

## Peutz-Jegherjev sindrom: predstavitev bolnika in pregled literature

Peutz-Jeghers syndrome: presentation of a patient and literature review

Pavel Skok,<sup>1</sup> Andreja Ocepek,<sup>1</sup> Ekaterina Genslitskaya,<sup>1</sup> Rajko Kavalarič<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo, Klinika za interno medicino

<sup>2</sup> Oddelek za patološko morfologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor

**Korespondenca/Correspondence:**  
pavel.skok@ukc-mb.si

**Glavne besede:**  
polipozni sindrom, hamartomski polipi, hiperpigmentacije, genetsko testiranje, rak

**Key words:**  
polyposis syndrome, hamartomatous polyps, hyperpigmentations, genetic testing, cancer

**Citirajte kot/Cite as:**  
Zdrav Vestn 2009;  
78: 570–575

Prispelo: 2. junij, 2009  
Sprejeto: 26. avg. 2009

### Izvešček

**Izhodišča:** Razvoj raka debelega črevesa in danke je večstopenjski dolgotrajen in zapleten proces. Bolniki s polipoznimi sindromi, med katere sodi tudi Peutz-Jegherjev sindrom, imajo povečano tveganje za vznikanje raka na različnih organih.

**Bolniki in metode:** V članku predstavijo avtorji bolnika s Peutz-Jegherjevim sindromom, značilnosti klinične slike, molekularnogenetske osnove te bolezni, povezave s karcinogenezo ter možnosti presejanja. Sindrom, katerega ključne značilnosti so hamartomski polipi prebavne cevi ter hiperpigmentacije kože in sluznic, so prvič opisali leta 1921 pri nizozemski družini. Gre za bolezen, pri kateri je pomembno povečano tveganje za vznikanje različnih oblik raka pri bolnikih in njihovih svojcih.

**Zaključek:** Predstavljen je bolnik s Peutz-Jegherjevim sindromom, dednim avtosomno-dominantnim polipoznim sindromom.

### Abstract

**Introduction:** Colorectal cancer carcinogenesis is a complex, long-lasting multistep process. Patients with different polyposis syndromes, including Peutz-Jeghers, have significantly increased risk for different types of cancer.

**Patients and methods:** In this paper the authors are presenting a patient with Peutz-Jeghers syndrome, the clinical characteristics of this disease, molecular and genetic features, associations with carcinogenesis and screening possibilities. This syndrome, characterized by the development of hamartomatous polyps in the gastrointestinal tract and mucocutaneous hyperpigmentations, was first described in a Dutch family in 1921 and is associated with increased risk of malignancy for the patient and his relatives.

**Conclusions:** Early diagnosis of Peutz-Jeghers syndrome is important for the prevention and/or early detection of cancer.

### Uvod

Pojavnost raka debelega črevesa in danke je v zadnjih desetletjih v Sloveniji, kot tudi drugod v razvitih deželah, v porastu.<sup>1</sup> Bolezen je najverjetneje posledica podedovanih dejavnikov, vplivov okolja, v katerem živimo, ter neprimernih prehranjevalnih navad, ki vodijo v debelost, ob nezadostni telesni dejavnosti.<sup>2,3</sup> Rak črevesa se v 90 % primerov razvije iz prej nastalih adenomatoznih polipov, ki jih lahko z endoskopsko preiskavo odkrijemo in odstranimo.<sup>4</sup> Med osebe, ogrožene za vznikanje raka črevesa, pa tudi drugih organov,

sodijo bolniki z genetsko potrjenimi dednimi sindromi, kot so FAP (Familial Adenomatous Polyposis) in oslABLJena oblika tega sindroma, MUTYH-*mutY Homolog (E. coli)*-pridružena polipoza (MAP), Peutz-Jegherjev sindrom (PJS), Cowdenov in Kronkhite-Kanadski sindrom, oblika juvenilne polipoze, hereditarni mešani polipozni sindrom (HMPS) in hiperplastični polipozni sindrom.<sup>5,6</sup> Čep<sup>7</sup> prav so v Sloveniji bolniki s temi sindromi redki, moramo pri obravnavi bolnikov pomisliti tudi na ta stanja in z njimi povezanimi tveganji.

V prispevku avtorji predstavijo bolnika s PJS in značilno klinično sliko, sodobna molekularno – genetska spoznanja o tem sindromu, poudarjajo ogroženost bolnikov in njihovih svojcev za vznikanje različnih oblik raka ter možnosti presejanja.

### Predstavitev bolnika

68-letni bolnik je bil ponovno napoten v gastroenterološko ambulanto jeseni 2008 zaradi ponavljajočih se bolečin v trebuhu, ki so se v zadnjem letu stopnjevale. Bolnik se je od leta 1997 zdravil zaradi arterijske hipertenzije, ishemične bolezni srca in hiperlipidemije. Leta 1998 so mu odstranili hiperplastične polipe želodca, leta 2001 pa je bil operiran na OI Ljubljana zaradi raka prostate, ki je bil lokalno

omejen. Pooperativno je bil obsevan, ob sledenju v naslednjih letih znakov za ponovitev ali razsoj zločeste bolezni niso potrdili. Že leta 2005 je bil obravnavan v gastroenterološki ambulanti zaradi bolečin v trebuhu. Tedaj v diagnostičnem postopku, pri katerem so opravili endoskopske in radiološke slikovne preiskave zgornje in spodnje prebavne cevi, niso jasno pojasnili vzroka težav.

Ob pregledu v ambulanti je bolečine opisal kot krčevite, spreminjajoče jakosti, ki niso bile povezane z obroki hrane. Izražene so bile v ileocekalnem predelu. V nekajdnevni presledki so težave skoraj popolnoma izzvenele, nato pa so se ponovile. Pri lečečem zdravniku je opravil osnovne laboratorijske preiskave, ugotovljena je bila zmerna slabokrvnost z vrednostmi hemoglobina 103 g/l, eritrocitov  $3,59 \times 10^{12}$ , MCV 82 fl, ob tem pa je imel dvakrat pozitiven test na prikrito krvavitev (*hematest*). Pri kliničnem pregledu je bil bolnik čezmerno prehranjen, RR 180/100 mm Hg, pulz 92 min/ritmičen. Na obrazu so bile vidne drobne hiperpigmentacije, zlasti okoli nosu, na ustnicah in ustni votlini jih ni bilo moč opaziti. Drugih odstopanj pri kliničnem in digitorektalnem pregledu ni bilo moč potrditi. V diagnostičnem postopku smo pri bolniku opravili dodatne laboratorijske preiskave, ki izrazitejših odstopanj, razen znižanih vredno-



**Slika 1:** Odstranjeni polip iz ileuma

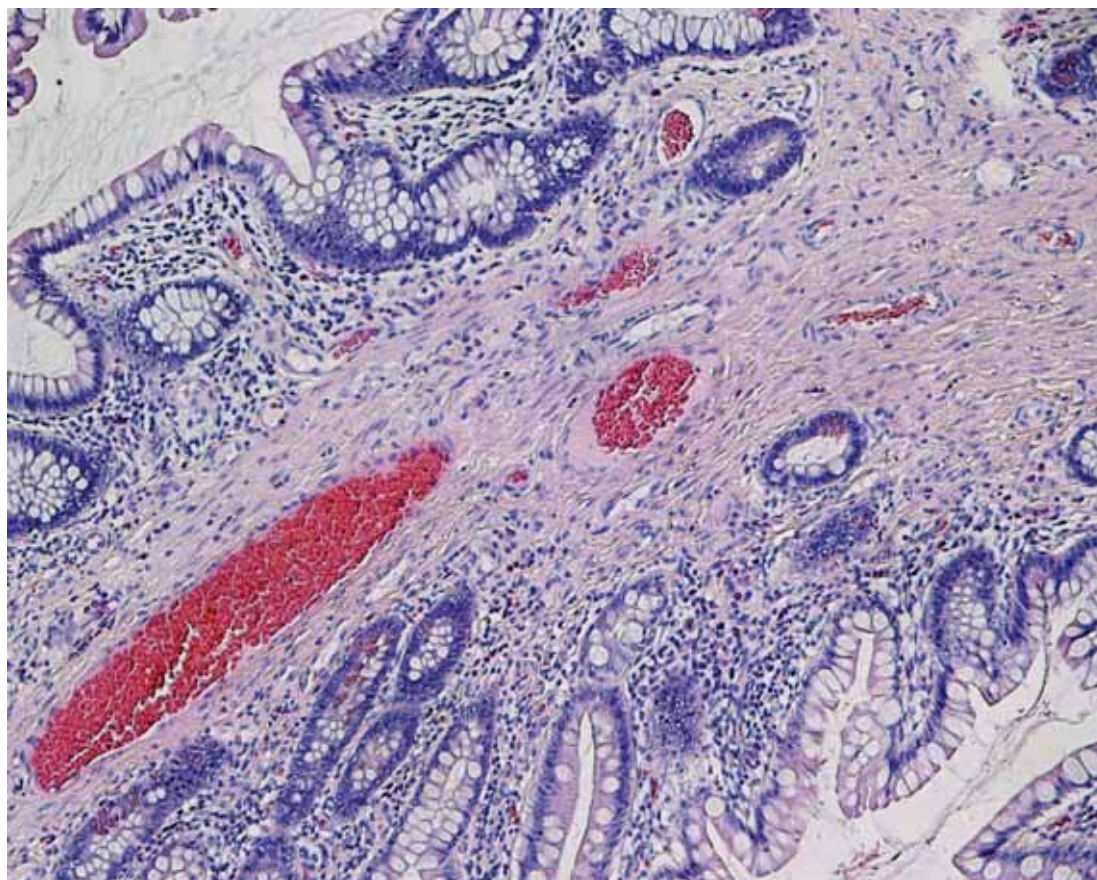


sti železa (Fe 5,7  $\mu\text{mol/l}$ ) in že znane slabokrvnosti, niso potrdile. Vrednosti tumorskih označevalcev so bile v normalnem razponu. Med slikovnimi preiskavami smo opravili rentgenogram prsnih organov, UZ trebuha, endoskopijo zgornjih in spodnjih prebavil. Pri koloskopiji smo ugotovili veliko polipasto raščo, ki je skoraj popolnoma izpolnjevala svetlino črevesa in se je iz tankega črevesa ob peristaltičnih gibih premikala skozi Bauchinijevo zaklopko v cecalni del črevesa. Zaklopka je bila široko razprta, zato je bilo ob polipu moč z instrumentom vstopiti v tanko črevo. Sprememba je izraščala približno 7 cm od zaklopke v ileumu, dajala je vtis polipa, prekritega z gladko, rdečo ovojnico. Površinsko odvzeti vzorci žal etiologije polipa niso pojasnili, patolog pa je svetoval ponoven odvzem vzorcev. Bolniku smo predlagali ponovno koloskopijo z odstranitvijo polipa. S posegom se je strinjal. Ob endoskopski preiskavi je bil z dvema posegoma izrezan 6x3x3 cm velik polip (Slika 1), ki je bil patohistološko opredeljen kot hamartomski, Peutz-Jegherjev, z obilico gladke mišičnine (Slika 2, 3). Opravljena so bila imu-

nohistokemična barvanja na gladkomišični aktin (pozitivno), S 100 (negativno) in caldesmon (pozitivno). Pri bolniku smo kasneje opravili še radiološko kontrastno preiskavo tankega črevesa (ileojejunoskopijo), ki dodatnih polipov ni potrdila, ter računalniško tomografijo (CT) trebuha, ki bolezenskih sprememb na trebušnih organih ni potrdila. Med presejalnimi postopki je opravil še genetsko testiranje za mutacijo na kromosomu 19, ki ni bila potrjena, ter kapsulno endoskopijo, ki sprememb na tankem črevesu ni ugotovila.

## Razpravljanje

Bolniki z genetsko potrjenimi dednimi sindromi, kot so FAP, MAP, PJS in Cowdenov sindrom, sodijo med ogrožene za vznikanje različnih malignih bolezni. PJS označuje skupek bolezenskih sprememb. Ključna značilnost so hamartomski polipi prebavne cevi ter melanocitne hiperpigmentacije kože, zlasti okoli ustnic, na sluznici ustne votline, dlaneh, nogah ali v predelu spolovil, ki se pojavijo kmalu po rojstvu.<sup>6-8</sup> Pigmentirane spre-



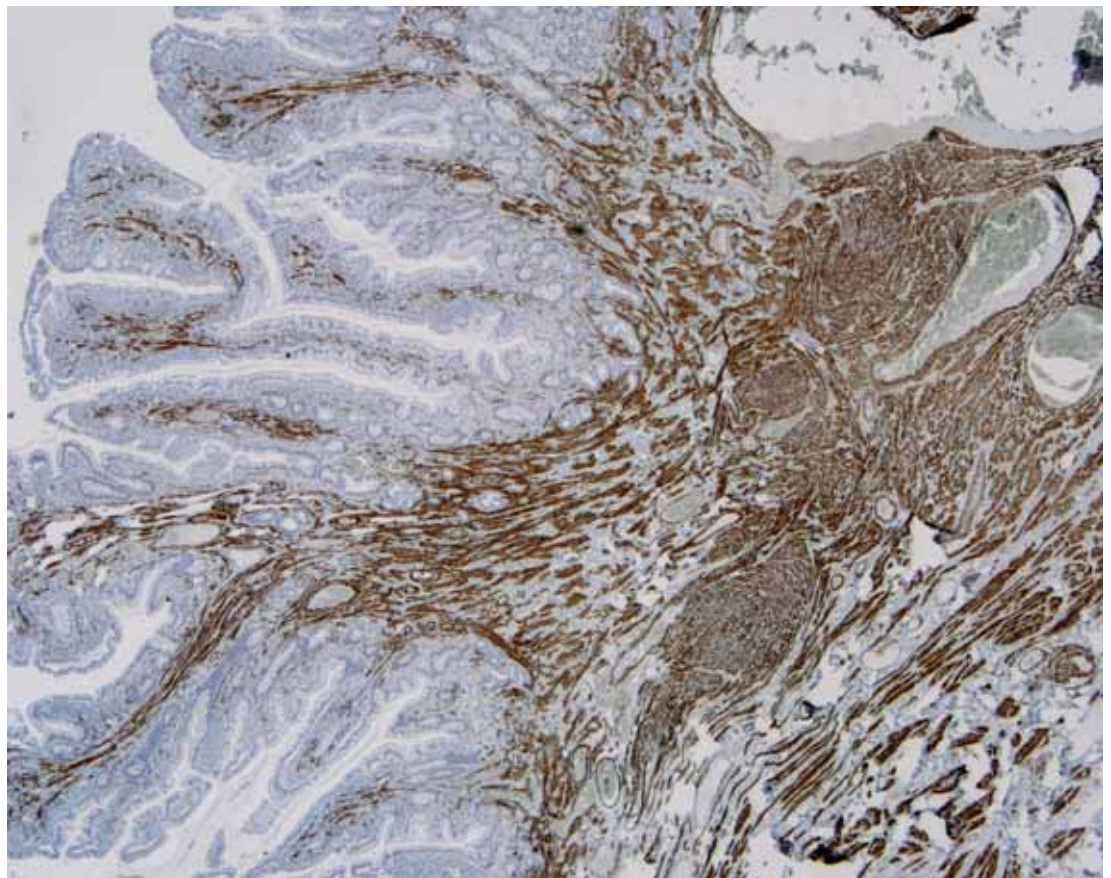
**Slika 2:** Peutz-Jegherjev polip, barvanje HE



membe, ki jih na obrazu ne smemo zamenjati s pegami, lahko začno izginjati že v puberteti, zato ni nujno, da so kasneje izražene. PJS, ki ga označujejo tudi kot hereditarno intestinalno polipozo, je prvi opisal JL Peutz 1921, ki je povezal kožne hiperpigmentacije in pojav črevesnih polipov pri nizozemski družini. Drugi opis značilnosti bolezni je objavil HJ Jeghers 1949, čemur so v naslednjih desetletjih sledili opisi posameznih primerov in manjših skupin bolnikov iz določenih okolij. Petdeset let kasneje so objavili podatke o 78-letnem sledenju in genetskem testiranju šestih rodov družine, pri kateri so prvič opisali bolezen.<sup>8</sup> Po podatkih sicer redkih prospektivnih raziskav in predstavitev bolnikov v mednarodni literaturi imajo te osebe pomembno povečano tveganje za razvoj raka trebušne slinavke, pljuč, rodil in testisov (Sertolijevih celic), pri ženskah pa se pogosteje razvije tudi posebna oblika benignega tumorja jajčnikov–SCTAT (Sex Cord Tumors with Annular Tubules) in ciste jajčnikov. Ker vsi bolniki nimajo izraženih vseh značilnosti, veljajo po Giardiellu za opredelitev tega sindroma:

- histološka potrditev hamartomskih polipov prebavne cevi ter
- izpolnjevanje dveh od treh meril: polipi tankega črevesa, družinska obremenjenost s PJS ter pigmentacije ustne votline, ustnic, prstov ali dlani.<sup>5,9</sup>

Bolezen je dedna, prenaša se avtosomno dominantno, kar pomeni, da ima oseba 50 % možnosti značilnost prenesti na otroke. Vzrok je mutacija tumorskega zaviralnega gena *STK11/LKB1* (serin/treonin kinaza) na kromosomu 19 (19p13.3), kar so znanstveniki skoraj sočasno potrdili koncem devetdesetih let (Amos CI s sod. 1997 v reviji *Cancer Research* in Hemminki A s sod. 1998 v reviji *Nature*).<sup>10,11</sup> Izraznost (penetranca) gena je različna, kar povzroča različne fenotipske značilnosti prizadetih oseb. Biološke lastnosti *LKB1* so pojasnili v zadnjih letih. Uravnaval naj bi celično presnovo, proliferacijo in rast, Wnt signalno pot, apoptozo, pri nekaterih tumorjih (pljučni rak) pa tudi diferenciacijo in izplavljanje zasevkov. Pri delu bolnikov (do 40 %), pa tudi nekaterih članih nizozemske družine, pri kateri so sindrom prvič opisali,



**Slika 3:** Peutz-Jegherjev polip, barvanje Caldesmon

niso potrdili mutacije na kromosomu 19p, kar nakazuje možnost genetske heterogenosti pri tem sindromu.<sup>8</sup> PJS je redek. Za ZDA pojavnost ocenjujejo na 1/60 000 do 1/300 000. Enako pogosto so prizadete ženske in moški, za druga okolja pa pojavnost ni znana. Sindrom je bil opisan pri vseh rasah. Med raziskovalci velja ocena, da je pogostnost PJS 10-krat manjša od FAP. Značilnost bolezni so hamartomski polipi, v katerih je patohistološko izraženo obilno nalaganje gladke mišičnine in nimajo značilnosti maligne preobrazbe. Naravo teh polipov je prvi pojasnil EG Horileno s sodelavci 1957.<sup>9</sup> Polipi se lahko pojavijo kjer koli v prebavni cevi, vendar so najpogostejši v tankem črevesu (do 70 %), redkeje v debelem črevesu (do 60 %) in želodcu (do 30 %).

Med družinske, dedne hamartomske polipozne sindrome sodijo poleg PJS še juvenilna polipoza, Cowdenova bolezen (mutacija gena *MADH4*, *BMPR1A*), Bannayan-Ruvalcaba-Rileyev sindrom (mutacija gena *PTEN*) in neurofibromatoza (mutacija gena *NF1*).<sup>12-14</sup> Tudi pri Kronkhite-Kanadskem sindromu, ki sicer ne sodi med dedne bolezni, so v črevesu prisotni hamartomski polipi juvenilnega tipa, izražene pa so tudi ektodermalne spremembe, kot so hiperpigmentacije, alopecija in onihodistrofija.<sup>14</sup> V klinični sliki PJS prevladujejo pasažne ovire prebavne cevi, intususcepcija in ponavljajoče se bolečine v trebuhu.<sup>15</sup> Med pogostimi znaki bolezni so krvavitev iz prebavil, ki se lahko izrazi s hemohezijo ali okultno krvavitvijo, značilen pa je tudi zdrs črevesnih polipov.<sup>9,16</sup> V mednarodni literaturi, v kateri je sicer opisanih nekaj sto oseb s tem sindromom, naj bi imelo do 50 % bolnikov pasažno oviro zaradi polipov v tankem črevesu, ena od ključnih značilnosti je zdrs polipov iz tankega v debelo črevo ali polipov danke skozi analni kanal. Med redkejša klinična značilnosti sodijo motnje menstruacije, ginekomastija in pospešena rast. Za bolnike s PJS je znan obremenjujoči podatek, da jih polovica umre do sedeminpetdesetega leta starosti, najpogosteje zaradi raka, ki se lahko pojavi na dojkah, roditelj ali testisih.<sup>17-19</sup> *Pomembno je, da je zagotovljena molekularna diagnostika tega sindroma, saj je skupno tveganje za razvoj raka v starosti od 15–64 let več kot 90 %.*<sup>8,18,20</sup> Ob kliničnem sumu je potrebno genetsko testiranje

na mutacijo *LKB1*. Če je mutacija potrjena, je po priporočilih v literaturi potrebno pri bolniku redno opravljati endoskopske preiskave zgornjih in spodnjih prebavil, slikovne preiskave tankega črevesa (radiološke kontrastne, s kapsulno endoskopijo in enteroskopijo), v presejalnih postopkih pa ne smemo pozabiti na vznikanje raka tudi na drugih organih, zlasti trebušni slinavki.<sup>21-26</sup> S temi postopki naj bi začeli pri osebah v tretjem desetletju starosti. Pri tem se moramo zavedati, da je v obravnavo takega bolnika in njegove družine potrebno vključiti zdravstvene delavce več specialnosti, da zagotovijo njegovo popolno oskrbo.<sup>27</sup> Pri predstavljenem bolniku so bile izražene klinične značilnosti, ki jih po podatkih v literaturi pogosto opisujejo pri bolnikih s PJS. Patohistološki pregled endoskopsko odstranjenega polipa je potrdil njegovo naravo, med večkrat opisane klinične značilnosti pa sodi tudi zdrs polipa iz tankega v debelo črevo.<sup>13,15,18,22</sup> *Z genetskim testiranjem mutacije kromosoma 19 nismo potrdili.*

## Zaključek

V zadnjih dvajsetih letih se je vedenje o genetskih osnovah raka črevesja zelo povečalo, k čemur je odločilno pripomogel razvoj biomedicinske tehnologije. Nekatere oblike polipoznih sindromov imajo znano genetsko ozadje, ugotovljene tarčne gene ter pojasnjeno njihovo funkcijo. Pričakovati je, da bo z dostopnejšo in pogostejšo genetsko diagnostiko moč ugotoviti bolnike s temi redkimi sindromi, oceniti ogroženost svojcev ter v skladu s priporočili izvajati učinkovito presejanje in sledenje zaradi vznikanja različnih oblik raka. V sedanjem trenutku je v Sloveniji mogoča rutinska molekularna diagnostika za družinsko adenomatozno polipozo, dedni nepolipozni rak črevesa, sindrom juvenilne polipoze in Peutz-Jegherjev sindrom. Pri teh sicer redkih boleznih pa je še zlasti pomembno, da lečeči zdravnik na to možnost pomisli in jo v skrbnem diagnostičnem postopku zanesljivo potrdi ali ovrže.

## Literatura

1. Žerdin M, Koželj M, Skok P. Rak debelega črevesa in danke – preprečevanje in presejanje. *Zdrav Vestn* 2006; 75: 29–37.
2. Ocepek A, Žerdin M, Skok P. Primarna preventiva raka debelega črevesa in danke. *Gastroenterolog* 2006; 23: 21–6.
3. Tepeš B. Zgodnje odkrivanje raka debelega črevesa in danke pri bolj ogroženih skupinah ljudi. *Gastroenterolog* 2007; 24–25: 14–21.
4. Skok P, Ocepek A. Nevarnostni dejavniki za raka debelega črevesa in danke. In: Luzar B, Cerar A, Štabuc B, eds. *Tumorji debelega črevesa in danke*. V Ljubljani: Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, 2008; p. 23–32.
5. Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR, Offerhaus GJ, Gittelsohn AM, Booker SV, et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316: 1511–4.
6. Calva D, Howe JR. Hamartomatous polyposis syndromes. *Surg Clin North Am* 2008; 88: 779–817.
7. Jeghers H, McKusick VA, Katz KH. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits; a syndrome of diagnostic significance. *N Engl J Med* 1949; 241: 1031–6.
8. Westerman AM, Entius MM, de Baar E, Boor PP, Koole R, van Velthuysen ML, et al. Peutz-Jeghers syndrome: 78-year follow-up of the original family. *Lancet* 1999; 10; 353: 1211–5.
9. Horilleno EG, Eckert C, Ackermann LV. Polyps of the rectum and colon in children. *Cancer* 1957; 10: 1210–20.
10. Amos CI, Bali D, Thiel TJ et al. Fine mapping of a genetic locus for Peutz-Jeghers syndrome on chromosome 19p. *Cancer Res* 1997; 57: 3653–6.
11. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature* 1998; 391: 184–7.
12. Rubio CA, Jaramillo E, Lindblom A, Fogt F. Classification of colorectal polyps: guidelines for the endoscopist. *Endoscopy* 2002; 34: 226–36.
13. Wirtzfeld DA, Petrelli NJ, Rodriguez-Bigas MA. Hamartomatous polyposis syndromes: molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations. *Ann Surg Oncol* 2001; 8 4: 319–27.
14. Järvinen HJ. Genetic testing for polyposis: practical and ethical aspects. *Gut* 2003; 52 Suppl 2: 19–22.
15. Jaremko JL, Rawat B. Colo-colonic intussusception caused by a solitary Peutz-Jeghers polyp. *Br J Radiol* 2005; 78: 1047–9.
16. Doxey BW, Kuwada SK, Burt RW. Inherited polyposis syndromes: molecular mechanisms, clinicopathology, and genetic testing. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 633–41.
17. Marignani PA. LKB1, the multitasking tumour suppressor kinase. *J Clin Pathol* 2005; 58: 15–9.
18. McGarrity TJ, Amos C. Peutz-Jeghers syndrome: clinicopathology and molecular alterations. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63: 2135–44.
19. Giardiello FM, Trimbath JD. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 408–15.
20. Heine GD, Al-Toma A, Mulder CJ, Jacobs MA. Milestone in gastrointestinal endoscopy: double-balloon enteroscopy of the small bowel. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2006; 243: 32–8.
21. Pennazio M. Capsule endoscopy: where are we after 6 years of clinical use? *Dig Liver Dis* 2006; 38: 867–78.
22. Ross AS, Dye C, Prachand VN. Laparoscopic-assisted double-balloon enteroscopy for small-bowel polyp surveillance and treatment in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 984–8.
23. Pistorius S, Schackert HK, Saeger HD. Inherited tumors of the gastrointestinal tract. Diagnosis and therapeutic aspects. *Chirurg* 2007; 78: 561–71.
24. Souglakos J. Genetic alterations in sporadic and hereditary colorectal cancer: implementations for screening and follow-up. *Dig Dis* 2007; 25: 9–19.
25. Ocepek A, Skok P. Kronično vnetje in karcinogeneza: primer raka debelega črevesa in danke pri kronični vnetni črevesni bolezni. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 629–34.
26. Glavač D. Genetske spremembe pri sporadičnem in dednem kolorektalnem raku: pomen genetskih sprememb za molekularno diagnostiko. In: Luzar B, Cerar A, Štabuc B, eds. *Tumorji debelega črevesa in danke*. Ljubljana: Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta; 2008, p. 33–41.
27. Rudolf G, Peterlin B. Uporaba genetskega testa v medicini. *Zdrav Vestn* 2009; 78: 65–71.