

# Síndrome de Peutz-Jeghers: Relato de caso e revisão bibliográfica

## *Peutz-Jeghers Syndrome: case report and literature review*

Matos Silva CDC<sup>1</sup>, Pitanga JP<sup>2</sup>, Oda DA<sup>3</sup>, França AM<sup>4</sup>.

Universidade Federal de Santa Cruz, Bahia.

### Resumo

A síndrome de Peutz-Jeghers é uma doença hereditária autossômica dominante rara, caracterizada pela presença de muitos pólipos hamartomatosos em todo o trato gastrointestinal, acompanhada de pigmentação melanótica mucocutânea e risco elevado de neoplasias em múltiplos órgãos. No presente trabalho é apresentado caso de um paciente adulto com polipose múltipla em todo o trato gastrointestinal sem malignização e com história familiar positiva, acompanhado pelo serviço de hematologia/oncologia da Clínica Oncosul, no Sul da Bahia. O estudo discute os principais aspectos clínicos da síndrome e compara o caso aos dados encontrados nas literaturas mais atuais.

### Unitermos

Síndrome de Peutz-Jeghers, pólipos gastrointestinais, oncologia.

### Abstract

Peutz-Jegher's syndrome is a rare autosomal dominant condition, characterized by the presence of many polyps in the gastrointestinal tract, melanotic mucocutaneous pigmentation and elevated risk for neoplasia in multiple organs. In the present study we report the case of an adult patient presenting multiple polyposis in all gastrointestinal tract without malignization and positive familiar history, followed up at the service of hematology/oncology of the Oncosul Clinic, on south of Bahia. The study discusses the main clinic aspects of this syndrome and compares the case to the data in the recent literature.

### Key Words

Peutz-Jeghers syndrome, gastrointestinal polyps, oncology.

## INTRODUÇÃO

A síndrome de Peutz-Jeghers é uma doença hereditária autossômica dominante, caracterizada pela presença de múltiplos pólipos hamartomatosos em todo o trato gastrointestinal, acompanhada de pigmentação melanótica mucocutânea<sup>1</sup> e risco elevado de neoplasias em múltiplos órgãos<sup>2</sup>, aspectos principais que caracterizam esta rara condição. Em adição a esse alto risco de tumores malignos gastrointestinais, observa-se também uma frequência aumentada de câncer em outros sítios, como mama, ovário, útero, cervix, pulmão e testículo<sup>3,4</sup>. Sua frequência é de aproximadamente 1 em 8000 a 30000 nascidos vivos, sendo mais prevalente dentro de famílias suscetíveis, fato relacionado a mutações no

gene STK11/LKB1, localizado no cromossomo 19p 13.3., o qual codifica uma proteína serina treonina-quinase 11, facilitadora da apoptose, resultando a perda de sua função no crescimento celular descontrolado. Essas mutações têm sido detectadas em até 70% dos casos em famílias atingidas e em cerca de 50% dos casos esporádicos<sup>2</sup>. Pessoas Afro-Caribenhas são raramente afetadas<sup>5</sup>. Um terço dos pacientes apresentam sinais e sintomas antes dos dez anos de idade e metade antes dos vinte anos.

Alguns pacientes não apresentam todo o espectro de sintomas da doença, o que dificulta o seu diagnóstico<sup>6</sup>. O presente estudo visa apresentar o caso de um paciente acompanhado pela Clínica Oncosul, na região Sul da Bahia.

<sup>1</sup> Carlos Danilo Cardoso Matos Silva - Biomédico pela Universidade Estadual de Santa Cruz

<sup>2</sup> Juliana Pacheco Pitanga - Acadêmica do 6º ano de Medicina da Universidade Estadual de Santa Cruz

<sup>3</sup> Daniela dos Anjos Oda - Médica Nuclear do Instituto de Medicina Nuclear do Sul da Bahia

<sup>4</sup> Antônio Mangabeira França - Médico hematologista da Clínica Oncosul  
CORRESPONDÊNCIA: Carlos Danilo Cardoso Matos Silva. Rua São Carlos, 39, Santa Mônica, Feira de Santana - BA - CEP: 44077-530

## RELATO DE CASO

Paciente ESM, masculino, 39 anos, pardo, casado, natural e procedente de Itabuna-BA, técnico agrícola.

Iniciou o tratamento aos 22 anos em 1992. Relata que, aproximadamente um ano antes da primeira consulta, apresentou fraqueza, cefaléia intensa, prurido e dores generalizadas, realizando exames de rotina que evidenciaram anemia. Houve melhora discreta, mas o quadro recidivou, o que o motivou a procurar auxílio médico. Desta vez queixou-se de fraqueza, perda ponderal (cerca de 3kg em um mês), visão turva, dor epigástrica, insônia, tosse com expectoração esbranquiçada e fezes de coloração escura. Negou febre, vômito e/ou diarreia.

Ao exame físico apresentou lesões com pigmentação melanótica nos quirodactilos e lábios. Foram solicitados:

**Hemograma:** Hemácias 3,4 milhões/mm<sup>3</sup>; Hemoglobina (Hb): 9,1 g/dL; Hematócrito (Ht): 30%.

**Parasitológico de fezes:** *Ascaris lumbricoides* e *Entamoeba histolytica*

**Endoscopia digestiva alta (EDA):** esofagite de refluxo grau I

**Pesquisa de sangue oculto** +++

Foram prescritos Metronidazol 400mg VO 8/8h; Mebendazol VO 12/12h.

Em maio de 1995, desenvolveu o quadro intenso de dor abdominal e obstrução pelo pólipo, sendo submetido à laparotomia, com diagnóstico de leiomioma do intestino delgado, juntamente com lesões polipóides adjacentes, sendo o laudo anatomopatológico de pólipos hamartomatosos. No procedimento retiraram-se 50% do intestino do paciente. Como apresentava lesões pigmentadas melanóticas nas mãos e lábios, foi suspeitada síndrome de Peutz-Jeghers (Figura 1).

Em outubro de 2007 realizou ultra-sonografia de abdome total, que não apresentou anormalidades. EDA no mesmo período revelou polipose múltipla de estômago e duodeno e teste da urease negativo.



Figura 1. Pólipos à endoscopia

Colonoscopia revelou polipose, sendo um pólipo na junção retossigmóidea, um no ceco e outro no íleo terminal. Realizou-se polipectomia dos dois primeiros, mas o último, devido à localização e ao tamanho, não pôde ser retirado. Os pólipos extirpados foram enviados à anatomia patológica, com laudo de adenoma túbulo-viloso. O hemograma no período apresentou algumas alterações, tais como: Hemácias: 3,90 milhões/mm<sup>3</sup>; Hb: 8,5 g/dL; Ht: 28,9%; HGM: 21,8 pg; CHGM: 29,4 g/dL; RDW: 23,1%. Alterações compatíveis com hipocromia, microcitose e anisocitose. Os reticulócitos estavam de 3,30%.

Nova colonoscopia em janeiro de 2008 revelou a presença de um pólipo gigante pediculado próximo ao canal anal e pelo menos dois pequenos pólipos sésseis no cólon, sendo realizada polipectomia do mesmo. O canal anal não apresentou alterações e o exame não pôde progredir devido à intolerância do paciente à dor. O hemograma no período apresentou as seguintes alterações: Hemácias: 3,60 milhões/mm<sup>3</sup>; Hb: 8,0 g/dL; Ht: 26,6%; VGM: 73,8 fl; HGM: 22,2 pg; CHGM: 30 g/dL, compatível com anisocitose, hipocromia e microcitose. A dosagem de ferritina revelou 2,5 ng/mL e o ferro sérico 17 ug/dL. (Figura 2)

Em março de 2008, retornou com queixa de fraqueza, dores nas pernas, cansaço, insônia e melena. Referiu que neste ínterim, realizou exames periódicos, sendo evidenciada anemia. Relatou ainda, que recebeu transfusão de 4 unidades de sangue por semana. Ao exame físico: bom estado geral, PA=120x80mmHg, mucosas hipocoradas (+ +/4+).

Em abril apresentou discreta melhora do quadro hematológico, mas a contagem de reticulócitos foi de 2,9%. O ferro sérico foi de 28 ug/dL e a ferritina de 25,0 ng/mL.

Foi encaminhado ao Instituto de Medicina Nuclear do Sul da Bahia (IMEN) em maio de 2008 para pesquisa de sangramento digestivo intermitente com hemáceas marcadas com Tc99m. O radiofármaco é administrado



Figura 2. Peutz Jegher Manchas melanóticas II

por via endovenosa e extravasa no local de sangramento, tendo maior sensibilidade que a arteriografia na detecção de hemorragia digestiva baixa<sup>5</sup>. O resultado positivo, apesar de pouco específico quanto à etiologia do sangramento, indica a validade de prosseguir a investigação com arteriografia de urgência ou mesmo possibilita a localização pré-cirúrgica do sítio de sangramento. Na análise dos achados cintilográficos, a distribuição do radiotraçador se fez de forma anormal ao longo da cavidade abdominal, identificando-se acúmulos não fisiológicos do mesmo, de moderada a grande monta, no trajeto do cólon transverso e ângulo esplênico, tornando o exame positivo para investigação de hemorragia digestiva, sendo o mais provável sítio de sangramento o cólon transverso.

Em junho o hemograma revelou discreta anemia (Hb: 10,9 g/dL; Ht: 34,1%, com hipocromia e microcitose). A ferritina encontrava-se bastante reduzida, sendo de 5,0 ng/mL e o ferro sérico de 50 ug/dL. Ao paciente foi prescrita suplementação com ferro na forma de 10 ampolas endovenosas de sulfato ferroso, administradas duas por semana.

Atualmente, refere sintomas tais como prurido, cefaléia e insônia.

Apresenta história familiar positiva, sendo o seu filho portador da síndrome. Este tem 11 anos e já foi submetido a duas cirurgias, sendo a primeira aos 2 anos devido à brida e a segunda aos 5 anos por obstrução intestinal e conseqüente necrose, com retirada de 30% do intestino. Relatou que a criança apresenta anemia e cefaléia freqüentemente, mas não se queixa de dores intestinais. É acompanhado por pediatra, que faz controle rígido da sua alimentação, indicando a ingestão de leite de soja.

## DISCUSSÃO

A Síndrome de Peutz-Jeghers é uma entidade pouco freqüente, caracterizada por polipose gastrointestinal e manchas melanóticas mucocutâneas. Não tem predileção racial e apresenta ligeiro predomínio no sexo feminino. Outras literaturas relatam que a doença afeta igualmente homens e mulheres<sup>7</sup>. Clinicamente, é facilmente suspeitada. A simples presença das manchas mucocutâneas em pacientes que apresentam quadro de dor abdominal tipo cólica, acompanhada ou não de hemorragia digestiva, faz suspeitar dessa afecção. Mais de 60% dos casos se manifestam entre a primeira e segunda décadas. Em pacientes jovens pode ocorrer prolapso da mucosa retal. A maioria dos casos apresenta sintomas de dor abdominal, obstrução por intussuscepção, anemia ou sangramento intestinal<sup>6</sup>. A intussuscepção é uma afecção que mais comumente ocorre

entre as idades de seis meses e quatro anos, mas pode ser encontrada em qualquer faixa etária. A intussuscepção no período neonatal é rara, usualmente associada a um ponto de tração como tumor, pólipo ou divertículo de Meckel. De forma semelhante, em crianças maiores e em adultos também está usualmente associada a fatores que agem como tração, da mesma forma que para o período neonatal. Na sua maioria, as intussuscepções são ileocólicas, embora também ocorram formas íleo-ileais e íleo-ileocólicas. Estas últimas duas formas representam menos de 10% dos casos<sup>8</sup>. Crianças com a síndrome geralmente necessitam de numerosas laparotomias devido às complicações. Triagens gastrointestinais devem ser iniciadas desde a infância e quando do desenvolvimento de pólipos, os mesmos devem ser gerenciados e a ressecação, se possível, deve ser feita por via endoscópica<sup>9,10</sup>.

A mutação genética responsável pela síndrome foi definida por dois grupos independentes de pesquisadores. O gene está localizado no cromossomo 19p34-p36 e é conhecido como STK11, uma serina tirosinkinase. Entretanto, nem todos os pacientes apresentam esta mutação. Mutações nos cromossomos 6q e 19q têm sido sugeridas em algumas famílias. O STK11 age como um gene supressor de tumor. Ele desempenha um papel na via de apoptose dependente da p-53, na via sinalizadora do fator de crescimento endotelial e na polarização das células epiteliais<sup>4</sup>.

**Manchas mucocutâneas:** As manchas melanóticas caracterizam-se pela sua cor acastanhada, planas, superfície lisa, geralmente ovaladas e irregulares. Localizam-se preferencialmente nos lábios inferiores e mucosa bucal, poupando a língua. Podem existir na palma das mãos, dedos e planta dos pés. Normalmente surgem a partir do segundo ano de vida, podendo existir desde o nascimento. São consideradas por muitos quase como patognomônicas e de grande importância no diagnóstico diferencial com outros casos de polipose intestinal<sup>6</sup>. São vistas em mais de 90% dos pacientes. Outros locais comuns de ocorrência são a mucosa nasal, conjuntiva e reto. Aquelas encontradas na pele tendem a desaparecer após a puberdade<sup>5</sup>. A pigmentação melanótica na pele pode não se desenvolver até tardiamente após o aparecimento dos pólipos. Adicionalmente, a pigmentação na pele pode ir desaparecendo com o avançar da idade. Portanto, deve-se realizar cuidadosa inspeção da mucosa bucal para que se implemente o diagnóstico clínico da SPJ<sup>8</sup>. (Figura 3)

**Pólipos intestinais:** São tumores múltiplos, esferóides ou ovóides, geralmente sésseis, de superfície rugosa, essencialmente lobulados e que medem de 0,4 mm a 5 cm. Microscopicamente, caracterizam-se por abundantes figuras de mitoses, estroma ramificado com aspecto arboriforme, apresentando uma proliferação excessiva de



Figura 3. Peuts Jegher Manchas melanóticas I

músculo liso, que representa a muscular da mucosa<sup>11,12</sup>. Histopatologicamente, os pólipos são caracterizados como hamartomas; entretanto, alterações adenomatosas podem ocorrer e os mesmos podem se tornar malignos. Apesar dos hamartomas serem patognomônicos da enfermidade, pólipos adenomatosos e hiperplásicos estão comumente presentes<sup>4</sup>. São encontrados em quase todos os pacientes com Síndrome de Peutz-Jeghers<sup>5</sup>. Podem surgir desde o esôfago terminal até o ânus, sendo mais comuns no jejuno, seguido pelo estômago, duodeno e cólons<sup>6</sup>. O número total de pólipos varia de somente alguns a várias dezenas, mas normalmente não excedem 100. O tempo médio para a primeira apresentação com pólipos é cerca de 11-13 anos de idade, e cerca de 50% terão sintomas sentidos pela idade de 20 anos<sup>13</sup>.

Giardello *et al* os critérios diagnósticos para a síndrome. A definição requer confirmação histopatológica de pólipo gastrointestinal hamartomatoso e dois dos seguintes: polipose no intestino delgado, história familiar positiva, pele pigmentada e manchas mucosas acastanhadas. A história familiar às vezes pode ser negativa. De acordo com a literatura, aproximadamente 50% dos casos são esporádicos e representam novas mutações<sup>7</sup>.

Tomlinson e Houston modificaram os critérios de classificação para aqueles casos sem história familiar da doença, nos quais o diagnóstico depende da presença de dois ou mais pólipos hamartomatosos<sup>4</sup>.

A conduta cirúrgica é direcionada para os pólipos que determinam obstrução intestinal, intussuscepção ou sangramento, ficando o procedimento direcionado para este local específico. Habitualmente, apenas procedimentos conservadores são necessários (como polipectomias ou ressecções segmentares). Como os pólipos se encontram distribuídos por todo o trato digestório, qualquer tentativa de ressecções mais alargadas e extensas não lograrão êxito no controle da doença<sup>14</sup>.

Embora não seja considerada uma condição pré-maligna, a Síndrome de Peutz-Jeghers tem sido relacio-

nada a tumores malignos e benignos do trato gastrointestinal e em outros sítios, como ovário, pâncreas, testículo, pulmão, mama e vias biliares. A malignização de um pólipo hamartomatoso ocorre somente em poucos casos; entretanto, de modo geral, metade dos pacientes com a síndrome apresentarão algum tipo de lesão maligna<sup>1</sup>. Dessa forma, muitos investigadores recomendam o acompanhamento de perto com exames de imagem e endoscopia (e/ou colonoscopia) nos pacientes com a SPJ manifesta<sup>15</sup>.

O tratamento dos pacientes com Síndrome de Peutz-Jeghers é voltado para as complicações que venham a surgir, como quadros de oclusão intestinal e sangramento, não sendo indicados procedimentos muito agressivos, dada a extensão da doença, sendo normalmente realizadas ressecções endoscópicas de pólipos, enterectomias segmentares ou ressecção de neoplasias<sup>1</sup>.

Indivíduos portadores da Síndrome de Peutz-Jeghers também devem ser acompanhados com colonoscopias periódicas, entre 2 a 5 anos, iniciando-se aos 15 ou 20 anos, e ressecção de eventuais pólipos do intestino grosso<sup>7</sup>. Hyer (2001) adota o seguinte protocolo de tratamento para os pólipos de intestino delgado: se maiores que 1,5cm, sintomáticos ou múltiplos, indica a polipectomia intra-operatória profilática com o objetivo de evitar a obstrução ou a transformação maligna; se menores que 1,0cm e assintomáticos, indica apenas o acompanhamento. Como a palpação do intestino delgado durante a cirurgia apresenta alta taxa de achados falsos negativos, em torno de 38%, tem-se utilizado a enteroscopia intra-operatória para localização dos pólipos<sup>16</sup>. Esta conduta aparentemente tem reduzido a necessidade de laparotomias para tratamento de complicações, bem como o número de ressecções de segmentos de intestino delgado, evitando que o paciente venha a apresentar a síndrome do intestino curto<sup>17</sup>. Recentemente, o uso da cápsula endoscópica parece, em alguns centros especializados, abrir nova perspectiva para investigação do intestino delgado. Outros exames de seguimento são a EDA, a mamografia e o exame ginecológico, que podem ser repetidos entre 1 a 3 anos, iniciando-se entre os 25 e 35 anos.

O limiar para investigação de potencial neoplasia gastrointestinal ou gonadal após a adolescência deverá ser baixo, de acordo com a proposta da Associação Americana de Gastreenterologia<sup>16</sup>. Contudo, como anteriormente referido, perante o risco acrescido de desenvolvimento de tumores das gônadas (testículo, ovário), mesmo antes da puberdade, não deveria esse rastreio incluir na criança, desde o diagnóstico inicial, e a par da avaliação clínica completa, a realização de uma ecografia testicular/pélvica (por exemplo de 2 em 2 anos), atendendo ao baixo custo relativo (reduzido número de doentes em cada centro) e não invasividade? (Quadro I)



### Quadro 1

#### Programa de rastreio de neoplasias após a adolescência na Síndrome de Peutz-Jeghers

<b>Investigação anual</b>
Hemograma
Ecografia pélvica, exame ginecológico e mamário (sexo F)
Ecografia testicular (sexo M)
<b>Investigação 2/2 anos</b>
Endoscopia alta e baixa
Estudo radiológico do intestino delgado
<b>Outras investigações</b>
Esfregaço cervical 3/3 anos
Mamografia 5/5 anos a partir dos 25 anos

### CONCLUSÃO

Um algoritmo adaptado da experiência dos adultos tem sido proposto<sup>18</sup>, cuja estratégia de abordagem é influenciada pelas dimensões dos pólipos e suas localização, embora seja relativamente omissa na suas recomendações. Excetuando os casos que se apresentam com invaginação intestinal, que têm óbvia indicação para laparotomia exploradora com endoscopia e polipectomia intra-operatória, os restantes casos sintomáticos (anemia, dor abdominal) ou não (apenas fenótipo característico), deverão ser previamente submetidos a avaliação endoscópica alta e baixa e a estudo radiológico do delgado.

Adicionalmente, será indispensável da parte dos clínicos responsáveis pelo diagnóstico e seguimento destes casos em idade adulta (e não só gastroenterologistas, mas igualmente cirurgiões, entre outros) a devida orientação para aconselhamento genético familiar e a referenciação dos descendentes a consultas de gastroenterologia pediátrica. A morbidade associada à polipectomia endoscópica depende naturalmente da experiência do gastroenterologista, bem como da localização e dimensões das lesões.

De acordo com Sökmen (2003) é recomendado a qualquer paciente apresentando acometimento ileal e anemia a investigação de pólipos e pigmentação mucocutânea da Síndrome de Peutz-Jeghers. Em adição, pacientes nos quais a síndrome é diagnosticada deveriam ser avaliados para câncer e um *screening* familiar ser considerado.

**Conflito de interesses:** Nada a declarar.

### REFERÊNCIAS

- Lopes AL; Gonçalves J; Palha AM; Furtado F; Marques A. Síndrome de Peutz-Jeghers: Diversidade de Expressão Gastrointestinal em Idade Pediátrica e Considerações sobre a sua Abordagem Clínica. *Acta Med Port* 2004; 17: 445 – 450.
- Sökmen HM; Ince AT; Bölükbas C; Kiliç G; Dalay R; Kudas OÖ. A Peutz-Jeghers syndrome case with iron deficiency anemia and jejuno-jejunal invagination. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14 (1): 78-82.
- Yoo JH, Yoo JH, Choi YJ, Kang JG, Sun YK, Ki CS, Lee KA, Choi JR. A novel de novo mutation in the serine-threonine kinase STK11 gene in a Korean patient with Peutz-Jeghers syndrome. *BMC Medical Genetics* 2008, 9:44.
- Vasovčák P, Puchmajerová A, Roubalík J, Křepelová A. Mutations in STK11 gene in Czech Peutz-Jeghers patients. *BMC Medical Genetics* 2009, 10:69.
- FORD PV. *et al.* Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Gastrointestinal Bleeding and Meckel's Diverticulum Scintigraphy. Version 1.0, 1999.
- Hyer W: Polyposis syndromes. Pediatric implications. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 2001; 11: 659-82.
- Homan M, Stra`ar ZD, Orel R. Peutz-Jeghers syndrome. A case report. *Acta Dermatoven APA Vol* 14, 2005, No 1.
- Swischuk LE. Imaging of the newborn, infant, and young child. 4th ed. Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins, 1997.
- Vidal I, Podevin G, Piloquet H, Le Rhun M, Fremond B, Aubert D, Leclair MD, Heloury Y. Follow-up and surgical management of Peutz-Jeghers syndrome in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 419-425.
- Yano T, Yamamoto H. Vascular, polypoid, and other lesions of the small bowel. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23:61-74.
- Zbuk KM, Eng C. Hamartomatous polyposis syndromes. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4: 492-502.
- Lynch HT, Lynch JF, Lynch PM, Attard T. Hereditary colorectal cancer syndromes: molecular genetics, genetic counseling, diagnosis and management. *Fam Cancer* 2008; 7:27-39.
- Gammon A, Jaspersen K, Kohlmann W, Burt RW. Hamartomatous polyposis syndromes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 219-231.
- Ellis LM, Bland KI, Copeland EM III. Benign and premalignant lesions of the colon and rectum. In: Moody FG, ed. *Surgical treatment of digestive disease*. 2nd ed. Chicago, IL: Year Book Med Publ, 1990.
- Choi HS; Park YJ; Park JG. Peutz-Jeghers Syndrome: A new understanding. *J Korean Med Sci* 1999; 14: 2-7 ISSN 1011-8934.
- Spigelman AD, Thompson JPS, Phillips. Toward decreasing que relaparotomy rate in the Peutz-Jeghers syndrome: the role of preoperative small bowel endoscopy. *Br J Surg* 1990.
- Edwards DP, Khosraviani K, Stafferton R, Phillips RKS. Long-term results of polyp clearance by intraoperative enteroscopy in the Peutz-Jeghers syndrome. *Dis Colon Rectum* 2003.
- BURT R: Colon Cancer Screening. *Gastroenterol* 2000.

Submetido em 29/10/2009.

Aprovado para publicação em 29/01/2010.