

Síndrome de Peutz-Jeghers * **

Dres. WASHINGTON LIARD,***

ALBERTO VALLS**** y JUAN F. CASSINELLI*****

Se trata de una enfermedad con carácter familiar y hereditario que consiste en la asociación de poliposis digestiva, sobre todo yeyunoileal, con manchas pigmentarias cutaneomucosas. Hasta el momento han sido comunicadas alrededor de 200 observaciones (13), no consignándose ninguna en la literatura nacional.

Los primeros casos fueron publicados en 1921 por Peutz (14), de La Haya, cayendo su trabajo en el olvido para ser rescatado por Jeghers y col. (10) en 1944 y 1949, que lograron reunir 10 observaciones en dos familias. Casi simultáneamente Touraine y Couder (16) reconocieron otro caso, etiquetándolo como "síndrome de Peutz" o lentiginosis periorificial con poliposis visceral. En 1954, Bruwer (6) propuso para este cuadro anatomoclínico el nombre de "síndrome de Peutz-Jeghers".

El carácter familiar y hereditario de la enfermedad, así como el nexo patogénico entre sus componentes, han sido interpretados por Jeghers y Touraine por separado. Jeghers, Mc Kusick y Katz (10) justifican la asociación admitiendo que los dos elementos del complejo están controlados por un mismo gene dominante con efecto pleiotropo, en el cual ambas características tienen "penetración" diferente. Touraine y Couder (16) admiten la existencia de un factor mendeliano para cada una de las manifestaciones. Si el trastorno incide al mismo tiempo sobre ambos, lentiginosis y poliposis se asocian y transmiten simultáneamente; si por el contrario lo hace sobre un solo factor, será ese el que hará su aparición clínica.

Estas hipótesis no se contradicen, explicando además algunos casos de síndrome de Peutz-Jeghers disociado, en los que un componente es poco evidente o no se puede demostrar.

Creemos de interés analizar por separado los dos pilares de la enfermedad:

1) *Lentiginosis*.— Las máculas son de color oscuro, bien delimitadas, del tamaño de una cabeza de alfiler a 4 ó 5 mm. por fusión de varias y su número varía de una o dos a varios centenares. Se agrupan preferentemente alrededor de los orificios de la cara, distribución que Touraine ha llamado "periorificial", aunque pueden encontrarse en nuca, dedos y palma de manos. Lo característico, sin embargo, es la lentiginosis de la mucosa oral y labios, excepto la lengua, formada por máculas dispersas y de tonalidad más clara.

Como rareza Jeghers ha señalado una localización corneana; uno de los casos de Peutz mostraba pigmentación de la mucosa anorrectal, y Cottone y Aquila (7) la comprobaron en la mucosa del intestino delgado.

Las lentiginas tienen la estructura habitual; su única anomalía consiste en una fuerte sobrecarga pigmentaria de las células de la capa basal, encontrándose algunos melanoblastos en la dermis.

2) *Poliposis*.— Es el elemento que determina la morbilidad de la afección y puede tomar en principio todos los segmentos del tubo digestivo revestidos de mucosa cilíndrica.

Excepcionalmente han sido señaladas localizaciones extradigestivas (14) en vejiga y rinofaringe. Pero lo constante del síndrome es la afectación del intestino delgado, ya sea por un pólipo solitario o por poliposis difusa. Es menos frecuente en el estómago y en el colon.

* Trabajo de la Clínica Quirúrgica "F" del Prof. H. Ardao.

** Presentado a la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 1º de noviembre de 1967.

*** Adjunto de Clínica Quirúrgica.

**** Profesor Adjunto de Cirugía.

***** Asistente del Departamento de Anatomía Patológica.

Consignamos las cifras de Bartholomew y col. (5) respecto a la distribución porcentual de los pólipos en 182 casos:

Intestino delgado ..	96,2 %
Recto	30,8 %
Colon	29,1 %
Estómago	24,2 %
Apéndice	2,7 %

Se creyó al principio que el síndrome de Peutz-Jeghers era una variante de la poliposis familiar de colon, con similar tendencia a la transformación maligna. Actualmente, sin embargo, la sugerencia de Bartholomew (4) de que se trataría de hamartomas con bajo riesgo de malignización, ha sido corroborada por los trabajos de Rintala (15) y Morson (12) y es admitida por la generalidad de los autores, incluso el propio Mc Kusick colaborador de Jeghers (11).

Morson establece claramente la diferencia con el pólipo adenomatoso verdadero y describe el pólipo de Peutz-Jeghers como una malformación de la muscularis mucosa de aspecto arborescente, revestida por mucosa cuyo corion y glándulas son similares a los de la mucosa normal y que posee los diferentes tipos de células habituales a ese nivel, con la relación porcentual entre ellas conservada. No encuentra evidencia de hiperchromatismo, ni aumento de las mitosis.

Por el contrario, en los pólipos adenomatosos de intestino delgado, que se admite son raros, predomina determinado tipo de células proliferantes, epitelio columnar simple o células caliciformes, soportadas por un estroma conjuntivo sin ninguna estructura muscular.

Estas consideraciones se extienden también a los pólipos gástricos y colónicos, con las lógicas variantes de la arquitectura histológica según la altura del tubo digestivo.

Bartholomew (4) y Rintala (15) sostienen que el diagnóstico de malignidad en muchas publicaciones parece basado en una errónea interpretación del cuadro histológico; en particular la presencia de glándulas entre las densas bandas de músculo liso puede dar una falsa apariencia de invasión. Dormandy (8) al revisar los casos publicados en los que se había con-

signado una transformación maligna, observó que, con escasas excepciones (3, 6, 11, 13), la evolución de estos pacientes inducía a dudar invariablemente del diagnóstico primitivo.

CLINICA

La presencia y distribución característica de las lentiginas puede inducir al clínico a sospechar el diagnóstico, pero son las manifestaciones abdominales las que conducen a establecerlo.

El peristaltismo anormal en las áreas de poliposis determina crisis de invaginación transitorias que se traducen por dolores cólicos, distensión abdominal y ruidos hidroaéreos, y que en general regresan espontáneamente con una abundante expulsión de gases. En algunos enfermos son excepcionales o desconocidas; en otros recidivan con frecuencia y ocasionalmente provocan una invaginación irreversible que determina la exploración quirúrgica.

La anemia crónica es habitual en estos enfermos, debida más a pérdidas ocultas que a enterorragias masivas.

El estudio paraclínico comprende un trío radiológico orientado hacia los sectores sospechosos del tubo digestivo (gastroduodeno, yeyunoíleon y colon). Desgraciadamente la exploración radiológica del intestino delgado es dificultosa y poco cierta, por lo que un examen negativo no descarta la poliposis (2).

La rectosigmoidoscopia es necesaria para completar el estudio.

TRATAMIENTO

Las directivas de tratamiento difieren necesariamente de la adenomatosis colónica familiar, quedando la cirugía de exéresis reservada para las complicaciones.

La poliposis de intestino delgado debe ser considerada como un proceso con potencial creciente que puede afectar todo el yeyunoíleon, y es preferible, como aconseja Dormandy (8), que tanto el enfermo como el cirujano deploren repetidas intervenciones parciales a que no quede delgado por reseca. Del mismo modo es mejor la resección de varios segmentos de intestino, que intentar ganar tiempo extirpando zonas de delgado normal entre dos áreas lesionales.

HISTORIA CLÍNICA N° 249.010 (Hospital de Clínicas). Mujer de 26 años, procedente de Mercedes. Consultó el 19-X-66 por cuadro doloroso epigástrico, iniciado cuatro días antes, de aparición brusca e intenso que se irradiaba a ambos hipocondrios y fosas lumbares. Posteriormente vómitos de alimentos y biliosos que se reiteraron hasta el día del ingreso, tomando aspecto porráceo. El dolor se localizó luego en fosa iliaca y flanco derecho, siendo de tipo continuo con exacerbaciones y aumento progresivo de intensidad. Desde el inicio no movilizó el intestino, pero expulsaba gases. No notó distensión abdominal, aunque sí la fosa iliaca derecha más abultada que la izquierda.

El examen mostró un abdomen moderadamente distendido pero depresible, excepto en fosa iliaca derecha donde se palpaba una tumoración redondeada, de 20 cm. de diámetro, firme, dolorosa y con cierta movilidad inducida. El examen genital permitió comprobar la misma tumefacción en el fondo de saco derecho, vecina al cuerpo uterino, pero independiente del mismo y con los caracteres ya señalados.

Del resto del examen no hay nada a destacar.

Se planteó el diagnóstico de quiste de ovario en sufrimiento y la intervención de urgencia.

Operación. Dres. Liard y Valls. Anestesia general, Dr. Peri. Incisión de Pfannestiel. Abierto peritoneo se comprobó que la tumoración descrita correspondía a un "boudin" de invaginación ileocólica que llegaba hasta el comienzo del colon ascendente. No había evidencia de necrosis, pero no fue posible realizar la desinvaginación por maniobras manuales. Las asas delgadas estaban dilatadas, palpándose a lo largo de todo el yeyunoileon varias formaciones poliposas de hasta 3 cm. de diámetro. Colon libre de pólipos; no se exploró el estómago y el resto del abdomen accesible era normal.

Se practicó ileocelectomía segmentaria comprendiendo los primeros centímetros del colon ascendente, ciego y 30 cm. de delgado con un pólipo en su interior. Se restableció el tránsito por anastomosis ileocólica terminoterminal.

El postoperatorio cursó en forma satisfactoria.

Posteriormente se completó la encuesta clínica, surgiendo datos de gran interés. Sus antecedentes personales no registraban síntomas sugestivos de poliposis, pero el examen de la cavidad bucal mostró en la cara profunda del labio inferior y mucosa yugal derecha, dos o tres manchas pigmentarias de 1 a 2 mm. de diámetro. En el rostro el aspecto de lentiginosis no era marcado, visualizándose sin embargo, sobre el fondo de piel oscura, varias manchas puntiformes alrededor del orificio oral y ojos. No presentaba lentiginas en la piel de las manos.

La paciente forma parte de una familia constituida por ambos padres y cuatro hermanos. Uno de sus hermanos fue intervenido en 1954, a los 11 años de edad, por invaginación y poliposis de delgado. Recientemente fue visto por nosotros, estando internado en el Hospital



FIG. 1.—Obs. M. V. F. Lentiginosis labial.

Vilardebó por crisis epiléptica, y le comprobamos manchas pigmentarias en cara y labios, así como en la conjuntiva bulbar del ojo izquierdo, localización rara citada por Jeghers (10).

La madre y otro hermano presentaban también lentiginosis labial. Lamentablemente y hasta el momento, no se pudo completar el estudio del grupo familiar por razones de orden social.

De la encuesta paraclínica consignaremos sólo los exámenes de mayor interés. Hematócrito, 48 %. Orina sin elementos anormales; discreta cantidad de G.R. y piocitos en el sedimento. Tubaje gástrico, normoclorhidria. El tránsito de esófago y gastroduodeno (Dr. Capandeguy) mostró un esófago sin alteraciones, visualizándose en el estómago, porción vertical, varias imágenes redondeadas, de contornos netos y regulares, con los caracteres de formaciones poliposas (fig. 2).

El tránsito de delgado (Dr. Capandeguy) se cumplió dentro del horario normal, evidenciándose, en las asas yeyunales e ileon proximal, imágenes sospechosas de poliposis. Colon por enema sin lesiones. Rectosigmoidoscopia, hasta 26 cm., mucosa sana sin evidencia de pólipos. Urografía de excreción y cistoscopia, normales.

Biopsia de lentigina labial (Dr. Vignale): aumento de los granos de melanina en la capa basal y discreto aumento de los melanocitos.

Examen anatomopatológico (Dr. Cassinelli): la pieza quirúrgica comprende: a) una invaginación ileoileal en dos bucles, con infarto hemorrágico, que atraviesa y distiende la válvula ileocecal, proyectándose en el colon ascendente; y b) un pólipo pediculado de 3 ½ cm. de diámetro, inserto en la parte proximal del intestino resecado, por encima de la invaginación.

Microscópicamente el pólipo tiene una arquitectura lobulada e inserción pediculada.



FIG. 2.



FIG. 3.—Vista topográfica del pólipo; obsérvese el cono muscular que llena el pedículo de implantación.

El pedículo contiene un engrosamiento de músculo liso, en forma de cono, que se desprende de la capa interna de la muscular intestinal, mostrando también las lobulaciones ejes ramificados formados por músculo liso.

Esta arquitectura arboriforme del estroma está revestida por un crecimiento de la mucosa intestinal, con caracteres de hiperplasia, hipertrofia y quistificación glandular. La particularidad de este crecimiento radica en que todos los tubos, independientemente de su configuración, muestran una composición citológica similar a la de las glándulas normales del intestino, comprendiendo, además de las células mucosas y caliciformes, numerosas células de Paneth y argentafines, ubicadas en los fondos glandulares. Hay una ostensible frecuencia de mitosis.

La incidencia de los cortes sobre algunas lobulaciones origina una imagen confusa, por la observación discontinua de los ejes musculares en el seno de lo que aparenta una proliferación glandular desordenada, complicada por la quistificación y retención de masas de mucus y detritos entre los pliegues sinuosos de superficies lobulares contiguas. Pero otras zonas, y también la observación de cortes parcialmente seriados, demuestran la arquitectura más simple del tumor, reducida a una ramificación arborescente fibromuscular, apoyada en el engrosamiento coniforme de la base del pedículo, y cubierta, "como en dedo de guante", por el crecimiento excesivo de la mucosa intestinal.

COMENTARIO

Nos interesa destacar varios hechos:

1) La frecuencia cada vez mayor con que aparece citada esta enfermedad en la literatura mundial de los últimos años, a medida que progresa su mejor conocimiento.

2) La diferenciación del pólipo descrito con el habitual pólipo adenomatoso intestinal, por dos caracteres: a) el tallo o eje pedicular, y el eje de las lobulaciones contienen músculo liso, y no el tejido de la submucosa, y ese músculo no constituye una muscularis mucosa, sino ramificaciones arborescentes en las que se apoya directamente el revestimiento mucoso; b) el crecimiento excesivo de la mucosa se acomoda al recubrimiento de las digitaciones fibromusculares estromáticas del tumor, y en su estructura (corion y glándulas) reproduce aproximadamente la de la mucosa intestinal normal. Evidentemente hay un exceso de crecimiento epitelial, señalado por la hipertrofia, elongación y sinuosidades de los tubos, y mayor frecuencia de mitosis; pero se mantiene el tipo y ubicación sen-

siblemente normales de esos epitelios en las glándulas, de modo que la histología es claramente distinta de los epitelios oscuros y estrechamente contiguos de los crecimientos neoplásicos adenomatosos.

Estas diferencias histológicas son tan manifiestas, que reclaman la atención del patólogo aun sin estar informado de la interpretación actual de los pólipos de Peutz-Jeghers. Admitiendo que el fundamento histogenético de estos tumores es una malformación o anormal crecimiento del músculo de la pared intestinal (de la muscularis mucosa, y probablemente también de la muscular propia, como parece deducirse de nuestra observación), se ha propuesto designarlos como "hamartomas" (4), interpretándolos como una mezcla tisular defectuosa de configuración nodular y pediculada, en la que el componente mucoso tendría la significación de acompañar el desarrollo excesivo de las arborizaciones musculares, y no el de traducir un crecimiento glandular autónomo, neoplásico, adenomatoso, proclive a la transformación maligna. Serían formas arquitectuamente más ordenadas y definidas de los genéricamente denominados "hamartomas mioepiteliales" en otros sectores digestivos, como el antro gástrico, fondo de la vesícula biliar, etc.

3) El problema que plantea el porvenir de estos enfermos, que si bien es compatible con una sobrevivencia prolongada e incluso normal, es necesario vigilar la permanente amenaza de complicaciones mecánicas del tránsito intestinal. Nuestra paciente nos volvió a consultar en varias ocasiones después del alta, por crisis de distensión abdominal y dolores cólicos, requiriendo internación en una oportunidad. Afortunadamente se pudo evitar una nueva sanción quirúrgica.

Frente a enfermos que reiteren episodios oclusivos, creemos de interés sugerir la operación de Noble como cirugía conservadora y preventiva de la invaginación intestinal.

RESUMEN

1) Se presenta una observación de poliposis gastroyeyunoileal con lentiginosis cutaneomucosa (síndrome de Peutz-Jeghers).

2) Se realiza una revisión sobre la patología, clínica y tratamiento de la enfermedad, insistiendo en la interpretación actual del carácter histológico de los pólipos, catalogados como hamartomas.

3) Se propone la operación de Noble en los casos de invaginación intestinal recidivante.

RÉSUMÉ

1) On y présente un cas de polypose gastro-intestinale et lentiginose (syndrome de Peutz-Jeghers).

2) On fait une révision de la pathologie, clinique et traitement de cette maladie. On y présente l'interprétation actuelle de l'histologie des polypes, qui sont considérés comme des hamartomes.

3) L'opération de Noble est proposée pour les cas de invagination recidivante.

SUMMARY

1) A case of Peutz-Jeghers syndrome is reported.

2) The pathological features and the treatment are discussed with particular reference on the histology of the polyps which are currently considered as hamartomas.

3) Noble's technic is proposed for the cases of relapsing intestinal intussusception.

BIBLIOGRAFIA

1. ACHORD, J. and PROCTOR, H. Malignant degeneration and metastasis in Peutz-Jeghers Syndrome. *Arch. Int. Med.*, 111: 498, 1963.
2. ALLEN-GOOD, C. Tumors of the small intestine. *Am. J. Roentg.*, 4: 685, 1963.
3. BAILEY, D. Polyposis of gastro-intestinal tract; the Peutz Syndrome. *Brit. Med. J.*, 2: 433, 1957.
4. BARTHOLOMEW, L. G., DAHLIN, D. C. and WAUGH, J. M. Intestinal polyposis associated with mucocutaneous melanin pigmentation (Peutz-Jeghers Syndrome). *Gastroenterology*, 32: 434, 1957.
5. BARTHOLOMEW, L. G., MOORE, C. E., DAHLIN, D. C. and WAUGH, J. M. Intestinal polyposis associated with mucocutaneous pigmentation. *Surg. Gyn. Obst.*, 115: 1, 1962.

6. BRUWER, A., BARGEN, J. A. and KIERLAND, R. R. Surface pigmentation and generalized intestinal polyposis (Peutz-Jeghers Syndrome). *Proc. Mayo Clinic*, 29: 168, 1954.
7. COTTONE, D. e AQUILA, N. Sulla sindrome di Peutz-Jeghers. *La Radiologia Med.*, 44: 113, 1958.
8. DORMANDY, T. L. Síndrome de Peutz-Jeghers. En: Avery-Jones, F. *Recientes avances en gastroenterología*, pág. 124. Ed. Toray, Barcelona, 1960.
9. DORMANDY, T. L. Gastrointestinal polyposis with mucocutaneous pigmentation (Peutz-Jeghers Syndrome). *New England J. Med.*, 256: 1093, 1141, 1186, 1957.
10. JEGHERS, H., Mc KUSICK, A. and KATZ, K. H. Generalised intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits. *New England J. Med.* 241: 993, 1031, 1949.
11. Mc KUSICK, V. A. Genetic factors in intestinal polyposis. *J.A.M.A.*, 182: 271, 1962.
12. MORSON, B. C. Some peculiarities in the histology of the intestinal polyps. *Diseases of the Colon and Rectum*, 5: 337, 1962.
13. NEELY, M. G. and GILLESPIE, G. Peutz-Jeghers Syndrome: sporadic and familial. *Brit. J. Surg.*, 54: 378, 1967.
14. PEUTZ, J. L. A. Very remarkable case of familial polyposis of mucous membrane of intestinal tract and nasopharynx accompanied by peculiar pigmentations of skin and mucous membrane. *Nederl. Maandschr. V. Geneesk.*, 10: 134, 1921 (citado por Jeghers).
15. RINTALA, A. The histological appearance of gastrointestinal polyps in the Peutz-Jeghers Syndrome. *Acta Chir. Scand.*, 117: 366, 1959.
16. TOURAINÉ, A. et COUDER, F. Lentiginose péri-orificielle et polypose viscérale. *Presse Med.*, 54: 405, 1946.