

PEUTZ-JEGHERS SENDROMU - BİR OLGU SUNUMU

Gülten İNAN¹, F. Serdar GÜREL², Ayvaz AYDOĞDU¹, Ayşe YENİGÜN¹, Can KARAMAN³

ÖZET

Peutz-Jeghers Sendromu (PJS) gastrointestinal polipler ve mukokutanöz pigmentasyonlarla karakterize otozomal dominant geçişli, nadir görülen bir sendromdur. PJS'lu hastalarda gastrointestinal ve non-gastrointestinal kanser riski hem relatif ve hem de mutlak değer olarak artmıştır.

Melena şikayeti ile gelen 6 yaşındaki kız hastamızın ağız mukozasında siyah pigmente lezyonlar vardı. Uzun süredir yineleyen karın ağrılarında şikayetçi idi ve rektal polip öyküsü vardı. PJS tanısı alan hastamızın aile bireylerinden baba ve amcasında ağız mukozasında benzer lezyonlar, ayrıca babada mide kanaması öyküsü, hastanın kız kardeşinde yineleyen karın ağrıları, babaannesinin erkek kardeşlerinde mide ve nazofarenks kanseri mevcuttu. PJS'lu hastalarda LKB1(STK11) geninin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Malignite riski normal popülasyondan 18 kat fazladır. Hastaların genç yaşta izlenmesi ve aile taraması yapılması kanser teşhisi yönünden önemlidir. Nadir görülen PJS'lu olgumuzu yayınlamayı ve konu ile ilgili literatürdeki bilgileri aktarmayı uygun bulduk.

Anahtar kelimeler: Peutz-Jeghers sendromu, mukokutanöz pigmentasyon, intestinal polipozis

Peutz-Jeghers Syndrome-A Case Report

SUMMARY

Peutz-Jeghers Syndrome (PJS), inherited autosomal dominantly, is a rare syndrome characterised by mucocutaneous pigmentation and gastrointestinal polyps. Patients with PJS are at very high relative and absolute risk for gastrointestinal and nongastrointestinal cancers.

Our 6 year old female patient was admitted with melena and also had black pigmented lesions on her oral mucosa. She gave a long history of abdominal cramps and rectal polyps. Our diagnosis was PJS. There were similar lesions on her father's and uncle's oral mucosa, her father had a history of gastrointestinal bleeding, her sister had recurrent abdominal pain and her grandmother's brother had nasopharyngeal and gastric carcinoma.

Recent literature holds the LKB1(STK11) gene responsible for PJS. In patients with PJS the risk of malignancy is 18 times more than normal population. For the early diagnosis of cancer, patients with PJS and their families have to be examined frequently. Since PJS is a rare disorder, this case was decided to be presented along with a review of recent literature.

Key word: Peutz-Jeghers syndrome, mucocutaneous pigmentation, intestinal polyposis

Peutz-Jeghers Sendromu (PJS) gastrointestinal polipler ve mukokutanöz pigmentasyonlarla karakterize bir hastalıktır. Otozomal dominant geçişli nadir görülen bir sendromdur.¹⁻³ 1896 yılında Hutchinson tarafından invajinasyondan ölen hastalarda pigment değişiklikleri olduğu bildirilmiştir. 1921'de Peutz bir ailenin 3 jenerasyonunda PJS'nu tarif etmiştir. 1949'da Jegher tarafından bu sendromun özellikleri tanımlanmıştır.⁴ Hastalar karın ağrısı, kanama, invajinasyon bulguları ile başvururlardır. PJS maligniteye predispoze olan bir durumdur. LKB1 geninin etyolojide rolü olduğu bildirilmektedir.^{1,5}

OLGU

6 yaşındaki kız hasta siyah renkte gaita yapma şikayeti ile polikliniğimize getirilmiştir. Bir hafta önce karın ağrısı nedeniyle aspirin içen hastanın aynı gün kanlı kusması olmuş. Bir başka hastanede yatırılarak bir gün izlenmiş, kanamanın devam etmemesi üzerine hastaneden çıkarılmıştır. İki gün sonra gaitasının siyah renkte olduğu farkedilmiş ve bu şikayetle

polikliniğimize başvurmuşlardır.

Hastanın öyküsünden uzun süredir tekrarlayan ve bazen kramp şeklinde olan karın ağrıları olduğu öğrenildi. Annesi iki yıl önce hastanın makatından kırmızı-siyah renkte, saplı, yarım nohut tanesi büyüklüğünde bir et parçasının çıktığını ve kendisinin bunu içeri ittiğini ifade etti. Ayrıca öyküde dudak ve ağız içindeki koyu renkli lekelerin doğumundan beri olduğu ve bu lekeler açısından babaya benzetildiği söylendi.

Özgeçmişinden; doğumunun normal spontan vajinal yol ile olduğu, büyüme ve gelişmesinin normal olduğu ve aşılarının tam yapıldığı, son günlere kadar karın ağrısından başka şikayeti olmadığı öğrenildi.

Soygeçmişinden 46 yaşındaki babasında ağız içinde benzer lezyonlar ve mide ülseri, 42 yaşındaki amcasında ağız içinde pigmentasyon, babaannesinin iki erkek kardeşinin mide ve boğaz kanserinden öldüğü belirlendi. Hastanın 17 yaşındaki ablasının dismenore nedeni ile yapılan pelvik ultrasonografisinin normal bulunduğu, 11 yaşındaki ablasında uzun süredir devam eden, yineleyen karın

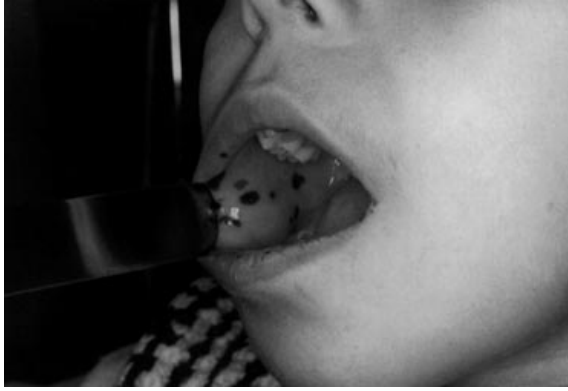
¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hast. Anabilim Dalı, AYDIN

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, AYDIN

³Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, AYDIN

ağrıları olduğu ve apendektomi yapıldığı öğrenildi. 9 yaşındaki kızkardeşinin rekürren bronşit atakları geçirdiği, erkek kardeşinin 3 günlükken öldüğü ve ölüm sebebinin bilinmediği belirlendi.

Fizik muayenede boyu 110 cm (25. persantil) ve vücut ağırlığı 15,5 kg (10. persantil) idi. Genel durumu iyi, şuur açık, zeka normaldi. Soluk görünümde olan hastanın dudağında ve ağız mukozasında koyu kahverengi pigmentasyonlar vardı (Resim 1). Ayak ve el içi dahil olmak üzere tüm vucutta başka pigmentasyon bulunamadı. Parmaklarda çomaklaşma yoktu. Rektal tuşe doğaldı. Prepubertal dönemde haricen normal kız çocuğu idi. Diğer sistem muayeneleri normal bulundu.



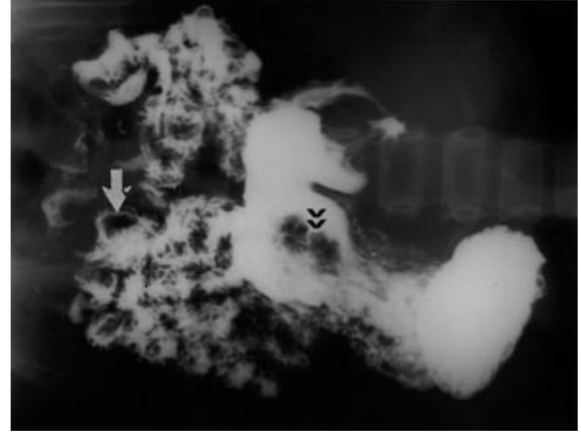
Resim 1: Ağız mukozasında pigmentasyonlar

Ağız içindeki pigmentasyonları, tekrarlayan karın ağrısı, melenası, rektal polip öyküsüyle hastanın PJS olabileceği düşünüldü ve bu ön tanıya yönelik tetkikleri yapıldı.

Laboratuvar sonuçları: Hb %7,4 gr/dl, hematokrit % 21, MCV 76 fl, MCH 26,4 pg, MCHC 34,7 gr/dl, eritrosit sayısı 2,8 milyon/mm³ idi.

Periferik yaymasında hipokrom mikrositer anemisi olan hastanın serum demiri 37g/dl ,serum demir bağlama kapasitesi 420g/dl idi. Bu sonuç larla demir eksikliği tanısı alan hastaya gerekli tedavi planlandı.

Tam idrar tetkiki normaldi. Abdominal ve pelvik ultrasonografi (US) normal bulundu. Gastrointestinal sistemin kontrastlı grafilerinde midede iki adet, ince barsakta fazla sayıda dolma defekti tarzında lezyonlar saptandı (Resim 2). Akciğer grafisi doğaldı.

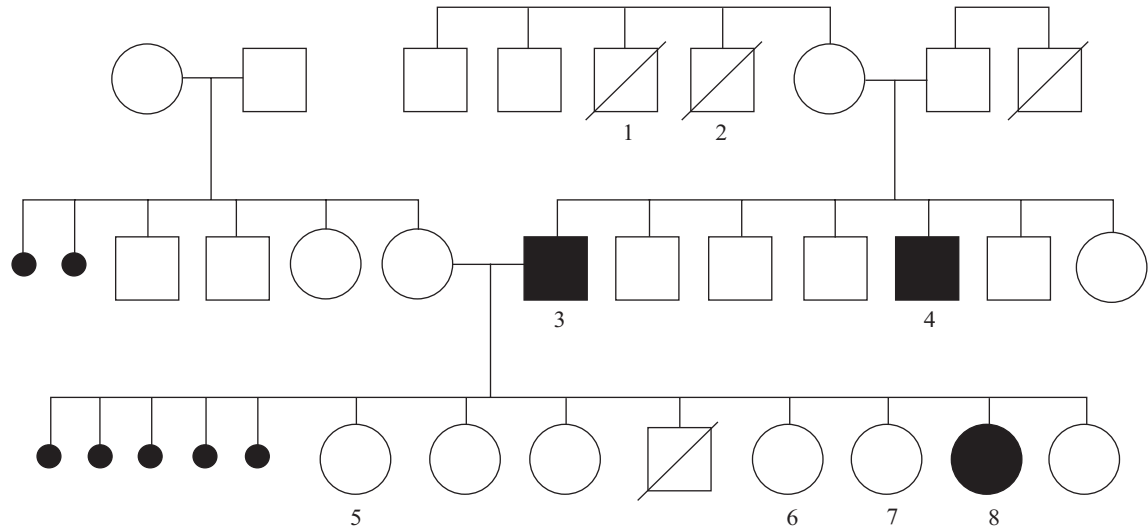


Resim 2: Mide ve ince barsakta polipler

Aile bireylerinin muayeneleri yapıldı. Pedigri çıkarıldı (Şekil 1).

TARTIŞMA

PJS mukokutanöz pigmentasyonlar ve diffuz gastrointestinal poliplerle karakterize otozomal dominant geçişli nadir bir sendromdur.^{1,4} Görülme sıklığı düşüktür. Ulaşabildiğimiz kaynaklar içinde



1. Mide Ca.2. Nazofarenks Ca.3. Ağız mukozasında pigmentasyonve mide kanaması öyküsü 4. Ağız mukozasında pigmentasyon
5. Dismenore6. Yineleyen karın ağrısı ve apendektomi7. Rekürren bronşit atakları8. Hastamız (PJS)

Şekil 1. Aile Ağacı

ülkemizde 10 yaşında PJS tanısı alan bir erkek çocuğu olgusu yayınına rastlanmıştır.⁸

Mukokutanöz pigmentasyonlar özellikle dudakta ve ağız içi mukozasında görülür. Yüzde, perianal ve gluteal bölgelerde, el ve ayakların palmar ve plantar yüzlerinde de daha az sıklıkta rastlanır.^{2-4,7} Hastamızda ağız mukozasında çok belirgin siyah pigmente lezyonlar mevcuttu (Resim 1). Cildin diğer bölgelerinde pigmentasyon gözlenmedi. Bu pigmente lezyonlar hayatın ikinci 10 yılından sonra solmaya başlarlar. Mukoz membranlardaki pigmente maküller, kutanöz pigmentasyona göre daha yavaş solarlar. Bizim hastamızın 46 ve 42 yaşlarındaki baba ve amcasının gençliklerine göre soluk olmasına rağmen pigmentasyonları devam ediyordu.

Hastalığın diğer bir özelliği de intestinal multiple polipozisdir. Gastrointestinal sistemin mukus sekrete eden herhangi bir yerinde hamartomatoz polipler şeklinde oluşur. En sık ince barsakta, daha az sıklıkta kolon, rektum hatta mide ve duodenumda bulunur. Hastamızda mide ve ince barsağındaki polipler radyolojik olarak gösterilmiştir. Muayenede rektal polip tespit edemememize rağmen, öyküsü polip varlığını düşündürmektedir.

PJS'lu iki hastada US ile poliplerin gözlenebildiği yayınlanmışsa da hastamızda US ile polipler tespit edilememiştir. Literatürde noninvaziv bir metod olan digitalize komputere sonografik yöntem ile küçük poliplerin bile teşhis edilebilme fırsatı olduğu ve MRI ile kıyaslandığında PJS takibinde yeni bir perspektif verdiği raporlanmıştır.⁹

Ekstraintestinal polipler nadir de olsa bildirilmektedir. Bronş, nazofarinks, burun, mesane, ureter, renal pelviste, safra kesesinde polip birlikteliği yayınlanmıştır.^{3,10} Mesanede polip olan 3 PJS'lu ve rekurren koanal polipi olan 1 PJS lu hasta yayınlanmıştır.¹⁰ Memede intraduktal papillomlar, pankreas kanalı mukozası adenomatöz polipleri PJS'lu hastalarda bildirilmiştir. 47 yaşında PJS'lu bir hasta da pankreatik adenokarsinoma tanısı ile cerrahiye alınmış fakat rezeksiyon yapılamamıştır. Erken tanının önemi vurgulanmış ve genç yaşta tarama yapılması önerilmiştir.¹¹

Polipler makroskobik olarak adenomatöz poliplere benzerler. Mikroskobik olarak hamartomatöz yapıdadırlar. Glandüler epitel ve düz kas hücreleri içerirler. Kas lifleri muskularis mukozaya kadar devam eder. Glandüler yapılarında kistik değişikliklere rastlanabilir.⁸

Bu sendromda ince barsak poliplerinde submukoza, muskularis propria ve hatta subserozaya ulaşabilen epitel değişiklikleri görülebildiği; son yıllarda bildirilmiştir. İnce barsakların muskularis propriasına ve submukozasına kadar uzanan displastik epitel değişiklikleri olan iki hasta sunulmuştur.¹² Değişikliğe uğrayan epitel displastik olduğunda, invaziv malignensiyi taklit ettiği için malignmiş gibi algılanabileceği öne sürülmektedir ve özel boyalar, immunohistokimyasal teknik ile ayırım

yapılabileceği ifade edilmektedir.¹² İmmunohistokimyasal boya tekniklerinden biri de beta katenin kullanılmasıdır. Beta kateninin nükleer lokalizasyonu göstermektedir. Normal barsak mukozası ve kolonun hiperplastik polipleri beta katenin ile nüklear boyanma göstermemektedirler. PJS'lu hastaların poliplerinde beta katenin pozitif nükleus gösterilmiştir.¹³

PJS'lu hastalarda gastrointestinal sistemde veya diğer organlarda kanser gelişme riski yüksektir. Bir çalışmada istatistiksel olarak özefagus, mide, ince barsak, kolon, pankreas, akciğer, meme, uterus ve over malignitelerinde relatif risk artışları olduğu bulunmuştur.¹⁴ Aynı çalışmada bütün kanserler için kümülatif risk 15-64 yaşlar arasında %93 olarak belirlenmiştir. PJS kansere predispozan sendrom olarak kabul edilir.² Bir başka çalışmada relatif kanser riskinin normal popülasyondan 18 misli fazla olduğu bildirilmiştir.⁷ Hastamızın babaannesinin iki erkek kardeşinin mide ve nazofarenks kanserinden öldüğü öğrenilmiştir (Şekil 1).

1998 yılında LKB1 (STK11) serin/threonin kinaz geni 19p.13.3 kromozomda haritalanmıştır. Bu genin PJS'na sebep olduğu düşünülmektedir.¹⁷ Bu genin mutasyonları 50 PJS'lu ailede tespit edilmiştir.¹ Bu mutasyonlar nonsense mutasyon, framshift mutasyon ve missense mutasyonlardır. Bunların LKB1 genini inaktive ettikleri düşünülmektedir. Bu genin mutasyonlar tarafından inaktivasyonu, hamartomatoz polip gelişimine neden olabilir. LKB1 geninin normal fonksiyonu ve karsinoma oluş mekanizması hala belirsizdir.¹ Sporadik kanser olgularında, LKB1 mutasyonlarının sıklığının az olduğu bir çok çalışmada bildirilmesine karşın, son zamanlarda Kore'de yapılan güvenilir bir çalışmada kolorektal tümörlerde missense tipi LKB1 mutasyonların sık olduğu bildirilmektedir.⁵

Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFr) aktivitesi PJS'lu hastaların hem hamartomatoz dokularında ve hem de barsak dokularında, normal kişilerin ince barsak dokusuyla kıyaslandığında 2,5 katı yüksek olarak bulunmuştur. PJS'lu hasta patogenezinde rolü olabilir.¹⁵

PJS'lu prepubertal erkek çocuklarda jinekomasti ve Sertoli hücreli gonadal tümör bildirilmiştir.¹⁶ Bu çocukların serumlarında pro-alfa C ve inhibin B konsantrasyonlarında artış tespit edilmiştir.¹⁶ Overlerin granuloza hücreli tümörü nadirdir. Bazen prekoks puberte ile birlikte olur.⁴ Hastamız da prepubertal dönemde idi. Over patolojisi açısından yapılan pelvik US sonucu normal olarak bulundu.

PJS'lu hastalarda yineleyen karın ağrıları, gastrointestinal kanama, geçici invaginasyon ve hipokrom anemi görülmektedir.

İnvaginasyon ciddi bir komplikasyondur.^{3,17} PJS'lu hastalarda kolayca oluşur. US teşhiste yardımcıdır.¹⁸ Bazen operasyon gerekmektedir. Bir yayında invaginasyon sebebiyle opere edilen 7

yaşındaki erkek hastada polipler operasyon sırasında görülmüştür. Bu hastanın aile taramasında 4 asemptomatik bireyde intestinal polipozis bulunmuştur.¹⁹

PJS'lu hastalarda kronik kan kaybına bağlı anemi siktir. Hastamız da melana şikayeti ile başvurmuş ve demir eksikliği anemisi teşhis edilmiştir. Hem anemi ve hem de olabilecek komplikasyonlar yönünden izleme alınmıştır.

PJS'lu hastaların ailelerinde de LKB1 mutasyonlarının bulunması, morbidite ve mortalitenin de artmış olması bu hastalığın benign bir hastalık olmadığını göstermektedir.²⁰

Sonuç olarak malignite riski yüksek olduğundan genç yaşta hastaların bu açıdan tetkiki ve izlemi uygun olur. Ayrıca PJS'lu hastalarda aile araştırması yapılması da gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Miyaki M. Peutz-Jeghers syndrome. Nippon Rinsho 2000;58:1400-4.
2. McGarrity TJ, Kulin HE, Zaino RJ. Peutz-Jeghers syndrome. Am J Gastroenterol 2000;95:596-604.
3. Ulshen M. Tumors of the digestive tract. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds.) Nelson Textbook of Pediatrics, 16th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000:1183-4.
4. Lyons Jones K. Smith's recognisable patterns of human malformation. 4th ed. W.B. Saunders Company, 1988:462.
5. Launonen V, Avizienyte E, Loukola A, Laiho P, Salovaara R, Jarvinen H, Mecklin JP, Oku A, Shimane M, Kim HC, Kim JC, Nezu J, Aaltonen LA. No evidence of Peutz-Jeghers syndrome gene LKB1 involvement in left-sided colorectal carcinomas. Cancer Res 2000;60:546-8.
6. Churchman M, Dowling B, Tomlinson IP. Identification of a novel mRNA species of the LKB1/STK11 Peutz-Jeghers serine/threonine kinase. DNA Seq 1999;10:255-61.
7. Hemminki A. The molecular basis and clinical aspects of Peutz-Jeghers syndrome. Cell Mol Life Sci 1999;55:735-50.
8. Gör S. Peutz-Jeghers Sendromu. Çocuk Sağlığı ve Hast Dergisi 1988;31:129-133.
9. Koppelman S, Lorcher U, Keller KM, Weitzel D. Peutz-Jeghers syndrome-new possibilities of noninvasive diagnosis. Clin Pediatr 2000;212:332-5.
10. Vogel T, Schumacher V, Saleh A, Trojan J, Moslein G. Extraintestinal polyps in Peutz-Jeghers syndrome: presentation of four cases and review of the literature. Int J Colorectal Dis 2000;15:118-23.
11. Hirao S, Sho M, Kanehiro H, Hisanaga M, Ikeda N, Tsurui H, Nakajima Y, Nakano H. Pancreatic adenocarcinoma in a patient with Peutz-Jeghers syndrome: report of a case and literature review. Hepatogastroenterology 2000;47:1159-61.
12. Petersen VC, Sheehan AL, Bryan RL, Armstrong CP, Shepherd NA. Misplacement of dysplastic epithelium in Peutz-Jeghers Polyps: the ultimate diagnostic pitfall? Am J Surg Pathol 2000;24:34-9.
13. Back W, Loff S, Jenne D, Bleyl U. Immunolocalization of beta catenin in intestinal polyps of Peutz-Jeghers and juvenile polyposis syndromes. J Clin Pathol 1999;52:345-9.
14. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, Cruz-Correa M, Offerhaus JA. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. Gastroenterology 2000;119:1447-53.
15. McGarrity TJ, Peiffer LP, Billingsley ML. Overexpression of epidermal growth factor receptor in Peutz-Jeghers syndrome. Dig Dis Sci 1999;44:1136-41.
16. Bergada I, Del Toro K, Katz O, Chemes H, Campo S. Serum inhibin B concentration in a prepubertal boy with gynecomastia and Peutz-Jeghers syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab 2000;13:101-3.
17. Newton AP. Peutz-Jeghers syndrome--a case report. JR Nav Med Serv 1998;84:141-4.
18. Naganuma H, Ishida H, Konno K, Komatsuda T, Sato M, Funaoka M, Fujimori S. Intussusception in Peutz-Jeghers syndrome: sonographic findings. Abdom Imaging 1999;24:333-5.
19. Baumgartner G, Neuweiler J, Herzog D. Peutz-Jeghers syndrome: is family screening needed? Pediatr Surg Int 2000;16:437-9.
20. Westerman AM, Entius MM, de Baar E, Boor PP, Koole R, van Velthuysen ML, Offerhaus GJ, Lindhout D, de Rooij FW, Wilson JH. Peutz-Jeghers syndrome: 78-year follow-up of the original family. Lancet 1999 10;353:1211-5.

YAZIŞMA ADRESİ

Gülten İNAN

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı AYDIN

E-Mail : fginan@yahoo.com

Tel : 0 256 212 59 47

Geliş Tarihi : 05.04.2001

Kabul Tarihi : 01.05.2001