REVISION

REVISTA ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA
Propiedad de la Asociación Argentina de Dermatología
ISSN 1851-300X | Número de Propiedad Intelectual 20459734

Aspectos genéticos y clínicos del síndrome de Peutz Jeghers

GENETIC AND CLINICAL ASPECTS OF PEUTZ JEGHERS SYNDROME

Ene - Mar 2016 | Vol. 97 N°1

Revisión
Rev. argent. dermatol. 2016; 97 (1): 82 – 88.
Publicado en línea 2016, Marzo / Published online March 2016.
Aspectos genéticos y clínicos del síndrome de Peutz Jeghers

Autores | Contacto

C Moll-Manzur * y E Araos-Baeriswyl **,***

** Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Pontifica Universidad Católica de Chile.
* Médico-Cirujano. Pontificia Universidad Católica de Chile.
*** Residente.

Autor de correspondencia:

**Dr. Esteban Araos-Baeriswyl. Departamento de Medicina Interna. Pontificia Universidad Católica de Chile.
Lira 63, Santiago, Santiago de Chile.
Teléfono: 23543030**

E-mail: earaos@med.puc.cl

Financiamiento: ninguno. Conflicto de intereses: ninguno por declarar.

**Recibido: 30-12-2015
Aceptado para su Publicación: 02-03-2016**

RESUMEN

El Síndrome de Peutz Jeghers (SPJ) es una enfermedad genética poco frecuente, que se caracteriza por máculas pigmentadas en piel y mucosas, asociado a pólipos hamartomatosos en el tracto digestivo, junto a un aumento en el riesgo del desarrollo tanto de cáncer gastrointestinal, como no gastrointestinal.
El 70% de los casos de SPJ, se manifiesta como una condición hereditaria autosómica dominante, mientras que el 30% restante es el resultado de mutaciones espontáneas. El principal gen responsable es STK11/LKB1.
Esta revisión actualizada aborda los principales aspectos clínicos y genéticos del síndrome.

SUMMARY

Peutz Jeghers Syndrome (PJS) is a rare genetic disorder characterized by macular lesions on the skin and mucous membranes together with hamartomatous polyps in the gastrointestinal tract, with and increased risk of developing both gastrointestinal and non gastrointestinal neoplasms. Seventy percent of cases of SPJ manifest as an autosomal dominant inherited condition, whereas the remaining 30% are the result of spontaneous mutations. The STK11/LKB1 gene is the main cause of this disorder.
The purpose of this updated review is to show the newest clinical and genetic aspects.

PALABRAS CLAVES

Síndrome de Peutz Jeghers; Pigmentación mucocutánea; Proteína STK11

KEY WORDS

Peutz-Jeghers syndrome; Pigmentation disorders; STK11 protein.

INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) es una condición rara, de herencia autosómica dominante, con manifestaciones mucocutáneas y sistémicas con un riesgo aumentado de desarrollar cáncer. Se estima una incidencia de 1/200.000 en Norteamérica y Europa Occidental [1,2]. No hay diferencias por sexo y se presenta en todas las razas [3]. En Chile no existen datos de prevalencia ni de incidencia reportados.

ASPECTOS HISTÓRICOS

El primer paciente descrito con las características de SPJ se realizó en 1896. Fue el médico cirujano inglés, Sir Jonathan Hutchinson, quien comunicó el caso de dos hermanas gemelas con curiosas pigmentaciones negruzcas, en los labios y la boca. Sin embargo, no asoció ese hallazgo al cuadro anémico que presentaban. Posteriormente, una hermana murió por obstrucción intestinal a la edad de 20 años y la segunda hermana por cáncer de mama [4].

En 1921, el pediatra Jan Peutz, observó que en tres generaciones de una familia holandesa, se presentaron pacientes con pigmentación mucocutánea asociado a numerosos pólipos ubicados en nasofaringe e intestino. Algunos pacientes habían sufrido un sangrado rectal asociado a dolores, cólicos abdominales y otros eran asintomáticos. Existía el antecedente que en la familia, dos mujeres habían muerto por obstrucción intestinal antes de los 20 años[5].

En 1924, van Dijk y Oudendal describieron dos hermanos con la pigmentación característica en los labios, además de abundantes pólipos intestinales que causaron intususcepción, requiriendo repetidas cirugías abdominales. La anatomía patológica reveló pólipos hamartomatosos característicos de SPJ [4,5].

Harold Joseph Jeghers, en 1939, observó que una niña de 14 años presentaba la misma asociación de síntomas y signos, reportada por Peutz. La niña formaba parte de la familia Harrisburg, la que a posteriori ha presentado más de diez miembros con SPJ [6].

En 1949, Jeghers en conjunto con Victor McKusick y Kermit Katz, publican la descripción definitiva del síndrome en la revista New England Journal of Medicine, a partir de la observación y el seguimiento de varios pacientes. Jeghers y col destacan el carácter genético de SPJ [4].

Esta entidad ha sido denominada de varias maneras a lo largo de la historia, pero la más aceptada es la de Bruwer y col que en 1954, denominan finalmente a esta entidad con el epónimo: “Síndrome de Peutz-Jeghers” [4,5].

CLÍNICA

SPJ es una enfermedad autosómica dominante, caracterizada por pigmentación mucocutánea y pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal. Giardello y col propusieron criterios para el diagnóstico. En pacientes con pólipo hamartomatoso confirmado histológicamente, requiere dos de los siguientes tres criterios clínicos para un diagnóstico certero: historia familiar de SPJ, pigmentación mucocutánea y poliposis en intestino delgado. Se realiza un diagnóstico probable de SPJ, en pacientes que tienen dos de los tres criterios clínicos anteriores, sin confirmación histológica.

Se espera que en el futuro se agregue el diagnóstico molecular del gen STK11/LKB1, considerando que el 30% son casos esporádicos no familiares [3].

La pigmentación mucocutánea característica del síndrome son máculas de color café, azul oscuro o negro, de 1-5 mm de diámetro, debido a un aumento en el tamaño de los melanosomas en la unión dermo-epidérmica. Existe un aparente aumento de melanina, en las células de la capa basal de la epidermis. La pigmentación mucocutánea se encuentra presente en el 95% de los pacientes. Se localizan principalmente en el borde bermellón de los labios (94% de los pacientes), mucosa bucal (66%), palmas y dedos de manos (77%) y pies (62%). También existen casos reportados en zona periorbital, perinatal, abdominal, perianal y genital. Usualmente aparece durante el primero o segundo año de vida, desapareciendo hacia la adolescencia. Las máculas de la cavidad oral pueden permanecer por mayor tiempo. En SPJ, las máculas son principalmente periorificiales, a diferencia de efélides, que además es raro se ubiquen en la mucosa bucal [3,7].

El mal llamado síndrome Laugier-Hunziker, dado que solo presenta un síntoma: la pigmentación, es una condición benigna que dentro de sus características clínicas, se ubica la pigmentación mucocutánea. A diferencia de SPJ, aparecen progresivamente durante la adolescencia y adultez y no es periorificial. Además se han descrito casos con pigmentación de la conjuntiva y melanoniquia longitudinal, aspectos no presentes en SPJ. Boardman y col han publicado que pacientes con pigmentación característica de SPJ, pero sin otros criterios clínicos (presencia de pólipos) ni moleculares (mutación en gen STK11/LKB1) para diagnosticarlos con SPJ, tienen un mayor riesgo para desarrollar cáncer de mama y ginecológico, respecto de la población general [8].

Los pólipos en el tracto gastrointestinal se pueden clasificar como adenomatosos o hamartomatosos, siendo estos últimos menos frecuentes. SPJ se caracteriza por tener pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal, que se presentan en el 88% de todos los pacientes. Histológicamente, tienen un centro de bandas de músculo liso que crece con un patrón “arborizante” en forma de “ramas de árbol”, revestidos por mucosa y con abundantes células caliciformes. Los pólipos aparecen en los primeros años de vida, produciendo síntomas por primera vez en la primera década (30% de los pacientes) o antes de los 20 años (60%). Los principales síntomas producidos por los pólipos son: dolor abdominal, hemorragia digestiva alta/baja con anemia ferropriva y obstrucción intestinal. Los pólipos miden de 1 mm a 5 cm. Se ubican principalmente en el intestino delgado (64%), predominando en yeyuno-ileon más que en duodeno. Colon (53%), estómago (49%) y recto (32%) son otras localizaciones frecuentes. Hay comunicaciones de localizaciones extra gastrointestinales, como senos paranasales, bronquiales, renales y vejiga [3,7,8].

SPJ: UNA ENFERMEDAD GENÉTICA

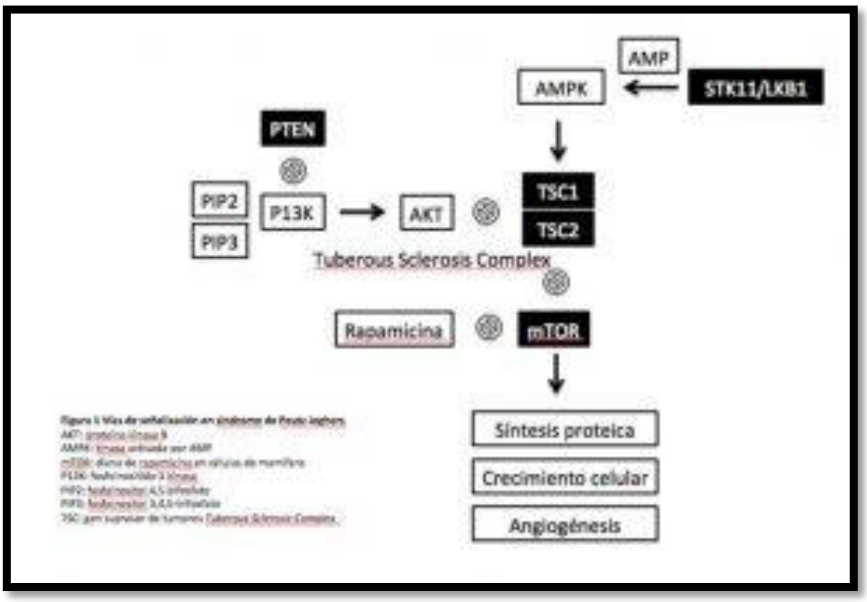
SPJ es una enfermedad genética autosómica dominante, con penetrancia incompleta y expresión variable. El gen responsable de SPJ se ubica en el cromosoma 19p13.3 4. Codifica una proteína-kinasa serina/treonina 11, STK11, también denominada LKB1 [9]. El gen STK11/LKB1 humano pesa (3,1 kb) tiene diez exones, nueve de los cuales son codificantes de una proteína de 433 aminoácidos. Los codones 50-337 pertenecen al dominio catalítico de la proteína. El 65% de las mutaciones del gen, se produce en la estructura proteica propiamente dicha. Las principales mutaciones incluyen delecciones sin sentido, inserciones de bases y translocaciones que conducen a LKB1-/-. Existen varios estudios que sugieren que STK11/LKB1, no es el único gen implicado en SPJ. Entre pacientes con criterios clínicos de SPJ, sólo 64% tenía mutaciones puntuales en el gen, mientras que el 30% presentaba deleción de STK11/LKB1. Por lo tanto, en el 6% restante no se encontraba mutación en

este gen. No hay estudios a la fecha que muestren con certeza, la existencia de nuevos genes que participen directamente en SPJ, pero se ha propuesto a genes ubicados en los cromosomas 19q y 16q [9,10,11].

Mutaciones en STK11/LKB1 produce una proteína truncada, perdiéndose la función catalítica tipo quinasa. Hay casos de SPJ, en los que las mutaciones ocurren en regiones no catalíticas. STK11 es un gen supresor de tumores, establecido prontamente después de su descubrimiento [12]. Estudio en ratones muestra que al tener LKB1 +/- se presentan pólipos, preferentemente gástricos. Al tener mayor edad, desarrollan cánceres hepáticos. Al estar mutado el gen STK11, tanto homo como heterocigoto, es suficiente para la consecuente producción de pólipos. Cuando estos ratones son cruzados con otros con deficiencia p53, desarrollan pólipos a una mayor velocidad y mayor cantidad de adenomas y cáncer hepático. Esto sugiere que una deficiencia de p53 podría estimular las mutaciones en SKT11 [13,14].

STK11 tiene un rol fundamental en la regulación de la proliferación celular. Se propone que la función sería inducir apoptosis, mediante señalizaciones hacia el núcleo codificadas en el extremo amino terminal de STK11. Esta proteína se encuentra principalmente en el núcleo, aunque también en citoplasma y membrana basal. Sobreexpresión de STK11, conduce a las células a permanecer en etapa G1 del ciclo celular [15]. LKB1 participa en la apoptosis vía p53-dependiente. Tanto células picnóticas intestinales como células de la cripta basales, tienen una sobreexpresión proteica de LKB1, a diferencia de otras células del mismo órgano que no tienen considerable función apoptótica [14,15].

El rol de inhibidor de la proliferación celular de STK11, tiene relación con su efecto en WAF1, un inhibidor de quinasa ciclina-dependiente. Al existir mutaciones en STK11, se interfiere en la actividad WAF1, que además es mediador de p53. Mutaciones en sitio no catalítico ubicado en carbono terminal, disminuye la mediación de AMP quinasa y la polaridad celular. STK11/LKB1 normalmente se une y activa AMP, induciendo AMP quinasa, la que regula la producción de tiberina (TSC2). Ésta a su vez, facilita que Rheb-GTP pase a Rheb-GDP, perdiendo un fosfato. Rheb-GTP activa mTOR, la que tiene una participación directa en el crecimiento y proliferación celular. Por lo tanto, mutaciones germinales o somáticas de STK11/LKB1 alteran la regulación sobre mTOR, existiendo sobreactivación de Rheb-GTP e inducción de mTOR. La rapamicina inactiva mTOR, podría ser útil como terapia preventiva o terapéutica en pacientes con SPJ [11,12] (Fig 1).



Prostaglandinas y especies reactivas de oxígeno producen “downregulation” de la vía LKB1 – AMP quinasa. A partir de esto, se ha propuesto el uso de inhibidores de la COX, en prevención del desarrollo de cáncer en pacientes con SPJ. Existen estudios que muestran que el uso de inhibidores selectivos de COX-2, disminuye significativamente la cantidad de pólipos en controles endoscópicos seriados. Aún no hay evidencia clara que disminuya el paso de pólipo a cáncer [16].

En pacientes, en quienes hay sospecha de SPJ, un estudio de testeo genético para identificar mutaciones en STK11/LKB1, sería beneficioso para el planteamiento de un tratamiento oportuno y adecuado [3,8].

Como hemos visto, STK11/LKB1 tiene varios roles: participar en apoptosis, en la proliferación celular y en la polaridad celular. En SPJ, estas variables moleculares y celulares, influyen multifactorialmente en la agresividad propia del síndrome.
Por lo tanto, existe una relación estrecha entre STK11 y SPJ, principalmente respecto de la formación de pólipos y posterior desarrollo de cáncer [17].

CONCLUSIONES

El síndrome de Peutz Jeghers es una entidad infrecuente, pero debe formar parte del diagnóstico diferencial de pigmentación mucocutánea. Tanto el reconocimiento precoz de la entidad, como el manejo multidisciplinario son pilares fundamentales, en la disminución de la morbimortalidad de este síndrome.

REFERENCIAS

1. Burt RW. Polyposis syndromes. Clin Perspectives Gastroenterol 2002; 51-59.

2. Kutscher AH, Zegarelli EV, Rankow RM, Slaughter TW. Incidence of Peutz-Jeghers syndrome. Am J Dig Dis 1960; 5: 576-577.

3. Giardiello FM, Trimbath JD. Peutz-Jeghers Syndrome and Management Recommendations. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 408-415.

4. McGarrity TJ, Amos C. Peutz-Jeghers syndrome: clinicopathology and molecular alterations. Cell Mol Life Sci 2006; 63: 2135-2144.

5. Westerman AM, Wilson JHP. Peutz-Jeghers Syndrome: Risks of a Hereditary Condition. Scand J Gastroenterol Suppl 1999; 230: 64-70.

6. Wojciechowska M, Dryjanski T. A 21-years-old female patient with Peutz-Jeghers syndrome. Pol Arch Med Wewn 2008; 118: 585-589.

7. Zbuk KM, Eng C. Hamartomatous polyposis syndromes. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2007; 4: 492-502.

8. Boardman LA, Thibodeau SN, Schaid DJ, Lindor NM, McDonnell SK, Burgart LJ, Ahlquist DA, Podratz KC, Pittelkow M, Hartmann LC. Increased Risk for Cancer in Patients with the Peutz-Jeghers Syndrome. Ann Intern Med 1998; 128: 896-899.

9. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, Avizienyte E, Roth S, Loukola A, Bignell G, Warren W, Aminoff M, Höglund P, Järvinen H, Kristo P, Pelin K, Ridanpää M, Salovaara R, Toro T, Bodmer W, Olschwang S, Olsen AS, Stratton MR, de la Chapelle A, Aaltonen LA. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. Nature 1998; 391: 184-187.

10. Schumacher V, Vogel T, Leube B, Driemel C, Goecke T, Möslein G, Royer-Pokora B. STK11 genotyping and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. J Med Genet 2005; 42: 428-435.

11. Hezel AF, Bardeesy N. LKB1; linking cell structure and tumor suppression. Oncogene 2008; 27: 6908-6919.

12. Rustgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. Genes Dev 2007; 21: 2525-2538.

13. Miyoshi H, Nakau M, Ishikawa TO, Seldin MF, Oshima M, Taketo MM. Gastrointestinal hamartomatous polyposis in Lkb1 heterozygous knockout mice. Cancer Res 2002; 62: 2261-2266.

14. Takeda H, Miyoshi H, Kojima Y, Oshima M, Taketo MM. Accelerated onsets of gastric hamartomas and hepatic adenomas/carcinomas in Lkb1+/-p53-/- compound mutant mice. Oncogene 2006; 25: 1816-1820.

15. Tiainen M, Ylikorkala A, Mäkelä TP. Growth suppression by Lkb1 is mediated by a G (1) cell cycle arrest. Proc Natl Acad Sci 1999; 96: 9248-9251.

16. Udd L, Katajisto P, Rossi DJ, Lepistö A, Lahesmaa AM, Ylikorkala A, Järvinen HJ, Ristimäki AP, Mäkelä TP. Suppression of Peutz-Jeghers polyposis by inhibition of cyclooxygenase-2. Gastroenterology 2004; 127: 1030-1037.

17. Mehenni H, Resta N, Park J-G, Miyaki M, Guanti G, Costanza MC. Cancer risks in LKB1 germline mutation carriers. Gut 2006; 55: 984-990.