



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

*Caracterización clínica, endoscópica e
histológica de los pacientes con Síndrome
de PEUTZ JEGHERS atendidos en el
Hospital Infantil de México Federico Gómez.
Reporte de Casos*

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA Y
NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

PRESENTA:
DRA. CLAUDIA JIMENA ORTIZ RIVERA

DIRECTOR DE TESIS:
M. EN C. RODRIGO VÁZQUEZ FRÍAS



México, D.F., Febrero del 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A Dios y la virgen por darme la vida, la salud y todas las bendiciones que me he recibido
A mi esposo quien es mi apoyo, mi guía y mi compañero en este camino
A mi madre y mi padre que han hecho de mí la mujer que soy
A mis hermanos que siempre han estado cuando más los necesito
A todos mis profesores por su dedicación y enseñanzas
A mis compañeros por permitirme compartir una parte de sus vidas
Y finalmente, a todos los niños que acompañé y que me acompañaron en este largo
camino porque sus sonrisas fueron la mayor recompensa y el motivo que lleno de
felicidad mi corazón durante estos años.

INDICE

RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
MARCO TEÓRICO.....	6
ANTECEDENTES.....	16
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	17
JUSTIFICACIÓN.....	18
OBJETIVOS.....	19
METODOLOGÍA.....	20
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	21
DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES.....	22
RESULTADOS.....	24
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIONES.....	31
LIMITANTES DEL ESTUDIO	32
CRONOGRAMA.....	33
REFERENCIAS BLIOGRAFICAS.....	34

RESUMEN

El síndrome de Peutz-Jeghers (PJS) se caracteriza por la presencia de pólipos en tracto gastrointestinal, pigmentación mucocutánea y un aumento del riesgo de cáncer, en su mayoría causadas por la presencia de mutaciones en el gen STK11. En este estudio se recoge la caracterización clínica, endoscópica e histológica de todos los pacientes SPJ atendidos en el Hospital infantil de México Federico Gómez desde 1995 a 2014 en donde se lograron identificar 10 casos de SPJ, con una relación de 1:1 hombre: mujer. El dolor abdominal fue el principal motivo de consulta, todos los pacientes presentaban pigmentación mucocutanea y presentaron pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal. Dentro de las complicaciones se encontró una alta prevalencia de cirugías emergente (50%), secundaria a procesos obstructivos abdominales.

INTRODUCCIÓN

El SPJ es una patología hereditaria autosómico dominante de presentación inusual, caracterizado por la presencia de pólipos hamartomatosos, los cuales son raros en comparación con pólipos neoplásicos e hiperplásicos. La incidencia SPJ ha sido estimada en 1 por 8,300 a 29,000 nacidos vivos.

La presencia de los pólipos hamartomatosos se acompaña de pigmentación mucocutánea y un mayor riesgo de cáncer. Las maculas cutáneas hiperpigmentadas no suelen estar presentes en el nacimiento; en la mayoría de los individuos se presentan antes del quinto año de vida, pero luego pueden desaparecer en la pubertad y la edad adulta.

Los estudios genéticos han identificado como la principal causa SPJ una mutación en el gen que codifica para la serina treonina cinasa, llamada STK11, antes conocida como LKB1 en el cromosoma 19p13.3. Sin embargo, los estudios de ligamiento sugieren que una minoría de familias con PJPS no tiene mutaciones STK11.

Las manifestaciones clínicas de este síndrome son pigmentaciones mucocutáneas acompañadas de signos y síntomas gastrointestinales los cuales son secundarios a la presencia de pólipos en el tracto gastrointestinal.

El objetivo de este estudio fue recopilar y analizar los datos epidemiológicos y clínicos de todos los pacientes con SPJ atendidos en el servicio de Gastroenterología y Nutrición del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Síndrome de Peutz - Jeghers

Los pólipos son el tumor gastrointestinal más frecuente de la infancia y es la segunda causa más frecuente de rectorragia después de las fisuras.

Hay distintos tipos de pólipos, algunos de ellos asociados a enfermedades generalizadas. Los pólipos juveniles son los más frecuentes (un 80% de los casos); la hiperplasia folicular linfoide se presente en un 15% de los casos y el resto se distribuye entre la poliposis adenomatosa familiar, los pólipos hamartomatosos asociados al síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ), los *pólipos* inflamatorios y el adenoma veloso, que es extraordinariamente raro en edad pediátrica (1).

Los síndromes de pólipos hamartomatosos (SPH) son resultado de una anomalía genética, e incluyen el SPJ, el síndrome de tipo hamartoma PTEN (síndrome Cowden, Bananyan-Riley-Ruvalcaba) así como síndrome de poliposis hereditaria mixta, neurofibromatosis tipo I síndrome de Gorlin y síndrome endocrino neoplasia múltiple 2B.

El SPJ es una patología hereditaria autosómico dominante de presentación inusual, caracterizado por poliposis hamartomatosa, los cuales son raros en comparación con pólipos neoplásicos e hiperplásicos. Están asociados a pigmentación mucocutánea y un mayor riesgo de cáncer (1,2)

El reporte inicial de este síndrome fue realizado por JRT Conner a la Sociedad Científica de Londres en 1895. Él presentó dos hermanas gemelas de 12 años con pigmentación en los labios y en la boca. La primera de las hermanas murió a los 20 años por obstrucción intestinal y la segunda a los 52 por cáncer de mama.

La relación entre la pigmentación mucocutánea y la poliposis intestinal fue notificada inicialmente por Peutz en 1921, quien describió a siete miembros de una familia. La descripción clínica definitiva fue realizada por Jeghers y colaboradores en 1949 quien integro las manifestaciones mucocutáneas como las gastrointestinales en una sola entidad, el epónimo de síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) fue otorgado por Bruwer de la Clínica Mayo en 1954 (3,5).

EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia en toda la población es desconocida. La incidencia ha sido estimada en 1 por 8,300 a 29,000 nacidos vivos. se ha mencionado además una asociación con riñón poliquistico lo cual incrementaría su incidencia (3,4).

ETIOLOGÍA

Se encuentra asociada con mutaciones en la línea germinal de la serina / treonina quinasa del gen 11 (*STK11*), (6) la cual se hereda con un carácter autosómico dominante de penetración variable e incompleta y en algunos casos puede encontrarse una mutación de novo. En el 60% existe una historia familiar conocida, en el resto se considera que son secundarios a nuevas mutaciones. Solo el 40 a 45% de los individuos con el gen afectado desarrollan la enfermedad. (1,5).

La serina /treonina cinasa 11 STK antes llamada LKB1, localizada en el cromosoma 19p13.3 actúa como un supresor tumoral, desempeñando un papel en la vía de la apoptosis dependiente de p53, en la vía de señalización del factor de crecimiento endotelial vascular y en la polarización de las células epiteliales. La mutación de este gen se reporta en el 50- 75 % de los pacientes. Sin embargo, hay estudios genéticos que sugieren que una minoría de familias con SPJ no tiene mutaciones en el cromosoma 19p13.3. El primer locus responsable de SPJ fue mapeado en el cromosoma 19p13.3. Este gen que posee actividad supresora, sus diferentes mutaciones dan como resultado la inactivación o pérdida de la función

STK11 (7). En el estudio realizado 2013 en Uruguay se recolectaron 25 casos pertenecientes a 11 familias en donde 5 de las 11 familias tenían antecedentes familiares de PJS. En una serie coreana de pacientes con SPJ, Choi et al. Reportó una historia familiar en el 47%, el 50 % sin antecedentes familiares y un 3 % con antecedentes familiares desconocidos (2). En el estudio realizado en república checa en el 2009 se tomaron 8 familias que presentaban pacientes con SPJ en donde se encontraron mutaciones patológicas en el gen *STK11* en 3 familias las otras 5 eran mutaciones de novó (6). Recientemente, se identificó una proteína en el cromosoma 2 que podría interactuar con *STK11* (*STK11 1P*) (8), y algunas pruebas adicionales han implicado a este locus en diversas translocaciones (11:19) (q13: q13.4), lo cual se detectó en una niña recién nacida que presentaba un pólipo en intestino delgado.

Todos estos avances e investigaciones en conjunto, sugieren que el SPJ puede ser causado por mutaciones en más de un gen, que a menudo complica el asesoramiento genético (7).

Las mutaciones en el *STK11* se pueden encontrar no sólo en sujetos que cumplen los criterios diagnósticos SPJ, sino también en algunos casos esporádicos que no cumplan con los criterios.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las principales manifestaciones clínicas de este síndrome son la presencia de la pigmentación mucocutánea asociada a dolor abdominal, con o sin sangrado gastrointestinal, secundario a pólipos hamartomatosos los cuales pueden localizarse prácticamente en cualquier nivel del tracto gastrointestinal, con excepción del esófago. En la mayoría de casos el motivo de consulta es por una manifestación gastrointestinal y pocas veces es por la pigmentación mucocutánea (5). En un trabajo presentado en el 2003 por Instituto Nacional de Pediatría en donde se estudiaron 16 pacientes, las manifestaciones clínicas incluyeron: dolor

abdominal (87.5%), hematoquezia (37.5%),vómito (31.2%), distensión abdominal (25%) y prolapso rectal (18.7%).

Dentro de las manifestaciones clínicas las pigmentaciones mucocutáneas están presentes en el 95 % de los pacientes localizada con mayor frecuencia en los labios, la mucosa bucal y la zona perianal. Corresponden a máculas pigmentadas causadas por una acumulación de macrófagos en la dermis superior con un incremento en el número de melanocitos normales en la capa basal. Esta pigmentación mucocutánea es benigna. La pigmentación de los labios se presenta aproximadamente en el 96% de los casos, seguida de la pigmentación de la mucosa oral en el 83%. Las manchas de melanina en la boca pueden presentarse en las encías y el paladar, pero no en la lengua. Las áreas alrededor de la nariz y los ojos están involucradas en 36%. (3) a nivel periocular la pigmentación se ve en los párpados y en sus márgenes, así como algunas veces en la conjuntiva palpebral. Las lesiones pigmentadas podrían desaparecer después de la pubertad pero pueden persistir en la mucosa bucal. (4) La pigmentación varía en su forma de presentación; pueden manifestarse en forma de pecas de color café intenso esparcidas, o bien como manchas solitarias pigmentadas débilmente con tamaño menor a 5 mm. Esta variación fenotípica entre los portadores genéticos es secundaria a las diferencias en la expresión genética. Es importante notar que la pigmentación varía con la edad. Puede no estar presente al nacimiento, empieza a aparecer en la infancia y alcanza la máxima expresión en la pubertad.

Los síntomas clínicos son más importantes en el adolescente o en el adulto joven, y no se ha encontrado predominio por género. La causa más común de consulta son las manifestaciones de tracto gastrointestinal siendo el dolor abdominal el motivo más frecuente (5), como lo revela un estudio realizado en el 2003 por el Instituto Nacional de Pediatría en donde se estudiaron 16 casos de SPJ y se encontró que el 87.5% de los pacientes la manifestación clínica por la cual consultaron fue el dolor abdominal. Generalmente el dolor es secundario a episodios repetitivos de invaginación intestinal, funcionando uno de los pólipos como cabeza de la invaginación, también se ha propuesto un segundo mecanismo

fisiopatológico de tipo hormonal con hipersecreción de serotonina por las células argentíferas de los pólipos lo que aumenta el peristaltismo (3). Cerca del 33% de los pacientes experimentan sus primeros síntomas en la primera década de la vida y más del 60% lo hacen antes de los 20 años.

HISTOLOGIA

El número de pólipos puede variar de uno a cientos los cuales se encuentran a lo largo del tracto gastrointestinal aunque en su mayoría se encuentran en el intestino delgado y en el colon.

Los pólipos tiene una histopatología característica, como se ha mencionado anteriormente: son contorneados con glándulas alargadas y un patrón de crecimiento arborescente que consiste en la ramificación de musculo liso y tejido conectivo revestido de epitelio normal.

Estos pólipos son más frecuentes en el intestino delgado como lo describe el estudio Uruguayo, en una serie de 182 casos informado por la clínica Mayo, el 96% de los pacientes tenía pólipos en intestino delgado, el 60% tenían pólipos colorrectales y el 24% pólipos en el estómago (2). Los pólipos también se pueden encontrar a nivel extra-intestinal en la vesícula biliar, bronquios, vejiga urinaria y el uréter (4).

COMPLICACIONES

La obstrucción intestinal es la complicación mecánica más frecuente de los pacientes con SPJ. En el 2013 un estudio realizado en Uruguay en donde se incluyeron pacientes del registro nacional de centros médicos públicos y privados se reporta la invaginación intestinal, como una complicación mecánica grave, que se observó en 18 casos (72%), en donde 11 casos requirieron más de una cirugía (2). Los pacientes durante la etapa de la infancia fuera del dolor abdominal también se manifiestan con sangrado rectal y anemia. La hemorragia rectal se ha reportado en 81% de los casos, La hemorragia crónica o recurrente de la poliposis puede conducir a anemia por deficiencia de hierro, lo cual puede ser el único

síntoma en muchos pacientes (5). En los niños menores de 2 años la presentación típica puede ser el prolapso anal de los pólipos con prolapso rectal. Este puede ser un síntoma inicial en ausencia de pigmentación, la cual puede aparecer más tarde.

Los pacientes con SPJ tienen mayor riesgo de cáncer en el tracto GI, así como de cáncer extra-intestinal, se presenta con mayor frecuencia después de la cuarta década de la vida, el cual se eleva 8 veces más comparado con la población general (6). En comparación con la población general, tienen un riesgo relativo (RR) mayor a 15 para desarrollar cualquier tipo de cáncer.

A la edad de 65 años, el riesgo acumulado de cualquier tipo de cáncer es de 93%, el riesgo de cáncer para el intestino delgado (RR 520), estómago (RR 213), páncreas (RR 132) y esófago (RR 57) así como los RR de más de 10 para el desarrollo de cáncer de mama, pulmón y de ovario. Cánceres de cuello uterino así como de ovario y testicular también han sido descritos en pacientes con SPJ (9).

Los episodios convulsivos son una manifestación clínica no muy frecuente en este tipo de pacientes, aunque se presenta con mayor frecuencia comparada con la población general. Aunque no está determinada claramente la causa, en el estudio Uruguayo cinco individuos (20%) en 3 familias separadas tuvieron una convulsión la cual fue confirmada por un neurólogo. Un estudio epidemiológico en Uruguay reporta una prevalencia de epilepsia de 1,15%. La diferencia en la epilepsia reportados en pacientes PJJ en comparación con el promedio nacional es significativa ($p < 0,0001$) (6)

Una de las manifestaciones poco frecuentes son las endocrinas dadas por: la presencia de ginecomastia debido al aumento en los niveles de estrógenos y la aparición de tumores en las células de sertoli el cual se asocia a la presencia de calcificaciones en estas células (10).

DIAGNÓSTICO

Para realizar el diagnóstico SPJ se basa en: la presentación clínica (manifestaciones mucocutáneas, manifestaciones gastrointestinales) la presencia de pólipos con sus características histológicas, pruebas genéticas y antecedentes familiares. El diagnóstico se confirma con los siguientes criterios:

1. Dos o más pólipos histológicamente confirmado como Síndrome de Peutz-Jeghers.
2. Cualquier número de pólipos hamartomatosos detectados en un individuo que tiene una historia familiar de SPJ.
3. Pigmentación mucocutánea en un individuo que tiene una historia familiar de SPJ.
4. Cualquier número de pólipos hamartomatosos en un individuo que también tiene características de pigmentaciones mucocutáneas (4-13).

La sospecha diagnóstica de SPJ se ha basado en criterios clínicos, pero a veces puede ser difícil, ya que los síntomas y las manifestaciones son variables, en ocasiones no se presentan al mismo tiempo. Lo cual implica un adecuado seguimiento de los pacientes que inicien con alguna manifestación.

Es importante realizar un diagnóstico precoz SPJ ya que los pacientes afectados y sus familiares que están en riesgo se les debe brindar un asesoramiento genético y una vigilancia estrecha. La vigilancia en los niños con SPJ podría prevenir o detectar complicaciones intestinales o extra-intestinales (4). por lo que es importante precisar el número de pólipos hallados en tracto gastrointestinal. Los pólipos hamartomatosos solitarios en el tracto gastrointestinal generalmente no se considera asociados a un mayor riesgo de cáncer, pero más de 2 pólipos y / o una familia con historia de cáncer colorectal o pólipos deben hacer sospechar de SPJ lo cual cambia su pronóstico.

Esto es importante ya que varios estudios han demostrado la presencia de cáncer en estos pacientes, Resta y colaboradores, investigo la prevalencia y el riesgo de cáncer en una cohorte retrospectiva de 119 pacientes que cumplían con los criterios para el diagnóstico o tenían la mutación en STK11, en donde encontró que los sitios más frecuentes de malignidad fueron el tracto gastrointestinal y la glándula mamaria, encontrándose además mutaciones en BMPR1A y SMAD4 en el 20 – 30 % de los pacientes. Ambos genes son parte de la vía del factor transformante e crecimiento beta (TGF- Beta) lo que incrementa un mayor riesgo de por vida tanto para el cáncer colorrectal y cáncer gástrico, lo cual ha sido documentado en varios estudios: Howel y colaboradores reporto un riesgo de por vida del 38 % de desarrollar cáncer colorectal y el 21 % para el cáncer gastrointestinal superior. Brosens et al. Reporto un riesgo relativo de desarrollar cáncer colorectal de 34, con el riesgo de por vida acumulada de 38.7 % (6).

TRATAMIENTO

El manejo de los pólipos se basa en la extracción de estos ya sea vía endoscópica o quirúrgica. Con las técnicas endoscópicas actuales existen muy pocas indicaciones de cirugía, solo en aquellos casos en que el pólipo se manifiesta con alguna complicación como un abdomen agudo secundario a una obstrucción intestinal por invaginación causada por un pólipo (3).

Cuando su localización es en intestino delgado, lo cual impide su fácil acceso, se emplean técnicas combinadas de endoscopia y cirugía (5-11).

La polipectomía profiláctica de pólipos > 15 mm presentes en intestino delgado es considerada el tratamiento de primera línea en el manejo conservador de pacientes con síndrome de Peutz Jeghers, ya que esta evita el sangrado gastrointestinal y la laparotomía de emergencia secundaria a invaginaciones intestinales (12).

SEGUIMIENTO

Se considera que el paciente afectado por síndrome de Peutz-Jeghers tiene un riesgo aproximado de 8 hasta 18 veces más que la población general para desarrollar cáncer. El origen de éste es debatido. Grandes pólipos hamartomatosos tienen pequeños focos de tejido adenomatoso, y la secuencia hamartoma-adenoma-carcinoma ha sido demostrada en pólipos de estómago, intestino delgado y colon en el síndrome de Peutz-Jeghers y, por último, hay evidencia de una secuencia directa de hamartoma- carcinoma (3).

El riesgo de cáncer en estos pacientes no es solo a nivel intestinal sino también extraintestinal . En un seguimiento de 31 pacientes que correspondían a la familia originalmente estudiada por Peutz, Giardiello observó la incidencia de neoplasia en 15 de ellos; cuatro casos fueron carcinomas gastrointestinales, hubo 10 carcinomas extraintestinales y un mieloma múltiple (5).

El seguimiento de estos pacientes no es solo con el fin de disminuir la presencia del cáncer sino también evitando las complicaciones ocasionada por la presencia de pólipos en tracto gastrointestinal se aconseja una revisión completa del tracto gastrointestinal con algunas de las nuevas herramientas con las que se cuentan : endoscopía de doble balón o endoscopia videocápsula(13,14,15). La videocápsula endoscópica es una técnica reciente que permite al especialista realizar un mapeo de los pólipos en donde permite identificar el tamaño, aspecto y localización de los pólipos en toda la longitud del tubo digestivo. Es un procedimiento seguro que le evita la incomodidad al paciente de ir a un quirófano, se realiza de forma ambulatoria y se puede utilizar en niños pequeños en donde si son incapaces de deglutir la capsula esta puede colocarse vía endoscópica en intestino delgado. Sin embargo esta técnica puede pasar por alto pólipos pequeños que se diferencia en la endoscopia (11-13).

El seguimiento en los pacientes con SPJ varia acuerdo a la presencia o no de síntomas. En pacientes asintomáticos pero están en riesgo por ser miembros de familias con SPJ siendo individuos asintomáticos pero con la mutación STK11 las

recomendaciones británicas 2009- 2010 sugieren vigilancia después de los 15 años con colonoscopia cada 1-2 años hasta los 70 años de edad y endoscopia de vías digestivas altas desde los 25 años de edad con un intervalo de 1-2 años(4) Howe y colaboradores sugiere que los pacientes asintomáticos pero portadores de la mutación se deben realizar colonoscopias cada 3 años desde la edad de 15 años pero los pacientes que son portadores que ya tienen presencia de pólipos deben tener una colonoscopia anual (4-10,14,15).

La literatura reciente sugiere vigilar en los niños

1. Revisión de testículos desde el nacimiento hasta los 12 años con examen físico y en caso de dudas enviar ultrasonido
2. El tracto gastrointestinal a los 8 años de edad con endoscopia del tracto superior e inferior y de doble balón o videocápsula endoscópica cada 2- 3 años

La vigilancia en los adultos debe ampliarse a: páncreas, ovarios, útero y mama, durante toda la vida (13).

.

ANTECEDENTES

El Síndrome de Peutz-Jeghers (PJS) se caracteriza por la presencia de poliposis intestinal, pigmentación mucocutánea y un incremento del riesgo de cáncer, por lo general causada por mutaciones en el gen STK11. En la literatura médica, hay una abundante información sobre esta entidad, sin embargo la mayor parte de estudios y series reportados está referenciado en la población adulta. Existe poca información sobre la población infantil con SPJ en México.

El Hospital Infantil de México Federico Gómez, es una entidad de 3er nivel, siendo el primer y principal hospital pediátrico del país convirtiéndose en una institución de referencia a nivel nacional, donde se atienden este tipo de pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas, bioquímicas, nutricionales e histopatológicas de los pacientes con síndrome de PEUTZ JEGHERS que son atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACIÓN

Este estudio dará la oportunidad de conocer características clínicas, endoscópicas, histológicas de los pacientes con Síndrome de Peutz Jeghers que son atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez ,que nos permita realizar un diagnóstico oportuno con un adecuado seguimiento en este tipo de pacientes.

OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas, de laboratorio, endoscópicas e histológicas de los pacientes pediátricos con síndrome de Peutz-Jeghers que son atendidos en el HIMFG.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Enumerar la frecuencia de Síndrome de Peutz Jeghers atendidos en el HIMFG.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio:

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo: serie de casos.

Universo de pacientes:

Pacientes con diagnóstico de SPJ atendidos en el Departamento de Gastroenterología y Nutrición del HIMFG.

Lugar de estudio:

Departamento de Gastroenterología y Nutrición del HIMFG

Fecha de estudio:

Junio 2014 - Junio 2015

Criterios de selección:

Inclusión:

- Menores de 18 años
- Cuadro clínico compatible con SPJ

Exclusión: ninguno

Tamaño de muestra:

Muestra por conveniencia

Variables

- Clínicas: Edad, antecedentes familiares, signos, síntomas, hallazgos al examen físico, estado nutricional.
- Hallazgos endoscópicos

- Hallazgos histopatológicos.

Descripción general del estudio:

Se buscó en la base de datos del archivo clínico todos los pacientes con diagnóstico (Q- 858 CIE 10) de poliposis intestinal atendidos durante el periodo 1995- 2014 obteniéndose 110 historias clínicas dentro de los cuales se hallaron 10 pacientes con diagnóstico SPJ.

Los datos clínicos fueron recogidos en un cuestionario formal desarrollado especialmente para este estudio en el cual se registraba todos los hallazgos clínicos que se obtenían de la revisión de las historias clínicas de forma retrospectiva. Algunos de los datos registrados se obtuvieron por llamadas telefónicas al familiar del paciente.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Las definiciones operacionales, conceptuales y la clasificación de las variables del estudio se encuentran en la siguiente tabla

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO VARIABLE
ID	Identificador	Consecutivo	Nominal
Edad diagnostico	Edad desde nacimiento hasta el diagnóstico	Numero años	Continua
Motivo Valoración Inicial	Motivo de consulta	Descripción	Nominal
Sexo	Hombre o mujer	Descripción	Nominal
Familiar con SPJ	Si algún familiar tiene el diagnostico	Describir con 0= ausencia y con 1= presencia	Dicotómica
Familia sintomático	Si algún familiar presenta síntomas	Describir con 0= ausencia y con 1= presencia	Dicotómica
Pigmentación mucocutanea	Presencia de hiperpigmentaciones en piel	Describir con 0= ausencia y con 1= presencia	Dicotómica
Pigmentación labios	Presencia de hiperpigmentaciones en mucosas	Describir con 0= ausencia y con 1= presencia	Dicotómica
Pigmentación encías	Presencia de hiperpigmentaciones en encías	Describir con 0= ausencia y con 1= presencia	Dicotómica
Pigmentación pies	Presencia de hiperpigmentaciones en pies	Describir con 0= ausencia y con 1= presencia	Dicotómica
Pigmentación palmas	Presencia de hiperpigmentaciones en manos	Describir con 0= ausencia y con 1= presencia	Dicotómica
Dolor abdominal	Presencia de episodios de dolor abdominal	Describir con 0= ausencia y con 1= presencia	Dicotómica
Dolor anal	Presencia de episodios de dolor abdominal	Describir con 0= ausencia y con 1= presencia	Dicotómica
Sensación masa ano	Presencia de masa en ano	Describir con 0= ausencia y con 1= presencia	Dicotómica
Prolapso rectal	Presencia o ausencia	Describir con 0= ausencia y con 1= presencia	Dicotómica
Evacuación con sangre	Presencia de sangre en las evacuaciones	Describir con 0= ausencia y con 1= presencia	Dicotómica
Evacuación con moco	Presencia de moco en las evacuaciones	Describir con 0= ausencia y con 1= presencia	Dicotómica
Pérdida de peso	Disminución de peso	Describir con 0= ausencia y con 1= presencia	Dicotómica
Estreñimiento	Evacuaciones	Describir con 0= ausencia y	Dicotómica

	clasificadas por escala de Bristol tipo 1-2-3	con , 1= presencia	
Peso (kgs)	Medición de peso	Numero Kgs	Continua
Talla (cms)	Medición de estatura	Numero cms	Continua
PE	Índice peso para la edad	Porcentaje	Continua
TE	Índice de talla para la edad	Porcentaje	Continua
PT	Índice peso para la talla	Porcentaje	Continua
Presencia de pólipos	Presencia de pólipos en la realización de la endoscopia o colonoscopia	Describir con 0= ausencia y con 1= presencia	Dicotómica

RESULTADOS

En el periodo comprendido entre 1995- 2014 se lograron identificar 10 expedientes de pacientes pediátricos con SPJ. Los 10 niños estudiados corresponden a 10 familias no relacionadas, siendo 5 hombres y 5 mujeres. El rango de edad de los participantes fue entre 2 y 14 años, la edad promedio en el momento del diagnóstico fue a los 8 años y 6 meses y la mediana fue de 7 años y 7 meses. Se encontraron antecedentes familiares con SPJ en el 50 % de los pacientes.

El motivo de consulta más frecuente fue dolor abdominal presentándose en 7 pacientes, la invaginación intestinal se observó en 5 casos siendo este el motivo de su primera consulta médica, el resto de las manifestaciones clínicas en pacientes con SPJ, se muestran en el cuadro 1.

CUADRO 1: Manifestaciones clínicas de serie de casos pediátricos con SPJ

Hallazgo	Porcentaje
Dolor abdominal	70
Obstrucción intestinal	50
Estreñimiento	40
Evacuaciones con sangre	60
Evacuaciones con moco	20
Prolapso anal	10
Sensación de masa en ano	20
Pérdida de peso	10

La pigmentación peculiar, que es un signo característico de estos pacientes, se encontró en el 100% de ellos siendo la localización más frecuente en mucosas y labios. Ver figura 1.

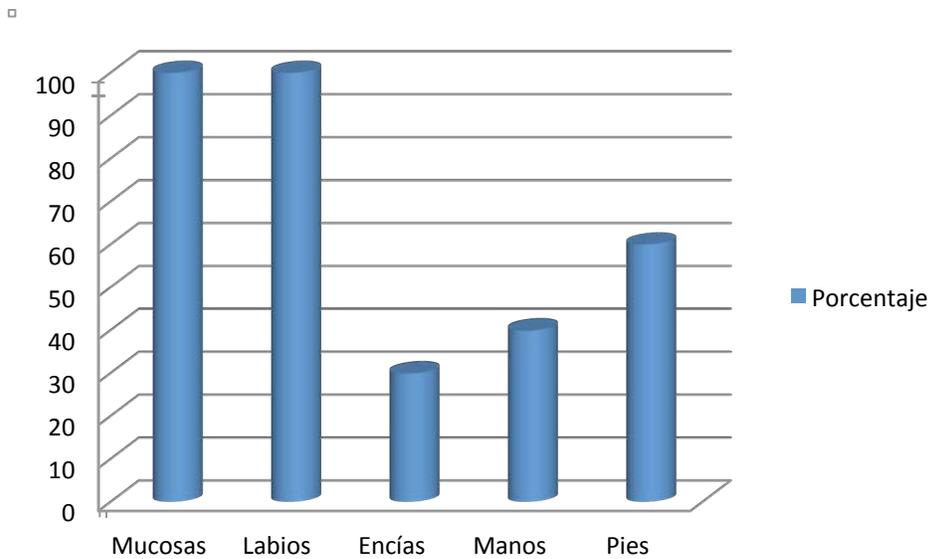


FIGURA 1: Localización de las lesiones hiper Cromáticas de serie de casos pediátricos con SPJ.

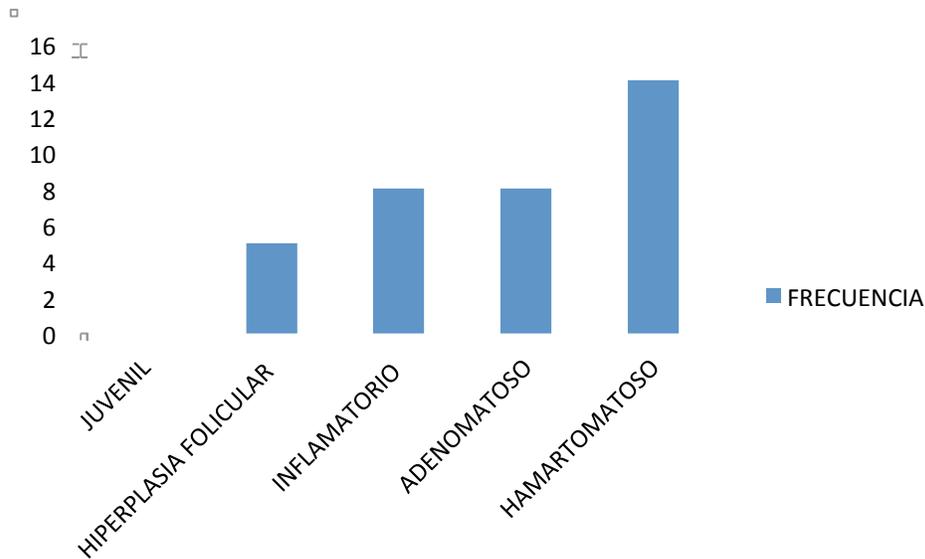
En el momento del primer estudio endoscópico 7 de nuestros pacientes presentaban pólipos, siendo 5 de ellos de características histológicas hamartomatosos. En los tres pacientes restantes que no presentaron pólipos, 2 de ellos presentaron pólipos en la segunda evaluación endoscópica y colonoscopia. La localización más frecuente de los pólipos por método endoscópico fue en colon descendente y recto encontrándose en 6 de los 10 pacientes estudiados. Ver cuadro número 2

CUADRO 2: Localización endoscópica de pólipos en serie de casos pediátricos con SPJ

LOCALIZACION	NUMERO DE PÓLIPOS	PORCENTAJE
Fondo	6	13
Cuerpo	7	15.2
Antro	4	8.7
Bulbo	2	4.34
Duodeno	0	0
Yeyuno	1	2.1
Íleon	0	0
Colon ascendente	3	6.5
Colon transverso	1	2.1
Colon descendente	11	23.9
Sigmoides	4	8.7
Recto	11	23.9

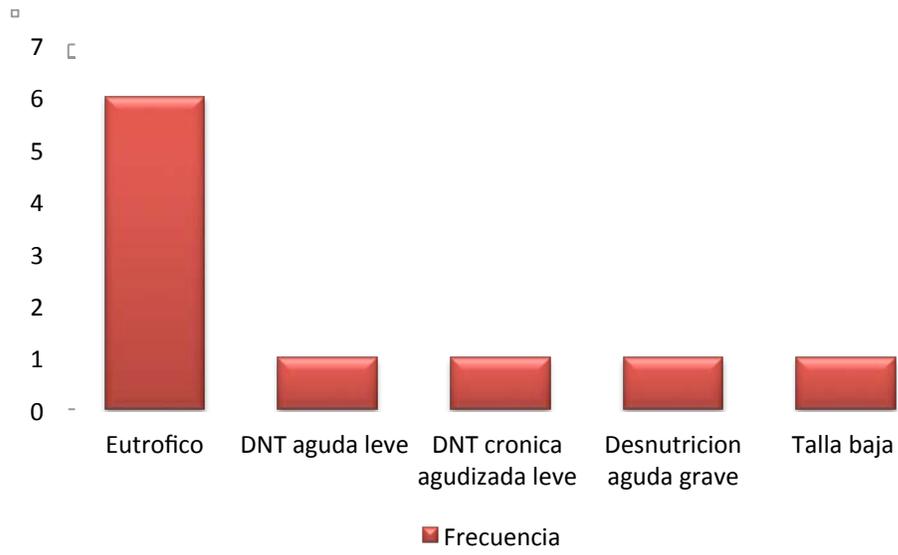
Dentro de los hallazgos histológicos 9 de nuestros pacientes presentan pólipos de tipo hamartomatoso, sin embargo llama la atención que también se encontraron pólipos de tipo inflamatorio, hiperplasia folicular y adenomatoso con la siguiente frecuencia. Ver figura número 2

Figura 2: Histología de los pólipos resecados en serie de casos pediátricos con SPJ



Nutricionalmente 6 de nuestros 10 pacientes con SPJ se encontraban eutróficos en el momento de la consulta, 3 de ellos con algún grado de desnutrición y uno con talla baja. Lo cual se puede observar en la gráfica número 3:

Figura 3: Diagnóstico nutricional en el momento de la consulta en serie de casos pediátricos con SPJ



DISCUSIÓN

El SPJ es una enfermedad genética rara, con una incidencia estimada de 1 de cada 120.000 nacidos vivos, aunque la incidencia es variable y depende del sitio de investigación (3,4). En nuestro estudio no fue posible establecer la prevalencia y solo se obtuvo la frecuencia de pacientes que vimos en nuestro centro, lo cual, sin duda alguna es una limitante, pero pone de manifiesto que es una enfermedad rara en nuestro medio, ya que a pesar de ser una institución de referencia, los casos son muy contados. Se refiere que se presenta en igual proporción en cuanto al sexo, lo cual se reprodujo en nuestro estudio. Se reportan antecedente de historia familiar positiva de esta enfermedad en cerca del 55% - 60% de los casos (1,5), el resto son secundarios a nuevas mutaciones o bien donde la enfermedad no fue diagnosticada en generaciones anteriores (2,6) lo cual es similar en nuestro estudio ya que el 50 % de los pacientes cuentan con antecedentes familiares positivos para SPJ.

Una tercera parte de los pacientes con SPJ pueden experimentar síntomas durante la primera década de la vida y el 50 a 60% restante lo harán antes de los 20 años, en nuestra serie no fue posible establecer la edad de prevalencia en la que se presentan los síntomas ya que solo se obtuvo la frecuencia de pacientes que vimos en nuestro centro hospitalario siendo este un centro de atención pediátrica, aunque pone en manifiesto que se presenta los síntomas entre la primera y segunda década de la vida como lo reporta la literatura. La pigmentación mucocutánea se observa en la mayoría de los pacientes, entre el 94 y 100% de las series reportadas, similar a lo encontrado en nuestro estudio y puede encontrarse en el borde inferior de los labios, mucosa labial, paladar y la lengua (2-5).

Los síntomas gastrointestinales se presentan frecuentemente acompañando a la pigmentación mucocutánea. El motivo de consulta más frecuente en nuestra serie fue el dolor abdominal, presentándose en 7 de los 10 pacientes. Lo cual es comparable con estudios anteriores realizados en la Ciudad de México, donde se encontró el dolor abdominal como la causa más frecuente de consulta en el 87.5 %(5). El dolor abdominal puede ser secundario a episodios repetitivos de

invaginación intestinal ya que el pólipo puede funcionar como cabeza para la invaginación, otra explicación es el componente hormonal que acompaña al SPJ en donde la mayor liberación de serotonina se relaciona con un peristaltismo aumentado (3,5,12).

El hallazgo histológico de este síndrome es la presencia de pólipos hamartomatosos y se caracterizan por presentar una cubierta de músculo liso, que le da la apariencia circunvolucionada (2,14). Excepto uno, todos nuestros pacientes presentaron pólipos hamartomatosos lo cual es similar a lo reportado en series previas (3,14). El otro paciente no presentó pólipos a la exploración endoscópica alta y colonoscopia. La localización de los pólipos en nuestro estudio fue en colon descendente y en recto, que de forma conjunta suman casi la mitad de los encontrados. Sin embargo se encontraron pólipos en todo el tracto gastrointestinal excepto en esófago. Comparándolo con lo publicado hasta el momento, las series reportan también que la localización más frecuente es en colon, pero en una proporción diferente a lo que nosotros encontramos. En una serie de 182 casos de la Clínica Mayo, el 96% de los pacientes tenía pólipos en intestino delgado el 60% tenían pólipos colorrectales y 24% pólipos en el estómago (2,4). Es de importancia hacer notar que la exploración de nuestros pacientes no incluye el intestino medio, ya que no contamos con equipo de enteroscopia o cápsula endoscópica, por lo que la proporción de pacientes con pólipos a nivel de intestino delgado no la podremos saber.

La hemorragia digestiva y obstrucción intestinal son complicaciones no malignas comunes en este tipo de pacientes (5,9). En una serie holandesa el 69% de los pacientes con SPJ presento intususcepción, similar a la serie de Uruguay la cual reporta intususcepción en el 72% de los pacientes (2), siendo en nuestra serie menor el porcentaje de episodios de obstrucción. Alrededor de la mitad de los pacientes se presenta con la manifestación clínica de sangre en las evacuaciones, concordante con lo encontrado en nuestro estudio (2).

Llama la atención que existe un reporte en el cual se reporta que otra de las manifestaciones que se pueden presentar son las convulsiones, ya que en el estudio uruguayo se encontró que 5 de 25 pacientes cursaron con epilepsia

durante su evolución (2). Nosotros no encontramos a ningún paciente con esta sintomatología.

CONCLUSIONES

1. El SPJ es una entidad poco frecuente en nuestro medio, a pesar de ser un centro de referencia de este padecimiento.
2. Las principales manifestaciones clínicas del SPJ en nuestra serie fueron la pigmentación mucocutánea, dolor abdominal y rectorragia.
3. El SPJ debe incluirse como diagnóstico diferencial en pacientes con dolor abdominal crónico y agudo, ya que se reporta una alta frecuencia de oclusión intestinal en estos pacientes, siendo esta su primera manifestación clínica.
4. Un hallazgo característico en estos pacientes para realizar el diagnóstico es la presencia de pólipos hamartomatosos sin embargo no se puede excluir el diagnóstico de SPJ sin no se evidencia en la primera endoscopia la presencia de este ya que algunos pacientes inicialmente presentan pólipos de tipo inflamatorio, hiperplasia folicular y adenomatoso, presentando en los posteriores estudios endoscópicos pólipos hamartomatoso.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación del presente estudio, es primero la poca cantidad de pacientes y en segunda instancia por la edad de atención en nuestro hospital no se puede realizar el seguimiento posterior a la segunda década de la vida en donde es en la edad adulta donde se observan el mayor número de complicaciones.

Otra de las limitaciones es la naturaleza retrolectiva del estudio y que solo nos basamos en la información consignada en el expediente clínico del paciente.

CRONOGRAMA

	May 2014- jun 2015	Oct- 2014- may 2015	Oct 2014- jun 2015	Ene 2015- jun 2015	Julio 2015
Revisión bibliográfica	X				
Inclusión de pactes		X			
Creación base de batos			X		
Revisión expedientes			X		
Análisis de datos				X	
Documento final					X

BIBLIOGRAFIA

1. Elias J. Pólipos intestinales. En: Arguelles MF, García MD, Pavón RP, Román R, Silva G, Sojo A, et al, Editores. Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHN. ed Madrid: Ergon .2010. p. 345- 352
2. Tchekmedyian A, Amos CI, Bale SJ, Zhu D, Arold S. et al. Findings from the Peutz-Jeghers Syndrome Registry of Uruguay. Uruguayan PJS Registry. 2013;(8): 1-8
3. Abdo JM, Pérez E, Bernal F, Dzib J. Síndrome de Peutz-Jeghers. Rev Med Hosp Gen Mex. 2005; (68): 99-105
4. Jelsig AM, Qvist N, Brusgaard K, Nielsen CB, Plato T. et al. Hamartomatous polyposis syndromes: A review. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2014; (9):101-111
5. Cervantes R, Ocampo LC, Zarate F, Mata N, Ramirez J. et al. Síndrome de Peutz-Jeghers. Rev Med Hosp Gen Mex. 2014
6. Vasovcák P, Puchmajerová A, Roubalík J, Krepelová A. Mutations in *STK11* gene in Czech Peutz-Jeghers patients. BMC Medical Genetics. 2009; (10):69-77
7. Mehenni H, Resta N, Guanti G, Mota-Vieira L, Lerner A. et al. Molecular and Clinical Characteristics in 46 Families Affected with Peutz–Jeghers Syndrome. Dig Dis Sci .2007;(52):1924–1933
8. Amos CI, Keitheri-Cheteri MB, Sabripour M, Wei C, McGarrity TJ. et al. Genotype–phenotype correlations in Peutz-Jeghers síndrome. J Med Genet. 2004;(41):327–333
9. Nadir A, Moshkowitz M. Small Bowel Polyposis Syndromes. Curr Gastroenterol Rep. 2011; (13):435–441
10. Lefevre H, Bouvattier C, Lahlou N, Adamsbaum C, Bougneres P. et al. Prepubertal gynecomastia in Peutz-Jeghers syndrome: incomplete penetrance in a familial case and management with an aromatase inhibitor. European Journal of Endocrinology. 2006; (154): 221–227

11. Bizzarri B, Borrelli O, Angelis N, Ghiselli A, Nervi G. et al. Management of Duodenal–Jejunal Polyps in Children With Peutz-Jeghers Syndrome With Single-Balloon Enteroscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; (59): 49-53
12. Torroni F, Romeo E, Rea F, De Angelis P, Foschia F. et al. Conservative approach in Peutz-Jeghers syndrome: Single-balloon enteroscopy and small bowel polypectomy. *World J Gastrointest Endosc.* 2014 ; (6): 318-323
13. Vidal I, Podevin G, Piloquet H, Le Rhun Z, Fremond B. et al. Follow-up and Surgical Management of Peutz-Jeghers Syndrome in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 ; (4): 419- 426
14. Lemmers A, Evrard S, Demetter P, Verset G, Van Gossum. et al. Gastrointestinal polypoid lesions: a poorly known endoscopic feature of portal hypertension. *United European Gastroenterology Journal.* 2014; (3): 189–196
15. Elitsur, Y, Teitelbaum JE, Rewalt M, Nowicki M. Clinical and Endoscopic Data in Juvenile Polyposis Syndrome in Preadolescent Children A Multicenter Experience From the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;(43):734–736