

# Resección de pólipos del intestino delgado en síndrome de Peutz-Jeghers mediante endoscopia doble balón: reporte de 3 casos

Carlos Aruta V.<sup>1,2</sup>, Cecilia Besa C.<sup>3</sup> y Alberto Espino E.<sup>1,2</sup>

## Double-balloon endoscopy and small bowel polyps resection in Peutz-Jeghers syndrome: report of 3 cases

Peutz-Jeghers syndrome (PJS) is an infrequent autosomal dominant inherited disorder, characterized by hamartomatous polyps associated to mucocutaneous pigmentation. The main problem in the management of PJS are the small intestine polyps that may cause intussusception with secondary intestinal obstruction and bleeding. Enteroscopic polypectomy is the preferred therapy for resection of small intestine polyps, reducing the number of emergency laparotomies and intestinal resection. Follow-up of gastrointestinal polyps is required. The best combination of diagnostic methods in the small intestine is capsule endoscopy and magnetic resonance enteroclysis. Long-term scheduled screening for neoplasies is essential. All first degree relatives must be evaluated. Although PJS incidence is low, it is important for the clinicians to be able to identify this condition in order to prevent complications and mortality. This article analyzes the management of three PJS case studies with small intestine polyps treated with resection using double balloon enteroscopy (DBE).

**Key words:** Double-balloon enteroscopy; Peutz-Jeghers syndrome.

### Introducción

El síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) es una entidad hereditaria autosómica dominante de presentación inusual. Se caracteriza por poliposis hamartomatosa asociada con pigmentación mucocutánea. Su prevalencia se ha estimado en 1 por cada 8.300 a 1 por cada 280.000 nacimientos<sup>1,2</sup>. Esta alteración fue descrita por el doctor Connor en 1895 en la Sociedad Científica de Londres, en dos hermanas que padecían síndrome anémico y presentaban pigmentaciones en labios y boca<sup>3</sup>. Fue redescubierto por Peutz en 1921 y Jeghers en 1949<sup>4</sup>. Finalmente, en 1954, el doctor Bruwer, de la Mayo Clinic acuñó el término síndrome de Peutz-Jeghers<sup>5</sup> con el cual reconocemos hoy día la entidad.

El principal problema en el manejo del SPJ son los pólipos en el intestino delgado (ID), los que pueden causar intususcepción con obstrucción intestinal secundaria y hemorragia, requiriendo laparotomía de urgencia y resección intestinal. Estas lesiones tienen potencial de malignización pudiendo evolucionar a lesiones cancerosas del intestino. A continuación analizaremos el manejo de tres casos clínicos portadores de SPJ con pólipos en ID tratados con resección mediante endoscopia doble balón (EDB).

dores de SPJ con pólipos en ID tratados con resección mediante endoscopia doble balón (EDB).

### Casos clínicos

#### Paciente 1

Mujer 54 años, con antecedente de SPJ diagnosticado en contexto de anemia ferropriva y con posterior cirugía por hamartoma ileal. Dentro de sus antecedentes familiares, su padre con diagnóstico de SPJ y cáncer de páncreas; y su hija (Paciente 2) con antecedente de SPJ y múltiples cirugías por obstrucción intestinal. Consultó por cuadro de episodios de dolor epigástrico tipo cólico de 3 días de evolución, con una duración de horas y autolimitados. Al examen destaca lesiones pigmentadas en labios y mucosa oral, el resto del examen sin alteraciones. Se solicita tomografía computada (TC) de abdomen (Figura 1) que muestra pólipo a nivel de íleon proximal con intususcepción y obstrucción intestinal secundaria. Se programa y se realiza EDB hasta íleon proximal donde se observa un pólipo pediculado de 2,5 cm aproximadamente, (Fi-

<sup>1</sup>Departamento de Gastroenterología.  
<sup>2</sup>Centro de Endoscopia Digestiva.  
<sup>3</sup>Departamento de Radiología.  
Facultad de Medicina.  
Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Recibido: 17 de julio de 2011  
Aceptado: 16 de octubre de 2011

#### Correspondencia a:

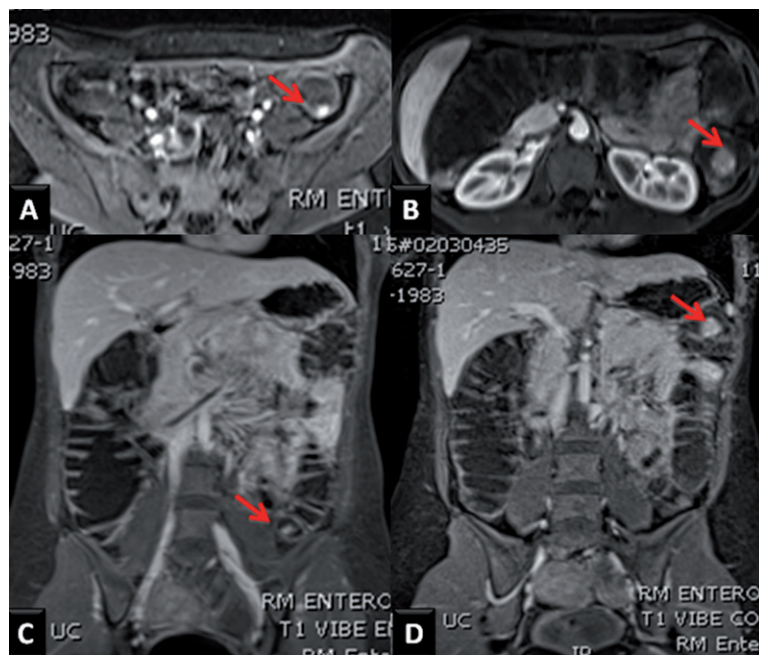
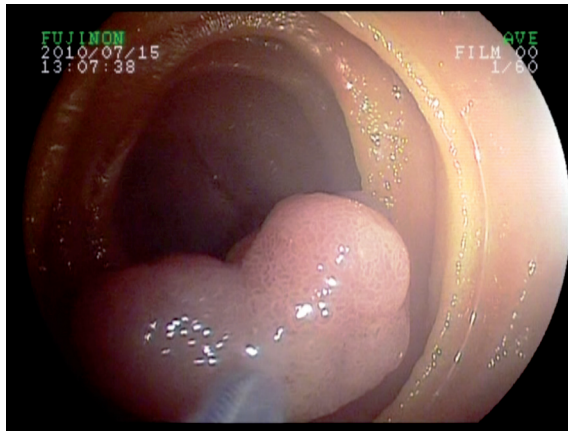
Dr. Alberto Espino  
Departamento de Gastroenterología  
Facultad de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile,  
Marcoleta # 367,  
Santiago, Chile  
Código Postal: 6510260  
Tel: 56-2-3543820,  
Fax: 56-2-6397780  
E-mail: aespino@med.puc.cl  
Web: <http://endoscopia.uc.cl>

## Casos Clínicos

**Figura 1.** Imagen axial de enteroclis por TC muestra un pólipo pediculado (flecha blanca) a nivel de íleon proximal complicado con una invaginación intestinal, la que presenta la imagen típica en "diana" o "pseudorriñón".



**Figura 2.** Enteroscopia doble balón: (A) Resección pólipo pediculado a nivel de íleon proximal.



**Figura 3.** Imágenes axiales (A-B) y coronales (C-D) de Enteroclis por RNM con uso de gadolinio intravenoso demuestran múltiples pólipos ubicados en el lumen del íleon medio y distal (A-C) (flechas rojas) y a nivel del colon descendente (B-D).

gura 2) el cual es extirpado sin incidentes, la biopsia es compatible con pólipo hamartomatoso tipo SPJ. Paciente evoluciona favorablemente, indicándose seguimiento periódico ambulatorio.

**Paciente 2**

Mujer de 27 años, cuya madre (Paciente 1) y abuelo son portadores de SPJ. Con antecedentes de dos cirugías por obstrucción intestinal, múltiples endoscopias con resección de pólipos: endoscopia digestiva alta (EDA), colonoscopias (endoscopia digestiva baja-EDB) y enteroscopia doble balón, para manejo de anemia y hemorragia digestiva. Consulta para control de enfermedad y seguimiento de pólipos más tamizaje (*screening*) de neoplasias. Al examen destaca lesiones pigmentadas en labios y mucosa oral, el resto del examen sin alteraciones. Se realiza enteroclis por Resonancia Nuclear Magnética (RNM) (Figura 3: A-D), donde se detectan múltiples pólipos a nivel de ID (íleon medio-distal) y colon descendente, se discute caso en reunión clínica y se decide resección electiva de pólipos mediante EDB (Figura 4: A y B), cuyas biopsias fueron compatibles con pólipos hamartomatosos tipo SPJ. Paciente evoluciona favorablemente, indicándose seguimiento periódico ambulatorio.

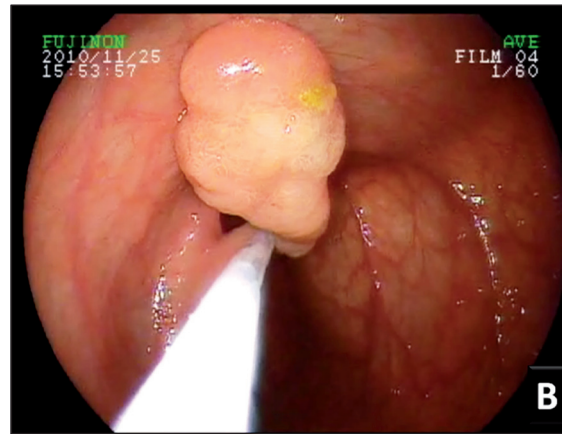
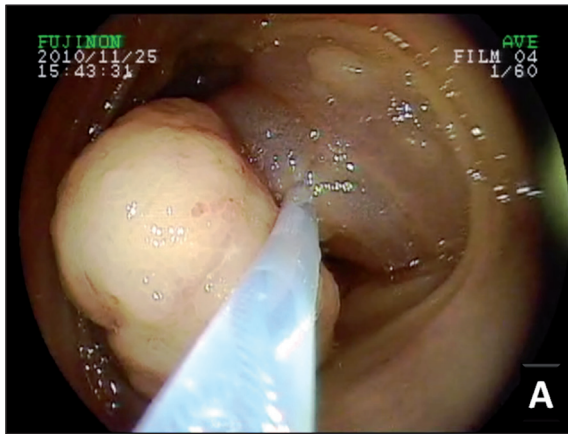
**Paciente 3**

Mujer de 21 años, con diagnóstico de SPJ diagnosticado por obstrucción intestinal y resección de segmento de ID, y múltiples endoscopias con resección de pólipos. Con antecedentes de SPJ en madre y abuela materna, ambas fallecidas de cáncer (aparentemente de origen digestivo y ginecológico). Consulta por dolor abdominal tipo cólico. Al examen destaca lesiones pigmentadas en labios, mucosa oral y pulpejos (Figura 5: A y B), el resto del examen sin alteraciones. Se realiza enteroclis por TC, donde se detecta un pólipo a nivel de yeyuno proximal no complicado. Se decide resección electiva mediante EDB a nivel de yeyuno proximal, observando 2 pólipos pediculados y 1 sésil (10-20 mm). Se realiza polipsectomía y mucosectomía (Figura 6) con asa previa inyección salina con adrenalina, sin complicaciones. Paciente evoluciona satisfactoriamente sin dolor abdominal, indicándose seguimiento periódico ambulatorio.

**Discusión**

El SPJ se transmite como un patrón autosómico dominante de herencia, con penetrancia variable e incompleta y un riesgo para sus descendientes de heredar el gen en 50% para ambos géneros. La susceptibilidad es secundaria a una alteración genética que se presenta en un gen tumor-supresor en el cromosoma



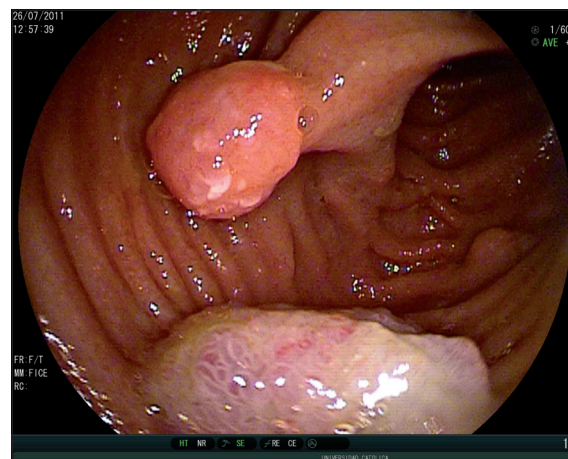


**Figura 4.** Enteroscopia doble balón: (A) Resección pólipos intestinales (íleon medio-distal), (B) Resección pólipo de colon descendente.



**Figura 5.** Máculas melanocíticas café oscuro a nivel de (A) labios, mucosa oral y (B) pulpejos.

19p13.3. Éste codifica para una serina treonina cinasa, llamada STK11. Una mutación en este gen confiere susceptibilidad, mientras que una segunda mutación somática podría ser requerida para producir el fenotipo SPJ a nivel celular. Este gen, que se expresa en todos los tejidos humanos y con mayor intensidad en testículos y en hígado fetal, expresa una proteína (serina treonina kinasa) de 433 aminoácidos que se encuentra en el núcleo y en el citoplasma y cuya función no es completamente conocida, pero que aparentemente está envuelta en el detenimiento del ciclo celular en G1. Esta proteína tiene que ver además, en el desarrollo de la arquitectura celular, manteniendo su polaridad y su mutación conlleva a una pérdida de la polaridad y una tendencia al prolapso epitelial, que resulta finalmente en la formación de pólipos<sup>6,7</sup>. Todas



**Figura 6.** Enteroscopia doble balón: Resección pólipos intestinales (yeyuno proximal).

## Casos Clínicos

las mutaciones de STK11 conducen a una pérdida de la actividad cinasa. El SPJ representa el primer síndrome de susceptibilidad a cáncer que resulta de la inactivación de la cinasa<sup>8-10</sup>. Las mutaciones en este gen se han encontrado en muchos, pero no en todos los pacientes afectados por síndrome de SPJ, lo que sugiere que exista heterogeneidad en este síndrome. Es así como el 75% de los pacientes se presenta con un patrón hereditario familiar de carácter autosómico dominante y el 25% es esporádico; siendo estos últimos debido a mutaciones *de novo* del gen STK11 o a variantes de baja penetrancia<sup>11</sup>. En los pacientes que cumplen los requisitos de diagnóstico no asociados a mutaciones del STK11, se sugiere la existencia de mutaciones en otros genes dentro de los que se encuentran las alteraciones asociadas a los locus en los cromosomas 19q y 16q<sup>12</sup>.

Los pacientes con SPJ tienen un riesgo incrementado para el desarrollo de neoplasias. Inicialmente se consideraba que el curso de la enfermedad era benigno, pero han existido cada vez más reportes del desarrollo de neoplasias en pacientes con SPJ. Por lo tanto, los pacientes con SPJ están expuestos al desarrollo de neoplasias intestinales y extra-intestinales, se considera así a la enfermedad como un factor de susceptibilidad para el desarrollo de cáncer. El espectro de tumores extra-intestinales incluye algunas neoplasias raras del aparato reproductor femenino y masculino. Otras más comunes son las neoplasias de mama y páncreas. Se considera que la edad promedio en que aparecen estas neoplasias es 40 años. El riesgo exacto del desarrollo de cáncer en el SPJ no está bien determinado, pero se considera que es 9 a 18 veces mayor que en la población general<sup>13,14</sup>.

Dentro de las neoplasias más comunes se encuentra el cáncer colorrectal seguido del cáncer de mama, cáncer de ID, cáncer gástrico y cáncer de páncreas<sup>15</sup>.

La clínica en estos pacientes es variable; desde un paciente asintomático con pigmentaciones de melamina mucocutáneas hasta emergencias abdominales y cáncer.

Clásicamente los pacientes presentan máculas melanocíticas café oscuro o café azuladas de 1 a 5 mm de diámetro bien definidas, localizadas, agrupadas en la región alrededor de los orificios corporales: boca, ojos, narinas y el ano. Además presentan compromiso de las palmas de las manos y las plantas de los pies, siendo el compromiso labial-oral el más frecuente de todos.

La otra característica clínica predominante del síndrome es el resultado de la poliposis gastrointestinal, la cual se manifiesta a una edad temprana. Una tercera parte de los pacientes presenta síntomas en la primera década de la vida y hasta 50-60% antes de la segunda década<sup>1</sup>.

Pueden presentarse en todo el tracto digestivo, pero

tienen predilección por el ID. En orden decreciente de frecuencia se presenta en yeyuno, íleon, colon, recto, estómago, duodeno y apéndice. Existe una gran variación en relación al tamaño y número de los pólipos sin relación con su localización; pueden ser solitarios o numerosos, y grandes que ocluyen la luz intestinal. Los grandes pólipos típicamente causan intususcepción intestinal, especialmente en el ID.

Esos pólipos son definidos como hamartomas, los cuales son crecimientos aberrantes de tejido normal de un sitio específico. Están caracterizados por una cubierta de músculo liso, lo cual le da la apariencia circunvolucionada. Este músculo liso surge de la *muscularis mucosae* y se extiende al interior del pólipo. Esta capa está cubierta por mucosa intestinal normal que contiene todos los elementos, incluyendo epitelio columnar absorptivo, células de Paneth, argentafines y caliciformes.

El tratamiento de elección de los pólipos en SPJ es la polipectomía endoscópica, mediante endoscopia digestiva alta y colonoscopia. Ahora para el manejo del mayor problema en SPJ, los pólipos de ID, la cirugía ha sido utilizada fundamentalmente en los casos de intususcepción del ID por pólipo hamartomatoso y en caso de resección de lesiones neoplásicas. Sin embargo, múltiples cirugías y resecciones aumentan considerablemente el riesgo de síndrome intestino corto y muerte, por lo tanto, si inevitablemente se realiza laparotomía por alguna complicación, se debería realizar una enteroscopia intraoperatoria y polipectomía para evitar múltiples resecciones<sup>1</sup>.

Recientemente nuevas tecnologías han cambiado el manejo de los pólipos en ID, es así como la EDB ha reemplazado a la enteroscopia intraoperatoria en la mayoría de los pacientes con SPJ; siendo la EDB esencial para la realización de polipectomías rutinarias y en algunos casos de pólipos complicados, en forma segura y eficiente, disminuyendo la necesidad de laparotomía de urgencia y resección intestinal<sup>16,17</sup>. Es por esta razón que queremos destacar la utilidad de esta técnica mediante el reporte de los tres casos descritos, confirmando los favorables resultados recientemente publicados en la literatura. En el primer caso, tratando una complicación (intususcepción y obstrucción intestinal secundaria) que tiempo atrás hubiese sido resuelta mediante cirugía; y en los casos segundo y tercero, evitando una nueva cirugía, previniendo que los pólipos se compliquen dentro de un protocolo de seguimiento de pólipos y *screening* de neoplasias.

En cuanto al seguimiento de los pacientes con SPJ, los protocolos propuestos tienen dos propósitos principales: Primero, la detección de pólipos gastrointestinales que puedan complicarse (intususcepción/obstrucción-sangramiento/anemia) y segundo, la detección de cáncer en etapas tempranas<sup>17</sup>. Una publicación reciente de A D Beggs y cols<sup>1</sup>, realiza una

Tabla 1. Recomendación de seguimiento para pacientes con Síndrome Peutz-Jeghers

Historia clínica y examen físico	0-12 años	Anual
Examen testicular y ecografía	0-12 años, hombres	Anual
Autoexamen mamario	Desde 18 años, mujeres	Mensual
RM mamaria	Entre 25-50 años, mujeres	Anual
Ginecológica: Ovarios, útero y cérvix, PAP, ecografía transvaginal, CA 125	Desde 25 años, mujeres	Anual
EDA y colonoscopia	A los 8 años	- Si se observan pólipos, repetir cada 3 años hasta los 50 años - Si no presenta pólipos significativos, repetir estudio hasta los 18 años y luego cada 3 años hasta los 50 años
Colonoscopia	Desde 50 años	Cada 1-2 años
Screening pólipos intestinales (cápsula endoscópica y enteroclis TC y RNM, prefiriéndose RNM en el seguimiento a largo plazo por la ausencia de radiación ionizante)	Desde 8 años	Cada 3 años
Páncreas: Ecografía abdominal (opcional CA 19-9, TC o RNM)	Desde 25-30 años	Cada 1-2 años

revisión sistemática y recomendación en relación al seguimiento (Tabla 1).

En suma, la polipectomía mediante la técnica de EDB, es la terapia de elección para pacientes portadores de SPJ con pólipos en ID, logrando disminuir el número de laparatomías de urgencia y resección intestinal. El seguimiento de pólipos gastrointestinales es necesario. La mejor combinación de métodos diagnósticos en ID es la cápsula endoscópica y la enteroclis por RM. Es indispensable que el *screening* de neoplasias programado a largo plazo sea realizado regularmente. Es necesario evaluar a todos los familiares de primer grado. Aunque la incidencia de SPJ es baja, es importante para los clínicos reconocer ésta enfermedad para prevenir sus complicaciones y mortalidad.

### Resumen

El síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) es una entidad hereditaria autosómica dominante de presentación inusual, caracterizado por poliposis hamartomatosa

asociada con pigmentación mucocutánea. El principal problema en el manejo del SPJ son los pólipos en el intestino delgado (ID), los cuales pueden causar intususcepción con obstrucción intestinal secundaria y hemorragia. La polipectomía mediante enteroscopia, es la terapia de elección para la resección de pólipos en el ID, logrando disminuir el número de laparatomías de urgencia y resección intestinal. El seguimiento de pólipos gastrointestinales es necesario. La mejor combinación de métodos diagnósticos en ID es la cápsula endoscópica y la enteroclis por resonancia magnética (RM). El *screening* de neoplasias programado a largo plazo es indispensable. Es necesario evaluar a todos los familiares de primer grado. Aunque la incidencia de SPJ es baja, es importante para los clínicos reconocer ésta enfermedad para prevenir sus complicaciones y mortalidad. En este artículo analizaremos el manejo de tres casos clínicos con SPJ con pólipos en ID tratados con resección mediante enteroscopia doble balón (EDB).

**Palabras clave:** Enteroscopia doble-balón, síndrome Peutz-Jeghers.

### Referencias

- 1.- Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010; 59: 975-86.
- 2.- Schreiberman IR, Baker M, Amos C, McGarrity TJ. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 476-90.
- 3.- Connor JT. Aesculapian Society of London. *Lancet* 1895; 2:1169.
- 4.- Jeghers H, Mc Kusick VA, Katz KH. Generalized intestinal polyposis and melanin spots on the oral mucosa, lips and digits. *N Engl J of Med* 1949; 241: 993-7.

## Casos Clínicos

- 5.- Bruwer A, Barga JA, Kierland RR. Surface pigmentation and generalized intestinal polyposis (Peutz-Jeghers syndrome). *Proc Staff Meet Mayo Clinic* 1954; 29: 168.
- 6.- Bass AF, Kuipers J, van der Wel NN, Battle E, Koerten HK, Peters PJ, et al. Complete polarization of single intestinal epithelial cells upon activation of LKB1 by STRAD. *Cell* 2004; 116: 457-66.
- 7.- Jansen M, de Leng WWJ, Bass AF, Myoshi H, Mathus-Viegen L, Taketo MM, et al. Mucosal prolapse in the pathogenesis of Peutz-Jeghers polyposis. *Gut* 2006; 55: 1-5.
- 8.- Wan ZJ, Churchman M, Avizinyte E, Mckeown C, Davies S, Evans DG, et al. Germline mutations of the LKB 1 (STK 11) gene in Peutz-Jeghers patients. *J Med Genet* 1999; 36: 365-8.
- 9.- Entius MM, Westerman AM, Giardiello FM. Peutz-Jeghers polyps, dysplasia, and K-ras codon 12 mutations. *Gut* 1997; 41: 320-2.
- 10.- Nakagawa H, Koyama K, Tanaka T, Miyoshi Y, Ando H, Baba S, et al. Localization of the gene responsible for Peutz-Jeghers syndrome within a 6-cM region of chromosome 19 p13.3. *Cancer* 1997; 84: 1053-60.
- 11.- Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119: 1447-53.
- 12.- Mehenni H, Gehrig C, Nezu J, Oku A, Shimane M, Rossier C, et al. Loss of LKB1 kinase activity in Peutz-Jeghers syndrome, and evidence for allelic and locus heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1641-50.
- 13.- Iannicillo H, Varsky C, Rizzolo M, Dutack A, Frider N, Villafañe V. Peutz-Jeghers syndrome associated with adenocarcinoma and protein-losing enteropathy. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 23-5.
- 14.- Hizawa K, Lida M, Matsumoto T. Neoplastic transformation arising in Peutz-Jeghers polyposis. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 953.
- 15.- Kopáčová M, Bures J, Ferko A, Tachecí I, Rejchrt S. Comparison of intraoperative enteroscopy and double-balloon enteroscopy for the diagnosis and treatment of Peutz-Jeghers syndrome. *Surg Endosc* 2010; 24: 1904-10.
- 16.- Sakamoto H, Yamamoto H, Hayashi Y, Yano T, Miyata T, Nishimura N, et al. Nonsurgical management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome with extensive polypectomy by using double-balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 328-33 [Publicación electrónica en avance].
- 17.- Van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, Kuipers EJ, Steyerberg EW, van Leerdam ME. High cancer risk en Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1258-64.