney*¹, *síndrome LEOPARD*¹³ y el *síndrome de hiperpigmentación familiar pro-*

*Doctorado de Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, México.

**Departamento de Dermatología, Hospital General de Zona No. 45, Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, México.

***Escuela Técnica de Enfermería, Universidad de Colima, Manzanillo, México.

****Banco de sangre, Centro Estatal de Cancerología, Xalapa, México.

gresiva¹⁴; estos diagnósticos no suelen ser considerados de primera intención en estos pacientes, ya sea por su baja incidencia o por desconocimiento de los mismos, y generalmente se trata de descartar alteraciones con compromiso oncológico como la poliposis juvenil, el síndrome Lynch o la poliposis adenomatosa familiar⁴, aunque las manifestaciones cutáneas son las primeras que se hacen evidentes en los pacientes; de ahí la importancia de conocer los síndromes con implicación cutánea similar al PJS.

CASO CLÍNICO

Masculino de 14 años de edad; producto de la 5ª gestación de padres no consanguíneos sin historia heredofamiliar de interés.

Tiene el antecedente de haber sido intervenido quirúrgicamente a los 9 años de edad para resección de pólipo duodenal que provocaba obstrucción parcial del tránsito intestinal, el análisis patológico no reveló malignidad. Inicia a los 7 años con aparición esporádica de lentígenes y *nevi* múltiples en región facial incrementándose estos desde hace un año. A partir de los 10 años de edad presenta oscurecimiento de los labios y mucosa oral, con aumento paulatino hasta la actualidad (Figura 1). En región torácica anterior y espalda presenta *nevi* múltiples y efélides, con algunas manchas hipopigmentadas. Se aprecian máculas hiperpigmentadas en región distal de ambas manos, con predominio en zonas de flexión (Figura 2). La exploración

abdominal por ultrasonografía no mostró anomalías. Una endoscopia esofagogastroduodenal identifica pólipo sésil en esófago inferior y poliposis en antro y cuerpo gástrico. Con los datos clínicos presentados se determina el diagnóstico de *síndrome Peutz-Jeghers*, otorgándose el asesoramiento genético pertinente para patología mendeliana autosómica dominante (50% de probabilidad de que el paciente tenga un descendiente afectado). En estos momentos no presenta complicaciones agregadas a su condición de fondo y se mantiene en vigilancia por los servicios de dermatología, gastroenterología y genética ante la posibilidad de desarrollar neoplasias malignas.



Figura 1. Máculas hiperpigmentadas en región perioral y rostro, clásicas del síndrome Peutz-Jeghers, observadas en paciente masculino de 14 años. (Tomada bajo consentimiento familiar).



Figura 2. Manos del paciente con síndrome Peutz-Jeghers, nótese las áreas de hiperpigmentación en las zonas de flexión. (Tomada bajo consentimiento familiar).

DISCUSIÓN

Debido al poco conocimiento de los síndromes genéticos con implicación cutánea y a la baja frecuencia de éstos es común que no se investiguen otras patologías clínica y dermatológicamente similares al PJS (Cuadro 1). El *síndrome Peutz-Jeghers* (PJS) y el *síndrome Laugier-Hunziker* (LHS) comparten las mismas características cutáneas, con la excepción de que este último va acompañado con manchas melanocíticas en las uñas de manos y pies¹¹, situación que sirve para diferenciarlos entre ambos; por otra parte el LHS no representa un riesgo para desarrollar tumores malignos gastrointestinales al no estar asociado a poliposis, lo que

representa un buen pronóstico para los pacientes^{6, 12}. Situación que no sucede así con el *síndrome Cronkhite-Canada* (CCS) que también tiene la capacidad de presentar neoplasias malignas derivadas de poliposis de tubo digestivo y además presenta manifestaciones cutáneas como las máculas hiperpigmentadas, onicodistrofia y alopecia^{7, 8}; tanto la alteración de las uñas como la pérdida de pelo no son características que se puedan encontrar típicamente en PJS. Las manchas melanocíticas corporales similares a las observadas en PJS, que además involucran a las escleras son un fuerte componente de *Complejo Carney*^{1, 10}; esta entidad genética autosómica dominante suele cursar con tumores malignos, aunque de estirpe histo-

lógica diferente a los presentados por mutaciones en el gen supresor de tumores *STK11*. No es raro que muchos clínicos confundan al PJS con el *síndrome LEOPARD* ya que ambos comparten la presencia de lentígines, manchas *café-au-lait*, *nevi*, y cualquier variedad de máculas hiper/hipocrómicas; el sólo nombre elimina esta confusión entre ambos diagnósticos ya que LEOPARD es el acrónimo de *Lentígines, Electrocardiograma anormal, hipertelorismo Ocular, estenosis Pulmonar, Anomalías de genitales, Retardo del crecimiento y sordera [Deafness]*; y siempre se debe considerar que en esta patología no es habitual encontrar manifestaciones del sistema digestivo^{3, 13}.

SÍNDROME	Peutz-Jeghers	Laugier-Hunziker	Cronkhite-Canada	Complejo Carney	LEOPARD	Hiperpigmentación progresiva familiar
Herencia	Autosómica Dominante	Casos aislados	Casos aislados	Autosómica Dominante	Autosómica Dominante	Autosómica Dominante
Pigmentación de escleras				X		
Pigmentación de mucosas	X	X		X		X
Máculas hiperpigmentadas en labios	X	X		X		X
Máculas hiperpigmentadas	X	X	X	X	X	X
Máculas hipopigmentadas					X	
Nevi/Efélides	X	X		X	X	X
Manchas café/leche	X	X			X	X
Melanoniquia		X				
Onicodistrofia			X			
Alopecia			X			
Hirsutismo				X		

Cuadro 1. Síndromes genéticos con compromiso dermatológico similar al síndrome Peutz-Jeghers (incluido)

La *Hiperpigmentación Progresiva Familiar* (FPH) es otra anomalía genética que cursa, como su nombre lo indica, con máculas hiperpigmentadas en toda la superficie corporal, *nevi*, lentíngines y efélides que se incrementan paulatinamente hasta cubrir grandes extensiones de la piel, sin presentar manifestaciones clínicas en otros órganos o sistemas¹⁴. La hiperpigmentación se presenta en la infancia, incluso desde el nacimiento, de forma leve, lo que puede simular las etapas iniciales del PJS. Generalmente, se suele sospechar de PJS (u otro síndrome relacionado a cáncer) cuando un individuo presenta poliposis en alguno de los segmentos del tracto gastrointestinal⁴ y pocas veces se sugiere ante la aparición de manchas melanocíticas cutáneas, siendo que estos datos son los primeros en presentarse y más fácilmente observables, con lo que se favorecería un diagnóstico más temprano y una vigilancia estrecha. El paciente presentado en este documento fue intervenido quirúrgicamente a la edad de 9 años por un pólipo duodenal que provocaba parálisis intestinal y obstrucción, complicaciones frecuentes en estos pacientes⁹, sin embargo desde dos años antes ya presentaba las primeras manifestaciones cutáneas, por lo que es importante valorar y dar seguimiento a estos datos y no considerarlos como simples “pecas”

atribuidas a la exposición solar. Actualmente el paciente continúa con seguimiento frecuente por los departamentos de dermatología y gastroenterología, además de valoración anual por genética.

RESUMEN

El síndrome Peutz-Jeghers (PJS) es una enfermedad genética causada por la mutación del gen supresor de tumores *STK11*; se caracteriza por máculas hiperpigmentadas lenticulares en labios, mucosa oral, región distal de extremidades y pólipos gastrointestinales con alto riesgo de malignización. Las etapas iniciales del PJS pueden mimetizar con otros síndromes cutáneos menos conocidos que deben considerarse. Se presenta el caso de un adolescente masculino con síndrome Peutz-Jeghers en quien los signos cutáneos fueron previos a los datos gastrointestinales y se discuten algunos diagnósticos diferenciales con otros síndromes dermatológicos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Borkar SS, Kamath SG, Kashyap N, et al. Carney Complex: case report and review. *J Cardiothorac Surg* 2011; 6:25.
- 2) Fan D, Ma C, Zhang H. The molecular mechanisms that underlie the tumor suppressor function of LKB1. *Acta Biochim Biophys Sin* 2009; 41(2): 97-107.
- 3) Ganigara M, Prabhu A, Kumar RS. LEOPARD syndrome in an infant with severe hypertrophic cardiomyopathy and

PTPN11 mutation. *Ann Pediatr Card* 2011; 4: 74-6.

- 4) Gryfe R. Inherited colorectal cancer syndromes. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22: 198-208.
- 5) Kopacova M, Tacheci I, Rejchrt S, Bures J. Peutz-Jeghers syndrome: diagnostic and therapeutic approach. *World J Gastroenterol* 2009; 15(43):5397-408.
- 6) Lampe AK, Hampton PJ, Woodford-Richens K, Tomlinson I, Lawrence CM, Douglas FS. Laugier-Hunziker syndrome: an important differential diagnosis for Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 2003; 40: e77.
- 7) Maraver-Zamora M, Pinto-Morales W, Sánchez D, et al. Cronkhite-Canada syndrome: a new case report of this enigmatic and infrequent disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102(3): 208-15.
- 8) Nakamura M, Kobashikawa K, Tamura J, et al. Cronkhite-Canada syndrome. *Inter Med* 2009; 48: 1561-2.
- 9) Ospina-Nieto J, Pio-Quintero A. Síndrome de Peutz-Jeghers. Presentación de casos y revisión de la literatura. *Rev Col Gastroenterol* 2009; 24(2): 188-99.
- 10) Pan L, Peng L, Jean-Gilles J, et al. Novel PRKAR1A gene mutations in Carney complex. *Int J Clin Exp Pathol* 2010; 3(5): 545-8.
- 11) Sachdeva S, Sachdeva S, Kapoor P. Laugier-Hunziker syndrome: A rare cause of oral and acral pigmentation. *J Cutan Aesthet Surg* 2011; 4: 58-60.
- 12) Sardana K, Mishra D, Garg V. Laugier-Hunziker syndrome. *Indian Pediatr* 2006; 43(11): 998-1000.
- 13) Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. Leopard syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3:13.
- 14) Wang ZQ, Si L, Tang Q, et al. Gain-of-function mutation of KIT ligand on melanin synthesis causes familial progressive hyperpigmentation. *Am J Hum Genet* 2009; 84(5): 672-7.