



VNIVERSITAT
E VALÈNCIA (Q̇ 大)
Facultat de Medicina i Odontologia

Departament de Pediatria, Obstetricia i Ginecologia

Programa de doctorado 3139 Medicina

PREVALENCIA, BÚSQUEDA Y REGISTRO CLÍNICO
ASISTENCIAL DE PACIENTES CON SÍNDROME DE
PEUTZ JEGHERS EN VALENCIA

Tesis Doctoral

Presentada por:

Francy Andrea Rodríguez Lagos

Licenciada en Medicina

Dirigida por:

Dra. Pilar Codoñer Franch

Dr. José Vicente Sorlí Guerola

Valencia, septiembre de 2021



VNIVERSITAT
E VALÈNCIA [Q+À]
Facultat de Medicina i Odontologia

Dña. Pilar Codoñer Franch, Catedrático de Pediatría del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Valencia y Jefa de Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.

D. José Vicente Sorlí Guerola, profesor contratado doctor del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal, Facultad de Medicina y Odontología, de la Universidad de Valencia

CERTIFICAN

Que la presente memoria, titulada “Prevalencia, búsqueda y registro clínico asistencial de pacientes con síndrome de Peutz Jeghers en Valencia”, corresponde al trabajo realizado bajo su dirección por Dña. Francy Andrea Rodríguez Lagos, para su presentación como Tesis Doctoral en el Programa de Doctorado en Medicina de la Universidad de Valencia.

Y para que conste firman el presente certificado en Valencia, septiembre de 2021.

Pilar
Codoñer
Franch

Firmado digitalmente por
Pilar Codoñer Franch
Fecha: 2021.09.11
20:10:37 +02'00'

Fdo. Pilar Codoñer Franch

JOSE
VICENTE|
SORLI|
GUEROLA

Firmado digitalmente por
JOSE VICENTE|SORLI|
GUEROLA
Fecha: 2021.09.12
08:09:37 +02'00'

Fdo. José Vicente Sorlí Guerola

Agradecimientos

Al apoyo e impulso de la codirectora Dra. Pilar Codoñer Franch, y a la incondicionalidad, estímulo y colaboración del codirector Dr. José Vicente Sorlí, sin ellos esta tesis no hubiese sido posible.

Al equipo de las Unidades de Consejo Genético en Cáncer Hereditario del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, del Instituto Valenciano de Oncología, del Hospital Clínico Universitario de Valencia, pero sobre todo por la ayuda del Dr. Ángel Segura.

Al Dr. José Luis Soto Martínez, Jefe de la Unidad de Genética Molecular del Hospital General Universitario Elche, por aportarme datos académicos y atender a mis dudas.

Al equipo del Servicio de Estudios Epidemiológicos y Estadísticas Sanitarias de la Subdirección General de Epidemiología, Vigilancia de la Salud y Sanidad Ambiental de Valencia, sobre todo al Dr. Oscar Zurriaga y a Sandra Guardiola Vilarroig por su gran ayuda y colaboración. Además, al equipo que desarrolla el programa de Consejo Genético en Cáncer del Servicio de Promoción de la Salud y Prevención en el Entorno Sanitario de Dirección General de Salud Pública y Adicciones de Valencia, en particular a Carolina Chaparro, que, aunque nunca nos hemos conocido personalmente, siempre estuvo dispuesta a contestar mis consultas.

Al Dr. Manuel Posada de la Paz, por su disponibilidad, sus aportes científicos y la guía académica brindada.

A todo el personal administrativo, de los equipos de documentación clínica y Comités de Ética de los hospitales que participaron en el estudio.

Al personal y compañeros de trabajo del Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Doctor Peset de Valencia, quienes me acompañaron durante el mayor tiempo del desarrollo de este trabajo. A Amaya, Delia, Cristina, y a Guillermo Sáez, puesto que me aportaron ánimo, consejos y entusiasmo, además, eran mi ejemplo a seguir.

A todos los pacientes que han participado en este estudio, sin ellos esto no hubiese sido posible, gracias a su disponibilidad y apoyo conseguiremos mejorar múltiples aspectos de la atención de todos los afectados.

A mis amigos, por creer en mí, y entender el “no puedo”, tengo que hacer la tesis.

A todos los que me han apoyado desde la distancia: a mi madre, que me acompañaba diariamente con toda su alma, mente y corazón, a mi padre, por sus sabios consejos, porque vuestra tenacidad vive en mí. A mi hermano Juan, que siempre ha apoyado con amor todas mis andanzas, y a mi hermana Heidy, ella también ha sido mi gran ejemplo. Al resto de mi familia, que nunca me dejaron abandonar.

Y con gran amor, a las personas que más se lo merecen, que son, mi querido hijo, por haberme regalado años de su infancia, brindarme su cariño y momentos de alegría cuando los he necesitado, además, por hacerme sentir la mejor mamá. Y a Mauricio, quien ha sido una pieza clave en mi vida y en el final de esta meta, por estar siempre a mi lado animándome constantemente, por sus maravillosas ideas, y por su apoyo incondicional.

Índice

I. Introducción -----	3
1. Definición y situación actual de las enfermedades raras.....	3
2. Situación actual de los sistemas de información, registros y clasificación de las enfermedades raras	15
2.1. Definición y utilidad de un registro	15
2.2. Fuentes de información utilizadas para realizar un registro.....	17
2.3. Situación de los sistemas de información y registros clínicos.....	19
2.4. Situación de la codificación y clasificación de enfermedades raras..	24
2.5. Registros de enfermedades raras en la Comunidad Valenciana.....	29
3. Situación actual de los registros del síndrome de Peutz Jeghers	33
3.1. Nomenclaturas y categorías internacionales utilizadas en el síndrome de Peutz Jeghers.....	33
3.2. Pacientes registrados a nivel nacional e internacional.....	38
3.3. Pacientes con síndrome de Peutz Jeghers registrados en Valencia.....	39
4. Síndrome de Peutz Jeghers.....	39
4.1. Definición.....	39
4.2. Aspectos históricos	39
4.3. Epidemiología.....	40
4.4. Etiopatogenia.....	41
4.4.1. Funciones y alteraciones del gen <i>STK11</i>	41
4.4.2. Otras alteraciones genéticas de la enfermedad.....	52
4.4.3. Heredabilidad y mutaciones del gen <i>STK11</i>	53

4.5. Manifestaciones clínicas	54
4.6. Correlación fenotipo-genotipo.....	62
4.7. Criterios diagnósticos	62
4.8. Detección y diagnóstico de los pólipos intestinales.....	64
4.9. Diagnóstico molecular y detección de la mutación en <i>STK11</i>	69
4.9.1. Cromatografía líquida desnaturizante de alto rendimiento ..	72
4.9.2. Electroforesis en gel sensible a conformación	73
4.9.3. Análisis de polimorfismos de conformación de cadena simple.....	74
4.9.4. Amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples .	75
4.9.5. Secuenciación de <i>STK11</i>	76
4.9.6. Secuenciación de exoma.....	79
4.10. Tratamiento.....	80
4.10.1. Tratamiento de los pólipos.....	80
4.10.2. Profilaxis farmacológica.....	87
4.10.3. Tratamiento de las lesiones dérmicas.....	90
4.11. Protocolos de vigilancia y detección precoz.....	91
5. Diagnósticos sindromáticos diferenciales.....	97
5.1. Síndromes con lesiones hiperpigmentadas similares a las de síndrome de Peutz Jeghers.....	97
5.2. Síndromes hereditarios con poliposis intestinal con riesgo de padecer cáncer.....	101
5.3. Síndromes hereditarios con poliposis intestinal hamartomatosa con riesgo de padecer cáncer.....	104

II. Hipótesis -----	113
III. Objetivos -----	117
IV. Materiales y Metodología -----	121
1. Diseño del estudio, ámbito geográfico y temporal.....	121
2. Población del estudio.....	122
3. Reclutamiento de pacientes y obtención de la información.....	125
4. Realización de genogramas.....	125
5. Descripción y definición de las variables a estudiar.....	126
5.1. Identificación y cribado de casos.....	126
5.2. Demográficos generales.....	127
5.3. Síntomas y hallazgos clínicos.....	127
5.4. Pruebas analíticas y de imagen.....	134
5.5. Protocolos de vigilancia y detección precoz.....	136
5.6. Consejo genético en cáncer hereditario.....	141
6. Análisis estadístico.....	141
7. Consideraciones éticas.....	142
V. Resultados -----	147
1. Cribado e identificación de pacientes.....	147
1.1. Identificación de registros del síndrome de Peutz Jeghers en España y la provincia de Valencia.....	149
2. Distribución de las historias clínicas y casos en los hospitales de la provincia de Valencia.....	150

2.1. Distribución por hospital de las historias clínicas obtenidas con el código CIE-759.6.....	151
2.2. Distribución de los casos diana de síndrome de Peutz Jeghers confirmados por hospital validado.....	156
3. Antecedentes familiares y descripción general de los casos	157
4. Datos epidemiológicos y demográficos generales.....	167
5. Síntomas iniciales registrados y hallazgos clínicos.....	170
5.1. Hiperpigmentación mucocutánea.....	171
5.2. Poliposis intestinal.....	171
5.2.1. Histología de los pólipos.....	171
5.2.2. Localización de los pólipos.....	173
5.2.3. Edad de diagnóstico, edad de inicio de los síntomas registrados y poliposis.....	174
5.3. Complicaciones gastrointestinales.....	176
5.3.1. Descripción general y distribución de las complicaciones....	176
5.3.2. Número total de complicaciones (eventos).....	179
5.3.3. Edad de diagnóstico del síndrome de Peutz Jeghers y complicaciones.....	181
5.3.4. Edad de inicio de los síntomas registrados y complicaciones	184
5.3.5. Poliposis y complicaciones.....	185
5.4. Ingresos hospitalarios.....	190
5.4.1. Ingresos hospitalarios y complicaciones.....	192
5.4.2. Ingresos hospitalarios y poliposis.....	193
5.5. Otras patologías asociadas.....	194
5.5.1. Descripción general y distribución por género.....	194
5.5.2. Edad de diagnóstico, edad de presentación de los síntomas iniciales y patologías asociadas.....	196

5.5.3. Patologías asociadas y poliposis.....	196
5.5.4. Complicaciones, ingresos hospitalarios y patologías asociadas.....	197
5.6. Cáncer.....	197
5.6.1. Descripción general y distribución por género.....	197
5.6.2. Edad de diagnóstico, edad de inicio de los síntomas registrados y cáncer	200
5.6.3. Fallecimiento y cáncer.....	201
5.6.4. Complicaciones gastrointestinales y cáncer.....	202
5.6.5. Número de ingresos totales y cáncer.....	202
5.6.6. Pólipos y cáncer	202
5.6.6.1. Localización de los pólipos y cáncer.....	202
5.6.6.2. Tipo histológico de pólipo y cáncer.....	203
5.6.7. Otras patologías asociadas y cáncer.....	204
6. Pruebas analíticas.....	206
6.1. Analíticas generales y marcadores tumorales.....	206
6.2. Mutación de <i>STK11</i> y relación fenotipo genotipo.....	209
6.2.1. Descripción general y distribución por género.....	209
6.2.2. Edad de diagnóstico del síndrome de Peutz Jeghers, edad de inicio de los síntomas registrados y mutación.....	211
6.2.3. Mutación, cáncer y otras complicaciones.....	212
6.2.4. Mutación y patologías asociadas.....	213
6.2.5. Mutación y poliposis.....	214
7. Protocolos de vigilancia y detección precoz.....	215
7.1. Pruebas de imagen y radiológicas realizadas en la vigilancia gastrointestinal.....	220

7.1.1. Cáncer y pruebas de imagen.....226

8. Unidad de consejo genético en cáncer hereditario227

VI. Discusión ----- 231

1. Búsqueda de casos y registros con síndrome de Peutz Jeghers231

1.1. Obtención de la información, cribado e identificación de pacientes
..... 232

1.2. Codificación y clasificación utilizada para realizar la búsqueda de
casos.....236

1.3. Comprobación y validación de los casos.....240

1.4. Definición y categorización de los datos obtenidos.....241

1.5. Distribución de las historias clínicas encontradas en los hospitales de
la provincia.....245

2. Registros de Enfermedades Raras relacionados con el síndrome de Peutz
Jeghers.....245

3. Descripción clínica y epidemiológica de los casos con síndrome de Peutz
Jeghers incluidos en el estudio..... 251

3.1. Criterios diagnósticos.....251

3.2. Heredabilidad y genogramas.....255

3.3. Descripción epidemiológica y demográfica.....257

3.3.1. Prevalencia e incidencia.....257

3.3.2. Género, edad de participación, de diagnóstico y fallecimiento
.....258

3.4. Síntomas registrados y hallazgos clínicos.....260

3.4.1. Hiperpigmentación mucocutánea.....264

3.4.2. Poliposis intestinal..... 264

3.4.3. Complicaciones gastrointestinales.....	267
3.4.4. Ingresos hospitalarios.....	277
3.4.5. Otras patologías asociadas.....	279
3.4.6. Cáncer en pacientes con síndrome de Peutz Jeghers.....	284
3.4.6.1. Fallecimiento y cáncer.....	298
3.4.6.2. Poliposis, otras patologías y cáncer.....	301
4. Pruebas complementarias.....	303
4.1. Analíticas generales y marcadores tumorales.....	303
4.2. Mutaciones del gen <i>STK11</i> y relación genotipo fenotipo	308
4.2.1. Descripción de la mutación.....	308
4.2.2. Mutaciones en casos esporádicos y familiares.....	312
4.2.3. Mutaciones y relación genotipo fenotipo.....	312
5. Protocolos de vigilancia y detección precoz	317
5.1. Vigilancia gastrointestinal con pruebas de imagen radiológicas y endoscópicas.....	320
5.1.1. Vigilancia del colon.....	320
5.1.2. Vigilancia esófago-gástrica.....	322
5.1.3. Vigilancia del intestino delgado.....	324
5.2. Vigilancia y cribado de cáncer de páncreas.....	332
5.3. Vigilancia mamaria.....	336
5.4. Vigilancia ginecológica.....	339
5.5. Vigilancia urológica.....	344
5.6. Vigilancia y protocolos en niños.....	348
6. Consejo genético en cáncer hereditario	354
7. Diagnóstico prenatal y preimplantacional en el síndrome de Peutz Jeghers	355

VII. Conclusiones	359
VIII. Bibliografía	365
IX. Anexos	437

Índice de Figuras

Figura 1. Localización cromosómica del gen STK11.	41
Figura 2. Estructura del gen STK11 y exones codificantes.	42
Figura 3. Dominios de STK11/LKB1.	42
Figura 4. Complejo trimérico utilizado por LKB1 en la fosforilación de AMPK.	44
Figura 5. Efectos supresores del crecimiento y metabolismo celular por medio de la vía AMPK y mTOR.	45
Figura 6. Activación de las vías PAR1, mTOR, TSC1/2.....	46
Figura 7. Modelo de STK11 como supresor tumoral.....	49
Figura 8. Micrografía ampliada de un pólipo de colon tipo SPJ.....	57
Figura 9. Descripción de la metodología utilizada para la recolección de datos. SVHL:.....	122
Figura 10. Reporte del Registro Estatal de Pacientes de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III.....	150
Figura 11. Comparación de la distribución de los casos diana SPJ en el hospital asignado (al que pertenece, según asignación del INSS) y en el hospital en el cual se realiza la validación del diagnóstico.....	157
Figura 12. Genograma de la familia 1, caso 1	158
Figura 13. Genograma de la familia 2, casos 2 y 3.....	159
Figura 14. Genograma de la familia 4, casos 6, 7 y 8.....	160
Figura 15. Genograma de la familia 5, caso 9	161
Figura 16. Genograma de la familia 6, caso 10.....	162
Figura 17. Genograma de la familia 7, caso 11.....	163
Figura 18. Genograma de la familia 8, caso 12.....	164
Figura 19. Genograma de la familia 9, caso 13.....	165
Figura 20. Genograma de la familia 10, caso 14.....	166

Figura 21. Genograma de la familia 11, caso 15	167
Figura 22. Número y porcentaje de casos portadores de los diferentes tipos histológicos de pólipos encontrados en la serie.	172
Figura 23. Distribución (número de casos y porcentajes) por género de los pólipos según el tipo histológico.	172
Figura 24. Descripción (número de casos y porcentaje) de la localización de los pólipos según el sitio anatómico.	173
Figura 25. Relación entre la edad de diagnóstico de SPJ y número de eventos totales de complicaciones gastrointestinales en mujeres.	180
Figura 26. Relación entre el número de eventos totales de complicaciones gastrointestinales y la edad de inicio de los síntomas en hombres	181
Figura 27. Relación entre edad de diagnóstico de SPJ y edad de presentación del primer episodio de invaginación intestinal	183
Figura 28. Relación entre edad de diagnóstico de SPJ y edad de presentación del primer episodio de una cirugía gastrointestinal urgente	183
Figura 29. Distribución de los casos (número y porcentaje) con poliposis según el tipo histológico en los que presentaron complicaciones gastrointestinales.	185
Figura 30. Correlación entre el número total de ingresos hospitalarios a lo largo de la evolución de la enfermedad y el número total de complicaciones presentadas.	192
Figura 31. Distribución por género de los casos con y sin cáncer	198
Figura 32. Correlación entre la edad de diagnóstico de cáncer y edad de fallecimiento	201
Figura 33. Distribución de casos a los que se les realizó pruebas analíticas.	206
Figura 34 Distribución de los marcadores tumorales realizados (número de casos y porcentaje)..	206
Figura 35. Distribución (número de casos y porcentaje) de portadores y no portadores de una mutación en STK11 según el género.	210
Figura 36. Porcentaje y número de casos con poliposis según su localización en los portadores y no portadores de la mutación	214
Figura 37. Distribución de los pólipos por tipo histológico en los casos con la mutación.	215

Figura 38. Distribución en número de casos y porcentaje de las pruebas de imagen realizadas. 220

Figura 39. Distribución del número de casos y porcentaje de pruebas de imagen realizadas por cada complicación asociada a los pólipos..... 224

Figura 40. Correlación entre la edad de los casos y el tiempo que transcurrió en acudir a una UCGCH..... 228

Índice de Tablas

Tabla 1. Cronología general de la situación de las EERR.....	7
Tabla 2. Resumen de la publicación de las Estrategias de Enfermedades Raras desarrolladas en España.	12
Tabla 3. Situación y descripción cronológica del desarrollo de proyectos y actividades relacionados con los sistemas de información, registros y clasificación de las EERR.....	20
Tabla 4. Localizaciones más frecuentes de los pólipos reportadas según diferentes autores.....	56
Tabla 5 Frecuencias de cáncer según su localización reportadas por diversos autore	58
Tabla 6. Riesgos relativos (RR) de cáncer reportados en pacientes con SPJ	60
Tabla 7. Riesgos acumulados (RA) para padecer cáncer en pacientes con SPJ .	61
Tabla 8. Criterios diagnósticos de SPJ publicados en la literatura.....	63
Tabla 9. Protocolos de vigilancia y detección precoz en pacientes con SPJ	93
Tabla 10. Protocolos de vigilancia y detección precoz en pacientes con SPJ publicados en documentos con recomendaciones específicas en niños y adolescentes	96
Tabla 11. . Síndromes con lesiones hiperpigmentadas similares a las de síndrome de Peutz Jeghers	99
Tabla 12. Síndromes hereditarios con poliposis intestinal con riesgo de padecer cáncer.....	103
Tabla 13. Síndromes hereditarios con poliposis intestinal hamartomatosa con riesgo de padecer cáncer	107
Tabla 14. Cuaderno de recogida de datos I	131
Tabla 15. Cuaderno de recogida de datos II.....	132

Tabla 16 Cuaderno de recogida de datos III	133
Tabla 17. Comités de ética aprobados para la realización de la tesis doctoral..	143
Tabla 18. Diagnósticos asignados al código CIE-9 759.6.....	149
Tabla 19. Distribución de las HC (casos) con CIE-9 759.6 en los diferentes hospitales de Valencia.....	151
Tabla 20. Distribución de casos probables SPJ por hospital asignado.....	152
Tabla 21. Distribución de los casos diana SPJ por hospital asignado.....	153
Tabla 22. Distribución de todos los casos probables de SPJ (casos incluidos y excluidos) en los hospitales de la provincia de Valencia (asignado por el INSS y el validado en la tesis)	155
Tabla 23. Distribución de casos diana SPJ por hospital donde se valida el diagnóstico.....	156
Tabla 24. Descripción general de los casos	168
Tabla 25. Edad de participación, de diagnóstico, de presentación de los síntomas y fallecimiento de los casos	169
Tabla 26. Presentación de síntomas iniciales en hombres y mujeres.....	171
Tabla 27. Distribución (número de casos y porcentaje) por género de los pólipos según la localización anatómica	174
Tabla 28. Comparación de medias de edad de diagnóstico de SPJ y edad de presentación de los síntomas iniciales en los portadores de pólipos según su tipo histológico.	174
Tabla 29. Media de edad de diagnóstico de SPJ en casos con y sin poliposis según la localización anatómica.....	175
Tabla 30. Media de edad de la presentación de los primeros síntomas de SPJ en casos con y sin poliposis según la localización anatómica	176
Tabla 31. Descripción general de los casos con las complicaciones gastrointestinales que presentaron, el tipo y localización de los pólipos, la edad en que necesitaron una cirugía urgente, edad de la primera invaginación y el número de ingresos hospitalarios.....	177

Tabla 32. Complicaciones de origen gastrointestinal.....	178
Tabla 33. Análisis del riesgo de tener una complicación gastrointestinal según el género	179
Tabla 34. Complicaciones gastrointestinales y edad de diagnóstico de SPJ	182
Tabla 35. Edad de inicio de los síntomas registrados y complicaciones gastrointestinales.....	184
Tabla 36. Distribución (número de casos y porcentaje) de los casos con pólipos en las diferentes localizaciones anatómicas que presentaron una complicación intestinal.....	186
Tabla 37. Riesgo de presentar una complicación gastrointestinal en los portadores de pólipos hamartomatosos según su localización.....	187
Tabla 38. Media de edad de presentación de hemorragia digestiva alta (HDA) en los portadores y no portadores de pólipos según la localización anatómica	188
Tabla 39. Media de edad de presentación de invaginación intestinal (I.I) en los portadores y no portadores de pólipos según la localización anatómica.....	188
Tabla 40. Media de edad de presentación de obstrucción intestinal (O.I) en los portadores y no portadores de pólipos según la localización anatómica.....	188
Tabla 41. Media de edad de presentación de rectorragia en los casos portadores y no portadores de pólipos según la localización anatómica.	189
Tabla 42. Número de complicaciones totales que presentaron los casos a lo largo de la evolución de la enfermedad según el tipo histológico de pólipo que eran portadores.....	189
Tabla 43. Media del número de complicaciones (eventos totales) en los portadores y no portadores de pólipos según la localización anatómica.	190
Tabla 44. Descripción de los años de evolución de la enfermedad con el número de ingresos y el año de diagnóstico de SPJ	191
Tabla 45. Número de ingresos hospitalarios y complicaciones	193
Tabla 46. Media de ingresos hospitalarios en los casos portadores y no portadores de pólipos según el sitio anatómico de localización.	194

Tabla 47. Descripción de las patologías asociadas encontradas	195
Tabla 48. Comparación de medias de la edad de diagnóstico de SPJ, edad de inicio de los síntomas de SPJ, en los que padecían o no patologías endocrinológicas y digestivas.	196
Tabla 49 Comparación de medias del número de complicaciones gastrointestinales e ingresos hospitalarios en los casos que padecían o no patologías endocrinológicas y digestivas.....	197
Tabla 50. Descripción de los casos con cáncer.	199
Tabla 51. Comparación de la media de edad de diagnóstico de SPJ y edad de los síntomas iniciales en los pacientes con y sin cáncer.	200
Tabla 52. Distribución de los casos con cáncer y la edad de su diagnóstico en años asociado con otras patologías.	205
Tabla 53. Descripción de los casos a los que se les realizaron marcadores tumorales	207
Tabla 54. Descripción de la mutación encontrada para cada caso y familia.	211
Tabla 55. Edad de diagnóstico de SPJ y edad de inicio de los síntomas SPJ registrados en los portadores y no portadores de una mutación	212
Tabla 56. Portadores de la mutación en STK11 y presentación de complicaciones gastrointestinales (eventos).....	213
Tabla 57. Valoración del cumplimiento de los protocolos de vigilancia en función de cada órgano.	216
Tabla 58. Descripción del número de pruebas de imagen realizadas en todos los casos. Frecuencia estimada de realización de las pruebas según el tiempo de evolución en años de la enfermedad.	222
Tabla 59. Descripción de los casos que acudieron a una Unidad de Consejo genético en Cáncer hereditario..	227

Lista de símbolos, abreviaturas y siglas

AACR	Del inglés, American Association for Cancer Research	BRAF1	Gen que codifica la proteína B-Raf
ACE	Antígeno carcinoembrionario	BRCA	Gen, relacionado con cáncer de mama
ACG	Del inglés, American College of Gastroenterology	Brg1	Del inglés, brahma-related gene-1
ACTH	Del inglés, adrenocorticotropic hormone	C.A	Comunidad Autónoma
ACTH	Del inglés, adrenocorticotropic hormone	Ca 125	Antígeno carbohidratado 125
ADM	Adenocarcinoma de desviación mínima	Ca 15.3	Antígeno carbohidratado 15.3
ACV	Accidente cerebro vascular	Ca 19.9	Antígeno carbohidratado 19.9 o antígeno sializado de Lewis (a)
ADN	Ácido Desoxiribonucleico	CAPS	Del inglés, Cancer of the Pancreas Screening
AFP	Alfa feto proteína	CCAA	Comunidades Autónomas
AKT1	Gen, del inglés, AKT serine/threonine kinase 1	CCR	Cáncer colorectal
AMP	Del inglés, adenosin monofosfato	CDI	Carcinoma ductal infiltrante
AMPK	Del inglés, AMP-activated protein kinase –proteína quinasa activada por AMP	CDIS	Carcinoma ductal in situ
APC	Gen, del inglés, adenomatous poliposis coli)	CEIC	Comité de Ética de Investigación Clínica
ARN	Ácido ribonucleico	CIBERER	Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero	CISNS	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
ATP	Del inglés, adenosin triphosphate	CMBD	Conjunto Mínimo de Base de Datos
BMPRI	Gen, del inglés, bone morphogenetic protein receptor, type I	CPER	Colangiopancreatografía endoscópica retrograda

CSUR	Centros, Servicios y Unidades de Referencia	E-Rare	Del inglés, European Research Programmes on Rare Diseases
CV	Comunidad Valenciana	ESPGHAN	Del inglés, European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
CxGI	Cirugía gastrointestinal invasiva urgente	ETTH	Enfermedad teleangectásica hemorrágica hereditaria
DGP	Diagnóstico genético preimplantacional	EUCERD	Del inglés, European Union Committee of Experts on Rare Diseases
dHPLC	Del inglés, Denaturing High-Performance Liquid Chromatography	EUROCAT	Del inglés, European Surveillance of Congenital Anomalies
DOID	OD: del inglés, Disease Ontology	EURORDIS	Del inglés, European Organisation for Rare Diseases
DPN	Diagnóstico genético prenatal	GARD	Del inglés, Genetic and Rare Diseases Information
EDB	Enteroscopia de doble balón	GH	Del inglés, growth hormone
EEERR	Enfermedades Raras	GI	Gastrointestinal
EEUU	Estados Unidos	Hb	Hemoglobina
EHTG	Del inglés, European Hereditary Tumour Group	HC	Historia clínica
EIO	Enteroscopia intraoperatoria	HDA	Hemorragia de vías digestivas altas
EJP RD	Del inglés, European Joint Programme on Rare Diseases	HDB	Hemorragia de vías digestivas bajas
ELD	Enfermedad de Lhermitte-Duclos	HE4	Proteína 4 del epidídimo humano
EMB	Enteroscopia mono balón	HPO	Del inglés, Human Phenotype Ontology
EPIRARE	Del inglés, European Platform for Rare Diseases Registries	HR	Del inglés, hazard ratio
ER	Enfermedad rara	HTA	Hipertensión arterial

IAM	Infarto agudo de miocardio	mTOR	Del inglés, mammalian target of rapamycin
II	Invaginación intestinal	Mut	Mutación
ID	Intestino delgado	MUTYH	Gen, MutY Homolog (E.coli)
INE	Instituto Nacional de Estadística	NCBI	Del inglés, National Center for Biotechnology Information (Centro Nacional de Información Biotecnológica)
INSS	Instituto Nacional de la Seguridad Social	NCCN	Del inglés, National Comprehensive Cancer Network
IRDiRC	Del inglés, International Rare Diseases Research Consortium	NCIt	Del inglés, National Cancer Institute, thesaurus
KEGG	Del inglés, Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes	NFI	Gen, Neurofibromatosis tipo 1
LKBI	Gen, del inglés, Liver Kinasa B1	NGS	Del inglés, next generation secuencing).
LKb1	Proteína, del inglés, Liver Kinasa B1	NIH	Del inglés, National Institutes of Health of United States of America
M.T	Marcadores tumorales	O.I	Obstrucción intestinal
MedDRA	Del inglés, Medical Dictionary for Regulatory Activities	OMIM	Del inglés, Online Mendelian Inheritance in Man
MedGen	Portal que asigna codificación en el portal de NCBI	OMS	Organización Mundial de la Salud
MeSH	Del inglés, Medical Subject Heading	OR4C45	Gen, del inglés, Olfactory Receptor Family 4 Subfamily C Member 45
MH	Medicamentos huérfanos	ORDO	Del inglés, Orphanet Rare Diseases Ontology
MLPA	Del inglés, Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification	P.I	Perforación Intestinal
MSSSI	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad	PAF	Poliposis adenomatosa familiar

PAFA	Poliposis adenomatosa familiar atenuada	RD-CONNECT	por sus siglas en inglés: platform connecting registries, biobanks and clinical bioinformatics for Rare Diseases Research
PAM	Poliposis asociada al gen MUTYH	RDTF-WP	Del inglés, Rare Disease Task Force, Working Group
PCR	Del inglés, polimerase chain reaction (reacción en cadena de la polimerasa)	REDECAN	Red Española de Registros de Cáncer
PEIO	Polipectomía endoscópica intraoperatoria	ReeR	Registro Estatal de Enfermedades Raras
PHTS	Del inglés, PTEN hamartoma tumor syndromes	REpIER	Red de Investigación Epidemiológica en Enfermedades Raras
PI3KCA	Gen, del inglés, phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha	RERGA	Registro de Enfermedades Raras en Galicia
PJ	Peutz Jeghers	RETICS	Redes Temáticas de Investigación Cooperativa Sanitaria
PRKACAI	Gen, del inglés, protein kinase cAMP-dependent type I regulatory subunit alpha 1	RNM	Resonancia nuclear magnética
PTEN	Gen, del inglés, phosphatase and tensin homolog	SCGE	Del inglés, Single Cell Gel Electrophoresis
PTPN11	Gen, del inglés, tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11	SCPE	Del inglés, Surveillance of Cerebral Palsy in Europe
RA	Riesgo acumulado	SCTAT	Del inglés, Sex cord tumour with annular tubules
RaDaR	Programa de Registro de Enfermedades Raras	SDHB	Gen, del inglés, succinate dehydrogenase complex iron sulfur subunit B
RAS/MAPK	Gen, activador de la vía de señalización RAS/MAPK, del inglés, mitogen-activated protein kinase	SDHD	Gen, del inglés, succinate dehydrogenase complex subunit D

SEMergen	Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria	SPJ	Síndrome de Peutz Jeghers
SEMfyc	Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria	SPJu	Síndrome de Poliposis Juvenil
SEMI	Sociedad Española de Medicina Interna	SSCP	Del inglés, Single Stranded Conformational Polymorphism (polimorfismos de conformación de cadena simple)
SEN	Sociedad Española de Neurología	SSPJ	Sospecha de síndrome de Peutz Jeghers
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica	SVHL	Síndrome de Von Hippel Lindau
SIER-CV	Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad Valenciana	SSW	Síndrome de Sturges Weber
SIERMA	Sistema de información sobre Enfermedades Raras en el público regional de Madrid	TAC	Tomografía axial computarizada
SIERrm	Sistema de información sobre Enfermedades Raras en la Región de Murcia Público regional	TSC	Gen, del inglés, Tuberous Sclerosis Complex
SMAD4	Gen, codifica para proteínas homologas MAD (Mothers Against Decantaplegic) y de la especie de nemátodos <i>Caenorhabditis elegans</i> (SMA)	UCG	Unidad de Consejo Genético
SNC	Sistema nervioso central	UCGCH	Unidad de Consejo Genético en Cáncer Hereditario
SNLM	Síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple	UE	Unión Europea
SNOMED-CT	Del inglés, Systematized Nomenclature of Medicine-Clinical Terms	UMLS	Del inglés, Unified Medical Language System
SNS	Sistema Nacional de Salud	VEGF	Del inglés, vascular endothelial growth factor
SpainRDR	Del inglés, Spanish Rare Diseases Registries Research Network	VUS	Del inglés, variants of unknown significance

RÉSUMEN

El síndrome de Peutz Jeghers es una enfermedad rara de herencia autosómica dominante causada por una mutación germinal del gen *STK11/LKB1*, que codifica para una proteína serina/treonina/kinasa. Consiste en poliposis hamartomatosa intestinal y extraintestinal, predisposición al cáncer e hiperpigmentación mucocutánea. Se asocia a complicaciones como dolor abdominal, sangrados gastrointestinales, anemia, prolapso y ulceración de los pólipos, obstrucción e invaginación intestinal. No existe ningún tratamiento específico, solamente la adecuada instauración de protocolos. Se incluyeron pacientes que habían acudido a 10 hospitales de la provincia de Valencia, utilizando el Conjunto Mínimo de Base de Datos de Ingresos Hospitalarios y el CIE-9 759.6. Se realizó la clasificación, cribado y validación de datos clínicos. La información obtenida, no se define como registro sanitario ni de enfermedad, y necesita añadirse a la de ficheros de otras enfermedades relacionadas, de biobancos y de mutaciones, pero, se extrapolará al Registro Nacional de Enfermedades Raras. Se revisaron 405 historias clínicas y solo se obtuvieron 15 casos, por lo que, la búsqueda con el CIE-9 759.6, no es precisa, específica, ni eficiente. La obtención de información clínico-epidemiológica mejorará la atención sociosanitaria y permitirá desarrollar estudios prospectivos. Las cifras de prevalencia descritas son variables, en general de 0,4/100.000 y coincide con nuestros resultados. Existe un problema con la diversa metodología de los estudios realizados para determinar la verdadera heredabilidad. Se ha encontrado mayor afectación en los hombres (1.5:1), la edad media de diagnóstico fue de 13,8 años y la de inicio de los síntomas de 12,8 años, la edad media de fallecimiento fue de 55 años, siendo el cáncer la causa más frecuente de muerte. La edad de presentación de los síntomas,

puede que sea menor, debido a la falta de inclusión de niños y dificultad para extraer la información. El síntoma inicial más frecuente fue el dolor abdominal y la anemia, sin diferencias por género. Los pólipos más frecuentes son los del intestino delgado, específicamente los duodenales; también, se encontraron pólipos adenomatosos. Hay resultados que demuestran la relación de localización de los pólipos con algunas complicaciones. La incidencia de cáncer fue relativamente alta, con una media de edad de diagnóstico de 48 años, padecieron en orden de frecuencia, cáncer de mama y páncreas, duodeno y esófago. Pocos casos tenían realizado el test genético y no se encontró relación entre fenotipo-genotipo. El cumplimiento de las pruebas indicadas en los protocolos, no se llevó a cabo de forma satisfactoria, lo que influyó en el diagnóstico tardío de cáncer.

Existen múltiples protocolos de vigilancia dirigidos al diagnóstico de cáncer y a evitar complicaciones, pero, sin acuerdo entre ellos. Es necesario un consenso nacional e internacional y valorar el impacto de las medidas que se deben instaurar.

I. Introducción

I. Introducción

1. Definición y situación actual de las enfermedades raras

El concepto de Enfermedad Rara (ER) se nombra por primera vez a mediados de los años 80 en los Estados Unidos de América (EEUU), y actualmente también son llamadas enfermedades poco frecuentes, minoritarias o huérfanas. Estas enfermedades afectan a un número limitado de personas, y aunque no se han contabilizado exhaustivamente todas las Enfermedades Raras (EERR), existen listados extensos, como los facilitados por la National Organization for Rare Disorders of United States of America (NORD), Orphanet (portal internacional sobre Enfermedades Raras y medicamentos huérfanos), por la Oficina de EERR de los National Institutes of Health of United States of America (NIH), y por la Organización Mundial de la Salud (OMS), entre los que recogen entre 3.000 y 8.000 enfermedades de etiologías, características y terapéuticas diversas, que pueden manifestarse tanto en la infancia como en la edad adulta (Inserm US14, 2018a; National Organization for Rare Disorders of the United States (NORD) n.d.; Zurriaga Lloréns et al., 2006). Estas EERR afectan a más de 30 millones de personas en la Unión Europea (UE), 25 millones en América del Norte y se estima que en España existen más de 3 millones de personas afectadas (Comisión Europea, Dirección General de Sanidad y Protección de los Consumidores (2008). Las definiciones existentes incluyen un criterio o corte de la incidencia o prevalencia de la enfermedad; por ejemplo, la agencia de la Food and Drug Administration (FDA) de los EEUU considera que una ER es una que afecta a menos 200.000 pacientes, y los criterios para la UE son 250.000 pacientes

(5 casos por cada 10.000 o 1 caso por cada 2.000 personas), en Japón a menos 50.000 pacientes y en China se sugirió recientemente que la cifra fuera aquella que afectará aproximadamente de 2 a 4 casos por cada 10.000 personas (Comisión Europea, Dirección General de Sanidad y Protección de los Consumidores, 1999-2003). “Existe por tanto una incongruencia o “paradoja de la rareza”, ya que estos procesos a pesar de tener baja prevalencia individual, en conjunto, suponen una importante carga de enfermedad para la población” (Palau, 2010; Salamanca Rivera & Aldana Espinal, 2012).

De la mano con la definición de ER, en diciembre de 1999, la UE establece una política de Medicamentos Huérfanos (MH) con la aprobación del Reglamento (CE) nº141/2000, con el objetivo de implantar un procedimiento comunitario de designación de MH. Se define que un MH es aquel producto destinado al diagnóstico, prevención o tratamiento de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una incapacidad grave y crónica que no afecte a más de 5/10.000 individuos, que resulte improbable que, sin incentivos, la comercialización de dicho medicamento en la comunidad genere suficientes beneficios para justificar la inversión necesaria y que los beneficios sean significativos para las personas afectadas por la enfermedad de que se trate (Ministerio de Sanidad y Política Social. Gobierno de España, 2009).

Además de la definición adoptada al criterio de número de personas afectadas, existen otras características comunes a las personas afectadas por una ER. Generalmente, cada caso tiene un alto grado de afectación en múltiples aspectos de la vida y en algunos casos en su desarrollo físico y psicosocial, por lo que una ER se ha contemplado como un conjunto amplio y variado de trastornos que se caracterizan por afectar a un número reducido de personas, ser crónicos y incapacitantes, presentar una elevada tasa de morbimortalidad y para los cuales los recursos terapéuticos son, en general, limitados.

Pueden existir patologías que afectan a un único sistema orgánico y otras que sean multisistémicas. Además, las manifestaciones clínicas pueden surgir en distintos ámbitos y momentos evolutivos de su historia natural y de la vida, por lo que cada patología requiere una actuación clínica y preventiva acorde a las necesidades de cada afectado.

Lo que hace que cada ER tenga diferentes perfiles incluye: su etiología, edad de aparición, desarrollo temporal de la enfermedad, semiología clínica, fisiopatología clínica y el grado de afectación que nos aporta la gravedad, tratamiento y pronóstico. Incluso, una enfermedad mendeliana de una misma familia puede cursar con varios perfiles de afectación y diferentes presentaciones clínicas. Por otro lado, nos encontramos que en el ámbito sociosanitario, estas enfermedades pueden suponer un alto grado de dependencia y de carga sanitaria, social y económica.

Muchas de estas enfermedades debutan en la infancia o la adolescencia, asociando de por sí una carga familiar y social de forma temprana y de por vida. Para cada persona afectada se extiende a su alrededor un sinfín de necesidades individuales tanto sanitarias, sociales, laborales y escolares. Y sin dejar atrás su tratamiento, en muchas enfermedades las opciones terapéuticas son, en general, escasas y poco eficaces (Ministerio de Sanidad y Política Social. Gobierno de España, 2009), o simplemente no existe tratamiento o los esfuerzos investigadores por encontrarlo sean inexistentes.

Se estima que el 80% de las EERR son genéticas, mayoritariamente monogénicas y siguen las leyes de la herencia mendeliana. Esto quiere decir que la causa y alteración inicial aparece en una mutación genética en uno de los predecesores (padres) en los casos con herencia autosómica dominante, ligados al cromosoma X y mitocondriales, y dos mutaciones, una en cada uno de los predecesores en los casos autosómicos recesivos. En las enfermedades

monogénicas el riesgo que hay de recurrencia familiar es variable según el tipo de herencia, pero siempre elevado, siendo del 25 al 50% en cada gestación. Con menos frecuencia una ER es el resultado de enfermedades infecciosas, inmunológicas, degenerativas o proliferativas (Cortés, 2015).

En definitiva, “estas enfermedades asocian una evolución crónica, diferentes grados de severidad y múltiples deficiencias cognitivas, motoras y sensoriales; la mayoría de ellas tienen un alto impacto en la morbimortalidad, tienen una base de origen genético aunque el componente ambiental nunca puede ser excluido ni tan siquiera en las enfermedades reconocidas como monogénicas” (Posada et al., 2008), y muchas de ellas no cuentan con tratamientos, ni curativos, ni que ayuden a prevenir la aparición de la sintomatología.

Las EERR han sido un desafío para todos los sistemas de salud, debido a su variabilidad y heterogeneidad, explicada porque algunas son enfermedades bien conocidas y con posibilidad de tratamiento y otras son desconocidas y de difícil abordaje (Posada et al., 2008), razón por la cual desde hace varios años y ante la necesidad de apoyo a los profesionales, a personas afectadas y sus familias se establecen planes de acción internacionales y europeos, estrategias nacionales, redes de investigación e intercambio de información y guías prácticas en EERR.

En la tabla 1 se realiza la descripción cronológica de la situación actual, los avances y algunos programas instaurados relacionados con las EERR.

Tabla 1. Cronología general de la situación de las EERR (elaboración propia)

AÑO	EVENTO	AÑO	EVENTO
1979	Proyecto EUROCAT (<i>del inglés</i> , European Surveillance of Congenital Anomalies), relacionado con la vigilancia de anomalías congénitas.	2000	Primer sistema de información de ER (SIER) , creado dentro Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), surge del trabajo del CISATER , que luego en el año 2003 pasa a ser el Instituto de Investigación en ER (IIER). Publican la primera “Guía de ER con enfoque práctico”
1996 1998	Creación de: - Centro de Investigación sobre el Síndrome del Aceite Tóxico (CISATER) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). - Portal de información la red de Orphanet (1998), Francia. - Proyecto SCPE (<i>del inglés</i> , Surveillance of Cerebral Palsy in Europe), 1998.	2001 2002	- De parte de la Federación Española de pacientes con EERR (FEDER), se creó el Sistema de orientación e información (SIO) . - Celebración en 2002 del 6to programa marco , con la creación del programa ERA-net (<i>del inglés</i> , European Research Action Networks), que fomentó las actividades conjuntas y transnacionales. - Red REpIER , siendo una de las redes que forman parte del programa del ISCIII dentro de su programa RETICS (redes temáticas de investigación cooperativa sanitaria). Esta red, está integrada por dieciséis centros/grupos de investigación pertenecientes a once CCAA. Su principal objetivo fue el de “desarrollar un programa de investigación epidemiológica para las EERR en España, para aportar un mayor conocimiento de la situación de las mismas en términos clínicos, epidemiológicos y terapéuticos.
1999	Primer Plan de Acción Comunitaria sobre las Enfermedades Poco Comunes, junto con la creación del I Programa de Acción Comunitaria sobre las Enfermedades Poco Comunes, cuyo objetivo era asegurar un elevado nivel de protección de las ER, hincapié en dar atención específica para mejorar el conocimiento y facilitar el acceso a la información, se estableció la definición de “Enfermedad Rara”	2004	Programa E-Rare (<i>del inglés</i> , European Research Programmes on Rare Diseases): red inicialmente constituida por nueve Estados Miembros incluyendo instituciones públicas, ministerios y organizaciones gestoras de investigación, responsables del desarrollo y gestión de programas de investigación nacionales o regionales en EERR. Su objetivo es sentar las bases para la cooperación continua y duradera entre socios de los Estados Miembros, para que de esta forma poder superar la fragmentación de la investigación sobre EERR y potenciarla multidisciplinariamente.

AÑO	EVENTO	AÑO	EVENTO
2006	<p>- E-rare I: proyecto realizado con la colaboración de 8 Estados Miembros de la UE y 10 agencias financiadoras públicas, buscando un plan de trabajo para la apertura transnacional de programas de rotación y movilidad para investigadores de EERR y fármacos huérfanos, además, plantean las necesidades de financiación en la investigación en ER.</p> <p>- Creación de CIBERER (Consortio de Investigación Biomédica en Red de EERR), reúne 61 grupos de investigación de 9 CCAA, coordina y potencia la investigación biomédica sobre las EERR en España.</p> <p>- Publicación del Real Decreto 1302/2006, de 10 de noviembre, en el que se establecen las bases del procedimiento para la designación y acreditación de los Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) del Sistema Nacional de Salud (SNS), con el fin de garantizar la cohesión, la calidad y la equidad del sistema y se definen las características que debían reunir las patologías o grupos de patologías incluidas en la cartera de servicios comunes del SNS.</p>	2009	<p>- La Comisión Europea adoptó la Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité Económico y Social Europeo y al Comité de las Regiones sobre las EERR: un reto para Europa y una proposición de “Recomendación del Consejo relativa a una acción europea en el ámbito de las ER” (aprobada el 5/6/2009) : se definen una “estrategia comunitaria” para ayudar a los Estados Miembros en materia de diagnóstico, tratamiento y de atención para los ciudadanos de la UE que sufren de estas enfermedades. Incluye tres ejes de acción: 1) mejorar el reconocimiento y la visibilidad de las EERR; 2) apoyar planes nacionales destinados a EERR en los Estados Miembros, y 3) reforzar la cooperación y la coordinación relativa a las EERR en la UE.</p> <p>- Primera “Estrategia en Enfermedades Raras del SNS”, aprobada en junio de 2009 por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), se describe en la tabla anterior.</p>
2008	<p>- Creación del II Programa de Acción Comunitaria en el ámbito de la salud (2008-2013). Su objetivo fue el intercambio de información mediante las redes europeas existentes y la elaboración de estrategias y mecanismos de información sobre EERR.</p> <p>- Creación de líneas de investigación en EERR y el Fondo de Investigación del ISCIII (FIS).</p> <p>- Surgen 12 redes temáticas de investigación cooperativa sanitaria (RETTICS), que dieron lugar a un sistema de información epidemiológica y de recursos de diagnóstico genético: algunas son la REPIER (Red de Investigación Epidemiológica en Enfermedades Raras), INERGEN (Instituto de Investigación de Enfermedades Raras de Base Genética), Red RECGEN (Red de Centros de Genética Clínica y Molecular) y la Red de Enfermedades Metabólicas Hereditarias (REDEMETH).</p>	2010	<p>Creación del International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC), iniciativa promovida por el Consejo de Europa y por EEUU que involucra a partes interesadas de África, Asia, Australia, América del Norte y Europa, creado para promover la colaboración internacional y promover la investigación de EERR en todo el mundo. El ISCIII es miembro fundador del Consorcio.</p>

AÑO	EVENTO	AÑO	EVENTO
2011	<p>- Proyecto E-rare 2: creado para promover la cooperación transnacional, el desarrollo y validación de nuevas terapias, el fomento de la salud y la prevención primaria, así como la adopción de políticas nacionales y elaboración de planes integrales de atención a las personas afectadas, se incluyen a 15 Estados Miembros de la UE y países asociados, financiados por 20 agencias públicas y ministerios.</p> <p>- Participación del IIER (Instituto de Investigación en Enfermedades Raras) y el MSSSI en el proyecto europeo EPiRARE 2011-2013 (<i>del inglés</i>, European Platform for Rare Diseases Registries – http://www.epirare.eu), encargado de crear consenso y sinergia sobre el desarrollo y la calidad de los registros europeos de EERR.</p> <p>- Unión del ISCIII al consorcio de investigación IRDIRC, surge la idea de “coordinar y conectar los registros de pacientes, por medio de procedimientos operativos comunes estándar y armonizando las cuestiones éticas y de acceso a los datos y muestras de los pacientes”, así como promover la armonización, interoperabilidad y acceso abierto a las ontologías aplicadas a las bases de datos, registros y biobancos</p> <p>- Presentación a la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) 12.930 y 16.981 solicitudes de uso compasivo de medicamentos en investigación respectivamente de las que se autorizaron el 95,4% en 2010 y el 97,5% en 2011.</p>	2012	<p>(Registro de la UE para el síndrome de Wolfram, el síndrome de Alström, el síndrome de Bardet-Biedl), ORPHANET Joint Action, EUROCAT, BURQOL-RD (Carga Socioeconómica y Calidad de Vida en EERR en Europa), ENERCA 3 (<i>del inglés</i>, European Reference Network in Congenitas Anaemias), CARE-NMD (Atención de pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne en Europa) o E-HOD (<i>del inglés</i>, European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Defects).</p>
2012	<p>Celebración del 7 programa marco: participación de grupos de investigación españoles en proyectos financiados por el programa, desde la DG RESEARCH (<i>del inglés</i>, Directorate General for Research and Innovation), mediante los programas COOPERATION, CAPACITIES y las acciones COST, entre las que se destaca la convocatoria ya mencionada Era-NET (E-Rare1-2 y 3). Así como en proyectos financiados desde la DG SANCO (<i>del inglés</i>, Directorate General for Health and Consumers); EUCERD Joint Action, E-IMD (<i>del inglés</i>, European registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases), EPiRARE, EURO-WABB</p>	2013	<p>- Propuesta de una cartera común de cribado poblacional neonatal para 7 patologías en todo el territorio nacional y otra, para establecer el marco de la cartera común de genética, que incluía el consejo genético, los análisis genéticos (tipos de estudios, requisitos y criterios de indicación que estos debían cumplir).</p> <p>- Creación de los criterios de designación para habilitar los CSUR para la atención de patologías y procedimientos relacionados con EERR.</p>

AÑO	EVENTO	AÑO	EVENTO
2013	<ul style="list-style-type: none"> - Asignación de nuevos CSUR para enfermedades metabólicas hereditarias, enfermedades neuromusculares, síndromes genéticos neurocutáneos (facomatosis), EERR que cursan con trastornos del movimiento y trastornos complejos del sistema nervioso autónomo. - Designación de parte del Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como medicamentos huérfanos a más de 1.100 solicitudes. Se designaron a 78 medicamentos como huérfanos y recibieron autorización de comercialización en la UE. 	2017	<p>El consorcio de IRDiRC reunidos en Bruselas, impulsa el proyecto en investigación “European Joint Programme on Rare Diseases” (EJP RD), con el objetivo de coordinar de forma estratégica la investigación a nivel europeo, ayudando en el diagnóstico, tratamiento y cuidados a millones de europeos con alguna ER. Coordinado por el Instituto Nacional Francés de Salud e Investigación Médica INSERM, con una duración de 5 años desde 2019; en este proyecto se encuentran más de 130 entidades de 35 países (incluidos 27 Estados miembros de la UE, siete países asociados y Canadá) y cuenta con la participación de investigadores, universidades, organizaciones de investigación, hospitales y organizaciones de pacientes.</p>
2014	<p>Actualización y publicación de la segunda de la Estrategia española de Enfermedades Raras. Descrita en la tabla 2.</p>		
2015	<ul style="list-style-type: none"> - Proyecto E rare 3: ampliar y fortalecer la cooperación en el periodo de 2015-2019, cuyo objetivo es proporcionar una plataforma de modelo internacional para la implementación de llamadas transnacionales conjuntas. Participación de 25 instituciones de 17 países europeos, asociados y no europeos. - Normativa para la creación del Registro Estatal de Enfermedades Raras, regulada por el Real Decreto 1091/2015, de 4 de diciembre; que permite la colaboración y coordinación entre los registros creados por las CCAA y el registro estatal, además el registro se integró en el Sistema de Información Sanitaria del SNS. 	2020	<p>Hasta este año se han realizado 8 programas marco, este último también llamado Programa Horizonte 2020; pero, sólo en los tres últimos se invirtieron más de 914 millones de euros en más de 226 proyectos de investigación, actualmente está en marcha la propuesta de la Comisión Europea del plan Horizonte Europeo 2021-2027</p>
2017	<ul style="list-style-type: none"> - Celebración de la tercera conferencia EUROPLAN (European Project for Rare Diseases National Plans Development), organizadas por las Alianzas Nacionales de pacientes afectados por una ER junto con la Organización Europea de pacientes de ER (EURORDIS, <i>del inglés</i>, European Organisation for Rare Diseases) y FEDER; continuando con el objetivo inicial desde 2009 de proporcionar apoyo en el desarrollo de las recomendaciones de la Unión Europea y garantizar su transferencia en cada uno de los países miembros. 		

En la tabla 2 se describe el desarrollo de las **Estrategías en Enfermedades Raras del SNS en España**. Estos documentos son un Consenso entre el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI), Ministerio de Economía y Competitividad, CCAA, asociaciones de pacientes y sociedades científicas. La **primera** fue **aprobada en junio de 2009**, posteriormente, la Secretaría Técnica de la estrategia, creada al efecto y dependiente de la Subdirección General de Calidad y Cohesión, con los datos e información aportados por las CCAA, Sociedades Científicas, Asociaciones de pacientes, elaboró el **Informe de Evaluación y seguimiento aprobado por el CISNS (Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud) aprobado en Diciembre de 2012**; el objetivo de esta primera evaluación era valorar lo aportado por los 5 grupos de trabajo creados para el desarrollo de la estrategia; de esta forma, se evaluó cada línea estratégica, el grado de cumplimiento de los objetivos establecidos y la elaboración de los indicadores necesarios para la evaluación de la estrategia. En base a sus conclusiones y a la revisión de la evidencia científica surgió la **actualización de la Estrategia, publicada en Junio de 2014** (Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, 2012).

Tabla 2. Resumen de la publicación de las Estrategias de Enfermedades Raras desarrolladas en España (*elaboración propia*), con modificaciones tomadas de Alberola Cuñat (2009), Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. Información y Estadísticas Sanitarias (2012), Zurriaga Lloréns et al. (2006); Posada et al. (2008), Ministerio de Sanidad y Política Social. Gobierno de España (2009), Imsem US14, s.f., EUCERD Core European Union Committee of Experts on Rare Diseases (2013), Zurriaga Lloréns et al. (2018)

LÍNEAS ESTRATEGICAS	Primera Estrategia 2009	Segunda Estrategia 2014 (Se añaden las conclusiones de la revisión del año 2012)
Objetivo General	<p>Creación de planes estratégicos y el equilibrio de su elaboración en cada Comunidad Autónoma (C.A), incluyendo la participación de los servicios regionales de salud de las Comunidades Autónomas (CCAA), las sociedades científicas y otros agentes sociales. Actualmente, los planes estratégicos creados son de los de Andalucía, Extremadura, Cataluña, País Vasco, Madrid, Región de Murcia y Castilla la Mancha.</p> <p>Mejorar la información disponible sobre EERR y los recursos disponibles para su atención, analizar los registros de EERR existentes, tanto a nivel autonómico como central, y promover desde el Ministerio de Sanidad y Política Social, la coordinación y compatibilidad entre los mismos, así como promover la investigación sobre éstos, apoyar y participar en los grupos de trabajo en codificación y clasificación para que trabajaran en este ámbito a nivel internacional.</p>	
Información y registros en EERR	<p>Creación del grupo internacional RDTF-WP (<i>del inglés</i>, Rare Disease Task Force, Working Group) para trabajar en la codificación y clasificación.</p> <p>Se concluyó que había un bajo porcentaje de CCAA que disponían de información actualizada sobre recursos en EERR.</p> <p>Se propone analizar los registros existentes a nivel autonómico y central, promover desde el Ministerio de Sanidad y Política Social la coordinación y compatibilidad entre los mismos, así como impulsar la investigación sobre éstos.</p> <p>Creación del grupo de trabajo de “Análisis de Registros”</p> <p>Se definen los requisitos que debía cumplir el sistema para la clasificación y codificación de las EERR, éstos se desarrollan en la tabla 3.</p>	<p>Se insistió en que se debía obtener la información epidemiológica necesaria para el desarrollo de políticas sociales, sanitarias y de investigación, apoyando el Registro Nacional de EERR y los de las CCAA, desarrollando y consensuando criterios homogéneos para la construcción de dicho registro; como también seguir apoyando y colaborando con todas las iniciativas internacionales relacionadas con el registro de EERR.</p> <p>Se destacaron como puntos positivos, la asociación de CIBERER a la plataforma de Orphanet desde abril de 2010, con el fin de contribuir a la mejora del diagnóstico, cuidado y tratamiento de las personas afectadas de EERR, apoyada por el MSSSI en acción conjunta de los Estados Miembro por medio del proyecto “Orphanet Europe Joint Action”.</p> <p>Se elimina el grupo de trabajo de “Análisis de registros”, puesto que compartía objetivos con la Red Española de Registros de Investigación en EERR”</p>

LÍNEAS ESTRATEGICAS	Primera Estrategia 2009	Segunda Estrategia 2014 (Se añaden las conclusiones de la revisión del año 2012)
	<p>En 2011 se aprueba la creación de la “Red Española de Registros de Investigación en EERR”, con apoyo del ISCIII (Instituto de Salud Carlos III), que a su vez se unió al consorcio de investigación IRDiRC (<i>del inglés</i>, International Rare Diseases Research Consortium).</p>	<p>Recomendación de coordinar y difundir desde el MSSSI (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) a nivel estatal, autonómico e internacional toda la información y los recursos disponibles para EERR en atención sanitaria y social. Incentivan el informar acerca de los circuitos del funcionamiento de los CSUR (Centros, Servicios y Unidades de Referencia) y de las Redes Europeas de Referencia en las CCAA; de igual forma, promover el desarrollo de información específica para las EERR adaptado a cada CCAA y a cada comunidad educativa, además de difundir la Estrategia Nacional de EERR y las buenas prácticas en foros, reuniones y congresos de EERR.</p> <p>Se crearon dos grupos de trabajo: 1) el de “clasificación y codificación”; y 2) el que analizaría las “necesidades diagnósticas y terapéuticas”. En la tabla 3 se describen sus funciones.</p> <p>Destacan las “recomendaciones” del extinguido grupo de expertos EUCERD (<i>del inglés</i>, European Union Committee of Experts on Rare Diseases) para el registro de pacientes en el año 2013 sobre registros de pacientes y recogida de datos sobre EERR.</p>
Prevención y detección precoz	<p>Se proponen llevar a cabo acciones de prevención primaria, así como facilitar y agilizar el acceso a servicios especializados para mejorar el diagnóstico y la detección precoz. Se crearon 5 objetivos: 1) mejorar el diagnóstico temprano, incluido el prenatal, potenciando el papel de la Atención Primaria (AP) en el diagnóstico, facilitando la derivación a servicios clínicos con experiencia. 2) mejorar la atención en caso de patologías diagnosticadas en el período prenatal. 3) mejorar los programas de cribado neonatal 4) mejorar el acceso a pruebas diagnósticas clínicas y de laboratorio, y apoyar la implementación y validación de nuevas técnicas y pruebas. 5) mejorar el acceso al asesoramiento genético multidisciplinar.</p>	
Atención sanitaria	<p>Proporcionar atención integral continuada y coordinada entre los diferentes niveles asistenciales para prestar cuidados integrales y de calidad; además de proponer al Comité de designación de los CSUR del SNS y el establecimiento de los mismos en EERR.</p>	<p>Creación de grupos de trabajos de EERR pertenecientes a las diferentes sociedades científicas, como la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFyC), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y Sociedad Española de Neurología (SEN). Desde la SEMFyC, cabe destacar la creación del protocolo en línea de AP de EERR (DICE-APER).</p>

LÍNEAS ESTRATEGICAS	Primera Estrategia 2009	Segunda Estrategia 2014 (Se añaden las conclusiones de la revisión del año 2012)
Terapias	<p>Apoyar el impulso a la investigación y desarrollo de medicamentos huérfanos y productos sanitarios, garantizando equitativamente el acceso de los mismos en todo el territorio nacional.</p>	<p>Presentación y autorización por parte de AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) de solicitudes de uso compasivo de medicamentos en investigación. Se autorizaron el 95,4% en 2010 y el 97,5% en 2011. Asignación de parte del Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como medicamentos huérfanos a más de 1.100 solicitudes. Fueron designados 78 medicamentos como huérfanos en su etapa de desarrollo y recibieron autorización de comercialización en la UE.</p> <p>Reportan que en España para el 2014, se habían comercializado 57 MH, lo que supone el 83% de los autorizados por la Comisión Europea.</p>
Atención sociosanitaria	<p>Se crean 7 objetivos específicos relacionados con la coordinación de organismos e instituciones involucradas en la atención integral, la información del ámbito sanitario, la atención de las necesidades socioeconómicas, laborales, educativas y técnicas del paciente y su cuidador, y con el acceso adecuado a servicios de salud mental.</p> <p>Se impulsa la mejora de la calidad de vida, el fomento de campañas de sensibilización y aumento de visibilidad de las EERR a profesionales de la salud y ciudadanía, la potenciación y apoyo al asociacionismo y voluntariado y las condiciones mínimas en la atención integral a menores de tres años.</p>	<p>Se crean 7 objetivos específicos relacionados con la coordinación de organismos e instituciones involucradas en la atención integral, la información del ámbito sanitario, la atención de las necesidades socioeconómicas, laborales, educativas y técnicas del paciente y su cuidador, y con el acceso adecuado a servicios de salud mental.</p> <p>Se impulsa la mejora de la calidad de vida, el fomento de campañas de sensibilización y aumento de visibilidad de las EERR a profesionales de la salud y ciudadanía, la potenciación y apoyo al asociacionismo y voluntariado y las condiciones mínimas en la atención integral a menores de tres años.</p>
Investigación	<p>Fomentar la transferencia de resultados de investigación en EERR a la práctica clínica, el diagnóstico y el desarrollo de nuevas terapias. Plantearon 3 objetivos específicos relacionados con la investigación epidemiológica, clínica, básica y translacional, el apoyo a proyectos conjuntos de ámbito nacional e internacional y al mantenimiento de las estructuras y los instrumentos necesarios para la investigación.</p>	<p>Aprobación por el Consejo de Ministros el Plan Estatal de Investigación Científica, Técnica y de Innovación 2013-2016, destinado al desarrollo y financiación de las actuaciones de la Administración General del Estado en materia de I+D+I.</p> <p>Describen la celebración de los programas europeos para la investigación, conocidos como Programas Marco (PM), que incluyen entre sus líneas temáticas prioritarias la investigación en EERR.</p>
Formación	<p>Desarrollar una estrategia formativa que comprendiera la formación de pregrado, postgrado y continuada con contenidos específicos de EERR.</p>	<p>Desarrollar una estrategia formativa que comprendiera la formación de pregrado, postgrado y continuada con contenidos específicos de EERR.</p>

En el siguiente punto, se desarrollará con detalle la primera línea estratégica (Información sobre EERR y recursos disponibles, registros y clasificación de EERR), planteada en las Estrategias Nacionales existentes.

2. Situación actual de los sistemas de información, registros y clasificación de las enfermedades raras

2.1. Definición y utilidad de un registro

En la epidemiología de una ER es importante conocer su frecuencia, la distribución geográfica, evolución e historia natural y otras características que faciliten su mejor conocimiento (Posada et al., 2008). Se necesita conocer la extensión de las EERR en la población, tener datos fiables acerca de la epidemiología de estas enfermedades y disponer de registros de las mismas que nos informen de la carga poblacional que suponen en su conjunto y para cada una de ellas.

La vigilancia epidemiológica en EERR debe dar respuesta a las siguientes necesidades de información (Ministerio de Sanidad y Política Social. Gobierno de España, 2009):

- Conocer su frecuencia, distribución espacial, evolución temporal y otras características que faciliten su mejor conocimiento.
- Posibilitar estudios de disponibilidad, efectividad, eficiencia y acceso a los servicios sanitarios.
- Conocer los recursos disponibles y necesarios.
- Actuar como instrumento de soporte para la planificación y toma de decisiones.

Se pueden identificar en el campo sanitario dos tipos de registros, los de pacientes y los de enfermedades, aunque se pueden encontrar otros términos asignados para hablar de un registro, al parecer, lo que se dice es que esto “es un asunto que va más allá de la diferencia semántica” (Bellgard et al., 2013; Cavero Carbonell et al., 2016; Zurriaga LLoréns et al., 2018).

Según el Diccionario de Epidemiología, un **registro de enfermedades** es “el archivo o fichero de datos correspondientes a todos los casos de una enfermedad particular u otra condición relevante de salud en una población definida de manera tal que pueda ser relacionado con una población base” (Porta et al., 2014).

Los **registros sanitarios** son una de las principales herramientas en el caso de enfermedades de baja frecuencia dada la dispersión de la información y el grado de desconocimiento de las mismas. Por registro sanitario se denomina al archivo de datos sistemático, anonimizado, continuado y recuperable de manera eficiente relativo a elementos de importancia para la salud, en una población definida, de modo que los elementos registrados puedan relacionarse con una población base. Para su adecuada construcción, se requiere conseguir datos relevantes y fiables que permitan hacer interpretaciones específicas sobre la población diana y así plantear acciones de prevención, control o investigación en el ámbito de dichas enfermedades. Estos registros se consideran **poblacionales**, mientras que cuando se restringen al ámbito de uno o varios hospitales o sistemas de atención clínica se consideran **hospitalarios o clínicos** (Salamanca Rivera & Aldana Espinal, 2012; Zurriaga LLoréns et al., 2006).

Otro tipo de registros, son los conocidos como **registros de pacientes**, en los que el paciente a título personal facilita sus datos voluntariamente y que tienen como finalidad desarrollar la investigación clínica y el aumentar los

conocimientos del paciente sobre su enfermedad (Salamanca Rivera & Aldana Espinal, 2012).

En definitiva, un registro implica un proceso sistemático y organizado de recopilación de datos observacionales con objetivos a largo plazo y actividades sostenibles. En ese sentido, es importante recalcar que un registro comparte métodos con diferentes tipos de estudios observacionales y utiliza metodología similar, sin embargo, combina diferentes diseños de estudio a lo largo del tiempo, como series de casos, estudios transversales, estudios de casos y controles y de cohortes. Los estudios experimentales, como los ensayos clínicos, son uno de los estudios más importantes que se vinculan con un subconjunto de pacientes y, a menudo, se incluyen en un registro. En resumen, un registro es la mejor manera de agrupar datos para lograr un tamaño de muestra suficiente para la investigación epidemiológica y / o clínica (Posada et al., 2014).

El desarrollo centralizado de registros, es el paso fundamental para la instauración de la verdadera epidemiología de las EERR, ya que éstas, no cuentan con verdaderos datos epidemiológicos y pueden no aparecer en los sistemas de información sanitaria, dada la falta de correctos sistemas de codificación y clasificación. Si una enfermedad no figura en una lista de enfermedades es casi sinónimo de no existencia (Posada et al., 2008).

2.2. Fuentes de información utilizadas para realizar un registro

Para la construcción de un registro epidemiológico y para la obtención de los datos necesarios, se puede contar con las siguientes fuentes de información:

- La información que procede de todos aquellos centros, públicos y privados, en los que se diagnostican y/o tratan los pacientes con una

determinada enfermedad, es la que se obtiene en los registros de enfermedades de base poblacional; su principal ventaja es la de disponer de un denominador poblacional, lo que permite calcular la incidencia de la enfermedad en su ámbito. Si, además, se realiza seguimiento de los casos, también se podrá calcular la prevalencia y/o supervivencia. Por tanto, una de sus aportaciones básicas es la de proporcionar una visión de la magnitud de la enfermedad en el área geográfica que abarcan. Por ejemplo, este tipo de fuente de información es la utilizada por el registro de MH y registros de mortalidad.

- Otra de las fuentes de información son las obtenidas para los registros intrahospitalarios de una institución, la información está limitada a los casos atendidos en la misma, siendo su utilidad fundamentalmente clínica; este registro hospitalario se puede interconectar con otros hospitales en red. En esta última situación, los casos no se podrán considerar representativos de una población, al carecer de un denominador poblacional.
- La información obtenida de las bases de datos clínicas creadas en los centros asistenciales, tanto de AP como de Medicina Especializada, basadas en el interés de algunos profesionales. En este caso, es de gran utilidad la instauración de sistemas de alarma y notificación, ya que así facilita la centralización de los datos y se construye un registro central (Zurriaga Lloréns et al., 2006). Por ejemplo, encontramos que utilizan este tipo de fuente los Registros del Conjunto Mínimo de Base de Datos (CMBD) y los sistemas de notificación de profesionales sanitarios.
- Los datos originados de los registros de pacientes, por ejemplo, son los que se utilizan en los registros de asociaciones de pacientes como

FEDER, registros de grupos de enfermedades definidas como el de Metabolopatías y síndrome del aceite tóxico.

2.3. Situación de los sistemas de información y registros clínicos

Se ha documentado que existe poca información epidemiológica precisa sobre las EERR. Y, a pesar, de que estas enfermedades contribuyen de forma importante a la morbilidad y la mortalidad de la población, pasan desapercibidas en los sistemas de información sanitaria dada la falta de sistemas apropiados de codificación y clasificación. De aquí, deriva el problema principal en la realización de registros, ya que no existen códigos y ontologías consensuadas y centralizadas, lo que conlleva a que los ficheros realizados utilicen diferentes clasificaciones y codificaciones, existiendo disparidad y dificultad a la hora de la realización de estudios epidemiológicos. Tanto en la Estrategia del 2009 y su actualización del 2014, se insiste en el objetivo fundamental de obtener información epidemiológica fiable; además, se prioriza en la necesidad de estimar de modo apropiado la incidencia y prevalencia de cada enfermedad, así como mejorar el conocimiento sobre la historia natural de las EERR, con el fin de adaptar las actuaciones en materia de atención sanitaria y realizar un mejor seguimiento de las mismas.

En la tabla 3 se desarrollan los objetivos planteados y evaluados en las Estrategias Nacionales de EERR en la línea de sistemas de información y registro, además, se realiza una actualización cronológica de los proyectos y programas desarrollados, a su vez, se describe el contenido de las Recomendaciones que la Comisión Europea propuso en el año 2008.

Tabla 3. Situación y descripción cronológica del desarrollo de proyectos y actividades relacionados con los sistemas de información, registros y clasificación de las EERR (elaboración propia), con aportes de Alberola Cuñat (2009), Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. Información y Estadísticas Sanitarias (2012), Zurrriaga Loréns et al.(2006), Posada et al.(2008), Ministerio de Sanidad y Política Social. Gobierno de España (2009), Inserm US14, s.f., EUCERD Core European Union Committee of Experts on Rare Diseases (2013), Zurrriaga LLoréns et al. (2018), EURORDIS-NORD-CORD, 2010, Gliklich et al. (2014), Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad de España (2015), Orphanet (2018).

AÑO	EVENTO	AÑO	EVENTO
2000	Creación del primer sistema de información (SIER) , que en el 2003 pasó a ser el IIER (Instituto de Investigación en Enfermedades Raras) con la autoría de la “ Guía de EERR con enfoque práctico ”, con información de aproximadamente 400 EERR, agrupadas según la clasificación CIE-9.	2004	Sistema de Información de EERR de Extremadura , quienes desarrollaron el primer atlas de distribución geográfica de las EERR, evaluaron la existencia de registros de EERR y facilitaron el ulterior desarrollo de planes autonómicos y acciones sociosanitarias, planteando un marco de necesidades a desarrollar.
2002	Red REpIER (Red de Investigación Epidemiológica en Enfermedades Raras), parte del programa del ISCIII dentro de su programa RETICS. Está integrada por 16 centros/grupos de investigación pertenecientes a once CCAA. Su objetivo fue el de “desarrollar un programa de investigación epidemiológica para las EERR en España”.	2005	Alta por parte del IIER en la Agencia de Protección de Datos Estatal el fichero “ Registro de Enfermedades Raras y Banco de Muestras ”, regulado bajo la Orden SCO/1730/2005, de 31 de mayo, y modificado mediante Resolución de 26 de abril de 2013 del ICIII. Disponible en http://registoraras.isciii.es . Cuenta con dos formas de registro: por los pacientes o tutores <i>on line</i> y por correo postal. También incluye la participación en estudios sobre uso de medicamentos, calidad de vida, análisis de dependencia, uso de recursos sanitarios y donación de muestras al banco de muestras del IIER.
2003	Registro Nacional de Enfermedades Raras del ISCIII , coordinado y dirigido desde el IIER, centro perteneciente al ISCIII y que también forma parte del CIBERER. La información procede de: 1) los registros de base poblacional, en donde los datos son facilitados por las CCAA, 2) los registros de pacientes, con datos aportados por los propios pacientes y 3) los datos facilitados por profesionales participantes de redes de investigación y de sociedades médicas que mantienen convenio con el ISCIII.	2008	Propuesta de la Comisión Europea de codificar y clasificar de una mejor forma los registros de EERR, sugiriendo la cooperación de la con la OMS en el proceso de actualización de la Clasificación Internacional de Enfermedades, versión 10 (CIE-10).

	<p>Dentro de la Estrategia Nacional de EERR se crea el grupo internacional RDTF-WP para trabajar en la codificación y clasificación. Definen los requisitos que debía cumplir el sistema para la clasificación y codificación de las EERR: 1) ser aceptado y utilizado por todas las CCAA, 2) ser compatible y en todo caso fácilmente adaptable, con la clasificación CIE y tener en cuenta la Clasificación Internacional del Funcionamiento y la Discapacidad (CIF), 3) el sistema de codificación debía estar recogido en la base de datos CMBD o en el futuro formato de la Historia Clínica Electrónica, 4) permitir como mínimo la detección de las EERR a nivel nosológico y a nivel de grupo, 5) permitir recoger para su posterior integración en la clasificación y codificación, a todas aquellas entidades que vayan siendo identificadas.</p>	<p style="text-align: center;">2011</p>	<p>- Unión del ISCIII, al consorcio de investigación IRDiRC, y se aprobó el proyecto “Red Nacional de Registros de Enfermedades Raras para la Investigación” (SpainRDR, por las siglas <i>en inglés</i>, Spanish Rare Diseases Registries Research Network), con el objetivo de “coordinar y conectar los registros de pacientes, por medio de procedimientos operativos comunes estándar y armonizando las cuestiones éticas y de acceso a los datos y muestras de los pacientes”, así como promover la armonización, interoperabilidad y acceso abierto a las ontologías aplicadas a las bases de datos, registros y biobancos. - Participación del IIER y el MSSSI en el proyecto europeo EPiRARE 2011-2013 (http://www.epirare.eu), encargado de crear consenso y sinergia sobre el desarrollo y la calidad de los registros europeos de EERR. En este sentido uno de los más importantes documentos europeos descritos dentro del proyecto EPiRARE, para la evaluación de la calidad de los registros, es el publicado por el grupo de Posada et al. (2014).</p>
<p>2010</p>	<p>- Se crea la plataforma europea actualmente activa para el registro de las ER denominada en inglés JRC Scientific and Technical Reports. Biobanks in Europe: Prospects for Harmonisation and Networking, integrada en el Joint Research Centre (JRC). Se encarga de proporcionar servicios y herramientas comunes para los registros de ER de la UE. Apoya las redes de los proyectos EUROCAT y SCPE. - Proyecto activo “Global Rare Diseases Patient Registry Data Repository” (GRDR), actualmente denominado como Programa de Registro de Enfermedades Raras (RaDaR), que fue creado desde los EEUU en el año 2010, a cargo de la Oficina de Investigación de Enfermedades Raras (ORDR) de los Institutos Nacionales de la Salud de los EEUU (NIH). Su objetivo era construir una infraestructura para un registro global, definir las buenas prácticas para los registros de pacientes e identificar y adoptar estándares para respaldar registros de alta calidad para el desarrollo de terapias de EERR.</p>	<p style="text-align: center;">2012</p>	<p>Proyecto RD-CONNECT (<i>del inglés, plataforma connecting registries, biobanks and clinical bioinformatics for Rare Diseases research</i>), asociado a una plataforma que integra bases de datos, registros, biobancos e información bioinformática. Del proyecto, surge el “Registry and biobank finder for registries”, un directorio online que funciona con códigos OMIM (<i>del inglés</i>, Online Mendelian Inheritance in Man), CIE-10 y Orpha (códigos de la plataforma de Orphanet), asociados a ontologías como ORDO (<i>del inglés</i>, Orphanet Rare Diseases Ontology) y HPO (<i>del inglés</i>, Human Phenotype Ontology); ésta última ontología, proporciona un vocabulario estandarizado de anomalías fenotípicas encontradas en enfermedades humanas, actualmente es el estándar más usado en la descripción para una ER, pero no nos brinda una codificación ni una clasificación para una ER.</p>

<p>2013</p>	<p>Publicación del extinguido grupo de expertos EUCERD (<i>del inglés</i>, European Union Committee of Experts on Rare Diseases) sobre las “recomendaciones para el registro de pacientes y recogida de datos sobre EERR”. Se aconsejó que se debían utilizar estándares internacionales y nomenclatura para codificar el diagnóstico probable o final de una ER, utilizando sistemas de codificación como los códigos ya nombrados OMIM, Orpha u otros sistemas de codificación como CIE y SNOMED-CT (<i>del inglés</i>, Systematized Nomenclature of Medicine – Clinical Terms), entre otros, con el objetivo de establecer un enfoque semántico común.</p>	<p>2014</p>	<p>Publicación por parte de las organizaciones de pacientes del decálogo internacional de las principales claves para los registros en EERR, escrito por EURORDIS, la Organización Nacional de EERR de los EEUU (NORD) y la Organización Canadiense de ERR (CORD) con el nombre de EUORDIS-NORD-CORD “Joint Declaration of 10 Key Principles for Rare Disease Patient Registries”: 1) los registros de pacientes deben ser reconocidos como una prioridad global en el campo de las EERR, 2) los registros de pacientes de EERR deben abarcar en lo posible un área geográfica amplia., 3) los registros de pacientes de EERR deben centrarse en una enfermedad o grupo de enfermedades, más que una intervención terapéutica.4) la interoperabilidad y la armonización entre los registros de pacientes de EERR es un objetivo que debe ser perseguido consistentemente, 5) un conjunto mínimo de elementos de datos comunes debe usarse de manera consistente en todas las EERR,6) los datos de los registros de pacientes de EERR se deben vincular con los datos correspondientes de los biobancos. 7) Los registros de pacientes de EERR deben incluir datos informados directamente por los pacientes y datos reportados por profesionales de la salud. 8) Se deben apoyar a las asociaciones público-privadas para garantizar la sostenibilidad de los registros de pacientes de EERR. 9) Los pacientes deben estar igualmente involucrados con otros sectores del gobierno interesados en los registros de pacientes de EERR. 10) Los registros de pacientes de EERR deben servir como instrumentos clave para la construcción y fortalecimiento de las comunidades de pacientes.</p> <ul style="list-style-type: none"> - En este año existían registrados en la base de datos de Orphanet (<i>Orphanet Report Series. Rare Disease collection Rare Disease Registries in Europe</i>) 641 registros de EERR en Europa (40 europeos, 74 globales, 446 nacionales, 77 regionales y 4 no definidos). - En la revisión de 2012 de la Estrategia Nacional se crearon el grupo de “clasificación y codificación” y el de “necesidades diagnósticas y terapéuticas, quienes elaboraron una clasificación de las EERR en 15 grupos.
-------------	--	-------------	--

<p>2015</p>	<p>Publicación de la normativa para la creación del Registro Estatal de Enfermedades Raras, regulada por el Real Decreto 1091/2015, de 4 de diciembre; de esta forma se permite la colaboración y coordinación entre los registros creados por las CCAA y el registro estatal. Este registro, además, se integró en el Sistema de Información Sanitaria del SNS previsto en el artículo 53 de la Ley 16/2003, de 28 mayo, de cohesión y calidad del SNS, con el fin de garantizar la disponibilidad de la información y la comunicación recíproca entre las administraciones sanitarias. El registro está adscrito a la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación del MSSSI, que es el órgano responsable del mismo y del fichero correspondiente. La gestión del registro está a cargo del ISCIII, a través del IIER; existe una coordinación del registro estatal con los sistemas de información y registros de EERR de cada C.A por medio de la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación del MSSSI.</p> <p>Las CCAA que están desarrollando sus registros autonómicos poblacionales y sistemas de información en EERR son Andalucía, Aragón, Asturias, Illes Balears, Canarias, Cantabria, Castilla La Mancha, Castilla y León, Cataluña, Extremadura, Galicia, Navarra, Madrid, Murcia, Comunidad Valenciana, País Vasco, y La Rioja.</p>
<p>2017</p>	<p>Se dan a conocer en el encuentro internacional RARE DISEASES REGISTRIES WORKSHOP celebrado en el Hospital Universitario La Paz de Madrid, organizado por CIBERER y el ISCIII los proyectos relacionados con el registro de EERR, denominados EPIRARE, E-HOD, E-IMD (European registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases) y PARENT Joint Action (Cross Border Patient Registries initiative).</p>
<p>2018</p>	<p>En el informe de Orphanet se reportan 747 registros europeos (77 regionales, 518 nacionales, 59 europeos y 93 globales).</p>

2.4. Situación de la codificación y clasificación de enfermedades raras.

Ha sido difícil establecer un sistema de codificación y clasificación para las EERR, siendo esta la principal causa de su “invisibilidad”. Debido a esto, es difícil encontrar una determinada ER en medio de un universo de otras enfermedades que tienen alta prevalencia y que además ya han sido codificadas y clasificadas. Intentando solucionar este problema, las organizaciones nacionales e internacionales que se han encargado del diagnóstico y seguimiento de las EERR, a pesar de que han establecido clasificaciones y codificaciones (con diferencias entre sí), recomiendan la realización de “un sistema de clasificación universal”.

En la tabla 3, junto con la descripción de los registros y sistemas de información, se describe el desarrollo cronológico de actividades realizadas para optimizar la codificación y clasificación de las EERR.

Uno de los retos, ha sido conocer con fines estadísticos la prevalencia de cada enfermedad y disponer de una lista completa, con una alerta informática para cada enfermedad y así identificarla a la hora de recoger los informes de alta hospitalarios o de atención primaria. Sin embargo, era evidente que la escasa frecuencia de algunas de ellas convertiría estos datos en algo poco demostrativos. La otra finalidad, se adaptaba al objetivo de identificar la prevalencia de una ER para que se pudiese coordinar la asistencia de esta patología a nivel nacional, en este sentido, era preciso utilizar una clasificación por «escalones» que identificará grupos de patologías y dentro de dichos grupos cuáles son las enfermedades que precisan asistencia.

Lo sugerido, fue que el sistema de información epidemiológica elegido para la integración de la clasificación y codificación, debía repercutir directamente

en la mejora de la asistencia sanitaria de los pacientes y que a partir de la clasificación y codificación utilizadas, las autoridades sanitarias deberían poder cuantificar la demanda asistencial a nivel nacional y de las CCAA, con el fin de asegurar que todas las personas con EERR recibieran la debida atención sanitaria, facilitando la coordinación entre los diversos centros asistenciales existentes en cada comunidad mediante la promoción y puesta en marcha de los que sean necesarios para atender aquellas patologías que por sus características requieran CSUR específicos.

Existe un gran dilema y disparidad en el uso de clasificaciones y codificaciones, ya que además de los códigos CIE, coexisten otros sistemas que utilizan un código determinado y ontologías variables para codificar una enfermedad o en algunos casos para un grupo de enfermedades. Se pueden encontrar códigos definidos para una ER, gracias al acceso público de las plataformas de búsqueda nacional e internacional de información de EERR.

Todas las clasificaciones actualmente en uso pueden englobarse en varios tipos, así, una de las formas de clasificación es utilizar una **“relación nominal y ordenada”** alfabéticamente; esta metodología se aplica en la red y base de datos de ER y MH de Orphanet (Ministerio de Sanidad y Política Social. Gobierno de España, 2009), en donde las enfermedades se encuentran dentro de una categoría y una subcategoría, utilizando un código Orpha para cada una; esta metodología también ha sido utilizada por el grupo holandés (CINEAS), la Red Epidemiológica REpIER (incluye códigos CIE-9 y CIE-10) y Health on the Net Foundation (HON) (Ministerio de Sanidad y Política Social. Gobierno de España, 2009).

Otra de las formas de clasificación es la que han denominado **“por niveles”**, utilizada en la clasificación CIE. En este tipo de codificación, el primer nivel es de carácter nosológico (por ejemplo, enfermedades endocrinas «E00-E90»), el segundo define los distintos grupos de enfermedades (por ejemplo,

trastornos del metabolismo de los aminoácidos aromáticos «E70») y el tercero recoge las enfermedades específicas. Se usa como herramienta de trabajo básica, con algunas variaciones y modificaciones según la versión y el país; era utilizado por la Comunidad de Andalucía, por el grupo de trabajo del Registro Nazionale Malattie Rare, el alemán (DIMDI) y el IIER del ISCIII (Ministerio de Sanidad y Política Social. Gobierno de España, 2009).

Este sistema se emplea de forma universal para la vigilancia epidemiológica de morbilidad, mortalidad y discapacidad. Sus códigos se utilizan en España en el CMBD. Tiene un inconveniente muy importante, puesto que, algunas EERR bien identificadas en la actualidad, no figuran codificadas en la CIE-9, ni en la CIE-10, además los grupos y categorías incluyen enfermedades no relacionadas entre sí dentro de un mismo código (Ministerio de Sanidad y Política Social. Gobierno de España, 2009), por lo que en este momento se plantea el uso de la nueva clasificación CIE-11.

Como resultado de los trabajos de los diversos grupos que se han dedicado a codificar y realizar investigación en EERR, al realizar la búsqueda de una ER dentro de las plataformas de información clínica, epidemiológica y genética, aparecen códigos asignados de diferentes recursos:

- Códigos CIE-9, CIE-10 (ha sido actualizada y modificada desde su creación en el año 2010) (Centers For Disease Control and Prevention (CDC), 2020) y los más actuales CIE-11.
- Códigos *Orpha*, del portal Orphanet.
- Códigos de la plataforma OMIM, basados en la relación y descripción entre el fenotipo y el genotipo de una enfermedad.
- Códigos MeSH (*del inglés*, Medical Subject Heading) y los códigos MedDRA (*del inglés*, Medical Dictionary for Regulatory Activities),

estos últimos se basan en terminología médica normalizada para intercambiar información.

- Códigos de la clasificación de SNOMED-CT: creada por anatomopatólogos a nivel internacional como un sistema de nomenclatura y de uso restringido.
- Códigos asignados por UMLS (*del inglés*, Unified Medical Language System), es un sistema unificado de lenguaje médico que incluye el directorio de *Metathesaurus*, la *red semántica* y el *Lexicon* y las herramientas léxicas SPECIALIST; el Metathesaurus es un gran tesoro biomédico que está organizado por concepto o significado, y vincula nombres similares para el mismo concepto de casi 200 vocabularios diferentes.
- Códigos GARD, asignados por el Genetic and Rare Diseases Information of EEUU, donde se proporciona información al público sobre enfermedades genéticas y raras, en inglés y en español.
- Códigos NCI (*del inglés*, National Cancer Institute, thesaurus): herramienta del Instituto Nacional de Cáncer de los EEUU, que relaciona por medio de su biblioteca thesaurus términos y propiedades de una enfermedad.
- Códigos DOID (OD: *del inglés*, Disease Ontology): se desarrollaron como una ontología estandarizada para enfermedades humanas con el fin de dar descripciones consistentes, reutilizables y sostenibles de términos de enfermedades humanas, características de fenotipo y conceptos relacionados con enfermedades del vocabulario médico. La ontología de enfermedades integra semánticamente enfermedades y vocabularios médicos a través de un extenso mapeo cruzado de términos de OD a MeSH, CIE, tesoro del NCI, SNOMED y OMIM.

- Códigos KEGG (*del inglés*, Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes): es un recurso de base de datos que integra conjuntos de datos moleculares a gran escala generados por la secuenciación del genoma y otros procesos de alto rendimiento.
- Códigos MedGen: asignados por el recurso del portal National Center for Biotechnology Information (NCBI), de los National Institutes of Health of United States of America (NIH), se utiliza para obtener información sobre trastornos humanos y otros fenotipos que tienen un componente genético. Aquí se puede encontrar una definición de la enfermedad, características clínicas, variantes genéticas causales y los genes, pruebas clínicas y de investigación disponible, recursos moleculares, guías profesionales, originales y revisiones en la literatura, ensayos clínicos y los enlaces web a otros recursos relacionados con NCBI y no relacionados con NCBI.

Además, en las plataformas de búsqueda, se encuentran diversas clasificaciones; y no existe la menor duda que existe una gran dificultad metodológica para realizar una clasificación para estas enfermedades, tanto por el bajo tamaño muestral, como por la variabilidad clínica que dificulta el diagnóstico y por la falta de visibilidad de algunas EERR en el sistema sanitario. Incluso, el sistema de clasificación utilizado por CIE-10 en el año 2010 incluía sólo 250 enfermedades, es decir aquí solamente contaban con un código específico, esta clasificación ha sido modificada de forma anual y se encuentra en la web <https://www.cdc.gov/nchs/icd/icd10cm.htm> (Centers For Disease Control and Prevention (CDC), 2020; Fernández-Lozano et al., 2011). Según la plataforma o recurso de búsqueda que se utilice para contrastar información para una ER y según la ontología utilizada, se encuentran diferentes clasificaciones en categorías o subcategorías.

Por el momento, el portal de Orphanet ha adaptado a sus sistemas de clasificación la nomenclatura a sus códigos Orpha, la codificación CIE-10 y otros códigos como los OMIM, UMLS, MeSH, GARD y MedDRA. Además, actualmente, Orphanet, sirve como plataforma de búsqueda de información e investigación y es la responsable de proporcionar y actualizar los códigos identificativos Orpha para cada ER y también es responsable de ORDO: http://www.orphadata.org/cgi-bin/inc/ordo_orphanet.inc.php), un vocabulario estructurado para las EERR que expresa relaciones entre enfermedades, genes y otras características relevantes útiles para el análisis de las EERR (Zurriaga LLoréns et al., 2018).

Por otro lado, en la actualidad podemos encontrar el rápido desarrollo de plataformas integrativas de búsqueda de información que incluyen códigos e identificaciones externas utilizadas internacionalmente y de otros recursos que se utilizan para búsqueda de información y codificación de EERR, de esta forma, estas plataformas permiten a gran nivel integrar y compartir conocimientos. Algunas de ellas son la plataforma de DISEASECARD, creada por el grupo de Informática de la Universidad de Aveiro (Portugal) con el apoyo del ISCIII (Lopes & Oliveira, 2013), MALACARDS (MGID), un buscador de EERR que proporciona enlaces a todas las bases de datos y de búsqueda de enfermedades, genotipos y fenotipos sobre EERR.

2.5. Registros de enfermedades raras en la Comunidad Valenciana

La Comunidad Valenciana (CV), se integra en el proyecto SpainRDR gracias a la Orden 4/2012 de 7 de marzo, aunque previamente ya se habían hecho

estimaciones de la situación de las EERR a nivel municipal con el proyecto REpIER.

En Valencia más que hablar de un registro de EERR se ha catalogado como el “Sistema de Información de Enfermedades Raras de la CV” (SIER-CV), y está integrado junto con el resto de registros autonómicos de EERR en el Registro Estatal de Enfermedades Raras (ReeR), dentro de este sistema de información, participa también el Área de Investigación de EERR de la Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la CV (FISABIO).

Este sistema utiliza una herramienta informática denominada VENT-SIER, que se alimenta de diferentes fuentes de información procedentes de las bases de datos del CMBD y las bases de datos clínicas, diferentes registros (registros de anomalías congénitas, de enfermos renales, de mortalidad general y perinatal, de sistemas de información de cáncer), sistemas de información poblacional y las pruebas de detección de metabopatías.

A partir de los datos recibidos de las distintas fuentes de detección, VENT-SIER construye casos de posibles EERR siguiendo los criterios y normas establecidas por el ReeR. Estos datos son tratados y la información que proporciona sobre los casos se estudia y se utiliza para realizar un seguimiento, para la posterior verificación y para la validación de los datos por profesionales cualificados (Dirección General de Salud Pública. Subdirección General de Epidemiología Vigilancia de la Salud y Sanidad Ambiental., 2017).

El SIER-CV para el periodo 2004-2015 tenía 984 casos validados correspondientes a 10 EERR. (Dirección General de Salud Pública. Subdirección General de Epidemiología Vigilancia de la Salud y Sanidad Ambiental., 2017). La Conselleria de Sanitat i Salut Pública de la Comunitat Valenciana, en una reunión celebrada en Alicante en Febrero de 2018 en donde participó la Alianza en Investigación Traslacional en EERR de la CV y a su

vez en la celebración de la II Jornada en Investigación, detalló un informe en el que reportan que según el listado de EERR para los que existen criterios de validación, habían 3.404 personas de la CV que padecen una de estas diez EERR (Colegio Oficial de Enfermeros de Castellón, 2018), cifras que aumentan considerablemente en comparación con las del periodo 2004-2015.

En cuanto a las EERR más frecuentes reportadas para 2018, se encuentran la Esclerosis Lateral Amiotrófica con 232 casos validados en la CV, fibrosis quística (187 casos), esclerosis tuberosa (127 casos) y la enfermedad de Huntington (107 casos) (Colegio Oficial de Enfermeros de Castellón, 2018). En el año 2017, reportaban que contaban con 171.996 registros de casos de personas residentes en la CV que habían sido atendidos en centros sanitarios y que figuraban con algún código de ER, el mayor porcentaje de casos procedían de la atención hospitalaria.

En el documento de actualización del año 2021, el SIER-CV reporta que tiene identificados 6.602 casos de ER que afectan a 5.984 pacientes, 3114 hombres y 3.087 mujeres, y que corresponden a 277 ER distintas. La mitad de los casos se identifican en la provincia de Valencia (Direcció General de Salut Pública. Servicio de Estudios Epidemiológicos y Estadísticas Sanitarias de la Subdirección General de Epidemiología Vigilancia de la Salud y Sanidad Ambiental., 2021)

Otra de las iniciativas del SIER-CV es incorporar la información procedente de Atención Primaria. Para ello, y basado en el trabajo realizado en la Red Centinela Sanitaria de la CV, durante los años 2015, 2016 y 2017, se estudió utilizando la codificación CIE-10 la información recogida en AP en una muestra de médicos de familia y pediatras. En estos tres años se notificaron

un total de 885 casos (388 adultos y 449 niños), de los cuales 694 (308 adultos y 386 pediátricos) se confirmaron como caso de ER (porcentaje de confirmación: 78%).

En el año 2017, se reporta en el documento del SIER-CV que el porcentaje de casos que llegan a confirmarse oscila entre el 30% y el 95% (media: 72%) e incluían talasemias, corea de Huntington, síndrome de Marfan , fibrosis quística, hemofilia A, granulomatosis de Wegener, síndrome de Goodpasture, tetralogía de Fallot, síndrome de Edwards, displasia renal, nefropatía membranosa, esclerosis tuberosa congénita, poliquistosis renal autosómica dominante, enfermedad de Wilson, síndrome de Stevens-Johnson y osteogénesis imperfecta (Dirección General de Salud Pública. Subdirección General de Epidemiología Vigilancia de la Salud y Sanidad Ambiental., 2017).

Para el año 2020, el ReeR había ampliado el número de ER que se debían identificar en los registros autonómicos a 22 ER: esclerosis lateral amiotrófica, fibrosis quística, enfermedad de Huntington, hemofilia A, displasia renal, síndrome de Marfan, esclerosis tuberosa, fenilcetonuria, enfermedad de Wilson , enfermedad de Goodpasture, osteogénesis imperfecta, telangiectasia hemorrágica hereditaria, síndrome de Prader- Willi, síndrome de X frágil, síndrome de Angelman, enfermedad de Fabry, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick y síndrome de Beckwith-Wiedemann, ataxia de Fiedrich, atrofia muscular espinal proximal y distrofia miotónica de Steinert. De éstas, el SIER-CV comunicó 3.881 casos en diciembre de 2.020 (Dirección General de Salud Pública. Servicio de Estudios Epidemiológicos y Estadísticas Sanitarias de la Subdirección General de Epidemiología Vigilancia de la Salud y Sanidad Ambiental., 2021).

3. Situación actual de los registros del síndrome de Peutz Jeghers

3.1. Nomenclaturas y categorías internacionales utilizadas en el síndrome de Peutz Jeghers

El SPJ está catalogado como una ER, dado su baja prevalencia y a que además cumple varias de las características que definen a una ER. Como ya se ha descrito, es muy importante la realización de un correcto registro epidemiológico por medio del uso y estandarización de códigos identificativos, uso de ontologías, categorías y clasificaciones consensuadas y comunes para esta enfermedad.

Codificación internacional utilizada para el síndrome de Peutz Jeghers

Actualmente, al realizar una búsqueda en las plataformas y sistemas de información de EERR, encontramos diferentes códigos identificativos para el SPJ:

1. OMIM: 175200
2. Orphanet: 2869
3. CIE-9: 759.6
4. CIE-10: DQ85.8
5. CIE-11: LD2D.0
6. MeSH: D010580
7. MedDRA: 10034764
8. SNOMED-CT: 157029009, 277161008, 53633000, 54411001
9. DOID: 3852

10. UMLS: C0031269, C0265323, C0456487, C1333088, C1335398, C0334092
11. KEGG: H00666
12. GARD: 7378
13. MedGen: C0031269
14. NCI: C3324, C4733, C7755

Categorías utilizadas para clasificar y codificar el síndrome de Peutz Jeghers

También se han estructurado diferentes categorías para clasificar el SPJ, definidas según la etiología, presentación clínica y afectación por regiones anatómicas; de aquí surgen las diversas codificaciones para cada enfermedad. En el universo de los múltiples buscadores de información clínica y genética, cada sistema se ha encargado de establecer sinónimos y vocabulario relacionado con la enfermedad, de esta forma el SPJ aparece en las bases de datos y plataformas de búsqueda dentro de varias categorizaciones y en ocasiones con múltiples sinónimos. A continuación, se muestran algunas clasificaciones y categorizaciones:

1. CIE-9: la clasificación empieza por un capítulo y luego continúa una sección; posteriormente se asigna una categoría, utilizando un mínimo de tres caracteres; un punto o un decimal para las subcategorías y dos decimales para la subclasificaciones. Para el SPJ se utilizó la siguiente clasificación (Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. Información y Estadísticas Sanitarias 2011, 2012):

a) Capítulo: 14. Anomalías congénitas

b) Sección: 759 Otras anomalías congénitas y anomalías congénitas no especificadas

c) Subcategoría: 759.6 Otras hamartosis no clasificadas bajo otros conceptos:

- Síndrome de Peutz Jeghers
- Síndrome de Sturgen Weber (Dimitri)
- Síndrome de Von Hippel Lindau

Excluye: neurofibromatosis

2. CIE-10:

En esta clasificación, se encuentran las categorías de las enfermedades con 3 caracteres, primero una letra y los otros dos, números. Las subcategorías con 4 caracteres, primero una letra, dos números, un punto y otro número. Algunas subcategorías tienen subdivisiones que se amplían con un quinto dígito para localizaciones anatómica (Servicio de Información y Estadísticas Sanitarias del Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, 2018).

Para el SPJ se utilizó la siguiente clasificación:

a) Capítulo: 17. Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas (Q80-Q89)

b) Categoría: Q85 Facomatosis, no clasificados bajo otro concepto.

Excluye: ataxia telangiectasia [Louis-Bar], disautonomía familiar [Riley-Day]

c) Subcategoría: Q85.8 Otras facomatosis no clasificadas bajo otro concepto.

- Síndrome de Peutz Jeghers
- Síndrome de Sturgen Weber (Dimitri)
- Síndrome de Von Hippel Lindau

Excluye: síndrome de Meckel Gruber

Es excluido del capítulo de otros trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, en el código asignado para otros trastornos de la pigmentación (L81).

3. CIE-11:

La OMS publicó la primera versión en junio de 2018, se presentará a la 144ª reunión del Consejo Ejecutivo en enero de 2019 y a la 74ª Asamblea Mundial de la Salud en mayo de 2019 y, luego de su aprobación, los Estados miembros comenzarán a informar utilizando la CIE-11 el 1 de enero de 2022. Para el Síndrome de Peutz Jeghers se utilizó la siguiente clasificación (World Health Organization, 2018, 2019):

- a) Capítulo: 20. Anomalías del desarrollo.
- b) Categoría: anomalías de desarrollo estructural que afectan principalmente a un sistema corporal.
- c) Subcategoría: múltiples anomalías del desarrollo o síndromes.

LD2.D Síndromes facomatosos o hamartoneoplásticos

LD2D.0 Síndrome de Peutz Jeghers

4. MALACARDS categories: esta plataforma integrativa, reúne los nombres “alias” asignados para el SPJ, asociado a él, se encuentran las fuentes con sus referencias bibliográficas y con un acceso directo al recurso o base de datos que ha utilizado el “alias”. Además, enseña las categorías en donde se ha incluido la enfermedad:

- Malformaciones congénitas, deformidades y anormalidades cromosómicas.
- Otras malformaciones congénitas.
- Facomatosis, no clasificadas en otra parte.
- Otras Facomatosis no clasificadas en otra parte.
- ORPHANET (códigos Orpha): dentro de las categorías utilizadas en este portal, el SPJ se encuentra dentro de las siguientes:
 - Enfermedades raras de los ojos.
 - Enfermedades raras gastrointestinales.

- Enfermedades raras de la piel.
- Anormalidades del desarrollo durante la embriogénesis.
- Enfermedades raras neoplásicas.

5. GARD: utiliza las siguientes categorías:

- Enfermedades raras congénitas y genéticas.
- Enfermedades digestivas.
- Enfermedades de los ojos.
- Cánceres raros.
- Enfermedades de la piel.

6. SNOMED-CT:

- Alteración hereditaria autosómica dominante.
- Anormalidad congénita del tracto gastrointestinal.
- Hamartoma congénito de la piel.
- Melanosis congénita.
- Anormalidades congénitas de pigmentación en la piel.
- Alteración hereditaria del sistema digestivo.
- Alteración genética de la pigmentación cutánea.
- Hamartoma intestinal.
- Anormalidad hereditaria del sistema nervioso.
- Síndrome de poliposis intestinal.
- Lentiginosis.
- Síndrome Neurocutáneo.

3.2. Pacientes registrados a nivel nacional e internacional

Al realizar una búsqueda de registros de pacientes con SPJ, por medio de las plataformas RD-CONNECT, EPIRARE, y del Global Rare Diseases Patient Registry Data Repository como recurso del NIH y Orphanet, se han encontrado los siguientes datos:

- El Registro Nacional Italiano, utilizando los códigos OMIM, Orpha y CIE-10 reporta 81 pacientes registrados con SPJ (RD-CONNECT, 2018).
- En la plataforma de Orphanet se observa a 1 paciente registrado como SPJ, también dentro de esta plataforma se encuentran relacionados varios registros internacionales, pero, ninguno es un registro directo del SPJ, la mayoría son registros de cáncer, más frecuentemente cáncer de páncreas y colon, otros son registros generales de bases de datos de alteraciones genéticas y biobancos.

Los registros que aparecen citados en el portal de Orphanet asociados al SPJ son: en Alemania, el German National Case Collection of Familial Pancreatic Cancer, en Portugal, los registros Açores Regional Cancer Patient Registry (RORA), Açores Regional Cancer Patient Registry (RORA), North Regional Cancer Registry (RORENO), en el Reino Unido, el Family History of Bowel Cancer Registry, en Suecia el Svenska Polypos Registret, en Dinamarca, el Mendelian Cytogenetics Network Online Database y en España, BioNER: Biobanco Nacional de EERR del ISCIII , CIBERER Biobank (Banco de muestras biológicas de EERR), el Registro Nacional de EERR y el Biobanco Vasco, en estos dos últimos encontramos a 2 y 1 caso registrados respectivamente. También existen las bases de datos como Korean Mutation

Database for Rare Diseases y Austrian Country Node of the Human Variome Project (HVP) donde se describen mutaciones en SPJ y variantes genéticas patogénicas y benignas, pero no hay datos de registros de pacientes.

No existen más datos de registros disponibles y accesibles correspondientes a los pacientes con SPJ.

3.3. Pacientes con síndrome de Peutz Jeghers registrados en Valencia

Actualmente no se ha encontrado en la literatura registros validados de pacientes con SPJ en Valencia. Tampoco existen criterios de validación de casos en el SIER-CV para el registro de pacientes con SPJ en la CV.

4. Síndrome de Peutz Jeghers

4.1. Definición

El SPJ es una enfermedad rara de origen genético que se caracteriza por la presencia de poliposis hamartomatosa gastrointestinal (GI) y extraintestinal, hiperpigmentación mucocutánea y predisposición a presentar cáncer; causada por una mutación germinal en el gen *STK11* (*del inglés*, Serine/threonine Kinase 11), también llamado *LKB1*.

4.2. Aspectos históricos

El médico inglés Connor, habló por primera vez de la descripción de este síndrome en el año 1985 en unas gemelas idénticas de 12 años de edad, luego

fue en 1986 cuando Hutchinson realizó la ilustración de las gemelas (McGarrity et al., 2000); presentaban 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 (Ortiz-Rivera, 2017). En el año 1921 el médico holandés Peutz, describió a 7 miembros de una familia holandesa (familia Harrisburg), que presentaban pigmentación mucocutánea y poliposis en intestino y nasofaringe, con antecedentes de dos muertes en dos mujeres antes de los 20 años secundario a obstrucción intestinal; además algunos de ellos habían presentado dolor abdominal y sangrados rectales (Moll-Manzur & Araos-Baeriswyl, 2016). En 1924 Van Dijk y Oudenal, describieron dos hermanos con pigmentación mucocutánea característica en la boca, poliposis intestinal, obstrucción intestinal y múltiples cirugías abdominales (McGarrity & Amos, 2006; Westerman & Wilson, 1999). En el año 1949, se describieron 10 casos de diferentes familias y se publican las características del síndrome (Jeghers et al., 1949). El epónimo de SPJ fue otorgado por Bruwer de la Clínica Mayo en el año 1954 (Abdo et al., 2005). Existen numerosos documentos que describen la historia cronológica del SPJ, se pueden encontrar en la página web Jeghers Medical Index (www.jeghers.com) (Kopacova et al., 2009).

4.3. Epidemiología

Se habla de incidencias desde 1: 8.300 a 1: 200.000 nacimientos (Beggs et al., 2010; Ibrahim, 2018; Jelsig et al., 2014; Lindor, 2004; Lindor & Greene, 1998; Mehenni et al., 2007; Tchekmedyian et al., 2013; van Lier, 2011; van Lier, Wagner, et al., 2010) y prevalencias desde 1:50.000 a 1:280.000 (Buck et al., 1992; Fostira et al., 2018; Jelsig et al., 2016; Keck et al., 2016; Kopacova et al., 2009; Lindor et al., 2008; Rustgi, 2007; Sánchez-Fortún & Jover-Martínez,

2010); presentando un pico de incidencia entre los 10 y los 30 años (van Lier, Wagner, et al., 2010). Orphanet describe en su informe N.2 del año 2018 una prevalencia estimada en Europa de 0.4/100.000 nacimientos (Orphanet, 2017). No se ha descrito predominio por sexo ni por raza (Giardiello & Trimbatht, 2006).

4.4. Etiopatogenia

4.4.1. Funciones y alteraciones del Gen *STK11*

Fue en el año 1998, cuando se describe la mutación causante en línea germinal del gen supresor de tumores *STK11* o también llamado *LKB1* (Hemminki et al., 1998), en la figura 1 se observa su localización en la región telomérica del brazo corto del cromosoma 19 en la banda 13.3 (19p13.3).

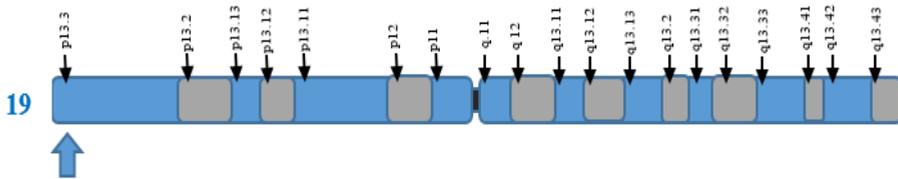


Figura 1. Localización cromosómica del gen *STK11* (tomado y modificado) (Ibrahim, 2018).

Años atrás, se había planteado la existencia de alteraciones en otros cromosomas y otros locus como causa de la enfermedad, pero actualmente sólo se ha demostrado la implicación de *STK11*.

El gen *STK11* tiene una longitud de 23Kb, contiene 9 exones codificantes para una proteína serina treonina quinasa de 433 aminoácidos denominada Lkb1 (*del inglés*, Liver Kinasa B1) y un exón final no codificante (figura 2). En la

figura 3 se observa la región codificante o catalítica (dominio proteína quinasa) localizada entre los aminoácidos 44 y 309; las regiones C-terminales y N- terminales no tienen analogía con otras quinasas de la misma familia.

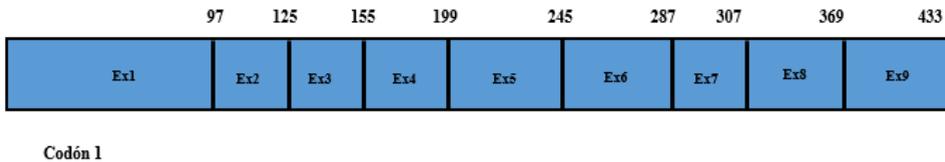


Figura 2. Estructura del gen *STK11* y exones codificantes (elaboración propia).

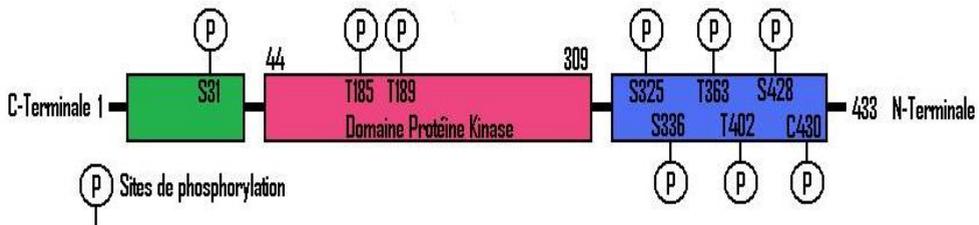


Figura 3. Dominios de *STK11/LKB1*. 1. N-terminal noncatalytic domain (amino acids 1–49), 2. Catalytic kinase domain (amino acids 49–309), 3. C-terminal noncatalytic regulatory domain (amino acids 309–433) by exons 8 and 9. (Snilner, 2007).

La proteína Lkb1 se expresa en todos los tejidos humanos aunque con mayor intensidad en testículos, hígado fetal, páncreas y músculo esquelético, se encuentra tanto en el núcleo como en el citoplasma celular (Fan et al., 2009). Lkb1 humana muestra una fuerte homología con las serina/treonina quinasas citoplásmicas de varios organismos, incluidos el huevo de *Xenopus laevis* y la quinasa embrionaria 1 (*XEEK1*), *LKB1* de ratón, el gen de partición defectuosa 4 del *Caenorhabditis elegans* (*Par-4*) y *Lkb1* de *Drosophila*.

Existe una similitud del 92.5% entre los genes *LKB1* de ratón y el humano, y el 97.5% en su dominio de quinasa central. Del mismo modo, hay un 84,5% y

un 96,2% de similitud entre los dominios de la quinasa central de *Lkb1* de ratón y *Xenopus*, respectivamente (Fan et al., 2009).

Las mutaciones en *STK11* pueden causar cambios en el marco de lectura o cambios sin sentido que provocan un codón de parada prematuro, lo que conlleva a una proteína truncada anormal y a la pérdida de la actividad de la quinasa de la misma (Zhang Y., et al., 2017).

La proteína **Lkb1** tiene determinadas funciones que serán desarrolladas, según la vía molecular en la que se implique, estas se enumeran a continuación:

1. Interacción con la vía de AMPK en la regulación del metabolismo energético celular

El proceso de activación de AMPK (*del inglés*, AMP-activated protein kinase- proteína quinasa activada por AMP) se observa en la figura 4, este, requiere de una quinasa y su fosforilación; para ello se necesita la formación de un complejo heterotrimérico con las pseudoquinasas STRAD y MO25 (*del inglés*, mouse protein 25). El complejo representa la unidad biológicamente activa y de localización para la proteína Lkb1. Esta proteína, es capaz de fosforilar y activar a la molécula de monofosfato de adenosina AMP (*del inglés*, adenosin monofosfato), convirtiéndose en la molécula denominada AMPK; uno de los miembros del grupo de las proteínas quinasas más importantes, siendo además el mayor regulador de la homeostasis energética, que a su vez coordina varias vías metabólicas. En el mismo momento que se ejerce la fosforilación de AMPK, también serán fosforiladas al menos otras 12 quinasas (ARK) que pertenecen a la familia de las quinasas relacionadas con AMPK (Boudeau et al., 2003). Es importante nombrar que la cantidad de AMP

en la célula es inversamente proporcional a la cantidad de ATP (*del inglés*, adenosin triphosphate) y los niveles altos de AMP están presentes en condiciones de baja energía en la célula.

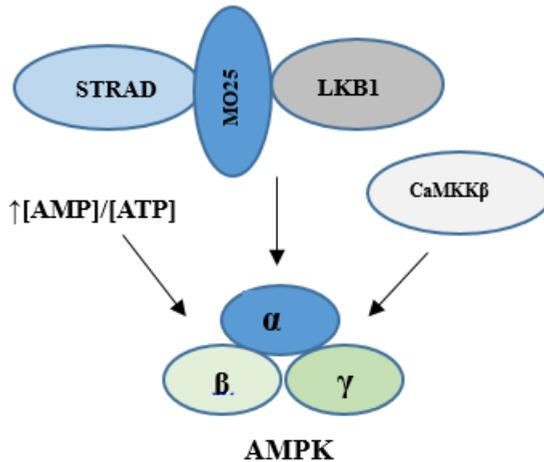


Figura 4. Complejo trimérico utilizado por LKB1 en la fosforilación de AMPK (elaboración propia).

Se ha demostrado que Lkb1 es necesario para la represión de las proteínas mTOR (*del inglés*, mammalian target of rapamycin) bajo condiciones de disminución de ATP de una manera dependiente de AMPK y TSC2 (*del inglés*, tuberous sclerosis complex 2). Cuando Lkb1 se activa por estrés energético, AMPK fosforila y activa el TSC2, que luego suprime la señalización mTOR1 hacia los reguladores de traslación clave y factores de iniciación 4E-BP1 y S6K1 (*del inglés*, eukaryotic initiation factor 4E binding protein 1 y 70-kDa ribosomal protein S6 kinase) (Corradetti et al., 2004; Fan et al., 2009), cuya función de basa en la regulación del crecimiento celular y la biosíntesis de proteínas.

Uno de los objetivos finales de mTOR1 es obtener un equilibrio entre la demanda energética y el aporte de nutrientes. En la figura 5 y 6 se observa

como su activación conlleva a promover la traducción de proteínas, biogénesis de ribosomas, inhibir la síntesis de ácidos grasos (disminuye la síntesis de enzimas implicadas en la lipogénesis y aumenta la B-oxidación), inhibir la gluconeogénesis (reduce la síntesis de glucosa en la célula), además se promueven las vías catalíticas que forman ATP e inhibición de la autofagia.

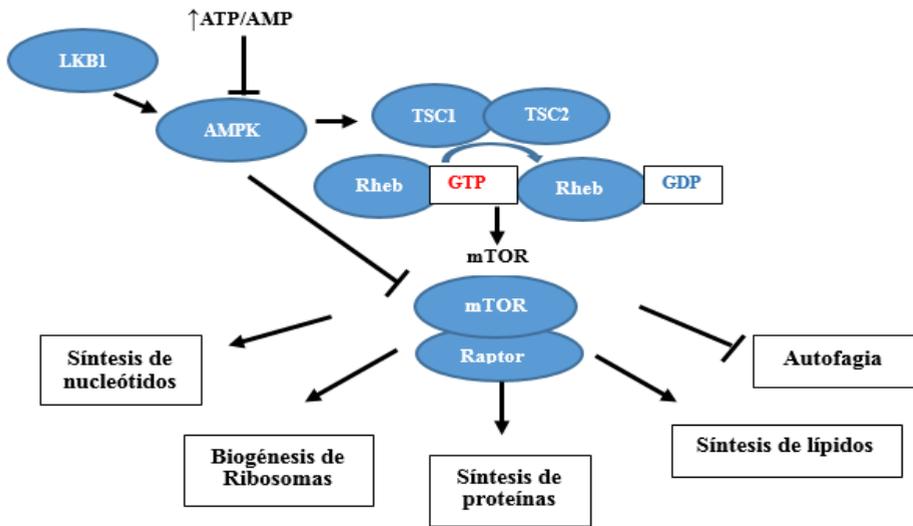


Figura 5. Efectos supresores del crecimiento y metabolismo celular por medio de la vía AMPK y mTOR (elaboración propia).

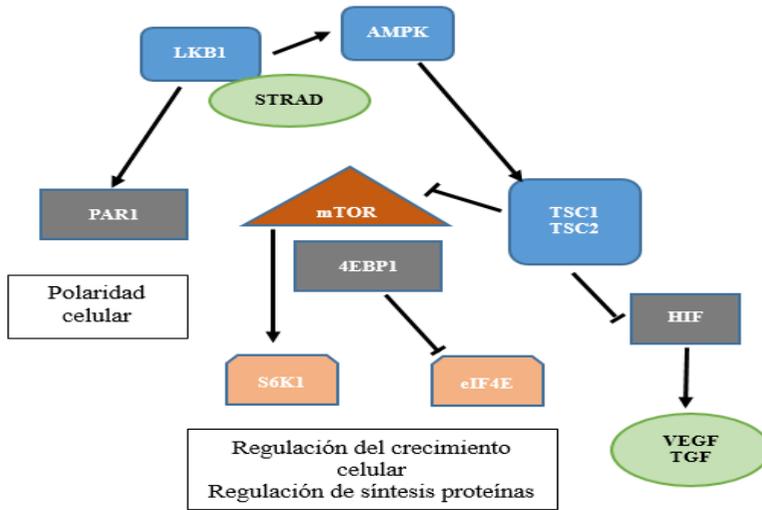


Figura 6. Activación de las vías PARI, mTOR, TSC1/2 (elaboración propia)

2. Alteraciones en la polaridad celular a través de la interacción Lkb1 y PARI:

Los tejidos epiteliales varían en forma y función, pero el principio básico de la polaridad ápico-basal es similar en diferentes tejidos. En las células epiteliales polarizadas, la superficie apical está orientada hacia la luz. Este lado de la célula epitelial, que a menudo tiene protuberancias de membrana (microvellosidades), se ocupa de la absorción, intercambio y secreción de moléculas y macromoléculas (Bryant & Mostov, 2008). Las superficies laterales de las células epiteliales se ponen en contacto con las células adyacentes a través de uniones célula-célula especializadas, es decir, uniones estrechas, uniones de adhesión y desmosomas. En el lado opuesto de la membrana apical se encuentra la superficie basal, que ancla las células a la membrana basal.

Por otro lado, las membranas polarizadas y las asimetrías moleculares citosólicas son fundamentalmente importantes para que las células epiteliales

funcionen como un tejido organizado multicelular. Una alteración en la polarización de membrana puede llevar a alteraciones en la exocitosis direccional de la célula, la secreción de enzimas digestivas y el intercambio de nutrientes a través del epitelio intestinal al torrente sanguíneo (Partanen et al., 2013).

Como se mencionó anteriormente y según lo explicado en la figura 6, la localización y actividad de quinasa Lkb1 está regulada por las proteínas que forman el complejo STRAD y MO25, que en este caso cumplen el papel de fosforilar a una de las proteínas que hacen parte de las proteínas quinasas (ARK) con papel controlador de la polarización celular, llamada PAR1/MARK (grupo de quinasas reguladoras de afinidad de microtúbulos). Esta proteína ha sido estudiada en modelos con *Drosophila*, *C. elegans*, *Xenopus* y mamíferos (Fan et al., 2009; Partanen et al., 2013).

Existen también estudios que han demostrado que AMPK no solo está implicado en el metabolismo energético sino que también actúa en el control y regulación de la polaridad celular (Fan et al., 2009; Mirouse et al., 2007).

La pérdida de la polaridad celular trae como consecuencia alteraciones en lo anteriormente descrito; por tanto, una alteración y pérdida defunción de Lkb1, conlleva a despolarización de las células intestinales y otras células del organismo, lo que a su vez conduce a la transformación celular, a prolapsos epitelial y a la formación de pólipos (Boudeau et al., 2003; Marignani, 2005).

3. *Papel de Lkb1 en el control del crecimiento, proliferación celular y apoptosis:*

- *Lkb1 y vía de señalización mTOR/TSC 1 y 2:*

Como se describió anteriormente, Lkb1 y AMPK ejercen efectos en el control energético celular actuando de forma directa sobre AMPK, pero además

dirigen tanto la transcripción como la traducción para inhibir el crecimiento y la proliferación celular. Un ejemplo, es la inhibición de la traducción a través de interferencias y por tanto bloqueando la ruta de señalización los complejos TSC1/TSC2-mTOR1. El efecto de mTOR es ser intermediario para la activación de TSC1 y 2, los cuales están implicados en la codificación para las proteínas hamartina y tuberina respectivamente, cuya función está definida como supresores de tumores (Figura 5 y 6) (Hemminki et al., 1998; van Lier, Wagner, et al., 2010).

La activación en condiciones normales de AMPK por Lkb1 suprime el crecimiento, la proliferación celular, estabiliza los niveles de energía y regula los nutrientes para la célula (Rios García, 2011). Una alteración en su función secundaria a una mutación de *STK11*, conlleva a un desequilibrio mixto, produciendo alteraciones en el crecimiento y proliferación celular descontrolada.

- *Ciclo celular y apoptosis:*

Lkb1 se asocia con el gen supresor de tumores *P53*, comportándose como regulador y estabilizador en las vías específicas de apoptosis dependientes de p53. La proteína Lkb1 está presente tanto en el citoplasma como en el núcleo de las células y se transloca a las mitocondrias durante la apoptosis (Karuman et al., 2001).

El gen *P53* juega un papel importante en la inhibición de la proliferación celular por medio de la inducción de apoptosis (figura 7). Cuando AMPK se activa, actúa fosforilando en el núcleo a p53 sobre la posición Ser 15 y Ser392, incrementando su estabilidad; esto conlleva a un aumento de los niveles celulares de p21 y de activación directa del promotor e inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina p21/WAF, con la consecuente inducción de la apoptosis y detención del ciclo celular (Rios García, 2011). Sin embargo, se ha

observado un modo independiente de p53 y p21 por el que Lkb1 en células *HeLaS3* (células humanas usadas para investigación derivadas de una muestra de carcinoma de cervicouterino), evita la necesidad de p53 y forma un complejo con LMO4, GATA-6 y Ldb1 (*del inglés*, respectivamente, LIM-only protein 4, proteína GATA-binding factor 6 LIM-domain binding protein 1) para inducir la expresión de p21 (Setogawa et al., 2006).

Además, se ha demostrado el papel directo que ejerce la señalización de Lkb1 que conduce a una disminución en la actividad de la quinasa dependiente de ciclina G1 (CDK) endógena, necesaria para la transición celular de fase G0 a G1. Hecho que explica la actividad directa de Lkb1 sobre el control del crecimiento celular, independientemente de p53 y p21.

Finalmente, se puede concluir que Lkb1 además de su interacción y papel en las vías que ejercen acción de supresión tumoral (p53/p21 y TSC1/2), es capaz de producir detención directamente del ciclo celular en fase G1 (Marignani & Sanchez-Céspedes, 2010).

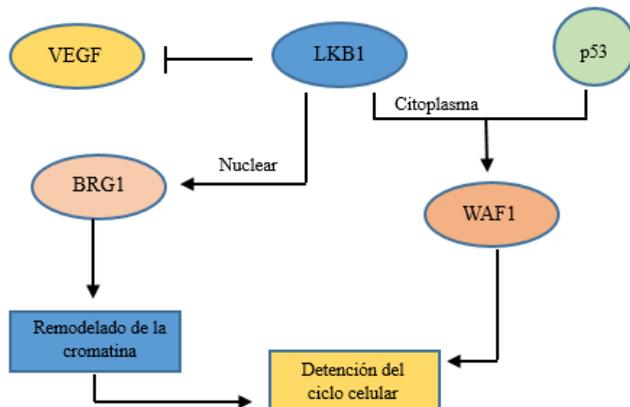


Figura 7. Modelo de *STK11* como supresor tumoral (elaboración propia)

Las células del epitelio intestinal tienen una alta tasa de proliferación celular, pero con una alta sensibilidad a apoptosis, lo que explica porque la función de *Lkb1* en el proceso de apoptosis es tan importante para conservar el equilibrio y control del crecimiento de las células intestinales.

Los pacientes con SPJ pueden presentar varios tipos de cáncer, no sólo intestinal, por lo que se propone que *Lkb1* actúa como un paso de señalización molecular y de regulación en la vía P53-apoptosis, adquiriendo una clara función de supresor tumoral y que por este motivo, una mutación en *STK11* conlleva a una deficiencia en la apoptosis celular de las células del epitelio intestinal y de otras células del organismo (Su et al., 1996; Vogel et al., 2000).

- *Factor de crecimiento endotelial vascular:*

Otra de las funciones de *STK11* descrita es su papel e interacción con el factor de crecimiento endotelial vascular, VEGF (*del inglés*, vascular endothelial growth factor), el cuál es necesario para la angiogénesis en el feto. Como se observa en las figuras 6 y 7, la activación de VEGF es una de las funciones de *TSCI*.

Estudios moleculares con ratones, utilizando homólogos de *Lkb1* en ratón, incluyen, *Xenopus XEEK1* (Su et al., 1996), y *Caenorhabditis elegans par-4* (Watts et al., 2000), demuestran que la inactivación genética de *Lkb1* en ratones conduce a la letalidad embrionaria en el momento de la gestación, lo que indica que *Lkb1* es esencial para el desarrollo. Los defectos del desarrollo de los embriones *Lkb1* podrían deberse, al menos en parte, a la expresión desregulada del VEGF, sugiriendo de esta forma que *Lkb1* regula esta vía (Marianne Tiainen et al., 2002).

- *Lkb1 y remodelado de la cromatina:*

Se conoce la asociación entre Lkb1 y el gen Brg1 (*del inglés*, brahma-related gene-1) in vivo (figura 7), cuyo gen codificante es *SMARCA4* o *BRG1* y está localizado en el cromosoma 19p13 necesario para la detención del ciclo celular inducida por Rb (proteína de retinoblastoma) en las fases G1 y S. La enzima involucrada en este proceso ATPasa Brg1 es un componente catalizador esencial en la remodelación de la cromatina perteneciente al complejo humano SWI/SNF (*del inglés*, switch/sucrose non fermentable). Este complejo es capaz de alterar la posición de los nucleosomas a lo largo del ADN (Ácido Desoxiribonucleico). En los eucariotes la subunidad básica de la cromatina es el nucleosoma, una de sus funciones es regular la transcripción mediada por el ADN compactado. Sin embargo, una disrupción transitoria en los nucleosomas es necesaria para facilitar el acceso de factores de transcripción a las regiones reguladoras de sus genes dianas, este proceso es llevado a cabo por los complejos SWI/SNF que desplazan mecánicamente los octámeros de histonas. En medio de este proceso hay interacciones entre protein-DNA y Brg1 ATPasa mediada por hidrolisis que dan como resultado un gasto de energía y producción de ATP, para así romper la estructura del nucleosoma y permitir a la helicasa desenrollar el ADN de doble cadena. En presencia de Lkb1, la actividad enzimática ATPasa de Brg1 se potencia. Por lo tanto, Lkb1 induce la detención del ciclo celular en G1 (Mehenni et al., 2007; M Tiainen et al., 1999), pero también asociado a Brg1 actúa como señalizador e induce a la detención del ciclo celular tanto en G1 como en S1 (Marignani, 2005), adquiriendo de nuevo el papel de supresor tumoral.

En la figura 5 y 6, se observa un resumen de los efectos de Lkb1 y en la figura 7 un resumen del modelo de *STK11* y su papel como supresor tumoral.

4.4.2. Otras alteraciones genéticas de la enfermedad

Se había planteado que podría existir afectación en otros locus como causa de SPJ incluyendo a los cromosomas y regiones 1p31-p32, 6q25 y 6p1-cen. Este último locus se sospechó debido a que un individuo afectado de SPJ era portador de una inversión del cromosoma 6. Pero, fue en el año 1996 que se descartaron asociaciones de estos locus con SPJ (Markie et al., 1996; Tomlinson et al., 1996). Además, en un estudio con varias familias afectadas también se sugirió que el locus 19q13.4 podría estar vinculado a SPJ; una mutación en este locus se encontró en un pólipo hamartomatoso de una niña recién nacida, en la que realizaron estudios de mapeo del gen, sin poder demostrar la asociación con SPJ (Hearle et al., 2004; Mehenni et al., 1997), pero si, planteando y dejando en duda su existencia.

Intentando abordar la heterogeneidad genética del SPJ, se realizó un estudio utilizando la secuenciación del exoma con el objetivo de identificar otras variantes de la línea germinal en las regiones codificantes del genoma. Como resultado, reportaron que sólo el 50% de las muestras de los afectados eran portadoras de mutaciones en *STK11*, apoyando la heterogeneidad descrita de la enfermedad. Interesantemente, reportan variantes en *OR4C45c.767-768insAG* y *ZANc.5767insG* que se presentaban en todos los casos y 4 mutaciones en microRNAs, estos últimos relacionados sobre todo con cáncer de páncreas (Wang H.H et al., 2014).

Actualmente, no existen más estudios que demuestren consistentemente otras alteraciones genéticas en la etiopatogenia de la enfermedad.

4.4.3. Heredabilidad y mutaciones del gen *STK11*

Esta enfermedad se hereda de forma autosómica dominante, presenta una amplia heterogeneidad genética. Se ha descrito que hasta un 25-30% de los casos de SPJ son esporádicos, posiblemente por mutaciones *de novo* o por variantes de baja penetrancia (Chen & Fang, 2009). Se han identificado mutaciones en el 50-90% de los casos esporádicos (Boardman et al., 2000; Giardiello & Trimbath, 2006; Scott et al., 2002). Anteriormente, se pensaba que la mutación se encontraba en la mayoría de pacientes, pero McGarrity et al. (2000), propuso que la mutación no era responsable en todos los SPJ ya que ellos la identificaron en el 60% de los casos familiares y en el 50% de los casos esporádicos. Esto puede ser explicado por el uso de diferentes métodos de análisis mutacional, por la posibilidad de heterogeneidad del locus y de la enfermedad o, porque en realidad, sí que existe un segundo gen responsable del SPJ.

Recientemente se han demostrado casos de mosaicos somáticos (McKay et al., 2016) y un caso de mosaico somático y gonadal en una mujer joven cuyo hijo presentaba clínicamente SPJ y era portador de una mutación en *STK11* (Butel-Simoes et al., 2019).

Desde los años 90, existen estudios que demostraron que un gran número de pacientes con SPJ no presentaban mutaciones de la línea germinal *STK11* (Amos et al., 2004; Mehenni et al., 1997; Scott et al., 2002), lo que sugería que la enfermedad era genéticamente heterogénea, también, fue una de las razones por la que surgió la duda de la probable alteración en otro locus. Por el contrario, otros estudios han demostrado y apoyado las altas tasas de prevalencia de mutaciones en afectados (Fostira et al., 2018; Jelsig et al., 2016). Por tal razón existen publicaciones con diferentes datos de frecuencias y prevalencias de mutaciones, que varían de sólo un 10% a un 90%; también

podría ser debido al uso de diferentes metodologías utilizadas para la selección de pacientes y de los métodos de detección aplicados (Beggs et al., 2010; Hemminki et al., 1998; Lim et al., 2003; Papp et al., 2010; Westerman et al., 1999). En este sentido, se demostró que alteraciones no detectables con métodos convencionales en familias afectadas de SPJ, podrían presentarse en forma de grandes deleciones, las cuales sólo pueden ser detectadas con la técnica MPLA (*del inglés*, multiplex ligation-dependent probe amplification); este hecho conlleva al aumento de la tasa de detección de mutaciones publicadas y aporta una importante implicación de este tipo de mutación en el patrón de alteraciones de *STK11* (Papp et al., 2010; Zheng et al., 2017).

4.5. Manifestaciones clínicas

Sus manifestaciones clínicas incluyen lesiones mucocutáneas hiperpigmentadas (77-99%) (Chiang & Chen, 2017; Fostira et al., 2018; Tan V. et al., 2010) poliposis generalmente gastrointestinal de tipo hamartomatoso que asocia la presentación de síntomas y complicaciones como dolor abdominal, sangrados gastrointestinales, anemia secundaria, prolapso y ulceración de un pólipo, obstrucción intestinal e invaginación intestinal; estas dos últimas, en la mayoría de ocasiones requieren de laparotomías de urgencia y resecciones intestinales por isquemia. Se han reportado casos que presentan pólipos de origen extraintestinal. Además, estos pacientes asocian un riesgo elevado de padecer cáncer gastrointestinal y extraintestinal.

Las lesiones mucocutáneas varían en su forma de presentación; pueden estar presentes desde el nacimiento o aparecen en la infancia, muchas veces desaparecen en la pubertad. Se localizan más frecuentemente en mucosa oral (66-83%), ya sea en el paladar o en las encías (pero no en la lengua) (Ortiz-Rivera, 2017), labios y zona perioral (94-96%), alrededor de los ojos y nariz

(36%). A nivel periocular la pigmentación se observa en párpados y sus bordes, y a veces en la conjuntiva palpebral. También aparecen en dedos, cara dorsal y volar de las manos (74%) y pies (62%), algunas ocasiones en la región perianal, genital y mucosa intestinal. Las lesiones son típicamente planas, pueden aparecer como pecas esparcidas o como manchas solitarias de color gris-azulado o marrones, y aproximadamente miden de 1 a 5 mm de diámetro.

La histología de las máculas se describe como un acumulo de melanina en las células basales y específicamente en macrófagos, posiblemente secundario a un bloqueo inflamatorio en la migración de la melanina de los melanocitos a los queratinocitos (Beggs et al., 2010; McGarrity et al., 2000). Las lesiones raramente se malignizan (Abdo et al., 2005; Giardiello & Trimbath, 2006; Jelsig et al., 2016; Nieto & Quintero, 2009).

La siguiente manifestación más frecuente es la presentación de pólipos intestinales, algunos pacientes sólo manifiestan hiperpigmentación, mientras que otros manifiestan tanto hiperpigmentación como pólipos intestinales (Farmer et al., 1963; McGarrity et al., 2000). Son encontrados en todo el tracto gastrointestinal pero con más frecuencia en intestino delgado (60-90%)(Giardiello & Trimbath, 2006; McGarrity et al., 2000; Utsunomiya et al., 1975), en orden de frecuencia se encuentran en yeyuno, íleon y duodeno, seguidos por el colon (50-63%) y estómago (Chiang & Chen, 2017), además pueden aparecer en otras localizaciones anatómicas; generalmente se desarrollan alrededor de la adolescencia temprana y son la causa de gran parte de la morbilidad clínica, en la tabla 4, se describen las localizaciones más frecuentes descritas por diferentes autores. Está demostrado que los pólipos suficientemente grandes actúan como eje para dar lugar a invaginaciones crónicas y agudas; estos pacientes sufren frecuentemente episodios de dolor

abdominal intenso, y es común que se presenten obstrucciones intestinales agudas que requieren cirugías de urgencia y resecciones intestinales de zonas no viables (Jelsig et al., 2016).

Tabla 4. Localizaciones más frecuentes de los pólipos reportadas según diferentes autores (elaboración propia)

Localización	Bartholomew et al/ 1957/ Clínica Mayo EEUU (Bartholomew et al., 1957)	Choi et al/ 2000/ Korea (Choi et al., 2000)	McGarrity et al/ 2000 (McGarrity et al., 2000)	Chiang et al/ 2017/ Taiwan (Chiang & Chen, 2017)	Fostira et al/ 2017/ Grecia (Fostira et al., 2018)
I. delgado	++++	++++	+++	+++	+++
Duodeno	+	+	+	-	+++
Yeyuno	+++	++++	+++	-	-
Íleon	++	++++	++	-	-
Colon	+++	+++	-	++	+
Recto	++	+++	-	-	-
Estómago	+	++	+	+	++

++++: muy frecuente, -: no reportado, I: intestino

Histológicamente los pólipos del SPJ son de tipo hamartomatoso, con una morfología caracterizada por el crecimiento exagerado y desordenado de células nativas de cada órgano del que provienen; sus características incluyen crecimiento desorganizado de tipo “arboriforme” del músculo liso (muscular de la mucosa) que perforan la lámina propia, y dilatación glandular dentro de la submucosa o muscular propia (figura 8) (Beggs et al., 2010); el crecimiento es muy llamativo en los pólipos del intestino delgado y menos en los pólipos gástricos y de colon. Los pólipos del intestino delgado y colon tienden a peduncularse, mientras que los pólipos del estómago son sésiles (McGarrity et al., 2000; Meserve & Nucci, 2016); el epitelio de recubrimiento que se encuentra es el específico del segmento intestinal en el que se encuentra el pólipo. Por tener este patrón arboriforme, en los cortes histológicos el epitelio puede quedar aparentemente subyacente a la lámina propia del pólipo lo que

le da un aspecto invasor pseudotumoral, fenómeno llamado “dislocación epitelial” y que se presenta en un 10% de los pólipos del intestino delgado mayores de 3 cm (Bartholomew et al., 1957; McGarrity et al., 2000).

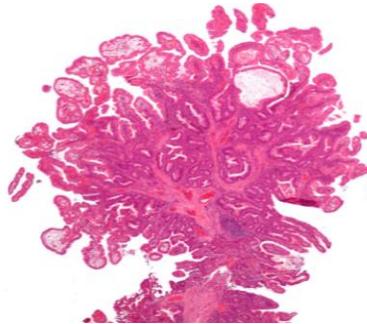


Figura 8. Micrografía ampliada de un pólipo de colon tipo SPJ, tinción de hematoxilina- eosina (tomado y modificado de Bonert M, 2011)(Wikimedia Commons, 2011)

El aumento de riesgo de presentar cáncer, implica el cáncer gastrointestinal (38-66%), mama (32-54%), cáncer de páncreas (11-36%), con menos frecuencia, tiroides, pulmón y cáncer en los órganos reproductivos (9-21%) (Fostira et al., 2018; Giardiello et al., 2000; Meserve & Nucci, 2016; van Lier, Wagner, et al., 2010). También se han reportado casos con cáncer de vejiga (Ishida et al., 2016). En la tabla 5 se puede observar la frecuencia de aparición de tumores en pacientes con SPJ descritas por diversos autores.

Tabla 5 Frecuencias de cáncer según su localización reportadas por diversos autores (elaboración propia)

Localización	Autor año y lugar en donde se realizó el estudio				
	Hearle. Schumacher et al, 2006b UE*, Australia, EEUU*	Van Lier, Wagner et al, 2010	Resta. et al, 2013 Italia	Tchekmedyan. et al, 2013 Uruguay	Ishida H. et al, 2016 Japón
TGI*	++++	-	+++	-	-
Gastroesofágico	++	-	-	-	+
Estómago	-	+	-	-	++++
I. delgado	++	++	-	+	++ (duodeno)
Yeyunoileal	-	-	-	-	++++
Colorectal	+++	++++	-	-	+++++
Páncreas	++	+	-	-	+++
Extraintestinal					
Mama	+++	+++	++	+++	++
Tiroides	-	-	-	++	+
Pulmón	+	-	-	+	++
Vejiga	-	-	-	-	++
Renal	-	-	-	+	+
Útero	-	-	-	-	+++++
Ginecológicos	+	-	-	-	++

++++: muy frecuente, TGI: tracto gastrointestinal (colon, intestino delgado, esófago, estómago y páncreas), Ginecológicos: útero, ovario, cérvix, EEUU: Estados Unidos de América, UE: Unión Europea, -: no reportado

Se ha descrito que el riesgo absoluto de cáncer de mama llega a ser similar a la magnitud del riesgo observado en las formas hereditarias por mutaciones en la línea germinal de *BRCA1* o *BRCA2* (por sus siglas *en inglés*, Breast Cancer) (Giardiello et al., 2000). Los hombres pueden desarrollar tumores únicos testiculares llamados tumores calcificantes de células grandes de Sertoli que se asemejan a tumores del cordón sexual con túbulos anulares (SCTAT, *del inglés*, Sex cord tumour with annular tubules) secretores de estrógenos, por lo que pueden desarrollar ginecomastia, edad ósea avanzada de forma temprana y estatura baja si no reciben tratamiento.

Los hallazgos ginecológicos asociados con SPJ incluyen metaplasia mucinosa de la trompa de Falopio, adenocarcinoma endocervical y tumores de ovario,

como tumores mucinosos quísticos y tumores benignos SCTAT (McGarrity et al., 2000; Meserve & Nucci, 2016) que han sido descritos en niñas de hasta 4 años de edad (Young et al., 1982) Los tumores gonadales en niños pueden presentarse con o sin niveles elevados de hormonas sexuales, pubertad precoz o ginecomastia (Achatz et al., 2017). En las tablas 6 y 7 se realiza una revisión de los diferentes riesgos relativos (RR) y riesgos acumulados (RA) de cáncer reportados en pacientes con SPJ publicados por diversos autores en la literatura.

Tabla 6. Riesgos relativos (RR) de cáncer reportados en pacientes con SPJ (elaboración propia)

Autor y año	Gen*	Localización												
		Todos	GI*	Esófago	Estómago	ID*	Colorectal	Páncreas	Pulmón	Testículo	Mama	Útero	Ovario	Cérvix
Giandiel lo et al, 2000	T*	15.2 (2-19)	-	57 (2.5-557)	213 (96-368)	520 (220-1306)	84 (47-137)	132 (44-261)	17 (5.4-39)	4.5 (0.12-25)	15.2 (7.6-27)	16 (1.9-56)	27 (7.3-68)	1.5 (0.31-4.4)
	H*	15.5 (10.5-22)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	M*	14.8 (10-21)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Choi et al, 2000	T	11.2 (6.3-18.4)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	T	9.9-18	50.5	-	-	-	-	-	-	20.3	-	-	-	-
van Lier, Wagner et al, 2010	H	6.2-22	30.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	M	16-18.5	150.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
van Lier, Mathus et al, 2011	T	HR* 8.96 (6.46-12.4)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	H	HR 4.76 (2.82-8.04)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	M	HR 20.4 (13.43-30.9)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Resta et al, 2012	T	15.1 (10.5-21.2)	126.2 (73.3-203.4)	-	-	-	13.5 (4.3-32.5)	139.7 (61.1- 276.4)	-	-	-	-	-	-
	H	8.6 (4.2-15.7)	90.4 (39.6-178.9)	-	-	-	11.2 (1.89-37)	88.6 (22.6- 241.6)	-	-	-	-	-	-
	M	22 (14.1-32.7)	192.8 (89.5-366.1)	-	-	-	17 (2.8-56)	245.4 (78-591.9)	-	-	12.15 (5.1-26)	-	-	55.6 (17.7- 134)
Korsse et al, 2013 (a los 70a)	T	-	-	-	-	-	76 (36-160)	-	-	-	-	-	-	

Gen: género, T: total, M: mujer, H: hombre, HR hazard ratio, GI: gastrointestinal (colorectal, intestino delgado, gástrico, esófago, páncreas), ID: intestino delgado

Tabla 7. Riesgos acumulados (RA) para padecer cáncer en pacientes con SPJ (elaboración propia)

Autor y año de publicación	Edad (años)	Tipo de cáncer (%)															
		Cualquier cáncer	GI*	Esófago	Estómago	ID*	Colorectal	Páncreas	Pulmón	Test*	Mama	Útero	Ovario	Cérvix	Gine*	Tiroides	Vejiga
Giardello et al, 2000	15-64	93	-	0.5	29	13	39	36	15	9	54	9	21	10	-	-	-
	20	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hearle, Schumacher et al, 2006b	30	5	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
	40	17	9	-	-	-	3	3	1	-	8	-	-	-	3	-	-
	50	31	15	-	-	-	5	5	4	-	-	-	-	-	8	-	-
	60	60	33	-	-	-	15	7	13	-	31	-	-	-	18	-	-
	70	85	-	-	-	-	39	11	17	-	-	-	-	-	18	-	-
van Lier, Wagner et al, 2010	60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	65	37-93	38-	-	29	13	39	-	-	-	32-54	9	21	10	-	-	-
	70	66	66	-	-	-	-	11-36	7-17	9	-	-	-	13-18	-	-	-
Resta et al, 2013	15-65	90	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	40	20	7	-	-	-	3	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	50	43	20	-	-	-	6	4.5	-	-	-	-	-	14	-	-	-
	60	71	44	-	-	-	12	18	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	65	89	55	-	-	-	-	55	-	-	-	-	-	22.7	-	-	-
Korsse S. et al, 2013	50	-	-	-	-	-	-	3.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	60	-	-	-	-	-	-	11.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	70	-	-	-	-	-	-	26	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ishida et al, 2016	70	-	-	-	24	24.1	36.4	29.4	7.6	-	19.3	46.5	10.1	-	-	2.7	10.5
								M*: 36.1 H*:26.6									

M: mujer, H: hombre, GI: gastrointestinal (colorectal, I: delgado, gástrico, esófago, páncreas), ID: intestino delgado, Test: testículo, Gine: ginecológico

4.6. Correlación fenotipo-genotipo

Existen múltiples estudios cuyo objetivo es describir las asociaciones entre la afectación clínica con el genotipo de los pacientes; los resultados varían, no sólo por el uso de diferentes metodologías, sino también por la variabilidad de los sujetos estudiados. por lo que no se ha definido una relación clara y valida entre fenotipo y genotipo de la enfermedad

4.7. Criterios diagnósticos

El diagnóstico de SPJ se basa en los hallazgos clínicos encontrados, la presencia de antecedentes familiares y el hallazgo de una prueba genética molecular con una variante patogénica en el gen *STK11*.

La OMS en el año 2000 definió sus propios criterios diagnósticos que luego fueron modificados por van Lier, Wagner et al. (2010) (Hamilton & Aaltonen, 2000). Posteriormente, varios autores han publicado modificaciones de los criterios de la OMS, aportando pequeños cambios, quizá, con el fin de buscar más precisión a la hora de catalogar a un paciente como afectado de SPJ. En la tabla 8 se describen los criterios publicados internacionalmente por diferentes autores.

Tabla 8. Criterios diagnósticos de SPJ publicados en la literatura

<p>Organización Mundial de la Salud, 2000 (Hamilton & Aaltonen, 2000; van Lier, Mathus-Vliegen, et al., 2011)</p> <p>A) Historia familiar de SPJ, y</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cualquier número de pólipos confirmados histológicamente tipo PJ* o, 2. Hiperpigmentación mucocutánea característica. <p>B) Sin historia familiar de SPJ, y</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tres o más pólipos histológicamente confirmados de tipo PJ*, o 2. Cualquier número de pólipos histológicamente confirmados* e hiperpigmentación mucocutánea característica. <p><i>* Histología de pólipos SPJ: región central de músculo liso con ramificaciones de tipo "arborizante", cubiertos de mucosa nativa de la región de la cual se origina que se extiende hasta los pliegues y produce un patrón vellosos.</i></p>
<p>Giardello et al, 2006</p> <p>El diagnóstico se puede hacer en pacientes con pólipos de tipo hamartomatoso y con al menos DOS de los siguientes criterios clínicos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Depósitos de melanina en labios. 2. Historia familiar de SPJ. 3. Poliposis intestinal.
<p>Consenso Europeo de Expertos, 2010 (Beggs et al., 2010) y Orphanet Journal of Rare Diseases 2014 (Jelsig et al., 2014)**</p> <p>Cuándo UNO de los siguientes está presente:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dos o más pólipos de tipo PJ confirmados histológicamente (diferente de la OMS que son 3 o más). 2. Cualquier número de pólipos detectados en un individuo quien tiene historia familiar de SPJ en parientes cercanos. 3. Pigmentación mucocutáneas característica en un individuo que tiene historia familiar de SPJ en parientes cercanos. 4. Cualquier número de pólipos tipo PJ en un individuo que tiene pigmentación mucocutánea característica. <p><i>** Utilizados en esta serie</i></p>
<p>Clínica Mayo, 2010(Riegert-Johnson et al., 2011; You et al., 2010)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientes <u>sin antecedentes familiares</u> de SPJ, se realiza un diagnóstico de SPJ si se encuentran cualquiera de las siguientes: Máculas hiperpigmentadas características y uno o más pólipos intestinales con histología de tipo PJ, o dos pólipos intestinales con histología de tipo PJ. 2. En pacientes <u>con antecedentes familiares</u> de SPJ, en un hermano o un niño, se realiza un diagnóstico de SPJ si ALGUNA de las siguientes características está presente: Máculas hiperpigmentadas características, o uno o más pólipos intestinales con histología de tipo PJ, o una mutación LKB1 (agregan la mutación a diferencia de todos los otros criterios)
<p>Guía clínica ACG, 2015. Pruebas genéticas y manejo de los síndromes hereditarios de cáncer GI. Guía NCCC, evaluación Genético/Familiar de alto riesgo de CCR, versión 3. 2017(Syngal et al., 2015)</p> <p>Si un individuo presenta al menos DOS de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dos o más pólipos gastrointestinales de tipo SPJ. 2. Hiperpigmentación mucocutánea de boca, labios, nariz, ojos, genitales o dedos. 3. Antecedentes familiares de SPJ.

Los criterios que se utilizaron en esta serie, fueron los definidos por Beggs et al. (2010) en un consenso europeo de expertos y por el grupo de Jelsig et al. (2014), publicados en la guía de Orphanet Journal of Rare Diseases.

Los criterios diagnósticos más recientes, son los publicados en el año 2015 por el American College of Gastroenterology coincidiendo con los del año 2017 descritos por el grupo estadounidense National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en la Guía Oncológica de Evaluación del Cáncer Colorectal Hereditario (NCCN, 2017; Syngal et al., 2015).

4.8. Detección y diagnóstico de los pólipos intestinales

Los pólipos en el SPJ se presentan principalmente en el tracto gastrointestinal, por lo que se han instaurado técnicas de detección y diagnóstico basadas en la localización anatómica de los pólipos, el alcance de los instrumentos utilizados, las complicaciones asociadas y la edad del paciente.

Para la detección de pólipos de localización extraintestinal no se han descrito técnicas ni se han incluido medidas de vigilancia en los protocolos.

La endoscopia digestiva se ha convertido en una prueba diagnóstica de primera línea y además se ha consolidado como un tratamiento eficaz. El origen de la palabra endoscopia surge del griego *endo* y *skopia*, significa “visión desde dentro”. Con esta técnica se pueden visualizar y tratar con un endoscopio (instrumento que consta de un tubo flexible y un sistema de iluminación) diferentes patologías del tracto digestivo. Sin embargo, como todas las técnicas invasivas no está exenta de complicaciones.

Son principalmente dos, los tractos digestivos explorados que dan lugar a la **endoscopia de vías digestivas altas** (esófago, estómago y duodeno) y la **endoscopia de vías digestivas bajas** (colonoscopia: recto, sigma, colon y

ciego), generalmente, alcanzar la parte distal del íleon es un objetivo de toda colonoscopia total (Acuña Quirós et al., 2010). El intestino delgado en su parte proximal (duodeno, algunas veces hasta yeyuno) puede ser explorado en algunas ocasiones por la endoscopia de vías digestivas altas y en su parte distal con la endoscopia de vías digestivas bajas. Los segmentos que no están al alcance de las técnicas endoscópicas anteriores se exploran con procedimientos que se detallan más adelante.

A continuación, se describen las técnicas utilizadas para la detección y diagnóstico de pólipos en el tracto digestivo, sin embargo, en el subtítulo 4.11. se desarrollan con detalle los protocolos de vigilancia que se han publicado hasta la fecha.

1. Detección de pólipos del tracto digestivo superior

Técnicas endoscópicas

- Endoscopia digestiva alta o gastroduodenoscopia: esta técnica se puede denominar con otros términos como videogastroscoopia, gastroscopia, fibroscopia alta, fibrogastroscopia, esofagogastroscopia o gastroduodenoscopia. Consiste en la visualización del esófago, estómago y el duodeno. Según se va avanzando la exploración suele denominarse como fibroesofagoscopia, fibrogastroscopia y fibroduodenoscopia. Hasta hace 10 años, sólo se disponía de dos técnicas endoscópicas para estudiar la mucosa del intestino delgado: la intubación ileal durante la colonoscopia y la realización de una enteroscopia por pulsión, aunque esta última, además de ser laboriosa,

está restringida en niños debido a que no existen enteroscopios diseñados para la edad pediátrica (Acuña Quirós et al., 2010).

- Videocápsula endoscópica (VCE): La finalidad de esta técnica es la visualización de pólipos en áreas del tracto digestivo no accesibles a los procedimientos endoscópicos habituales como por ejemplo los localizados en el intestino delgado, también se pueden visualizar pólipos localizados en estómago.

Técnicas radiológicas

- Estudio radiográfico seriado con bario: consiste en la administración de bario por vía oral y la obtención de radiografías seriadas del intestino, hasta que el contraste llega al ciego. Se recomendaba hasta hace aproximadamente 10 años. Inicialmente se realiza una evaluación del tracto digestivo superior y luego se amplía para seguimiento de todo el intestino delgado. Se ha concluido que aportan una pobre visualización sobre todo de los pólipos distales del intestino delgado (McGarrity et al., 2016).
- Enterorresonancia/enterotomografía o enterografía con resonancia nuclear magnética/tomografía axial computarizada: se describe a continuación en el punto de detección con técnicas radiológicas de pólipos del intestino delgado.

2. Detección de pólipos del intestino delgado

Técnicas endoscópicas

- Video cápsula endoscópica (VCE): actualmente es utilizada para la detección, diagnóstico y vigilancia de pólipos del intestino delgado. Está demostrado que permite una mejor visualización de los pólipos que las radiografías de bario; su realización es más cómoda para los pacientes y reduce la exposición a radiación. Se recomienda como un procedimiento de vigilancia de primera línea (McGarrity et al., 2016; Syngal et al., 2015). No es una técnica invasiva y requiere poca preparación, lo que le añade ventajas y además es posible utilizarla en niños, incluso menores de 10 años (Acuña Quirós et al., 2010). En los más pequeños que no puedan ingerir la cápsula, se puede depositar en el duodeno por medio de una EDA (Burke et al., 2005; McGarrity et al., 2016).
- Enteroscopia de doble balón (EDB): es una técnica endoscópica asistida que utiliza doble balón (dos globos), implementada para el diagnóstico y tratamiento de patologías del intestino delgado. Fue introducida desde el año 2001 en la práctica clínica (van Lier, 2011), con tasas de éxito del 40%-80%. Consiste en el uso de un endoscopio (enteroscopio) con un globo localizado al final de su recorrido y un sobretubo adaptado al enteroscopio que tiene una cámara y otro globo. Permite visualizar todo el intestino delgado y el íleon terminal. Esta técnica ha sido incluida como prueba de diagnóstico y detección precoz en los protocolos de vigilancia.

Técnicas radiológicas

- Estudios radiográficos seriados con bario, descritos previamente.
- Enterografía por tomografía axial computarizada: se introdujo por primera vez por el grupo de Raptopoulos (1997), como una modificación del TAC (tomografía axial computarizada) de abdomen para la visualización del intestino delgado. Consiste en la combinación del contraste administrado por vía oral (por enteroscopia) o también se puede introducir a través de un tubo nasoyeyunal colocado fluoroscópicamente antes de la realización de la prueba (por enteroclisis) con el TAC en la "fase entérica", con el fin de optimizar la resolución del contraste entre la mucosa y la luz intestinal (Ilangovan et al., 2012; McGarrity et al., 2016). A esta técnica Syngal et al. (2015), aporta que es precisa para detectar pólipos del intestino delgado, particularmente aquellos mayores o iguales a 1 cm de diámetro, aunque, tiene asociado el problema de la exposición repetida a los rayos X, sobre todo en niños.
- Enterografía por resonancia nuclear magnética (enteroRNM): también se puede realizar por medio de enteroclisis o enteroscopia, en el último caso se utiliza contraste oral (metilcelulosa o manitol diluido) para la visualización de todo el tracto digestivo. Es un procedimiento confiable para la detección de pólipos del intestino delgado con una sensibilidad similar al de la VCE y evita la exposición a la radiación de la enterografía con TAC (Caspari et al., 2004; Gupta et al., 2010) y del tránsito baritado. Tiene el inconveniente que requiere de sedación o anestesia en niños pequeños.

3. Detección de pólipos del tracto digestivo inferior

El diagnóstico de los pólipos que se encuentran en la región distal del intestino delgado (yeyuno, íleon) están fuera del alcance de las técnicas de endoscopia digestiva alta convencional y han sido difíciles de diagnosticar y manejar (McGarrity et al., 2016). Existen descritas las siguientes técnicas para la detección de estos pólipos y los localizados en el colon, que en definitiva son los localizados en el tracto digestivo inferior:

- Colonoscopia: también denominada videocolonoscopia, fibrocolonoscopia, rectosigmoidoscopia, sigmoidoscopia o colonoscopia total. Es la técnica endoscópica más utilizada para diagnóstico y tratamiento de pólipos del colon.
- Estudios radiográficos con bario ampliados a todo el intestino delgado.
- Video cápsula endoscópica.
- Enterografía con resonancia nuclear magnética.
- Enterografía por tomografía axial computarizada.

4.9. Diagnóstico molecular y detección de la mutación en *STK11*

A continuación, y con el fin de entender las diferentes técnicas utilizadas para detectar mutaciones en el gen *STK11*, se describe un breve repaso de la estructura del ADN. Según el modelo descrito por James Watson y Francis Crick en 1953 la molécula de ADN está constituida por dos largas cadenas de nucleótidos con polaridad opuesta, unidas entre sí formando una doble hélice. Cada nucleótido contiene un azúcar, que en este caso es la desoxirribosa, una base nitrogenada que puede ser una adenina (A), guanina (G), citosina (C) y

timina (T) y un grupo fosfato. Los nucleótidos se enlazan entre sí a través del grupo fosfato y forman largas cadenas.

Las dos cadenas de nucleótidos que constituyen una molécula de ADN se unen entre sí gracias a puentes de hidrógeno entre las bases nitrogenadas complementarias de ambas cadenas que quedan enfrentadas (dos puentes de hidrógeno entre A y T, y tres puentes de hidrógeno entre G y C).

La estructura de un determinado ADN se define por el orden o "secuencia" de las bases nitrogenadas, en esta secuencia de bases está contenida la información genética del ADN.

La estructura en doble hélice del ADN, aparea las bases de forma limitada (A-T; G-C), de esta forma el orden o secuencia de bases de una de las cadenas determina automáticamente el orden de la otra, por ello, las cadenas son complementarias.

Los diferentes métodos de análisis de mutaciones de *STK11* se han basado en métodos estándar y de cribado de detección de mutaciones del ADN como: el análisis de polimorfismos conformacionales monocatenario (SSCP, *del inglés*, single stranded conformational polymorphism), electroforesis en gel específica de conformación (SCGE, *del inglés* conformation sensitive gel electrophoresis), cromatografía líquida desnaturizante de alto rendimiento (dHPLC, *del inglés* denaturing high performance liquid chromatography); estas técnicas de cribado tienen como ventaja que permiten reducir el número de muestras a secuenciar y como inconveniente, que ninguna de ellas presenta una sensibilidad y especificidad absolutas.

En los últimos años se han mejorado las técnicas y se ha demostrado la utilidad de la amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA, *del inglés* multiplex ligation dependent probe amplification) sobre todo para la

detección de grandes reordenamientos (Hearle, Schumacher, et al., 2006a; Lim et al., 2003; Volikos et al., 2006).

Inicialmente, las técnicas de cribado eran ampliamente utilizadas en el proceso diagnóstico por su coste-eficacia, pero progresivamente decayeron en desuso, siendo reemplazados por la secuenciación Sanger y más recientemente, por los sistemas y técnicas de secuenciación masiva o de nueva generación (NGS, *del inglés*, next generation secuencing).

Según la revisión publicada y actualizada en 2016 por GenesReviews® (McGarrity et al., 2016), para el diagnóstico genético del SPJ, se pueden incluir 1) análisis de secuenciación del gen *STK11*, 2) la realización de un panel multigen. En el primer caso, recomiendan realizar primero la secuenciación del gen para detectar variantes patogénicas que pueden incluir pequeñas deleciones/inserciones, variantes missense, nonsense y de empalme (splicing); y posteriormente para la búsqueda de grandes deleciones/duplicaciones utilizando la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *del inglés*, polymer chain reaction) cuantitativa, PCR de largo alcance, MLPA o técnicas con microarray dirigido y diseñado para detectar deleciones o duplicaciones de un solo gen. En algunas instituciones se realizan la secuenciación del gen y la búsqueda de grandes deleciones de forma simultánea con el fin de disminuir tiempos de respuesta y aumentar las tasas de detección de mutaciones (Huang Z. et al., 2015; Papp et al., 2010; Zheng et al., 2017).

En el segundo caso, se utilizan paneles que incluyen otros genes que podrían plantear un diagnóstico diferencial como por ejemplo *PTEN*, *SMAD4*, *BMRPIA* y *PRKARIA*, aunque los genes incluidos, la sensibilidad y los métodos utilizados para la realización de los paneles van cambiando según el laboratorio y según los avances tecnológicos.

Actualmente existen pruebas genómicas más completas, como la secuenciación del exoma y la secuenciación del genoma; pero, sólo están indicadas si la prueba de un solo gen en serie (y/o el uso de un panel multigénico que incluya *STK11*) no puede confirmar un diagnóstico en un individuo con características de SPJ.

4.9.1. Cromatografía líquida desnaturalizante de alto rendimiento

La dHPLC se ha utilizado como método de cribado previo a la secuenciación del gen. La cromatografía líquida es un método físico, en donde se separan y distribuyen los componentes de una mezcla entre dos fases inmiscibles, una fija o estacionaria y otra móvil. La fase móvil es un líquido que fluye a través de una columna que contiene la fase fija. La fase fija es inerte física y químicamente, pudiendo ser también un sólido con diferentes propiedades químicas, dependiendo de éstas surgen los diferentes tipos de cromatografías. La fase móvil puede ser un solvente puro o una mezcla de solventes. Posterior a inocular la muestra en la parte superior, empieza a fluir la fase móvil a través de la columna.

La dHPLC se basa en la técnica anterior, pero utilizando una columna de elución de fase reversa, que se usa para la separación diferencial de secuencias nucleotídicas, previa a la cual (como su nombre indica) precisa la desnaturalización de la muestra a analizar mediante cambios de temperatura (Caballero Villaraso et al., 2007).

Inicialmente se debe realizar la extracción de ADN, la amplificación o copias del fragmento del gen con PCR y posteriormente, se realiza una desnaturalización a 95°C, seguida de una disminución paulatina de la

temperatura; de esta forma las hebras de DNA desnaturalizado (separadas) se renaturalizan (vuelven a unirse).

Así se pueden detectar las mutaciones (“mismatches”) en base a las diferentes uniones formadas en el proceso de renaturalización de los fragmentos de gen amplificados. Esto se explica por la nueva formación de ADN que ocurre cuando la renaturalización lenta (de doble hebra), se une a las hebras exactamente iguales que las originales (la doble hebra de ADN wild type "normal", por una parte, y la mutada por otra), denominadas homodúplex; además se provoca la unión de combinaciones de las cadenas sentido y antisentido de cada homodúplex, para formar los llamados heterodúplex.

Finalmente, se detectan los grados de elución y retención de los homodúplex o heterodúplex en la columna utilizando sensores ultravioletas, para que luego un software realice el cromatograma correspondiente. Cualquier cambio en el cromatograma, incluyendo cambios sutiles, supone una sospecha diagnóstica orientando incluso acerca de la localización y naturaleza de la base o bases alteradas (Kosaki et al., 2005).

4.9.2. Electroforesis en gel sensible a conformación

La técnica electroforesis en gel sensible a conformación es otro de los métodos de detección rápida que se desarrolló sobre la base de la suposición de que los solventes ligeramente desnaturalizantes en un tampón apropiado pueden acentuar los cambios conformacionales producidos por desajustes de una sola base y, por lo tanto, aumentar la migración diferencial de heterodúplex y homodúplex (Körkkö et al., 1998) de ADN formados después de que se somete el ADN de doble cadena a un proceso de desnaturalización-renaturalización en un gel de poliacrilamida, para posteriormente realizar la

visualización de las bandas formadas y las diferencias entre homodúplex y heterodúplex. Actualmente existe tecnología automatizada y mejorada para la realización de esta técnica y para la visualización de resultados, como por ejemplos las variantes que utilizan plataformas de fluorescencia (Blesa & Hernández-Yago, 2000).

4.9.3. Análisis de polimorfismos de conformación de cadena simple

El análisis de polimorfismos de conformación de cadena simple, ha sido un método utilizado desde los años 90 para identificar las mutaciones de *STK11* (Resta et al., 1998), aunque recientemente se sigue usando como una técnica de cribado de mutaciones (Mehenni et al., 2007). Se basa en el comportamiento electroforético que presentan las moléculas monocatenarias de ADN, según su secuencia en un gel de poliacrilamida no desnaturizante. Una molécula de ADN monocatenaria tiende siempre a formar estructuras secundarias debido a entrecruzamientos internos entre sus bases. Como consecuencia, se forman estructuras tridimensionales de diferente conformación, que depende de la secuencia concreta de la hebra. Estas estructuras son denominadas "conformacionales". Según la forma que adquiera la molécula, ésta migrará con mayor o menor facilidad a través del gel, así, se pueden diferenciar dos hebras de ADN cuyas secuencias sean muy parecidas. El método es muy potente ya que una simple sustitución de una única base es capaz de hacer que la molécula adquiera una conformación tridimensional totalmente distinta.

Por si sólo no aporta información acerca de la mutación concreta que presenta el ADN, por lo que se actualmente se utiliza en combinación con otros métodos (Chiang & Chen, 2017; Estrada-Cuzcano et al., 2005). Debido a que

los fragmentos de ADN a analizar deben tener un tamaño medio de 400 pares de bases, el primer paso es amplificar por PCR la región del gen que se va a estudiar. Posteriormente se realiza una desnaturalización por calor del fragmento de ADN y luego se realiza la electroforesis en el gel; los fragmentos son analizados por autoradiografía. En condiciones ideales el rango de sensibilidad del SSCP varía entre 80 a 90% para detectar mutaciones en fragmentos menores de 200 pares de bases (Estrada-Cuzcano et al., 2005).

Las dificultades de esta técnica destacan la imprevisibilidad del comportamiento electroforético de las cadenas simples, ya que se ve influenciado por las condiciones secundarias de la migración (por ejemplo, la temperatura). Otra desventaja es que a medida que aumenta el tamaño de la molécula, ésta se vuelve insensible a determinados cambios, adoptando siempre la misma conformación tridimensional a pesar de haberse producido un cambio en su secuencia. Además, la desnaturalización completa es difícil de conseguir y muchas veces aparecen bandas en el gel correspondientes a la doble cadena (Kubo et al., 2009). Sin embargo, esta técnica se sigue utilizando para la realización de cribado de mutaciones previo a la secuenciación de *STK11* (Chiang & Chen, 2017).

4.9.4. Amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples

Desde el año 2005 se plantearon estudios que sugerían el aumento de la tasa de detección de mutaciones con la realización de MPLA en familias en las que no se habían detectado mutaciones con los métodos convencionales, además se demostró que éste es un método robusto, eficaz y fácil para la detección de deleciones parciales o totales de *STK11* (Aretz et al., 2005; Hearle, Rudd, et al., 2006; Volikos et al., 2006). Varios estudios plantean que la combinación

de secuenciación directa y MLPA es eficaz para el cribado de la mutación de la línea germinal *STK11* (Fostira et al., 2018; Huang Z. et al., 2015; Papp et al., 2010; Zheng et al., 2017). Actualmente, es la técnica más utilizada para el abordaje de los grandes reordenamientos (duplicaciones y deleciones) de múltiples genes relacionados con cáncer hereditario. Es un método semicuantitativo que se basa en la hibridación de dos sondas específicas adyacentes las cuales tienen incorporados adaptadores y marcaje con fluorescencia. Estas sondas reconocen su diana específica e hibridan. Posteriormente son ligadas y amplificadas por PCR utilizando cebadores que reconocen los adaptadores de las sondas que se incluyeron inicialmente. Los fragmentos amplificados se observan por electroforesis capilar. Los casos a estudio se comparan en paralelo con tres controles normales. De esta forma, la intensidad de fluorescencia del caso con respecto a los controles nos da información sobre la dosis génica presente en la muestra para cada secuencia concreta que se interroga con cada par de sondas. Así, se establece la ganancia (duplicación) o pérdida (deleción) de material genético en la muestra (Soto Martínez, 2017).

4.9.5. Secuenciación de *STK11*

La secuenciación del ADN es una técnica que surgió en el año 1977 y es una de las principales herramientas en el diagnóstico genético. Los métodos de secuenciación incluyen la de tipo Sanger y las últimas tecnologías de secuenciación masiva o NGS.

La secuenciación Sanger es un proceso enzimático modificado similar a una PCR, donde únicamente se utiliza un cebador y en el que, además de los nucleótidos normales, se incluyen otros nucleótidos modificados, denominados finalizadores, que detienen la PCR. La reacción de síntesis de

ADN va progresando hasta que la polimerasa utiliza uno de los nucleótidos modificados. Al final de la reacción se obtiene una colección de fragmentos de todos los tamaños en los que el último nucleótido es el “finalizador”. Estos nucleótidos terminales están marcados, con el fin de que puedan detectarse toda la variedad de fragmentos obtenidos. Originalmente se marcaban por radioactividad y se separaban en electroforesis por geles de acrilamida. En el año 1986 se introdujo la secuenciación automática, en la que cada nucleótido se marca con un fluoróforo diferente y la separación de fragmentos por tamaño se lleva a cabo mediante electroforesis capilar con un lector, que reconoce qué fluoróforo es cada uno de los nucleótidos, y que va indicando la secuencia. Esta técnica se ha automatizado y es reconocida durante muchos años como la técnica de referencia para detección de mutaciones puntuales, dada su alta sensibilidad y especificidad.

Tras la secuenciación automática de estas zonas, el análisis de las secuencias obtenidas se realiza comparando con secuencias de referencia para dichos genes publicadas en diferentes bases de datos (Soto Martínez, 2017).

Si bien, es la técnica con mayor sensibilidad y especificidad, pero, presenta varios inconvenientes, como lo son los altos costes económicos y de tiempo en el caso de análisis de genes de gran tamaño, debido a la gran cantidad de exones para estudiar. Otra desventaja es que en las enfermedades con gran heterogeneidad genética presentan muchos genes asociados y por tanto necesitan de un diagnóstico diferencial, resultando difícil diferenciar a qué gen está asociada la enfermedad de una familia concreta (Soto Martínez, 2017).

Otra de las tecnologías que se han desarrollado con múltiples mejoras en los últimos 12 años es la NGS. De aquí ha surgido el desarrollo y uso clínico generalizado de paneles multigénicos, que permiten incluso analizar simultáneamente hasta 150 genes.

Los métodos utilizados en estos paneles incluyen análisis de secuencias, análisis de delección/duplicación y/u otras pruebas no basadas en secuenciación.

Desde hace aproximadamente 5 años se están realizando estudios, sobre todo en el ámbito de cáncer de origen hereditario con el fin de demostrar que los paneles que utilizan NGS tienen alta sensibilidad, que es una técnica de alto rendimiento, y que además sirve como método de detección rápida de mutaciones genéticas causales conocidas de cánceres hereditarios (Guan et al., 2015; Kohda et al., 2016). La última revisión de las guías de la NCCN (Guidelines version 1. 2018), aconseja que en el caso de cáncer de mama/ovario hereditario en el cuál pueden estar involucrados varios genes incluyendo el *STK11*, tendría beneficios de costo efectividad la realización de un panel multigen (NCCN, 2019).

Esta tecnología ofrece una mejora importante de la ciencia, permitiendo un aumento del rendimiento del análisis con una reducción importante del tiempo de respuesta y costes económicos. “La gran capacidad de análisis de estos nuevos sistemas hace posible el estudio simultáneo de amplios paneles de genes, exomas e incluso genomas completos” (Soto Martínez, 2017).

La gran preocupación del uso de esta nueva tecnología surge con los hallazgos no informativos que estos paneles multigénicos puedan descubrir.

La implementación en la práctica clínica de la NGS requiere una confirmación de los resultados por secuenciación Sanger; o en algunos casos, se requiere una adecuada validación analítica y clínica por laboratorios clínicos acreditados.

Según la base de datos de Orphanet existen aproximadamente 55 laboratorios acreditados y registrados en Europa y Canadá que realizan diagnóstico molecular de mutaciones de *STK11*, la mitad de ellos incluyen en su

metodología el uso de NGS; la mayoría son laboratorios franceses (Inserm US14, 2018).

4.9.6. Secuenciación de exoma

El exoma humano incluye todas las secuencias de ADN nuclear codificantes, aproximadamente 180,000 exones que se transcriben en ARN (ácido ribonucleico) maduro. El exoma, comprende solo el 1% -2% del genoma humano.

La secuenciación del exoma es una prueba de laboratorio que identifica y analiza la secuencia de todos los genes nucleares que codifican proteínas en el genoma (Wallace & Bean, 2017). La secuenciación del genoma completo y el exoma completo se utiliza para el análisis de mutaciones somáticas de muestras tumorales y también puede servir como herramientas de evaluación del riesgo de cáncer hereditario (Yurgelun, 2015), aunque los estudios que se han realizado y que demuestran nuevos hallazgos incluyen pacientes con riesgo de cáncer de colon con genes de alta penetrancia, pero no incluyen al gen *STK11* (Soto Martínez, 2017).

Algunos estudios han revelado nuevas variantes patogénicas utilizando la secuenciación del exoma y otros han estudiado la asociación de cáncer de mama con *BRCA2* y *STK11* (Ataei-Kachouei et al., 2015; Wang H.H et al., 2014). Es probable que la implantación del exoma disminuya los costes económicos en los casos que para realizar un adecuado diagnóstico diferencial se requiera secuenciar varios genes.

4.10. Tratamiento

Existen pocas opciones para el tratamiento terapéutico de SPJ. Las técnicas quirúrgicas son comunes para el tratamiento de las complicaciones, como la invaginación intestinal, obstrucción intestinal, perforación intestinal y/o isquemia intestinal asociada; así como para la resección de lesiones neoplásicas.

4.10.1. Tratamiento de los pólipos

El tratamiento de los pólipos puede variar según la localización, el tamaño de los pólipos, el momento del diagnóstico y la situación clínica del paciente. En general, lo más habitual es realizar una polipectomía que se adapte a cada situación. En caso de que no existan complicaciones graves y según cada caso se pueden utilizar diversos procedimientos.

1. Procedimientos utilizados para la resección de pólipos intestinales

Técnicas endoscópicas

- Polipectomía, mucosectomía y disección submucosa: el uso de estas técnicas en general tienen la particularidad de que para una adecuada resección de la lesión, ésta, debe ser accesible al examinador y que además requieren de gran experiencia debido a los riesgos de perforación (Latchford et al., 2019). La polipectomía es la técnica más descrita y de elección para pólipos sésiles y pediculados. Se realiza con la ayuda de corriente eléctrica y utilizando una pinza o un asa. La mucosectomía consiste en la resección de porciones de mucosa después de haber inyectado líquido en la submucosa para hacer más fácil la extracción completa. La disección submucosa se realiza

haciendo un corte inicial circunferencial y una posterior disección de la capa submucosa, a fin de reseca en bloque lesiones que no tienen límite de tamaño, por ejemplo, pólipos sésiles o planos (Moreira et al., 2011).

Estas técnicas pueden ser realizadas por medio de procedimientos endoscópicos. Actualmente existen otras técnicas que permiten la exploración total del intestino delgado, realizadas por vía oral o por vía anal; son utilizadas tanto en la vigilancia intestinal como también para la realización de polipectomías. Estas son: la 1) enteroscopia de pulsión, la 2) enteroscopia de doble balón (descrita en el capítulo anterior), la 3) enteroscopia monobalón (EMB) y la 4) enteroscopia espiral (Beggs et al., 2010). La primera es la más sencilla y sólo permite la exploración del duodeno y la primera porción del yeyuno (entre 50 y 150 cm del mismo). La segunda y tercera, llevan uno o dos balones sobre el enteroscopio que se infla y desinfla durante la exploración permitiendo una mejor visualización del intestino. La cuarta, tiene un relieve helicoidal externo que permite el avance mediante la rotación horaria y se puede usar con distintos endoscopios (Pérez-Cuadrado & Soria Gálvez, 2011).

- Enteroscopia intraoperatoria: procedimiento utilizado de forma intraoperatoria en el mismo momento que se realiza una laparotomía exploratoria. Consiste en realizar una exploración endoscópica de todo el intestino. Si precisa y está indicado, se puede realizar una polipectomía, en este caso la técnica se denomina polipectomía endoscópica intraoperatoria (PEIO).

Técnicas quirúrgicas

Estas técnicas se utilizan de forma intraoperatoria en el caso que sea necesario realizar una laparotomía exploratoria. Son pocas las situaciones en las que se plantea utilizarlas, por ejemplo, se recomienda que sea el tratamiento inicial en adenomas sésiles de gran tamaño y con amplia base de implantación que no pueden ser resecados de forma endoscópica. También se utilizan cuando la histología de la lesión resecada de forma endoscópica muestra invasión de la submucosa y hay criterios de mal pronóstico (Moreira et al., 2011). Los diferentes métodos quirúrgicos utilizados para la resección de un pólipo son la exéresis local transmural y la resección parcial del intestino delgado con enteroenterostomía.

La colectomía (resección parcial o total de un segmento de colon) es a veces necesaria para controlar los pólipos del colon y debe considerarse si el manejo colonoscópico es difícil y especialmente si se encuentra un cambio neoplásico en los pólipos (Syngal et al., 2015).

2. Tratamiento de los pólipos según la situación clínica

Según el caso y la situación clínica de cada paciente se pueden encontrar los siguientes escenarios y sus respectivos tratamientos:

- a) Tratamiento de los pólipos que causan una complicación como obstrucción intestinal, invaginación intestinal u otros síntomas graves:***

Según el criterio del cirujano se debe realizar una laparoscopia o una laparotomía exploratoria con PEIO en el caso que se presente alguna

complicación quirúrgica urgente, esto último apoyado por las recomendaciones del grupo de expertos de la European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) publicadas en 2019 (Latchford et al., 2019). También se puede realizar una laparotomía programada indicada por persistencia de síntomas clínicos como anemia o dolor abdominal recurrente (McGarrity et al., 2000; Syngal et al., 2015; Vidal et al., 2009) por pólipos que han tenido difícil manejo por vía endoscópica. En niños no está clara la indicación de la reducción radiológica o endoscópica de una invaginación intestinal sintomática o de una obstrucción intestinal. Tampoco debe usarse enteroscopia de doble balón en la obstrucción intestinal aguda por intususcepción (Latchford et al., 2019).

b) Pólipos sintomáticos, de crecimiento rápido y de gran tamaño:

Para la resección de estos pólipos se pueden utilizar las técnicas endoscópicas, laparoscópicas o quirúrgicas descritas previamente; la elección debe ajustarse al tamaño del pólipo, localización y experiencia del examinador. En el caso de que se detecte un pólipo y el paciente presente síntomas incontrolables, este debería ser extirpado.

En los casos de pólipos mayores a 3 cm de diámetro y en los que estén fuera del alcance del enteroscopio o en un ángulo que dificulte la polipectomía, se debe plantear el uso de técnicas de enteroscopia con balón apoyado por laparoscopia combinada; realizando una polipectomía fragmentaria endoscópica (Belsha et al., 2017). Esta técnica también se usa para visualizar mejor la serosa intestinal y vigilar si se produce perforación en el momento de la polipectomía. Se habla sobre todo de que la técnica laparoscópica produce menores adherencias intestinales y que la combinación con enteroscopia de

doble balón podrían disminuir las complicaciones posoperatorias de tipo íleo intestinal (Ross et al., 2006).

Se recomienda que en niños y en pólipos de gran tamaño, se debe individualizar y evaluar la técnica óptima de polipectomía, optando por una polipectomía endoscópica en caso de que la realice un experto o una quizá sea más segura la resección laparoscópica en cuña (Latchford et al., 2019).

c) Resección de pólipos como medida profiláctica:

Se realiza después de la búsqueda y detección inicial de pólipos con técnicas de imagen y/o endoscópicas, o de forma intraoperatoria en el momento de la realización de una laparotomía abdominal.

En una de las recomendaciones internacionales del grupo de expertos (Beggs et al., 2010), describen que se debía realizar una polipectomía profiláctica a pólipos mayores de 1,5 cm. Sin embargo, en las recomendaciones de la Guía Clínica de 2015 del ACG sobre pruebas genéticas y manejo de los síndromes hereditarios de cáncer gastrointestinal, indican que se debe realizar polipectomía profiláctica a pólipos mayores de 0,5 a 1 cm. Esta recomendación se basa en que la mayoría de pacientes que presentaban complicaciones como invaginaciones y obstrucciones intestinales eran portadores de pólipos de este tamaño (Ohmiya et al., 2010; Syngal et al., 2015; van Lier, Mathus-Vliegen, et al., 2011).

En el último documento de recomendaciones en niños publicado en el 2019 por la ESPGHAN, sugieren que, aunque no esté definido el tamaño de los pólipos para ser resecados en niños y adolescentes, se siga la recomendación de adultos y se realice cuando los pólipos miden entre 1,5 a 2 cm, o más pequeños si son sintomáticos. Recalcan que quizá en niños más pequeños (por

ejemplo menores de 25 kg), los pólipos de menor tamaño también pueden conferir un riesgo de invaginación intestinal (Latchford et al., 2019).

La polipectomía profiláctica se puede programar de forma electiva a los pacientes en los que se identifiquen pólipos en el momento de la vigilancia gastrointestinal, o, en el momento que se realice una cirugía abdominal (laparotomía) por medio de una PEIO, recomendado tanto por el grupo de Beggs (2010), Syngal (2015) y Latchford (2019). Además, coinciden en que idealmente durante la PEIO se instaure la técnica de "limpieza" para hacer un mapeo de la distribución de los pólipos. Se ha demostrado que con esta técnica se aumentan los intervalos de la necesidad de cirugías, sobre todo en pacientes con alto riesgo de múltiples cirugías y resecciones intestinales repetidas. La técnica consiste en la exploración endoscópica y colonoscópica guiadas con la realización de una polipectomía endoscópica o quirúrgica. Se demostró que la polipectomía endoscópica intraoperatoria detectaba pólipos que no fueron diagnosticados con otros métodos (Alimoglu et al., 2004; M Oncel et al., 2004; Syngal et al., 2015; Vidal et al., 2009).

Todos los enfoques endoscópicos, quirúrgicos y combinados tienen sus ventajas y desventajas, la elección de la modalidad para realizar la polipectomía profiláctica electiva debe ser individualizada, dependiendo del sitio, el tamaño del pólipo y la experiencia endoscópica disponible.

NOTA: Para las situaciones **b** y **c**, actualmente se plantea el uso de la enteroscopia de doble balón (EDB), que como ya se nombró anteriormente es una técnica utilizada para el diagnóstico, la vigilancia y la realización de polipectomías.

Se ha concluido que la EDB es una técnica segura y que además puede reducir la incidencia de obstrucción intestinal, la necesidad de cirugía abdominal y la

incidencia de cáncer de intestino delgado (Gao et al., 2010; McGarrity et al., 2016; Sakamoto et al., 2011). La enteroscopia y la polipectomía con EDB disminuyen la necesidad de enteroscopia o enterotomía intraoperatoria, y debería reservarse para los pacientes afectados con abundantes y grandes pólipos distales del intestino delgado (McGarrity et al., 2016).

En niños, las recomendaciones de la ESPGHAN 2019, concluyen que se requieren más datos para abordar específicamente los aspectos técnicos de la endoscopia y la polipectomía en esta población, ya que sobretodo no está claramente definida la indicación entre el uso de la enteroscopia de doble balón y la enteroscopia monobalón. Esta duda surge ante la poca evidencia existente a favor de una de las dos técnicas. Sólo se ha descrito en dos series muy pequeñas que la EMB es eficaz y segura (Barth & Channabasappa, 2010; Bizzarri et al., 2014); en cambio, Belsha (2017) demuestran que la EDB es una alternativa efectiva y segura a la laparotomía para la exéresis de pólipos mayores a 1,5 cm (Latchford et al., 2019).

Otros autores advierten que esta técnica puede que no sea viable para pacientes con antecedentes de cirugía abdominal, ya que las adherencias intraabdominales posquirúrgicas evitarían el movimiento libre del enteroscopio dentro de la cavidad abdominal, afectando la profundidad de inserción máxima del enteroscopio de doble balón (Ross et al., 2006).

La evidencia de la utilidad de la EDB es apoyada por los resultados de varios estudios; uno de ellos es el del grupo de Gao et al. (2010) en su serie mixta de 13 pacientes (adultos y niños), concluye que la EDB es clínicamente útil como una herramienta terapéutica para pólipos de intestino delgado en pacientes con SPJ, incluso en pacientes con antecedentes de cirugía abdominal extensa. Otro de los grupos que defiende la utilidad de la EDB es el de Sakamoto (2011) en una serie de 15 pacientes adultos demostraron que la EDB también era útil como herramienta para la realización de polipectomías profilácticas, en

pólipos mayores de 1 cm, incluyendo los pólipos localizados en la porción distal del intestino delgado.

3. En poliposis gástrica y de colon:

No está descrito el tamaño recomendado para la exéresis de los pólipos gástricos ni de colon. En algunas ocasiones se requiere una colectomía para controlar los pólipos del colon, sobre todo en el caso de que el manejo colonoscópico sea difícil y especialmente si existe algún cambio neoplásico.

4.10.2. Profilaxis farmacológica

Se han descrito y sugerido el beneficio de varios agentes farmacológicos que inhiben la vía de transducción de señales de PI3-quinasa el de la vía mTOR para el tratamiento de pacientes con SPJ (Faivre et al., 2006), uno de ellos es el everolimus, un antibiótico macrólido derivado de la rapamicina con propiedades antitumorogénicas y antiangiogénicas. El everolimus fue aprobado inicialmente en EEUU para el tratamiento de cáncer renal avanzado (Hudes et al., 2007).

En estudios realizados in vivo en ratones con mutaciones *Lkb1*, en los que se utilizó rapamicina, se demostró que había una disminución significativa del crecimiento y número de los pólipos intestinales (Wei et al., 2009). A su vez, se demostró en otro estudio que administrar rapamicina vía oral antes del desarrollo de los pólipos disminuía no sólo el número de pólipos sino también la carga tumoral y el grado de vascularización de los pólipos (Robinson et al., 2009).

Una de las enfermedades en la que se ha demostrado la reducción del volumen tumoral con el uso de everolimus es en la esclerosis tuberosa. Ésta enfermedad

es causada por mutaciones de la línea germinal en el *TSC 1* o *TSC2*. Estos genes codifican proteínas que intervienen en la vía que implica la activación de *STK11* y en la vía previa a la activación de mTOR (Kuwada & Burt, 2011). Existen dos publicaciones que han intentado demostrar el beneficio del everolimus en pacientes con SPJ. La primera fue en el año 2011 realizada por un grupo de los Países Bajos, quienes reportan que con el uso de everolimus se obtuvo la remisión parcial de un cáncer de páncreas avanzado y desaparición de pólipos de gran tamaño en un paciente de 46 años (Klumpen et al., 2011), esta misma idea fue apoyada por otro grupo estadounidense (Kuwada & Burt, 2011). Recientemente, se realizó una segunda publicación en 2018, siendo este un ensayo clínico fase II en donde se reclutaron pacientes entre 2011 y 2016 de los centros más grandes de los Países Bajos (Centro Médico Académico, Amsterdam, y Centro Médico Erasmus, Rotterdam). Se investigó la eficacia de everolimus en el crecimiento de pólipos y tumores en pacientes con SPJ creando dos grupos, el primero con pacientes con neoplasias malignas no resecables y el segundo con pacientes con pólipos de alto riesgo. El tratamiento en ambos grupos fue everolimus oral, 10 mg diarios. En un paciente de 49 años del primer grupo con cáncer de páncreas la enfermedad progresó después de 2 meses. Un paciente de 52 años del segundo grupo presentó toxicidad severa y rechazó el tratamiento después de 4 meses, a pesar de que la endoscopia mostró estabilización de los pólipos. Los eventos adversos que se presentaron fueron gingivitis, mucositis y erupciones cutáneas. En 2016, el ensayo fue abortado por falta de casos (de Brabander et al., 2018). Existe otro ensayo clínico realizado por el Hospital del Colegio Médico Pekin actualmente en Fase IV con 10 pacientes, cuya fecha estimada de finalización es en julio de 2022, donde utilizan rapamicina a dosis de 1 mg/m² de superficie corporal al día en niños y 2 mg al día por 6 meses (National Library of Medicine (NLM) at the National Institutes of Health

(NIH), 2018). Sin embargo, no se ha logrado demostrar el beneficio de ningún fármaco para la reducción de tamaño y número de pólipos ni para la profilaxis ni para la progresión del cáncer.

Es probable que la explicación al poco éxito en la inclusión de pacientes en los ensayos clínicos sea porque actualmente existen diversos métodos de diagnóstico, vigilancia y tratamiento instaurados en pacientes y familiares de alto riesgo; que indirectamente disminuye la urgencia de buscar tratamientos curativos y suprime la necesidad de exponerse a probables efectos adversos de los fármacos planteados para el tratamiento.

Por otra parte, varios autores han demostrado en ratones y pacientes afectados, que la COX-2 (ciclooxigenasa 2) está sobre expresada en el epitelio de los pólipos y los carcinomas asociados (McGarrity et al., 2003; Rossi et al., 2002; Wei et al., 2003). La COX es la enzima inhibidora de la formación de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico; existe en dos isoformas, COX-1 y COX-2. La COX-2 está ausente en los tejidos normales, pero es inducida rápidamente por ciertas citoquinas inflamatorias, promotores tumorales, factores de crecimiento y oncogenes. Se ha demostrado que la sobreexpresión de COX-2 produce resistencia a la apoptosis, modulación de la adhesión celular epitelial a la matriz extracelular e inducción de la angiogénesis. En 2003, se planteó el posible uso de fármacos inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (iCOX-2) como quimioprofilaxis para evitar el crecimiento de los pólipos en estos pacientes (Wei et al., 2003). Debido a que tanto Lkb1 como COX-2 están involucrados en la génesis de tumores y la supresión de la apoptosis, en su trabajo quisieron determinar en pólipos y carcinomas de 11 pacientes si los patrones de expresión de estos dos genes estaban relacionados. Encontraron que en algunos pólipos la expresión de la proteína Lkb1 estaba presente y en otros no, inclusive en pólipos del mismo paciente; por lo que se demostró que existe una gran heterogeneidad genética. A su vez, demostraron

que la expresión de COX-2 se correlaciona de forma estadísticamente significativa con la expresión de Lkb1, apoyando el papel de COX-2 en la tumorigénesis en el SPJ. Está establecido que el tratamiento con iCOX-2, como celecoxib, induce la apoptosis en una variedad de células cancerosas, incluidas las del colon, el estómago y la próstata. Por lo tanto, inicialmente los hallazgos del grupo de Wei et al. (2009) aportaban una alternativa para investigar en estrategias para quimioprevención en pacientes con SPJ, pero no se ha realizado hasta la fecha ningún estudio en pacientes con SPJ que lo demuestre.

4.10.3. Tratamiento de las lesiones dérmicas

El tratamiento de las lesiones hiperpigmentadas en piel y mucosas se realiza fundamentalmente por razones estéticas, ya que no se ha descrito que presenten transformación maligna. Sólo se debe limitar a pacientes en los que ocasionen gran ansiedad y/o alteraciones psicológicas significativas.

Se han descrito modalidades de tratamiento para la eliminación de la hiperpigmentación melanocítica, como la criocirugía, la electrodesecación, la dermoabrasión y la ablación con dióxido de carbono o láser de argón, pero estas, generalmente provocan una eliminación y cicatrización (Chang & Nelson, 1996; Higham et al., 2010). Desde 1996 se propuso el uso de láser de rubí de conmutación Q para el tratamiento de lesiones pigmentadas al causar la interrupción de los melanosomas, pero aún no se han realizado estudios a largo plazo que demuestren su utilidad (Higham et al., 2010). El uso y beneficio del láser de alejandrita Q-Switched se da a conocer con los resultados publicados en 2009 (Xi et al., 2009) y es apoyado en 2012 con un ensayo clínico realizado en 43 pacientes con SPJ (Li, Y. et al., 2012). Por otro lado, se publicó que el láser Nd: YAG Q-Switched proporciona una opción de

tratamiento eficaz y segura para los lentigos labiales asociados al SPJ (Ge et al., 2015).

4.11. Protocolos de vigilancia y detección precoz

Los protocolos de vigilancia para los pacientes con SPJ tienen dos propósitos, el primero coincide con el mismo objetivo por el que se realiza la resección profiláctica de los pólipos, y es, evitar que los pacientes presenten complicaciones graves asociadas a los pólipos, como lo son las invaginaciones, obstrucciones y perforaciones intestinales, hemorragias digestivas altas y bajas y en su menor parte ulceraciones o extrusión de pólipos. El segundo propósito se basa en la detección precoz de varios tipos de cáncer. Las indicaciones para la realización de las diferentes pruebas de vigilancia dependen de la edad de cada paciente y de su situación clínica.

No existe consenso internacional ni nacional sobre los órganos que deben monitorearse, con qué frecuencia ni a que edad se debe comenzar a realizar las pruebas. Las pruebas de diagnóstico precoz y técnicas de vigilancia que se deben instaurar se dividen en dos apartados, las que se deben realizar basalmente o tras el diagnóstico clínico o genético inicial (por primera vez) y las de control.

También, se destaca que en la Comunidad Valenciana se publicaron los primeros protocolos de vigilancia para pacientes con SPJ en la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario del año 2008 dentro del marco del Plan Oncológico de la Comunitat (Aliño Met al., 2008), posteriormente, en el año 2017 se realiza una actualización (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario, 2017). En la tabla 9 se describen éstos protocolos y además se comparan algunas de las guías y recomendaciones

publicadas internacionalmente desde el año 1997 (Tomlinson & Houlston, 1997) hasta el año 2019. Vale la pena destacar que unas de las más recientes recomendaciones en adultos fueron publicadas dentro de los protocolos de las guías NCCN V3.2017, (2017) en EEUU. Además, en la tabla 10 se describen las guías y recomendaciones dirigidas especialmente para niños y adolescentes, incluyendo las más recientes publicadas en Europa en 2019 como una posición del grupo de trabajo de la ESPGHAN (Latchford et al., 2019).

Tabla 9. Protocolos de vigilancia y detección precoz en pacientes con SPJ (los estudios incluyen niños y adultos) (elaboración propia)

Autor/año/tipo de trabajo	Pruebas recomendadas según el órgano a evaluar									
	Colon	Estómago	Intestino delgado	Páncreas	Mama	Ovario y útero	Testículo	Pulmón y tiroides		
Tomlinson y Houlston et al. (1997) Revisión de la literatura Reino Unido	Colonoscopia desde los 25a*, controles cada 3a**	Gastroscoopia desde los 10a, control cada 2a**	Series de ID* (baritado) desde los 10a**.	Ecografía abdomen desde los 25a, control anual	Exploración desde los 25a, mamografía anual desde los 35a.	Ecografía pélvica anual desde los 25a. 25a. Citología cada 2a				
Boardman et al. (2002) Revisión literatura	Colonoscopia cada 2a, desde adultez temprana	Endoscopia digestiva alta desde los 10a, control cada 2a	Endoscopia digestiva alta y visualización del ID, desde los 10a, control cada 2a	Ecografía endoscópica o ultrasonido abdomen desde los 30a	Mamografía cada 2a					
Giardiello et al (2006) Revisión de literatura. Metaanálisis EEUU	Colonoscopia desde los 18a, control cada 2-3a	Endoscopia de vías digestivas altas desde los 8a, si hay pólipos control cada 2-3a, si no hay pólipos reiniciar a los 18a, control cada 2-3a	Series de ID (baritado), desde los 8a, si hay pólipos control cada 2-3a, si no hay pólipos reiniciar a los 18a y control cada 2-3a	Ecografía endoscópica desde los 25-30a, control cada 1-2a. Como alternativa TAC* abdomen y/o Ca 19.9	Autoexploración mensual desde los 18a y exploración clínica semestral desde los 25a. Mamografía desde los 25a ^o , RNM* como alternativa	Ecografía transvaginal y Ca 125 anual desde los 25a. Examen pélvico y citología anual desde los 21a	Exploración desde RN*, analítica de rutina anual. Ecografía testicular desde RN cada 2a hasta los 12a.			
McGarrity et al (2006) Revisión literatura EEUU	Colonoscopia desde los 25a, control cada 2a	Endoscopia de vías digestivas altas desde los 10a	Series de ID (puede ser reemplazado por VCE*) desde los 10a, control cada 2a	Ecografía endoscópica desde los 30a, control cada 1-2a	Exploración anual desde los 25a. Mamografía desde los 20a cada 2-3a	Ecografía transvaginal y citología anual desde los 20a	Exploración testicular anual desde los 10a, ecografía si está indicado			

a*: años; ID: intestino delgado, VCE*: video cápsula endoscópica, TAC*: tomografía axial computarizada, RNM*: resonancia nuclear magnética, RN+: recien nacido, **: se puede realizar antes si hay síntomas, ^^: antes según antecedentes familiares

Pruebas recomendadas según el órgano a evaluar								
Autor y año	Colon	Estómago	Intestino delgado	Páncreas	Mama	Ovario y útero	Testículo	Pulmón y tiroideas
Guía clínica en cáncer hereditario, 2008, Comunidad Valenciana, España. (modificado de McGarrity & Ainos (2006))	Colonoscopia desde los 25a, control cada 2a	Endoscopia de vías digestivas altas desde los 8a**, control cada 2a	Endoscopia de vías digestivas altas (preferible VCE) más series de ID desde los 8a, control cada 2a	Ecografía endoscópica (si se dispone) o ecografía abdomen desde los 30a, control cada 1-2a	Exploración anual desde los 20a. Mamografía desde los 20a cada 2-3a	Exploración pélvica y ecografía pélvica anual desde los 20a	Exploración testicular anual desde los 10a, ecografía si está indicado	
van Lier. et al. (2010 y 2011) 2011: estudio multicéntrico de cohorte retrospectivo, 2010: revisión sistemática. Países Bajos	Colonoscopia desde los 25-30a, control cada 2-5a (según los hallazgos)	Gastroduodenoscopia desde los 20a, control cada 2-5a (según los hallazgos)	VCE* y/o RNM* enterocistis desde los 10a, si la VCE muestra pólipos, hacer RNM para determinar localización exacta, control cada 2-3a	RNM abdomen y ultrasonografía endoscópica desde los 30a, control anual	Exploración y RNM anual desde los 25a. Mamografía y RNM anual desde los 30a++	Examen pélvico, citología, ecografía transvaginal y Ca 125 anual, desde los 25-30a	Exploración testicular anual desde los 10a	
Syngal. et al. (2015) Guía Clínica ACG, EEUU	Colonoscopia desde los 8a, si hay pólipos repetir cada 3 años, si no hay pólipos, reiniciar a los 18a con control cada 3a.**	Esofagogastroduodenoscopia desde los 8a, si hay pólipos control cada 3a, si no hay pólipos reiniciar a los 18a con control cada 3a.**	VCE desde los 8a, si se encuentran pólipos repetir cada 3a, si no hay pólipos reiniciar a los 18a con control cada 3a.**	Colangiopancreatografía ultrasonografía endoscópica desde los 30a, control cada 1-2a	Autoexploración mama desde los 18a, RNM mama y/o mamografía anual desde los 25a	Examen pélvico y/o ecografía pélvica o transvaginal anual desde los 25a, Ca 125 probablemente es de poca ayuda. Citología anual desde los 25a	Examen testicular anual desde RN hasta la adolescencia, ecografía si alteraciones o si hay signos de feminización	Educación de los síntomas y consejo para dejar de fumar. Baja evidencia hacer una Rx* de torax anual o TAC* de torax en fumadores

a: años; TB*: tránsito bariado, VCE: vídeo cápsula endoscópica, TAC: tomografía axial computarizada, RNM: resonancia nuclear magnética, RN: recién nacido, **: se puede realizar antes si hay síntomas, ++: mamografía y RNM se pueden alternar cada 6 meses

Pruebas recomendadas según el órgano a evaluar								
Autor y año	Colon	Estómago	Intestino delgado	Páncreas	Mama	Ovario y útero	Testículo	Pulmón y tiroides
Guía de práctica clínica en cáncer hereditario, 2017, Comunidad Valenciana, España. Modificado de Van Lier 2011 y Beeghs 2010.	Colonoscopia desde los 8a*, si hay pólipos control cada 3a, si no hay, reiniciar a los 18a**. Después de los 50a hacer cada 1-2a	Endoscopia de vías altas desde los 8a, si hay pólipos control cada 3 a, si no hay, reiniciar a los 18a**. Después de los 50a hacer cada 1-2a	VCE* desde los 8 años y cada 3 a, si hay pólipos. Si no hay pólipos reiniciar a los 18a con controles cada 3a**	RNM* páncreas o ecografía abdomen desde los 30a	Autoexploración mensual desde los 18a y clínica cada 6-12 meses. RNM mama anual desde los 25-30a hasta los 50a, luego sustituirla por mamografía anual	Examen pélvico y ecografía pélvica (plantean Ca 125) y citología anual desde los 25a	Exploración testicular anual desde los 8a y ecografía si está indicada	
Clinical Practice Guidelines in Oncology, NCCN, 2017 EEUU	Colonoscopia desde la adolescencia tardía, control cada 2-3a	Endoscopia de vías digestivas altas desde la adolescencia tardía, control cada 2-3a	Enterografía por TAC* o RNM o VCE desde los 8-10a, seguimiento según los hallazgos, pero reiniciando controles a los 18a cada 2-3a. (individualizar según los síntomas)	Colangiopancreatografía por RNM o ultrasonografía endoscópica desde los 30a, control cada 1-2a	Exploración clínica semestral desde los 25a. Mamografía y RNM mama anual desde los 25a	Examen pélvico y citología anual desde los 18-20a. Considerar ecografía transvaginal	Examen testicular anual y observación de signos de feminización desde los 10a	Educación en síntomas y consejo para dejar de fumar

a: años, VCE: video cápsula endoscópica, TAC: tomografía axial computarizada, RNM: resonancia nuclear magnética, RN: recién nacido, **: se puede realizar antes si hay síntomas

Tabla 10. Protocolos de vigilancia y detección precoz en pacientes con SPJ publicados en documentos con recomendaciones específicas en niños y adolescentes (elaboración propia)

Autor y año	Pruebas recomendadas según el órgano a evaluar						
	Colon	Estómago	Intestino delgado	Páncreas	Mama	Ovario y útero	Testículo
Goldstein y Hoffenberg, 2013, EEUU	Colonoscopia desde los 4-5a, si no hay pólipos, control cada 2-3a, si hay pólipos cada 1-2a hasta que no se encuentren**	Esofágo-gastro-duodenoscopia desde los 4-5*, si no hay pólipos, control cada 2-3a, si hay pólipos cada 1-2a hasta que no se encuentren**	VCE* desde los 4-5a, si no hay pólipos, control cada 2-3 a, si hay pólipos cada 1-2a hasta que no se encuentren***	NV*	NV	Evaluación anual de pubertad precoz desde los 4-5a	Examen testicular desde los 4-5a, vigilar ginecomastia, control anual
Achatz et al. Childhood Cancer Predisposition Workshop (consenso internacional de expertos). AACR. 2017, Internacional	Colonoscopia desde los 8a, si hay pólipos control cada 3a, si no hay pólipos, reiniciar a los 18a con control cada 2-3a**	Endoscopia vías digestivas altas desde los 8a, si hay pólipos repetir cada 3a, si no hay pólipos, reiniciar a los 18a con control cada 2-3a**	VCE desde los 8a, si hay pólipos repetir cada 3a, si no hay pólipos, reiniciar a los 18a con control cada 2-3a**	NV	NV	Exploración física anual desde la infancia, buscar signos de pubertad precoz en niñas.	Exploración física anual desde la infancia, buscando signos de feminización o masas testiculares en niños.
Latford et al. Recomendaciones ESPGHAN, 2019, Europa	Colonoscopia desde los 8a**, control cada 3a**(individualizar)	Endoscopia digestiva alta desde los 8a**, control cada 3a**(individualizar)	VCE o enterografía por RNM (dependiendo de la experiencia) desde los 8a**, control cada 3a**(individualizar)	NV	NV		Exploración física y testicular en cada revisión, buscar signos de feminización.

a: años, VCE: vídeo cápsula endoscópica, RNM: resonancia nuclear magnética, ** se puede realizar antes si hay síntomas, NV: no es valorable en esta población para la resección.

5. Diagnósticos sindromáticos diferenciales

5.1. Síndromes con lesiones hiperpigmentadas similares a las de síndrome de Peutz Jeghers

Se realizará una breve descripción de las patologías que comparten con el SPJ la aparición de lesiones hiperpigmentadas en piel. Sin embargo, en la tabla 11 se resumen las características de cada síndrome.

El *síndrome de Laugier-Hunziker* (SLH), es una enfermedad pigmentaria hereditaria (Aboobacker & Gupta, 2018) poco frecuente que se caracteriza por máculas hiperpigmentadas localizadas más frecuentemente en los labios, mucosa oral, paladar blando, palmas, plantas y excepcionalmente en lengua, asociado a melanoniquia longitudinal (hiperpigmentación ungueal) y otras en lugares atípicos. (Sachdeva et al., 2011; Baran, 1979; Lampe et al., 2003; Lamey et al., 1991; Mignogna et al., 1999).

El siguiente, es el *síndrome de Cronkhite-Canadá* (SCC), siendo una enfermedad rara no familiar caracterizada por poliposis hamartomatosa gastrointestinal adquirida y una triada ectodérmica que incluye alopecia, oncodistrofia, hiperpigmentación de la piel y diarrea (Goto, 1995; Taylor et al., 2018). Éstos pacientes además de compartir con el SPJ algunas características de la piel, también presentan pólipos hamartomatosos. La enfermedad fue descrita por primera vez por Cronkhite y Canadá en 1955. Se han reportado altas tasas de carcinomas colorectales, pero, no esta claro si es una afección premaligna o si está asociado con la progresión de la secuencia de adenoma-carcinoma (Nagata et al., 2003; Sweetser et al., 2012; Taylor et al., 2018).

El *síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple (SNLM)*, anteriormente denominado síndrome de Leopard. Es una enfermedad rara congénita con

herencia autosómica dominante (Tajan et al., 2018). Se engloba dentro del grupo de las "RASopatias", denominadas de esta forma, por la afectación común y secundaria a una mutación de un gen activador de la vía de señalización RAS/MAPK (*del inglés*, mitogen-activated protein kinase) que realiza funciones importantes de diferenciación y mantenimiento celular. (Levin et al., 2018; Li, R. et al., 2019; Pandit et al., 2007; Rauen, 2013; Santoro et al., 2014).

El **Complejo de Carney** es una enfermedad rara de origen genético, que se encuentra clasificada dentro de los síndromes de neoplasias endocrinas múltiples, se caracteriza por lesiones pigmentadas de piel y mucosas, mixomas cardíacos, cutáneos y en otras localizaciones, asociado a tumores endocrinos y no endocrinos. Se describió por primera vez por el Dr. J. Aidan Carney como "el complejo de los mixomas, manchas hiperpigmentadas y reactividad excesiva del sistema endocrino" (Atherton et al., 1980; Stratakis et al., 2001; Carney et al., 1985; Correa et al., 2015). El 70% de los casos tiene un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia completa y expresividad variable, mientras que en el resto de los casos se presenta de forma esporádica por mutaciones *de novo* (Boikos & Stratakis, 2006; Bosco Schamun et al., 2018) en *PRKAR1* que codifica la subunidad reguladora tipo 1 α de la PKA (*del inglés*, proteína quinasa A), actuando como una molécula efectora en muchas vías de señalización endocrina y parece funcionar como un gen supresor de tumores clásico en tumores de pacientes con complejo de Carney.

Tabla 11. Síndromes con lesiones hiperpigmentadas similares a las de síndrome de Peutz Jeghers (elaboración propia)

Síndrome	Características de las lesiones e histopatología	Localización de las lesiones en piel	Características clínicas más frecuentes y tratamiento	Otras alteraciones asociadas	Herencia y epidemiología
Síndrome de Laugier-Hunziker	**Máculas hiperpigmentadas color marrón azulado-negruzco, bien delimitadas o de bordes moderadamente difusos, solitarias o confluentes, usualmente menores a 0,5 cm. Acanthisis epidérmica leve a moderada, aumento de pigmento melánico en queratinocitos basales, melanocitos en número y distribución normal.	Labios, mucosa oral, paladar blando, palmas, plantas y excepcionalmente en lengua. Lesiones atípicas en cuello, tórax, abdomen, área pretibial, esclerótica, cejas, genitales y esófago.	Aparición de lesiones en infancia o adultez. El diagnóstico es generalmente entre la tercera y quinta década. Las lesiones aumentan con el tiempo en número y coloración. No requiere tratamiento específico. Criocirugía, láser N-Yag y Q-switched alejandrita son opciones estéticas.	Melanoniquia longitudinal, afectación de una o más uñas con diferentes patrones. "signo de pseudoHutchinson": Asociación con melanocitosis esofágica, líquen plano actínico, médula ósea hipocelular y trombocitopenia. Asociación con algunas patologías autoinmunes sistémicas.	Esporádico, se han descrito casos con herencia dominante y con aumento de frecuencia en asiáticos. Mayor incidencia en población china. Existen algunos casos en Francia, Italia y Latinoamérica.
Síndrome de Cronkhit-Canadá	Triada ectodérmica: alopecia, oncodistrofia e hiperpigmentación de la piel.		Media de diagnóstico: 60 años. Síntomas más comunes: hipogeusia abdominal, alopecia y xerostomía. Tratamiento: soporte nutricional, electrolitos y dieta hiperproteica. Se han utilizado antagonistas de los receptores de histamina, cromolina, azatioprina, inhibidores de la calcineurina, ciclosporina e	Polipos hamartomatosos gastrointestinales adquiridos, generalmente no afecta a esófago, ocasionalmente adenomas y pólipos serrados. Asociado a LES ⁺ crítematoso, hipotirodismo y artritis reumatoide; aunque hay pocos datos disponibles. Comúnmente con serología de anticuerpos antinucleares +.	No familiar. Incidencia 1/1 millón de personas/año. Más frecuente en hombres (3:2). Alta tasa de mortalidad asociada a complicaciones como malnutrición grave, sangrado malignidad, gastrointestinal, infecciones e invaginaciones. La mayoría de los casos se han reportado en Japón.

Síndrome	Características de las lesiones e histopatología	Localización de las lesiones en piel	Características clínicas más frecuentes y tratamiento	Otras alteraciones asociadas	Herencia y epidemiología
Síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple	Lesiones de tipo lentiginosis múltiple o manchas café con leche., afectación neurosensorial.		aparición de lesiones en piel a edad escolar. Tratamiento sintomático. Debido al alto riesgo de insuficiencia cardíaca y muerte súbita deben seguir controles multidisciplinarios que incluyen cardiológicos.	Alteraciones en ECG, hipertelorismo ocular o rasgos dismórficos, estenosis pulmonar valvular o MCH ^Δ , anomalías de los genitales, retraso del crecimiento con talla baja, discapacidad intelectual y sordera.	Herencia autosómica dominante. Incidencia de 1/100.000 recién nacidos vivos. Es una de las llamadas "RASopatías", mutación de genes que intervienen en la vía RAS/MAPK. El 85-90% son causados por mutaciones missense en el gen <i>PTPN11</i> . Afectación de otros genes, como <i>RAF1</i> y <i>BRAF1</i>
Complejo de Carney	Lesiones pigmentadas de piel y mucosas , tipo nevus azules, lentigos; mixomas cutáneos que generalmente son asintomáticos y miden menos de 1 cm. Son raras las manchas café con leche, lesiones hipopigmentadas, nevus de Spitz y nevus azul epiteloide.	Ubicadas en cualquier zona, especialmente típicos en la cara, labios, conjuntiva, mucosa oral y genital. Los mixomas cutáneos aparecen en párpados, conducto auditivo externo, areola mamaria, genitales.	Edad media de diagnóstico: 20 años. Las lesiones en piel suelen aparecer antes de la pubertad, luego aumentan en número y pigmentación. Desaparecen antes de la 4ta década. Mixomas cardíacos asociados a obstrucción del flujo sanguíneo intracardiaco, fenómenos embólicos y/o insuficiencia cardíaca. Tratamiento: dirigido a cada tumor o a cada complicación.	Tumor más frecuente: PPNAD*, más en mujeres. Nódulos tiroideos benignos, carcinoma diferenciado de tiroides. Adenomas hipofisarios. Schwannomas melanóticos psammomatosos de la vaina nerviosa. Osteocondromixoma no maligno en la infancia. Tumores de células de Sertoli y sw Leydig, ginecomastia. Quistes de ovario y tumores del epitelio de la superficie ovárica Cáncer de páncreas.	Mutación en gen <i>PRKARIA</i> . 70% herencia autosómica dominante, penetrancia completa y expresividad variable; el resto de los casos esporádicos por mutaciones <i>de novo</i> . Prevalencia desconocida. Mortalidad de más del 50% secundario a mixomas cardíacos. Promedio de vida de 50 a 55 años.

**; en negrita, lo que corresponde a la característica que comparte con el SP. *PTPN11*: gen que codifica la enzima tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11). *RAF1*: protooncogen que codifica una serina-treonina quinasa que activa. *MEK1* y *MEK*. *BRAF1*: gen que codifica la proteína B-Raf. *RAS/MAP*, *PRKARIA*: gen que codifica la subunidad reguladora tipo Ia de la proteína quinasa. **PPNAD*: enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria. ^Δ*MCH*: miocardiopatía hipertrófica. + *LES*: lupus eritematoso sistémico

5.2. Síndromes hereditarios con poliposis intestinal con riesgo de padecer cáncer

Los pólipos intestinales pueden aparecer de forma esporádica o como parte de un síndrome de poliposis. Los síndromes de poliposis hereditaria representan aproximadamente el 1% de todos los casos de cáncer colorectal (CCR) y están asociados con un amplio espectro de otros tumores extracolónicos. Según la naturaleza e histología del pólipo y las características clínicas asociadas a estos síndromes se pueden clasificar dentro de diferentes grupos.

Se describirán a continuación, y en la tabla 12 los síndromes en los que generalmente su presentación se asocia a pólipos de tipo no hamartomatoso; pero, que, a su vez, pueden relacionarse de forma atípica con el desarrollo de pólipos de histología hamartomatosa.

La ***poliposis adenomatosa familiar (PAF)*** es uno de los síndromes más comunes de poliposis y aumento de predisposición a padecer cáncer, presenta herencia autosómica dominante, aunque se han descrito mutaciones espontáneas en el 20-30% de los casos (Kay et al., 2015). Los pólipos generalmente se localizan en colon y recto, y son de tipo adenomatoso. Se incluye dentro de los diagnósticos diferenciales con el SPJ, puesto que estos pacientes presentan ocasionalmente pólipos hamartomatosos y los afectados de SPJ también pueden ser portadores de pólipos adenomatosos. Se asocia con algunos tipos de cáncer también descritos en pacientes con SPJ (Fearnhead et al., 2001; Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario, 2017; Kerr et al., 2013; Syngal et al., 2015; Wang D. et al., 2017; Jaspersen et al., 2017). Aproximadamente, la PAF representa el 1-2% de todos los casos de CCR (Inserm US14, 2009; Wang D. et al., 2019; Zhang, Z. et al., 2017), es el segundo síndrome más frecuente de predisposición hereditaria a esta neoplasia (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica en Cáncer

Hereditario, 2017). Ocasionada por mutaciones del gen *APC* que codifica a la proteína APC de 2.843 aminoácidos (310 kDa); desempeña un papel absoluto en la vía de señalización *Wnt* (Leoz et al., 2015). Esta proteína tiene un papel regulador en la transcripción, el intercambio celular y la muerte celular regulando negativamente el nivel de oncoproteína β -catenina en el citoplasma (Spier et al., 2016; Wang D. et al., 2017, 2019); por lo tanto, una proteína mutada provoca la elevación de niveles de β -catenina en el núcleo, que a su vez interactúa con factores que regulan la transcripción de los genes implicados en la entrada, proliferación, diferenciación, migración, apoptosis y progresión del ciclo celular. (Aretz et al., 2007; Friedl & Aretz, 2005; Hes et al., 2008; Kerr et al., 2013; Nielsen et al., 2007; Stekrova et al., 2007).

El diagnóstico de cualquiera de las formas clínicas de PAF se hace bajo la presentación clínica. La detección de una mutación germinal de *APC* o *MUTYH* permite el diagnóstico molecular de la enfermedad y, consecuentemente, su aplicación en el cribado familiar de la misma (Moreira et al., 2011; Syngal et al., 2015).

La ***poliposis asociada al gen MUTYH (PAM)***, se describe como un tipo de PAF con herencia autosómica recesiva, causada por mutaciones patógenas germinales bialélicas (homocigotas o heterocigotas compuestas) en el gen *MUTYH* que codifica una proteína de 535 aminoácidos para la enzima glucosilasa MYH (Syngal et al., 2015). Es un tipo de PAF con fenotipo atenuado, que se caracteriza por la presencia de pólipos adenomatosos tubulares, adenomatosos serrados, hiperplásicos o sésiles y pólipos mixtos (hiperplásicos y adenomatosos) (Kantor et al., 2017; Nielsen et al., 2015), asociado a riesgo aumentado de padecer cáncer, pero sobre todo de CCR.

Es otro de los diagnósticos diferenciales con SPJ, puesto que, en algunos casos se han descrito pólipos adenomatosos y además las dos entidades se asocian con cáncer de origen hereditario.

Tabla 12. Síndromes hereditarios con poliposis intestinal con riesgo de padecer cáncer (elaboración propia)

Síndrome	Características de los pólipos y localización	Tipo de cáncer asociado	Epidemiología y tratamiento	Características clínicas y otras alteraciones asociadas	Herencia y alteración genética
<p>Poliposis adenomatosa familiar clásica (PAF)</p> <p>PAF atenuada:</p>	<p>Presencia de 100 o más pólipos adenomatosos, ocasionalmente hamartomatosos, localizados en colon y recto, menos frecuente en otra región del tracto intestinal (duodenales (50-90%) y gástricos). Generalmente aparecen en la segunda década de la vida.</p> <p>Riesgo de malignización en duodeno entre un 4-12%. Los adenomas gástricos son alrededor del 10% de los pólipos gástricos, suelen localizarse en el antro.</p> <p>PAF atenuada: menos de 100 pólipos, preferentemente colon derecho.</p>	<p>Riesgo de CCR* si detección y extirpación temprana de pólipos del 100%. La 2da y 3ra neoplasia más común son el adenocarcinoma duodenal y carcinoma tiroideo. Carcinoma suprarrenal, carcinoma gástrico, cáncer de páncreas (RR** 4,5) tumores hepatobiliares generalmente diagnosticados antes de los 3 años, tumores cerebrales (1%, meduloblastomas).</p> <p>PAF atenuada: no suelen tener tumores desmoides</p>	<p>Prevalencia estimada de 3-10/100.000 individuos, en los EEUU se estima en 1/11.300-37.600, homogénea entre hombres y mujeres. Representa el 1-2% de todos los casos de CCR.</p> <p>El riesgo de cáncer gástrico en los países occidentales es bajo, al contrario que en Asia. Ante la sospecha clínica se debe ofrecer un adecuado consejo genético.</p> <p>Tratamiento: según cada manifestación asociada, vigilancia endoscópica, prevención precoz de las manifestaciones primarias, de la aparición de neoplasias y realización de cirugías reductoras de riesgo.</p> <p>PAF atenuada: desarrollo tardío.</p>	<p>Edad de presentación: 2da década, media de 16 años. Manifestaciones clínicas inespecíficas. Los síntomas más frecuentes son rectorragia o hematoquecia, dolor abdominal y diarrea. Manifestaciones extracolónicas: alteraciones dentales, HCEPR*, (manifestación extracolónica más frecuente), lesiones cutáneas. Osteomas, tumores de partes blandas y tumores desmoides (síndrome de Gardner). Lesiones benignas tiroideas y masas adrenales benignas.</p> <p>PAF atenuada. No suelen presentar HCEPR.</p>	<p>Mutación germinal del gen APC en el 80% de los casos de PAF clásica son truncadoras, en casos con menos pólipos tienen mutaciones intrónicas profundas, o delecciones o duplicaciones.</p> <p>Herencia autosómica dominante, algún caso presenta mutaciones espontáneas. Elevada variabilidad fenotípica.</p> <p>Asociación con gen MUTYH, el 30% de los casos presentan un patrón de herencia autosómica recesiva (ver siguiente enfermedad PAM).</p>
<p>Poliposis asociada al gen MUTYH (PAM)</p>	<p>Adenomas tubulares y serrados, hiperplásicos, sétiles y mixtos (hiperplásicos y adenomatosos). 10 a menos de 100 pólipos, algún caso con más de 500.</p>	<p>CCR^Δ, tumores gástricos y duodenales; también se asocian tumores de ovario, vejiga, mama y endometrio, tiroides.</p>	<p>Media de diagnóstico: 46 a 50 años.</p> <p>Bocio</p> <p>nódulos tiroideos, tumores cutáneos sebáceos, alteraciones dentales, HCEPR.</p>	<p>Autosómica recesiva. Mutación del gen MUTYH. Mutación de K-RAS en tejido tumoral de colon.</p>	
<p>APC: gen, por sus iniciales en inglés, adenomatous polyposis coli. **RR: riesgo relativo. MUTYH: gen que codifica la enzima glucosilasa MYH. ΔHCEPR: hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina</p>					

5.3. Síndromes hereditarios con poliposis intestinal hamartomatosa con riesgo de padecer cáncer.

Los síndromes de poliposis hamartomatosa, son síndromes raros de origen genético, caracterizados por el desarrollo de pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal. A pesar de que tienen expresión fenotípica variable, estos pacientes tienen un aumento del riesgo de padecer cáncer y requieren de la instauración de protocolos de vigilancia a edades tempranas. En la tabla 13 se encuentra la descripción de cada uno de ellos.

Dentro de este grupo de patologías se denominan a un *conjunto heterogéneo de síndromes, denominados PHTS (del inglés, PTEN hamartoma tumor syndromes)* y fuera de este grupo al *síndrome de Poliposis Juvenil (SPJu)*, se describen en la tabla 10. Los del primer grupo, se caracterizan por presentar hamartomas en diferentes localizaciones, mutaciones germinales en el gen *PTEN (del inglés, phosphatase and tensin homolog)* y riesgo elevado de padecer cáncer. Este gen, se comporta como supresor de tumores, codifica para la proteína PTEN, una fosfatasa con especificidad dual, homóloga de fosfatasa y tensina. Su papel es detener el ciclo celular y/o la apoptosis, inhibiendo de esta forma la migración celular. Regula de forma negativa la vía PI3K-AKT y la vía de la mTOR. La disminución de la expresión en casos de mutación se asocia con una proliferación celular descontrolada (Bubien et al., 2013; Garofola & Gross, 2019; Kay et al., 2015; Moreira et al., 2011; Pilarski, 2009)

El primero que se nombrará es el *síndrome de Cowden (SC)*. La gran mayoría de pacientes presentan poliposis del tracto gastrointestinal (Cauchin et al., 2015). Para el diagnóstico, se recomienda el uso de un modelo clínico disponible online mediante el cual, tras analizar información clínica del individuo a la que se le asigna una puntuación, predice la probabilidad de ser

portador de mutación en el gen *PTEN* (<http://www.lerner.ccf.org/gmi/ccscore/>) (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario, 2017).

Existe una variante denominada *síndrome de Cowden-like*, que consiste en aquellos pacientes que tienen características de SC pero que no cumplen estrictamente los criterios diagnósticos, en los que se ha reportado heterogeneidad genética (Eng, 2016; Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario, 2017).

El *síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley (SBRR)* es otra de las patologías que se encuentra dentro del espectro del PHTS, es un trastorno congénito caracterizado por macrocefalia, poliposis hamartomatosa intestinal, malformaciones vasculares, lipomas y máculas pigmentadas en el glande. Los criterios diagnósticos aún no están bien definidos (Eng, 2016; Gorlin et al., 1992).

El *síndrome de Proteus*, es una *variante fenotípica del PHTS* con características similares (Biesecker & Sapp, 2019; Yehia et al., 2018). Hasta hace poco tiempo, se denominaba como síndrome de Proteus a los pacientes que presentaban lesiones con sobrecrecimiento hamartomatoso de los tejidos incluyendo el Sistema Nervioso Central (SNC), hemihipertrofia, malformaciones congénitas, hiperostosis, nevus epidérmicos y del tejido conectivo asociado a una mutación en *PTEN*. Actualmente, esta descripción corresponde como se ha dicho anteriormente a una variante del síndrome PHTS.

Por último, fuera del espectro de los síndromes PHTS asociados a *PTEN*, pero que comparte similitudes histológicas de los pólipos con el SPJ y la asociación con cáncer, se describe al *síndrome de Poliposis Juvenil (SPJu)*. Es una enfermedad genética en la que se desarrollan pólipos con características histológicas denominados de tipo “juvenil” (similares de los

hamartomatosos), pero no, porque su presentación sea típicamente a edades tempranas. Se asocia a malformaciones congénitas, alteraciones en la piel, cardiovasculares y cáncer (Cauchin et al., 2015; Latchford et al., 2012; Morson, 1962; Syngal et al., 2015; Veale et al., 1966). Se han identificado mutaciones en el gen *SMAD4* que codifica la proteína que sirve de enlace a las proteínas del grupo SMAD o del gen *BMPRIA* (*del inglés*, bone morphogenetic protein receptor, type IA) en el 60% de las formas típicas (Calva-Cerqueira et al., 2010; van Hattem et al., 2008). Ambos genes son genes supresores de tumores implicados en la familia de señalización del factor de crecimiento tumoral β y afectan directa o indirectamente a la inhibición del crecimiento celular y la apoptosis.

En algunas ocasiones, se puede encontrar *pólipos esporádicos juveniles* de forma aislada, de hecho, son los pólipos gastrointestinales más comunes encontrados en niños (2% en niños menores de 10 años); éstos pólipos, por lo general, se encuentran en la región rectosigmoidea y deben distinguirse de los encontrados en el SPJu.

Tabla 13. Síndromes hereditarios con poliposis intestinal hamartomatosa con riesgo de padecer cáncer (elaboración propia)

Síndrome	Características de los pólipos y localización	Tipo de cáncer asociado	Epidemiología y tratamiento	Características clínicas y otras alteraciones asociadas	Herencia y alteración genética
<p><i>Síndromes de poliposis hamartomatosa asociado al gen PTEN (PHTS)</i></p> <p>Síndrome de Cowden</p>	<p>Frecuentemente hamartomatosos, también hiperplásicos, inflamatorios, juveniles, ganglioneuromatosos y adenomatosos. Localizados en el tracto intestinal.</p>	<p>Gangliocitoma displásico cerebeloso (ELD⁸), "patognomónico". Cáncer de mama (RA** a los 70 años de 77-81%), tiroides (papilar o variante folicular, RA a los 70 años de 21-38%), endometrio (generalmente epitelial, RA a los 70 años 19-28%), renal (RA a los 70 años 15-33%), ovario, cervix, CCR* (RA a los 60 años de 18%), melanomas y en SNC. El 5% desarrollan melanomas.</p>	<p>Incidencia aproximada de 1/300.000 individuos, con predominio femenino y en raza caucásica. Tratamiento: dirigido a las manifestaciones asociadas y específico para cada tumor. En lesiones dermatológicas se pueden utilizar tratamientos tópicos, curetaje, criocirugía o ablación con láser. Actualmente, se están realizando ensayos clínicos con inhibidores de la vía mTOR. Todos los pacientes deben recibir consejo genético y deben cumplir los protocolos descritos para la vigilancia.</p>	<p>Los pólipos generalmente aparecen a edades tempranas. Macrocefalia (93%), lesiones mucocutáneas (98%) como papilomas orales, tricolemomas y queratosis acral, máculas hiperpigmentadas en pene, lipomatosis testicular y hamartomas subcutáneos o musculares. Leiomiomas uterinos, quistes ováricos, enfermedad fibroquística de la mama, fibroadenomas, bocio, quistes del conducto tirogloso, adenomas tiroideos, quistes óseos. Trastornos del espectro autista. Acanthisis glucogénica difusa esofágica.</p>	<p>Mutaciones germinales en el gen <i>PTEN</i> (excepto en el exón 9). El 30-35% de las familias con diagnóstico clínico presentan una mutación identificable, un pequeño porcentaje presenta mutaciones de novo Autosómica dominante con penetrancia variable</p> <p>Síndrome de Cowden-like: características de SC[^] que no cumple criterios de SC. Mutación en genes <i>SDHB</i>, <i>SDHD</i>, <i>AKT</i>, <i>P13KCA</i> e hipermetilación del promotor del gen codificante de la proteína kilina regulada por p53 (KLLN).</p>
<p>Síndrome Bannayan-Ruvalcaba-Riley</p>	<p>Poliposis hamartomatosa intestinal</p>		<p>Mismo tratamiento y vigilancia que los</p>	<p>Macrocefalia, malformaciones</p>	<p>Trastorno congénito con mutaciones germinales del</p>

Síndrome	Características de los pólipos y localización	Tipo de cáncer asociado	Epidemiología y tratamiento	Características clínicas y otras alteraciones asociadas	Herencia y alteración genética
Variante fenotípica del PHTS (antes denominado síndrome de Proteus)	Pólipos u otras lesiones hamartomatosas.		incluidos en las recomendaciones del síndrome PHTS.	vasculares, lipomas y máculas pigmentadas en el glande. Los criterios diagnósticos aún no están bien definidos.	gen <i>P TEN</i> en hasta el 60% de casos y grandes deleciones en aproximadamente el 10%.
			NOTA: comparte características con el síndrome de Proteus, como las anomalías de crecimiento con nevus lineales y las malformaciones vasculares, pero, que son clínica y molecularmente distintas. Además, el SP no se hereda.	Lesiones con sobrecrecimiento hamartomatoso de los tejidos incluyendo el Sistema Nervioso Central (SNC), hemihipertrofia, malformaciones congénitas, hiperostosis, nevus epidérmicos y del tejido conectivo.	Herencia autosómica dominante. Mutaciones en el gen <i>P TEN</i> . Si se encuentra una variante patógena heterocigótica somática en <i>AKT</i> , se puede establecer el diagnóstico si los criterios clínicos no son concluyentes.
Otros síndromes					
Síndrome de poliposis juvenil	Pólipos de tipo hamartomatoso "juvenil" (diferentes a los del SPI, puesto que presentan un epitelio normal con un estroma denso, infiltrado inflamatorio y una superficie lisa con glándulas quísticas dilatadas, llenos de moco en la lámina propia. Estas características hacen que sea difícil diferenciarlos de un pólipo inflamatorio).	La mayoría CCR ^{^^} (incidencias del 17% al 22% a los 35 años, 68% a los 60 años con una edad media de diagnóstico de 42 años, un riesgo relativo de 34 y un riesgo acumulado a lo largo de la vida de 38,7) Cáncer de estómago, intestino delgado y páncreas.	Incidencia estimada: 1/100.000-160.000 nacimientos/año. Edad media de diagnóstico de 18,5 años. Tratamiento: más efectivo cuando hay pocos pólipos: colonoscopia de rutina (recomiendan empezar a los 12-15 años o antes si hay síntomas) con	Clinicamente heterogénea. Los pólipos juveniles se desarrollan desde la infancia hasta la adultez, la mayoría presentan pólipos a los 20 años. Generalmente sintomatología en las primeras dos décadas de la vida. Síntomas más frecuentes: sangrado rectal, anemia, dolor abdominal, diarrea,	Herencia autosómica dominante con penetrancia variable e incompleta. Aproximadamente el 33% tienen un padre afectado, existe historia familiar en el 20-50%. El 67% no tienen antecedentes de poliposis familiar y puede ser por una mutación de novo. Herencia genética. Mutaciones del gen <i>SMAD4, BMPRIA</i> .

<p>Síndrome</p>	<p>La mayoría son benignos, rara vez malignizan. Localización colorectal (98%), también, en estómago (1.4%), yeyuno e íleon (7%) y duodeno (7%). Tamaños variables, desde pequeños nódulos sésiles hasta lesiones pedunculadas con más 3 cm.</p>	<p>Tipo de cáncer asociado</p> <p>Riesgo de padecer cáncer gastrointestinal: 9% a 50%. Riesgo a lo largo de la vida de cáncer gástrico y duodenal del 10% al 21%</p>	<p>Epidemiología y tratamiento</p> <p>polipectomía endoscópica en pólipos iguales o mayores de 5 mm; La colectomía parcial o total a veces es necesaria para disminuir los síntomas y/o reducir el riesgo de cáncer. Cumplimiento estricto de las recomendaciones de vigilancia y cribado de cáncer No existen tratamientos farmacológicos.</p>	<p>Características clínicas y otras alteraciones asociadas</p> <p>prolapso de un pólipo e invaginaciones. En niños: hipoproteíнемia, enteropatía con pérdida de proteínas, diarrea, anemia, anasarca y alteraciones en el crecimiento. Asociado a anomalías congénitas (15-20%): malrotación de ID*, anomalías cardíacas, paladar hendido, dientes supernumerarios, macrocefalia, hidrocefalia, polidactilia, linfangioma mesentérico. Alteraciones extra digestivas: alteraciones de la piel (telangiectasias, nevus), óseas (quistes óseos) y cardiovasculares. Malformaciones arteriovenosas típicas de la enfermedad te laugectásica hemorrágica hereditaria</p>	<p>Herencia y alteración genética</p> <p>Las formas más graves con poliposis enteropatía exudativa y muerte prematura. se asocian a mutación en <i>PTEN</i> y <i>BMPRIA</i>. Se recomienda que si existe una mutación familiar conocida, el test genético presintomático se realice a partir de los 15 años o antes coincidiendo con el inicio de las pruebas de vigilancia.</p>
<p>SDHB: del inglés, succinate dehydrogenase complex subunit B. SDHD: del inglés, succinate dehydrogenase complex subunit D. P130CA: del inglés, phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha. AK1: del inglés, AKT serine/threonine kinase 1. gen que codifica para las proteínas serina-treonina quinasas. BMPRIA: del inglés, bone morphogenetic protein receptor, type I. SMAD4: gen que codifica la proteína que sirve de enlace a las proteínas del grupo SMAD. «ELD: Enfermedad de Lhermitte-Duclos</p>					

II. Hipótesis

II. Hipótesis

Los pacientes con SPJ en Valencia hasta hace aproximadamente tres años no se podían identificar ni cribar en las bases de datos de enfermedades y explotación clínica, debido a la falta de asignación de un código único. De aquí se derivan los problemas relacionados con la falta de datos epidemiológicos y clínicos de la enfermedad; además, de la escasa y correcta vigilancia, puesto que, antes del año 2017 tampoco se contaba con protocolos bien establecidos y difundidos que permitieran hacer un seguimiento adecuado y consensuado. Por lo anterior, en este trabajo de investigación se establecen las siguientes hipótesis:

1. Los pacientes afectados de SPJ en la provincia de Valencia no están identificados y no tienen un código CIE-9/CIE-10 específico, lo que conlleva a la falta de registros validados y a que no se conozcan las características clínicas en nuestra población ni la prevalencia real de la enfermedad.
2. Los pacientes presentan sintomatología temprana (en la infancia), por tal razón, aquellos que reciban un diagnóstico oportuno y precoz tendrán menos complicaciones que los diagnosticados después de la adolescencia. El diagnóstico tardío además de agravar y aumentar las complicaciones añade un peso importante para la aparición y mortalidad por cáncer.
3. La derivación a las Unidades de Consejo Genético en Cáncer hereditario en estos pacientes tiene un papel fundamental, es probable que no se ha realizado en todos los casos.

III. Objetivos

III. Objetivos

En esta tesis doctoral se han desarrollado métodos para realizar una correcta identificación de pacientes con SPJ, describir sus características clínicas y estimar la prevalencia y /o supervivencia de la enfermedad en la provincia de Valencia.

1. Objetivo general

Describir las características clínico epidemiológicas de la enfermedad, proporcionando una visión de su magnitud en nuestra área geográfica y obteniendo datos válidos para identificar los casos afectados con el fin de contribuir al registro de la provincia de Valencia.

2. Objetivos específicos

1. Describir la evolución y situación actual de los registros del síndrome de Peutz Jeghers en la provincia de Valencia, para que así, sea posible aportar datos reales al Registro Nacional de Enfermedades Raras.
2. Describir la evolución y situación actual de los registros del síndrome de Peutz Jeghers en la provincia de Valencia, para que así, sea posible aportar datos reales al Registro Nacional de Enfermedades Raras y al Sistema de Información de Enfermedades Raras de Valencia.
3. Encontrar una metodología válida para realizar la búsqueda e identificación de pacientes afectados y así mismo estudiar las historias clínicas de los pacientes identificados para confirmar o descartar el diagnóstico mediante el uso de la codificación CIE-9.

4. Estimar mediante el análisis de los datos de las historias clínicas la prevalencia de la enfermedad en la provincia de Valencia y analizar las características epidemiológicas más importantes.
5. Describir las características clínicas de los casos observados, así como las características fenotípicas, genotípicas y heredabilidad de los casos con SPJ.
6. Valorar si existen opciones para mejorar el diagnóstico precoz y el seguimiento clínico a partir del análisis del cumplimiento de los protocolos de vigilancia establecidos.
7. Cribar a los pacientes afectados de otras enfermedades que estén compartiendo el código CIE-9 759.6 y no padezcan síndrome de Peutz Jeghers.

IV. Materiales y Métodos

IV. Materiales y Metodos

1. Diseño del estudio, ámbito geográfico y temporal

Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo de una serie de casos en la provincia de Valencia. Se resume en la figura 9 el procedimiento y diseño del estudio.

Los pacientes que forman parte de esta tesis doctoral procedían de los siguientes centros hospitalarios de gestión pública y privada de la provincia de Valencia:

- Hospital Universitario Doctor Peset Aleixandre
- Hospital Universitario y Politécnico La Fe
- Hospital General Universitario
- Hospital Clínico Universitario
- Hospital de Manises
- Hospital de Sagunto
- Hospital General de Requena
- Hospital de la Ribera
- Hospital Francesc de Borja de Gandia
- Hospital Lluís Alcanyis de Xátiva
- Fuera de la provincia de Valencia

Los casos incluidos fueron los que constaban en los listados de las bases de datos obtenidos desde el 1 de mayo de 1997 hasta el 1 de mayo de 2016.



Figura 9. Descripción de la metodología utilizada para la recolección de datos. SVHL: síndrome Von Hippel Lindau, SSW: síndrome de Sturges Weber, SPJ: síndrome de Peutz Jeghers, CEIC: Comité de Ética de Investigación Clínica, CMBD: conjunto mínimo de base de datos hospitalarios, HC: historias clínicas, BD: base de datos. *: se obtuvo el permiso del CEIC de la Dirección General de Salud Pública de Valencia

2. Población del estudio

El SPJ por su característica individual de ser una enfermedad rara, poco frecuente y con baja prevalencia, conllevó a que este estudio se realizará con un tamaño muestral pequeño. No existen datos reportados de prevalencia de esta enfermedad en la provincia de Valencia ni en la Comunidad Valenciana. Los datos proporcionados por Orphanet, describen en su informe número 2 del año 2018 una prevalencia estimada en Europa de 0,4 por cada 100.000 nacimientos (Orphanet, 2017).

Inicialmente se realizó un cribado de pacientes obteniendo de todos los centros hospitalarios un listado de registros informáticos de pacientes incluidos en la base de datos del CMBD de ingresos hospitalarios del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad de España, utilizando del sistema de clasificación CIE-9 el código 759.6, catalogado como **otras hamartomatosis no clasificadas bajo otros conceptos**. Código que incluye el SPJ y otras patologías no relacionadas entre sí como lo son: el síndrome de Von Hippel

Lindau (SVHL), síndrome de Sturger Weber (SSW) y también utilizado para cualquier otro tipo de hamartoma.

Población diana

Del listado inicial de pacientes, se realizó una revisión de los diagnósticos registrados, con el fin de localizar y clasificar sólo a los correspondientes al SPJ; adicionalmente se hizo la búsqueda en paralelo de pacientes con el diagnóstico de SPJ que estaban registrados en la base de datos del software informático clínico utilizado en cada hospital (Orión clinic, Mizar clinic, Iris clinic y Pangea), usando las palabras “Peutz Jeghers”. De esta forma se obtuvieron los casos que podrían ser incluidos dentro del estudio, ya que posteriormente con la revisión de cada historia clínica (HC) se seleccionaron sólo a los pacientes diana que cumplían los criterios de inclusión.

Además, se contactó con el Programa de Consejo Genético en Cáncer Familiar del Servicio de Promoción de la Salud y Prevención en el Entorno Sanitario de la Dirección General de Salud Pública de la Comunitat Valenciana y con el Instituto Valenciano de Oncología, con el fin de contrastar los listados obtenidos.

Para estimar la prevalencia se utilizaron los datos de población de habitantes en la provincia de Valencia según el Instituto Nacional de Estadística (INE) para el año 2016 (de Brabander et al., 2018).

Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio a los casos que tenían registrado en su HC y se hubiese realizado el diagnóstico probable o definitivo de SPJ, que además habían acudido y recibido seguimiento clínico durante al menos dos visitas en algún hospital de los ya nombrados. Un paciente fue incluido como caso SPJ si cumplía para su diagnóstico **UNO** de los siguientes criterios clínicos; éstos

se han tomado de la revisiones y actualizaciones realizadas por varios autores (Beggs et al., 2010; Jelsig et al., 2014; Riegert-Johnson et al., 2011):

- Dos o más pólipos de tipo Peutz Jeghers (PJ) confirmados histológicamente.
- Cualquier número de pólipos de tipo PJ en un paciente con antecedentes familiares de SPJ en un pariente cercano.
- Pigmentación mucocutánea característica en un paciente que tiene historia familiar de SPJ en un pariente cercano.
- Cualquier número de pólipos de tipo PJ en un paciente que tiene pigmentación mucocutánea característica.

Para ser incluidos en el estudio todos los pacientes aceptaron participar mediante la firma del consentimiento informado (CI) aprobado por cada CEIC (ver anexo 1).

Criterios de exclusión

Se excluyeron a los pacientes registrados con el código CIE-9 759.6 que no tenían el diagnóstico de SPJ; dentro de estos encontramos los diagnósticos correspondientes a SSW, SVHL, y otras hamartomatosis en diferentes localizaciones (pulmonar, mama, cerebral, vesícula biliar y tejidos blandos); además se excluyeron a “otros diagnósticos” que erróneamente estaban codificados con CIE-9 759.6, como son angiomas, adenomas, síndrome de Proteus, síndrome de Cowden (SC), Enfermedad de Lhermitte-Duclos y Neurofibromatosis.

3. Reclutamiento de pacientes y obtención de la información

Posterior a la obtención de los listados de casos, se procedió al reclutamiento de pacientes que podrían formar parte del estudio. Se contactó con ellos telefónicamente comunicándoles el objetivo del estudio. Se entregó y firmó en una entrevista personal realizada por la investigadora el consentimiento informado. En tres casos el consentimiento informado fue enviado y recibido correctamente firmado por correo postal. En el caso de una menor de edad, éste fue firmado por su padre.

Se procedió a hacer una exhaustiva recogida de datos anonimizados y revisión de todas las historias clínica, ninguna estaba en sólo en papel, el 14% estaban totalmente informatizadas y el 86% requirió una revisión mixta. En las tablas 9, 10 y 11 se presentan los datos recogidos basados en un cuestionario (cuaderno de recogida de datos) que incluye diferentes variables clínicas y epidemiológicas de la enfermedad (ver anexo 2).

4. Realización de genogramas

Mediante entrevistas presenciales y/o telefónicas se realizaron 10 genogramas (10 familias y 15 casos), utilizando el programa informático *GenoPro*. Se han señalado con una C y una flecha los casos incluidos en el estudio, éste caso no siempre corresponde al caso índice; en cada genograma se especifica además si el caso tiene realizado el test genético. Algunos casos índices no se han incluido en el estudio, ya que éstos podrían no haber sido diagnosticados, ni haber cumplido controles clínicos ni pertenecían a un hospital de la provincia de Valencia.

5. Descripción y definición de las variables a estudiar

5.1. Identificación y cribado de casos

Las siguientes variables se incluyeron como parte de la recogida de datos inicial para realizar correctamente la identificación de casos probables y confirmados. La validación del diagnóstico y del hospital sólo se realizó en los casos que pertenecían al grupo inicial de probables SPJ.

- **Hospital asignado:** se refiere a aquel en donde el paciente estaba asignado en el momento de la recolección de los datos por la sanidad pública o por el INSS (Instituto Nacional de la Seguridad Social) para que recibiera atención médica hospitalaria según su zona de empadronamiento o lugar de residencia (hospital al que pertenecía).
- **Hospital en donde se valida el diagnóstico:** se refiere al hospital en donde se realizó el diagnóstico probable y/o confirmado; también, es válido si el paciente había tenido la mayor parte de seguimiento en dicho hospital. En el caso de que el paciente perteneciera por asignación del INSS a una provincia fuera de Valencia se validó el hospital en donde se realizó el diagnóstico y el seguimiento inicial.
- **Diagnóstico:** dentro del listado de HC, se recogieron los diagnósticos de SSW, SVHL, otras hamartomatosis (pulmonar, mama, cerebral, vesícula biliar, tejidos blandos); y otros diagnósticos (nombrados en los criterios de exclusión). Los casos probables de SPJ se clasificaron y validaron según las siguientes opciones:

1. ***SPJ confirmado.***
2. ***Sospecha de SPJ no estudiado*** (aquel que puede ser un caso, pero nunca se le han hecho pruebas diagnósticas).
3. ***Sospecha de SPJ estudiado*** (aquel que fue estudiado y descartado como SPJ).
4. ***SPJ sin serlo*** (error de codificación).
5. ***Antecedente de SPJ*** (caso sospechoso).

5.2. Demográficas generales

Dentro de estas variables se recogen aquellos datos que dan información relacionada con la demografía en general y el comportamiento de la enfermedad en la provincia.

- **Género:** variable dicotómica (hombre/mujer).
- **Fecha de nacimiento:** fue utilizada para el cálculo de la edad de participación en el estudio, si el caso había fallecido se registró la edad de su fallecimiento. También se utilizó de referencia para el cálculo de la edad de diagnóstico de SPJ y edad de fallecimiento.
- **Causa de fallecimiento:** se definió si la causa había sido por una patología relacionada con el SPJ, como una cirugía gastrointestinal urgente, una complicación asociada o por algún tipo de cáncer relacionado con la enfermedad.

5.3. Síntomas y hallazgos clínicos

Se reunieron en este apartado todas aquellas variables que pudiesen determinar las características clínicas en el diagnóstico y la evolución de la

enfermedad, además en este punto se incluyeron los antecedentes familiares para definir la naturaleza y posible heredabilidad del caso.

- **Variables relacionadas con los antecedentes familiares:** se catalogó como *caso familiar definido* cuando dos o más individuos en una familia estaban afectados y/o existía *historia familiar positiva*; ésta última consistía en que el caso había referido la presencia de cáncer relacionado con SPJ, familiar con SPJ, pigmentación mucocutánea característica y/o poliposis en un familiar de primer grado. Un *caso esporádico* se definió cuando se había hecho el diagnóstico clínico o genético en un solo miembro de la familia, siempre y cuando se hubiese descartado en los padres clínicamente, con endoscopias y radiológicamente la presencia de hamartomas, pigmentación mucocutánea y/o si la mutación era conocida, la ausencia de ésta.
- **Síntomas iniciales y edad de inicio de los síntomas registrados:** se recogieron los síntomas asociados y propios de la enfermedad que podrían hacer sospechar de la patología y la edad en que se presentaron. Dentro de estos síntomas se incluyeron el dolor abdominal, anemia, sangrados digestivos y expulsión de pólipos.
- **Ingresos hospitalarios:** número de ingresos hospitalarios desde el diagnóstico y a lo largo de la evolución de la enfermedad.
- **Patologías asociadas:** éstas fueron asignadas según el tipo de afectación (respiratorias, genéticas, vasculares, neurológicas, etc.). dentro de esta variable se incluyó el **consumo del alcohol** (SI/NO), registrado sólo si tenía en su HC el antecedente o consumo en el momento de la recolección de datos.

- **Presencia de pigmentación mucocutánea** (melanosis): las lesiones válidas fueron las localizadas en la boca, mucosa oral, nariz, o alrededor; manos y dedos, pies, dedos y región perianal.
- **Cáncer**: si ha presentado o no cáncer, su localización, tipo y edad de diagnóstico.
- **Portador de pólipos**: si es o no portador de pólipos, demostrados con cualquiera de las pruebas diagnósticas en los últimos 5 años (del año 2012 al 2016). Si no tenían pruebas en los últimos 5 años, se catalogó como desconocido.
- **Tipo de pólipos**: se valoraron los tipos de pólipos reportados con descripción anatomopatológica a lo largo de la evolución de la enfermedad. Entre *hamartomatosos*, *adenomatosos*, *mesénquimales* e *hiperplásicos*. En alguna ocasión cada caso era portador de más de un tipo de pólipo. Si se presentaba esta condición, se evaluó la variable ser **portador de un segundo tipo de pólipo** (portador de un pólipo diferente a un hamartoma) y **la edad de aparición del mismo**. Además, se creó una variable mixta que incluye ser portador de un pólipo hamartomatoso más uno hiperplásico o adenomatoso.
- **Localización anatómica de los pólipos hamartomatosos**: podrían estar localizados en el esófago, estómago, intestino delgado, especificando si estaban en el duodeno, yeyuno o íleon, colorectales o extraintestinales.
- **Realización de cirugías gastrointestinales invasivas urgentes (CxGI)**: sólo se tuvieron en cuenta las de carácter urgente, se recogió la edad del primer evento.
- **Complicaciones gastrointestinales (CGI)**: diferenciando entre obstrucción intestinal (O.I), invaginación intestinal (I.I), perforación intestinal (P.I), rectorragia, extrusión y ulceración de un pólipo,

anemia, hemorragia de vías digestivas altas (HDA) o ninguna. Edad en que presentó el primer evento, número de eventos para cada complicación y eventos totales a lo largo de la evolución de la enfermedad.

En las tablas 14,15 y 16 se recogen todas las variables epidemiológicas y clínicas incluidas en los cuadernos de recogida de datos I, II y III.

Tabla 14. Cuaderno de recogida de datos I

Demográficos generales		
Género	Hombre (H)	Mujer (M)
Edad del caso**/FN		
Fallecido	SI/NO	
Causa fallecimiento	Relación con SPJ***	
	No relación con SPJ***	
Edad de diagnóstico		
Edad de fallecimiento		
Diagnóstico, cribado e identificación de casos		
Hospital asignado	1. Hospital Dr Peset Aleixandre	
Hospital validado	2. Hospital U y P*la Fe	
	3. Hospital General Universitario	
	4. Hospital Clínico Universitario	
	5. Hospital de Manises	
	8. Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva	
	9. Hospital de Sagunto	
	10. Hospital General de Requena	
	11. Fuera de la provincia de Valencia	
Diagnóstico	1. Síndrome de Peutz Jeghers confirmado	
	2. Sospecha de SPJ no estudiado	
	3. Sospecha de SPJ estudiado	
	4. SPJ sin serlo (error de codificación)	
	5. Antecedente de SPJ (casos sospechoso)	

** U y P: Universitario y Politécnico, **edad en el momento de la recolección de los datos, FN: fecha de nacimiento, ***: relacionadas con SPJ como son cirugías GI urgentes, complicaciones asociadas al SPJ y/o cáncer.*

Tabla 15. Cuaderno de recogida de datos II

Síntomas y hallazgos clínicos		
Relacionados con Ax*	Caso familiar definido	SI/NO
	Caso esporádico	SI/NO
Consumo de alcohol	SI/NO	
Síntomas iniciales y edad		
N. de ingresos hospitalarios		
Patologías asociadas	1. Genéticas	
	2. Respiratorias (Neumonía, TEP*)	
	3. Vasculares (TVP*)	
	4. Cardíacas (Ins* mitral, cardiopatía isquémica)	
	5. Neurológicas (cefaleas/migrañas, epilepsia,	
	6. Renales (HTA*, poliquistosis renal, IRC*)	
	7. Endocrinas (DM*, NT*, ISR*, DL*)	
	8. Ginecológicas/urológicas (miomatosis)	
	9. ORL* (Leucoplasias orales)	
	10. Dermatológicas	
	11. Consumo de alcohol	
Pigmentación mucocutánea	SI/NO	
Cáncer	Localización	
	1. Colón	8. Endometrio
	2. Páncreas	9. Tiroides
	3. I. Delgado	10. Pulmón
	4. Hígado/Vías biliares	11. ORL*
	5. Mama	12. Esófago
	6. Ovario	13. Vejiga
	7. Cérvix	14. Renal
	Edad de diagnóstico	
	Tipo histológico	
	Localización	
	1. Colón y recto	
	2. Intestino delgado	
	3. Gástrico	
4. Páncreas y vías biliares		
5. Útero y cérvix uterino		
Pólipos	Tipo histológico	
	1. Hamartomatoso	
	2. Adenomatoso	
	3. Hiperplásico	
	4. Hamartoma y adenoma	
5. Hamartoma e hiperplásico		
Cirugía GI* urgente	SI/NO	
	Motivo de la cirugía	
	1. Invaginación intestinal /Obstrucción intestinal	
2. Perforación intestinal		
Complicaciones GI	N. de eventos	
	1. Obstrucción intestinal	5. Ulceración pólipo
	2. Invaginación	6. Anemia
	3. Rectorragia	7. Hemorragia digestiva alta
	4. Extrusión pólipo	8. Perforación intestinal
	Edad de diagnóstico y N. de eventos	

N: número, Ax: antecedentes, GI: gastrointestinal, TEP: tromboembolismo pulmonar, TVP: trombosis venosa profunda, LOES: lesión ocupante de espacio, VHB: virus de la hepatitis B o C, HTA: hipertensión arterial, IRC: insuficiencia renal crónica, DM: diabetes mellitus, ORL: otorrinolaringológicas, NT: nódulos tiroideos, DL:dislinemia, ISR: insuficiencia suprarrenal

Tabla 16 Cuaderno de recogida de datos III

Pruebas de laboratorio clínico	
Analíticas	1. Analítica basal
	2. Marcadores tumorales (Ca 19.9, Ca 125, Ca15.3, AFP*, ACE*)
	Frecuencia de realización de M.T*(años)
	Elevación previa al cáncer (SI/NO)
	3. Secuenciación del gen STK11 u otros genes
4. MLPA* para grandes reordenamientos.	
5. Ninguna	
Descripción de la mutación	
Pruebas de imagen	
Iniciales y de control	1. TAC* abdominal
	2. RNM* abdominal simple
	3. Ecografías digestivas
	4. Ecoendoscopia
	4. Radiografía abdominal
	5. Video cápsula endoscópica
	6. Tránsito intestinal baritado
	7. Esofagogastroduodenoscopia
	8. Enteroscopia doble balón
	9. Colonoscopia
	10. Enterorresonancia/TAC enteroscópica o por enteroclisis.
11. Colangiopancreatografía endoscópica retrograda	
Otras pruebas	
Pruebas en mujeres > de 18 años	1. Ecografía transvaginal/pélvica
	2. Citología
	3. Mamografía/ecografía mama
	4. Exploración mamaria
Exploración y/o pruebas de imagen testicular en > 8 años	SI/NO
UCGCH*	SI/NO
Valoración de cumplimiento de protocolos	
<i>ACE: antígeno carcinoembrionario, AFP: alfafeto proteína, M.T: marcadores tumorales, MLPA: del inglés multiplex ligation dependent probe amplification, TAC: tomografía axial computarizada, RNM: resonancia nuclear magnética, UCGCH: unidad de consejo genético en cáncer hereditario</i>	

5.4. Pruebas analíticas y de imagen

En la tabla 16, descrita previamente, se observan las variables relacionadas con las pruebas realizadas, sólo se tuvieron en cuenta las que fueron hechas a partir del momento del diagnóstico probable o confirmado.

- **Pruebas analíticas:** se incluyeron la realización de una analítica basal (analítica completa en el momento del diagnóstico o la más próxima que tuviera un hemograma, coagulación, bioquímica sanguínea que incluyera glucemia, ionograma, función renal y hepática) y las analíticas que tuvieran marcadores tumorales que hubiesen sido realizadas en cualquier momento de la evolución y sólo después del diagnóstico de SPJ y sólo en los casos que tenían más de 15 años en el momento de la recolección de los datos. Los marcadores que se incluyeron fueron los encontrados al revisar las historias clínicas: alfa feto proteína (AFP), antígeno carbohidratado 19.9 o antígeno sializado de Lewis (a) (Ca 19.9), antígeno carcinoembrionario (ACE), antígeno carbohidratado (Ca 15.3) y antígeno carbohidratado 125 (Ca 125). Otros marcadores tumorales no se incluyeron porque no había evidencia de su realización. El Ca 15.3 se tuvo presente sólo para los casos que presentaron cáncer de mama. También se recogió la frecuencia en años de la realización del marcador tumoral (sólo realizado en una analítica, bienal, trienal y más de 4 años) y si estaba o no elevado en el control previo al diagnóstico de cáncer y el número de veces que se le realizó.
- **Pruebas genéticas:** se ha incluido la realización de test genéticos utilizados para la búsqueda una mutación en *STK11* (*del inglés, serine/threonine kinase 11*), incluyendo técnicas de secuenciación del

gen y/o MLPA para grandes reordenamientos. Se incluyó si era o no portador de una mutación en dicho gen y se describe el tipo de mutación. El resultado del test genético en búsqueda de la mutación fue valorado como positivo (si tenía una mutación patogénica) o negativo (si no tenía la mutación, o el resultado era no informativo).

- **Pruebas de imagen:** se incluyeron todas las realizadas desde el diagnóstico y a lo largo de la evolución de la enfermedad, excluyendo las que se habían hecho en episodios agudos o asociados a la presentación de una complicación: tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen, resonancia nuclear magnética (RNM) abdominal, ecografía abdominal, ecografía endoscópica abdominal, radiografía abdominal, tránsito intestinal baritado, vídeo cápsula endoscópica (VCE), gastroduodenoscopia, enteroscopia de doble balón (EDB), colonoscopia, enterografía por TAC o RNM, también denominada enterorresonancia (enteroRNM) enteroscópica o por enteroclisis y colangiopancreatografía endoscópica retrograda (CPER).
- **Pruebas de imagen y complicaciones:** para el análisis de la realización de estas pruebas y las complicaciones gastrointestinales presentadas en los pacientes, debido a que su desarrollo está asociado a un hallazgo clínico que las produce, y en estos pacientes son los pólipos gastrointestinales, se agrupó para el análisis, cada complicación con la prueba de imagen que localiza anatómicamente los pólipos que pueden originarla. Por lo que se analizaron de la siguiente forma:
 1. Invaginación, obstrucción, perforación intestinal y HDA: son complicaciones que pueden ser secundarias a pólipos localizados en el intestino delgado y colon, por lo que las pruebas que se analizaron son las utilizadas para el diagnóstico precoz de los

pólipos en dichas localizaciones, y son: tránsito intestinal, colonoscopia, EDB, videocápsula endoscópica (VCE), gastroduodenoscopia y enteroresonancia (enteroRNM).

2. Rectorragia, extrusión y ulceración de un pólipo: estas complicaciones se asocian a la presentación de pólipos colorectales, por lo que las pruebas que se analizaron son las que se utilizan para el diagnóstico precoz, siendo el tránsito intestinal, colonoscopia, enteroRNM y VCE.
- **Pruebas de imagen y cáncer:** para el análisis de las pruebas de imagen realizadas en los casos con cáncer intestinal, se separaron los casos que presentaron cáncer de páncreas del caso con cáncer de intestino delgado. En el caso que presentó cáncer de esófago se evaluaron las técnicas que podrían haber detectado dicha neoplasia. En los casos de cáncer de páncreas se valoraron el TAC de abdomen, RNM de abdomen o ecografía de abdomen si no se disponía de RNM y/o ecoendoscopia. Las pruebas valoradas para la detección de cáncer de esófago fueron la gastroduodenoscopia o, EDB, tránsito intestinal, RNM abdomen, videocápsula endoscópica (VCE) y enteroRNM. Para el cáncer de intestino delgado (duodeno) se tuvieron en cuenta la gastroduodenoscopia o, EDB, tránsito intestinal, videocápsula endoscópica (VCE) y enteroRNM.

5.5. Protocolos de vigilancia y detección precoz

Se realizó el análisis de las pruebas indicadas que estuviesen incluidas en alguno de los protocolos de vigilancia y detección precoz descritos previamente en la introducción, valorando la monitorización y vigilancia de cada órgano, así: colon, estómago e intestino delgado; la vigilancia de éstos

órganos cumple la función de detectar pólipos para evitar las complicaciones asociadas a su presentación y detectar cáncer precozmente, con éste último fin también se monitorizan otros órganos: páncreas, mama, ovario, útero y testículo.

Se decidió que no se valorarían las recomendaciones del protocolo de la Comunidad Valenciana publicado en 2008 ya que en la serie había casos que se habían diagnosticado antes de 2008 y con más de 10 años de evolución de la enfermedad, lo que confería un factor de confusión y una valoración no válida para estas recomendaciones. Tampoco fue posible evaluar los protocolos de la Comunidad Valenciana actualizados en el año 2017, ya que se publicó fuera del periodo de recolección de datos.

Se realizó por separado el análisis de la vigilancia basal (inicial) y las pruebas de control. Para evaluar si un caso cumplía la monitorización de cada órgano, se crearon variables que englobaban las pruebas y los intervalos de todos los protocolos que se han nombrado en la tabla 6 y se agruparon de la siguiente forma:

Colon

Colonoscopia:

Basal: si se realizó entre los 8-25 años, antes si presento clínica, o en el momento del diagnóstico.

Control: fue válido si cumplía alguno de los siguientes:

- Si había pólipos en la basal cada 2-3 años, o antes si había indicación clínica.
- Si no había pólipos en la basal haber reiniciado a los 18 años, o antes si había clínica.
- Después de los 18 años cada 2-3 años.
- Desde la basal cada 2-5 años, con o sin pólipos.

Estómago

Gastroduodenoscopia o endoscopia digestiva alta

Basal: si se realizó a los 8-10 o 20 años, antes si presento clínica, o en el momento del diagnóstico.

Control: fue válido si cumplía alguno o todos de los siguientes:

- Cada 2 a 5 años si había pólipos en la basal, si no había pólipos haber reiniciado controles a los 18 años, o antes si había síntomas.
- Después de los 18 años cada 2-3 años.
- Cada 2-5 años tuviese o no pólipos en la basal.

Intestino delgado

Podría haber tenido realizada alguna de las siguientes pruebas:

1. Tránsito intestinal baritado

Basal: si fue realizado desde los 8-10 años, o en el momento del diagnóstico.

Control: fue válido si cumplía alguno o todos de los siguientes:

- Después de la basal si había pólipos controles cada 2-3 años
- Después del basal si no había pólipos haber reiniciado desde los 18 años cada 2-3 años.

2. Gastroduodenoscopia o endoscopia digestiva alta más tránsito baritado

Basal: si fue realizado desde los 8 años, o en el momento del diagnóstico.

Control: fue válido si cumplía alguno o todos de los siguientes:

- Después de la basal, controles cada 2 años.

3. Vídeo cápsula endoscópica:

Basal: si fue realizada desde los 8-10 años, o en el momento del diagnóstico.

Control: fue válido si cumplía alguno o todos de los siguientes:

- Después de la basal si había pólipos controles cada 2-3 años, o antes si había indicación clínica.

- Después del basal si no había pólipos haber reiniciado desde los 18 años cada 2-3 años, o antes si había indicación clínica.
- Cada 2 años tuviese o no pólipos en la basal.

4. Enterografía por RNM o TAC:

Basal: si se realizó a los 8-10 años, también es válido si se realizó después de una VCE que mostraba pólipos para comprobar la localización de los mismos, o en el momento del diagnóstico.

Control: fue válido si cumplía alguno o todos de los siguientes:

- Después de la basal si había pólipos controles cada 2-3 años, o antes si había indicación clínica.
- Después del basal si no había pólipos haber reiniciado desde los 18 años cada 2-3 años, o antes si había indicación clínica.
- También es válido si se realizó después de una VCE que mostraba pólipos para comprobar la localización de los mismos.

Páncreas:

Podría haber tenido realizada alguna de las siguientes pruebas:

1. Ecografía endoscópica:

Basal: desde los 25-30 años, o en el momento del diagnóstico si ya tenía dicha edad.

Control: cada 1-2 años

2. Ecografía de abdomen:

Basal: desde los 25-30 años, o en el momento del diagnóstico si ya tenía dicha edad.

Control: cada 1-2 años

3. TAC abdomen (en este apartado se da la opción de Ca 19,9 como alternativa)

Basal: desde los 25- 30 años, o en el momento del diagnóstico si ya tenía dicha edad.

Control: cada 1-2 años

4. RNM abdomen:

Basal: desde los 30 años, o en el momento del diagnóstico si ya tenía dicha edad.

Control: cada 1-2 años

Se recogieron en variables diferentes las pruebas específicas que están incluidas en los protocolos de vigilancia según el género (éstas sirven como detección precoz de cáncer), las cuales están resumidas en la tabla 11, descrita anteriormente. Su análisis se realizó así:

Mama:

- Exploración mamaria: si se realizó desde los 18, 20 o 25 años y luego cada 6 meses o anual.
- Mamografía: si se realizó desde los 20 a 35 años y luego cada 1-3 años, también fue valido si se realizó a los 50 años si antes tenía hecha una RNM mama o ecografía de mama.
- RNM mama o ecografía mama: si se había realizado desde los 25-30 años y luego cada 6 meses o anual.

Ovario y útero

- Examen pélvico y ecografía pélvica: si se realizó desde los 18 a 25 años con controles anuales.
- Citología vaginal: si se realizó desde los 18, 20 o 25 años, con controles anuales.
- Ecografía transvaginal: desde los 20 a 25 años con controles anuales.

- Realización de Ca 125 a partir de los 25 años con controles anuales.

Testículo

- Exploración testicular: si se realizó desde el nacimiento o a partir de los 10 años y luego controles anuales.
- Ecografía testicular: si había alguna alteración en la exploración y luego cada 2 años.

5.6. Consejo genético en cáncer hereditario

Se recogió la variable que indica si el caso había sido remitido a una unidad especializada de consejo genético de cáncer hereditario (UCGCH) se refiere a sí el paciente había acudido a una primera visita y/o continúa control y seguimiento es esta unidad en los últimos 10 años.

6. Análisis estadístico

Los datos se recogieron en una base de datos del software estadístico *IBM SPSS Statistics 24.0* y se procesaron con el mismo software estadístico.

Se efectuó una depuración de los datos con el objetivo de corregir errores de transcripción. El análisis descriptivo se utilizaron las medias y la desviación estándar (DE); se describieron variables categóricas utilizando frecuencias y porcentajes.

Se empleó la prueba t-Student para comparar medias de dos grupos independientes previa determinación de la homogeneidad de las varianzas mediante el test de Levene y de Mann-Whitney para las no paramétricas; para las variables con más de dos categorías se utilizó el test de ANOVA y Kruskal-Wallis. En la comparación de porcentajes entre variables categóricas se utilizó

el test Chi-Cuadrado. Para buscar la asociación entre dos variables independientes para tamaños muestrales pequeños ($n < 30$) se realizó el test exacto de Fisher. Se utilizó el test de correlación de Pearson y Rho de Spearman para buscar la relación entre dos variables cuantitativas con distribución normal y anormal, respectivamente. Se consideró que las diferencias encontradas eran estadísticamente significativas cuando el p-valor obtenido mediante estos test era menor de 0,05.

Los gráficos de dispersión se realizaron en el programa *IBM SPSS Statistics 24.0*, los demás se realizaron con el software informático *Microsoft Excel*.

7. Consideraciones éticas

Este estudio fue diseñado de acuerdo con los principios de ética de la Declaración de Helsinki en el artículo 32, siendo evaluado y aprobado por los Comités de Ética de Investigación Clínica (CEIC) de las instituciones referenciadas en la tabla 17. Todos los participantes firmaron voluntariamente el consentimiento tras ser informados del estudio (ver anexo 3).

Tabla 17. Comités de ética aprobados para la realización de la tesis doctoral

Comité aprobado	Fecha de aprobación
Dirección General de Salud Pública de Valencia	29 de abril de 2016
Hospital Universitario Doctor Peset Aleixandre	29 de junio de 2016
Hospital Clínico Universitario	9 de agosto de 2016
Hospital Universitario y Politécnico La Fe	13 de diciembre de 2016
Hospital General Universitario	26 de enero de 2017
Hospital de Sagunto	30 de enero de 2017*
Hospital de Manises	17 de mayo de 2017
Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva	30 de mayo de 2017
Hospital General de Requena	30 de mayo de 2017*
Hospital Francesc de Borja de Gandia	8 de noviembre de 2017
Hospital de la Ribera	19 de diciembre de 2017
Instituto Valenciano Oncológico	18 Junio de 2018*
<i>*: fecha de solicitud del permiso de revisión de historias clínicas, fueron aceptadas los dictámenes de aprobación de los otros CEIC</i>	

Es importante recalcar que todos los datos de carácter personal obtenidos en este estudio son confidenciales y se trataron conforme al Reglamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). Además de los derechos de: acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, los sujetos del estudio podrán limitar el tratamiento de los datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero los datos que el sujeto ha facilitado para el estudio.

V.Resultados

V. Resultados

1. Cribado e identificación de pacientes

Se obtuvo un listado con 405 historias clínicas (HC) codificadas con CIE-9 759.6, de ellos, 22 pacientes tenían asignado el diagnóstico de SPJ (fueron los casos iniciales que podrían ser casos con SPJ, denominados casos probables), pero sólo 15 casos cumplían los criterios de inclusión. Identificándolos con los diagnósticos expuestos previamente en el capítulo de materiales, así:

- SPJ confirmado
- Sospecha de SPJ no estudiado (aquel que podía ser un caso, pero nunca se le habían hecho pruebas diagnósticas)
- Sospecha de SPJ estudiado (aquel que fue estudiado y descartado como SPJ)
- SPJ sin serlo (error de codificación)
- Antecedente de SPJ (caso sospechoso)

Los siete casos excluidos fueron por error de codificación (SPJ sin serlo), ya que en la HC no constaban datos ni antecedentes que se relacionaran con la enfermedad; un caso que fue un recién nacido fallecido (antecedente de SPJ) en el que se describía en la HC antecedentes familiares de SPJ (no fue posible contactar con ninguno de sus familiares), dos que fueron sospechas de SPJ no estudiados y tres pacientes fueron sospecha de SPJ estudiados y descartados, en la tabla 18 se presenta la distribución de los casos según lo descrito anteriormente. En los dos casos probables que no habían sido estudiados se contactó con los servicios de Digestivo del hospital al que pertenecían para

que se realizaran las pruebas pertinentes, las cuales aún se están llevando a cabo.

Además, se realizó la comprobación en paralelo de los 15 casos incluidos en el estudio con la base de datos del Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana del programa de Cáncer Hereditario, de donde se obtiene que 7 casos no estaban incluidos en dicha base, siendo los casos C1, C4, C5, C6, C9, C12, C14. Hay 3 casos que han fallecido y un caso que reside en otra Comunidad Autónoma.

De las 405 HC, se obtuvieron diagnósticos que fueron asignados al código CIE-9 759.6 que, aunque no se validaron, aportan información epidemiológica importante referente a las otras enfermedades raras que están codificadas con el mismo código que el SPJ. En la tabla 13 se exponen los casos encontrados con el diagnóstico de SVHL, SSW y otras hamartomatosis. También había enfermedades que no deberían estar codificados con el CIE-9 759.6, como el síndrome de Cowden y diagnósticos nombrados dentro de “otros diagnósticos”, como son: angiomas, adenomas, síndrome de Proteus, Enfermedad de Lhermitte-Duclos y Neurofibromatosis.

El código 759.6 no correspondía a casos confirmados de SPJ en 390 historias clínicas, de las cuales 215 fueron hombres y 175 mujeres; no se encontraron diferencias por género en los casos confirmados y los asignados al código erróneamente ($p=0,710$).

Tabla 18. Diagnósticos asignados al código CIE-9 759.6

Diagnóstico	N. de HC* (casos)
SPJ*	15
Sospecha de SPJ estudiado	3
Sospecha de SPJ no estudiado	2
SPJ sin serlo (error código)	1
Antecedente de SPJ	1
Total	22
Otras hamartomatosis	275
Otros diagnósticos (angiomas, adenomas, síndrome de Proteus, hipomelanosis, Neurofibromatosis)	43
SSW*	33
SVHL*	26
Síndrome de Cowden	6
Total	405
<i>SPJ: síndrome de Peutz Jeghers, SSW: síndrome de Sturjer Weber, SVHL: síndrome de Von Hippel Lindau. N. de HC: número de historias clínicas.</i>	

1.1. Identificación de registros de SPJ en España y la Provincia de Valencia

Con el fin de realizar una comprobación de los casos registrados, se accedió a la Web del registro de Estatal de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III, y a fecha de septiembre de 2018 habían dos casos registrados (Instituto de Salud Carlos III, .s.f.-a), pero en Junio de 2020 habían aumentado a 6 casos (Instituto de Salud Carlos III, 2009) y en julio había 7 casos registrados. En la figura 10, se observa una imagen que corresponde a una captura de pantalla de dicha web y el número de casos registrados.

Septiembre de 2018

Síndrome de Peutz Jeghers	2
Síndrome de Pierre Robin aislado	2
Síndrome de Pitt Hopkins	4

Junio de 2020

D640	02	Síndrome de Pearson	2
Q858	02	Síndrome de Peutz Jeghers	6
Q870	08	Síndrome de Pierre Robin aislado	2

Julio de 2020

Cie10	Cie10Amp	Descripción	Numero de Pacientes
G545	01	Síndrome de Parsonage-Turner	2
D640	02	Síndrome de Pearson	2
Q858	02	Síndrome de Peutz Jeghers	7

Figura 10. Reporte del Registro Estatal de Pacientes de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).

2. Distribución de las historias clínicas y casos en los hospitales de la Provincia de Valencia

Los resultados obtenidos relacionados con la distribución de historias clínicas y casos en los hospitales de la provincia de Valencia se dividen en los siguientes apartados:

- Distribución por hospital de las historias clínicas obtenidas con el código CIE-759.9
- Distribución de los probables casos de SPJ por hospital asignado
- Distribución de los casos diana de SPJ por hospital asignado
- Distribución de los casos diana de SPJ por hospital validado

Se debe tener en cuenta, que los casos probables de SPJ son la reunión de los posibles casos de SPJ con los casos que se confirmaron después de la revisión de las HC y que además cumplían los criterios de inclusión.

2.1. Distribución por hospital de las historias clínicas obtenidas con el código cie-759.9

Del listado inicial obtenido con 405 HC se realizó la distribución según el hospital de donde se obtuvieron los casos con el código CIE-9 759.6. En la tabla 19 se presentan los resultados con el número de casos por cada hospital y el porcentaje correspondiente.

Tabla 19. Distribución de las HC (casos) con CIE-9 759.6 en los diferentes hospitales de Valencia

Hospital	N. casos (HC)	%
Universitario y Politécnico la Fe	129	32
De la Ribera (Alzira)	107	27
De Manises	53	13
General Universitario	42	10
Clínico Universitario	33	8
Doctor Peset	19	5
Lluís de Alcanyís (Xàtiva)	15	4
Francesc de Borja (Gandia)	5	1
De Sagunto	1	0
De Requena	1	0
Total	405	100

En la tabla 20 se describe la distribución en número de casos y porcentaje de los 22 casos iniciales con probable diagnóstico de SPJ según el hospital al que pertenecían por zona de empadronamiento (asignado dentro del SNS).

Tabla 20. Distribución de casos probables SPJ por hospital asignado

Hospital	N. de casos	%
Doctor Peset	7	32
Lluís de Alcanyís (Xàtiva)	4	18
Clínico Universitario	3	14
Fuera de la provincia de Valencia	3	14
Universitario y Politécnico la Fe	1	4
De Manises	1	4
De la Ribera (Alzira)	1	4
Francesc de Borja (Gandía)	1	4
De Sagunto	1	4
Total	22	100

La distribución de los 15 casos diana de SPJ incluidos en el estudio por hospital al que pertenecían según la zona de empadronamiento asignada por el SNS se puede observar en la tabla 21.

Tabla 21. Distribución de los casos diana SPJ por hospital asignado

Hospital al que pertenece	N. de casos	%
Lluís de Alcanyis (Xàtiva)	4	27
Doctor Peset	3	20
Clínico Universitario	3	20
Fuera de la P. Valencia	3	20
De la Ribera (Alzira)	1	6,5
Francesc de Borja (Gandía)	1	6,5
Total	15	100

Comparando la distribución de los 22 casos probables de SPJ según el hospital al que pertenecían por zona de empadronamiento, con la distribución de los 15 casos diana (casos que se confirmaron e incluyeron después de la revisión de las HC), el mayor número de casos probables obtenido fue del Hospital Doctor Peset (7 casos), pero luego los casos diana SPJ que pertenecían a este hospital solo fueron 3. En la tabla 22, se observa que en este hospital había pacientes que se excluyeron porque nunca fueron estudiados (caso 16 y 17), un caso estaba mal codificado, puesto que en la HC constaba el diagnóstico SPJ como un diagnóstico diferencial (caso 18), y un caso que fue estudiado y descartado, pero constaba codificado como SPJ (caso 19). En el Hospital de Xàtiva, Hospital Clínico, Alzira, Gandía y fuera de la provincia de Valencia se mantuvo el mismo número de casos probables SPJ y casos diana pertenecientes al mismo hospital. En el hospital la Fe y en Manises sólo hay un caso probable que pertenecía a dicho hospital, pero fueron excluidos y no eran casos diana (casos 22 y 21, respectivamente), en concreto, el caso del hospital la Fe fue un recién nacido que tenía en la HC un antecedente de SPJ y que además falleció.

Es importante nombrar, que un caso diana pertenecía a otra Comunidad Autónoma (Albacete, Castilla –La Mancha), y dos a otra provincia dentro de la Comunidad Valenciana (Villajoyosa y Elche, Alicante, pero, se han incluido en el estudio, dado que se realizó el diagnóstico, seguimiento y constan dentro del registro de ingresos hospitalarios de uno de los hospitales de la provincia de Valencia incluido en el estudio. Dicha descripción también se observa en la tabla 17.

Tabla 22. Distribución de todos los casos probables de SPJ (casos incluidos y excluidos) en los hospitales de la provincia de Valencia (asignado por el INSS y el validado en la tesis)

CASO	HOSPITAL ASIGNADO	HOSPITAL VALIDADO	DIAGNÓSTICO	EXC/ INCL
1	Fuera de la provincia de Valencia (Castilla-La Mancha)	U y P la Fe [^]	SPJ	INCL*
2	Doctor Peset	U y P la Fe	SPJ	INCL
3	Doctor Peset	U y P la Fe	SPJ	INCL
4	Clínico Universitario	Lluís Alcanyis (Xàtiva)	SPJ	INCL
5	Lluís Alcanyis (Xàtiva)	Clínico Universitario	SPJ	INCL
6	Lluís Alcanyis (Xàtiva)	U y P la Fe	SPJ	INCL
7	Lluís Alcanyis (Xàtiva)	U y P la Fe	SPJ	INCL
8	Lluís Alcanyis (Xàtiva)	Lluís Alcanyis (Xàtiva)	SPJ	INCL
9	Francés de Borja (Gandía)	Clínico Universitario	SPJ	INCL
10	Fuera de la provincia de Valencia (Alicante)	U y P la Fe	SPJ	INCL
11	De la Ribera	De la Ribera	SPJ	INCL
12	Doctor Peset	De Manises	SPJ	INCL
13	Clínico Universitario	Clínico Universitario	SPJ	INCL
14	Clínico Universitario	U y P la Fe	SPJ	INCL
15	Fuera de la provincia Valencia (Alicante)	U y P la Fe	SPJ	INCL
16	Doctor Peset	***	SSPJ ^{^^} no estudiado	EXCL**
17	Doctor Peset	***	SSPJ no estudiado	EXCL
18	Doctor Peset	***	SPJ sin serlo (error código)	EXCL
19	Doctor Peset	***	SSPJ estudiado	EXCL
20	De Sagunto	***	SSPJ estudiado	EXCL
21	De Manises	***	SSPJ estudiado	EXCL
22	U y P la Fe	***	Antecedente de SPJ	EXCL

*EXCL***: excluido, *INCL**: incluido, *U y P*: Universitario y Politécnico, *SSPJ^{^^}*: sospecha de SPJ, *****:no puede haber un hospital validado ya que no es un caso diana SPJ.

2.2. Distribución de los casos diana de síndrome de Peutz Jeghers confirmados por hospital validado

En la tabla 23 se describe la distribución de los 15 casos diana incluidos en el estudio según el hospital en donde fue validado el diagnóstico.

Tabla 23. Distribución de casos diana SPJ por hospital donde se valida el diagnóstico

Hospital validado	N. de casos	%
Universitario y Politécnico la Fe	8	53
Clínico Universitario	3	20
Lluís de Alcanyis (Xàtiva)	2	13
De Manises	1	7
De la Ribera (Alzira)	1	7
Total	15	100

Se realizaron ocho validaciones y/o comprobaciones de casos en el Hospital Universitario y Politécnico la Fe, seguido de tres, en el Hospital Clínico Universitario, dos en el Hospital de Xàtiva, y una en el Hospital de Manises. En la tabla 22, descrita previamente se exponen los 22 casos probables junto con los 15 casos diana, su distribución por hospital asignado, validado y el diagnóstico correspondiente, también, en ésta misma tabla se describen los 7 casos excluidos, de los cuales el hospital en donde se validó la veracidad de la información correspondía al mismo al que pertenecían (asignado).

En la figura 11, se observa de forma comparativa la distribución de los casos diana SPJ incluidos dentro del hospital asignado y el validado.

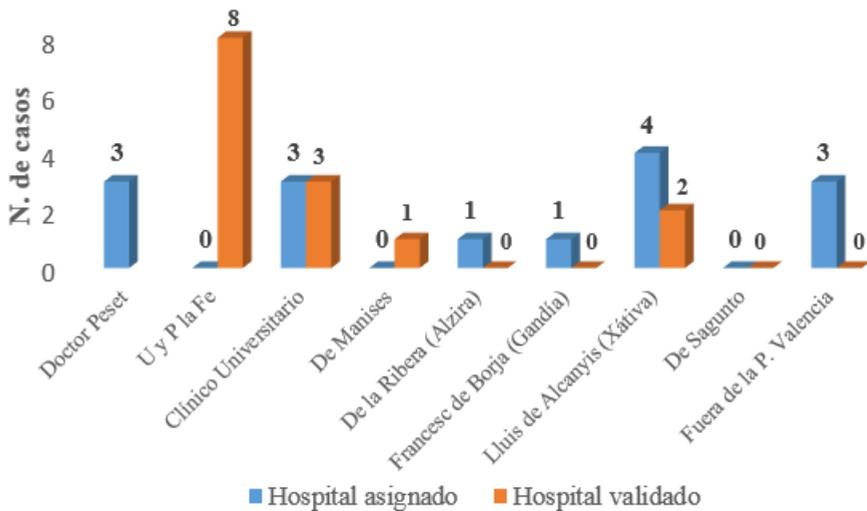


Figura 11. Comparación de la distribución de los casos diana SPJ en el hospital asignado (al que pertenece, según asignación del INSS) y en el hospital en el cual se realiza la validación del diagnóstico

3. Antecedentes familiares y descripción general de los casos

Se estudiaron 11 familias (F) y 15 casos (C). Se realizaron 10 genogramas, uno por cada familia, excepto en la F3 que tenía 2 casos y se negó a su realización. El caso incluido en el estudio se señala con una **C** y **una flecha**, se ha de destacar que el caso incluido no siempre corresponde al caso índice, éste último está señalado dentro de un recuadro amarillo.

Con los genogramas, antecedentes recogidos y el resultado de la prueba genética se definieron los casos como *caso familiar definido* o como *esporádico*, según lo explicado en materiales y métodos.

Los casos esporádicos fueron 6 (40%), los casos familiares definidos 6 (40%) y 3 (20%) los casos que no se podían clasificar debido a que se desconocían los antecedentes familiares.

En la figura 12 se observa el genograma de la familia 1 y una fotografía de las lesiones melanóticas que presentaba el C1. Esta familia tiene dos casos afectados (madre e hijo), pero sólo se incluyó a un caso (hijo, C1), ya que la madre había fallecido, pertenecía por área de localización a la provincia de Albacete (Castilla La Mancha) y no se había realizado el diagnóstico ni el seguimiento en alguno de los hospitales incluidos. La madre fue diagnosticada de SPJ, es el caso índice; los dos casos tenían un fenotipo clínico compatible con SPJ. De ésta familia llama la atención que no se había realizado ningún test genético y que existe una importante carga familiar de origen materno de cáncer. El caso estudiado fue un caso familiar definido.

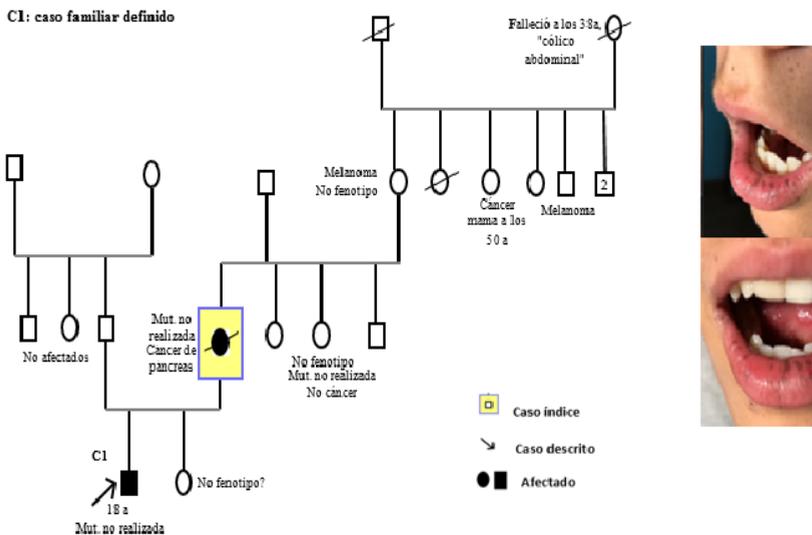


Figura 12. Genograma de la familia 1, caso 1 (C1). Mut: mutación.

Fotografía cedida por el caso, se observan lesiones típicas de melanosis en labios y alrededor de la boca

El genograma de la familia 2 se observa en la figura 13, en ésta familia hay dos casos afectados, padre e hija. El caso índice es el padre (C2), no tiene antecedentes familiares de SPJ, poliposis ni cáncer, lo más probable, es que se trate de un caso esporádico, pero, su hija (C3) es un caso familiar definido por el antecedente de su padre.

En la familia 3, también hay dos casos afectados, padre e hija (C4 y C5), desafortunadamente, se negaron a la realización del genograma. El C4 se cataloga como desconocido pues no se conocen los antecedentes y el C5 como caso familiar definido, dado que su padre padece la enfermedad.

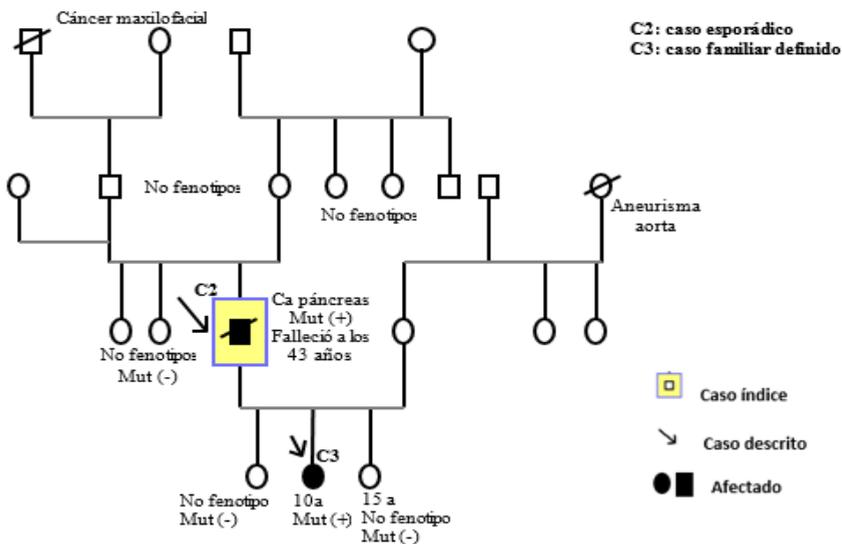


Figura 13. Genograma de la familia 2, casos 2 y 3 (C2 y C3). Mut: mutación

La familia 4 tiene tres casos afectados, el genograma se muestra en la figura 14, son el padre y dos hijos (C6, C7, C8). Es la única familia natural de Bulgaria, que llegan a España hace aproximadamente 15 años. El padre que

ya falleció (C8), es el caso índice, sus antecedentes son desconocidos, por lo que no es posible determinar si es un caso esporádico o familiar y se cataloga como desconocido. En cambio, sus hijos, el caso C6 es familiar definido y el C7 también caso familiar definido.

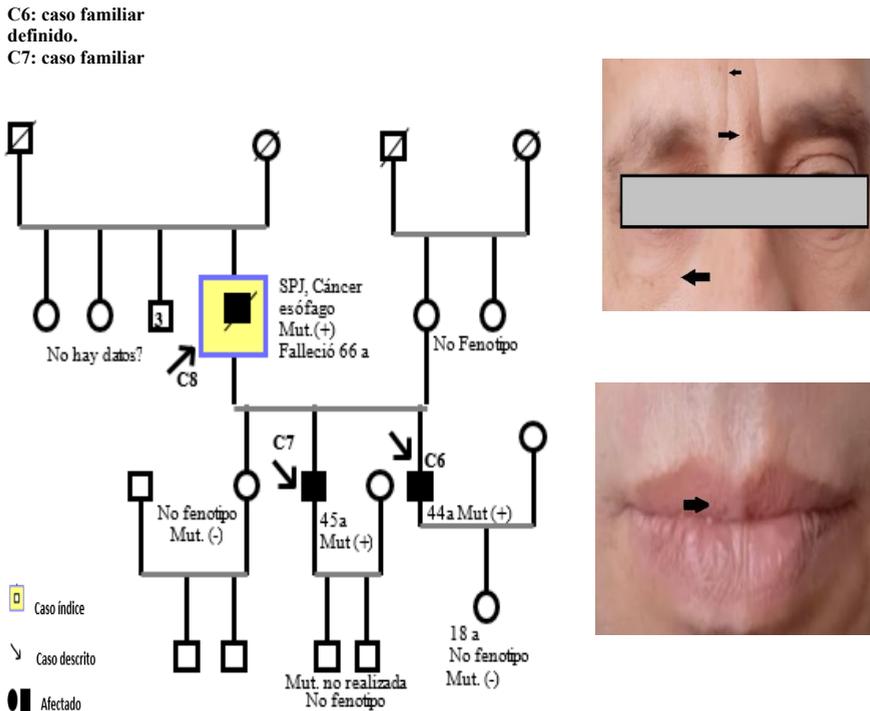


Figura 14. Genograma de la familia 4, casos 6, 7 y 8 (C6,C7,C8).Mut: mutación
Fotografía cedida por el caso 6, la flecha señala algunas lesiones melanóticas puntiformes en boca y alrededor de los ojos.

En la familia 5 hay un solo caso (C9), y es el caso índice, el genograma se presenta en la figura 15, falleció a los 30 años, no existían antecedentes familiares de SPJ, poliposis ni cáncer que hicieran sospechar que era un caso familiar, sin embargo,

llama la atención que existen antecedentes de quistes renales en su padre y hermana. Nunca se realizó un estudio genético al caso ni a sus familiares; es catalogado como caso esporádico.

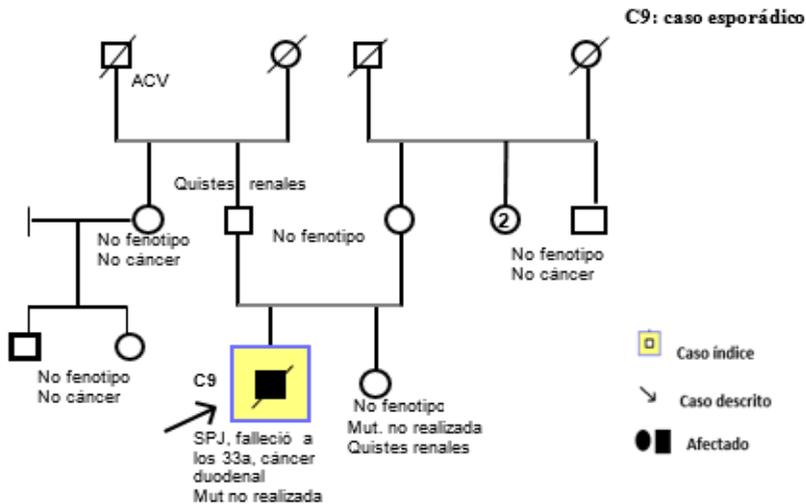


Figura 15. Genograma de la familia 5, caso 9 (C9). Mut: mutación, ACV: accidente cerebro vascular.

El genograma de la familia 6 se observa en la figura 16, hay tres casos afectados, padre y dos hijos, pero sólo se incluye al C10 que es el padre, también caso índice. Sus dos hijos nunca han acudido a un hospital de los incluidos en el estudio y son controlados en Alicante. Éste caso se consideró como esporádico ya que no hay antecedentes familiares que hagan sospechar de la enfermedad. Existen antecedentes de cáncer de colon en su padre y tío paterno, pero no indican que fuese cáncer de origen genético ni relacionado con síndrome de poliposis.

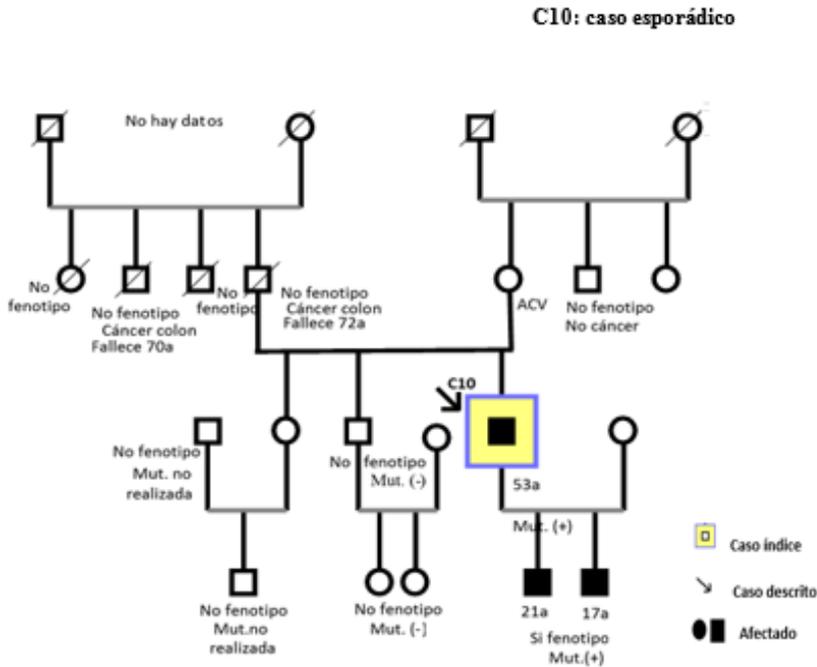


Figura 16. Genograma de la familia 6, caso 10 (C10). Mut: mutación, ACV: accidente cerebrovascular.

El genograma de la familia 7 se observa en la figura 17, tiene un caso afectado (C11), también es el caso índice, no existe ningún otro miembro afectado en la familia, ni datos que hagan sospechar que fuese heredado, los antecedentes de cáncer en su padre no se relacionan a un síndrome de cáncer de origen hereditario, tampoco hay datos claros de antecedentes maternos o paternos y los resultados de la prueba genética que se realizó son negativos, éste caso se catalogó como un caso esporádico.

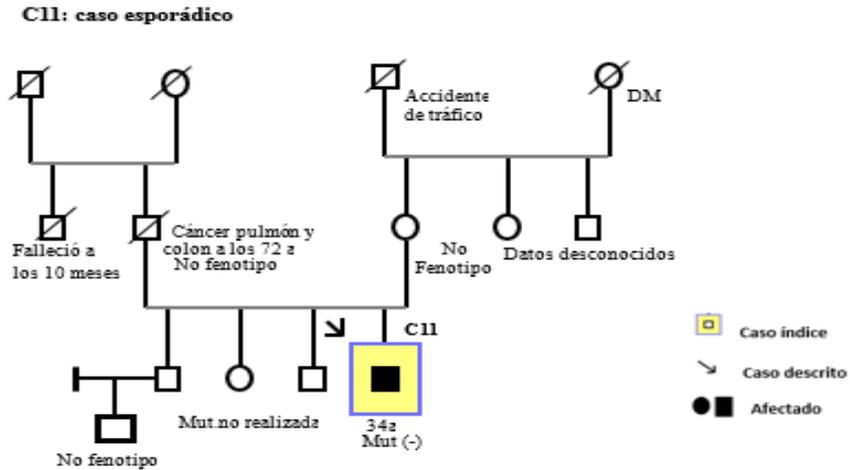


Figura 17. Genograma de la familia 7, caso 11 (C11). Mut: mutación. DM: diabetes mellitus

La familia 8 tiene un caso afectado (C12), también es el caso índice, el genograma se muestra en la figura 18, los antecedentes paternos son totalmente desconocidos y no existen antecedentes sospechosos por la rama materna. Sus dos hijos no tienen fenotipo y al caso no se le han realizado test genéticos, porque la paciente nunca se ha remitido a una consulta de consejo genético, ya que se rehusó a realizarse este tipo de pruebas. Debido a la falta de información se catalogó como caso desconocido.

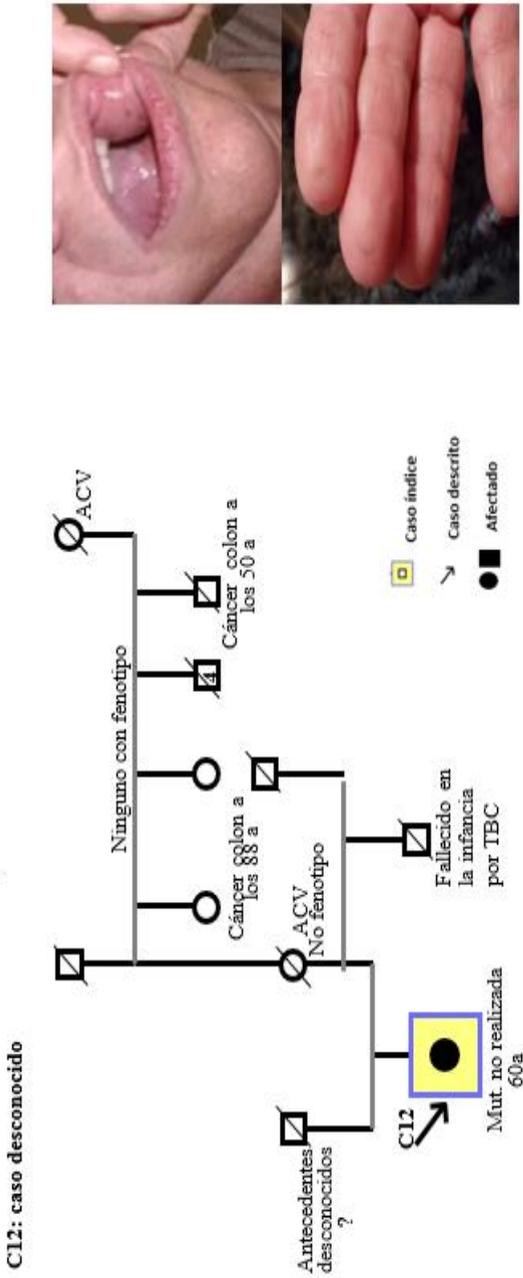


Figura 18. Genograma de la familia 8, caso 12 (C12). ACV: accidente cerebrovascular, TBC: tuberculosis, Mut: mutación.

Fotografía cedida por el caso, se observan lesiones melanóticas en la mucosa yugal y en pulpejos de segundo y tercer dedos.

En la figura 19 se encuentra el genograma de la familia 9, se estudia al C13, que es también el caso índice, no existen antecedentes familiares y su hermana no tiene el fenotipo. Este caso, tiene otras patologías como una Neurofibromatosis tipo I y epilepsia, pero sin antecedentes familiares, además, a su hermana se le había realizado el test genético tanto para SPJ como el gen *NFI* (gen de la Neurofibromatosis tipo 1), ambos, fueron negativos. Llama la atención el antecedente de cáncer de colon de su madre a los 60 años, aunque, tampoco existen más patologías que hagan sospechar que la enfermedad sea de origen familiar ni hay un patrón de herencia definido, este caso se catalogó como esporádico.

C13: caso esporádico

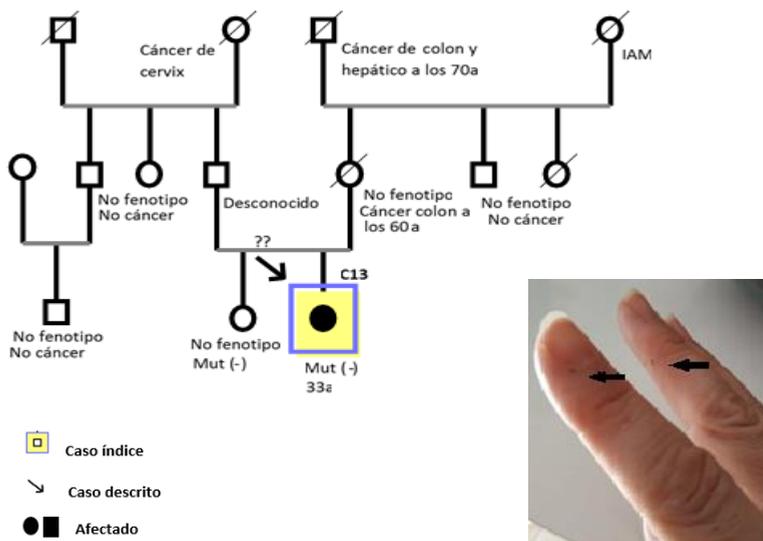


Figura 19. Genograma de la familia 9, caso 13 (C13). IAM: infarto agudo de miocardio, Mut: mutación. Fotografía cedida por el caso, se señala con la flecha las lesiones melánicas en segundo y tercer dedo.

La familia 10 tiene un caso afectado, el C14, también es el caso índice, su genograma se describe en la figura 20. No existen antecedentes que hagan sospechar la enfermedad en parientes cercanos, aunque, llama la atención el antecedente de cáncer de colon en su padre con una edad de 59 años, pero no existen otras afecciones en el resto de su familia que hagan sospechar algún síndrome de cáncer hereditario ni que esté relacionado con el SPJ. Este caso tiene asociado la presentación de un quiste pancreático y el déficit de Factor VII de la coagulación. De esta última patología, siempre ha estado asintomática. Se realizó el test genético y fue positivo, también se le hizo a su hermana, pero ella no es portadora de la mutación; este caso se catalogó como esporádico.

C14: caso esporádico

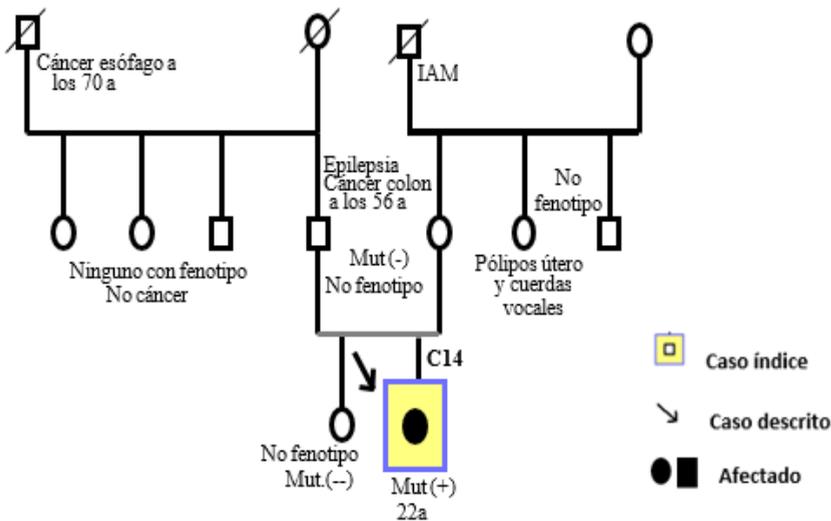


Figura 20. Genograma de la familia 10, caso 14 (C14). **Mut:** mutación, **IAM:** infarto agudo de miocardio.

La familia 11 tiene 5 casos afectados, pero sólo se incluyó el C15 (una de las hijas), el caso índice era su padre que ya había fallecido. El genograma se describe en la figura 21. Es importante nombrar, que esta paciente también presenta un quiste de páncreas. La herencia es por línea paterna, la mayoría de sus hermanos están afectados, aunque, estos casos no se incluyen en el estudio, debido a que pertenecen a otra área de salud fuera de la provincia de Valencia (Elche, Alicante) y todos han sido estudiados. Este caso se cataloga como un caso familiar definido.

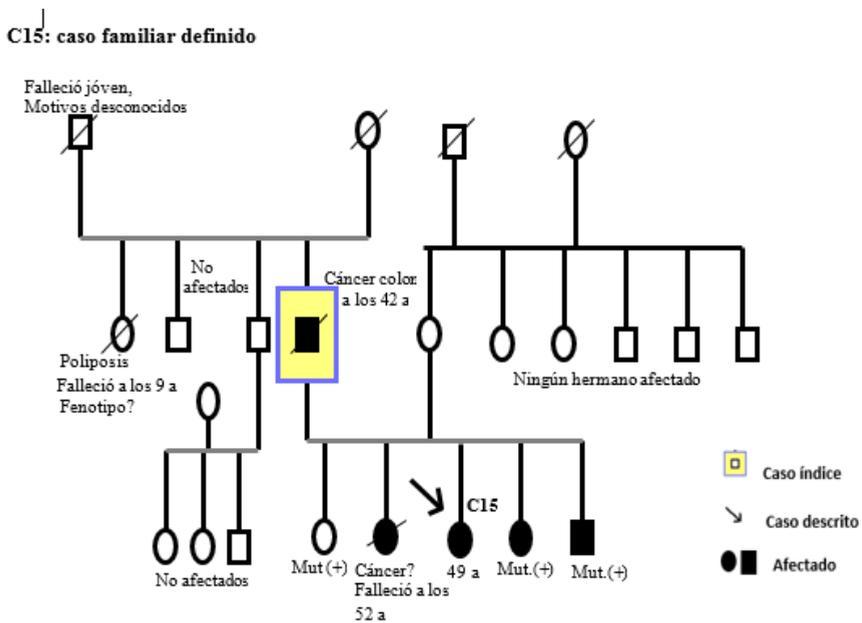


Figura 21. Genograma de la familia 11, caso 15 (C15). *Mut*: mutación.

4. Datos epidemiológicos y demográficos generales

En la tabla 24 se realiza una descripción general de todos los casos y familias, incluyendo datos epidemiológicos y algunos clínicos.

Tabla 24. Descripción general de los casos

Familia (F) Caso (C)	Género	Edad*	Edad Dx* SPJ	Fallecido Edad	Cáncer Edad	Fenotipo en piel	Espo*	Caso Familiar definido	Tipo pólipo	Localización de pólipos SPJ					
										Du*	Yy*	Í*	Gst*	CR*	Otro
F1 / C1	H*	18	10		NO	SI	NO	SI	Hiper*	+		+			
F2 / C2	H		21	47	Páncreas. 43	SI	SI	NO	Ham*/ Ade*	+	+	+		+	
F 2 / C3	M*	10	2		NO	SI	NO	SI	Ham/ Hiper			+			+
F3 / C4	H		20	74	Páncreas 67	SI	Desc*	Desc	Ham	+	+	+		+	
F3 / C5	M	55	15		NO	SI	NO	SI	Ham	+		+		+	
F4 / C6	H	44	17	-	NO	SI	NO	SI	Ham	+	+	+		+	
F4 / C7	H	45	30	-	NO	SI	NO	SI	Ham		+	+			
F4 / C8	H		32	66	Esófago 65	SI	Desc	Desc	Ham	+	+	+		+	
F5 / C9	H		8	30	Duodeno 30	SI	SI	NO	Ham/ Ade			+		+	
F6 / C10	H	53	13	-	NO	SI	SI	NO	Ham/ Ade	+		+		+	
F7 / C11	H	34	5	-	NO	SI	SI	NO	Ham	+		+		+	
F8 / C12	M	60	13	-	Mama 40	SI	Desc	Desc	Ham/ Ade	+		+		+	Via B*
F9 / C13	M	33	9	-	NO	SI	SI	NO	Ham	+	+	+			
F10 / C14	M	22	1	-	NO	SI	SI	NO	Ham/ Adeno	+		+		+	
F11 / C15	M	49	11	-	Mama 46	SI	NO	SI	Ham	+		+		+	Cérvix

H: hombre, M: mujer, Edad: edad del caso en el momento de recolección de datos, Dx: diagnóstico, Ax: antecedentes, Desc: desconocido, Ham: hamartoma, Ade: adenoma, Hip: hiperplásico, Du: duodeno, Yy: yeyuno, Í: íleon, Gst: gástrico, CR: colorectal, B: biliar

De los 15 casos, 9 fueron hombres (60%) y 6 mujeres (40%), con una relación hombre: mujer 1,5:1. En la tabla 25 se describe la edad de participación y la edad de diagnóstico de SPJ según al género, además, en esta misma tabla se observan las medias y rangos de la edad de participación, diagnóstico de SPJ y fallecimiento.

Tabla 25. Edad de participación, de diagnóstico, de presentación de los síntomas y fallecimiento de los casos

	<i>n</i>	Media (\pm DE)	Rango	<i>p</i> *
Edad de participación (años)	T*: 15	46,5 (16,5)	10-74	0,468
	H: 9	45,4 (17,6)	17-74	
	M: 6	38,1 (19,8)	10-60	
Edad de diagnóstico SPJ (años)	T: 15	13,8 (9,1)	1-32	0,062
	H: 9	17,3 (9,4)	5-32	
	M: 6	8,5 (5,8)	1-15	
Edad de inicio de síntomas (años)	T: 15	12,8 (5,1)	2-20	0,905
	H: 9	12,7 (3,9)	8-20	
	M: 6	12,8 (6,9)	2-20	
Edad de fallecimiento (años)	T: 4	54,8 (19,7)	30-74	
	H: 4			

T: total, H: hombres, M: mujeres. p*: valor de la comparación entre hombres y mujeres (test U de Mann-Whitney)*

La prevalencia puntual estimada para el año 2016 fue de 0,5/100.000 habitantes, datos calculados según la población de 2.517.951 habitantes en la provincia de Valencia reportados por el INE en el año 2016.

Fallecieron 4 casos, con un rango entre 30 a 74 años y una edad media de fallecimiento de 54,2 (\pm 19,7) años, todos fueron hombres. La causa de fallecimiento en todos los casos fue por patologías asociadas al SPJ, correspondiendo a varios tipos de cáncer relacionados con el SPJ.

El C2 y C4 fallecieron por cáncer de páncreas, en el año 2016 (a los 47 años) y 2006 (a los 74 años), respectivamente. El C8 falleció por una neoplasia de cardias con infiltración a páncreas en el año 2013 (a los 66 años), el C9 falleció por cáncer de duodeno terminal que le ocasionó una HDA en el año 2005 (a los 30 años).

5. Síntomas iniciales registrados y hallazgos clínicos

La edad media de inicio de los síntomas registrados se describió en la tabla 20, descrita previamente. Se encontró que todos los casos presentaron los síntomas iniciales con una edad igual o menor a 20 años y el 33% de casos tenían igual o menos de 10 años.

La correlación entre la edad de inicio de los síntomas registrados y la edad de diagnóstico (descrita en la tabla anterior) fue del 28% ($p=0,313$), siendo en hombres del 13% ($p=0,746$) y en mujeres del 73% ($p=0,102$).

La descripción de la presentación de los síntomas iniciales registrados se detalla en la tabla 26. Tras valorar el riesgo de padecer todos los síntomas iniciales de la enfermedad, se encontró que los hombres tenían un $OR= 0,70$ de presentar dolor abdominal (IC 95% (0,04-10,01); $p=0,659$) y de $OR=1$ de presentar anemia (IC 95% (0,11-8,94); $p=0,706$).

Tabla 26. Presentación de síntomas iniciales en hombres y mujeres

Síntoma	n casos (H: 9 M: 6)	%*	p**
Dolor abdominal	T*: 12	80	0,659
	H: 7	58,3	
	M:5	41,7	
Hemorragia digestiva	T: 1	6,7	
	H: 1	100	
	M: 0	0	
Anemia	T: 5	33,3	0,706
	H: 3	60	
	M: 2	40	
Extrusión de pólipo	T: 1	6,7	
	H: 0	0	
	M: 1	100	

T: total, H: hombre, M: mujer, n de casos: número de casos que presentaron el síntoma, %*: para T se refiere al porcentaje total que presentó el síntoma de todos los casos con SPJ, para H/M se refiere al porcentaje de hombre o mujer de todos los que presentaron el síntoma. p**: valor de la comparación de la distribución entre hombres y mujeres (test exacto de Fisher)*

5.1. Hiperpigmentación mucocutánea

Como se describió en la tabla 24 (descripción general de los casos), todos los pacientes tenían el fenotipo de hiperpigmentación mucocutánea.

5.2. Poliposis intestinal

5.2.1. Histología de los pólipos

En la tabla 22 se pueden observar los tipos de pólipos que presentó cada caso y las diferentes localizaciones anatómicas. El 93,3% de los casos eran portadores de pólipos hamartomatosos, excepto un caso hombre (C1), que era portador de sólo pólipos hiperplásicos. Además, el C3 presentó pólipos

hamartomatosos asociados a un pólipo hiperplásico que apareció 7 años después del diagnóstico de SPJ. El número y porcentaje de casos portadores de pólipos según el tipo histológico se muestra en la figura 22. La distribución de los pólipos en hombres y mujeres según el tipo histológico se observa en la figura 23.

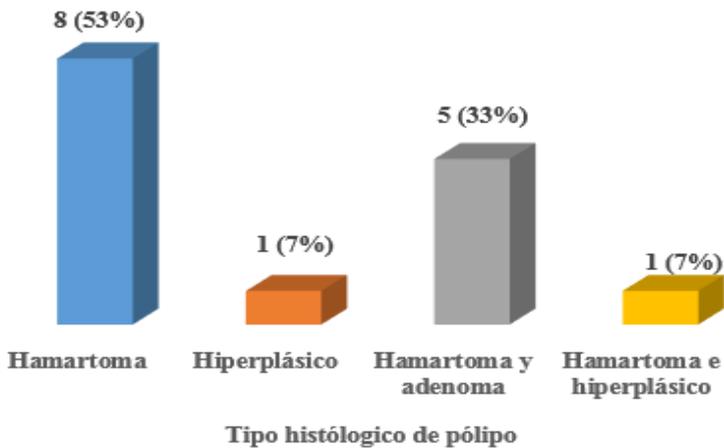


Figura 22. Número y porcentaje de casos portadores de los diferentes tipos histológicos de pólipos encontrados en la serie.

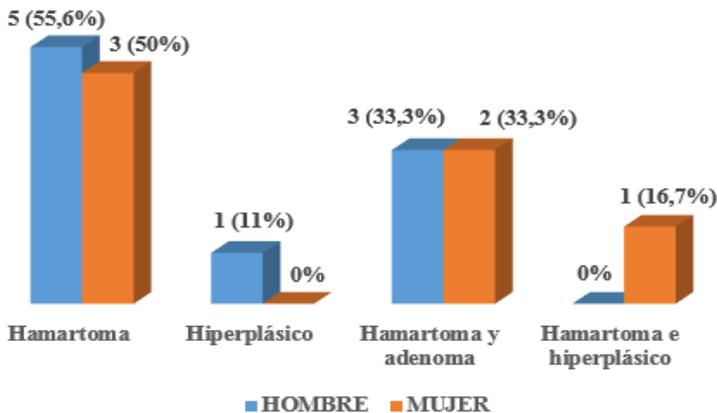


Figura 23. Distribución (número de casos y porcentajes) por género de los pólipos según el tipo histológico.

5.2.2. Localización de los pólipos

La localización anatómica de los pólipos se detalla para cada caso en la tabla 19, descrita previamente (descripción general de los casos). De ésta, cabe destacar que todos los casos eran portadores de pólipos, algunos en más de una localización, además, se reportaron casos portadores de pólipos extraintestinales (C12 en la vesícula biliar, C5 y C15 en el cérvix uterino).

En la figura 24 se observa la distribución de los pólipos según el sitio anatómico.

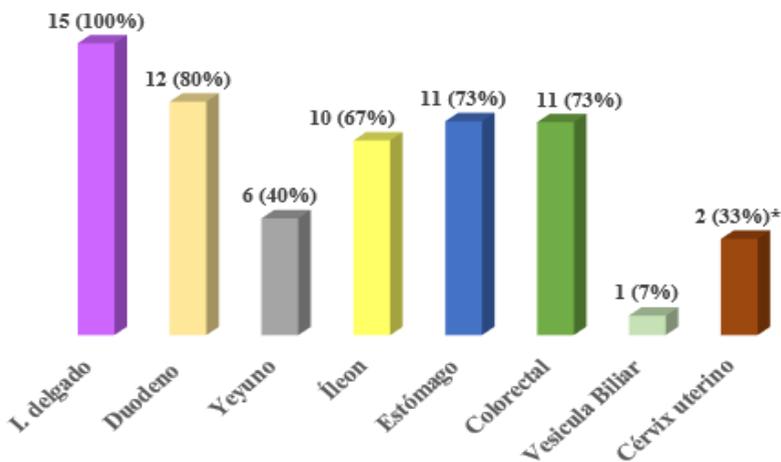


Figura 24. Descripción (número de casos y porcentaje) de la localización de los pólipos según el sitio anatómico. *: valor del porcentaje de todas las mujeres.

El número de casos y porcentaje de hombres y mujeres que presentaron pólipos según la localización anatómica se observa en la tabla 27.

Tabla 27. Distribución (número de casos y porcentaje) por género de los pólipos según la localización anatómica

Localización pólipos	Hombres (n y %)	Mujeres (n y %)	p*
Intestino delgado	9 (100)	6 (100)	
Duodeno	7 (78)	5 (83)	0,659
Yeyuno	5 (56)	1 (17)	0,168
Íleon	8 (89)	2 (33)	0,047
Estómago	6 (67)	5 (83)	0,462
Colorectal	6 (67)	5 (83)	0,462
Vesícula biliar	0	1 (17)	0,400
Cérvix		2 (33)	

p*: valor de la comparación de proporciones entre hombres y mujeres (test de chi-cuadrado)

5.2.3. Edad de diagnóstico, edad de inicio de los síntomas registrados y poliposis

En la tabla 28 se presenta la comparación de medias de la edad de diagnóstico de SPJ y la edad de presentación de los síntomas iniciales en los casos portadores de pólipos según el tipo histológico.

Tabla 28. Comparación de medias de edad de diagnóstico de SPJ y edad de presentación de los síntomas iniciales en los portadores de pólipos según su tipo histológico.

Edad (años)	Hamartoma (n=8) Media (±DE)	Hamartoma y adenoma (n=5) Media (±DE)	Hiperplásico (n=1) Media (±DE)	Hamartoma e hiperplásico (n=1) Media (±DE)	p*
De diagnóstico SPJ	17,3 (9,6)	11,2 (7,3)	10	2	0,346
De inicio de síntomas	14,1 (4,3)	12 (4,7)	17	2	0,254

p*: valor de comparación de la media de edad de varios grupos (test de Kruskal-Wallis)

En la tabla 29 se describen todas las medias de edad de diagnóstico de SPJ según si presentaron o no pólipos en las diferentes localizaciones anatómicas.

Tabla 29. Media de edad de diagnóstico de SPJ en casos con y sin poliposis según la localización anatómica.

Localización pólipo		Edad de diagnóstico SPJ (años)		p**
		Media (\pm DE)		
		Con pólipos	Sin pólipos	
Duodeno	T*	13,8 (8,1)	13,3 (14,7)	0,563
	H*	16,8 (8,7)	19 (15,5)	1
	M*	9,8 (5,4)	2	0,380
Yeyuno	T	21,5 (8,5)	8,6 (5,1)	0,009
	H	24 (6,5)	9 (3,3)	0,014
	M	9	8,4 (6,4)	0,770
Íleon	T	16 (10,1)	9,4 (4,9)	0,220
	H	17,8 (9,9)	13	0,699
	M	8,50 (9,2)	8,5 (5,2)	0,643
Estómago	T	12,2 (6,0)	18 (15,2)	0,695
	H	14,3 (6,1)	23,3 (13,3)	0,302
	M	9,80 (5,4)	2	0,380
Colorectal	T	13,9 (8,8)	13,5 (11,2)	0,601
	H	18,5 (8,1)	15 (13,2)	0,439
	M	8,4 (6,4)	9	0,770
Extraintestinales [^]	M	13 (2)	14 (10,2)	0,828

*T**: total, *H**: hombre, *M**: mujer. *Extraintestinales[^]*: incluye pólipos en vesícula biliar y cérvix. *p***: valor de la comparación de la media de edad de diagnóstico de los que presentaron o no poliposis en dicha zona (test de Kruskal-Wallis)

En la tabla 30, se presentan las medias de la edad del inicio de la sintomatología de SPJ registrada en los casos que presentaban y no presentaban poliposis en las diferentes localizaciones anatómicas.

Tabla 30. Media de edad de la presentación de los primeros síntomas de SPJ en casos con y sin poliposis según la localización anatómica

Localización pólipo		Edad de los síntomas iniciales Media (\pm DE)		p**
		Con pólipos	Sin pólipos	
Duodeno	T*	14,3 (4,2)	6,67 (4,1)	0,016
	H	13,8 (3,8)	9 (1,4)	0,055
	M	15 (5,1)	2	0,137
Yeyuno	T	12 (4,1)	13,3 (5,9)	0,476
	H	12,6 (4,2)	13 (4,2)	0,902
	M	9	13,6 (7,5)	0,373
Íleon	T	12,1 (5,1)	14,2 (5,3)	0,537
	H	13 (4,2)	11	0,845
	M	8,5 (9,2)	15 (5,8)	0,348
Estómago	T	13,8 (3,9)	10 (7,5)	0,167
	H	12,8 (2,9)	12,6 (6,4)	0,515
	M	15 (5,1)	2	0,137
Colorectal	T	12,7 (5,6)	13 (4,1)	0,843
	H	12 (4,1)	14,3 (3,7)	0,515
	M	13,6 (7,5)	9	0,373
Extraintestinales*	M	18,3 (2,9)	11,4 (4,6)	0,042

*T: total, H: hombre, M: mujer. Extraintestinales: incluye pólipos en vesícula biliar y cérvix. p**:* valor de la comparación de la media de edad de presentación de los síntomas iniciales en los que presentaron o no poliposis en dicha zona anatómica (test de Kruskal-Wallis)

5.3. Complicaciones gastrointestinales

5.3.1. Descripción general y distribución de las complicaciones

Todos los casos habían tenido una complicación gastrointestinal, en la tabla 31 se realiza una descripción de los casos que detalla, el tipo y la localización de los pólipos, las complicaciones asociadas, la edad de la primera invaginación intestinal, de la primera cirugía gastrointestinal urgente y el número de ingresos hospitalarios.

Tabla 31. Descripción general de los casos con las complicaciones gastrointestinales que presentaron, el tipo y localización de los pólipos, la edad en que necesitaron una cirugía urgente, edad de la primera invaginación y el número de ingresos hospitalarios

Caso	Tipo pólipo	Localización de los pólipos	Complicación	Edad I.I* (años)	Cx GI** urgente	Edad 1ra Cx GI urgente	Ingresos hx ^Ω
1	Hiper ⁺⁺	duodeno, íleon, gástrico	rect ^{&} , I.I, anemia	17	SI	17	3
2	Hamart [^] /Aden ⁺	colorectal, duodeno, yeyuno, íleon, gástrico.	rect, I.I, ulceración pólipo, anemia	23	SI	21	5
3	Hamart/Hiper	colorectal, íleon	I.I, prolapso pólipo, anemia	10	SI	10	2
4	Hamart	colorectal, duodeno, yeyuno, íleon, gástrico	rect, I.I, O.I ^{^^} , anemia	44	SI	44	6
5	Hamart	colorectal, duodeno, íleon, gástrico, cérvix.	rect, I.I, O.I, HDA ^o , anemia	15	SI	15	6
6	Hamart	colorectal, duodeno, yeyuno, íleon, gástrico	I.I, O.I, HDA, anemia	23	SI	22	6
7	Hamart	yeyuno, íleon.	I.I, perf [∞] . intestinal, anemia	18	SI	18	4
8	Hamart	colorectal, duodeno, yeyuno, íleon	I.I, O.I, anemia	21	SI	21	4
9	Hamart/Aden	colorectal, íleon.	I.I, O.I, HDA, anemia	8	SI	8	5
10	Hamart/Aden	colorectal, duodeno, gástrico	rect, I.I, HDA, anemia	14	SI	14	6
11	Hamart	duodeno, íleon, gástrico.	HDA, anemia	.	NO	16	2
12	Hamart/Aden	colorectal, duodeno, gástrico, vías biliares	I.I, O.I, anemia	21	SI	21	3
13	Hamart	duodeno, yeyuno, gástrico	I.I, O.I, perf. intestinal, anemia	9	SI	9	4
14	Hamart/Aden	colorectal, duodeno, gástrico	I.I, anemia	11	SI	11	3
15	Hamart	colorectal, duodeno, gástrico, cérvix	rect, I.I, HDA, anemia	15	SI	15	20

Hiper⁺⁺: hiperplásico, **Hamart[^]**: hamartoma, **Aden⁺**: adenoma, **I.I***: invaginación intestinal, **O.I^{^^}**: obstrucción intestinal, **perf[∞]**: perforación, **HDA^o**: hemorragia de vías digestivas altas, **Rect[&]**: rectorragia, **CxGI****: cirugía gastrointestinal urgente, **hx^Ω**: hospitalarios

En la tabla 32, se describen las frecuencias totales y por género, porcentaje de afectación, rangos, edad media del momento en que se presentó el evento por primera vez a lo largo de la evolución de la enfermedad, el número de eventos tanto de cada complicación como el total y la descripción de la variable cirugía gastrointestinal urgente.

Tabla 32. Complicaciones de origen gastrointestinal

Evento	Casos afectados (n= M: 6 H: 9)	% ^Ω	p*	Media edad (años) (±DE)	Rango de edad	p**	N. eventos (media)	p***
Ulceración pólipo	T ^Λ : 1	6,7			30		T: 1	
	H ^Λ : 1	11,1		30			H: 1	
Extrusión pólipo	T: 1	6,7			2		T: 1	
	M ^Λ : 1	16,7		2			M: 1	
Obstrucc. Intestinal	T: 9	60		22 (10,8)	8-44		T: 17 (2)	
	H: 6	66,7	0,455	24 (12)	8-44	0,602	H: 12 (2)	0,490
	M: 3	50		18 (7,9)	9-24		M: 5 (2)	
Invag. intestinal	T: 14	93,3		18 (9,1)	8-44		T: 27 (2)	
	H: 8	89	0,601	21 (10,5)	8-44	0,105	H: 13 (1)	0,168
	M: 6	100		13 (4,5)	9-21		M: 14 (2)	
Rectorragia	T: 6	40		26 (12,4)	13-45		T: 9 (1)	
	H: 4	44,4	0,545	21 (10,2)	13-36	0,165	H: 7 (2)	0,273
	M: 2	33,3		35 (14,1)	25-45		M: 2 (1)	
HDA [#]	T: 6	40		23 (9,7)	12-34		T: 9 (1)	
	H: 4	44,4	0,545	22 (9,4)	12-30	0,639	H: 6 (1)	1
	M: 2	33,3		24 (14,4)	14-34		M: 3 (1)	
Anemia	T: 15	100						
Perfor. intestinal	T: 2	13,2		23 (2,1)			T: 2	
	H: 1	11	0,657	22	22-25	0,317	H: 1	1
	M: 1	16,7		25			M: 1	
Cirugía GI ^Λ urgente	T: 14	93,3		16 (5,5)	8-26			
	H: 8	89	0,601	18 (5,4)	8-26	0,119		
	M: 6	100		13 (4,5)	9-21			

T^Λ: total, M: mujeres, H: hombres, %^Ω: para T se refiere al porcentaje total de casos que presentaron el evento, y para H/M es el porcentaje de casos que presentaron el evento de cada género, HDA[#]: hemorragia digestiva alta, p*: valor de la comparación del porcentaje de hombres y mujeres que presentaron la complicación (Chi-cuadrado), p**: valor de la comparación de la media de edad en que presentaron el primer evento y el género (test de U de Mann-Whitney), p***: valor de la comparación de la media del número de eventos entre hombres y mujeres (test de U de Mann-Whitney), GI^Λ:gastrointestinal.

El 80% de los casos requirieron de una cirugía gastrointestinal urgente secundaria a una invaginación intestinal.

En la tabla 33, se describe la valoración del riesgo que existe entre ser hombre o mujer y presentar alguna de las complicaciones gastrointestinales incluyendo una cirugía gastrointestinal urgente.

Tabla 33. Análisis del riesgo de tener una complicación gastrointestinal según el género

Evento	Total %	Hombres %	Mujeres %	OR (IC 95%)	p*
Obstrucción intestinal	60	66,7	33,3	1,33 (0,52-3,35)	0,455
Invaginación intestinal	93,3	57	43	0,88 (0,70-1,12)	0,601
Rectorragia	40	66,7	33,3	1,33 (0,34-5,12)	0,545
HDA^^	40	66,7	33,3	1,33 (0,34-5,12)	0,545
Perforación intestinal	13,2	50	50	0,66 (0,05-8,73)	0,657
Cirugía GI^ urgente	93,3	57	43	0,88 (0,70-1,12)	0,602
Ulceración pólipo	6,7	100	0		
Extrusión de pólipo	6,7	0	100		

%: porcentaje total de hombres y mujeres de todos los que presentaron el evento, HDA^^: hemorragia digestiva alta, GI^: gastrointestinal, p: valor del cálculo de riesgo de los hombres respecto a las mujeres*

5.3.2. Número total de complicaciones (eventos)

El número de complicaciones (eventos) totales que presentó cada caso fueron de 2 a 8, en hombres de 2 a 7, y en mujeres de 3 a 8. El número total de eventos en todos los casos fue de 81, en hombres 48, y en mujeres de 33 (p=0,904). La edad media de presentación de una primera complicación gastrointestinal fue de 15±5 años, con un rango de 8 a 22 años.

La correlación entre el número de eventos totales de complicaciones y la edad de diagnóstico de SPJ fue del 44% (p=0,105). En hombres, esta misma correlación fue del 42% (p=0,254), en cambio como se muestra en la figura

25 en mujeres fue del 84%, observándose que en las mujeres a mayor edad de diagnóstico de SPJ mayor número de complicaciones (**p=0,036**).

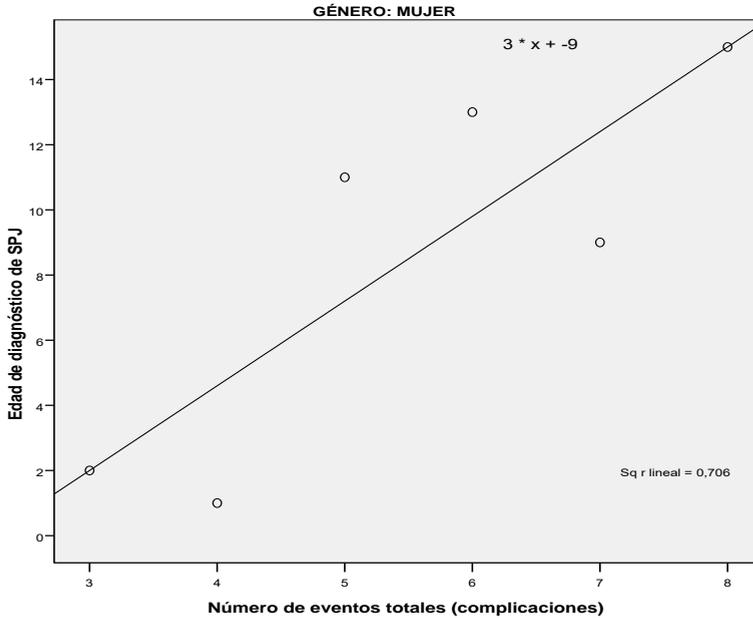


Figura 25. Relación entre la edad de diagnóstico de SPJ y número de eventos totales de complicaciones gastrointestinales en mujeres.

También se analizó la correlación del número total de eventos y la edad de inicio de los síntomas registrados de SPJ, se obtuvo una correlación inversa del 97% ($p=0,732$). En las mujeres la correlación fue del 45% ($p=0,368$), y como se observa en la figura 26, en los hombres existe una relación inversa del 70% entre estas dos variables (**p=0,040**).

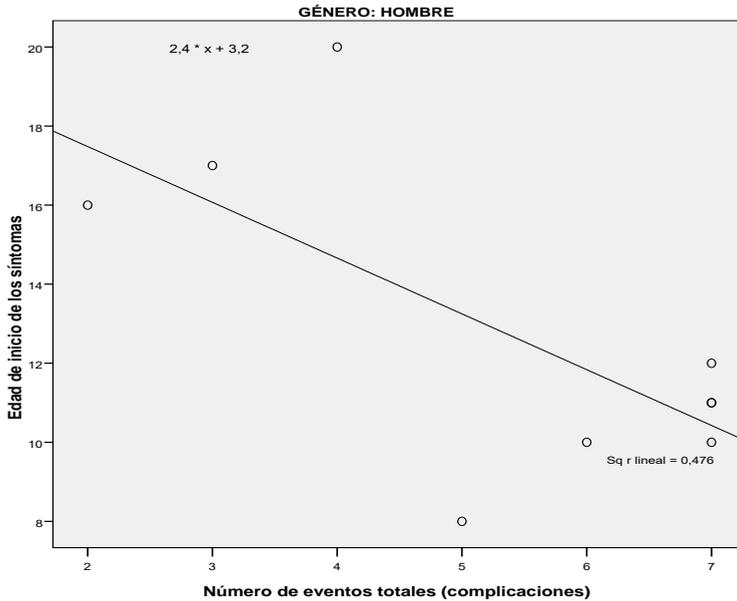


Figura 26. Relación entre el número de eventos totales de complicaciones gastrointestinales y la edad de inicio de los síntomas en hombres

5.3.3. Edad de diagnóstico de SPJ y complicaciones

En la tabla 34 se detalla el análisis de la relación entre la edad de diagnóstico de SPJ y las complicaciones gastrointestinales, no se exponen resultados de la ulceración y extrusión de pólipo debido al número reducido de casos con éstos eventos. Los casos que presentaron una obstrucción intestinal (O.I) fueron diagnosticados de SPJ más tarde que los que no la presentaron; los hombres que tuvieron una HDA fueron diagnosticados de SPJ más tempranamente que los que no la tuvieron.

Tabla 34. Complicaciones gastrointestinales y edad de diagnóstico de SPJ

Evento	n con evento	Media de edad de diagnóstico de SPJ (años)		p**
		Con el evento (±DE)	Sin el evento (±DE)	
Ulceración pólipo	T*: 1	21	13,3 (9,2)	
	H*: 1	21	16,8 (9,9)	
	M*: 0		8,5 (5,8)	
Extrusión pólipo	T: 1	1	14,7 (8,7)	
	H: 0		17,3 (9,4)	
	M: 1	1	10 (5)	
Obstrucción intestinal	T: 9	18,3 (8,4)	7 (5)	0,016
	H: 6	21,3 (8,8)	9,3 (4)	0,071
	M: 3	12,3 (3)	4,6 (5,5)	0,127
Invaginación intestinal	T: 14	14,4 (9,1)	5	
	H: 8	18,8 (8,7)	5	
	M: 6	8,5 (5,7)		
Perforación intestinal	T: 2	19,5 (14,8)	12,9 (8,5)	
	H: 1	30	15,7 (8,7)	
	M: 1	9	8,4 (8,5)	
Rectorragia	T: 6	15 (4,6)	13 (11,4)	0,247
	H: 4	16 (5,3)	18,4 (5,3)	1
	M: 2	13 (2,8)	6,25 (5,7)	0,165
HDA*	T: 6	11,5 (4,5)	15,3 (4,4)	0,591
	H: 4	10,7 (5,3)	22,6 (8,8)	0,050
	M: 2	13 (2,8)	13 (5,7)	0,165

T: total, H*: hombre, M*: mujer, p**: valor de la comparación de la media de edad de diagnóstico de SPJ y la presentación del evento (test de Mann-Whitney).*

En las figuras 27 y 28, se presenta el análisis de correlación entre la edad de diagnóstico de SPJ y la edad de diagnóstico de cada complicación; se encontró que había una relación del 85% con la edad de la invaginación intestinal (**p=0,001**) y del 77% con la edad de cirugía gastrointestinal urgente (**p=0,001**). Para las otras complicaciones, la correlación con la edad de diagnóstico de O.I fue del 38% (p= 0,317), edad de diagnóstico de rectorragia del 10% (p=0,841) y con la edad de diagnóstico de HDA del 40% (p=0,435).

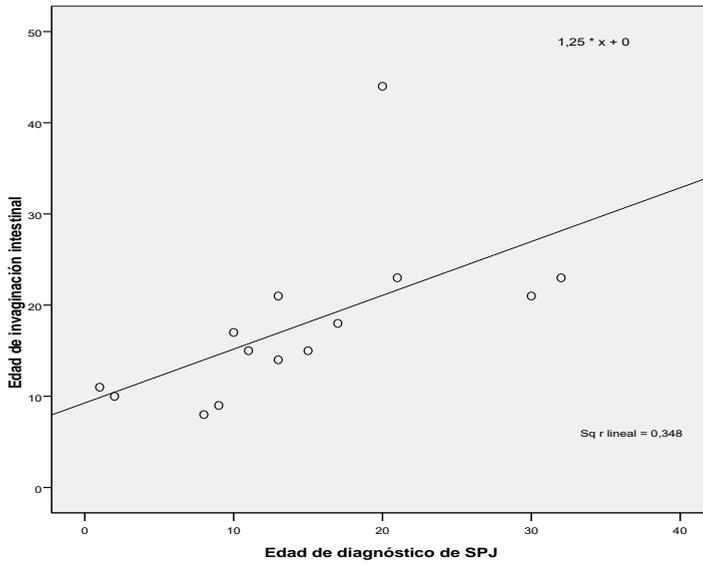


Figura 27. Relación entre edad de diagnóstico de SPJ y edad de presentación del primer episodio de invaginación intestinal

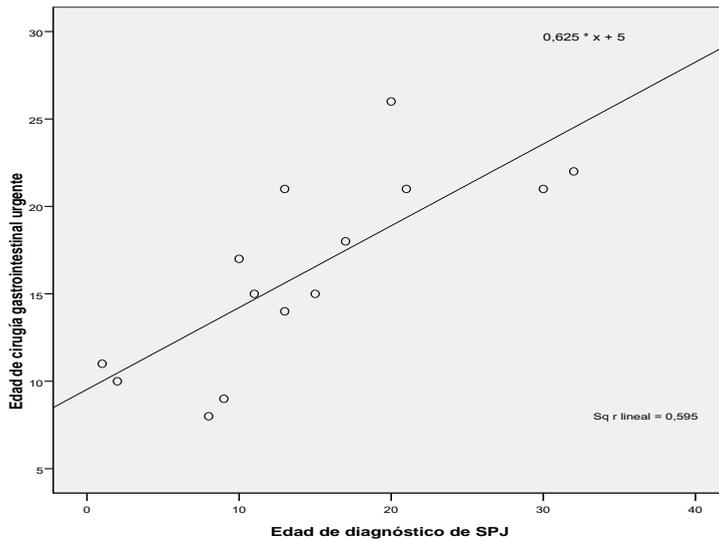


Figura 28. Relación entre edad de diagnóstico de SPJ y edad de presentación del primer episodio de una cirugía gastrointestinal urgente

5.3.4. Edad de inicio de los síntomas registrados y complicaciones

En la tabla 35, se observa el análisis de la relación entre la edad del inicio de los síntomas registrados de SPJ y las complicaciones gastrointestinales, no se exponen resultados de la ulceración y extrusión de pólipo.

Tabla 35. Edad de inicio de los síntomas registrados y complicaciones gastrointestinales

Evento	n con evento	Media de edad del inicio de los síntomas (años)		P*
		Con el evento (±DE)	Sin el evento (±DE)	
Prolapso pólipo	T*:1	1	14,7 (8,6)	
	H: 0		17,3 (9,4)	
	M: 1	1	10 (5)	
Ulceración pólipo	T: 1	21	13,3 (9,2)	
	H: 1	21	16,8 (9,9)	
	M: 0		8,5 (5,8)	
Obstrucción intestinal	T: 9	12,7 (4,5)	12,8 (6,3)	0,635
	H: 6	11,8(4,2)	14,6 (4,2)	0,241
	M: 3	14,6 (5,5)	11 (9)	0,658
Invaginación intestinal	T: 14	12,5 (5,2)	16	0,484
	H: 8	12,4 (4)	6	
	M: 6	12,8 (6,9)		
Perforación intestinal	T: 2	9,5 (0,7)	13,3 (5,3)	
	H: 1	10	13,1 (4,1)	
	M: 1	9	13,6 (7,5)	
Rectorragia	T: 6	14 (4)	12 (5,8)	0,440
	H: 4	12,2 (3,2)	13,2 (4,8)	0,902
	M: 2	17,5 (3,5)	10,5 (7,4)	0,240
HDA*	T: 6	13,6 (4,2)	12,2 (5,8)	0,552
	H: 4	11,7 (3,3)	13,6 (4,6)	0,711
	M: 2	17,5 (3,5)	10,5 (7,4)	0,240

*T**: total, *H*: hombre, *M*: mujer, *p**: valor de la comparación de la media de edad del inicio de los síntomas de SPJ y la presentación del evento (test de Mann-Whitney). *HDA*: hemorragia digestiva alta.

Se realizó el análisis de correlación entre la edad del inicio de los síntomas registrados de SPJ y la edad de diagnóstico de cada complicación, se

obtuvieron correlaciones del 45% con presentar una cirugía gastrointestinal urgente (CxGI) ($p=0,105$), 47% con la variable invaginación intestinal (I.I) ($p=0,090$), 40% rectorragia ($p=0,427$), 18% con obstrucción intestinal (O.I) ($p=0,651$) y una correlación inversa del 40% con HDA ($p=0,440$).

5.3.5. Poliposis y complicaciones

La distribución en número de casos y porcentaje del tipo histológico de pólipo que presentaron los pacientes según las complicaciones se observa en la figura 29. No se puede detectar la asociación entre tener determinado tipo histológico de pólipo con alguna de las complicaciones.

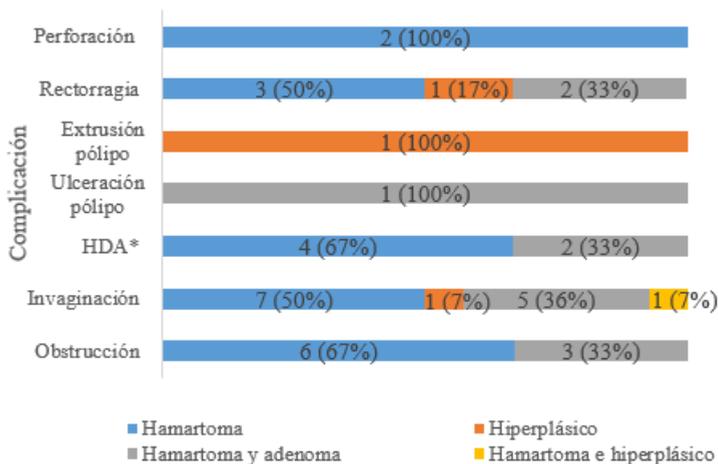


Figura 29. Distribución de los casos (número y porcentaje) con poliposis según el tipo histológico en los que presentaron complicaciones gastrointestinales. HDA*: hemorragia digestiva alta

En la tabla 36, se describen los casos con pólipos según su localización anatómica que han presentado complicaciones intestinales, y en la tabla 37 se observan las valoraciones del riesgo entre estas dos variables.

Tras agrupar los casos según la localización anatómica de los pólipos, se obtuvo que, de los 6 pacientes que tenían pólipos en el yeyuno, 6 presentaron obstrucciones intestinales (**p=0,017**).

Tabla 36. Distribución (número de casos y porcentaje) de los casos con pólipos en las diferentes localizaciones anatómicas que presentaron una complicación intestinal.

Localización pólipo	Complicación						
	O.I* (n=9)	II* (n=14)	HDA* (n=6)	Rect* (n=6)	P.I* (n=2)	EP* (n=1)	UP* (n=1)
	(n y %)*						
Duodeno n=12	7 (58,3)	11 (91,7)	5 (41,7)	6 (50)	1 (8,3)	1 (8,3)	1 (8,3)
Yeyuno n=6	6 (100)**	6 (100)	1 (16,7)	2 (33,3)	2 (33,3)	0	1 (16,7)
Íleon n=10	7 (70)	9 (90)	4 (40)	4 (40)	1 (10)	0	1 (10)
Estómago n=11	6 (54,5)	10 (91)	5 (45,5)	6 (54,5)	1 (9,1)	1 (9,1)	1 (9,1)
Colorectal n=11	7 (66,6)	11 (100)	5 (45%)	5 (45,5%)	0	1 (9,1%)	1 (9,1)

II*: invaginación intestinal, O.I*: obstrucción intestinal, HDA*: hemorragia digestiva alta, Rect*: rectorragia, P.I*: perforación intestinal, EP*: extrusión de pólipo, UP*: ulceración pólipo. **: con valores estadísticamente significativos, ver texto anterior..

Tabla 37. Riesgo de presentar una complicación gastrointestinal en los portadores de pólipos hamartomatosos según su localización.

Complicación	OR (IC 95%); p				
	Duodeno	Yeyuno	Íleon	Estómago	Colorectal
O.I	0,70 (0,04-10,01); 0,659	3 (1,19-7,55); 0,017	3,50 (0,37-32,97) 0,287	0,40 (0,03-5,15); 0,462	1,75 (1,17-17,68); 0,538
LI	0,91 (0,77-1,08); 0,800	1,12 (0,89-1,41); 0,600	0,90 (0,73-1,10); 0,667	0,90 (0,75-1,09); 0,733	1,33 (0,75-2,34); 0,267
HDA	1,42 (0,10-20,43); 0,659	0,16 (0,13-1,98); 2,287	1 (0,11-8,94); 0,706	2,50 (0,19-32,19); 0,462	2,50 (0,19-32,19); 0,462
Rect	0,50 (0,28-0,88); 0,185	0,62 (0,07-5,35); 0,545	1 (0,11-8,94); 0,706	0,45 (0,23-0,86); 0,092	2,50 (0,19-31,19); 0,462
P.I	0,18 (0,01-4,26); 0,371	0,66 (0,39-1,17); 0,143	0,42 (0,02-9,03); 0,571	0,30 (0,01-6,38); 0,476	2 (0,75-5,32); 0,057
EP	0,91 (0,77-1,08); 0,800	1,12 (0,89-1,41); 0,600	1,21 (0,80-1,93); 0,333	0,90 (0,75-1,09); 0,733	0,90 (0,75-1,09); 0,733
UP*	0,91 (0,77-1,08); 0,800	0,83 (0,58-1,19); 0,400	0,90 (0,73-1,10); 0,667	0,90 (0,75-1,09); 0,733	0,90 (0,75-1,09); 0,733

O.I.: obstrucción intestinal, *LI:* invaginación intestinal, *HDA* hemorragia digestiva alta, *Rect* rectorragia, *P.I:* perforación intestinal, *EP:* extrusión de un pólipo, *UP:* ulceración pólipo, *OR:* Odds Ratio, riesgo de padecer complicación

Se describe desde la tabla 38 a la 41, la edad de presentación de las complicaciones más frecuentes en los casos que eran portadores y no portadores de pólipos en las diferentes localizaciones anatómicas, destacando que, los casos que presentaron pólipos en el yeyuno presentaron invaginaciones intestinales a edades más tardías que los no portadores de pólipos en dicha localización (**p=0,045**). Para el caso de las complicaciones como perforación intestinal, ulceración y extrusión de un pólipo no fue posible realizar el análisis estadístico debido al escaso número de estas complicaciones.

Tabla 38. Media de edad de presentación de hemorragia digestiva alta (HDA) en los portadores y no portadores de pólipos según la localización anatómica

Localización pólipo	Media de edad (años) de presentación HDA (\pm DE)		p*
	Con pólipos	Sin pólipos	
Duodeno	21,2 (10,1)	30	0,552
Yeyuno	30	21 (10,1)	0,552
Íleon	27,5 (7,9)	13 (1,4)	0,060
Estómago	21,2 (10,1)	30	0,552
Colorectal	24 (10,1)	16	0,766

HDA: hemorragia digestiva alta, p: valor de la comparación de la media de edad (test de Mann-Whitney).*

Tabla 39. Media de edad de presentación de invaginación intestinal (I.I) en los portadores y no portadores de pólipos según la localización anatómica

Localización pólipo	Media de edad (años) de presentación I.I (\pm DE)		p*
	Con pólipos	Sin pólipos	
Duodeno	19,1 (9,4)	13 (7)	0,211
Yeyuno	23 (11,5)	13,8 (4,1)	0,045
Íleon	19,9 (10,5)	14 (4,6)	0,204
Estómago	18,7 (9,8)	15,5 (7,6)	0,67
Colorectal	18,3 (10)	15,7 (6,1)	0,755

I.I: invaginación intestinal, p: valor de la comparación de la media de edad (test de Mann-Whitney).*

Tabla 40. Media de edad de presentación de obstrucción intestinal (O.I) en los portadores y no portadores de pólipos según la localización anatómica

Localización pólipo	Media de edad (años) de presentación O.I* (\pm DE)		p*
	Con pólipos	Sin pólipos	
Duodeno	24,7 (11,05)	12,5 (9,1)	0,137
Yeyuno	24,8 (12,1)	17,6 (8,5)	0,431
Íleon	24,5 (11,3)	15 (8,5)	0,234
Estómago	25,1 (12)	17 (7,8)	0,294
Colorectal	24,5 (11,3)	15 (8,5)	0,234

O.I: obstrucción intestinal, p: valor de la comparación de la media de edad (test de Mann-Whitney).*

Tabla 41. Media de edad de presentación de rectorragia en los casos portadores y no portadores de pólipos según la localización anatómica.

Localización pólipo	Media de edad (años) de presentación Rect (\pm DE)		p*
	Con pólipos	Sin pólipos	
Duodeno	25,8 (12,4)		
Yeyuno	28 (11,3)	24,7 (14,4)	0,643
Íleon	24,2 (8,6)	29 (22,6)	1
Estómago	25,8 (12,4)		
Colorectal	27,8 (12,7)	16	0,388

Rect: rectorragia, p: valor de la comparación de la media de edad (test de Mann-Whitney).*

Número total de complicaciones (eventos) y poliposis

La descripción del número de complicaciones (eventos totales) en los grupos divididos según la histología de los pólipos se observa en la tabla 42 y según la localización anatómica, en la tabla 43.

Tabla 42. Número de complicaciones totales que presentaron los casos a lo largo de la evolución de la enfermedad según el tipo histológico de pólipo que eran portadores.

Tipo de pólipo	N* de complicaciones Media (\pm DE) p**
Hamartoma	6 (2)
Hiperplásico	3
Hamartoma y adenoma	6 (1)
Hamartoma e hiperplásico	3

N: número de complicaciones, p**: 0,267, valor de la comparación de la media de complicaciones en portadores de pólipos según el tipo histológico (test de Kruskal-Wallis).*

Tabla 43. Media del número de complicaciones (eventos totales) en los portadores y no portadores de pólipos según la localización anatómica.

Localización pólipo		N. de complicaciones Media (\pm DE)		p**
		Con pólipos	Sin pólipos	
Duodeno	T*	5 (2)	5 (2)	0,658
	H*	5 (2)	6 (1)	0,646
	M*	6 (2)	3	0,143
Yeyuno	T	6 (1)	5 (2)	0,117
	H	6 (1)	4 (2)	0,159
	M	7	5 (2)	0,380
Íleon	T	5 (2)	6 (1)	0,661
	H	5 (2)	7	0,312
	M	5 (3)	5 (1)	0,999
Estómago	T	6 (2)	5 (2)	0,386
	H	5 (2)	5 (1)	0,893
	M	6 (2)	3	0,143
Colorectal	T	6 (2)	5 (3)	0,548
	H	6 (1)	4 (3)	0,225
	M	5 (2)	7	0,380
Extraintestinales [^]	M	6 (2)	5 (2)	0,275

T*: total, H: hombre, M: mujer. Extraintestinales[^]: incluye pólipos en vesícula biliar y cérvix.
p**: valor de la comparación de la media de número de complicaciones en los que presentaron y no presentaron pólipos según la localización anatómica (test de Mann-Whitney).

5.4. Ingresos hospitalarios

La media ingresos hospitalarios a lo largo de la evolución de la enfermedad fue de $5,3 \pm 4,3$; en hombres $4,5 \pm 1,4$ y en mujeres $6,33 \pm 6,8$ ($p=0,631$). En la tabla 44, que se describió previamente, se observa la descripción del número de ingresos de cada caso y en la tabla 39, se encuentra la descripción de los casos con la media de ingresos anuales, el año de diagnóstico y el tiempo de la evolución de la enfermedad.

Tabla 44. Descripción de los años de evolución de la enfermedad con el número de ingresos y el año de diagnóstico de SPJ

Caso/ año de Dx*	Evolución (años)	N [^] . de ingresos Hx**	Media de ingresos Hx/año
C1 2010	6	3	0,50
C2 1990	26	5	0,19
C3 2009	7	2	0,29
C4 1952	52	6	0,12
C5 1977	39	6	0,15
C6 2002	14	4	0,11
C7 1990	26	6	0,23
C8 1979	37	4	0,29
C9 1983	21	5	0,24
C10 1976	40	6	0,15
C11 1988	28	2	0,07
C12 1970	46	3	0,07
C13 1993	23	4	0,17
C14 1995	21	3	0,14
C15 1979	47	20	0,43
Total media	28,9	5,3	0,18

Dx: diagnóstico, Hx**: hospitalarios, N[^]: número*

La media de ingresos hospitalarios al año, abarca un rango entre 0,07 y 0,50. La correlación entre la edad de diagnóstico de SPJ y el número de ingresos hospitalarios fue del 48% ($p=0,068$), en hombres de 18% ($p=0,628$) y en mujeres del 55% ($p=0,257$).

5.4.1. Ingresos hospitalarios y complicaciones

La figura 30 muestra una relación del 69% entre el número de ingresos y el número total de complicaciones (eventos) ($p=0,005$). En la tabla 45, se describe la comparación de la media de ingresos en los casos que presentaron y no presentaron complicaciones.

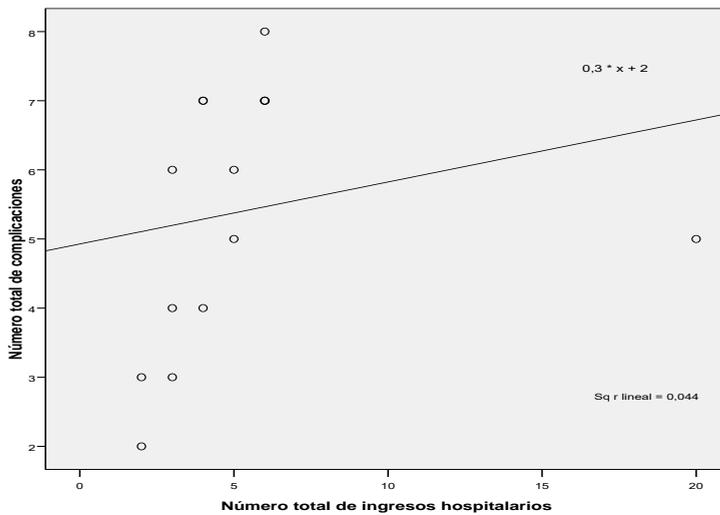


Figura 30. Correlación entre el número total de ingresos hospitalarios a lo largo de la evolución de la enfermedad y el número total de complicaciones presentadas.

Tabla 45. Número de ingresos hospitalarios y complicaciones

Evento	n con evento	Ingresos hospitalarios		p**
		Con el evento Media (\pm DE)	Sin el evento Media (\pm DE)	
Prolapso pólipo	T*:1	3	5 (4)	
	H: 0		5 (1)	
	M: 1	3	7 (7)	
Ulceración pólipo	T: 1	5	5 (4)	
	H: 1	5	4 (2)	
	M: 0		6 (7)	
Obstrucción intestinal	T: 9	5 (1)	6 (7)	0,254
	H: 6	5 (1)	4 (2)	0,289
	M: 3	4 (1)	8 (10)	0,658
Invaginación intestinal	T: 14	5 (4)	2	
	H: 8	5 (1)	2	
	M: 6	6 (7)		
Perforación intestinal	T: 2	4 (0)	5 (5)	
	H: 1	4	5 (1)	
	M: 1	4	7 (7)	
Rectorragia	T: 6	8 (6)	4 (1)	0,031
	H: 4	5 (1)	4 (1)	0,379
	M: 2	13 (10)	3 (1)	0,060
HDA [^]	T: 6	7 (6)	4 (1)	0,063
	H: 4	5 (2)	4 (1)	0,530
	M: 2	13 (10)	3 (1)	0,060

*T**: total, *H*: hombre, *M*: mujer. *p***: valor de la comparación de la media de ingresos hospitalarios y la presentación del evento (test de Mann-Whitney).
HDA[^]: hemorragia digestiva alta.

5.4.2. Ingresos hospitalarios y poliposis

En la tabla 46 se observa la comparación de la media del número de ingresos, separando los grupos en los que eran o no portadores de pólipos según la localización anatómica.

Tabla 46. Media de ingresos hospitalarios en los casos portadores y no portadores de pólipos según el sitio anatómico de localización.

Localización pólipo		N. de ingresos hospitalarios		p**
		Media (\pm DE)		
		Con pólipos	Sin pólipos	
Duodeno	T*	6 (4)	2 (1)	0,378
	H	4 (2)	4 (1)	0,764
	M	7(7)	2	0,137
Yeyuno	T	5 (1)	5 (6)	0,368
	H	5 (1)	4 (2)	0,379
	M	4	7(8)	0,766
Íleon	T	4 (2)	7 (7)	0,755
	H	4(1)	4 (3)	0,233
	M	4 (3)	7 (8)	0,639
Estómago	T	6 (5)	4 (1)	0,352
	H	5 (2)	4 (1)	0,508
	M	7 (7)	2	0,137
Colorectal	T	6 (5)	3(1)	0,097
	H	5 (1)	3 (1)	0,024
	M	6(7)	4	0,766
Extraintestinales [^]	M	10 (9)	4 (1)	0,270

*T**: total, *H*: hombre, *M*: mujer. *Extraintestinales[^]*: incluye pólipos en vesícula biliar y cérvix. *p***: valor de la comparación de la media de número de ingresos en los que presentaron o no poliposis en dicha zona anatómica (test de Mann-Whithney).

5.5. Otras patologías asociadas

5.5.1. Descripción general y distribución por género

En la tabla 47 se describen todas las patologías asociadas y la distribución en hombres y mujeres, se resalta que el caso 13 padecía epilepsia y asu vez neurofibromatosis. No hay diferencias entre hombres y mujeres al calcular el riesgo de los de los que presentaron patologías digestivas (OR=0,8: IC 95% (0,1-6,3); p=0,622), endocrinológicas (OR=4: IC 95% (0,4-35,8); p=0,231), renales, ni cardiacas (OR=1,4: IC 95% (0,1-20,4); p=0,659).

Tabla 47. Descripción de las patologías asociadas encontradas

Digestivas n casos (%*)							
7 (46,7)							
	Quistes [^] páncreas	Litiasis biliar	VHB*	VHC*	Pancreatitis	Colecistitis	Cirrosis
T*	2 (13,3)	3 (20)	3 (20)	3 (20)	2 (13,3)	1 (6,7)	1 (6,7)
H	0	2 (66,6)	2(66,6)	2(66,6)	2 (100)	1 (100)	1 (100)
M	2 (100)	1 (33,3)	1(33,3)	1(33,3)	0	0	0
Endocrinológicas n casos (%)				Renales n casos (%)			
8 (53,3)				3 (20)			
	Diabetes	Dislipemia	Nód [^] tiroideo	Quistes renales [^]	HTA*	IRC*	
T	5 (33,3)	4 (26,7)	1 (6,7)	1 (6,7)	2 (13,3)	1 (6,7)	
H	4 (80)	3 (75)	0	1 (100)	1 (50)	1 (100)	
M	1 (20)	1 (25)	1 (100)	0	1 (50)	0	
Cardíacas n casos (%)			Genéticas n casos (%)				
3 (20)			2 (13,3)				
	Ins* mitral	Cardiopatía isquémica	Neurofibromatosis [^]			Déficit FVIII [^]	
T	1 (6,7)	2 (13,3)	1 (6,7)			1 (6,7)	
H	0	2 (100)	0			0	
M	1 (100)	0	1 (100)			1 (100)	
Respiratorias n casos (%)		Vasculares n casos (%)		Consumo alcohol n casos (%)			
2 (13,3)		1 (6,7)		3 (33,3)			
	Neumonía	TEP*	TVP*				
T	1 (6,7)	1 (6,7)	1 (6,7)	3 (33,3)			
H	1 (100)	1(100)	1 (100)	3 (100)			
Otorrino n casos (%)		Ginecológicas n casos (%)		Neurológicas n casos (%)			
1 (6,7)		2 (33,3)		1 (6,7)			
	Leucodisplasia oral	Miomas		Epilepsia			
T	1 (6,7)	2 (33,3)		1 (6,7)			
M	1 (100)			1 (100)			

*T**: total, *H*: hombre, *M*: mujer, %: para T se refiere al porcentaje total de casos que presentaban la patología, para H/M se refiere al porcentaje que presento la patología según cada género, *VHB/C*: virus de la hepatitis B o C, *HTA*: hipertensión arterial, *IRC*: insuficiencia renal crónica, *Ins*: insuficiencia. *Quistes páncreas*[^]: caso 14 y 15, , *Déficit FVII*[^]: caso 14. *Quistes renales*[^]: caso 9. *Nódulo tiroideo*[^]: caso 13. *Neurofibromatosis*[^]: caso 13

5.5.2. Edad de diagnóstico, edad de presentación de los síntomas iniciales y patologías asociadas

En la tabla 48 se detalla la comparación de medias de edad de diagnóstico de SPJ y la edad de presentación de los síntomas iniciales en los que presentaron o no patologías digestivas y endocrinológicas.

Tabla 48. Comparación de medias de la edad de diagnóstico de SPJ, edad de inicio de los síntomas de SPJ, en los que padecían o no patologías endocrinológicas y digestivas.

Variable		Patología digestiva		p*	Patología endocrinológica		p**
		Con evento Media (±DE)	Sin evento Media (±DE)		Con evento Media (±DE)	Sin evento Media (±DE)	
Edad de diagnóstico SPJ	T [^]	18,27 (10,5)	9,8 (5,6)	0,073	19,4 (8,1)	7,4 (5,1)	0,008
	H	24,7 (7,3)	11,4 (6,1)	0,050	22,1 (7,4)	7,6 (2,5)	0,020
	M	9,6 (7,5)	7,3 (4,7)	0,513	11 (2,8)	7,2 (6,8)	0,643
Edad inicio síntomas SPJ	T	14,1 (4,3)	11,6 (5,8)	0,268	12,8 (4,4)	12,7 (6,1)	0,907
	H	13,2 (4,6)	12,4 (3,9)	0,621	14,5 (7,7)	12 (7,6)	0,795
	M	15,3 (4,5)	10,3 (9,1)	0,337	14,5 (7,7)	12 (7,6)	0,814

T[^]: total, H: hombre, M: mujer, p*: valor de la comparación de medias entre los casos con y sin patologías digestivas, p**: valor de la comparación de medias entre los casos con y sin patologías endocrinológicas (test de Mann-Whitney).

5.5.3. Patologías asociadas y poliposis

Al buscar la asociación de los casos que padecieron patologías digestivas, endocrinas y consumo de alcohol con la presentación de los pólipos según la localización anatómica, se encontró que los casos que no presentaron patologías endocrinológicas asociadas tenían menor riesgo de desarrollar pólipos en el yeyuno (OR=0,25; IC 95% (0,07-0,83); **p=0,006**) y los que tenían antecedentes de consumo de alcohol presentaron mayor riesgo de presentar pólipos en yeyuno (OR= 4; IC 95% (1,5-10,7); **p=0,044**).

5.5.4. Complicaciones, ingresos hospitalarios y patologías asociadas

En la tabla 49 se observa la comparación de medias del número total de complicaciones gastrointestinales y número total de ingresos hospitalarios en los casos que presentaron y no presentaron patologías digestivas y endocrinológicas.

Tabla 49 Comparación de medias del número de complicaciones gastrointestinales e ingresos hospitalarios en los casos que padecían o no patologías endocrinológicas y digestivas.

Variable	Patología digestiva			p*	Patología endocrinológica		p**
	Con Evento Media (\pm DE)	Sin evento Media (\pm DE)			Con Evento Media (\pm DE)	Sin evento Media (\pm DE)	
N*. de complicaciones	T [^]	6 (2)	5 (2)	0,139	6(1)	4 (2)	0,038
	H	6(1)	4 (2)	0,159	6(1)	3 (1)	0,031
	M	6 (2)	5 (2)	0,513	7 (1)	5 (2)	0,355
N. total ingresos	T	5 (4)	6 (6)	0,680	4,7 (1,1)	6(6)	0,346
	H	5 (1)	4 (2)	0,451	5 (1)	3 (1)	0,085
	M	4 (2)	9 (10)	0,825	6 (1)	5 (2)	0,814

T[^]: total, H: hombre, M: mujer, p: valor de la comparación de medias entre los casos con y sin patologías digestivas, p**: valor de la comparación de medias entre los casos con y sin patologías endocrinológicas (test de Mann-Whitney).*

5.6. Cáncer

5.6.1. Descripción general y distribución por género

De los 15 casos, 6 presentaron cáncer (40%), de los cuales, 4 fueron hombres (26,7%) y 2 mujeres (13,3%). En la figura 31 se describe la distribución de casos con y sin cáncer según el género.

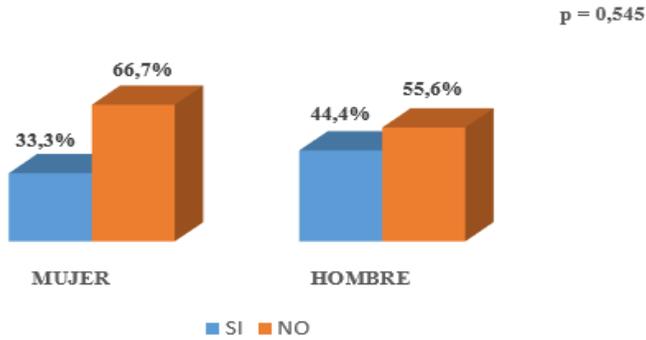


Figura 31. Distribución por género de los casos con (SI) y sin cáncer (NO)

Al valorar el riesgo entre género y cáncer no se observó ninguna asociación (OR=1,33: IC 95% (0,34-5,12); $p=0,545$). La edad media de diagnóstico de cáncer fue de $48,5 \pm 14,6$, en hombres $51,2 \pm 17,8$ y mujeres $43 \pm 4,24$ años ($p=0,436$). El rango de edad de presentación de cáncer fue de 30 a 67 años.

En la tabla 50, se describen de los casos con cáncer, su localización, la edad de presentación y el tipo histológico, la edad de fallecimiento y de diagnóstico de SPJ, en algunos casos no se encontró el reporte completo de anatomía patológica, la clasificación de su estadio ni las características bioquímicas.

Tabla 50. Descripción de los casos con cáncer.

Caso	Género (%)	Edad Dx" cáncer (años)	Edad de Dx SPJ (años)	Fallecido (años)	Localización	Tipo histológico	Estadio y características
2		43	21	47 (2016)	Páncreas	Adenocarcinoma	Irreseccable*
4	H [^] (66,7)	67-74	20	74 (2006)	Páncreas (2 tumores)	Mucinoso	1) T3 N0 (0/23) M0** (E"IIA) 2) T? N1 R1+
8		65	32	66 (2017)	Esófago	Adenocarcinoma	T4 N3 M1° (EIV)
9		30	8	30 (2005)	Duodeno	Adenocarcinoma	Displasia atípica de alto grado T2N1M0**
12	M [^]	40	13		Mama derecha	CDI ^{^^}	T2 N0 M0 RE:+ RP [^] : +
15	M [^] (33,3)	46	11		Mama bilateral	Izquierda: CDIS# Derecha : CDI	Izquierda: In situ, RE ^{oo+} , RP:+, HER2 ^{o+} :+ Derecha: infiltrante, GC ^{o+} :+

Dx": diagnóstico, %; porcentaje de hombres y mujeres afectados de los casos con cáncer, **H[^]**: hombres, **M[^]**: mujeres, **CDIS[#]**: carcinoma ductal in situ, **CDI^{^^}**: carcinoma ductal infiltrante, **Irreseccable^{*}**: cáncer de páncreas con afectación de vasos sanguíneos u otros órganos, lo que impide que sea extirpado, **pTNM**: clasificación del tumor primario según T (tamaño del tumor), N (número de ganglios afectados) y M (presentación de metástasis), **E"**: estadio, **T3N0M0^{oo}**: estadio de cáncer de páncreas con tamaño mayor a 4 cm, sin adenopatías y sin metástasis, **T?N1R1⁺**: estadio de cáncer de páncreas donde no se conoce el tamaño, presenta adenopatías y es una recidiva tumoral, **T4N3M1^o**: estadio de cáncer de esófago que infiltra estructuras adyacentes con más de 7 adenopatías y metástasis a distancia, **T2N1M0^{oo}**: estadio del cáncer de duodeno que invade la muscular y presenta afectación ganglionar sin metástasis, **RE^{oo}**: receptores hormonales, **RP[^]**: receptores estrogénicos, **HER2^o**: sobreexpresión de receptores para el gen HER2, **GC^o**: ganglio centinela

Los tipos de cáncer más frecuentes fueron el de mama (13%) y de páncreas (13%), seguidos de cáncer de duodeno (7%) y esófago/cardias (7%). El 33% de las mujeres presentaron cáncer de mama, y de ellas, cabe destacar, que una de las mujeres que presentó afectación bilateral y en el mismo año.

5.6.2. Edad de diagnóstico, edad de inicio de los síntomas registrados y cáncer

En la tabla 51 se muestra la comparación de la media de edad diagnóstico de SPJ y la edad de inicio de los síntomas registrados entre los que presentaron y no presentaron cáncer. Parece existir una relación del 75% entre la edad de diagnóstico de SPJ y la edad de diagnóstico de cáncer ($p=0,068$), en hombres fue del 78% ($p=0,217$) y en mujeres no es posible realizar el test estadístico por el pequeño tamaño de n afectadas. La media en años que transcurrieron desde la edad de diagnóstico de SPJ hasta la edad de diagnóstico de cáncer fue de 28 años.

La relación entre la edad de inicio de los síntomas registrados y la edad de diagnóstico de cáncer fue del 26% ($p=0,614$), en hombres del 68% ($p=0,313$) en mujeres sucede lo nombrado anteriormente.

Tabla 51. Comparación de la media de edad de diagnóstico de SPJ y edad de los síntomas iniciales en los pacientes con y sin cáncer.

Variable	CÁNCER (n T:6, H: 4, M: 2)		p*
	Con evento Media (\pm DE)	Sin evento Media (\pm DE)	
Edad de diagnóstico SPJ	T*: 17,5 (8,7)	11,3 (8,9)	0,209
	H: 20,2 (9,81)	15 (9,4)	0,327
	M: 12 (1,4)	6,7 86,5)	0,355
Edad inicio síntomas	T: 14,8 (5,7)	11,4 (4,5)	0,373
	H:12,2 (5,3)	13,2 (3,1)	0,459
	M: 20	9,2 (5,4)	0,060

T*: total, H: hombre, M: mujer, p*: valor de la comparación de la media entre los que tuvieron y no tuvieron cáncer (test de Mann-Whitney).

5.6.3. Fallecimiento y cáncer

La causa de fallecimiento de los 4 hombres fue el cáncer, con una edad media de fallecimiento de $54,2 \pm 19,7$ años. En la Figura 32 se observa la correlación del 99% entre la edad de diagnóstico de cáncer y la edad de fallecimiento ($p=0,009$). Los dos casos que presentaron cáncer de páncreas fallecieron 4 y 7 años después del diagnóstico de cáncer, aunque el segundo caso, presentó otro tumor pancreático y falleció el mismo año del diagnóstico. Los otros dos casos, uno con cáncer de duodeno, falleció el mismo año del diagnóstico y el otro con un tumor de esófago, falleció un año después del diagnóstico.

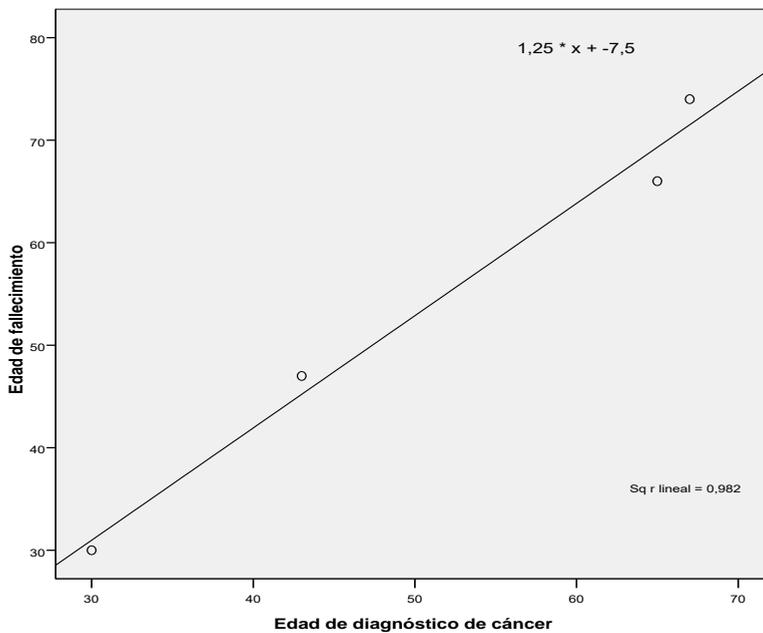


Figura 32. Correlación entre la edad de diagnóstico de cáncer y edad de fallecimiento

5.6.4. Complicaciones gastrointestinales y cáncer

La media del número de complicaciones totales (eventos) en los que presentaron cáncer fue de $5,5 \pm 1$ y en los que no presentaron cáncer 5 ± 2 ($p=0,857$), sin diferencias en hombres ($p=0,898$) ni en mujeres ($p=0,999$).

No se encontró asociación entre los casos que presentaron y no presentaron cáncer y padecer alguna de las complicaciones gastrointestinales: obstrucción intestinal (OR=6,2: IC 95% (0,5-77,5); $p=0,168$), rectorragia (OR=2: IC 95% (0,2-16,6); $p=0,455$), HDA (OR=0,62: IC 95% (0,07-5,35); $p=0,545$), en el caso de invaginación intestinal, perforación intestinal, prolapso y ulceración de un pólipo debido a la baja frecuencia de casos en uno de los dos grupos no fue posible realizar el test estadístico.

5.6.5. Número de ingresos totales y cáncer

La media del número de ingresos totales en los casos que presentaron cáncer fue de 7 ± 6 y en los que no tuvieron cáncer de 4 ± 2 ($p=0,254$). En los hombres con cáncer de 5 ± 1 y en los sin cáncer de 4 ± 2 ingresos ($p=0,530$), mientras que en las mujeres con cáncer de 11 ± 12 y sin cáncer de 4 ± 2 ingresos ($p=0,481$).

5.6.6. Pólipos y cáncer

5.6.6.1. Localización de los pólipos y cáncer

Como se puede observar en la tabla 19, descrita previamente (descripción general de los casos), debido a los pocos casos con cáncer de esta serie, no fue posible realizar el análisis estadístico entre la localización de los pólipos y el

cáncer, inclusive algunos tipos de cáncer sólo se presentaron en un caso, como el cáncer de esófago (C8) y el cáncer duodenal (C9). También, se destaca que el único caso con pólipos en las vías biliares (C12) no ha desarrollado cáncer de vías biliares ni páncreas y que los casos con pólipos en el cérvix uterino tampoco habían desarrollado cáncer ginecológico.

5.6.6.2. Tipo histológico de pólipo y cáncer

A continuación, se realiza una descripción detallada relacionada del tipo histológico de los pólipos y el cáncer, estos datos se pueden complementar con lo descrito previamente en la ya expuesta tabla 19 (descripción general de los casos), destacando que, los casos con pólipos hiperplásicos (C1 y C3), son pacientes menores de 18 años y no habían desarrollado ningún cáncer.

Los casos que presentaron pólipos adenomatosos fueron 4 (C2, C9, C10 y C14), el C2 y C9 además presentaron asociado cáncer de páncreas e intestino delgado (duodenal), respectivamente. Sin embargo, no existen diferencias estadísticamente significativas ni riesgo demostrable entre los portadores de un pólipo adenomatoso y presentar cáncer intestinal (OR=3,5; IC 95% (0,4-32,9); p=0,287).

En los casos que presentaron cáncer se encontró que los que tenían solamente pólipos de tipo hamartomatoso tuvieron un diagnóstico de cáncer más tardío que los que presentaron pólipos hamartomatosos y adenomatosos conjuntamente (n=5), siendo a una edad media de 59±11,6 y 37,6±6,8 años, respectivamente (**p= 0,049**).

De los casos que eran portadores de pólipos adenomatosos, el diagnóstico de dicho pólipo se realizó a una edad media 27,3±6,7 años. Este tipo de pólipo apareció de 13 a 43 años después del diagnóstico de SPJ, media de 17,6±5,4

años. No existe relación entre la edad del diagnóstico de SPJ y la edad de diagnóstico de este tipo de pólipo ($p= 0,191$).

5.6.7. Otras patologías asociadas y cáncer

En la tabla 52, se describe sólo de los casos que han presentado cáncer la media de la edad de diagnóstico de cáncer diferenciando el grupo en los que presentaron o no patologías endocrinológicas, digestivas, renales, cardíacas y consumo de alcohol.

Tabla 52. Distribución de los casos con cáncer y la edad de su diagnóstico en años asociado con otras patologías.

Patología	Con patología (n y %)	Sin patología (n y %)	OR (IC 95%)	p*	p**
	MEDC (años)^(±DE)	MEDC (años)^(±DE)			
Digestivas	T: 3 (50)	3 (50)	1,25 (0,15-9,91)	0,622	
	57,3 (15,1)	39,6 (8,5)			0,275
	H: 2 (50)	2 (50)	1,5 (0,10-21,31)	0,643	
	66 (1,4)	33,5 (9,2)			0,121
	M: 1 (50)	1 (50)	1 (0,03-29,80)	0,800	
	40	46			
Endocrinológicas	T: 4 (66,7)	2 (33,3)	2,5 (0,29-21,39)	0,378	
	56,7 (14,2)	38 (11,3)			0,355
	H: 3 (75)	1 (25)	2 (0,11-35,8)	0,595	
	58,3 (13,3)	30			0,180
	M: 1 (50)	1 (50)	3 (0,84-107,4)	0,600	
	40	46			
Renales	T: 1 (16,7)	5 (83,3)	0,70 (0,04-10)	0,659	
	30	52,2 (12,8)			0,143
	H: 1 (25%)	3 (75)	1,3 (0,05-31,12)	0,722	
	30	58,3 (13,3)			0,180
	M: 0	2 (100)			
		43 (4,3)			
Cardíacas	T: 1 (16,7)	5 (83,3)	0,7 (0,04-10,01)	0,659	
	65	45,2 (13,6)			0,380
	H: 1 (25)	3 (75)	1,3 (0,05-31,12)	0,722	
	65	46,6 (18,7)			0,655
	M: 0	2 (100)			
		43 (4,2)			
Consumo alcohol	T: 1 (16,7)	5 (83,3)	0,7 (0,04-10,01)	0,659	
	65	45,2 (13,6)			0,380
	H: 1 (25)	3 (75)	0,5 (0,02-0,95)	0,595	
	65	46,7 (18,7)			0,655
	M: 0	2 (100)			
		43 (4,2)			

*T**: total, *H*: hombre, *M*: mujer, %: porcentaje de casos con cáncer que presentaban o no la patología, *MEDC*[^]: media de edad de diagnóstico de cáncer, *p**: valor de la comparación de porcentajes y para la valoración del riesgo de los casos con cáncer que presentaron una patología asociada (Chi cuadrado), *p*** : valor de la comparación de la media de edad de diagnóstico de cáncer en los que presentaron y no presentaron patologías asociadas (test de Mann-Whitney).

6. Pruebas analíticas

6.1. Analíticas generales y marcadores tumorales

La figura 33, describe el número y porcentaje de casos que tenían realizado una analítica basal completa, analítica con algún marcador tumoral (ACE, AFP, Ca 19,9, Ca 15,3, Ca 12,5) y la prueba genética para el diagnóstico de la mutación de *STK11*. En la figura 34 se describen los casos y porcentaje que tenían realizado cada marcador tumoral.

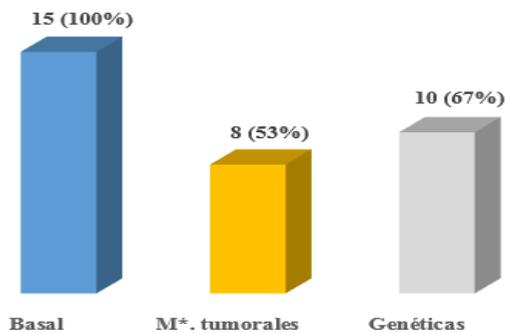


Figura 33. Distribución de casos a los que se les realizó pruebas analíticas. M*: marcadores

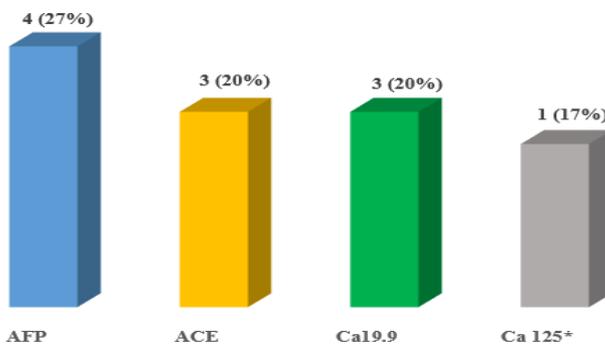


Figura 34 Distribución de los marcadores tumorales realizados (número de casos y porcentaje). Ca 125: para este marcador sólo se tuvieron en cuenta las mujeres (n 6).

En la tabla 53, se describe con detalle cada caso al que se le realizó marcadores tumorales, el número de veces que se le realizó, la frecuencia y en los casos que presentaron cáncer si el resultado fue normal o elevado antes del diagnóstico de cáncer.

Tabla 53. Descripción de los casos a los que se les realizaron marcadores tumorales

Caso (**)	Marcador	N. veces realizado	Frecuencia (años)	Resultado previo al cáncer
C1	AFP #	1	-	-
C2 P*	AFP	32	3	N [∞]
	Ca 19.9	2	4	N
C3	-	-	-	-
C4 P	Ca 19.9	2	4	N
C5	AFP	3	3	-
	Ca 19.9	3	4	-
C6	-	-	-	-
C7	-	-	-	-
C8 E^	-	-	-	-
C9 ID^^	ACE***	1	-	N
C10	-	-	-	-
C11	-	-	-	-
C12 M**	ACE	2	2	N
	AFP	1	-	N
	Ca 125	3	4	N
	Ca 15.3	5	1	-
C13	ACE	1	-	-
C14	-	-	-	-
C15 M**	Ca 15.3	3	1	-

*P**: cáncer de páncreas, *E^*: cáncer de esófago, *ID^^*: cáncer de intestino delgado, *M***: cáncer de mama, *ACE****: antígeno carcinoembrionario, *AFP #*: alfafetoproteína, *N[∞]*: normal.

El Ca 15.3 se realizó en los dos casos con cáncer de mama dentro de sus controles con una frecuencia anual, el marcador Ca 125 sólo se realizó a una mujer en 3 ocasiones y con una frecuencia de cada 4 años, AFP se realizó en el 50% de los casos sólo una vez, el otro 50% cada 3 años de 2 a 3 veces; el ACE se realizó en el 67% de los casos sólo una vez, y el 33% cada 2 años de 1 a 2 veces; y el Ca 19.9 se realizó en los tres casos cada 4 años de 2 a 3 veces. Los marcadores tumorales realizados en los casos con cáncer estaban dentro de valores normales.

Todos los parámetros que hacían parte de la analítica basal de cada caso estaban dentro de límites normales, excepto la media de hemoglobina con valores de $9,3 \text{ gr/dl} \pm 1,4$ y rango de 7,2 a 11,5 gr/dl. En los hombres 9 gr/dl y en las mujeres 10 gr/dl sin existir diferencias estadísticamente significativas ($p=0,288$).

No existe ninguna correlación entre la edad de inicio de los síntomas registrados de SPJ y la media de Hb ($p= 0,280$), tampoco con la edad de diagnóstico de SPJ ($p=0,523$).

El número de ingresos durante la evolución de la enfermedad ($p=0,832$) y el número total de complicaciones ($p=0,078$) no se relacionaron con los valores de Hb.

No existe ninguna diferencia en la comparación de la media de Hb en los casos que presentaron y no presentaron patologías digestivas ($p=0,487$), endocrinológicas ($p=0,451$), renales ($p=0,148$), cardíacas ($p=0,311$), respiratorias ($p=0,395$), ginecológicas ($p=0,855$) ni consumo de alcohol ($p=0,613$).

Tampoco existen diferencias en la media de Hb en los portadores y no portadores de pólipos según el tipo histológico ($p=0,390$). Según la localización anatómica de los pólipos no se encontraron diferencias en los que

tenían pólipos en el duodeno ($p=0,942$), yeyuno ($p=0,595$), íleon ($p=0,713$), colorectales ($p=0,601$), gástricos ($p=0,948$) ni extraintestinales ($p=0,718$).

En cuanto a las complicaciones se destaca que la media de Hb en los casos que presentaron HDA fue de 8,5 gr/dl y en los que no la presentaron de 10 gr/dl ($p=0,050$); en el análisis realizado en los casos que presentaron y no presentaron el resto de complicaciones no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Los valores de otras analíticas realizadas a lo largo de la evolución de la enfermedad fueron excluidos por que la gran mayoría fueron realizadas de forma urgente y en episodios agudos, los cuales, en ocasiones se asociaban a alguna complicación y en otras eran consultas a urgencias no relacionadas con la sintomatología de la enfermedad, ésta situación podría añadir un factor de confusión en la valoración del curso propio de la enfermedad y además, dentro de los objetivos de la tesis no estaba contemplado analizar los parámetros analíticos.

6.2. Mutación de *STK11* y relación fenotipo genotipo

6.2.1. Descripción general y distribución por género

Se realizó el test genético a 10 de los 15 casos, cuatro mujeres y seis hombres. Ocho fueron positivos (5 hombres y 3 mujeres) y 2 fueron negativos. En la figura 35, se muestra la distribución de los portadores y no portadores una mutación en *STK11* según el género.

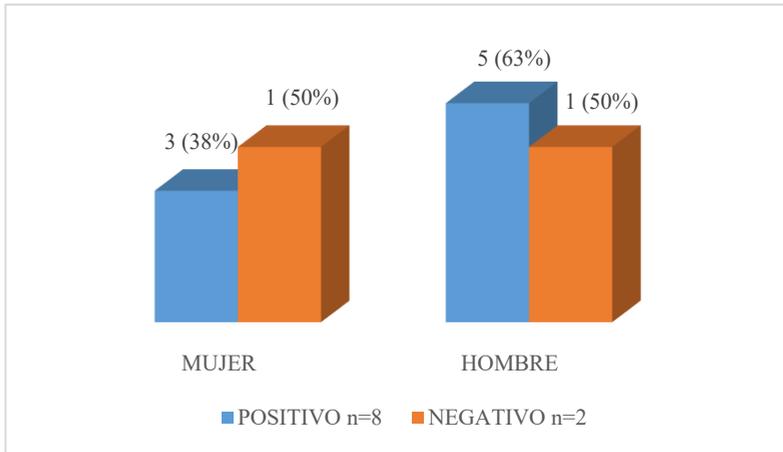


Figura 35. Distribución (número de casos y porcentaje) de portadores (POSITIVO) y no portadores (NEGATIVO) de una mutación en *STK11* según el género.

De los 10 casos con el test genético realizado, el 30% (3 casos) son casos esporádicos portadores de una mutación y el 40% (4 casos) con casos familiares portadores de una mutación, un caso portador de la mutación se ha definido como desconocido y los otros dos casos no tienen la mutación. De los cinco casos esporádicos con el test de mutación realizado, el 60% (3 casos), son portadores de una mutación y de los 4 casos familiares con el test realizado, todos tienen una mutación.

La descripción del tipo de mutación en cada caso se observa en la tabla 54.

Tabla 54. Descripción de la mutación encontrada para cada caso y familia.

F [^]	Caso (E/F) [°]	Edad (años) ^{^^}	Primera Inv/Obs ⁺ (años)	Cáncer	Tipo de mutación
1	1 (F)	-	17	-	NR [@]
2	2 (E)	46	21	Páncreas	c.298C>T:p.(Gln100*) exón2 (nonsense)
	3 (F)	9	10	-	c.298C>T:p.(Gln100*) exón2 (nonsense)
3	4 ?	-	44	Páncreas	NR
	5 (F)	-	15	-	NR
4	6 (F)	65	22	-	c.868insAAGGACAGGCTdelCTCG p.Leu290Lysfs*28 exón 7 (frameshift)
	7 (F)	38	18	-	c.868insAAGGACAGGCTdelCTCG p.Leu290Lysfs*29 exón 7 (frameshift)
	8 ?	45	21	Esófago	c.868insAAGGACAGGCTdelCTCG p.Leu290Lysfs*30 exón 7 (frameshift)
5	9 (E)		8	Duodeno	NR
6	10 (E)	48	14	-	Ic.1666t>C:p.L184pro exón 4 (missense)
7	11 (E)	SD ^{&}	16	-	NEG ^{**}
8	12 ?	-	21	Mama	NR
9	13 (E)	SD	9	-	NEG
10	14 (E)	10	11	-	C.1627del16 exón 4 (frameshift)
11	15 (F)	40	15	Mama	C.734+5 G>A Int 5 (splicing aberrante)

*F[^]: familia, °: E esporádico, F familiar, ^^: edad de realización de la prueba, *: edad en años que presentó una invaginación u obstrucción intestinal, &: sin datos, @: no realizado, NEG^{**}: no se encontraron variables patogénicas ni de origen desconocido.*

6.2.2. Edad de diagnóstico, edad de inicio de los síntomas registrados y mutación

En la tabla 55, se plasma la descripción de la media de edad de diagnóstico de SPJ y la media de edad que iniciaron los síntomas de SPJ en los casos portadores (positivos) y no portadores de la mutación (negativos).

Tabla 55. Edad de diagnóstico de SPJ y edad de inicio de los síntomas SPJ registrados en los portadores y no portadores de una mutación

Edad	Media (\pm DE)		p**
	SI*	NO^	
Inicio de los síntomas SPJ	12 (5,8)	12,5 (4,9)	0,792
Diagnóstico SPJ	15,9 (11,5)	7 (2,8)	0,331

SI*: portador de la mutación, NO^: no portador de la mutación,
p**: valor de la comparación de la media de edad en portadores y no portadores de la mutación (test de Mann-Whitney).

6.2.3. Mutación, cáncer y otras complicaciones

Al valorar el riesgo de ser portador de una mutación y padecer cáncer, no se observó ninguna asociación (OR=1.4: IC 95% (0,9- 2,2); p=0,467). Los casos portadores de una mutación (8/10) que padecieron cáncer fueron tres pacientes. El caso 2, cáncer de páncreas, caso 8, de esófago y el caso 15, cáncer de mama.

En el análisis de los 8 casos que son portadores de la mutación de STK11 y las complicaciones gastrointestinales que se describe en la tabla 56, no se encontró relación entre ser portador y la presentación de cada evento, ni tampoco se encontró asociación del riesgo entre estas dos variables.

La media de edad de primera invaginación y/o obstrucción intestinal en los que presentaron mutaciones de tipo frameshift fue de 18 años (C6, C7, C8, C14), y en los que presentaron mutaciones puntuales (missense/nonsense) fue de 15 años (p=0,485). De los que presentaron mutaciones truncadas (nonsense) (C2 y C3) fue de 15 años y el único caso con una mutación missense fue a los 14 años (C14). En la tabla 32, descrita previamente, se observa la edad en que los casos presentaron una obstrucción y/o invaginación intestinal.

Tabla 56. Portadores de la mutación en *STK11* y presentación de complicaciones gastrointestinales (eventos)

Tipo de complicación	Con evento (%)	Sin evento (%)	OR (IC 95%)	p**
Obstrucción	50	50	1 (0,2-4,7)	0,778
Invaginación	100	0		
Rectorragia	37,5	62,5	0,6 (0,3-1,07)	0,467
HDA*	37,5	62,5	0,7 (0,1-3,9)	0,667
Perforación	12,5	87,5	0,2 (0,02-2,5)	0,378

*HDA**: hemorragia digestiva alta, *p***: valor de la comparación del porcentaje y el riesgo de los casos con la mutación que tuvieron o no una complicación (evento), *OR*: Odds Ratio, riesgo de padecer complicación.

6.2.4. Mutación y patologías asociadas

También se estudió la asociación de ser portador o no de una mutación con las patologías asociadas, analizando a los 10 casos que tenían realizado el test genético, para lo que no se encontraron diferencias entre los portadores de la mutación y los que presentaron patologías digestivas ($p=0,333$) ni con las patologías endocrinológicas ($p=0,667$).

Se analizaron las patologías digestivas y endocrinológicas porque fueron las más frecuentes; de los 8 portadores de la mutación (5 hombres y 3 mujeres), todos los hombres presentaron patologías endocrinológicas y ninguna mujer padeció dichas enfermedades ($p=0,018$). De todos los portadores de la mutación, 3 hombres (37,5%) y una mujer (12,5%) presentaron patologías digestivas. Al valorar el riesgo por género de padecer patología digestiva se obtuvo en el análisis crudo una $OR=3$: IC 95% (0,1-59,8); $p=0,500$.

6.2.5. Mutación y poliposis

En la figura 36, se describe la distribución de los pólipos según el tipo histológico en los que presentaron (portadores) y no presentaron la mutación.

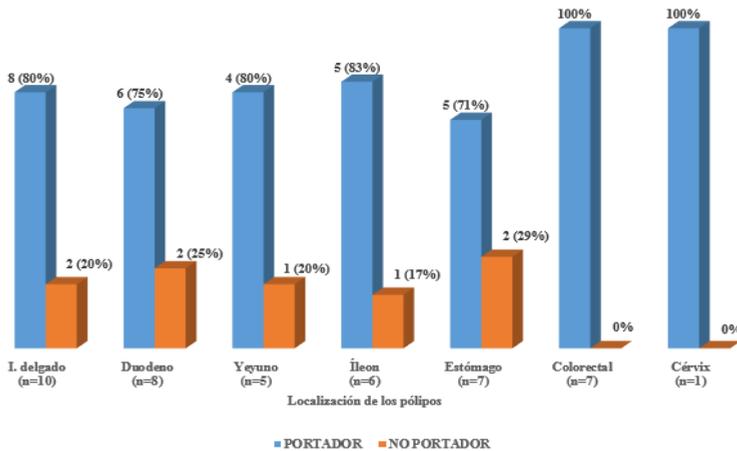


Figura 36. Porcentaje y número de casos con poliposis según su localización en los portadores y no portadores de la mutación

En la figura 37 se muestra la distribución los casos con poliposis según su localización anatómica en portadores y no portadores de la mutación.

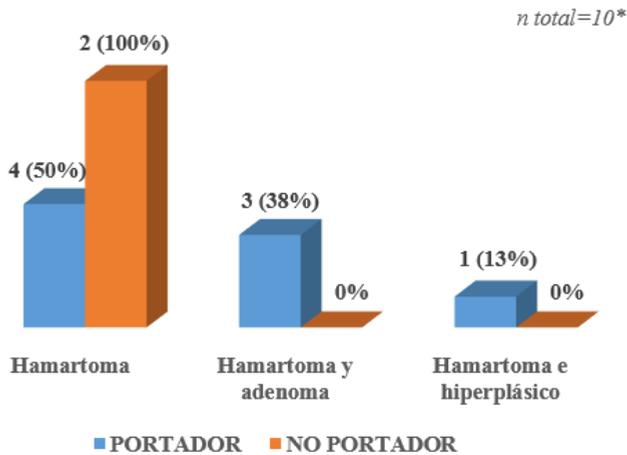


Figura 37. Distribución de los pólipos por tipo histológico en los casos con la mutación (*n=8 portadores y *n=2 no portadores).

7. Protocolos de vigilancia y detección precoz

En la tabla 57, se describe para cada caso la realización de las pruebas en función de la valoración de cada órgano, incluyendo las pruebas basales (iniciales) y las de control. En el final de la tabla se observa en la última fila el número de casos al que se les ha realizado las pruebas adecuadas según su edad y cumplen lo recomendado por alguno de los protocolos ya nombrados en el Capítulo IV, Materiales y Metodología. De esta forma, se realizó una valoración aproximada en porcentaje del cumplimiento de las pruebas basales y de control realizadas en todos los pacientes.

Tabla 57. Valoración del cumplimiento de los protocolos de vigilancia en función de cada órgano.

Caso	Prueba	Edad y año de diagnóstico	Órgano a evaluar, prueba realizada y cumplimiento del protocolo							
			Colón (edad) Prueba (edad) SI/NO ⁺⁺	Estómago (edad) Prueba (edad) SI/NO	Intestino delgado (edad) Prueba (edad) SI/NO	Páncreas (edad) Prueba (edad) SI/NO	Mama (edad) Prueba (edad) SI/NO	Testículo (edad) Prueba (edad) SI/NO	Útero y ovarios (edad) Prueba (edad) SI/NO	
C1	Basal		Colonoscopia (12a) SI	VCE** (10a) SI	VCE (10a) SI	NP [∞]	NP	Exploración y eco*** (10a) SI	NP	
	Control F/cía*	10 (2010)	Colonoscopia (6a) NO	Gastrosocopia (4a) NO	Gastrosocopia (4a) NO	NP	NP	Eco y exploración (anual) SI	NP	
C2	Basal		Colonoscopia (21a) SI	Gastrodúo [^] (21a) SI	Gastrodúo (21a) SI	Eco abdomen (33a) SI	NP	Ninguna NO	NP	
	Control F/cía	21 (1992)	Colonoscopia (6a) con pólipos en prueba previa NO	Gastrodúo (6a) con pólipos en prueba previa NO	Gastrodúo y EDB ^α (6a, con pólipos en prueba previa) SI	TAC [#] abdomen (10a de la prueba basal) SI	NP	Ninguna NO	NP	
C3	Basal		Colonoscopia (2a, presente síntomas) SI	Eco abdomen (9a) NO	EnteroRNM ^{&} y VCE (10a) NO	No cumple la edad NO	NP	NP	NP	
	Control F/cía	2(2009)	Colonoscopia (7a después de la basal) SI	Ninguna NO	EnteroRNM y VCE (8a) SI	NP	NP	NP	NP	
C4	Basal		Colonoscopia (20a, presente síntomas) SI	Gastrosocopia (45a) NO	Gastrodúo y T. baritado (65a) SI	TAC abdomen y eco abdomen (65a) NO	NP	Ninguna NO	NP	
	Control F/cía	20 (1952)	Colonoscopia (anual) SI	Gastrodúo (anual) NO	Gastrodúo, sin otra prueba NO	RNM (Control de Ca) SI	NP	Ninguna NO	NP	

Órgano a evaluar, prueba realizada y cumplimiento del protocolo									
Caso	Prueba	Edad y año de diagnóstico	Colón Prueba (edad) SI/NO ⁺⁺	Estómago Prueba (edad) SI/NO	Intestino delgado Prueba (edad) SI/NO	Páncreas Prueba (edad) SI/NO	Mama Prueba (edad) SI/NO	Testículo Prueba (edad) SI/NO	Útero y ovarios Prueba (edad) SI/NO
C5	Basal		SI Colonoscopia (21a, por síntomas)	SI Gastrodúo (15a)	NO Gastrodúo (21a) y T. bariado (38a)	NO Ecoabdomen (40a)	Mamografía (45a)	NO NP	Citología (35a), eco transvaginal (34a)
	Control F/cía	15 (1977)	SI Colonoscopia (bianual)	NO Gastrodúo (bianual)	NO EDB (bianual)	NO Ninguna	NO Screening poblacional	NO NP	NP (Histerectomía por miomas)
C6	Basal		SI Colonoscopia (30a)	SI Gastroscopia (30a)	SI Gastrodúo (30a)	NO TAC abdomen (30a)	NP	Ninguna	NP
	Control F/cía	30 (2002) ^{^^}	SI Colonoscopia (6a)	SI Gastroscopia (6a)*	NO T. bariado (5a)	SI TAC y eco abdomen (6a)	NP	NO Ninguna	NP
C7	Basal		NO Llega a España a los 27a (SD)	NO Llega a España (SD)	NO Fuera España (SD)	NO TAC y RNM abdomen (30a)	NP	Ninguna	NP
	Control F/cía	17 (1990)	SI Colonoscopia (32a)	SI Gastrodúo (33)	NO Gastrodúo (33)	SI Gastrodúo (33)	NP	NO Ninguna	NP
C8	Basal		NO Colonoscopia irregular (cada 2-6a)	NO Gastrodúo (2-6a)	NO Gastrodúo irregular (2-6a)	NO Ninguna	NP	NO Ninguna	NP
	Control F/cía	32 (1979)	SI Colonoscopia (32a, por síntomas)	NO Gastroscopia (60a)	NO Gastrodúo y T. bariado (61a)	NO TAC abdomen y RNM abdomen (65a)	NP	NO Ninguna	NP
C9	Basal		NO Colonoscopia (más de 5a)	NO Gastrodúo (más de 10a)	NO Ninguna	NO Ninguna	NP	NO Ninguna	NP
	Control F/cía	8 (1983)	SI Colonoscopia (19a)	SI Ninguna	SI Ninguna	SI RNM abdomen (30a)	NP	NO Ninguna	NP

Órgano a evaluar, prueba realizada y cumplimiento del protocolo									
Caso	Prueba	Edad y año de diagnóstico	Colón Prueba (edad) SI/NO ⁺⁺	Estómago Prueba (edad) SI/NO	Intestino delgado Prueba (edad) SI/NO	Páncreas Prueba (edad) SI/NO	Mama Prueba (edad) SI/NO	Testículo Prueba (edad) SI/NO	Útero y ovarios Prueba (edad) SI/NO
	Control F/cía		SI Colonoscopia (8a)	NO Ninguna	NO Ninguna	SI fallacie a los 30a	NP	NO Ninguna	NP
	Basal		NO Colonoscopia (13a)	NO Gastroscopia (12a)	NO T. baritado (12a)	Ninguna	NP	Eco y exploración (43a)	NP
C10	Control F/cía	13 (1976)	SI (5a) Colonoscopia	SI Gastroduo (11a)	SI T. baritado (5a) y gastroduo (11a)	NO Ninguna	NP	NO Ninguna	NP
	Basal		NO Colonoscopia (16a)	NO Gastroduo (16a)	NO Gastroduo y T. baritado (16a)	NO TAC abdomen (25a)	NP	NO Ninguna	NP
C11	Control F/cía	5 (1988) ^{^^}	SI (2-4a) Colonoscopia	SI Gastroduo (2-4a)	SI Gastroduo (2-4a)	Ninguna	NP	NO Ninguna	NP
	Basal		SI (30a) Colonoscopia	SI Gastroscopia (55a)	SI T. baritado (41a)	NO Eco abdomen (52a)	Mamografía y exploración (39a)	NO NP	Eco transvaginal (40a)
C12	Control F/cía	13 (1970) ^{^^}	SI (2-12a) Colonoscopia	NO Ninguna	NO Ninguna	NO Ninguna	Mamografía y RNM anual (2-3a)	NP	Ninguna
	Basal		NO (11a) Colonoscopia	NO Gastroduo (11a)	NO T. baritado (9a)	NO Eco abdomen (11a)	SI	NO	NO
C13	Control F/cía	9 (1993)	SI (2-4a) Colonoscopia	SI Gastroduo (2-4a)	SI T baritado y VCE (1-3a)	NO NP	Mamografía y exploración (22a)	NP	NP
	Basal		SI Colonoscopia	SI Gastroduo (2-4a)	SI T baritado y VCE (1-3a)	NO NP	SI	SI	NO

Órgano a evaluar, prueba realizada y cumplimiento del protocolo									
Caso	Prueba	Edad y año de diagnóstico	Colón Prueba (edad) SI/NO ⁺⁺	Estómago Prueba (edad) SI/NO	Intestino delgado Prueba (edad) SI/NO	Páncreas Prueba (edad) SI/NO	Mama Prueba (edad) SI/NO	Testículo Prueba (edad) SI/NO	Útero y ovarios Prueba (edad) SI/NO
C14	Basal	1 (1995)	Colonoscopia (18a)	Gastrodúo (17a)	T baritado (12a) y enterorNM (19a)	Eco abdomen (11a), ecoendoscopia y colangiografía (20a)	Eco mama (20a)	NP	Exploración y eco pélvica (20a)
	Control F/cía		SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
C15	Basal	11 (1979)	Colonoscopia (21a)	Gastrodúo (21)	Gastrodúo (1-2a), VCE (3a)	TAC abdomen (40a)	Eco mama (anual)	NP	Ninguna
	Control F/cía		SI	SI	NO	NO	SI	SI	NO
Cumplimiento (N ⁺⁺ , casos / %)	Basal		15 (100%)	9 (60%)	7 (47%)	5/13 (38%)	2/5 (40%)	1/9 (11%)	1/4 (25%)
	Control		8 (53,3%)	5 (33,3%)	5 (33,3%)	1/12 (8,3%)	4/5 (80%)	1/9 (11%)	1/4 (25%)

⁺⁺El caso acudió de forma irregular controles, ⁺⁺: cumplimiento de alguno de los protocolos (SI/NO), F/cía*: periodo y frecuencia de realización de la prueba de control, VCE*: videocápsula endoscópica, eco: ecografía, EDB⁺: enteroscopia de doble balón, eco***: ecografía, Gastrodúo⁺: gastrodúodenoscopia, TAC[#]: tomografía axial computarizada, enterorNM[±]: enterografía con resonancia nuclear magnética, NP[∞]: no procede, N⁺⁺: número

7.1. Pruebas de imagen y radiológicas realizadas en la vigilancia gastrointestinal

En la figura 38 se observa el número de casos y porcentaje de todas las pruebas de imagen realizadas a lo largo de la evolución de la enfermedad estuviesen o no indicadas dentro de los protocolos de vigilancia y excluyendo las hechas en los episodios agudos. Se realizó a un caso colangiografía pancreática endoscópica retrograda (CPER), ésta última fue hecha por la presencia de litiasis biliar en el caso afectado.

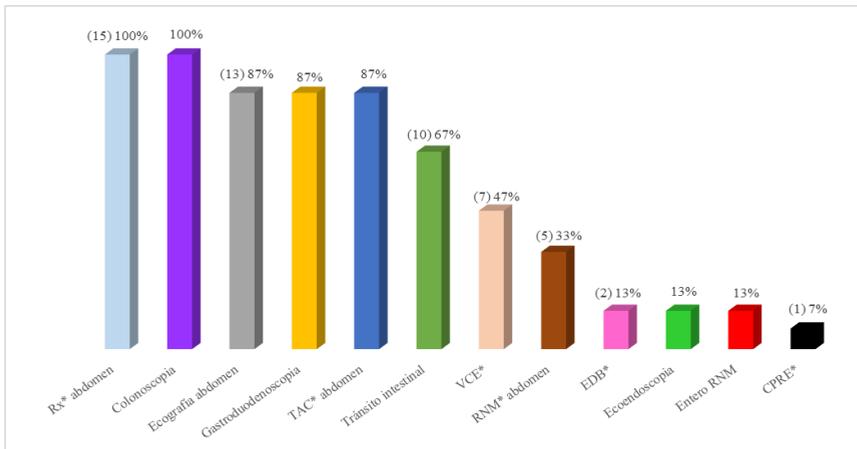


Figura 38. Distribución en número de casos y porcentaje de las pruebas de imagen realizadas. VCE*: video cápsula endoscópica, RNM*: resonancia nuclear magnética, EDB*: enteroscopia de doble balón, CPRE*: colangiopancreatografía endoscópica retrograda

En la tabla 58, se describe el número de pruebas de imagen realizadas en cada caso y su correspondiente frecuencia estimada a lo largo de la evolución de la enfermedad, la cual se calculó dividiendo los años de evolución de la enfermedad en el total del número de cada prueba.

Los casos con mayor tiempo de evolución de la enfermedad tienen realizado mayor número de colonoscopías, con una correlación del 60% (**p=0,017**).

Tabla 58. Descripción del número de pruebas de imagen realizadas en todos los casos. Frecuencia estimada de realización de las pruebas según el tiempo de evolución en años de la enfermedad.

Caso	Evolución (años)^\n Año de diagnóstico	Prueba de imagen										
		Número de pruebas realizadas / Frecuencia**										
		Colonosc*\n	Gastrosc*\n	Ecografía abdomen\n	RNM*\n abdomen	Ecoendosc*\n	VCE*\n	EDB*\n	Tránsito intestinal\n	RNM*\n entero	Rx*\n abdomen	TAC*\n abdomen
C1	7\n 2010	3	2	1	7	NR	1	7	NR	NR	1	7
C2	25\n 1992	5	5	4	6	1	25	1	25	NR	2	12
C3	8\n 2009	2	4	NR	4	NR	1	NR	NR	1	8	NR
C4	54\n 1952	10	5	11	5	3	18	1	54	NR	2	27
C5	40\n 1977	12	3	14	3	2	20	NR	NR	5	8	1
C6	15\n 2002	2	8	2	8	NR	NR	NR	NR	NR	1	15
C7	27\n 1990	3	9	3	9	2	14	2	13	NR	1	27
C8	34\n 1979	4	9	3	11	2	17	1	34	NR	1	34
C9	22\n 1983	3	7	NR	NR	1	22	1	22	NR	2	11
C10	40\n 1976	4	10	4	10	NR	NR	NR	NR	NR	2	20
C11	29\n 1988	7	4	9	3	NR	NR	NR	NR	NR	1	29
C12	59\n 1970	5	12	3	20	2	30	NR	NR	NR	2	29
C13	24\n 1993	5	5	9	3	1	24	NR	NR	NR	1	24
C14	20\n 1995	2	10	5	4	2	10	NR	NR	NR	1	20
C15	38\n 1979	6	6	6	6	3	13	NR	NR	NR	1	38

Evolución^: años de evolución de la enfermedad, Frecuencia**: la que se asume según el cálculo obtenido de los años de evolución de la enfermedad dividido el número de pruebas realizadas. NR**: no realizado, Colonosc*: colonoscopia, Gastrosc*: gastroscopia, RNM*: resonancia nuclear magnética, Ecoendosc*: ecoendoscopia, VCE*: video cápsula endoscópica, EDB*: enteroscopia de doble balón, Rx*: radiografía, TAC*: tomografía axial computarizada.

Para el análisis de las complicaciones y pruebas de imagen, tras su agrupación según como se explicó en la descripción de las variables (Capítulo IV, Materiales y Metodología) en dos grupos, en el primero (invaginación, obstrucción, perforación intestinal y hemorragia digestiva alta), se registró la realización de tránsito intestinal, colonoscopia, enteroscopia de doble balón (EDB), videocápsula endoscópica (VCE), gastroduodenoscopia y enteroresonancia (enteroRNM); en el segundo grupo (rectorragia, extrusión y ulceración de un pólipo) se registró la realización de tránsito intestinal, colonoscopia, enteroRNM y VCE. Según lo descrito anteriormente, se puede observar en la figura 39 la distribución en número de casos y porcentaje de las pruebas de imagen realizadas en los pacientes que presentaron obstrucción, invaginación, perforación intestinal y HDA. Las otras complicaciones no se describen en dicha figura debido a que pocos casos las padecieron. Sin embargo, cabe destacar que al paciente que presentó ulceración de un pólipo se le realizó VCE y colonoscopia, pero no se le hizo tránsito intestinal ni enteroRNM. Al caso que presentó extrusión de pólipos se le realizó tránsito intestinal, enteroRNM y colonoscopia, pero no VCE.

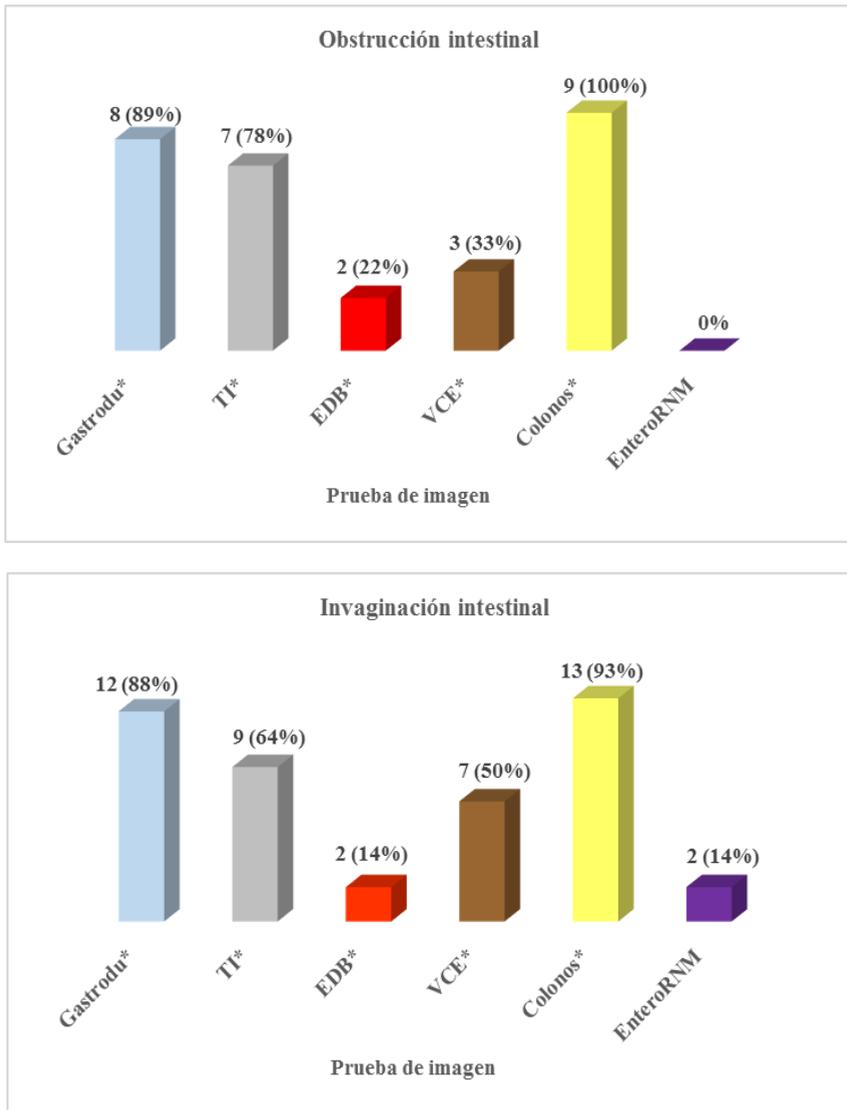


Figura 39. Distribución del número de casos y porcentaje de pruebas de imagen realizadas por cada complicación asociada a los pólipos. **Gastrodu**: gastroduodenoscopia, **TI**: tránsito intestinal, **EDB**: enteroscopia de doble balón, **VCE**: videocápsula endoscópica, **Colonos**: colonoscopia.

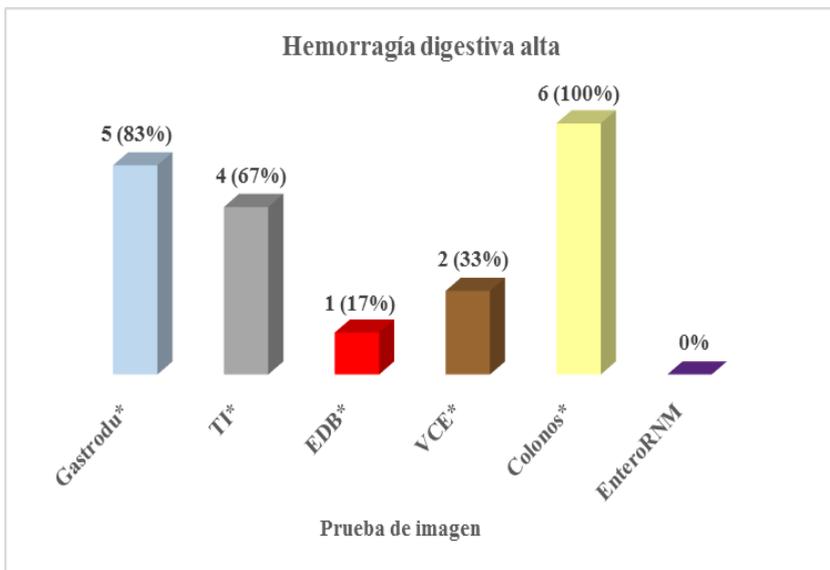
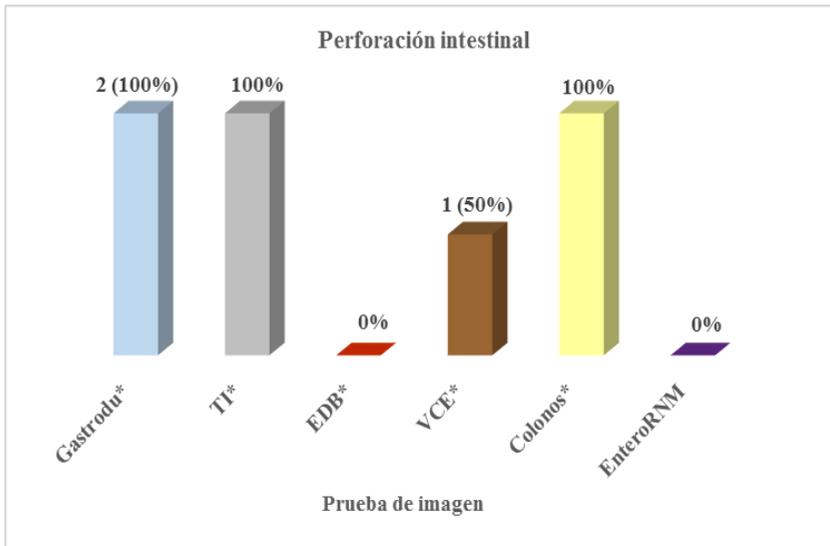


Figura 40. Continuación. Distribución del número de casos y porcentaje de pruebas de imagen realizadas por cada complicación asociada a los pólipos. **Gastrodu**: gastroduodenoscopia, **TI**: tránsito intestinal, **EDB**: enteroscopia de doble balón, **VCE**: videocápsula endoscópica, **Colonos**:

7.1.1. Cáncer y pruebas de imagen

Este análisis se realizó según lo descrito en (Capítulo IV, Materiales y Metodología). Encontrándose que, a los dos casos con cáncer de páncreas se les realizó ecografía abdominal como prueba basal, a uno de ellos (C2) se le practico a los 33 años, y al otro caso (C4) con una edad muy avanzada (65 años), a su vez, a este último caso se le realizó al mismo tiempo un TAC de abdomen. Un caso (C2) tenía TAC abdomen como prueba de control, pero fuera del periodo recomendado. También se realizó a los dos casos RNM de abdomen, pero posterior al diagnóstico de cáncer y no como prueba de cribado ni de control. Lo anterior se describe de forma más detallada en el siguiente (protocolos de vigilancia y detección precoz). Al caso que presento cáncer de intestino delgado se le realizó tránsito intestinal, RNM de abdomen como prueba basal a la edad indicada, pero, no se realizó gastroscopia, EDB, videocápsula endoscópica (VCE), ni enteroRNM.

Por último, al caso con cáncer de esófago (C8), se le realizó para la vigilancia de esófago, estómago e intestino delgado, pero fuera del periodo indicado (60 años), tránsito intestinal y gastroduodenoscopia como prueba basal y de control, además, RNM abdomen basal, también fuera de la edad recomendada (65 años), y no se le realizó EDB, enteroRNM, ni VCE.

A las 2 mujeres que presentaron cáncer de mama se les realizó el diagnóstico con exploración mamaria y mamografías, en un caso a los 39 años (C12) y en el otro caso a los 46 años (C15); las pruebas realizadas a estos dos casos se describen con detalle en el anterior título 7, tabla 52 (protocolos de vigilancia y detección precoz).

8. Unidad de consejo genético en cáncer hereditario

De los 15 casos, 10 (67%) acudieron a una Unidad de Consejo Genético en Cáncer hereditario (UCGCH), de los cuales 6 (60%) fueron hombres y 4 (40%) mujeres ($p=0,713$). La edad de los casos en el momento de la recolección de los datos en los casos que acudieron a una UCGCH fue de 40 ± 16 años y de los que no acudieron de $47\pm 20,1$ años ($p=0,462$). La edad media de diagnóstico de los que acudieron a una UCGCH fue de $14\pm 10,9$ años y de los que no acudieron de $13\pm 4,7$ años ($p=0,951$). La media de años que transcurrió en que un caso acudiera a una UCGCH fue de $13, 8\pm 8,4$ años, con un rango de 2 a 30 años. En la tabla 59 se observa en cada caso la edad de diagnóstico del caso, la edad en que acudió y el cálculo de los años que habían transcurrido para acudir a la UCGCH.

Tabla 59. Descripción de los casos que acudieron a una Unidad de Consejo genético en Cáncer hereditario. (UCGCH).

Caso	Edad del caso (años)	Edad Diag* (años)	Edad UCG (años)	Años pos**
C1	17	10	NO UCG^^	
C2	46	21	33	12
C3	F^	20	NO UCG	
C4	F	32	57	25
C5	44	17	26	12
C6	45	30	44	14
C7	F	8	NO UCG	
C8	53	13	43	30
C9	34	5	20	15
C10	10	2	10	8
C11	55	15	NO UCG	
C12	59	13	NO UCG	
C13	33	9	11	2
C14	22	1	6	5
C15	49	11	26	15

*Diag**: diagnóstico, *F^*: fallecido, *UCG^^*: unidad de consejo genético, *años pos***: tiempo en años que transcurrieron en acudir a UCG después del diagnóstico de SPJ.

En la figura 41 se describe que en esta serie hay una correlación del 82% entre la edad de los casos y el tiempo en años que habían tardado en acudir a la UCGCH después de que se hizo el diagnóstico de SPJ, por lo tanto, según este resultado y según lo observado en la tabla 54, se puede afirmar que, a menor edad, menor tiempo transcurrido en acudir a dicha unidad (**p=0,003**).

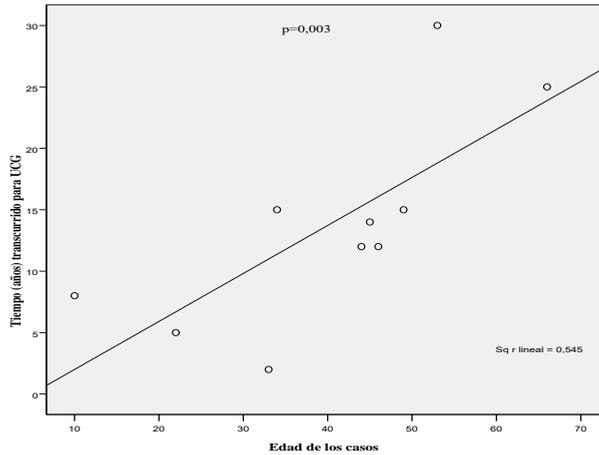


Figura 41. Correlación entre la edad de los casos y el tiempo que transcurrió en acudir a una UCGCH

VI. Discusión

VI. Discusión

1. Búsqueda de casos y registros con síndrome de Peutz Jeghers

Uno de los objetivos de esta tesis se basaba en describir la evolución y situación actual de los registros SPJ en la provincia de Valencia y aportar datos reales al Registro Nacional de ER. Esta premisa ha surgido siguiendo lo aportado por Zurriaga et al. (2018), quienes refieren que, uno de los problemas que plantea la investigación en las EERR es que, a causa de su escasa frecuencia, una única organización no dispone de información del suficiente número de pacientes para realizar investigación clínica o translacional que pueda ser generalizada, limitando además los datos que se encuentran en los registros de EERR, y que además, aunque algunas EERR están cubiertas por más de un registro, muchas de ellas no están presentes en ninguno. Este mismo autor, describe que es complejo gestionar y desarrollar un registro debido a la escasa frecuencia propia de las EERR, lo que conlleva al desconocimiento y la falta de visibilidad de algunas EERR. Por esta misma razón, impresionaba que el SPJ era una enfermedad “invisible” en el sistema, y se apostó por apoyar dichas ideas, obteniendo, validando y confirmando los datos relacionados con esta enfermedad. De esta forma, se ha conseguido aportar una descripción de la situación actual de la enfermedad en la provincia y se obtienen datos de los casos afectados. El desarrollo de esta iniciativa es ampliable a toda la zona geográfica que abarca toda la Comunidad Valenciana e incluso a nivel nacional.

Por otro lado, un documento publicado por el SIER-CV (Sistema de Información de Enfermedades Raras de la Comunidad Valenciana), describe

que, para la adecuada construcción de un registro de EERR, es necesario seguir diferentes etapas, la primera, en la que los casos son identificados como posibles por el sistema que se vaya a utilizar (si existiese esta herramienta), una segunda etapa, en la cual tras un tratamiento de verificación de datos administrativos, los casos pasan a ser revisados, y una tercera etapa de validación de casos, en la que se verifica la información clínica del caso (Dirección General de Salud Pública. Subdirección General de Epidemiología Vigilancia de la Salud y Sanidad Ambiental., 2017). Si bien, a pesar de intentar seguir este proceso, y teniendo en cuenta que no era posible crear un registro clínico válido, en el desarrollo de este trabajo se han encontrado muchas dificultades que serán nombradas en los siguientes subtítulos, los cuales han sido organizados según el orden de la metodología utilizada.

1.1. Obtención de la información, cribado e identificación de pacientes

Debido a la rareza de estas enfermedades y al pequeño número de pacientes afectados, en el proceso de esta investigación se han encontrado dificultades desde el momento de la obtención de la información, basados en el pequeño tamaño de la muestra, en la diversidad de tipos y metodologías de estudios de investigación utilizados y en la falta de coordinación de los grupos de investigación; en éste último caso se delimita el problema a que muchos de los Comités de Ética (CEIC) no aportaron una valoración positiva teniendo en cuenta desde el primer momento, que ya había una primera aprobación realizada por el Comité de Ética de la Dirección General de Salud Pública y exigieron repetitivamente que para su aprobación se aportara en papel y algunos en CD'S diferentes documentos acreditativos, incluyendo el protocolo de investigación, cuadernos de recogida de datos, formato de

consentimiento informado, carta dirigida a la gerencia, etc. Estos problemas de simplificación y unanimidad en el proceso de la revisión en cada Hospital conllevaron a que uno de los Hospitales no se incluyera dentro del estudio. En definitiva, se han encontrado problemas administrativos y burocráticos que se hubiesen podido resolver, si las entidades encargadas, unificaran y simplificaran los criterios de aprobación de estudios relacionados con investigación en EERR. Es probable que todos aquellos investigadores inmersos en el mundo de las EERR presenten dichos inconvenientes, lo que aporta mayor dificultad del conocimiento actual de las EERR.

Para obtener el listado de casos afectados de SPJ en la provincia de Valencia, se utilizaron dos herramientas paralelas, la primera consistía en hacer una reunión de posibles casos afectados obtenidos de la base de datos del conjunto mínimo de base de datos de ingresos y hospitalizaciones (CMBD) utilizando el código CIE-9 759.6, acudiendo a las instituciones hospitalarias, y la segunda, la búsqueda de casos registrados dentro de las bases de datos del Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana del programa de Cáncer Hereditario que incluyó en el año 2008 al SPJ. No todos los pacientes constaban en el listado de dicho plan, esto podría ser debido a que, los casos no hayan sido remitidos a una Unidad de Consejo Genético en Cáncer Hereditario, puesto que, no deseaban acudir, porque su médico tratante al no conocer de la enfermedad no hubiese considerado necesario remitir, por la falta de información sobre la existencia de dichas unidades, o porque él paciente hubiese fallecido.

La búsqueda por medio de la base del CMBD nos brindaba una esperanza como herramienta para la búsqueda y registro de esta enfermedad, pues, así como comenta Posada et al. (2008), la mayoría de EERR son diagnosticadas en servicios sanitarios de alto nivel, sea por la gravedad de la enfermedad o porque requieran técnicas diagnósticas especiales o porque sólo respondan a

tratamientos de uso hospitalario; sin embargo, se ha de nombrar que sólo se incluyeron 15 casos de 405 historias clínicas encontradas y codificadas inicialmente con CIE-9 759.6, de las cuales en realidad sólo 12 estaban empadronados y residían en la provincia de Valencia. La pequeña muestra obtenida se podría atribuir a la baja prevalencia de la enfermedad, pero hay que tener en cuenta, que algunos de los casos puede que aún no hayan consultado a un hospital, no estén diagnosticados y/o no han requerido de ningún ingreso hospitalario.

La red REPIER (Red de Investigación Epidemiológica en Enfermedades Raras), una de las redes del programa RETICS (Redes Temáticas de Investigación Cooperativa Sanitaria, pertenecientes al Instituto de Salud Carlos III), en el año 2009 trató de identificar los registros de EERR existentes y su funcionalidad. Como resultado de este esfuerzo se elaboraron diversos estudios de prevalencia de las enfermedades raras por CCAA, pero a pesar de su indudable valor como primera aproximación al estudio epidemiológico de las EERR, la mayoría de los informes contaban con la limitación de las fuentes de información utilizadas, ya que también emplearon, así, como se hizo en este trabajo, la base de datos del CMBD, y además presentaron problemas con los sistemas de codificación empleados (Ministerio de Sanidad y Política Social. Gobierno de España, 2009).

Vale la pena nombrar que, otra de las formas que se planteó utilizar para obtener un listado de pacientes fue por medio el Registro Estatal de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad de España, 2015), pero, este registro no nos aportó más información de la obtenida, ya que se comprobó que con fecha de acceso a la web en septiembre de 2018 hasta junio de 2020 sólo habían dos casos registrados a nivel nacional.

En la Comunidad Valenciana el SIER-CV que más que un registro, es un sistema de información integrado junto con el resto de registros autonómicos de EERR en el Registro Estatal de Enfermedades Raras (ReeR), realiza las búsquedas de casos por medio de la plataforma VENT-SIER y utiliza una metodología similar a la desarrollada en este trabajo, con la particularidad de que en esta tesis, en el desarrollo de la primera fase de búsqueda de información no se ha contado con el acceso a todos aquellos sistemas de información y explotación y sólo se tenía acceso a la base de datos de ingresos hospitalarios del CMBD y a los programas informáticos internos de cada hospital, mientras que el SIER-CV tiene acceso autorizado a todos los sistemas de información. Sería interesante, que todos los investigadores interesados en esta área tuviesen permisos para la búsqueda integral de dicha información.

Existen descritos artículos académicos de estudios observacionales retrospectivos realizados a nivel mundial que utilizan diferentes metodologías para la identificación y búsqueda de pacientes en el momento de construir un registro o de buscar y cribar a los casos para realizar estudios descriptivos de una determinada población con SPJ; algunos, utilizan bases de datos de laboratorios clínicos que han realizado el test genético para *STK11*, otros utilizan bases de datos de los laboratorios de histopatología relacionados con poliposis hamartomatosa u otros registros preexistentes más genéricos y nacionales que contienen mayor número de casos e incluyen al SPJ (registros de ingresos hospitalarios, de poliposis o de cáncer hereditario), pero en concreto, no existe descrita una metodología precisa para obtener un listado y/o registro adecuado de los pacientes (Chiang & Chen, 2017; Choi et al., 2000; Fostira et al., 2018; Jelsig et al., 2016; Tan V. et al., 2010; Tchekmedyan et al., 2013). Esto conlleva a pensar que, en el caso de esta enfermedad es

necesario buscar una herramienta y metodología para el registro y posterior identificación de los pacientes y sus familias; para ello, es conveniente que el SPJ esté dentro de un sistema de clasificación y codificación específico para la enfermedad.

En definitiva, así como se planteaba en la primera hipótesis los pacientes con SPJ en la provincia, no están identificados, ni tampoco existe una forma ni metodología consensuada que sea eficaz y eficiente para ello.

1.2. Codificación y clasificación utilizada para realizar la búsqueda de casos

Las principales dificultades para clasificar esta enfermedad, coinciden con lo descrito en la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud del año 2009 (Ministerio de Sanidad y Política Social. Gobierno de España, 2009), y es que, debido, a la afectación múltiple de diversos órganos y sistemas, es difícil ubicarla en un grupo determinado de enfermedades, además, existe una gran demora en el diagnóstico definitivo, y, no es fácil agruparla en una familia concreta de enfermedades.

El código 759.6, es inespecífico para el SPJ, puesto que engloba otras enfermedades y no permite encontrar de forma eficiente a los casos, pero según esta experiencia, se ha de recalcar que, para poder realizar el registro y seguimiento de pacientes con SPJ se han revisado 405 HC, para obtener 22 diagnósticos posibles afectados de SPJ y de estos, sólo 15 casos cumplían los criterios de inclusión; así que, podemos de nuevo defender la idea que la poca prevalencia de esta enfermedad coincide con la baja prevalencia que caracteriza a una ER y por tal motivo la muestra es baja, pero no podemos dejar de pasar por alto que al no contar con otra codificación en el momento de la recolección de datos más específica, no existía otra forma precisa de

cribar y registrar a estos pacientes, y que el uso de este sistema de clasificación en conjunto con el sistema de obtención de información (CMBD) hace que las búsquedas y validaciones epidemiológicas de las EERR requieran de un largo trabajo y quizá innecesario.

Es interesante nombrar, que también se han obtenido datos de probables casos afectados con las otras dos enfermedades que comparten el mismo código CIE-9 con el SPJ, existiendo un número importante de casos para el síndrome de Sturger Weber y síndrome de Von Hippel Lindau; inclusive, también, aunque estuviesen erróneamente codificados, había casos probables de síndrome de Cowden y Neurofibromatosis.

El uso de la codificación CIE-9 ha sido utilizada por algunos autores para la búsqueda de pacientes, por ejemplo, en un estudio americano realizado en niños usan como herramienta de búsqueda la clasificación CIE-9, destacando que ellos además completan el cribado realizando otra búsqueda en un registro de pacientes que ya tenían de un estudio previo (Goldstein & Hoffenberg, 2013), lo que facilitaba la ejecución del estudio.

En el 2014, la publicación de la actualización de la Estrategia en Enfermedades Raras recalcó que era necesario utilizar una adecuada clasificación y categorización de las EERR para realizar una correcta codificación (Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, 2012), por lo que se aconsejaba trabajar en el desarrollo de una clasificación común, en sintonía con las que se estuviesen desarrollando en la Organización Mundial de la Salud (OMS) y en el marco de EUCERD (*del inglés*, European Union Committee of Experts on Rare Diseases), para ello, se instauró recientemente en España, en cada Comunidad Autónoma la recodificación de las EERR a códigos CIE-10 y códigos Orpha. Esta última versión de clasificación incluye unos 300 códigos, correspondientes a EERR; se decía que esta clasificación podía ofrecer más posibilidades de conseguir catalogar y clasificar una ER,

facilitando el estudio grupal de las EERR relacionadas entre sí (Posada et al., 2008); pero, en el caso del SPJ, CIE-10 utiliza el código Q85.8 denominado “otras facomatosis no clasificadas bajo otro concepto”, este código está incluido en conjunto con otras enfermedades con la asignación del código LD2D.0, que se encuentra englobado dentro del código “LD2D - Facomatosis y síndromes hamartoneoplásicos”, además agrupa las mismas tres enfermedades descritas en el anterior código CIE-9 (Síndrome de Peutz Jeghers, Síndrome de Sturjer Weber y Síndrome de Von Hippel Lindau), las cuales no están relacionadas entre sí; al menos, sí se consigue excluir el diagnóstico “otras hamartomatosis no clasificadas bajo otros conceptos”, el cual se utilizaba para codificar a todo tipo de hamartoma (mama, pulmón, ovario, hueso, cerebral, etc.), y que en esta tesis ocupa el mayor número de historias clínicas. Se podría afirmar que con el uso de CIE-10, en el momento de la búsqueda y cribado de los casos SPJ, no habrán listados con gran número de pacientes que han sido codificados erróneamente e incluidos dentro de una clasificación general como lo es “otras hamartomatosis”; lo anterior también podría ser explicado porque en varias ocasiones se asignó dicho código a resultados de pruebas de imagen o de anatomía patológica que nombraban la palabra “hamartoma”, sin importar la localización y sin realizar una revisión exhaustiva de la historia clínica. Por lo tanto, esta codificación deja de englobar un sin fin de diagnósticos relacionados con hamartomas en diferentes sitios anatómicos y además con el uso del nuevo código se descartan otras EERR que tienen otros CIE-10 específicos diferentes.

Dicho lo previamente descrito, se afirma la hipótesis de este trabajo donde se planteaba que el SPJ no cuenta con un código CIE-9 ni CIE-10 específico para la enfermedad, ya que es compartido con otras enfermedades.

En un estudio realizado por Jelsig et al. (2016) en 46 pacientes daneses, para la identificación de los casos se hizo la búsqueda en el Registro Nacional de Pacientes Daneses, utilizando el código CIE-10 DQ858B y del sistema de codificación SNOMED-CT el código S5432, utilizada de forma restringida y de pago por los patólogos. La muestra de este estudio fue significativa y permitió realizar y estimar cálculos estadísticos para aportar datos beneficiosos y válidos de la enfermedad; por tal motivo, sería interesante realizar un nuevo cribado e identificación de casos con SPJ utilizando esta nueva codificación CIE-10 y a su vez hacer una búsqueda en paralelo con la clasificación de SNOMET-CT, proponiendo que su uso sea gratuito y abierto para todos aquellos investigadores que tengan interés en utilizarla.

En la conferencia realizada en Cracovia (Tejada, 2010) informan del proyecto de la Organización Mundial de la Salud en la que proponen la implementación mundial para el año 2018 de la clasificación de las enfermedades por medio del ICD-11 MMS, publicada ese mismo año (World Health Organization, 2018), pero hasta la fecha en España no se ha planteado su uso.

Varios autores están de acuerdo con lo que se plantea en este trabajo, refiriéndose a que tampoco se puede dejar de mencionar la falta de especificidad de los sistemas de clasificación y codificación, ya que muchas de las EERR no disponen de un código específico en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) o en otras clasificaciones de amplio uso (Zurriaga LLoréns et al., 2018). Por ello, es necesario que los sistemas sanitarios de información vayan confluyendo hacia sistemas mucho más específicos, o bien que se enlacen con lenguajes con mayor especificidad como los del sistema ontológico ORDO (*del inglés*, Orphanet Rare Diseases Ontology) (Rath et al., 2012) o HPO (*del inglés*, Human Phenotype Ontology); incluso que se utilicen clasificaciones y códigos que sean internacionalmente reconocidos, como SNOMED-CT (Kodra, Y. et al., 2018).

1.3. Comprobación y validación de los casos

Posterior a la obtención de la información y de los listados de pacientes, se procedió a realizar la validación de la información. Es decir, que, a partir de la información obtenida en las fuentes del sistema, debe confirmarse que el diagnóstico del caso es realmente válido; y así, como se afirma en la publicación del documento de 2017 del SIER-CV, el proceso de verificación y validación de datos es uno de los principales problemas. Definitivamente, y aunque lo realizado en esta tesis no se puede definir como registro, la dificultad más común en todos los registros poblacionales de EERR, es la validación de casos, explicado porque las consultas se hacen de forma manual y se deben revisar otras fuentes que lo confirmen (Dirección General de Salud Pública. Subdirección General de Epidemiología Vigilancia de la Salud y Sanidad Ambiental., 2017). En este sentido, cabe destacar, que además de identificar a los casos probables en una larga lista de pacientes, se ha realizado con éxito la última fase de validación y además se confirma la hipótesis de que no existe en la provincia un registro de SPJ.

Se ha de recalcar, que de los 22 casos identificados como probables SPJ, los 7 que se descartaron fue porque, en uno de los casos existió un error de codificación, luego, había un caso que era un recién nacido fallecido con antecedentes de SPJ, tres casos fueron pacientes a los que se les realizó el estudio y no estaban afectados, y en dos casos se sospechaba SPJ, pero, nunca se habían estudiado (actualmente se encuentran en estudio). Sin embargo, los 7 casos constaban en la base de datos como afectados de SPJ, sin serlo. Es por este motivo, que la validación clínica y revisión de las historias clínicas realizada en este estudio aporta datos tanto para no incluir erróneamente casos que no están afectados dentro de las estadísticas epidemiológicas y también

ha beneficiado a los casos que probablemente son afectados y que por razones diversas no han sido estudiados.

No hay que pasar por alto que existen casos afectados de una misma familia que nunca han acudido a uno de los hospitales de la provincia, pero que ya están localizados e identificados, todos estos casos pertenecen por zona de empadronamiento a la Comunidad Valenciana.

1.4. Definición y categorización de los datos obtenidos

Inicialmente, dentro del objetivo principal de esta tesis se planteó identificar a todos los individuos y familias con SPJ en la provincia, de esta forma se aseguraba la realización del cribado temprano y actualizado para la prevención de cáncer y prevención de las complicaciones más frecuentes. A su vez, se añadía a los beneficios, realizar un control eficaz y eficiente de los pacientes y sus familias, así como, promover y llevar a cabo investigaciones que permitieran desarrollar procedimientos en el manejo y tratamiento de la poliposis y cáncer. En el área de laboratorio también se obtendrían beneficios, puesto que se podría realizar más estudios genéticos con el fin de identificar las relaciones genotipo-fenotipo en nuestra población. Finalmente, se conseguiría instaurar un trabajo multidisciplinar con todas las especialidades pertinentes que están incluidas el proceso clínico asistencial de la enfermedad (Medicina Familiar y Comunitaria, Cirugía General, Medicina Digestiva y endoscópica, Anatomía Patológica, Unidad de Cáncer Hereditario, Oncología, Ginecología, Urología, etc.). Todos estos beneficios son sumamente importantes y aportan la clave para brindar a los pacientes una verdadera y completa atención sanitaria y no dejarlos en el olvido propio que caracteriza a una ER. En el proceso de realización de este trabajo, tanto en la búsqueda, cribado de los casos y revisión de todas las historias clínicas, se añadieron un

sin fin de requisitos técnicos y de calidad que debían encuadrar en las definiciones y características propias de un registro, y que, finalmente no eran aplicables a lo que se ha realizado en la tesis. Principalmente, se tenía que definir y caracterizar, si los resultados obtenidos podrían ser catalogados como “registro”, y a su vez, clasificarlo en alguno de los tipos existentes. En este sentido, los registros pueden ser denominados y clasificados de diferentes formas. Un **registro sanitario** es un archivo de datos sistemático, anonimizado, continuado y recuperable de manera eficiente relativo a elementos de importancia para la salud, en una población definida, de modo que los elementos registrados puedan relacionarse con una población base, en éste caso son **poblacionales**, pero también pueden ser **hospitalarios o clínicos** si se restringen al ámbito de uno o varios hospitales o sistemas de atención clínica (Salamanca Rivera & Aldana Espinal, 2012; Zurriaga Lloréns et al., 2006). En esta tesis se ha obtenido un listado de casos que según la metodología utilizada usando códigos de la clasificación CIE-9, no cumple con los requisitos planteados previamente, debido a que no es sistemático ni continuado. La sistematización se pierde en el momento en que la provincia recodifica las enfermedades a la clasificación y codificación CIE-10, aunque, si bien, ya que la sistematización se refiere a la metodología utilizada, este problema se debería solucionar al utilizar el nuevo código y los casos ya encontrados y definidos no deberían perderse. No es continuo, porque hay un momento en que se suspende la recogida de datos y búsqueda de casos, que coincide con la finalización de la tesis. Otro de los motivos que no permite denominar al listado de casos obtenido como registro clínico, y que como dice Posada et al. (2014), es que la población objetivo debe ser igual a la población incluida en el registro, los 15 casos se han asignado al área de la Provincia de Valencia porque estaban registrados en la base de datos de ingresos de sus hospitales, pero como se demuestra, tres de ellos en realidad no pertenecen

según su domicilio habitual a esta provincia, por lo que los datos no pueden ser extrapolados ni relacionados sólo a la población de la provincia de Valencia.

Al utilizar otras definiciones, como por ejemplo la de **registro de enfermedad**, aportada por la Agencia de Investigación y Calidad de la Salud (en inglés, *Agency of Health Research and Quality*) y por el diccionario de Epidemiología, que lo definen como “un archivo o fichero de datos correspondientes a todos los casos de una enfermedad particular u otra condición relevante de salud en una población definida de manera tal que pueda ser relacionado con una población base” (Gliklich et al., 2014; Porta et al., 2014), tampoco, se pueden acoplar a los datos obtenidos en este trabajo a dichas definiciones, debido a que, en el listado obtenido no se asegura que se incluyan todos los casos. Por ejemplo, puede haber pacientes jóvenes o niños que aún no han presentado síntomas importantes y graves que requieran atención hospitalaria y por tanto no aparezcan en la base de datos del CMBD de ingresos hospitalarios utilizada en este trabajo.

Concluyendo y siguiendo las aportaciones de Zurriaga et al. (2018), agrupando los problemas y dificultades de los registros de EERR en los relacionados con: 1) la interoperabilidad internacional, 2) las fuentes de datos, 3) la recogida de datos, 4) las buenas prácticas, 5) el uso de datos para propósitos normativos y 6) la sostenibilidad, se resume que, en lo relacionado con la **interoperabilidad internacional**, uno de los defectos encontrados en este trabajo, es que estos datos no son intercambiables internacionalmente de forma directa. Siguiendo con las **fuentes, búsqueda y recogida de datos**, la metodología se limitó a la base de datos de ingresos del CMBD y de las bases internas de los programas informáticos de cada hospital, sin incluir las bases de datos adjuntas a los programas utilizados en Atención Primaria, aquí también se incluye la problemática asociada al uso de la codificación CIE-9,

ya que, actualmente se podría realizar una búsqueda con códigos CIE-10, OMIM y SNOMED-CT; sin dejar pasar por alto que la CIE-10 sólo descarta el diagnóstico “otras hamartomatosis” y acota la lista a tres enfermedades que comparten el mismo código. Además, añadiendo a los problemas de recogida de datos, se consideran importantes los requisitos burocráticos y trámites administrativos añadidos que enlentecen el inicio de la búsqueda de información. Prosiguiendo con las dificultades relacionadas con la **buena práctica**, se ha encontrado que existieron errores de codificación, probablemente por errores humanos o por falta de interpretación de los informes clínicos de los pacientes, sumando, que probablemente por el poco conocimiento de la enfermedad había casos probables sin ningún estudio realizado para descartar la enfermedad. En cuanto al **uso de los datos encontrados y la sostenibilidad**, hay que recordar que para la construcción y uso de un registro de enfermedades que sea válido y potente, se necesitan herramientas para poner en red, sistematizar y explotar los datos de cada paciente, lo que usualmente solo se consigue desarrollando proyectos asociados a instituciones públicas o privadas que trabajen con los registros de EERR.

Por todo lo anterior, el listado de casos no se podría definir como “un registro”, pero, se plantea que estos datos son válidos y valiosos y pueden ser extrapolados y aportados para su explotación a entidades autorizadas como el SIER-CV y así encuadrar y cumplir con las definiciones y calidad científica asignadas a un registro.

Sería imprescindible, que para cumplir los objetivos de un registro y que sea válido, se cumplan todas las recomendaciones planteadas por el grupo de Posada et al. (2014), quienes realizan un documento para evaluar la calidad de los datos y la validación de las fuentes de datos que se obtienen de estudios de los registros de enfermedades raras.

1.5. Distribución de las historias clínicas encontradas en los hospitales de la provincia

Las 405 historias clínicas (HC) obtenidas inicialmente, estuvieron distribuidas en su gran mayoría en el Hospital Universitario la Fe de Valencia. Lo que puede ser explicado, porque este hospital es de referencia para muchas enfermedades raras en adultos y niños, además, ante la gravedad de algunas patologías, la población y padres acuden con mayor frecuencia, por sus propios medios, o derivados desde Atención Primaria u otros hospitales que no cuentan con unidades de ERRR específicas (Generalitat Valenciana, 2017). El segundo hospital con más HC encontradas y que se acerca en número de casos al Hospital la Fe, fue el Hospital de Alzira.

2. Registros de enfermedades raras relacionados con el síndrome de Peutz Jeghers

Es pertinente describir los datos que se reportan en la literatura sobre los registros existentes de EERR; siendo importante recordar que existe la limitación de que varios de ellos utilizan diferentes metodologías para su construcción.

Se puede afirmar que, otra de las aportaciones realizadas indirectamente, es el aumento de casos a la base de datos del Registro Nacional de Enfermedades Raras, puesto que, por medio del contacto directo y/o telefónico con los pacientes y al explicarles que existía un registro nacional de pacientes con EERR, se consiguió que algunos de ellos realizaran su inscripción, esta última idea está apoyada con los datos descritos en el capítulo de resultados, en donde se observa que en marzo de 2021 existen 5 casos más registrados, en

comparación con 2 registros del año 2018. A esto se añade, que, en este proceso ha existido gran implicación e interés de algunos de los pacientes y/o sus médicos tratantes que han colaborado en el desarrollo de este trabajo. En este aspecto, es importante destacar que para la construcción de los registros en los que la fuente de información son los pacientes, se requiere de empeño e inversión de tiempo, sin olvidar que en algunos casos se necesita de la intervención del médico tratante. En este sentido, un estudio publicado por el grupo del proyecto EPIRARE en 2013 llamado “*The Current Situation, the Challenges and the Expectations on Patient Registries and Databases II - Results of the Patient Survey*”, quiso valorar la opinión de los pacientes sobre la importancia que daban a los registros por medio de entrevistas y cuestionarios escritos. En dicho informe tan solo se entrevistaron a 2 pacientes con SPJ de los 865 entrevistados en España (Kole et al., 2013), quizá porque eran los únicos casos que constaban en el registro Nacional de EERR en ese momento.

En el artículo «Los Registros de Enfermedades en la Investigación Epidemiológica de las ER en España» publicado en 2006 en la Revista Española de Salud Pública, se llevó a cabo un estudio descriptivo a partir de los dos directorios de registros sanitarios elaborados por la Agencia Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) en 2000 y 2005 y se constituyen directorios como una base estándar y homogénea en España, que permitía valorar la existencia de registros sanitarios en el ámbito de las EERR, resume que, en España se contaba con un total de 19 fuentes, dispositivos o registros sanitarios «específicos de Enfermedades Raras» y 58 «no específicos pero con información de ER», aunque claramente existía un problema referente a la propia tipología y características de estas enfermedades, a su dispersión geográfica y en los centros de atención sanitaria públicos y privados, y a la dificultad de establecer un diagnóstico en muchos casos

(Ministerio de Sanidad y Política Social. Gobierno de España, 2009; Zurriaga Lloréns et al., 2006).

El año 2015, se estableció la normativa ya nombrada en la introducción para la creación del Registro Estatal de Enfermedades Raras, que se integró en el Sistema de Información Sanitaria del SNS previsto en el artículo 53 de la Ley 16/2003, de 28 mayo, de cohesión y calidad del SNS, con el fin de garantizar la disponibilidad de la información y la comunicación recíproca entre las administraciones sanitarias (Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad de España, 2015).

En el año 2017 la Federación Española de Enfermedades Raras, describe que en 2014 a nivel europeo existían 588 registros de EERR (Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), 2017) y recientemente Orphanet informa la existencia de 60 registros en España, incluyendo los que pertenecen al ámbito europeo, nacional y regional, de inscripción pública y/o privada sin ánimo de lucro, el listado se puede observar en el anexo 4. Además, informan de 753 (165 más que en 2014) registros en países Europeos y otros que participan con el Consorcio (Orphanet, 2018).

Actualmente, no existe en España ni en Valencia ningún registro de pacientes afectados con SPJ. Los registros existentes son algunos que incluyen de forma general algunas EERR, por ejemplo, el ReeR, Registro de Enfermedades Raras en Andalucía, Registro de Enfermedades Raras en Extremadura, Registro poblacional de Enfermedades Raras de las Islas Baleares, Registro poblacional de Enfermedades Raras de Navarra, Registro de enfermedades raras del público regional de Aragón, Registro de Enfermedades Raras en Galicia (RERGA), SIER-CV, Sistema de información sobre Enfermedades Raras en el público regional de Madrid (SIERMA) y Sistema de información sobre Enfermedades Raras en la Región de Murcia Público regional (SIERrm) (Orphanet, 2018). Sin embargo, en Italia existe un registro que reporta casos

con SPJ, es el Registro Nacional Italiano, con 81 pacientes (RD-CONNECT, 2018), una cifra elevada en comparación con los 2 casos que estaban registrados en el registro español en el año 2018, e incluso en comparación con los 7 pacientes de la actualidad. Estas diferencias podrían explicarse entre ambos países, como se ha detectado, a que puede haber casos con SPJ dentro de registros nacionales e internacionales incluidos en listados y ficheros de categorías que abarcan un grupo de enfermedades que comparten similitudes con el SPJ, como por ejemplo “poliposis hamartomatosas familiares”, “poliposis familiares” o también dentro del grupo de los “síndromes familiares con predisposición a padecer cáncer”. Además, existen otros registros que incluyen pacientes afectados con SPJ, que son los dedicados a realizar ficheros con las mutaciones en el gen *STK11* y los realizados en los biobancos, estos últimos ya se han nombrado con detalle en el apartado de la introducción referente a la situación actual de los registros del SPJ.

En los ficheros catalogados como registros de poliposis, se encuentra el registro Nacional de Poliposis de San Marcos de Londres, uno de los más antiguos del mundo, que involucra diversas patologías que cursan con poliposis e incluye al SPJ; comenzó en el año 1924 por el Dr. Cuthbert Dukes y el Sr. JP Lockhart Mummery (Kopacova et al., 2009). También, existe el Registro de Poliposis de Singapur, creado en 1989, con 610 casos con poliposis en el año 2010, el cual ha sido la base de datos utilizada para la realización de varios estudios relacionados con SPJ, aunque, sólo cuenta con 7 pacientes afectados (Tan V. et al., 2010).

Existen varios registros internacionales que reúnen síndromes familiares con riesgo de padecer cáncer, éstos, también se detallaron previamente en el punto 3.2 de la introducción de esta tesis, y contienen ficheros de pacientes que padecen algún cáncer de origen hereditario; por lo tanto, es probable que algún paciente con SPJ se encuentre incluido, pero, sobre todo, en los que se

relacionan con cáncer de origen hereditario de páncreas, colorectal y mama. Utilizando este último tipo de registro, existen dos estudios que se realizaron con el fin de describir las características clínicas en población coreana y en taiwaneses, su fuente de información fue el Registro Coreano de Tumores Hereditarios y el Registro de Cáncer Colorectal del Hospital Chang Gung Memorial de Taiwán, respectivamente. En España, es importante resaltar al Registro Nacional de Cáncer de Páncreas Familiar creado desde el año 2009, el cual incluye al SPJ, aunque, en la publicación de 2015 no reportan datos concretos o número de casos de SPJ (Mocci et al., 2015). Fuera de Europa, se encuentra en EEUU el Registro de Cáncer Colorrectal Hereditario del “Cleveland Clinic”, que comenzó en 1979 con pacientes con Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF), actualmente se encuentra en Florida y se ha convertido en el registro de cáncer colorrectal hereditario más grande de una sola institución en el mundo (Church et al., 2017).

No se debe olvidar que, en esta tesis se hizo una búsqueda en paralelo con los datos proporcionados del Programa de Cáncer Hereditario incluido dentro del Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana. Sin embargo, no se contrastaron datos con bases de datos de las Unidades de Genética públicas y privadas, aunque estas unidades deberían estar en constante intercambio de datos con el programa de Cáncer Hereditario. Podría ser interesante y de gran aportación, realizar una búsqueda y localización de casos afectados de SPJ en todos los tipos de registros ya que toda la información procede de diferentes fuentes, y a su vez que la búsqueda se realice a nivel nacional.

Por otro lado, los artículos publicados en la literatura que usan una metodología similar a la que se utiliza en este trabajo, se nombran a continuación: el más antiguo, es el publicado por Tchekmedyan et al. (2013) realizado en población uruguaya, detectaron 25 casos y además de describir las características del SPJ construyen el Registro Nacional Uruguayo de

pacientes con SPJ. Actualmente, el registro se encuentra abierto y además también han incluido casos de América del Sur, la invitación a realizar el registro se hace de forma directa en la página web del Sindicato Médico Uruguayo contactando por medio correo electrónico, <https://www.smu.org.uy/dpmc/pracmed/temas/peutz.html>.

También se ha creado el Registro de pacientes daneses con SPJ, donde utilizaron tres fuentes de información 1) datos del Registro Nacional de Pacientes de Dinamarca, 2) del Banco Danés de Datos de Patología y 3) los datos de los departamentos daneses de Genética Clínica y de todos los laboratorios de Dinamarca; identificando 43 pacientes afectados para el año 2015 (14 habían fallecido)(Jelsig et al., 2016). Y por último, el Registro Griego que se estableció desde el año 2010 al 2016, reclutaron los casos utilizando los diagnósticos de SPJ y todos los datos clínicos y genéticos disponibles, a su vez estudiaron el espectro de mutaciones en *STK11* (Fostira et al., 2018), identificaron inicialmente 8 casos y luego al realizar los estudios familiares identificaron a 16 portadores de la mutación; la información sobre este registro se encuentra en <https://www.peutzjeghersgreece.org>.

Otra de las particularidades que despierta interés en el ámbito de la investigación en EERR y de su registro, es que éstas enfermedades no se puedan establecer como registros de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO), al no cumplir los requisitos necesarios para ello, aunque, actualmente en algunas CCAA, y especialmente en la provincia de Valencia se puede realizar una declaración voluntaria de la enfermedad por medio del programa informático utilizado en Atención Primaria y en las consultas externas realizadas en centros ambulatorios de otras especialidades denominado *ABUCASIS*, en el cual se despliega una alarma sobre el diagnóstico de la ER en cuestión, permitiendo a continuación acceder al

protocolo creado por la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, ya nombrado en el capítulo de introducción, llamado DICE-APER, el cual ofrece las instrucciones para el registro de pacientes en el Registro Estatal de pacientes con EERR del ICIII.

3. Descripción clínica y epidemiológica de los casos con síndrome de Peutz Jeghers incluidos en el estudio

3.1. Criterios diagnósticos

Es importante nombrar, que otra de las dificultades encontradas en la realización de esta tesis, fue que, en el momento de la validación de los casos, se identificaron en la literatura muchos criterios clínicos utilizados para el diagnóstico de la enfermedad.

En esta serie se utilizaron los criterios diagnósticos publicados por Beggs et al. (2010) y los de Orphanet (Jelsig et al., 2014), pero, se ha de resaltar otras aportaciones hechas por McGarrity et al. (2016), que describe que además de los criterios diagnósticos, existen algunas características clínicas que nos deben hacer sospechar de un caso probable de SPJ, como lo son, la presencia de dos o más pólipos de tipo hamartomatoso, máculas mucocutáneas, ginecomastia en hombres (como resultado de hiperproducción de estrógenos por las células de Sertoli en un tumor testicular) e historia de intususcepción (especialmente en niños o adultos jóvenes).

Todos los autores coinciden en que siempre se debe tener en cuenta si existen o no antecedentes familiares, pigmentación mucocutánea característica y presencia de pólipos con histología característica de Peutz-Jeghers (PJ). Por lo que, cuando se refieren a los antecedentes familiares, existen dos

situaciones en las que se han detectado discrepancias, la primera, ocurre en un **individuo sin antecedentes familiares**, donde en el momento de definir el número necesario de pólipos de tipo PJ, surgen diferencias en los criterios de la OMS, en los cuales se exigen TRES o más pólipos histológicamente confirmados de tipo PJ; en controversia con los criterios diagnósticos propuestos por Beggs et al. (2010), Orphanet (Jelsig et al., 2014) y los de la Clínica Mayo, que sólo requieren DOS o más pólipos. Por otro lado, en este mismo grupo de pacientes, surge una duda referente a lo descrito por Giardiello et al. (2006), quien dice que, los casos que tengan pólipos hamartomatosos deben cumplir al menos DOS de los otros criterios (tener poliposis, antecedentes familiares de la enfermedad y pigmentación mucocutánea), quedando en controversia qué sucede con los pacientes que solo tengan varios pólipos hamartomatosos como criterio único y no tengan antecedentes familiares. Sin embargo, la guía publicada dirigida para población pediátrica por Lathford et al. (2019) y la más reciente actualización realizada por el grupo de expertos European Hereditary Tumour Group (EHTG), justifican el cribado genético de *STK11* de la línea germinal en niños y adolescentes con hiperpigmentación mucocutánea típica, y en los que presenten un pólipo de tipo PJ, y abren la posibilidad de su realización en adultos con pigmentación perioral típica aislada, o en los que tengan un pólipo solitario (Wagner et al., 2021). Este mismo grupo, insiste que, los niños que tienen lesiones hiperpigmentadas sin antecedentes familiares ni pruebas que demuestren pólipos PJ, se deben remitir a un genetista y realizar un test genético en *STK11*. Si no se identifica una mutación, el siguiente paso es esperar a que el infante tenga 8 años para realizar la búsqueda de pólipos gastrointestinales con los métodos endoscópicos recomendados.

La segunda situación en donde se encuentran discrepancias, es cuando **un individuo tiene antecedentes familiares**. La Clínica Mayo es la única que

dice en sus criterios diagnósticos que, tener un resultado positivo en la mutación del gen *STK11* y antecedentes familiares es diagnóstico de SPJ. Latchford et al. (2019) en los algoritmos que propone en niños, recomienda que, los niños con antecedentes familiares y que además presenten lesiones melanóticas típicas y/o pólipos PJ, además de tener un diagnóstico clínico, se remitan a una unidad de consejo genético para realizar un test genético. También recomienda que, a los hijos de los padres portadores de una mutación en *STK11* se les realice el test genético a partir de los 3 años, o antes si presentan síntomas.

En este sentido, también, Chen y Fan (2009), dicen que, aunque los hallazgos clínicos y las características histopatológicas del SPJ pueden a veces obviar la necesidad de realizar pruebas genéticas, el análisis molecular de las mutaciones de *STK11* puede ser útil cuando las características clínicas son sutiles o cuando el diagnóstico histológico es dudoso. Algunos expertos sugieren que el cribado genético puede ser útil en los casos que los síntomas no se manifiesten en la adolescencia en un individuo en riesgo (Barnard, 2009).

En la Comunidad Valenciana, los criterios diagnósticos más recientes son los que se encuentran en la Guía de Cáncer Hereditario de la Consellería de Sanidad y Salud Pública del año 2017. Describen que, “para establecer el diagnóstico de SPJ, la condición *si ne qua nom* es ser portador de pólipos de tipo hamartomatoso”. Además, aconsejan que un individuo que cumple uno de los siguientes criterios deber ser remitido a una unidad de consejo genético en cáncer hereditario (UCGCH): 1) dos o más pólipos de tipo hamartomatoso confirmados histológicamente, 2) cualquier número de pólipos del tipo PJ detectados en un individuo con al menos un familiar con historia de SPJ, 3) pigmentación mucocutánea características en un individuo con al menos un familiar con historia de SPJ, 4) cualquier número de pólipos del tipo PJ en un

individuo con pigmentación mucocutánea característica (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario, 2017).

Es importante destacar, que en esta misma guía de la Comunidad Valenciana aportan la definición de un **diagnóstico de presunción, probable y confirmado** basados en los criterios descritos por Giardiello et al. (2006). Un **diagnóstico confirmado** es en el que un individuo con un hamartoma histopatológicamente confirmado, existen DOS de los tres criterios de *Giardiello* (historia familiar consistente con una herencia autosómica dominante, hiperpigmentación mucocutánea característica y poliposis intestinal). Un individuo sin confirmación histopatológica de pólipos hamartomatosos, tiene un **diagnóstico probable** de SPJ si existe la presencia de DOS de los tres criterios anteriores. Y un individuo sin historia familiar de SPJ, el diagnóstico depende de la presencia de dos o más pólipos hamartomatosos del tipo SPJ histológicamente confirmados. En individuos con un familiar de primer grado afectado de SPJ, la presencia de hiperpigmentación mucocutánea es suficiente para un **diagnóstico de presunción.**

Referente a nuestros resultados, llama la atención, que uno de los casos de esta serie no tiene reportes de anatomía patológica que describan pólipos de tipo hamartomatoso (C1), sólo se han descrito pólipos hiperplásicos, pero, cumple los criterios diagnósticos de la pigmentación característica y además tiene historia familiar de SPJ en la rama materna. Este caso, cumple el criterio de ser un diagnóstico de presunción según las recomendaciones de la guía de la Comunidad Valenciana. Sin embargo, no había sido remitido a una UCGCH y además no tenía realizada la prueba genética.

3.2. Heredabilidad y genogramas

Cuando se trata de definir la heredabilidad de la enfermedad, se comprueba que son pocos los artículos científicos que informan o describen dentro de los criterios de inclusión la definición para determinar exactamente las diferencias entre un **caso familiar definido**, **caso con antecedentes familiares** y un **caso esporádico**. Generalmente, se determina que un caso esporádico es el que no tiene antecedentes familiares y/o tiene una mutación *de novo*, pero, no todos los estudios exponen claramente este concepto. Se ha descrito que hasta un 25-30% de los casos de SPJ son esporádicos, posiblemente por mutaciones *de novo* o por variantes de baja penetrancia (H.-M. Chen & Fang, 2009; Moll-Manzur & Araos-Baeriswyl, 2016). Los casos de esta tesis se repartieron en mismo porcentaje como esporádicos y familiares (40%), pero, no se puede pasar por alto que 3 casos no han podido ser catalogados por falta de información. Tanto el estudio danés con 46 casos (Jelsig et al., 2016), otro realizado internacionalmente en 46 familias y 170 casos por Mehenni et al. (2007) y el realizado en 15 pacientes taiwaneses (Chiang & Chen, 2017), comparten la metodología utilizada en este trabajo. Sin embargo, no fue posible comparar nuestros resultados con el estudio de casos de Mehenni, ni con el de Chiang, ya que, en sus resultados no incluían las definiciones exactas para definir un caso esporádico y un caso familiar; sólo se puede afirmar que, el 51% de casos reportados en el estudio danés como casos familiares (cuando dos o más individuos en una familia estaban afectados y/o existía *historia familiar positiva*), es sólo un 10% mayor que lo obtenido en esta serie (40%) (Jelsig et al., 2016).

Otras series informan que los porcentajes de casos con historia familiar son muy cercanos al encontrado en este trabajo, pero, dichos estudios, no clasifican ni determinan de la misma forma que se hizo en esta serie las

definiciones para caso esporádico y caso familiar, por lo tanto, al haber utilizado otra metodología los resultados no son comparables. Los estudios más característicos, son el realizado en 30 pacientes coreanos por Choi et al. (2000), quienes informan que el 47% de casos tenían historia familiar, el 50% no tenían antecedentes familiares y el 3% eran desconocidos. El estudio realizado en pacientes griegos por Fostira et al. (2018), tan sólo reporta que el 50% tenían historia familiar, el realizado por Tan V. et al. (2010) en casos de Singapur, refieren que el 43% tenía historia familiar y el realizado por Tchekmedyian et al. (2013) en pacientes uruguayos describen que el 46% tenían antecedentes familiares.

La variabilidad y poca información de casos esporádicos y familiares encontrada, podría ser secundaria a una diferencia en la semántica y metodología utilizada, esto se podría explicar por la diversa terminología e interpretación en lo que se refiere a un caso familiar definido, un caso con historia familiar y un caso esporádico. Una posible solución que resolvería el problema, es unificar las definiciones para cada situación, e incluirlas dentro de las metodologías utilizadas en el momento de estudiar los genogramas. Otro de los problemas que surgen en este aspecto, es que la mayoría de estudios, dentro de la definición de caso esporádico incluyen la realización de un test genético al caso, y que además, dicho test se le hubiese realizado a los padres con un resultado negativo (Chiang & Chen, 2017; Mehenni et al., 2007), en cambio, otros no utilizan este parámetro genético, ni describen en su metodología estas definiciones.

En este estudio no era obligatorio el test genético de los padres para definir un caso como esporádico, pero si, al menos que se hubiese descartado la enfermedad de forma clínica a los familiares. Esta determinación fue tomada debido a que años atrás en nuestra población no se contaba con la disponibilidad actual de realizarlo, y antes del año 2008 tampoco existía un

protocolo para el SPJ incluido en los programas de Cáncer Hereditario dentro del sistema sanitario valenciano.

No se puede afirmar que, si se hubiesen recogido los datos de la historia familiar de los casos catalogados como desconocidos, los porcentajes para cada grupo cambiarían, pero, lo que sí se puede decir, es que, la enfermedad puede ser adquirida con una herencia familiar o de forma esporádica, casi con la mitad de probabilidades.

3.3. Descripción epidemiológica y demográfica

3.3.1. Prevalencia e incidencia

El SPJ cumple varios de los criterios utilizados para clasificarla como una enfermedad rara (ER), uno de los más destacados es el rango de prevalencia reportada en la literatura. Llama la atención, que, en este sentido, a pesar de que el comunicado de la Comisión Europea en el documento “Las Enfermedades Raras: Un Desafío Para Europa” emitido a finales de 2007, entre otras recomendaciones, una específica que invitaba a utilizar una única definición para toda la Unión Europea, aun se continua utilizando diferentes cifras de prevalencia para la definición de una ER (Posada et al., 2008; Comisión Europea, Dirección General de Sanidad y Protección de los Consumidores, 2008). Las diversas cifras reportadas de prevalencia e incidencia, se explican, porque al igual que sucede con las cifras utilizadas para la definición de una ER, los autores de los estudios que determinan los datos epidemiológicos, incluyen diferentes metodologías para su cálculo. Los resultados de prevalencia obtenidos en este estudio se encuentran dentro de los rangos descritos en diferentes publicaciones, siendo entre 1:50.000 a 1:280.000 (Buck et al., 1992; Fostira et al., 2018; Jelsig et al., 2016; Keck et

al., 2016; Kopacova et al., 2009; Lindor et al., 2008; Rustgi, 2007; Sánchez-Fortún & Jover-Martínez, 2010). Sin embargo, se decide tomar como referencia los datos proporcionados por Orphanet, que describen en su informe N.2 del año 2017 y también en el 2020, una prevalencia estimada en Europa de 0,4 en 100.000. Una de las más importantes aclaraciones realizadas en el informe, es la posible confusión entre términos como incidencia y prevalencia y/o prevalencia al nacimiento por el uso intercambiable de estos términos en ciertas fuentes, en este sentido, reportan una prevalencia al nacimiento de 2,2 en 100.000 nacimientos (Orphanet, 2017; Orphanet, 2020).

3.3.2. Género, edad de participación, de diagnóstico y fallecimiento

No se ha descrito predominio de género (Imena & Ivera, 2017; Rustgi, 2007; Sánchez-Fortún & Jover-Martínez, 2010), ni por raza (Giardiello & Trimbath., 2006). En el estudio uruguayo, se habla de un ratio hombre mujer 1:0.7 (Tchekmedyan et al., 2013), concordante con nuestros resultados; contrariamente, Tan V. et al. (2010) describen en un estudio con 7 casos en Singapur una relación 1:2.5.

En cuanto a la edad media de diagnóstico, en este estudio comprende una edad pediátrica, en contra posición a lo reportado en varias series que describen edades entre 15 y 26 años; aunque, si coinciden con nuestros resultados, algunos de los rangos informados que incluyen casos con diagnósticos en niños (Chiang & Chen, 2017; Giardiello & Trimbath, 2006; Ishida et al., 2016; Resta et al., 2013; Scott et al., 2002; Tan V. et al., 2010; Tchekmedyan et al., 2013; You et al., 2010). Es decir, que los diagnósticos de SPJ de los casos de otras series podrían haber sido tardíos o pasaron desapercibidos durante la infancia. Lo que podría ser explicado, porque cada país utiliza

diferentes sistemas sanitarios que no ofrecen el mismo acceso a la atención médica especializada ni a pruebas diagnósticas, por que se utilizan diferentes protocolos de vigilancia y de diagnóstico precoz, o, porque simplemente en la metodología utilizada se incluyeron sólo adultos. Es importante que, en la provincia, los pediatras tengan en cuenta y conozcan las características del SPJ.

Por otro lado, los resultados obtenidos en este trabajo, encuentran una edad media de diagnóstico en los hombres de casi el doble que, en las mujeres, pero, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, en cambio en la serie uruguaya las mujeres se diagnosticaron más tarde, pero tampoco se encontraron diferencias (Tchekmedyian et al., 2013). Giardiello y Trimbath (2006) tampoco apoyan esta idea, ya que reportan una edad media de diagnóstico muy cercana en hombres y mujeres, de 23 y 26 años, respectivamente.

Puesto que el cáncer fue la causa de muerte en los casos de la serie, la edad media de fallecimiento es la misma que la edad media de fallecimiento por cáncer. Al comparar los resultados de edad de fallecimiento reportadas en otros estudios, en el estudio danés fue de 59 años y en los estudios uruguayo y holandés (110 casos), fue de 44 años, por lo que los casos de esta tesis fallecieron 4 años antes que los casos daneses y 11 años después que los uruguayos y holandeses; en definitiva, los pacientes con SPJ fallecen a una edad joven y siendo menores de 60 años. En el estudio danés y uruguayo, la causa más frecuente de muerte fue el cáncer, coincidiendo con nuestros resultados (Tchekmedyian et al., 2013). En el estudio realizado en EEUU, con 54 casos de la Clínica Mayo, también el cáncer fue la principal causa de muerte, pero además reportan una edad media de fallecimiento de casos con cáncer de 51 años (38-57 años), muy cercana a nuestros resultados (You et al., 2010). Es importante destacar que el rango de fallecimiento de esta serie es

muy amplio, con edades mínimas de hasta 30 años, y a pesar de las limitaciones estadísticas por tamaño muestral, los casos reportados en los anteriores estudios y nuestros datos hacen pensar que existe algún factor para que los pacientes con SPJ fallezcan en un rango de edad joven, por lo que es una alarma que impulsa a detectar los casos de forma más temprana e instaurar las medidas necesarias.

3.4. Síntomas registrados y hallazgos clínicos

Los estudios que coinciden con esta serie, y que, además, apoyan el cumplimiento de la segunda hipótesis planteada, son los descritos por Choi et al. (2000) en su serie coreana, quien informa una media de edad de presentación de los síntomas de 12,5 años, además, Beggs et al. (2010) también es concordante con nosotros, diciendo que, a la edad de 10 años, el 33% de los casos presentaron los síntomas iniciales. Otro de los grupos que estudiaron los síntomas iniciales más frecuentes en los pacientes con SPJ, reportaron que los primeros síntomas ocurrieron a una edad promedio de 11 años, y se caracterizaron particularmente por hiperpigmentación oral (73%), dolor abdominal (60%), obstrucción del intestino delgado (45%) y anemia (37%) (Salloch et al., 2010). A su vez, otro de los autores que describe la media de edad de inicio de los síntomas dentro de la edad pediátrica, es Amos et al. (2004), aunque, en este estudio hacen una comparación entre los portadores de mutaciones truncadas en *STK11* y no portadores de mutaciones, siendo de 10 años y 12 años, respectivamente. Varios estudios informan que los síntomas suelen ocurrir antes de los 20 años, así lo reportan Chiang y Chen (2017), quienes describen un 65% de casos, Choi et al. (2000), un 75% y Beggs et al. (2010), dicen que fueron sólo el 50%. Sin embargo, ningún estudio afirma, así como se ha hecho en esta serie, que el 100% de los casos presentaron los

primeros síntomas antes de los 20 años, probablemente, porque a esa edad los pacientes no se hubiesen diagnosticado correctamente, porque los síntomas iniciales se hubiesen pasado por alto en la infancia, o porque al ser estudios retrospectivos podría existir algún sesgo basado en los datos pediátricos de los casos.

Contrariamente a lo obtenido en esta tesis, en varios estudios la media de edad de inicio de los síntomas fue mayor (de 7 a 13 años más) y no abarca la edad pediátrica, por ejemplo, el estudio realizado por Fostira et al. (2018) reporta una media de 24,9 años (rango de 5 a 54 años), en el realizado con casos daneses por Jelsig et al. (2016) de 23,2 años (rango de 10 meses a 67 años) y en el estudio taiwanés descrito por Chiang y Chen (2017) de 19 años. Estos resultados pueden ser explicados porque la población incluida en estos estudios eran niños y adultos, incluían pocos casos, o porque no se hubiesen podido constatar y recoger todos los datos clínicos ocurridos en la edad pediátrica de los casos.

La realidad es que, son pocos los estudios que demuestran que los casos SPJ presentan los primeros síntomas en la edad pediátrica, pero, todo lo descrito anteriormente, puede indicar que la edad media de presentación de los síntomas está entre los 10 y los 20 años. Sin embargo, como es lógico, estudios realizados en niños y adolescentes reportan medias de edad de inicio de los síntomas mucho menores, es así como los datos de Huang Z. et al. (2015) en su estudio realizado con 13 casos chinos, corresponden a medias de 2 años y 4 meses, en la serie de Vidal et al. (2009) con 11 niños franceses, refieren medias de 6 años (rango de 4 años y 7 meses a 15 años) y en el trabajo de Goldstein y Hoffenberg (2013) con 14 niños estadounidenses describen una media de 5 años (rango de 1 a 14 años). En este sentido, se ha de destacar que, a pesar de que esta tesis no incluye solo población pediátrica, es probable que, inclusive, la edad de inicio de los síntomas fuese antes de la media obtenida,

datos que han sido limitados y pueden ser explicados porque en las historias clínicas revisadas no estaban descritos, ni registrados todos los datos clínicos de la infancia, ni tampoco se planteó en la metodología buscar los archivos pediátricos de todos los casos, ni la revisión de los historiales registrados en Atención Primaria.

Se debería tener precaución en el momento de analizar los resultados de todas las series, ya que, en la metodología utilizada, no todos los estudios incluyen y catalogan un evento como síntoma inicial, por ejemplo, algunos estudios definen la obstrucción intestinal y la invaginación como un síntoma inicial y no como una complicación; en este estudio, se validaron como síntomas iniciales, el dolor abdominal, la hemorragia digestiva (alta y baja), anemia y extrusión y/o ulceración de un pólipo; pero, excepto el dolor abdominal, los demás sucesos también se han utilizado, catalogado y analizado como una complicación.

De todo lo que se ha informado previamente, surge la duda de que, quizá, se debería dar más importancia a la realización de las pruebas de cribado pertinentes y necesarias en la edad pediátrica, ya que es probable, que cumpliendo este objetivo, se detecten tempranamente más niños entre los 10 y 20 años que aún no hayan presentado síntomas, y que además, se debería crear unidades infantiles especializadas en el manejo de esta enfermedad rara, para que se realice de forma adecuada el consejo genético en los niños con antecedentes de SPJ en su familia. También se propone la realización de este mismo estudio en niños y adolescentes ampliando la zona geográfica a toda España.

Se informa en esta serie que no existen diferencias estadísticamente significativas en la edad de presentación de los síntomas iniciales registrados entre hombres y mujeres, no se han encontrado estudios en la literatura científica que desarrollen este tema.

El síntoma inicial más frecuente que predomina en esta serie fue el dolor abdominal, seguido por la anemia, sin existir diferencias entre hombres y mujeres, mientras que, muy pocos casos presentaron como síntoma inicial hemorragia digestiva o extrusión de un pólipo. Los grupos que incluyeron el dolor abdominal dentro de la sintomatología inicial, fueron el grupo de Choi et al. (2000), el de Jelsig et al. (2016) y el de Utsunomiya et al. (1975), el primero refiere que fue el síntoma inicial más frecuente, el segundo, que más de la mitad de los casos lo presentaron, y el tercero que el 23,4% casos lo padecieron. Otros autores hablan del dolor abdominal como una complicación, por ejemplo, el grupo de Huang Z. et al. (2015) y el Vidal et al. (2009) quienes refieren respectivamente, que el 40% y 23% de los casos presentaron el evento.

Los otros síntomas catalogados en esta serie como iniciales, también se han analizado en otras series como una complicación y viceversa, o sólo como un síntoma asociado a la enfermedad, pero, ningún estudio clasifica ni analiza los síntomas iniciales de la enfermedad, como se ha hecho en esta serie. Por lo que los otros síntomas que se incluyeron en esta serie como iniciales (sangrado digestivo, anemia y prolapso y/o extrusión de un pólipo), se analizaran en el subtítulo de complicaciones.

No existe ninguna correlación entre la media de edad de diagnóstico de SPJ con la media de edad de inicio de los síntomas registrados, pero, debido a su proximidad, se podría pensar que los síntomas presentados fueron tan llamativos e incluso graves que hicieron sospechar de la enfermedad, sin embargo, puesto que, no se ha valorado la gravedad ni intensidad de los síntomas y no se obtuvo significación estadística, no es posible demostrarlo. Por ejemplo, debido a que la variable dolor abdominal se recogió sin tener en cuenta una clasificación según su intensidad, es probable que los casos

hubiesen presentado dolor abdominal como síntoma inicial asociado a una complicación intestinal (obstrucción o invaginación) que conllevo al diagnóstico de SPJ. Otra de las posibilidades, hubiese sido que, el diagnóstico se hiciera oportunamente y casi conjuntamente a la presentación de los síntomas. En las mujeres esta correlación fue fuerte, pero no estadísticamente significativa, y el diagnóstico fue casi 4 años antes que la presentación de los síntomas, sugiriendo que, existe algún motivo no relacionado con la presentación clínica que hubiese justificado un diagnóstico más precoz.

3.4.1. Hiperpigmentación mucocutánea

Múltiples estudios coinciden con que la mayoría de los casos presentan hiperpigmentación mucocutánea. En esta serie todos los casos presentaron esta característica, así como en el estudio uruguayo y en el de Singapur (V. Tan et al., 2010; Tchekmedyian et al., 2013); en el realizado por Mehenni H. et al. (2006) en su serie de 46 familias afectadas, el 99% tenían lesiones, sin embargo, en el taiwanés en la serie de 18 pacientes las presentaba un 77% de casos (Chiang & Chen, 2017) y en el griego un 84,6% (Fostira et al., 2018).

3.4.2. Poliposis intestinal

En esta serie, todos los pacientes tenían pólipos gastrointestinales, la mayoría eran hamartomatosos, pero, también, se encontraron pólipos de tipo hiperplásico y adenomatoso; así, como también lo han descrito otros autores (Burkart et al., 2007; Jelsig et al., 2016). La histología de los pólipos gástricos en casos con SPJ puede ser similar a los pólipos hiperplásicos gástricos, de aquí, surge la importancia de la necesidad de un patólogo gastrointestinal experimentado para el diagnóstico histológico (McGarrity et al., 2016).

Los pólipos ocurren más frecuentemente en el intestino delgado (ID) (64-96%)(Bartholomew et al., 1957; Jelsig et al., 2016; Tan V. et al., 2010), de la misma manera, en nuestra serie todos los casos tienen pólipos en el ID, seguido y con igual porcentaje de casos por estómago y colon, en concordancia con el estudio taiwanés (Chiang & Chen, 2017). Sin embargo, los autores describen que después del ID se encuentran por orden de frecuencia en colon y estómago (Fostira et al., 2018; Jelsig et al., 2016). En este aspecto, se podría explicar la falta de concordancia debido al reducido número de casos.

De los localizados en el ID informan que los de mayor frecuencia son los del yeyuno, en contradicción con nuestros resultados que indican que son más frecuentes en el duodeno, incluso, los del yeyuno han sido los menos frecuentes (Bartholomew et al., 1957; Choi et al., 2000; Giardiello & Trimbath, 2006; McGarrity et al., 2000; Tan V. et al., 2010). Esto podría estar relacionado con la frecuencia y accesibilidad a la realización de las pruebas endoscópicas y a su alcance diagnóstico, es decir, la técnica más utilizada en el diagnóstico de patología intestinal es la gastroscopia, que, a su vez, es una de las pruebas que se incluyen tempranamente dentro de los protocolos de vigilancia y detección precoz en casos SPJ, y que, además, tiene mayor sensibilidad y alcance en la detección de pólipos en el duodeno y no del yeyuno. Se resalta, que en esta serie los pólipos del íleon aparecen más frecuentemente en hombres, datos que no se pueden comparar debido a que no existe bibliografía publicada.

Los pólipos pueden aparecer en otros sitios como fosas nasales, bronquios, tracto biliar, uréter, vejiga, cérvix uterino y vagina (Beggs et al., 2010; Hemminki et al., 1997; Jelsig et al., 2016; McGarrity et al., 2000; Tchekmedyian et al., 2013). En esta serie, se encontraron tres pacientes con pólipos extraintestinales, dos en cérvix uterino y uno en vesícula biliar. Los pólipos nasales se han descrito en varias familias, con una aparición temprana,

por lo que se sugiere el diagnóstico de SPJ, si hay un inicio temprano de poliposis nasal en un paciente de una familia con SPJ conocida. Se ha recomendado, que el SPJ debe considerarse en el diagnóstico diferencial de un paciente menor de 12 años con poliposis nasal (De Leng et al., 2007). No se ha descrito malignización de los pólipos extraintestinales, excepto, casos aislados que presentaron pólipos nasales y tumores orofaríngeos (De Leng et al., 2007; Westerman et al., 1999). Es importante que a estos pacientes se les realicen las exploraciones clínicas y de imagen pertinentes incluidas en los protocolos de vigilancia, pero también, sería interesante incluir una exploración otorrinolaringológica en cada revisión clínica, con el fin de buscar este tipo de lesiones y realizar un seguimiento adecuado, y determinar el desarrollo de malignidad.

Se ha encontrado que los dos casos que eran portadores de pólipos hiperplásicos fueron diagnosticados de SPJ más tempranamente (menos de 10 años). Podrían ser explicados por la existencia de un informe anatomopatológico antiguo, o con sesgos de información, confundiendo este pólipo con uno adenomatoso, puesto que, un pólipo hiperplásico es indistinguible del adenoma, además, que en los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de éstos pólipos y se han creado nuevas clasificaciones (Pérez Mateo, 2001). No se ha podido encontrar relación entre la edad de presentación de los síntomas iniciales y el tipo histológico de pólipos detectados.

Por otro lado, los casos que presentaron pólipos en el yeyuno fueron diagnosticados de SPJ más tardíamente, que los que no presentaron pólipos en dicha localización, en este sentido, al comparar por género se cumple la misma condición para los hombres. Puede que en los últimos años la instauración, accesibilidad y realización de otras pruebas diagnósticas como la video cápsula endoscópica, la endoscopia con doble balón o la enterorresonancia

aporten nuevos datos. Se ha de nombrar que cuando afirmamos las diferencias de diagnóstico de SPJ en los hombres con pólipos en el yeyuno, existe un probable sesgo, ya que, de los 6 casos con pólipos en el yeyuno, 5 son hombres.

No se puede concluir con significancia estadística, aunque la diferencia es más del triple, que a las mujeres que presentaron pólipos en el duodeno se les diagnosticó de SPJ más tarde que las que no presentaron pólipos en esa localización anatómica.

Los casos que presentaron pólipos en el duodeno manifestaron la sintomatología inicial a edades más tardías que los que no tuvieron pólipos en dicha localización, estos mismos resultados se obtienen en las mujeres con poliposis extraintestinal (vesícula biliar y cérvix). No existe literatura que describa ni relacione la sintomatología que presenta un paciente con SPJ según la localización anatómica de los pólipos del intestino delgado.

3.4.3. Complicaciones gastrointestinales

Frecuencia y edad de las complicaciones

Las complicaciones más frecuentes se asocian a los pólipos, generalmente son quirúrgicas y urgentes; aproximadamente el 50% de los pacientes presentan síntomas abdominales antes de los 20 años, particularmente secundario a obstrucción intestinal e invaginaciones (Giardiello & Trimbath, 2006). Aproximadamente el 95% de las invaginaciones ocurren en el intestino delgado, y el 5% en el colon. De las que se presentan en el intestino delgado se reportó que el 53% fueron yeyunales y el 47% ileales; generalmente son causadas por pólipos de más de 15 mm de diámetro (tamaño medio de 35 mm), siendo el tamaño de los pólipos el factor de riesgo más importante, y el

tratamiento es principalmente es quirúrgico (van Lier, Mathus-Vliegen, et al., 2011).

En esta serie, la anemia (todos la presentaron) y la invaginación intestinal son las complicaciones más frecuentes, seguidas de obstrucción intestinal, rectorragia, hemorragia de vías digestivas altas, prolapso de un pólipo y ulceración de un pólipo.

La anemia, en este estudio, es una causa de morbilidad significativa; todos los pacientes la padecieron, pero, no se puede relacionar con una etiología concreta, ni tampoco asegurar que la causa es de origen gastrointestinal, y, a pesar de que el 40% de casos presentaron rectorragia y el 40% hemorragia digestiva alta, en los otros pacientes no se puede descartar sangrado intestinal microscópico porque que en las historias clínicas no constaba de forma fiable la realización seriada de test de sangre oculta en heces. El grupo de Tan V. et al. (2010), describen que hay una relación entre hemorragia gastrointestinal y anemia, concluyendo que, esta situación confiere una morbilidad en el 42% ($n=3$) de los casos. En contraposición con nuestros resultados, se describe en el estudio uruguayo que solo la mitad de los pacientes presentaron anemia (Tchekmedyan et al., 2013) y en el realizado con pacientes daneses el 23% (Jelsing et al., 2016); en niños, el grupo de Huang Z. et al. (2015) el 23% y el de Vidal et al. (2009) 14% de los casos. Aunque, se debe recalcar que los resultados de estos dos últimos estudios realizados en niños, no pueden ser comparados con los nuestros, porque, como es lógico, los adultos a lo largo de la vida pueden desarrollar más eventos y otras morbilidades que los condicionan a presentar anemia. La siguiente complicación por orden de frecuencia, es la invaginación. Coincidiendo con nuestros resultados, el estudio de pacientes coreanos, el taiwanés, el uruguayo y el holandés, reportan que la invaginación intestinal es una de las complicaciones más frecuentes (Chiang & Chen, 2017; Jelsing et al., 2016; Tchekmedyan et al., 2013), este

mismo hallazgo se describe en estudios realizados en niños (Vidal et al., 2009; Goldstein & Hoffenberg, 2013). Sin embargo, sólo el grupo de Huang Z. et al. (2015), reporta que la invaginación no fue tan frecuente y que el 39% de los niños presentaron este evento. Además de la alta frecuencia de invaginaciones descrita en estos pacientes, se ha informado que tienen un alto riesgo de presentarlas a edades tempranas, es así, como se describe un riesgo acumulado (RA) del 15% (IC del 95% 8-22%) a los 10 años, 50% (IC del 95% 40-60%) a los 20 años, 65% (IC 95% 55-75%) a la edad de 30 años, 77% (95% IC 68-86%) a la edad de 40 años, y 84% (95% IC 75-93%) a la edad de 50 años (van Lier, Mathus-Vliegen, et al., 2011).

En esta serie, la edad media de presentación de la primera invaginación intestinal fue de 18 años, pero, con un rango muy amplio que abarca desde los 8 años a los 44 años. Aunque, no se puede demostrar, la tendencia es que las mujeres padecieron dicha complicación a edades más jóvenes. La media de edad de presentación en nuestros casos, se encuentra dentro de la descrita por varios autores (Chiang & Chen, 2017; Choi et al., 2000; Tchekmedyian et al., 2013; van Lier, Mathus-Vliegen, et al., 2011); sin embargo, sobrepasa la edad de 15 años, descrita por Hearle, Schumacher et al. (2006a) en un estudio internacional con 225 casos y la de una serie realizada en niños, que fue de 10 años (Goldstein & Hoffenberg, 2013).

En esta serie la obstrucción intestinal fue catalogada como una complicación, y no hay otras series que la describan exclusivamente como tal. En este sentido, existen dos estudios que reportan dicho suceso como causa directa de la necesidad de una cirugía gastrointestinal urgente, pero no como una complicación (Hinds et al., 2004; Tan V. et al., 2010). En uno de estos reportes, la obstrucción intestinal también fue catalogada como un síntoma de presentación clínica inicial (Tan V. et al., 2010), así como, también lo describió

el grupo de Utsonomiya et al. (1975) y de Choi et al. (2000), quienes informaron que la presentaron casi la mitad de los casos.

La edad media de presentación de obstrucción intestinal en nuestra serie es de 22 años, con un rango de edad de 8 a 44 años, sin diferencias entre hombres y mujeres; superior a lo reportado por Hinds et al. (2004), que informó que en los resultados de su estudio, basado en la realización de una encuesta a 51 casos con SPJ localizados del registro del Hospital San. Marcos, una edad promedio de obstrucción intestinal de 10 a 16 años; este mismo grupo describió, que 23 de 34 (68%) adultos con SPJ se habían sometido a una laparotomía por un episodio de obstrucción intestinal antes de cumplir los 18 años de edad.

En esta serie, se clasificó el sangrado digestivo según su localización, en el de vías digestivas altas (HDA) y bajas (HDB), este último incluye rectorragia y/o melenas; y aunque, los casos presentaron el mismo porcentaje de HDA y HDB, la tendencia fue que los hombres presentaron mayor número de eventos de HDA y de rectorragia. La edad media de presentación de HDA y de rectorragia se sitúa entre los 23 y 26 años, con un rango que incluye la edad pediátrica, sin embargo, no existen trabajos que describan dichas variables. Choi et al. (2000), reporta que el 36% de los casos presentaron sangrado intestinal, datos cercanos a los de este estudio. También, Jelsig et al. (2016) y Utsonomiya et al. (1975) describieron que el 23% y 13.5% de casos tuvieron sangrado rectal, respectivamente. Al igual que sucede con otros eventos, estos autores los describen como un síntoma asociado y no como una complicación. En un estudio de seguimiento prospectivo realizado con 50 casos en la Clínica Mayo, reportan que el 17% de los casos presentó sangrado digestivo o anemia (You et al., 2010), sin embargo, en el realizado en niños por un grupo francés, el sangrado digestivo fue la segunda causa más frecuente de morbilidad en estos pacientes (Vidal et al., 2009). Estos datos sugieren que el sangrado

digestivo, asociado o no a anemia es un evento importante y que quizá debería tenerse en cuenta dentro de la vigilancia y controles de los pacientes con SPJ y puesto que el sangrado digestivo se presentó en un porcentaje importante de casos, también se ha reportado con cifras similares por otros autores, y además, los pacientes presentaron anemia, es necesario plantear propuestas para el seguimiento y control de estas comorbilidades.

Las complicaciones que sucedieron con menos frecuencia en este estudio, fueron el prolapso rectal y/o extrusión de un pólipo, coincidiendo con el grupo de You et al. (2000), el de Vidal et al. (2009), el de Huang Z. et al. (2015) y el de Utsunomiya et al. (1975), que describen que el 4% (2 niños), 18% (2 niños), 8% (1 caso) y 7,2% de los casos presentaron prolapso de un pólipo, respectivamente. También, fueron muy pocos los casos que presentaron perforación intestinal como complicación, no se han encontrado series que describan datos similares.

Es importante recalcar y volver a repetir, que, en las diferentes series reportadas en la literatura, los datos y variables relacionados con la presentación clínica de la enfermedad han sido analizados utilizando diversas metodologías, es decir, en algunas, se habían valorado variables definidas en este trabajo como una complicación y en otras series como un síntoma de presentación inicial de la enfermedad, inclusive, en algunos estudios se catalogaron como causas que conllevaron al diagnóstico de SPJ. Por lo que, debido a la variabilidad metodológica, en la mayoría de reportes de series de casos la interpretación de los resultados puede ser errónea.

Varios estudios describen que hasta un 40% de los pacientes han presentado complicaciones a los 8 años, pero, en nuestra serie, las complicaciones no se presentaron antes de esa edad (Goldstein & Hoffenberg, 2013; Vidal et al., 2009), aunque, nuestros resultados no son extrapolables ni comparables con

los de estos autores, puesto que se han obtenido de estudios que incluían solo población pediátrica.

El 93% de los casos de esta serie han requerido una primera intervención quirúrgica de urgencia con una edad de 16 años, datos cercanos a los descritos por Hinds et al. (2004) en la serie de 51 casos obtenidos del Registro de Poliposis del Hospital San Marcos, donde el 68% de casos se habían sometido a una laparotomía antes de los 18 años. Otra de las series descritas, fue la del grupo de Choi et al. (2000), que reporta una edad media de necesidad de una primera intervención quirúrgica a los 21,4 años. Se debe tener especial cuidado con la interpretación de estos resultados, y reconocer, la dificultad que existe para diferenciar las verdaderas cirugías urgentes de las electivas, sobre todo en el caso de pólipos de gran tamaño y sintomáticos (Latchford et al., 2019). Un estudio en niños, demuestra que los afectados de SPJ, al presentar un punto anatómico como origen de la invaginación, es este caso un pólipo, presentan un aumento del riesgo en la necesidad de tratamiento quirúrgico urgente en comparación con un niño sano que generalmente tiene invaginaciones que se resuelven espontáneamente, observando un elevado riesgo (OR= 4,5 IC 95% (2,3-90,9); p=0,005) (Fallon et al., 2013). Es probable, que la temprana edad de presentación de las complicaciones e intervenciones quirúrgicas que presentaron los casos de esta tesis, fuese porque existe un fallo en el control y/o seguimiento de los pólipos; para demostrar esta teoría se deben realizar estudios encaminados en el seguimiento y evolución de los pólipos. En concordancia con nuestros resultados, los autores reportan que más del 65% de los casos presentaron una cirugía gastrointestinal urgente secundaria a una invaginación, siendo ésta la causa más frecuente (Chiang & Chen, 2017; Jelsig et al., 2016; Tchekmedyan et al., 2013); en cambio, el grupo de Hinds et al. (2004) y el de Choi et al.

(2000), describieron como causa más frecuente de una laparotomía la obstrucción intestinal.

Número total de eventos (complicaciones)

El rango del número de eventos por cada caso (complicaciones, sin incluir la anemia) en hombres y mujeres fue similar, aunque se destaca, que dentro de este rango hay casos que han presentado hasta 8 eventos, todos con requerimiento de asistencia hospitalaria. También, se recogen 81 eventos totales en todos los casos (incluyen todas las complicaciones, excepto anemia). Estos datos sugieren, que, los pacientes con SPJ están predispuestos a necesitar múltiples atenciones médicas, generalmente urgentes y asociadas a complicaciones, y por lo tanto tienen una importante afectación en la calidad de vida y en su estado físico y emocional. En este sentido, algunos autores refieren su deterioro, y refieren que las reacciones emocionales que tienen más impacto en el SPJ, son secundarias a las creencias en las consecuencias negativas de la enfermedad durante toda su vida, y a las creencias de la naturaleza cambiante de los síntomas asociadas a las complicaciones, a la aparición y desaparición de los pólipos y por supuesto del cáncer; los pacientes tienen miedo a lo que les pueda suceder, tienen un desafío psicológico importante, ya que además, siempre están en alerta, esperando a que los síntomas aparezcan en cualquier momento (van Lier, Mathus-Vliegen, et al., 2010; Rolland, 2005). Esta descrito que estos pacientes tienen peor bienestar mental en comparación con individuos sanos en población holandesa (van Lier, Mathus-Vliegen, et al., 2010; Woo et al., 2009). Los casos, presentan más limitaciones en el funcionamiento diario debido a problemas emocionales y tienen una peor percepción de salud en general (van Lier, Mathus-Vliegen, et al., 2010).

En esta serie, a pesar de que la edad de diagnóstico y edad de los síntomas fue muy cercana, no se asocian entre ellas. Sin embargo, al encontrar una única y fuerte correlación en las mujeres entre el número de eventos totales de todas las complicaciones (excepto anemia) y la edad de diagnóstico de SPJ, se asume que han sido diagnosticadas precozmente y por tal razón han tenido menos complicaciones, apoyando parcialmente una de las hipótesis iniciales de este trabajo. En hombres, los resultados muestran una correlación inversa muy fuerte, entre la edad de inicio de los síntomas y el número total de complicaciones. Lo que quiere decir, que, si los síntomas iniciales se presentan a edades tempranas, existen mayor número de complicaciones. Barajando las posibles explicaciones a este hallazgo, podría ser probable que los casos cuyos síntomas se presentan en la infancia temprana, asociaran mayor carga de número de pólipos o de mayor tamaño, y, por tanto, desarrollaran síntomas tempranos y más complicaciones, además, los casos con síntomas tempranos alargarían el periodo de evolución de la enfermedad a lo largo de la vida, aumentando el tiempo para desarrollar complicaciones. Específicamente, en los hombres, se añade que, haber presentado síntomas iniciales a edades tempranas y tener mayor número de complicaciones, hace pensar, que puede existir algún factor de riesgo que los predispone a tener un peor curso de la enfermedad.

Relación entre edad de diagnóstico de síndrome de Peutz Jeghers, edad de inicio de los síntomas y complicaciones

Al analizar la relación de cada complicación presentada con la edad de diagnóstico de SPJ, se encuentra que, los casos que presentaron obstrucción intestinal fueron diagnosticados con una edad que dobla a los que no la tuvieron. Se ha descrito que un paciente con una obstrucción intestinal, cursa

concomitantemente con una invaginación que la precede como causa, y en este caso, secundaria a un pólipo (Arias Silva, 2016), es decir, esta complicación aporta mayor gravedad y complejidad al cuadro clínico. Sin embargo, algunas invaginaciones se pueden resolver de forma espontánea, son las llamadas transitorias (Murillo Corella, 2017). Por tal motivo, puede que los casos que han presentado una obstrucción intestinal, hubiesen presentado previo al diagnóstico otros episodios de invaginaciones no complicadas y resueltas de forma espontánea, que cursaban sólo con dolor abdominal, y que, por tanto, no generaban alta sospecha de un diagnóstico de SPJ ni la necesidad de ingreso hospitalario o cirugía abdominal, pasando por alto estos episodios; hasta que finalmente, a lo largo de la evolución de la enfermedad se asocia la obstrucción intestinal.

Existe una fuerte correlación de la edad de diagnóstico de SPJ con la edad de primera invaginación y con la edad de la primera cirugía gastrointestinal urgente. Así, los casos a los que se les diagnosticó a edades jóvenes de SPJ presentaron la primera invaginación a edades tempranas, y necesitaron antes la realización de una cirugía gastrointestinal urgente, estos hallazgos, pueden ser explicados, porque el diagnóstico de SPJ se relacionaba con síntomas asociados a una invaginación, sugiriendo, que, en esta serie, el diagnóstico temprano no fue porque se instauraron unas medidas de vigilancia precoces. Además, es probable que existiera un fallo en los protocolos de vigilancia, que ha hecho que dicha complicación se presente tempranamente. Por tal motivo, los resultados, apoyan la premisa, de que se debe insistir en la adecuada instauración de dichos protocolos, con el fin de evitar que los pacientes presenten complicaciones predecibles, y sobre todo con el fin de preservar el intestino delgado y prevenir intervenciones quirúrgicas y, si se requieren, que sean electivas y no urgentes (Latchford et al., 2011)

Complicaciones y poliposis

No se encontraron asociaciones entre los tipos histológicos de pólipos y la presentación de alguna de las complicaciones. Tampoco existen descritas series ni revisiones que valoren dicha relación en pacientes con SPJ.

Se destaca que, en este estudio, a pesar de que la localización más frecuente de los pólipos fue el duodeno, todos los casos con pólipos en el yeyuno presentaron obstrucción intestinal e invaginaciones intestinales. Además, se ha encontrado que los pacientes portadores de pólipos en el yeyuno tienen 3 veces más riesgo de padecer una obstrucción intestinal que los que no los tienen, en concordancia con lo que reportan varios autores (Latchford et al., 2019; McGarrity et al., 2000; van Lier, Mathus-Vliegen, et al., 2011). Es probable que los casos que presentaron pólipos colorrectales también presentarían 1,75 veces más riesgo de presentar una obstrucción intestinal, para dicho hallazgo no existe bibliografía que reporte datos similares.

Los pacientes que presentaron pólipos en el yeyuno presentaron más tarde una invaginación que los que no tenían pólipos en dicha localización (media de edad de 23 y 13 años, respectivamente). Es probable, que los pacientes que presentaron una invaginación temprana, presentaban sincrónicamente pólipos en otras localizaciones que originaron la invaginación. Con el fin de evitar que se desarrolle esta complicación de forma temprana, es importante, que la vigilancia y control que se realiza y recomienda a los pacientes desde la infancia, sea completa, como se indica en los protocolos y realizando todas las pruebas para la búsqueda de pólipos en todo el tracto gastrointestinal, lo que se discutirá más adelante en el punto de protocolos.

Según la distribución anatómica de los pólipos, la tendencia es que, los casos que presentaron HDA de forma más precoz, fueron los portadores de pólipos en el duodeno y en estómago, aunque no se ha podido demostrar el riesgo que confiere dicha situación. Se ha informado que los pólipos gástricos raramente

presentan sangrado (Macías-Rodríguez et al., 2014), pero en esta serie, casi la mitad de los pacientes que tenían pólipos en el estómago presentaron HDA.

3.4.4. Ingresos hospitalarios

Los resultados muestran que los casos han tenido un número importante de ingresos hospitalarios, siendo 5,3; en hombres 4,5 y en mujeres 6,3 a lo largo de la evolución de la enfermedad. Se ha encontrado un informe estadístico del INE, que reporta en la Comunidad Valenciana una media de ingresos hospitalarios por año de $1,31 \pm 0,86$ en ambos géneros en el año 2017 (INE, 2018a), pero, estos datos no son comparables con los nuestros, ya que son anuales, incluyen todas las enfermedades y no clasifican los resultados por grupo de enfermedades. Estos valores, podrían ser explicados porque los casos que se incluyen han sido diagnosticados hace muchos años, incluso desde los años 50's, y los rangos de edad de participación y por tanto de evolución de la enfermedad son muy amplios, además, puede que todos datos de los ingresos, inclusive los de la infancia, no estuviesen registrados en las historias clínicas. Por lo tanto, puesto que los ingresos de un paciente con SPJ y las consultas a urgencias que generalmente terminan requiriendo de una hospitalización y son casi siempre causados por una complicación asociada, afectan considerablemente su calidad de vida y su estado psicológico (Rolland, 2005; van Lier, Mathus-Vliegen, et al., 2010; Woo et al., 2009), es importante determinar de forma adecuada esta variable, realizando estudios prospectivos de seguimiento.

Ingresos hospitalarios y complicaciones

Se demuestra una relación que roza el 70%, entre el número de ingresos hospitalarios y el número total de complicaciones, lo que quiere decir que es muy probable que las complicaciones en estos pacientes son graves y están acompañadas de un correspondiente ingreso hospitalario.

Los casos que presentaron rectorragia requirieron de más ingresos hospitalarios que los que no la presentaron, sucede lo mismo con la hemorragia de vías digestivas altas. Estos datos, sugieren que, así como se había informado previamente cuando se habló de las complicaciones más frecuentes de esta serie, las que están asociadas a sangrado intestinal, cumplen un papel importante en la morbilidad de estos pacientes, y que por tanto se debe dar importancia en detectar los pólipos con alto potencial de sangrado. No existe ningún trabajo que valore los ingresos hospitalarios con otras variables como las complicaciones.

Ingresos hospitalarios y poliposis

La tendencia fue, que, a excepción del yeyuno, y con resultados estadísticamente significativos para los pólipos colorectales en hombres, en el duodeno, íleon y estómago, los casos sin pólipos tienden a tener menos ingresos que los portadores. Sin embargo, es curioso que los portadores de pólipos en el yeyuno, sobre todo las mujeres tenían igual o menor número de ingresos hospitalarios que los que no padecían pólipos yeyunales.

3.4.5. Otras patologías asociadas

La mitad de los casos tienen patologías digestivas y endocrinológicas asociadas; de las primeras, en su mayoría se distribuyen entre hepatitis y litiasis biliar, aunque, no hay que pasar por alto, el desarrollo de quistes de páncreas y pancreatitis en algunos casos; de este tema se hablará más adelante en el subtítulo de riesgo de cáncer de páncreas y la asociación con lesiones quísticas. De las patologías endocrinológicas, la mayoría se distribuyen entre diabetes y dislipemia, las padecieron un porcentaje no despreciable de casos, 33% y 26%, respectivamente. Aunque, no se encontró asociación, debido al pequeño número de casos, se puede asociar el desarrollo de las patologías endocrinológicas, con el mecanismo fisiopatológico de estas comorbilidades y su relación con la vía metabólica que se altera cuando existe un mal funcionamiento del gen *STK11*, que es, en este caso, la vía del AMPK, dependiente de LKB1. AMPK es activada por el buen funcionamiento de Lkb1, cuando se fosforila AMP, además, es activada ante estímulos como la hipoxia, isquemia, disminución de nutrientes, ejercicio, ayuno, disminución de ATP y los efectos de la metformina. Su función final se genera con la inhibición de mTOR, que promueve la autofagia, desencadena procesos catabólicos, inhibe procesos anabólicos, suprime el crecimiento y la proliferación celular y disminuye la síntesis de ácidos grasos. Se ha descrito que la delección de *STK11* que codifica Lkb1 en el hígado, conduce a una hiperglucemia marcada como consecuencia del aumento de la expresión génica de la gluconeogénesis y la producción de glucosa hepática (Carling, 2006). Un grupo estadounidense realizó un estudio eliminando la expresión de LKB1 en hepatocitos de ratones, y encontró, que los ratones presentaban un marcado aumento del nivel de glucosa en sangre en ayunas, además, buscaron la expresión de varios genes que participan en la gluconeogénesis

hepática y demostraron que el nivel de su expresión aumentó significativamente en ratones que carecían del gen *LKBI* (al igual que los genes involucrados en la lipogénesis) (Shaw et al., 2005). Sin embargo, no existe publicado ningún estudio que relacione la prevalencia de estas patologías en pacientes con SPJ.

Llama la atención que el caso 15 y 14 presentaron quistes de páncreas, pero, el último caso siendo mujer, también tenía diagnosticado un déficit de Factor VII; la aparición de los quistes en el páncreas está relacionado con la enfermedad, sin embargo, el déficit de factor VII es una condición hemorrágica, con herencia autosómica recesiva, que no está relacionada con el SPJ. Además, no se encuentra ninguna publicación que describa casos o familias que asocien al SPJ esta otra enfermedad.

Tchekmedyan et al. (2013), reportó en su serie de casos uruguayos la asociación de epilepsia en el 20% de los pacientes, y describió la mutación *ivs2+1a.g* en uno de los afectados; también existe algún reporte de un caso que presentó retardo mental, epilepsia y SPJ concomitante; en nuestro estudio, el caso 13, fue el único que la presentó, que, a su vez, padecía de nódulos tiroideos y neurofibromatosis, pero no era portadora de mutaciones. Se han descrito casos aislados que presentan de forma asociada SPJ y neurofibromatosis (Le Meur et al., 2004).

Existen dos autores que citan en sus artículos de serie de casos, la relación entre la ET como un problema neurológico frecuente en pacientes con SPJ, caracterizado por pólipos hamartomatosos, retraso mental, epilepsia y adenomas sebáceos (Mozaffar et al., 2012; Sökmen et al., 2003), aunque, esta afirmación es citada explícitamente por dichos autores, ninguno de los casos que presentaron, tienen estas características clínicas; tampoco, se encuentra más literatura que relacione esta enfermedad o la presencia de dichas alteraciones clínicas con el SPJ, por lo que, la afirmación de dichas

características asociadas al SPJ queda en duda. Más bien, se ha de destacar que la ET, siendo una enfermedad autosómica dominante en donde existen mutaciones que ocasionan la pérdida de función en uno de dos genes: *TSC1* o *TSC2*, comparte con el SPJ el mecanismo molecular que origina algunas características de estas dos enfermedades. Es así, como la anomalía para estas dos enfermedades, se encuentra en la vía que se relaciona con la desregulación de la actividad de mTOR. En esta vía molecular, *Lkb1*, siendo la proteína alterada en pacientes con SPJ, es necesaria para la represión de las proteínas bajo condiciones de disminución de ATP de una manera dependiente de AMPK y *TSC2*. Cuando *Lkb1* se activa por estrés energético, AMPK fosforila y activa el *TSC2*, que luego suprime la señalización mTOR1, cuyas funciones se han descrito en los párrafos anteriores. Por esta razón, la ET puede presentar, aunque de forma infrecuente, poliposis hamartomatosa.

También, vale la pena resaltar que el caso 9 presentaba quistes renales con una herencia de origen materno, en la literatura existe descrito un artículo que informa de la presencia de dicha condición en una familia iraquí con SPJ (Kieselstein et al., 1969).

Patologías asociadas, edad de diagnóstico y edad de presentación de los síntomas iniciales

Al comparar los casos que presentaron y no presentaron los dos grupos de comorbilidades más frecuentes en esta serie (digestivas y endocrinológicas), se encuentra que los casos que padecían estas enfermedades fueron diagnosticados de SPJ más tarde, especialmente los hombres. Es probable, que en los pacientes con estas morbilidades asociadas se centrara la atención, de los que padecían patologías digestivas, en los síntomas propios de dichos procesos, confundidos con los síntomas del SPJ, y los que padecían morbilidades endocrinas, al ser a su vez más prevalentes, se hubiesen centrado en el diagnóstico

y control de las mismas. La tendencia es que los pacientes que presentaron patologías digestivas, también presentaron síntomas más tardíamente que los que no padecían estas enfermedades. No existen publicaciones que describan con detalle otras patologías concomitantes en los pacientes con SPJ

Patologías asociadas y poliposis

Los casos que no presentaron patologías endocrinológicas tienen menos riesgo de desarrollar pólipos en el yeyuno (diabetes, dislipemia), este hecho podría indicar que, no es descabellado pensar, que existe una relación fenotípica entre los casos que padecen alguna de estas comorbilidades y la aparición de pólipos en dicha localización. Es notorio, que sólo se han obtenido resultados válidos para los casos con pólipos en el yeyuno, lo que puede ser debido a la poca n , por lo que sería interesante, aumentar el número de casos estudiados, con el fin de incluir en cada grupo analizado (portadores de pólipos en estómago, intestino delgado y colorectales) un mayor número de casos, y aumentar la potencia estadística. Así mismo, definir si padecer una enfermedad endocrinológica se asocia con poliposis en otra localización, además del yeyuno. Si todo lo anterior fuese cierto, valdría la pena sugerir que se incluya en las pruebas de vigilancia y en los protocolos, la realización de analíticas de rutina con valores lipídicos, de glucosa y de hemoglobina glicosilada, con el fin de realizar diagnósticos precoces y por lo tanto instaurar tratamientos tempranos, de tal forma que, el impacto de las intervenciones realizadas sea beneficioso para evitar avanzar la patología endocrinológica y también disminuir la aparición y/o el crecimiento de pólipos en el yeyuno u otras localizaciones, con la consecuente disminución de complicaciones asociadas. No existe bibliografía que informe de datos similares, y puesto que, como se ha visto en ésta serie, es frecuente que los pacientes presenten alguna de estas

patologías, es importante realizar estudios que describan la prevalencia de estas enfermedades endocrinológicas, las características y la relación con el fenotipo clínico, incluyendo la histología y localización de los pólipos.

La explicación fisiopatogénica de las patologías endocrinológicas y el desarrollo de pólipos, puede estar apoyada por la alteración de la vía de activación de AMPK, que condiciona al mal funcionamiento del metabolismo de la glucosa y los lípidos, que a su vez involucra el crecimiento y proliferación celular, en este caso conlleva al desarrollo de pólipos (Corradetti et al., 2004; Fan et al., 2009; Hemminki et al., 1998; van Lier, Wagner, et al., 2010). Otra de las teorías que apoyan que los pacientes con SPJ pueden tener mayor prevalencia de diabetes y a su vez que desarrollen más pólipos, son estudios que demuestran una fuerte asociación entre diabetes tipo 2 y pólipos adenomatosos, efecto que se produce secundario a la hiperinsulinemia y al aumento del factor de crecimiento de la insulina-1 (IGF-1) que presentan éstos pacientes, con el consecuente efecto proliferativo en las células intestinales, y por tanto, aumentando el riesgo de carcinogénesis (Eddi et al., 2011; Siddiqui et al., 2007), pero, no hay descrita ninguna relación ni con poliposis hamartomatosa ni con SPJ. Sin embargo, no se debe olvidar que algunos casos con SPJ desarrollan adenomas, siendo estas, lesiones que pueden convertirse en carcinomas colorectales. Además, aún no se ha definido si los casos con SPJ también presentan pólipos adenomatosos como consecuencia de la evolución histológica de un pólipo hamartomatoso en adenomatoso, o, si estos últimos aparecen de forma espontánea; planteando en esta tesis que, en pacientes SPJ con adenomas y diabetes se deberían realizar un control más exhaustivo de pruebas de imagen y endoscópicas.

También es importante destacar el papel de la metformina como activador y estimulador de AMPK, esta molécula, es un fármaco muy conocido y utilizado como primera línea de tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y

podría ser utilizado como tratamiento preventivo y regulador del desarrollo de diabetes y dislipemia en los pacientes con SPJ, además, para la prevención del desarrollo de pólipos. Ésta última idea, es apoyada por un estudio en animales que demostró que la metformina previene la proliferación de células epiteliales del colon (Tomimoto et al., 2008), y por otro estudio que reporta disminución de la tasa de detección de pólipos y menor número en los pacientes que habían recibido tratamiento con metformina, frente a los que no habían tomado el fármaco, aunque se debe destacar, que este estudio sólo identificó pólipos hiperplásicos, inflamatorios y adenomas, pero, no incluyó los hamartomas (Cho et al., 2014). No se debe pasar por alto, que este fármaco también se ha estudiado como tratamiento del cáncer; es así, como en un estudio que utilizó un modelo de ratón deficiente en PTEN, se identificó como un agente potencial que podría retardar el desarrollo de neoplasias en el SPJ, además, demostraron que la activación de la vía LKB1-AMPK por metformina, fenformina o A-769662 ralentizó significativamente la aparición de tumores e identificaron el potencial de la metformina en los síndromes de poliposis asociados con la desregulación de LKB1 y PTEN (Huang X. et al., 2008).

3.4.6. Cáncer en pacientes con síndrome de Peutz Jeghers

Descripción general de los casos con cáncer y distribución por género

La incidencia de cáncer en nuestra serie fue relativamente alta, ya que casi la mitad de los casos presentaron cáncer, en su mayoría hombres. En concordancia con esta tesis doctoral, Jelsig. et al. (2016), en su estudio danés, reporta que el 42% de los casos presentaron cáncer en varios sitios

anatómicos; también, en otras series de casos describen que, los pacientes que presentaron cáncer fueron del 28% al 67% (Chiang & Chen, 2017; Tchekmedyan et al., 2013; van Lier, Westerman, et al., 2011). Es curioso, que los únicos dos estudios que hablan de cifras bajas de afectación de cáncer, son el realizado por Tan V. et al. (2010), en donde ningún caso presentó cáncer, quizá, por el número reducido de casos, y el realizado por Mehenni et al. (2007) donde la prevalencia de cáncer sólo fue del 15% (25 de 170 casos).

La mayoría de autores coinciden en reportar un riesgo relativo (RR) mayor en las mujeres que en los hombres (Choi et al., 2000; Giardiello et al., 2000; Resta et al., 2013; van Lier, Wagner, et al., 2010; van Lier, Westerman, et al., 2011); aunque, en nuestro estudio se encontraron más diagnósticos de cáncer en hombres, que en mujeres, coincidiendo con lo descrito por Ishida et al. (2016), donde menos de la mitad de los casos con cáncer fueron mujeres (40,3%). En este sentido, la Red Española de Registros de Cáncer, ha estimado que el número de cánceres diagnosticados en 2020 en España para todas las edades será mayor en hombres; y de esta misma forma, la Asociación Española contra el cáncer describe que en la Comunidad Valenciana desde el año 2012 hasta 2018, la incidencia y prevalencia de cáncer ha sido mayor en hombres. Esta premisa puede ser explicada, por el papel que cumple en la población española el mayor consumo de alcohol y tabaco, sobre todo en hombres, y la relación con el desarrollo de los cánceres de páncreas, esófago y colon que presentaron los varones de esta serie. Según el Instituto Nacional de Estadística, en cuanto al consumo de alcohol en España, entre los años 2017 y 2020 fue la sustancia tóxica más consumida en la población de 15 a 64 años de edad, describiendo un mayor consumo y con mayor frecuencia semanal y anual en los hombres respecto a las mujeres (INE, 2020; INE, 2021). Además, el informe anual de la International Agency for Research on Cancer (IARC) del 2020, relaciona su ingesta con el desarrollo de carcinomas orales, de orofaringe, esófago, hígado, laringe y

colorrecto en ambos sexos y de mama en las mujeres, e informa que, en Europa, 180.0000 casos de cáncer se debieron a su consumo (World Heart Organization, 2021; SEOM, 2021).

Respecto al consumo de tabaco, la OMS describe en el informe anual del 2014, que esta sustancia es responsable de hasta un 33% de los tumores a nivel global, y de hasta un 22% de las muertes por cáncer (SEOM, 2021). Y, aunque, a pesar de que hay un descenso de tumores relacionados con el tabaco en hombres, aún siguen siendo más fumadores que las mujeres (Asociación Española Contra el Cáncer, 2018a; SEOM, 2020), además, según datos del INE, después del alcohol, es la segunda sustancia tóxica más consumida (INE, 2021). Sobreañadido, es importante nombrar el efecto sinérgico del hábito tabáquico con el consumo de alcohol que aumenta 30 veces el riesgo de desarrollar carcinomas orales, de orofaringe o de esófago. (SEOM, 2021). Por lo anteriormente dicho, sería importante valorar y analizar el riesgo que confiere otros factores externos ambientales añadidos para el desarrollo de cáncer en estos pacientes.

Los casos con cáncer en esta tesis, se diagnosticaron a edades jóvenes, con una edad media de diagnóstico de 48 años y un rango entre 30 a 67 años, y aunque, las mujeres se diagnosticaron antes, no se encontraron diferencias por género. Las edades medias de diagnóstico de cáncer de todas las series, nos hablan que van desde los 32 a 45 años (Choi et al., 2000; Giardiello et al., 2000; Ishida et al., 2016; Mehenni et al., 2007; Tchekmedyian et al., 2013; van Lier, 2011; van Lier, Wagner, et al., 2010), coincidiendo con lo observado en nuestra serie. Por lo tanto, es evidente que estos pacientes presentan cáncer a edades tempranas. Si comparamos éstos datos, con los informes de incidencia de cáncer de la Comunidad Valenciana, en el rango de edad media de diagnóstico de los casos de esta serie, desde el año 2012 hasta el 2018, ha ido aumentando el número de casos diagnosticados de cáncer, siendo desde 3.646

en 2012 hasta 3.844 en 2018, superando en más de la mitad a los casos diagnosticados en la población de mayor edad (de los 55 a 64 años) (Asociación Española Contra el Cáncer, 2018a). Por lo que se interpreta, que, en los últimos 8 años, cada vez se hacen más diagnósticos de cáncer en la población joven; este hallazgo epidemiológico, añade a los pacientes con SPJ, un aumento de riesgo asociado a la alteración genética que padecen y puede conferir un aumento de la frecuencia de cáncer.

En esta serie los tipos de tumores más frecuentes fueron el de páncreas y mama, aunque debido al número reducido de casos no es válido determinar una verdadera frecuencia ni incidencia, puesto que, sólo 6 casos presentaron cáncer a lo largo del periodo de recolección de los datos. Los sitios más frecuentes de cáncer en pacientes con SPJ reportados en la literatura son los del tracto gastrointestinal en general (Hearle, Schumacher, et al., 2006b; Ishida et al., 2016; Resta et al., 2013; van Lier, Wagner, et al., 2010), y de ellos los colorectales, seguidos por intestino delgado (ID), gástricos, esófago-gástricos, y páncreas (Hearle, Schumacher, et al., 2006b; van Lier, Wagner, et al., 2010), aunque, alguna serie reporta una mayor frecuencia de cáncer de páncreas, que, de intestino delgado (Ishida et al., 2016). Una serie uruguaya encontró, al igual que en este trabajo, que el cáncer de mama fue más frecuente que el gastrointestinal (Tchekmedyan et al., 2013), sin embargo, este estudio también tiene un escaso número de participantes como limitación del estudio. De esta serie, un caso hombre, presentó cáncer de esófago, con un diagnóstico a los 65 años y fallecimiento al siguiente año. En España, el cáncer de esófago es un tumor poco frecuente en hombres, y muy infrecuente en mujeres. La incidencia del cáncer de esófago que se describió en 2012 fue de 6,4 casos por cada 100.000 habitantes en hombres y 0,9 en mujeres, y según la Red Española de Registros de Cáncer, la tasa de incidencia aproximada ajustada a la población europea en 2021 es de 5, siendo en mujeres de 1,7, mientras que en

los hombres fue de 8,2. En Estados Unidos la incidencia es de 4,3 por cada 100.000 (de 2013 a 2017), es el 1% de todos los cánceres y se diagnostica con una edad media de 68 años (Howlader et al., 2017); además, es uno de los tumores con peor pronóstico (López-Abente et al., 2015). Como se describió en el párrafo anterior, el cáncer esofágico, es uno de los tumores reportados con menor frecuencia en pacientes con SPJ, aunque, para este tipo de tumor, Giardiello et al. (2000) informó un RR de 57, que en general, es muy elevado en comparación con el riesgo de padecer otros tipos de tumores como cáncer de pulmón (RR 17) y mama (RR 15,2), reportados por el mismo autor. El tipo histológico que presentó el paciente fue un adenocarcinoma, y no coincide con el que se presenta de forma mayoritaria (células escamosas), sin embargo, la presentación de éste tipo, tiene una tendencia ascendente en numerosas regiones del mundo, y está siendo objeto de investigaciones científicas (López-Abente et al., 2015). En este sentido, el caso, fue diagnosticado dentro de la edad media reportada para este tipo de tumor, coincidiendo con el informe del grupo de REDECAN (2021), quienes aproximan una mayor tasa de incidencia en mayores de 65 años. Además, el tiempo de evolución del SPJ en el momento del diagnóstico del cáncer era un poco más de 30 años, pero, fallece al siguiente año, siguiendo las características de alta letalidad y epidemiológicas referentes a la supervivencia para este tipo de cáncer (Howlader et al., 2017; López-Abente et al., 2015). Más adelante se discuten las cifras reportadas en España relacionadas con el fallecimiento y este tumor (SEOM, 2020).

Otro de los casos, también hombre, presentó cáncer de intestino delgado (duodeno), fue diagnosticado con una edad muy joven, falleciendo en el mismo año del diagnóstico; sólo tenía realizada una colonoscopia a los 19 años y otra de control 8 años después, y no tenía ninguna otra prueba de detección y vigilancia precoz. Este tipo de cáncer, es el segundo cáncer gastrointestinal

más frecuente reportado en pacientes con SPJ, pero no el más frecuente de los de intestino delgado, ya que, Ishida et al. (2016) describió en población japonesa que eran más frecuentes los de localización ileoyeyunal. El riesgo en pacientes SPJ de padecer este tipo de cáncer a los 70 años es de 13-24%, pero no hay datos que hablen sobre el riesgo que existe en edades jóvenes o en el rango de edad de diagnóstico de cáncer del paciente de esta serie. Según los datos del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos, el cáncer de intestino delgado en la población general es un tipo de cáncer infrecuente, con una media de edad al diagnóstico de 66 años (65-74 años); en España la red REDECAN incluye los tumores del intestino delgado dentro de “otros tumores” y describe una tasa de incidencia aproximada en población europea en 2021 de 44,2, pero, estas cifras no pueden ser comparables con las otras neoplasias que se han diagnosticado en esta serie, puesto que dentro de la categoría utilizada se incluyen muchos tipos de tumores y no sólo los digestivos (REDECAN, 2021). El paciente de esta serie fue diagnosticado a los 30 años; este tumor, presenta una mayor incidencia en hombres que en mujeres, y se describe un riesgo del 0.3% a lo largo de la vida de padecerlo (National Cancer Institute, 2018). En definitiva, aunque no hay disponibles datos exactos de incidencia ni riesgos de padecer cáncer de duodeno en España, los pacientes con SPJ tienen un riesgo extremadamente elevado de padecer cáncer de intestino delgado en comparación con la población general. Entre los cánceres no gastrointestinales los más frecuentes reportados son los de mama (Hearle, Schumacher, et al., 2006b; Resta et al., 2013; van Lier, Wagner, et al., 2010), seguidos por los ginecológicos (incluyendo ovario), de éstos, los más frecuentes son los de útero, luego, los de pulmón (Ishida et al., 2016; Hearle, Schumacher, et al., 2006b), tiroides (Chiang & Chen, 2017; Jelsig et al., 2016; Tchekmedyian et al., 2013; van Lier, 2011), vejiga, renal (Tchekmedyian et al., 2013; Ishida et al., 2016), vesícula biliar (Mehenni et

al., 2007), nasosinusales, pene, (Chiang & Chen, 2017) y próstata (You et al., 2010). Aunque hay varios informes de casos de cáncer de tiroides diferenciado que ocurren en SPJ, no está claro si se trata de formas aleatorias o una asociación directa (Wei S. et al., 2016).

Finalmente, los pacientes con SPJ tienen riesgo de tumores gonadales únicos que pueden presentarse clínicamente con una endocrinopatía, en este sentido, se ha informado de la aparición de otros tipos de tumores; en mujeres, los hallazgos ginecológicos asociados con SPJ son el adenocarcinoma endocervical y tumores de ovario derivados del cordón sexual con túbulos anulares (SCTAT), dentro de estos últimos se incluyen tumores de células de Sertoli de ovario, tumores epiteliales mucosos/serosos de ovario y teratoma maduro de ovario (Banno et al., 2013; McGarrity et al., 2000; Meserve & Nucci, 2016) recientemente, se ha descrito en población japonesa un importante aumento de la incidencia de tumores ginecológicos, sobre todo de cérvix uterino (Ishida et al., 2016). En hombres, se presentan tumores testiculares de tipo sexual y de células calcificantes de Sertoli, con una edad media de presentación de cáncer de testículo de $8,6 \pm 5,4$ años (rango de 3 a 20) y un rango de 3 a 20 años (Giardiello et al., 2000), que se asemejan a los SCTAT (Kalkan & Waguespack, 2013) y que además son secretores de estrógenos, llegando a producir ginecomastia, edad ósea avanzada de forma temprana y estatura baja si no reciben tratamiento. En nuestra serie no fueron diagnosticados estos últimos tipos de tumores.

En general, en la población española, los informes del 2018, describen una elevada prevalencia general en los últimos 5 años para los tumores de mama, próstata, colorectales, vejiga, pulmón y linfoma hodking. En hombres, próstata, colorectales, vejiga y pulmón; en mujeres, mama, colorectales, útero y de tiroides (SEOM, 2020), que, comparado con la distribución de la frecuencia de cáncer reportada en los pacientes con SPJ, nos hace concluir que

el espectro de frecuencia en estos pacientes, se comparte con la población española para el cáncer de mama y colorectal y en mujeres, con el de mama y útero. Sin embargo, los pacientes con SPJ presentan una mayor frecuencia de cánceres menos comunes en la población general como el de páncreas y tiroides.

Riesgos generales de padecer cáncer en pacientes con Síndrome Peutz Jeghers

Se han publicado múltiples estudios que utilizan diferentes metodologías, cuyo objetivo ha sido demostrar que los pacientes con SPJ tienen un elevado riesgo de padecer cáncer gastrointestinal y extraintestinal, en éstos, se reportan los riesgos acumulados (RA) y los riesgos relativos (RR) de padecer cáncer, estos datos se describieron con detalle en la introducción cuando se hablo de las manifestaciones clínicas). En resumen, el aumento de riesgo de presentar cáncer a los 60 años es del 55% (Chen et al., 2017), y a lo largo de la vida hasta los 70 años de un 37-97%. El incremento de riesgo de cáncer gastrointestinal es de 38-66%, de esófago 0,5%, estómago de 24-29%, intestino delgado de 13-24% y para cáncer colorectal del 36-39%. Respecto al cáncer extraintestinal, el incremento de riesgo de cáncer mamario es del 32-54%, cáncer de páncreas 11-36%, tiroides 3%, pulmón 7-17% y vejiga 10% (Ishida et al., 2016). En hombres, el incremento de riesgo de cáncer de testículo es de 9%, en mujeres, el riesgo de cáncer ginecológico es del 13-18%, siendo para el de ovario de 10-21%, cérvix 10-23% y útero 9-46% (incluyendo endometrio) (Fostira et al., 2018; Giardiello et al., 2000; Meserve & Nucci, 2016; van Lier, Wagner, et al., 2010).

Los anteriores autores, coinciden en describir un RR para desarrollar todo tipo de cáncer dentro de un rango de 9,9 a 18 (Choi et al., 2000; Giardiello et al.,

2000; Korsse et al., 2013; Resta et al., 2013; van Lier, Wagner, et al., 2010; van Lier, Westerman, et al., 2011). En este sentido, también se ha informado un riesgo elevado de presentar cáncer gastrointestinal, en donde el mayor riesgo es para el colorectal, estómago, intestino delgado y de páncreas (Chen et al., 2017), estos datos son apoyados por el metaanálisis realizado por Giardiello et al. (2000), que también informó dentro del cáncer de origen gastrointestinal un aumento importante del RR para el cáncer de esófago y para el cáncer extraintestinal con un RR elevado en orden de mayor a menor, para cáncer de pulmón, mama, ovario y útero. Resta et al. (2013), hablaron de riesgos relativos elevados para los cánceres gastrointestinales, específicamente en el cáncer de páncreas, inclusive, mayor que, en el colorectal, y en mujeres, en particular para el de cérvix uterino. Dos autores, coinciden en reportar que el RR de padecer cáncer en las mujeres es mayor que el de los hombres; siendo de 4,7 en hombres y 20,4 en mujeres según Van Lier, Westerman et al. (2011), 22 en mujeres y 8,26 en hombres, según Resta et al. (2013). Sólo un autor iguala estos dos riesgos (Giardiello et al., 2000), sin embargo, como ya se había nombrado anteriormente, en nuestro estudio se encontraron más diagnósticos de cáncer en los hombres que en las mujeres, sin encontrar una asociación válida.

Siendo la media de edad de diagnóstico de cáncer de los pacientes de éste estudio de 48 años, sobre este rango de edad, se han reportado RA elevados para presentar cualquier cáncer a los 40 años del 17 a 20% y a los 50 años de 31 a 43% (Resta et al., 2013; Hearle, Schumacher, et al., 2006b). Como es esperable, estos riesgos son mucho menores que los reportados en mayores de 60 años, en donde el incremento de RA de los 60 a 70 años es del 60% al 93% (Boardman, 1998; Giardiello et al., 2000; Hearle, Schumacher, et al., 2006b; Ishida et al., 2016; Lim et al., 2003; Mehenni et al., 2007; van Lier, 2011; van Lier, Wagner, et al., 2010). Sin embargo, el riesgo de padecer cáncer en

pacientes jóvenes no deja de ser elevado, por tanto, estos datos deberían generar alarma sobre el equipo médico tratante, con el fin de centrar la atención en el manejo y la instauración correcta de las medidas y protocolos de vigilancia y detección precoz.

Comparando estos datos con los informados por REDECAN para el año 2015, de todos los riesgos por tipo de cáncer que tiene la población general, sólo el incremento de riesgo para el cáncer de próstata supera el 14%, y para los demás tipos de tumores tanto en hombres como en mujeres están entre 1 y 11% (Galceran et al., 2017), por lo que nuestros pacientes a la edad de 40 años superan de forma importante los riesgos de la población general.

Todo lo descrito en los párrafos anteriores, nos lleva a concluir que tanto el riesgo, como la frecuencia de presentación de cáncer, son elevados en adultos jóvenes con SPJ, pero, además, hay que resaltar que, en este estudio, el caso de diagnóstico más temprano de cáncer fue a los 30 años, y que el rango de edad de diagnóstico de cáncer encontrado, es muy amplio (30 a 69 años), datos que concuerdan con lo que se reportó en el estudio japonés, quienes describen que fue de 7 a 80 años (Ishida et al., 2016), de 5 a 58 años en el internacional realizado por Mehenni et al. (2007) y de 22 a 55 años en el taiwanés (Chian & Chen, 2017). Por este otro motivo, se insiste de nuevo, en la importancia del cumplimiento y la continuidad de las medidas de los protocolos descritos para la detección y vigilancia del cáncer hereditario desde el momento del diagnóstico, y aunque los rangos de edad de presentación sean tan amplios, los datos sólo demuestran que sobre todo entre los 30 y 50 años los riesgos aumentan de forma significativa.

A continuación, se hablará con detalle de los riesgos de padecer cáncer de mama y páncreas.

Se ha descrito que el riesgo absoluto de cáncer de mama en los pacientes SPJ llega a ser similar a la magnitud del riesgo observado en las formas hereditarias por mutaciones en la línea germinal de *BRCA1* o *BRCA2* (50-85%) (Giardiello et al., 2000), en un reciente artículo se informó que de un 45-50% de mujeres portadoras de una mutación en *STK11* padecerán cáncer de mama a lo largo de toda su vida (Krontiras et al., 2018).

En esta serie, un tercio de las mujeres presentaron cáncer de mama, con una edad comprendida entre los 40 y 50 años, la afectación en este rango de edad coincide con las aproximaciones de alta tasa de incidencia en Europa para 2021 (229,6 por cada 100.000 mujeres/año) (REDECAN, 2021). En este sentido, se destaca que, en la literatura, Hearle et al. (2006), en su serie de 419 casos, describen que el riesgo de padecer cáncer de mama aumenta de forma importante con la edad, siendo del 15% a los 50 años, 33% a los 60 años y 57% a los 70 años. Este riesgo supera de forma importante el descrito en las mujeres de la población general en el informe del Instituto Carlos III del año 2015, que estima que en los países de la Unión Europea, la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama antes de los 75 años era del 9%, y el de las mujeres de España para para 2017 del 12% (Balmanya & Stepanovic, 2017); mientras que, en Estados Unidos informan que aproximadamente el 12,9% de las mujeres serán diagnosticadas de este cáncer en algún momento de su vida (datos del año 2015 a 2017) (National Cancer Institute, 2019a). Diferentes autores describen que una mujer con SPJ tiene de 12 a 20 veces más riesgo de padecer cáncer de mama (Giardiello et al., 2000; Resta et al., 2013; van Lier, Wagner, et al., 2010). Uno de los hallazgos a resaltar de esta tesis, es que, una de las mujeres con cáncer de mama, presentó cáncer contralateral, esta característica ha sido informada en pocos casos con SPJ (Trau et al., 1982; Lorenzo Liñán et al., 2013), pero, así, como se ha demostrado que las portadoras de mutaciones en *BRCA1/2* y con diagnóstico de cáncer de mama

primario, presentan mayor riesgo de cáncer de mama contralateral, con un aumento del RA a los 10 años del 21,1% en portadoras de BRCA1 y del 10,8% en portadoras de BRCA2 (van Den Broek et al., 2016), sin embargo, hasta el momento no hay cifras que lo demuestren en mujeres con mutaciones en *STK11*.

Las mujeres que padecieron cáncer de mama en esta serie, se diagnosticaron con una edad media de diagnóstico 19 años menor a la descrita por el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (62 años). En la Comunidad Valenciana, la incidencia de cáncer de mama en el rango que presentaron dicha alteración los dos casos de esta serie (40 a 49 años), ha ido aumentando desde el año 2012, de 1.894 casos nuevos detectados a 1.972 en 2018 (Asociación Española Contra el Cáncer, 2018b), no obstante, se ha de resaltar que la tasa de mortalidad desde 2012 a 2015 fue de 8 por cada 100.000 habitantes mujeres, que además, ha ido disminuyendo en los últimos 3 años (Asociación Española Contra el Cáncer, 2018c). Con todo, no hay estudios que informen de datos de mortalidad por cáncer de mama en los pacientes afectados de SPJ.

Por otro lado, dos de los casos de esta serie se diagnosticaron de cáncer de páncreas (13%), este tipo de tumor en 2012 ocupaba el puesto número 15 de los nuevos casos de cáncer diagnosticados en el mundo y en 2018 correspondía al 2,5% de todos los cánceres. En la población española, el diagnóstico de cáncer de páncreas ha aumentado en los últimos años, la incidencia descrita es de 5 por 100.000 habitantes en 1993, 7 en 2007 y 8 en el año 2015 (Galceran et al., 2017), siendo más frecuente en hombres y el quinto tumor más letal en mujeres en el año 2006. Además, se proyecta una estimación para 2021 de una tasa de incidencia ajustada a la población europea de 17,4, siendo en hombres de 20,3 y en mujeres de 14,4 (REDECAN, 2021). Debido al aumento de su incidencia, las tasas de mortalidad aumentaron

durante el periodo 1997 a 2006 un promedio del 0,8% anual en hombres y del 1,3% anual en mujeres, aunque los valores varían dependiendo de las Comunidades Autónomas (Ministerio de Sanidad y Política Social, 2010); y en 2018, fue la tercera causa de muerte por cáncer, después del cáncer de pulmón y el colorectal (SEOM, 2020). En Estados Unidos la tasa de casos nuevos de cáncer de páncreas fue de 13,1 por 100.000 hombres y mujeres por año y aproximadamente el 1,6% de los hombres y mujeres serán diagnosticados con este cáncer en algún momento de su vida (2015-2017). La mayoría de pacientes a los que se les diagnostica cáncer de páncreas tienen una edad comprendida entre los 65 y los 80 años. Es poco frecuente que este tumor se presente en pacientes con edad inferior a 60 años, en cuyo caso se debe descartar la asociación con una alteración genética (Lillemoe et al., 2000; Maraculla, 2019). La edad media de diagnóstico descrita es a los 70 años (National Cancer Institute, 2019b), muy superior a la de los dos casos afectados de esta serie, que se diagnosticaron con una edad media de 55 años (43 y 67 años) y a la misma descrita por Korsse et al. (2013) en la cohorte holandesa de 144 pacientes. Este mismo grupo refiere que en su serie había un 5% de casos afectados. Es muy importante recalcar que estos pacientes presentan un riesgo elevado de padecer este tipo de cáncer y que además aumenta con la edad, respaldado por lo descrito por el grupo de Giardello et al. (2000), quienes reportan que, de los 15-64 años existe un riesgo del 36%, a los 50 años 4-5% y de un 7-55% a los 60-70 años (Hearle, Schumacher, et al., 2006b; Ishida et al., 2016; Korsse et al., 2013; Resta et al., 2013; van Lier, Wagner, et al., 2010). A su vez, varios autores han informado que estos pacientes tienen de 76 a 140 veces más riesgo de padecer este cáncer (Giardiello et al., 2000; Korsse et al., 2013; Resta et al., 2013).

En esta serie, los casos 14 y 15 presentaron quistes pancreáticos, pero ninguno, había desarrollado cáncer de páncreas, sin embargo, surge la duda y sería

interesante hacer un seguimiento de estas lesiones y determinar la progresión a lesiones malignas. En este sentido, se realizó un reciente estudio multicéntrico con 186 casos, con el fin de describir la evolución de las lesiones quísticas pancreáticas en casos portadores de una mutación de riesgo para presentar adenocarcinoma ductal de páncreas y en casos con antecedentes de cáncer familiar de páncreas, donde se incluyeron 12 casos con SPJ, reportaron que, los quistes pancreáticos detectados en portadores de mutaciones tenían una probabilidad significativamente mayor de progresar que los de los individuos con cáncer de páncreas familiar (16% vs 2%, $p=0,050$), aunque, además, se comunicó una incidencia muy alta de lesiones quísticas tanto en individuos con cáncer de páncreas familiar (61%) como en portadores de variantes patogénicas asociadas a cáncer hereditario (47%) (Konings et al., 2017). Otro grupo, realizó un cribado rutinario pancreático utilizando RNM en 65 individuos de alto riesgo (incluido un paciente con SPJ) y notificaron anomalías pancreáticas en 28 casos (43%), todas lesiones quísticas. También, en 354 individuos de alto riesgo (incluidos 10 pacientes con SPJ) inscritos en los estudios realizados dentro del programa del Consorcio Internacional de Detección del Cáncer de Páncreas, en centros académicos de atención terciaria de 1998 a 2014, al inicio del estudio, el 62% de los pacientes presentaron lesiones quísticas. La tasa general de detección de cáncer de páncreas o displasia de alto grado en todos los pacientes durante el seguimiento de 16 años fue del 7%, incluidas las neoplasias prevalentes e incidentes. Los individuos que presentaron progresión neoplásica tenían más probabilidades de tener múltiples quistes (tres o más) al inicio del estudio en comparación con los no progresores (Canto et al., 2018).

3.4.6.1. Fallecimiento y cáncer

La causa de fallecimiento de los 4 casos de esta serie fue el cáncer. Esta condición es una de las principales causas de mortalidad en España (106.999 defunciones en el año 2015). En 2018, los tumores constituyeron la segunda causa de muerte en España (26,4% de los fallecimientos) por detrás de las enfermedades del sistema circulatorio (28,3% de las muertes). Este mismo año, los tumores fueron la primera causa de muerte entre los varones en España (297,8 fallecidos por cada 100.000), y la segunda en mujeres (con 186,7). El número de fallecimientos por esta causa descendió en ambos sexos, un 0,4% en hombres y un 0,6% (SEOM, 2020). En su conjunto, los 5 cánceres con mayor mortalidad son el de pulmón (21.579 casos), colorectal (15.364), páncreas (6.398), mama (6.211) y próstata (5.746) (Marzo-Castillejo et al., 2018).

En los hombres de este estudio, parece existir una relación entre la edad de diagnóstico de SPJ y la de cáncer, es decir, que tener un diagnóstico temprano de SPJ puede predisponer a padecer cáncer a edades precoces. En estos pacientes los tumores fueron diagnosticados en estadios avanzados y fallecieron por esta causa, premisa que de nuevo hace resaltar la importancia de instaurar de forma adecuada los protocolos de vigilancia y detección precoz. El tiempo que transcurrió desde el diagnóstico de cáncer hasta el fallecimiento fue de 1 a 3 años en la mayoría de casos, solo el paciente que presentó dos tumores de páncreas sobrevivió 7 años tras el primer tumor, pero, con el segundo tumor falleció el mismo año del diagnóstico.

Los dos casos afectados de cáncer de páncreas fallecieron con una edad media de 60 años (47 y 74 años) y fueron hombres, en Estados Unidos la edad media de fallecimiento por cáncer de páncreas es de 72 años (National Cancer Institute, 2019b). Este tipo de cáncer tiene un pronóstico pésimo, con una

supervivencia a 5 años no mayor al 8%, lo que hace que las tasas de mortalidad e incidencia sean casi idénticas (Mocci et al., 2015). El cáncer de páncreas es un tumor poco frecuente en España, con una incidencia anual en 2020 cerca a los 8.338 casos (4.384 varones y 3.954 mujeres) (SEOM, 2020). El último informe elaborado por la red REDECAN y el INE calculó una tasa de mortalidad en el año 2012 en hombres de 10,6 y en mujeres de 6,74, la tendencia es al aumento de mortalidad desde el año 1975 al 2012 (López-Abente et al., 2015); para el año 2020 ha ascendido a una tasa total de 16, el mismo valor en hombres y 15 en mujeres, falleciendo por este tumor 7.238 personas, 3.662 mujeres y 3.775 hombres (Asociación Española Contra el Cáncer, 2018c). Según los informes obtenidos del servidor interactivo incluido en REDECAN, con el apoyo del Centro Nacional de Epidemiología perteneciente al Instituto de Salud Carlos III, en el marco del proyecto “Ariadna”: Mortalidad por cáncer y otras causas, se reporta que en la provincia de Valencia desde 1997 al 2019 existe un riesgo de muerte (RA) desde el nacimiento hasta los 75 años en mujeres que varía de 0,48 a 0,65, en 2019 de 0,52; en hombres de 0,61 a 1,02, la cifra más alta fue en 2018 y en 2019 de 0,87. Una tasa cruda de mortalidad por 100.000 habitantes, en mujeres de 8,14 hasta 14,28, la cifra más alta es del año 2015, muy similar a la del 2019; en hombres, 8,95 hasta 16,06, mostrándolas cifras más altas en 2018 y 2019 (Instituto de Salud Carlos III, s.f.-b). En 2020, fallecieron en la provincia 372 mujeres y 425 hombres (Asociación Española Contra el Cáncer, 2018c).

El hombre con cáncer de duodeno, falleció el mismo año del diagnóstico (2005), en este año se reportaron en España, 1.374 defunciones anuales con edad de 1 a 19 años y una tasa de mortalidad por 100.000 habitantes españoles de 0,43 en hombres y 0,19 en mujeres; estas tasas cambian en hombres desde 1997 a 2019 en un rango de 2 a 17 y en mujeres de 1 a 8 (Instituto de Salud Carlos III, s.f.-b). Sin embargo, en 2020 se reportaron en España 1.030

fallecimientos por otros tumores digestivos que incluyen el de duodeno (SEOM, 2021), menos que en 2012, añadido a que en 2018 la tasa de mortalidad aumentó en varones a 4,7 y en mujeres 5,3 (INE, 2018b). La tasa de supervivencia a los 5 años de los diagnosticados entre 2000-2007 (hombres y mujeres) era de 46,4% (López-Abente et al., 2015). En la provincia de Valencia, en hombres, se describe una tasa cruda de mortalidad de 0,17 en 1997, que asciende a 1,36 en 2013 y vuelve a disminuir en 2019 a 0,48; en mujeres, de 0,17 hasta alcanzar progresivamente una cifra actual en 2018 0,62 (Asociación Española Contra el Cáncer, 2018c). No hay datos específicos de supervivencia en España, pero, según cifras de EEUU, a los 5 años para el tipo histológico que presentó el paciente (adenocarcinoma) se estima en un 35%, con una edad media de fallecimiento de 72 años (National Cancer Institute, 2018), por lo cual, es evidente, que el caso falleció tempranamente y se puede asegurar, según lo encontrado en su historial clínico, que el motivo de fallecimiento precoz y fulminante, fue por un diagnóstico tardío del cáncer y por la carencia de realización de las pruebas de control adecuadas.

El caso afectado de cáncer de esófago falleció al siguiente año del diagnóstico; la tasa de supervivencia para este cáncer a los 5 años es de 19,9%, el paciente falleció 3 años menos que la edad media de fallecimiento informada (69 años) (Howlader et al., 2017). Es así, como para el 2018 se reportaron en España 1.824 fallecimientos por este tumor, siendo 1.524 en hombres y 300 en mujeres, con una tasa de mortalidad en hombres de 1 y en mujeres de 7, que se ha mantenido hasta 2020 (Asociación Española Contra el Cáncer, 2018c), además, según el reporte de REDECAN del sexenio 2008-2013, elaborado a partir de la información extraída de 13 registros de cáncer de población española (Asturias, Castellón, Ciudad Real, Cuenca, Euskadi, Girona, Gran Canaria, Granada, La Rioja, Mallorca, Murcia, Navarra, Tarragona y Tenerife) informa una supervivencia neta estandarizada del 13% en hombres y del 16%

en mujeres (López-Abente et al., 2015). En la provincia de Valencia el número de defunciones anuales desde 1997 hasta 2019 abarca un rango de 60 a 99 en hombres, y en mujeres de 6 a 20; la tasa cruda de mortalidad en el año de defunción del caso de esta serie (2017) se situaba en 1,56 en mujeres y 6,96 en hombres (Instituto de Salud Carlos III, s.f.-b).

3.4.6.2. Poliposis, otras patologías y cáncer

En esta tesis, no fue posible analizar la relación entre localización de los pólipos y cáncer. Los casos con pólipos en otras localizaciones extraintestinales (vesícula biliar y cérvix) no desarrollaron ningún tipo de cáncer.

Por otro lado, el porcentaje de pólipos en estómago de los casos de esta serie fue alto y a pesar de que ninguno desarrolló cáncer de estómago, se ha informado de estos pólipos, que la frecuencia de transformación maligna depende del tipo histológico, reportando para los pólipos hiperplásicos un riesgo de 0-8,6% (promedio de 2,1%), aproximadamente el 5% en los adenomas tubulares y del 28,5%-40% para los adenomas vellosos (Ginsberg et al., 1996). No obstante, en los dos casos de esta serie portadores de pólipos hiperplásicos, es importante realizar el seguimiento y la evolución, con el fin de establecer el potencial de malignización y/o su transformación a pólipos hamartomatosos.

Se conoce que los pólipos adenomatosos son una proliferación no invasiva de células epiteliales, de los que el 85% son adenomas, 10% son tubulovellosos y el 5% son vellosos. En función de las anormalidades citológicas y estructurales pueden ser de bajo o alto grado de displasia (carcinoma in situ), teniendo en cuenta que, esta última característica es diferente a encontrar un pólipo adenomatoso maligno que invade la capa submucosa y que por tanto,

sí tendría un alto poder de diseminación (Moreira et al., 2011). La mayoría de los carcinomas colorectales se desarrollan a través de la secuencia adenoma-carcinoma tradicional. Se considera lesión adenomatosa avanzada al adenoma con componente vellosa ($> 20\%$), 10 mm o más de diámetro o con displasia de alto grado, y lesión no avanzada, el adenoma tubular ($\geq 80\%$) con displasia de bajo grado menor de 10 mm (Mangas-Sanjuan et al., 2019). En esta serie no se puede demostrar asociación del riesgo entre tener pólipos adenomatosos y cáncer intestinal, puesto que, sólo un caso de los 4 casos que presentaron pólipos adenomatosos presentó cáncer intestinal. Sin embargo, los casos con cáncer y que además eran portadores de dos tipos de pólipos (hamartomatosos y adenomatosos), se les diagnosticó el tumor, antes que los que tenían sólo hamartomas, sugiriendo que, la aparición de hamartomas y adenomas es un signo de alarma, o que la presencia de la lesión adenomatosa cumple el papel de malignización descrito previamente. Es así, como por ejemplo, en los pacientes que pertenecían al Registro de Poliposis del Hospital de San Marcos se analizaron 1000 pólipos y encontraron que lo más común es que la malignización sea de los adenomas (Latchford & Phillips, 2011). El grupo de Jelsig et al. (2016) informó del raro hallazgo de un adenocarcinoma sobre un pólipo de tipo hamartomatoso en un paciente con SPJ, si bien, algunos autores refieren que la displasia ciertamente sí puede surgir en un pólipo hamartomatoso (Wood, 2014). La transformación de una porción de pólipos hamartomatosos en tumores adenomatosos con posterior desarrollo de carcinoma se ha informado por varios autores (Choi et al., 2000; Hizawa et al., 1993; Perzin & Bridge, 1982; Spigelman et al., 1989), y existen series que hablan de dicho suceso (Tchekmedyian et al., 2013). Como aporte adicional en la alteración de los hamartomas, se ha sugerido que, la pérdida de expresión del gen *STK11* en el epitelio intestinal, da como resultado pólipos benignos y que la pérdida de expresión en una lesión en estadio tardío facilita el desarrollo

de lesiones con un potencial maligno (Bardeesy et al., 2002). Por todo esto, no se puede concluir, si el resultado de la formación de un adenoma, lleve implícito una probable transformación de un pólipo hamartomatoso, o que simplemente, los casos desarrollan otros tipos de pólipos a lo largo de la evolución de la enfermedad, hecho que plantea hacer una invitación a los anatomopatólogos para realizar estudios y seguimientos exhaustivos de los pólipos de pacientes con SPJ.

4. Pruebas complementarias

4.1. Analíticas generales y marcadores tumorales

Aunque todos los casos tienen realizada una analítica basal completa, sólo la mitad de los casos tienen realizado algún marcador tumoral, y un poco más de la mitad tiene realizado el test genético. Como bien se sabe, en la práctica médica habitual, el uso de los marcadores tumorales debe ser en combinación con otras exploraciones clínicas, y, por si solos no indican patología tumoral específica (Hermida et al., 2016). El marcador tumoral que más se determinó fue la alfafeto proteína (AFP), seguido en igual porcentaje del antígeno carcinoembrionario (ACE) y el antígeno Ca 19.9. Este último, se sintetiza en diversos epitelios y se encuentra elevado especialmente en tumores de páncreas y, en menor medida, en tumores biliares, gástricos, de colon, hígado, ovario, endometrio, urotelio, carcinomas indiferenciados de células grandes y carcinoma de pulmón de células pequeñas. Valores superiores a 300 U/l tienen un valor predictivo positivo superior al 90% para el cáncer de páncreas, aunque, también se han descrito elevaciones en otros tumores digestivos (Prieto de Paula et al., 2013). En esta serie no predomina la realización de este

marcador, a pesar de que es el único descrito y recomendado por Giardiello y Trimbarth (2006) para el cribado y vigilancia del cáncer de páncreas en pacientes con SPJ en combinación con la realización de TAC abdominal a partir de los 25-30 años. Sin embargo, al mismo tiempo McGarrity y Amos (2006), publicaron otro protocolo que no incluían esta prueba dentro de la vigilancia pancreática. Si se hubiese instaurado el primero, a todos los casos con diagnósticos de SPJ previos al año 2000 (11 casos), excepto, un caso diagnosticado en el año 1952 (C4), que ya tenían más de 30 años en el año 2006, era necesario haber realizado el análisis de Ca19.9, pero, sólo se realizó a 3 pacientes. No obstante, si se hubiesen seguido las pautas indicadas de protocolos publicados posteriormente, en los casos diagnosticados después del año 2000 (3 casos), no era necesario la realización de Ca 19.9 (Beggs et al., 2010; Syngal et al., 2015; van Lier, Wagner, et al., 2010). Hay que recordar que, no fue sino hasta el año 2008 que se publicó en la Comunidad Valenciana el primer protocolo con las recomendaciones de vigilancia en estos pacientes, basadas en las recomendaciones de McGarrity y Amos (2006), con una posterior actualización en el año 2017, y que en ninguno de los dos protocolos se incluye la realización exclusiva del marcador o en combinación con otra prueba de imagen (Aliño et al., 2008; Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario, 2017). Tampoco, se recomienda su realización en la última revisión de las Guías de la Práctica Clínica en Oncología de los Estados Unidos ni en el protocolo del manejo del cáncer de colon de alto riesgo familiar (Guidelines Version 3.2017 Panel Members Genetic/Familial High-Risk) (NCCN, 2017). Sin embargo, según el estudio realizado en 86 pacientes estadounidenses con riesgo elevado de padecer cáncer de páncreas por ser portador de una mutación genética, evaluando los métodos de cribado, Ca 19.9 mostró una especificidad del 97,3% y una precisión del 66,1% cuando se encontró una alteración pancreática utilizando un nivel de corte superior a

350 U/l, además se informó que junto con otros métodos de detección, podría ayudar en el diagnóstico si su valor es alto (DaVee et al., 2018).

En las mujeres, sólo se le realizó el antígeno carbohidratado Ca 125 a una de ellas, aunque esta recomendación también está descrita en al menos 3 protocolos de vigilancia para el cáncer de ovario en combinación con ecografía pélvica y/o transvaginal a partir de los 25-30 años y en la actualización del protocolo de cáncer hereditario de la Comunidad Valenciana (Giardiello & Trimbatht, 2006; Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario, 2017; Syngal et al., 2015; van Lier, Wagner, et al., 2010; van Lier, Westerman, et al., 2011). En el año 2006, cinco de las seis mujeres de la serie se habían diagnosticado de SPJ, y para entonces todas tenían más de 25 años, sólo una mujer se diagnosticó en 2009. Por tal razón, si se hubiese seguido los protocolos descritos, a estas mujeres se les debió haber realizado esta prueba a lo largo de la evolución de la enfermedad. Sin embargo, así como sucede con el Ca 19.9, en el protocolo de 2008 de Comunidad Valenciana (Aliño et al., 2008), en el publicado por McGarrity y Amos (2006), en el del grupo de Beggs et al. (2010), y en la última Guía de la Práctica Clínica en Oncología de los Estados Unidos (NCCN, 2017) no está indicado la realización del parámetro.

En este sentido, está descrito que en los casos de cáncer de ovario en la población general el nivel de Ca 125 sérico puede estar elevado, aunque tiene una sensibilidad baja en las primeras etapas del cáncer; ya que también puede estar elevado con la menstruación, el embarazo, la endometriosis y las enfermedades inflamatorias del peritoneo. Es por esto que se han desarrollado otros biomarcadores para mejorar la especificidad de los carcinomas de ovario, como la proteína 4 del epidídimo humano (HE4), de la cual se ha informado que se sobreexpresa en el cáncer de ovario. Por tal razón, recientemente, en una revisión, refieren que la mejor herramienta de

diagnóstico biológico actual parece ser una combinación de los niveles de Ca 125 y HE4 para predecir el riesgo de cáncer de ovario en pacientes con sospecha de tumores de ovario benignos. Si ambos marcadores están elevados se debe sospechar de una lesión maligna y, por tanto, plantear un tratamiento quirúrgico para un diagnóstico anatomopatológico (Dochez et al., 2019). Lo anteriormente dicho, podría utilizarse para plantear la propuesta de la realización de estudios prospectivos, en donde se utilizarán estos marcadores junto a las otras pruebas de imagen y clínicas en el cribado de cáncer de ovario en pacientes con SPJ.

Se ha de destacar, que a los dos pacientes que presentaron cáncer de páncreas se les realizó el Ca 19.9 con una periodicidad de 4 años, y en ambos casos fue normal. El caso que presentó cáncer de intestino delgado sólo tenía realizado el ACE, que también fue normal, y uno de los dos casos con cáncer de mama que tenía hecho el Ca 125 también fue normal, por lo tanto, en estos casos, no fue de mucha utilidad la realización de estos biomarcadores.

Continuando con los otros parámetros analíticos, se hablará a continuación de las cifras de hemoglobina y la presentación de anemia, que, como se había descrito anteriormente cuando se describieron las complicaciones, todos los casos de esta tesis la padecieron, aunque ningún estudio reporta algo similar a nuestros resultados. Se ha descrito en población china, en una pequeña serie de 6 casos adultos, y en otra de 13 niños, que el 33% (2 casos) y 23% (3 casos) presentaron anemia, respectivamente. El estudio realizado en niños, es el único que reporta cifras de hemoglobina, siendo de 6,2 a 9,9 gr/dL (Huang Z. et al., 2015; Y. Zhang et al., 2017), cercanos a los de esta serie, en la que se obtuvo una media de hemoglobina de 9,3gr/dL. En la serie de 43 casos daneses descrita por Jelsig et al. (2016), el 23% (10 casos) presentaron anemia y fue reportado como primer síntoma en sólo un paciente. En otra serie de 7 casos

de Singapur, el 43% presentaron anemia, pero asociado a sangrado gastrointestinal, de los cuales 2 casos necesitaron ingresos hospitalarios por dicho motivo (Tan V. et al., 2010) y en la serie uruguaya con 25 casos, la presentaron el 44% (11 casos) (Tchekmedyan et al., 2013). Por último, el estudio realizado en 11 niños franceses por Vidal et al. (2009) solamente el 14% presentaron anemia.

Generalmente el sangrado que se origina de un pólipo intestinal se asocia al crecimiento y/o inflamación de dicha lesión, que produce sintomatología abdominal y a su vez origina anemia; pero, en este estudio, al no encontrar ninguna relación entre la media de los valores de hemoglobina y la edad de inicio de los síntomas, no es posible afirmar ni plantear la realización de pruebas de cribado tempranas en búsqueda de anemia precoz secundaria a la existencia de sangrado intestinal microscópico. No obstante, una de las pruebas que se podría utilizar, es el test de sangre oculta en heces, pero, hacen falta más estudios y con mayor número de casos para demostrar su utilidad.

Tampoco se ha podido demostrar cambios en los valores de hemoglobina que predominen sobre alguna de las otras patologías asociadas, ni tampoco, en los portadores de pólipos según la histología y la localización anatómica.

Como es de esperar, los casos que presentaron hemorragia de vías digestivas altas (HDA) como complicación, también tuvieron valores de media de hemoglobina más bajas, es probable, que éstos casos presentaran a lo largo de la evolución de la enfermedad pequeños sangrados intestinales, que finalmente terminaron como una complicación tan grave como lo es la HDA. Según las últimas recomendaciones europeas del grupo experto en tumores EHTG, con un nivel de evidencia bajo y grado de recomendación débil, describen que no es indicado que se realicen de forma rutinaria los valores de hemoglobina como parte de la vigilancia de los niños con SPJ. Sin embargo, informan que, si existe alguna sospecha clínica con respecto a los pólipos,

como sospecha clínica de sangrado, alteraciones en los percentiles de crecimiento (peso y altura), dicho análisis podría ser útil (Wagner et al., 2021).

4.2. Mutaciones del Gen *STK11* y relación genotipo fenotipo

4.2.1. Descripción de la mutación

En el año 1996 se descartaron probables locus en el cromosoma 1 y 6 (Tomlinson et al., 1996), posteriormente, Hemminki A. et al. (1998) describió que la mutación causante en línea germinal del gen *STK11* estaba localizada en la región telomérica del brazo corto del cromosoma 19 en la banda 13.3 (19p13.3), que tiene una longitud de 23Kb, y contiene 9 exones codificantes para una proteína serina treonina quinasa de 433 aminoácidos (Lkb1: Liver Kinasa B1) y un exón final no codificante. La región codificante o catalítica (dominio proteína quinasa) se encuentra entre los aminoácidos 44 y 309; las regiones C-terminales y N- terminales no tienen analogía con otras quinasas de la misma familia. La proteína Lkb1 se expresa en todos los tejidos humanos, aunque con mayor intensidad en testículos e hígado fetal y se encuentra en el núcleo y citoplasma de la célula.

Una mutación puede estar en hasta 50-94% de los casos (Beggs et al., 2010; Chiang & Chen, 2017; Fostira et al., 2018; McGarrity et al., 2000; Papp et al., 2010; Westerman & Wilson, 1999; Yoon et al., 2000).

En esta serie, se encontró, que un porcentaje alto de casos (80%) y familias (71%) con el test genético realizado (10/15), tenían una mutación. El porcentaje de mutaciones familiares encontradas se encuentra dentro del rango de tasas descritos en la literatura. Es así, como se describe en estudios realizados en pacientes húngaros, taiwaneses y chilenos sobre la detección de mutaciones en más del 50%, 73% y 87,5% de las familias afectadas,

respectivamente (Chiang & Chen, 2017; Orellana et al., 2013; Papp et al., 2010).

En series más grandes, que incluían 46 y 14 familias se identificó que el 50 y 59% de familias presentaban mutaciones en *STK11* (Mehenni et al., 2007; Scott et al., 2002). La alta tasa de mutaciones de los casos de esta tesis, coincide con el estudio danés, además, con el realizado con 8 pacientes griegos, y con el estudio australiano, quienes reportan una tasa y prevalencia de mutación del 86%, 87,5% y 73%, respectivamente (Chow et al., 2006; Fostira et al., 2018; Jelsig et al., 2016). En cambio, otro estudio realizado con 14 pacientes australianos (Scott et al., 2002) describió la mutación en menos del 50% de todos los pacientes y el estudio realizado en Estados Unidos por Amos et al. (2004), con una serie de 51 pacientes describió la mutación en el 69% de los probandos. Anteriormente se pensaba que la mutación se encontraba en la mayoría de pacientes, pero McGarrity et al. (2000), propuso que la mutación no era responsable en todos los casos SPJ, ya que ellos la identificaron en el 60% de los casos familiares y en el 50% de los casos esporádicos. Las diferentes tasas mutacionales encontradas, pueden ser explicadas por el uso de diferentes métodos de análisis mutacional, por la posibilidad de heterogeneidad del locus y de la enfermedad o, porque en realidad, sí existe un segundo gen responsable del SPJ. Y así, algunos autores hayan sugerido la probable existencia de otro locus en 19q13, no existen estudios que demuestren consistentemente otras alteraciones genéticas en la etiopatogenia de la enfermedad (Boardman et al., 2000; De Leng et al., 2007; Hearle et al., 2004; Mehenni et al., 1997, 2007). Sin embargo, con el fin de identificar otras variantes de la línea germinal en las regiones codificantes del genoma, y buscar si verdaderamente existía la heterogeneidad genética del SPJ descrita por varios autores, se realizó un estudio en pacientes chinos utilizando la secuenciación del exoma. Como resultado, y apoyando la teoría

planteada, describieron que sólo el 50% de las muestras de los afectados eran portadoras de mutaciones en *STK11*. Interesantemente, este grupo reporta variantes en los genes *OR4C45* c.767-768insAG (*del inglés*, Olfactory Receptor Family 4 Subfamily C Member 45) y *ZAN* c.5767insG (gen que codifica la proteína Zonadesina) que se presentaban en todos los casos y 4 mutaciones en microRNAs. Estos últimos estaban relacionados sobre todo con cáncer de páncreas (Wang H.H et al., 2014). Actualmente, no existen más estudios que demuestren consistentemente otras alteraciones genéticas en la etiopatogenia de la enfermedad. Está bien definido que la introducción de la técnica de MLPA, ha ampliado la detección de grandes deleciones (Wagner et al., 2021), y, debido a que este tipo de mutaciones abarca un gran porcentaje de mutaciones patogénicas en el SPJ, las tasas de detección mutacional han aumentado considerablemente (Amos et al., 2004; Boardman et al., 2000; Chow et al., 2006; Hearle, Schumacher, et al., 2006b; Lim et al., 2003; Papp et al., 2010; Salloch et al., 2010; Scott et al., 2002; Volikos et al., 2006).

En cuanto a las mutaciones descritas, según informes de la base de datos The Human Gene Mutation Database Professional 2020.4, se reportan hasta la fecha, la detección de 412 mutaciones en el gen *STK11* en pacientes con SPJ. En esta base de datos se describen mutaciones como las nonsense/missense, que son las sustituciones de un solo par de bases en las regiones codificantes, las pequeñas deleciones/inserciones, son aquellas microdeleciones o inserciones que afectan un triplete de pares de bases (20 pb o menos, que pueden ser inframe o frameshift), las de empalme o “*en inglés, splicing*”, que son las que producen alteraciones en el lugar en que se produce el empalme de ARNm, y las grandes deleciones/inserciones y duplicaciones que varían notablemente en su descripción. Las mutaciones de tipo Frameshift y las nonsense dan como resultado la obtención de una proteína truncada o

aberrante. En este sentido, se reportan que el 38% son pequeñas deleciones/inserciones, el 30% son de las de tipo nonsense/missense (sustituciones), grandes deleciones/inserciones y duplicaciones el 21%, el 10% de tipo splicing, y el 1% reordenamientos complejos (Institute of Medical Genetics in Cardiff, 2021). Las mutaciones más frecuentes en esta serie coinciden con lo descrito en dicha base de datos, siendo las deleciones/inserciones (frameshift) y las de tipo nonsense/missense. Actualmente, los cinco tipos de mutaciones halladas en nuestro estudio se han descrito en otras poblaciones, además, se encontró que todas las mutaciones identificadas en los casos a los que se les realizó el test genético en esta serie, fueron mutaciones puntuales y no se encontraron grandes deleciones. Datos que difieren con lo publicado por algunos autores, que si han detectado grandes deleciones, como por ejemplo en el estudio húngaro, que detectaron 62% de mutaciones puntuales y 38% de grandes deleciones (Papp et al., 2010) y con lo reportado por Chow et al (2006), que incluían 36% de grandes deleciones. Sin embargo, Volikos et al. (2006), estiman una proporción de casos afectados con grandes deleciones en sólo un 14% (11/76).

En los pacientes con fenotipo clínico característico, según recomendaciones de la guía del grupo europeo EHTG, se justifica el cribado genético de la línea germinal del gen *STK11* independientemente de la edad, y si no se detectan variantes patogénicas, se plantea la posibilidad de que sean portadores de variantes en secuencias no codificantes, que hubiese limitaciones en la técnica realizada, un diagnóstico erróneo o que exista un mosaicismo. En estos individuos el diagnóstico es válido solamente con los criterios clínicos. Esta misma guía y apoyados por Lathford et al. (2019), justifican el cribado genético de *STK11* de la línea germinal en niños y adolescentes con hiperpigmentación mucocutánea típica, y en los que presenten un pólipo de tipo PJ, abriendo la posibilidad de su realización en adultos con pigmentación

perioral típica aislada, o en los que tengan un pólipo solitario (Wagner et al., 2021).

4.2.2. Mutaciones en casos esporádicos y familiares

Una de las incógnitas, aun sin aclarar, radica en las tasas de mutación reportadas en los casos esporádicos y en los que tienen antecedentes familiares. Se ha descrito que hasta un 25-30% de los casos de SPJ son esporádicos, posiblemente por mutaciones *de novo* o por variantes de baja penetrancia (H.-M. Chen & Fang, 2009; Moll-Manzur & Araos-Baeriswyl, 2016). Se han identificado mutaciones en el 50-90% de los casos esporádicos (Mehenni et al., 2007; Boardman et al., 2000; Scott et al., 2002). En nuestra serie, el 40% son casos esporádicos, de ellos, los que tienen el test genético realizado y tienen una mutación en *STK11* son más de la mitad (60%) de los casos, datos similares y que se encuentran dentro de los rangos reportados por los anteriores autores. El grupo de Volikos et al. (2006) no encuentra diferencias entre los casos que presentaban y no presentaban mutaciones y antecedentes de historia familiar.

4.2.3. Mutaciones y relación genotipo fenotipo

Son muchos los autores que han realizado estudios con el objetivo de establecer la relación fenotipo-genotipo, pero éstos, difieren en la metodología utilizada tanto para el análisis de datos, como en las técnicas moleculares para el estudio de la mutación. Solamente, existe un grupo australiano, que no encontró diferencias ni asociación del fenotipo y el genotipo en los pacientes con SPJ. La metodología utilizada comparaba de forma general el fenotipo de

los casos con grandes deleciones en *STK11* y los que presentaron mutaciones missense y nonsense (Chow E. et al., 2006).

Mutación, edad de inicio de los síntomas y edad de diagnóstico

Debido a la poca muestra de casos de la serie, a los pocos pacientes que tenían realizado el test genético (10/15), y al escaso número de casos que pertenecían al grupo de no portadores de la mutación ($n=2$), no se encontró ninguna diferencia en la edad de inicio de los síntomas entre portadores y no portadores de la mutación. Se describe que las mutaciones de tipo missense se relacionan con el inicio tardío de los síntomas (Amos et al., 2004; Hearle, Schumacher, et al., 2006a), en esta tesis, solo un caso (C10) tenía una mutación de este tipo y los síntomas empezaron a los 11 años.

Mutación, manifestaciones clínicas y complicaciones

Empezando por el análisis de las manifestaciones clínicas y las mutaciones de *STK11* encontradas, debido a que todos los casos de esta serie presentaban hiperpigmentación mucocutánea no pueden existir diferencias entre portadores y no portadores. Volikos et al. (2006) no encontró diferencias en los casos que presentaban y no una mutación e hiperpigmentación mucocutánea. Zhan et al. (2017), sugiere que, existe correlación entre la gravedad del fenotipo y el número de copias de la mutación de *STK11*.

En nuestra serie, al buscar la relación entre la presentación de pólipos por sitio anatómico y la presencia de mutación, llama la atención que, de todos los casos que presentaron pólipos en el colon (7/15), el 100% tenían una mutación, y que, la única mujer que desarrollo pólipos en cérvix uterino era portadora de una mutación en el lugar de empalme o de “*splicing*”. Sin

embargo, debido a que el grupo de no portadores es muy pequeño ($n=2$), no se pueden realizar análisis estadísticos comparativos. De todos los casos que tenían una mutación ($n=8$), la mitad desarrollaron sólo pólipos de tipo hamartomatoso, y el 38% (3 casos), tenían además de hamartomas, pólipos adenomatosos, pero, los no portadores de la mutación ($n=2$) sólo padecieron hamartomas. Por este hallazgo, se infiere que la mutación puede que se asocie con el desarrollo de varios tipos histológicos de pólipos, pero, esto sólo se podría estudiar y afirmar si se aumenta el número de casos en el grupo de no portadores de la mutación. En este sentido, un grupo alemán en su serie de casos de 31 pacientes, encontraron que los individuos con mutaciones truncadoras desarrollaron más pólipos (Salloch et al., 2010) y Amos et al. (2004), plantearon que los pólipos gástricos son frecuentes en los pacientes SPJ que tienen una mutación tipo missense.

De todas las complicaciones analizadas, sólo se encontró que en los pacientes portadores de la mutación en *STK11*, puede que exista mayor tendencia a presentar sangrados digestivos, puesto que, más de la mitad de los casos presentaron dicha complicación. Sin embargo, la limitación del tamaño muestral no permite este análisis en nuestra población. En un estudio realizado en seis familias y 8 pacientes de origen chino, se ha descrito que las mutaciones truncadoras de *STK11* se asocian mayor probabilidad de causar complicaciones (H. Tan et al., 2016). En esta tesis, aunque, se observa que los casos que presentaron mutaciones de tipo frameshift ($n=4$) presentaron una obstrucción intestinal y/o invaginación más tarde que los que presentaron mutaciones puntuales (missense/nonsense) ($n=3$), no se ha encontrado significancia estadística. En la misma serie de casos chinos, reportan que los pacientes portadores de mutaciones truncadoras se sometieron a la primera polipectomía por complicaciones relacionadas, más temprano que los que tenían mutaciones missense (Tan H. et al., 2016), datos similares a los que

describió Salloch et al. (2010), quienes encontraron que los pacientes con mutaciones truncadoras necesitaron más intervenciones gastrointestinales quirúrgicas. La serie de pacientes Taiwaneses, describen que el tipo y localización de la mutación no tienen impacto importante en las intervenciones quirúrgicas (Chiang & Chen, 2017).

Por otro lado, el grupo de Hearle et al. (2006), concluyó que el tipo o el sitio de las mutaciones de *STK11* no influía significativamente en el riesgo de invaginación (Hearle, Schumacher, et al., 2006a). En nuestra serie, no se puede demostrar que presentar la mutación aumente el riesgo de presentar complicaciones, cirugía gastrointestinal urgente o invaginaciones intestinales. Al analizar la presentación de patologías digestivas y endocrinológicas, de los casos a los que se les realizó el test genético ($n=10$), se observó que de los portadores de la mutación ($n=8$), los hombres presentaron más patologías endocrinológicas asociadas. No existen descritas otras series que reporten estos datos.

Mutación y cáncer

La asociación entre ser portador de una mutación y padecer cáncer no se ha podido realizar en esta tesis, debido a que existe un número muy pequeño de casos que padecieron cáncer y que se les hizo el test genético.

En la investigación del cáncer y su relación genotípica en pacientes con SPJ, los estudios son incongruentes. Existen autores que no han encontrado ninguna asociación del riesgo de carcinogénesis y mutación en *STK11*, por ejemplo, uno de ellos fue Zhang Y. et al. (2017) en la serie de casos realizada en tres familias chinas, también Hearle et al. (2006b), analizaron un total de 419 casos con 297 mutaciones, y describieron que el tipo y el sitio de la mutación no influyeron en el riesgo de cáncer. Apoyando dichos resultados,

también se ha descrito que los riesgos acumulados relacionados con la edad para desarrollar cáncer fueron similares en pacientes con mutaciones de *STK11* en comparación con aquellos sin mutaciones detectables (Hearle, Schumacher, et al., 2006b; Mehenni et al., 2007). Sin embargo, contradiciendo estos resultados, en un estudio realizado en el Reino Unido, se describió que el incremento de riesgo de desarrollar cáncer en los portadores de una mutación de *STK11* a la edad de 65 años era del 47% (IC del 95% 27-73%) con riesgos elevados de cáncer gastrointestinal y de mama, concluyendo que, los pacientes con SPJ con mutaciones en la línea germinal tienen un riesgo relativo y acumulado muy alto de múltiples cánceres gastrointestinales y no gastrointestinales (Lim et al., 2003).

Varios estudios informan de la relación de varios tipos de cáncer con los diferentes tipos de mutaciones encontradas en los pacientes SPJ, es así, como el grupo de Hearle et al. (2006b) aporta que, encontró mutaciones de tipo missense en varios dominios de *STK11* que se asociaban a mayor riesgo de presentar cáncer. Otros autores describen, que el riesgo de padecer cáncer es similar en los que tienen mutaciones truncadoras (Lim et al., 2004). Un grupo alemán informa de la asociación entre mutaciones truncadoras y cáncer de mama en una serie que incluía 41 pacientes (Schumacher et al., 2005), sin embargo, esta teoría se debate por Lim W. et al. (2004), quienes no encuentran ninguna asociación entre mutaciones nonsense ni missense y cáncer de mama. El único paciente que tenía una mutación missense en esta tesis, no ha desarrollado ningún cáncer (C10), en cambio, uno de los que presentaba una mutación truncada (nonsense) desarrolló cáncer de páncreas y además falleció muy joven. Una de las mujeres que padeció cáncer de mama era portadora de una mutación en el lugar de empalme “*splicing*”, sin embargo, en contraposición a este hallazgo, en el estudio de Schumacher et al. (2005), 22

de los 25 casos que eran portadores de este tipo de mutación no habían desarrollado ningún tipo de cáncer.

Por otro lado, otros autores han encontrado asociaciones de fenotipo y genotipo según el exón afectado, por ejemplo, Lim et al. (2004) y Mehenni et al. (2006), refieren que las mutaciones en el exón 3 y el exón 6 se asocian con alto riesgo de cáncer. De nuestros pacientes, ninguno de los que padeció cáncer presentó una mutación en alguno de estos exones.

Existen pocos estudios que correlacionen el genotipo con el grado de displasia de pólipos intestinales, en un estudio que incluyó a 116 pacientes chinos con SPJ se encontró una tasa de detección de mutaciones del 67,3%, e, interesantemente, el 29,6% de todas las mutaciones fueron en el exón 7. Este exón es el más corto de los nueve exones y las mutaciones que afectan el dominio XI de la proteína quinasa, codificadas en parte por el exón 7, se correlacionaron con una incidencia del 90% (9/10) de displasia de pólipos del tracto gastrointestinal (Wang Z. et al., 2014).

En definitiva, existe discordancia y disparidad de los resultados de los diferentes estudios que no permite concluir una relación genotipo-fenotipo clara en los pacientes con SPJ.

5. Protocolos de vigilancia y detección precoz

Se ha decidido, que la valoración y evaluación general del cumplimiento de un protocolo en concreto en los casos de la tesis no se debía estimar, debido a la existencia de múltiples recomendaciones publicadas durante el periodo de recogida de datos. Sin embargo, se hizo un análisis de las pruebas realizadas en cada caso, al inicio del diagnóstico de la enfermedad (basales) y las de control, de tal forma, que se tuvo en cuenta, el cumplimiento de alguno de los

protocolos publicados antes del año 2017, descritos y resumidos previamente en el capítulo de introducción, y sobre todo, priorizando las pautas del documento de la Comunidad Valenciana del año 2008 (Aliño et al., 2008). No se incluyó el protocolo del 2017, puesto que esta fuera del periodo de recogida de datos (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario, 2017). Este análisis, no es extrapolable a una evaluación estricta y válida del cumplimiento del protocolo valenciano, puesto que, en el momento en que los casos fueron diagnosticados, e incluso, cuando cumplieron la edad indicada para la realización de una determinada prueba, no se habían publicado las recomendaciones en Valencia, además, algunos casos se diagnosticaron antes de 1997, año en el cual, apenas se describían las primeras recomendaciones de vigilancia para estos pacientes.

Los estudios demuestran que la vigilancia gastrointestinal, incluyendo el estómago, intestino delgado y colon, disminuye notablemente las complicaciones asociadas a los pólipos, es así, como se describe en un estudio realizado en el Reino Unido con casos del Hospital de San Marcos que incluía a 63 pacientes, donde encontraron que ningún caso que estaba inscrito en el programa de vigilancia necesitó cirugías de urgencia secundarias a obstrucción o invaginación intestinal, así mismo, en este estudio, recomiendan que la vigilancia se debe empezar en la infancia y sugieren que, en su serie, la falta de diagnósticos de cánceres gastrointestinales, podría reflejar que la vigilancia adecuada y la realización de polipectomías oportunas, habían evitado su desarrollo (Latchford et al., 2011). Sin embargo, el efecto de la vigilancia en estos pacientes sobre la morbilidad y la mortalidad no se ha evaluado en ensayos clínicos controlados (McGarrity et al., 2016).

Las recomendaciones de los múltiples protocolos se basan en pautas para la vigilancia según el sitio anatómico u órgano en el que se desea realizar la

evaluación. Desde el año 1997 (Tomlinson & Houlston, 1997), y hasta ahora, existe diferente bibliografía internacional que describe documentos con las pautas a seguir. Algunos, son consejos de expertos basados en revisiones de la literatura (Beggs et al., 2010; Giardiello & Trimbath, 2006; McGarrity & Amos, 2006) o recopilaciones sistemáticas que incluyen estudios de cohortes, artículos originales y metaanálisis (van Lier, Wagner, et al., 2010), también, varios autores han emitido sus criterios basados en estudios retrospectivos de cohortes (van Lier, Mathus-Vliegen, et al., 2011), o con pequeñas series de casos en niños (Goldstein & Hoffenberg, 2013), pero, la gran mayoría surgen de reuniones y grupos de expertos, como son, la guía clínica del American College of Gastroenterology (Syngal et al., 2015), la guía de Práctica Clínica Oncológica del grupo National Comprehensive Cancer Network de los Estados Unidos (NCCN, 2017), las recomendaciones dirigidas a niños de la American Association for Cancer Research (AACR) (Achatz et al., 2017) y las realizadas por la ESPGHAN (Latchford et al., 2019), estas últimas, apoyan las guías de la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal. Por último, la más reciente publicación, es realizada por el grupo europeo de expertos de tumores hereditarios, pero, en este documento no participa ningún centro español (Wagner et al., 2021). En España, las recomendaciones se describen por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), su publicación más reciente es el libro de Cáncer Familiar y Hereditario (Aguirre Ortega et al., 2019), aunque, periódicamente realizan actualizaciones en el curso online sobre Cáncer Hereditario (Guillén Ponce, 2017). Por otro lado, en la Comunidad Valenciana, se realizó la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario en el año 2008 y una posterior actualización en el 2017 (Aliño et al., 2008; Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario, 2017).

5.1. Vigilancia gastrointestinal con pruebas de imagen radiológicas y endoscópicas

5.1.1. Vigilancia del colon

Empezando por la valoración y vigilancia inicial (basal) del colon, en esta serie, la colonoscopia se realizó a todos los casos y cumple con la recomendación de todos los protocolos descritos; aunque, la edad de realización es diferente en cada caso. Esta técnica, aparece incluida en todos los protocolos de diagnóstico y/o vigilancia, generalmente, es la que se ha utilizado en un caso con síntomas abdominales y que además cumple otros criterios clínicos de SPJ, para el diagnóstico inicial cuando se encuentran pólipos. También, se usa en la valoración y vigilancia inicial en pacientes con alta sospecha clínica de SPJ, sea, porque presentan antecedentes familiares o por presentar un fenotipo característico (Aliño et al., 2008; Beggs et al., 2010; Boardman, 2002; Giardiello & Trimbath, 2006; Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario, 2017; McGarrity & Amos, 2006; NCCN, 2017; Syngal et al., 2015; Tomlinson & Houlston, 1997; van Lier, Wagner, et al., 2010; van Lier, Mathus-Vliegen, et al., 2011; Wagner et al., 2021). La edad recomendada para realizar la primera colonoscopia de vigilancia en un paciente con diagnóstico clínico de SPJ o con sospecha diagnóstica, ha cambiado a lo largo de éstos años, es así, como algunos autores decían inicialmente que debía empezar a los 25 (Aliño et al., 2008; McGarrity & Amos, 2006; Tomlinson & Houlston, 1997; van Lier, Wagner, et al., 2010), sin embargo, Giardiello et al. (2006), recomendaba disminuir esta edad a 18 años, pero finalmente, otros trabajos e incluso la última actualización publicada por la SEOM en el libro de Cáncer Familiar y Hereditario (Aguirre Ortega et al., 2019) y las más recientes recomendaciones europeas (Wagner et

al., 2021), describen que debe ser desde los 8 años (Beggs et al., 2010; Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario, 2017; Latchford & Phillips, 2011; Syngal et al., 2015). Según los resultados de una pequeña serie de casos realizada en niños, se ha planteado empezar la vigilancia gastrointestinal, incluyendo la colonoscopia, a partir de los 4 a 5 años de edad (Goldstein & Hoffenberg, 2013). Para continuar y garantizar la vigilancia en estos pacientes, los controles con colonoscopia se recomendaban cada 2 a 3 años, sin darle importancia a los resultados de la prueba basal (Aliño et al., 2008; Giardiello & Trimbath, 2006; McGarrity & Amos, 2006), o antes, si aparecen síntomas. El protocolo actual del grupo de expertos en tumores hereditarios, amplían el intervalo de controles a cada 1 a 3 años. Otros autores como Syngal et al. (2015), Beggs et al. (2010), el grupo valenciano de trabajo de la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario del 2017, el de la SEOM en la actualización del libro de Cáncer Hereditario del año 2019 (Aguirre Ortega et al., 2019) y el europeo de tumores hereditarios (Wagner et al., 2021) dan importancia a los resultados de la colonoscopia basal, y recomiendan que, si no hay pólipos en la colonoscopia previa se reinicien los controles a los 18 años. De forma añadida, Beggs et al. (2010), el grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario de Valencia (2017) y el grupo de la SEOM, insisten, que en mayores de 50 años se debe realizar cada 1 a 2 años (Aguirre Ortega et al., 2019).

En este estudio, los casos con mayor tiempo de evolución de la enfermedad, tenían realizadas un mayor número de colonoscopias, obteniendo una buena correlación, estos datos sugieren que, la prueba se realiza de forma aceptable y adaptada a las recomendaciones de los protocolos de vigilancia. Sin embargo, el porcentaje general de cumplimiento de realización de las colonoscopias de control es sólo de un 53,3%, este porcentaje es bajo, debido

a que la mayoría de individuos no cumplían el intervalo recomendado para los controles.

Por otro lado, la radiografía de abdomen, fue otra de las pruebas que se realizó en todos los pacientes, y aunque no está incluida dentro de las recomendadas, desde hace décadas, es una técnica accesible y barata que se hace frecuentemente en pacientes que asocian síntomas gastrointestinales; dicha prueba, solamente se realizó de 1 a 2 veces por cada caso a lo largo de la evolución de la enfermedad, es probable, que ésta, no se realizara rutinariamente dentro de un protocolo de vigilancia.

Para el tratamiento de los pólipos en el colon recomiendan realizar polipectomía endoscópica en manos de expertos por el riesgo de perforación, o resección laparoscópica en cuña (Latchford et al., 2019).

5.1.2. Vigilancia esófago-gástrica

Los protocolos recomiendan la realización de una endoscopia de vías digestivas altas o esofagogastroduodenoscopia para la vigilancia esofagogástrica; en esta serie, se realizó al 87% de los casos. Incluso algunos autores, la incluyen para el control del tercio proximal del duodeno (Boardman, 2002; Aliño et al., 2008). De los casos evaluados en la tesis, tres casos no la tenían realizada, el C1 porque se hizo una VCE (se realizó a los 10 años), al C3 se le practicó una ecografía abdominal para la vigilancia basal, y el C9 no tenía pruebas para la vigilancia gástrica. Varios autores han descrito que la evaluación del estómago debía empezar a los 10 años (Tomlinson & Houlston, 1997; McGarrity & Amos, 2006), luego, la mayoría de protocolos indican que debe ser a los 8 años (Beggs et al., 2010; Syngal et al., 2015; Latchford et al., 2019), incluyendo, el de la guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario de la Comunidad Valenciana del 2008 y 2017, en la actualización

del libro de la SEOM de Cáncer Familiar y Hereditario (Aguirre Ortega et al., 2019), y el más reciente descrito por expertos europeos en tumores hereditarios (Wagner et al., 2021), sólo se exceptúa un autor, que aumenta esta edad hasta los 25 a 30 años (van Lier, Wagner, et al., 2010). De nuevo, en este sentido, Goldstein y Hoffenberg et al. (2013) plantean una vigilancia más intensiva disminuyendo la edad a los 4-5 años.

Al valorar en los casos de esta tesis el cumplimiento de la evaluación inicial (basal) del estómago, se tuvieron en cuenta, los casos que no tenían una endoscopia digestiva alta, la edad de realización de esta técnica, y el momento en que se debía realizar según las características de la evolución de cada paciente, evidenciando que, sólo el 60% se ajustaba a los protocolos recomendados. En cuanto a la frecuencia de realización de las pruebas de control, en la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario de la Comunidad Valenciana del 2008 y el grupo holandés de van Lier et al. (2010), describen que sea cada 2 a 3 años, sin incidir en los resultados de la prueba basal. Aunque, algunos autores mantienen dicho intervalo de tiempo, remarcan que, si no hay pólipos en la prueba basal, se reinicie la vigilancia a los 18 años (Giardiello & Trimbath, 2006; Beggs et al., 2010; Syngal et al., 2015; Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario, 2017; Aguirre Ortega et al., 2019; Wagner et al., 2021). Como ocurre en la vigilancia del colón, hay grupos que describen que se debe disminuir la frecuencia a cada 1-2 años en mayores de 50 años (Aguirre Ortega et al., 2019; Beggs et al., 2010; Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario, 2017). En esta serie, solo cuatro casos cumplen la frecuencia recomendada de realización de una gastroduodenoscopia. En la mayoría de casos, la frecuencia de realización es de más de 3 años, concluyendo, que la vigilancia esofagogástrica de nuestros pacientes no se llevó a cabo de una forma adecuada. De igual forma, en el análisis general del cumplimiento del

protocolo de control y vigilancia del estómago se ha concretado que tan sólo el 33% estaban dentro de las pautas recomendadas. No existe ningún estudio que valore detalladamente el cumplimiento y valoración gástrica en casos SPJ. En el caso que presentó cáncer esofagogástrico (C8), las pruebas basales se realizaron tardíamente, y a pesar de que el diagnóstico de SPJ fue a los 32 años, la valoración inicial del estómago fue 30 años después; el control se realizó además fuera del periodo de tiempo indicado, diagnosticando con dicha prueba la patología tumoral. Estos hallazgos sugieren, que, en este paciente, el mal cumplimiento de los protocolos de vigilancia ha influido en un diagnóstico tardío de cáncer.

Para el tratamiento de los pólipos del estómago, recomiendan realizar polipectomía endoscópica en manos de expertos por el riesgo de perforación, o resección laparoscópica en cuña.

5.1.3. Vigilancia del intestino delgado

En el seguimiento del intestino delgado, antes del año 2006, se recomendaba realizar series de intestino delgado, también denominado tránsito baritado (Tomlinson & Houlston, 1997; Boardman, 2002; Giardiello & Trimbath, 2006; McGarrity & Amos, 2006), este procedimiento se realizó al 67% de los pacientes de esta serie (10 casos), es probable, que la gran mayoría de casos tuviesen esta prueba, porque los diagnósticos fueron antes del año 2006, sin embargo, sólo se realizó de 1 a 3 veces por caso a lo largo de la evolución de la enfermedad, por este motivo, no sé puede discriminar si realmente se utilizó sólo para el diagnóstico, o como método de vigilancia. La Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario de la Comunidad Valenciana del 2008 (Aliño et al., 2008), planteaba la realización de tránsito intestinal baritado más gastroduodenoscopia, sin embargo, varios autores y así como se plasmaba en

esta misma guía, el tránsito baritado podría ser reemplazado por la realización de Vídeo Cápsula Endoscópica (VCE), recomendación, que también fue apoyada por otras publicaciones de años previos, las cuales describían que la detección de pólipos con VCE era superior al examen radiológico (McGarrity & Amos, 2006; Caspari et al., 2004; Brown et al., 2006). A pesar, de que en la guía valenciana ya se había planteado el uso de VCE desde el 2008, en nuestra serie, sólo se realizó VCE a 7 de los 15 casos (47%), estos datos sugieren que, es probable que no cumplieran las recomendaciones planteadas, quizá, porque en los hospitales de Valencia existieran limitaciones para su uso. La VCE se introdujo en la práctica clínica en 2001, permite una inspección indolora de la mucosa del intestino delgado, pero está limitada por el hecho de que no se pueden hacer biopsias ni procedimientos endoscópicos (Heine et al., 2006). Fue a partir de 2008, que ésta prueba se incluyó en la mayoría de protocolos de vigilancia de SPJ. En la guía clínica americana del ACG (Syngal et al., 2015) y en la actualización de la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario de la Comunidad Valenciana de 2017 (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario, 2017) la recomiendan como única opción para valorar el intestino delgado. En cambio, otros autores y las más recientes recomendaciones europeas, abren la posibilidad de realizar VCE o entero resonancia magnética (enteroRNM) (Beggs et al., 2010; van Lier, Wagner, et al., 2010; van Lier, Mathus-Vliegen, et al., 2011; NCCN, 2017; Latchford et al., 2019; Wagner et al., 2021). Llama la atención, que recientemente, el grupo de la SEOM en su libro de Cáncer Familiar y Hereditario sigan planteando la realización de VCE o tránsito baritado (Aguirre Ortega et al., 2019). La enteroRNM se puede hacer por medio de enterografía (administrando contraste por vía oral) o por enteroclísis (administrando contraste por medio de una sonda nasoyeyunal o nasogástrica). En esta tesis, sólo tenían hecha una enteroRNM, dos de los

casos, este hallazgo es de esperar, puesto que, como se dijo previamente, en la guía valenciana sólo se recomendó desde el año 2017, por tal razón, el cumplimiento de la realización de esta prueba no se puede valorar, además, sólo se recogieron datos hasta el año 2016, quedando fuera del periodo del estudio. De nuevo, es curioso, que a pesar de que en recientes protocolos se ha recomendado la enteroRNM, en el libro de la SEOM, ni tan siquiera se nombra la posibilidad de realizarla (Aguirre Ortega et al., 2019).

La VCE tiene algunas limitaciones y presenta tasas de detección más bajas de pólipos en el duodeno y el yeyuno proximal, puesto que, en esta zona existe un tránsito intestinal más rápido, por esta razón, a la mayoría de los pacientes se les realiza preparación intestinal antes de su inserción (Chong et al., 2006; Ross et al., 2008). Otro de los inconvenientes de la VCE, es que, en comparación con la enteroRNM, evalúa de forma menos precisa el tamaño de los pólipos (Postgate et al., 2008), ésta última ha demostrado caracterizar de forma más precisa el tamaño y localización (Caspari et al., 2004). La VCE ha sido considerada más cómoda que la enteroRNM en adultos (Gupta et al., 2010), debido a que, la incomodidad de la RNM radica en la técnica utilizada, que requiere de la distensión del intestino delgado con grandes volúmenes de líquido (Sadigh et al., 2017). Sin embargo, en otro estudio realizado en adultos, la enteroRNM puede tener un mejor rendimiento diagnóstico para pólipos mayores de 15 mm (Gupta et al., 2010), aunque, en otras series esta conclusión es contradictoria (Caspari et al., 2004; Schulmann et al., 2005; Maccioni et al., 2012). Es probable, que en la enteroRNM, los niveles remanentes de gas intraluminal y gas-líquido en las asas del intestino delgado insuficientemente distendidas en relación con el medio de contraste administrado por vía oral, pueden ocasionalmente ocultar pólipos pequeños (Tomas, 2014), aunque, las imágenes se pueden mejorar por medio de la

realización de varias secuencias y cambiando la posición del paciente de decúbito prono a supino (Maccioni et al., 2012).

Recientemente, el grupo estadounidense de la NCCN ha publicado en la Guía Oncológica de Práctica Clínica, la posibilidad de la realización de VCE, enterografía por tomografía axial computarizada (enteroTAC) o por RNM (NCCN, 2017). Esta técnica no se realizó a ninguno de los casos de esta serie. La tomografía axial computarizada (TAC) es una herramienta eficaz para evaluar los tumores del intestino delgado, incluidos los pólipos, pero al igual que la enteroRNM, requiere de enteroclisis, con una sensibilidad y especificidad en adultos evaluadas hasta el 93% y el 99%, respectivamente, añadiendo el riesgo de exposición a la radiación. No existen más autores que recomienden en los protocolos el uso de tomografía computarizada; aunque, en una revisión y actualización realizada por Tomas C. et al. (2014) describen que la RNM y la TAC que utilizan enterografía o enteroclisis permiten la detección de la mayoría de los pólipos en pacientes con SPJ. También, una de las consideraciones respecto a la utilización de la TAC, es que, se debería reservar para pacientes que padecen SPJ con obstrucción intestinal aguda por invaginación intestinal sólo después de que se haya realizado una ecografía abdominal y persista la incertidumbre diagnóstica (Pilleul et al., 2006).

Por otro lado, en adultos, se ha planteado reemplazar la realización de VCE y enteroRNM por la enteroscopia de doble balón (EDB), su principal ventaja, es que en manos expertas y un abdomen favorable que sea suficientemente grande para movilizar el enteroscopio, permite visualizar todo el intestino (Chong et al., 2006); además, cuenta con la disponibilidad para realizar intervenciones endoscópicas como la coagulación con plasma de argón, polipectomías, marcajes o tatuajes de seguimiento y la posibilidad de extracción de cuerpos extraños (Heine et al., 2006). Es así, como el grupo de van Lier, Mathus-Vliegen et al. (2011), en el documento donde actualizan las

recomendaciones de detección precoz, refieren que se podría utilizar como vigilancia, aunque en realidad, sopesa establecer de forma más precisa los beneficios y riesgos, sobre todo por las probables complicaciones. Las actuales recomendaciones europeas, plantean que se debe utilizar para la resección de pólipos (Wagner et al., 2021). En los pacientes del estudio, se realizó EDB sólo a dos casos (C2 y C5), como método de control, en el caso 5 se realizaba dentro de la frecuencia recomendada, pero en el caso 2, se realizó fuera del periodo indicado. La EDB, se desarrolló desde el año 2001 en la Facultad de Medicina de Jichi en Japón (Yamamoto et al., 2001), se basa en el principio de que tanto el endoscopio como el sobretubo están equipados con un globo en el extremo distal, que puede inflarse y desinflarse alternativamente, permitiendo de forma más precisa la exploración del intestino delgado. En un estudio con 18 pacientes, compararon el uso de VCE, enteroRNM por enteroclísis y EDB, encontrando tasas de detección de pólipos similares para la VCE y EDB; esto puede ser debido a deficiencias de la VCE, como por ejemplo la imposibilidad de insuflación de aire y maniobrabilidad, interferencia con pólipos grandes y numerosos, o en ocasiones, por el paso rápido la VCE a través del duodeno y el yeyuno proximal. Por otro lado, en el intestino que presenta adherencias debido a laparotomías previas, la VCE puede superar a EDB (Ohmiya et al., 2010). Varios estudios han informado que la VCE podría pasar por alto pólipos grandes en comparación con la EDB (Chong et al., 2006; Ross et al., 2008; Postgate et al., 2008), especialmente dentro del intestino delgado proximal.

Chong et al. (2006), reportó 4 casos de lesiones en el intestino delgado proximal que fueron detectadas por EDB después de no haber detectado ningún pólipo con la VCE, además, se ha descrito en una revisión retrospectiva que compara la realización de EDB y VCE, que la VCE clasificó erróneamente más de la mitad de los pacientes como no portadores de pólipos

en el intestino delgado. De manera similar, se ha reportado en un estudio con pacientes con SPJ, que no se detectaron el 20% de los pólipos grandes del intestino delgado con el uso de la VCE (Soares et al., 2004). Una de las principales limitaciones de la VCE incluye la experiencia del observador en conjunto a la interpretación de las imágenes, sumado a que la VCE es limitada para la evaluación del tamaño de la lesión (Gupta et al., 2010; Postgate et al., 2008). Por el contrario, la enteroTACy la enteroRNM tienen la ventaja indiscutible de proporcionar información precisa con respecto al tamaño de la lesión y la ubicación de la lesión. La serie realizada en 15 pacientes de los Países Bajos, sugieren que la enteroRNM y EDB tienen un rendimiento diagnóstico comparable cuando hay pólipos mayores o iguales a 15 mm (Goverde et al., 2017).

En cuanto a la edad recomendada, todos los autores coinciden en que la vigilancia del intestino delgado debe comenzar a entre los 8 y 10 años en un individuo asintomático con diagnóstico clínico de SPJ, y antes si es sintomático, se ha determinado esta edad, puesto que los riesgos estimados de invaginación intestinal son del 44% a los 10 años y de aproximadamente el 50% a la edad de 20 años. Se exceptúa al grupo de Goldstein y Hoffenberg (2013), que propone empezar de los 4 a 5 años y al grupo de Belsha et al. (2017) quienes sugieren que, específicamente la vigilancia del intestino delgado con VCE podría empezarse desde los 4 años, puesto que las invaginaciones en su cohorte habían ocurrido a esa edad. Las investigaciones generalmente deben repetirse cada 2 a 3 años, aunque, el grupo europeo en las últimas guías, amplía este periodo de 1 a 3 años (Wagner et al., 2021). La mayoría de autores, incluyendo a los de las guías valencianas y los del libro de la SEOM, precisan que al igual que sucede con la valoración del colon y estómago, si no hay pólipos en la prueba basal, se reinicie la vigilancia a los 18 años (Aguirre Ortega et al., 2019; Beggs et al., 2010; Giardiello &

Trimbatht, 2006; Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario, 2017; Syngal et al., 2015; Wagner et al., 2021). La vigilancia y evaluación basal del intestino delgado en este estudio, sólo llega al 47% de cumplimiento, inclusive, valorando la realización de EDB. Las pruebas de control, también han sido realizadas en un margen de bajo cumplimiento, siendo sólo el 33%, por lo que se puede sugerir que estos pacientes no tuvieron una adecuada vigilancia. Al caso de la serie que presentó un tumor de intestino delgado (C9), que además fallece a los 30 años, no se le realizó ni la valoración inicial (basal) del intestino delgado, ni tampoco los controles de vigilancia, lo que demuestra, un probable fallo en la vigilancia precoz, enlenteciendo el diagnóstico temprano del cáncer.

Aunque existen series con evidencia débil que describen la aparición de pólipos solitarios gastrointestinales (excepto en esófago), éstas sugieren, que no existe un mayor riesgo de pólipos o cáncer metacrónicos (Iwamuro et al., 2019; Mustafa Oncel et al., 2003), por lo que, se recomienda que no se realice vigilancia de rutina una vez se haya confirmado el diagnóstico de pólipo solitario PJ. Sin embargo, para excluir el diagnóstico de SPJ, es necesario que se haya realizado una evaluación previa, que incluya evaluaciones panendoscópicas, exploración clínica y anamnesis completa para descartar antecedentes familiares. No hay datos que informen sobre la utilidad de las pruebas genéticas en el contexto de un pólipo PJ solitario, pero, se podrían realizar pruebas genéticas de *STK11*, especialmente en niños y adultos más jóvenes (Wagner et al., 2021).

En los últimos 10 años se ha aprobado el uso de EDB como método de tratamiento de los pólipos. Un pequeño estudio retrospectivo ($n=15$) concluyó que el tratamiento endoscópico de los pólipos del intestino delgado en el SPJ mediante la EDB disminuyó la aparición de laparotomía urgente al disminuir la media de pólipos resecaos mayores de 20 mm en cada procedimiento

(Sakamoto et al., 2011), otro estudio demuestra que la EDB es clínicamente útil y segura para el tratamiento de los pólipos (Gao et al., 2010), a su vez, van Lier, Mathus-Vliegen (2011) la recomiendan como terapia. En esta serie, sólo se realizó EDB a 2 casos (13%), al igual que ocurrió con la enterorNM, en cambio, se realizó VCE a un número mayor de pacientes (47%); estos datos no son realmente interpretables, ya que no se ha podido diferenciar si la EDB fue un método de vigilancia y detección precoz o fue una técnica utilizada para el tratamiento de los pólipos, además, la evaluación de los aspectos relacionados a las técnicas de tratamiento endoscópico de los pólipos no se ha planteado como objetivo de esta tesis.

Aproximadamente el 95% de las intususcepciones ocurren en el intestino delgado, el 5% en el colon y generalmente son causadas por hamartomas mayores a 15 mm de diámetro (tamaño medio de 35 mm), el tamaño del pólipo es probablemente el factor de riesgo más importante para la invaginación intestinal (Van Lier, Mathus-Vliegen, et al., 2011). No existe consenso, pero, en general, se aconseja la polipectomía para pólipos del intestino delgado que midan entre 10-15 mm y en pólipos sintomáticos (Ohmiya et al., 2010; Giardiello & Trimbath, 2006; van Lier, Mathus-Vliegen, et al., 2011), sin embargo, las recomendaciones más recientes describen que se debería realizar polipectomía electiva para los pólipos del intestino delgado mayores a 15-20 mm o más pequeños si producen síntomas. Además, se recomienda realizar polipectomía profiláctica; en el caso que se realice una laparotomía de urgencia, junto a una enteroscopia intraoperatoria (PEIO) con resección de pólipos también mayores de 10 mm. (van Lier, Mathus-Vliegen, et al., 2011; Hinds et al., 2004). En Valencia, en la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario de 2008 y en la actualización de 2017 se incluye la EDB como una de las técnicas para el tratamiento de los pólipos, pero, en la última actualización de la SEOM en el libro de Cáncer Familiar y Hereditario del año

2019, ni se nombra, y tampoco se abre debate sobre su realización (Aliño et al., 2008; Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario, 2017; Aguirre Ortega et al., 2019).

5.2. Vigilancia y cribado de cáncer de páncreas

Para la vigilancia del páncreas en los pacientes con SPJ, desde el año 1997 hasta el año 2010, se recomendaba la realización de ecografías de abdomen o ecografía endoscópica, si esta última estaba disponible (Tomlinson & Houlston, 1997; Boardman, 2002; McGarrity & Amos, 2006), dicha recomendación, también era válida en la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario de la Comunidad Valenciana del año 2008 (Aliño et al., 2008). Uno de los autores dio la posibilidad de reemplazar la ecografía abdominal por la tomografía axial computarizada abdominal y /o la realización de Ca 19.9 (Giardiello & Trimbath, 2006). En este estudio, se realizó en igual proporción ecografía y TAC abdominal a casi todos los casos (87%); la recomendación de hacer TACabd no estaba descrita en la guía valenciana del año 2008, sin embargo, su uso era válido por indicación de otros protocolos, por lo que se podría pensar, que el cribado de cáncer de páncreas en los pacientes de la serie aportaba un matiz importante en sus controles médicos. Sin embargo, la realización de dichas pruebas estaba fuera de los periodos y la edad indicada, lo que puede explicar, porque el porcentaje de cumplimiento de las pruebas basales y de control para la vigilancia pancreática en todos los casos de la serie fue tan baja, 38% y 8% respectivamente.

El grupo de van Lier, Wagner et al. (2010), recomiendan la vigilancia pancreática, realizando RNM abdominal junto con ecografía endoscópica, sin embargo, en la Comunidad Valenciana se publicó en la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario del año 2017 la recomendación de realizar

RNM pancreática o ecografía abdominal, pero no, ecografía endoscópica (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario, 2017). Hay pocos estudios que comparen el rendimiento de la RNM y la ecografía endoscópica, es así, como en una serie estadounidense de 86 pacientes, la ecografía endoscópica se consideró como el método de cribado estándar, los casos incluidos presentaban un riesgo elevado de padecer cáncer de páncreas, incluyendo SPJ, además, describieron que la ecografía endoscópica tiene un mayor rendimiento en la detección de hallazgos pancreáticos anormales en comparación con la resonancia nuclear magnética ($p=0,007$) (DaVee et al., 2018). Por el contrario, dos autores demuestran que, a diferencia de la ecografía endoscópica, la RNM era más sensible para la detección de lesiones quísticas, con importantes limitaciones en la detección de lesiones sólidas (Harinck et al., 2016) y que la ecografía endoscópica detectó con mejor precisión las lesiones sólidas (Signoretti et al., 2018). Sin embargo, otro grupo describió una alta concordancia de detección de lesiones clínicamente relevantes entre los dos métodos (Canto et al., 2012). Por lo tanto, según el grupo europeo EHTG, estas dos técnicas podrían considerarse complementarias en los programas de vigilancia del páncreas y adaptarse a la experiencia de cada centro (Wagner et al., 2021).

La ecografía endoscópica, ya estaba descrita y recomendada en la guía valenciana del año 2008, pero, se realizó a un porcentaje muy bajo de pacientes de esta serie (13%); por lo que es probable que no estuviese disponible en los centros hospitalarios. La RNM abdominal se realizó a sólo a un 33% de pacientes de este estudio (5 casos), quizá, porque se asumía como válida la realización de ecografía abdominal o TAC de abdomen que se practicó a casi todos los casos.

Algunos autores, desde el año 2015 plantearon el uso de la colangiopancreatografía por RNM (Syngal et al., 2015; NCCN, 2017); a

ningún caso de esta serie se le había solicitado, siendo lógico, ya que, su indicación data de hace pocos años.

La colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPER) se hizo sólo a un paciente (caso 6), esta prueba se recomendó solo por Beggs et al. (2010) y también en el libro de Cáncer Familiar y Hereditario del grupo de la SEOM (Aguirre Ortega et al., 2019). Recientemente, hay autores que publican que se debe realizar colangiopancreatografía por RNM o ecografía endoscópica (Syngal et al., 2015; NCCN 2017), la primera, tampoco se realizó a ningún caso de este estudio.

Es llamativo, que el grupo de Beggs et al. (2010), e incluso en la actualización del libro de Cáncer Familiar y Hereditario de la SEOM (Aguirre Ortega et al., 2019), describen que no recomiendan la vigilancia pancreática, porque no es costo-efectiva; a pesar de esto, el libro de la SEOM pone de manifiesto que se puede realizar varias pruebas, como la CPER, RNMAbd o ecografía endoscópica.

En contradicción con los autores que no recomiendan el cribado, es muy importante destacar, que se ha informado de la conveniencia de realizar pruebas de detección precoz de cáncer de páncreas en pacientes portadores de una mutación genética asociada a riesgo elevado de padecer dicho cáncer, y en otros escenarios en donde se añade un riesgo elevado de cáncer de páncreas (Lo et al., 2019). Esta idea es apoyada por el grupo estadounidense, que en su estudio incluía pacientes afectados de SPJ (6% del total de la muestra), con un seguimiento de 29 meses, donde, además, demuestran que estos pacientes deben someterse a pruebas de detección precoz, ya que la detección temprana ofrece la única posibilidad probable de intervención curativa (DaVee et al., 2018). Por otro lado, existen dos consensos recientes que fueron publicados por el grupo EHTG y por el Consorcio Internacional de Detección del Cáncer de Páncreas, que recomiendan fuertemente, aunque con un nivel evidencia

moderado/bajo, que los pacientes con SPJ deben incluirse en la vigilancia pancreática en el marco de estudios o registros, independientemente de los antecedentes familiares de cáncer de páncreas (Goggins et al., 2020; Wagner et al., 2021). En ese sentido, en España se ha creado el registro PanGen-Fam en el año 2009 para recopilar familias con alto riesgo de cáncer pancreático, estando incluidos los pacientes con SPJ, ofreciendo un programa de cribado individualizado para la detección temprana de tumores en personas de alto riesgo. El estudio se combina con un programa de investigación genómica actualizado para identificar nuevos determinantes genéticos para las familias en las que se desconoce la causa genética. Hasta la fecha, se han sumado al proyecto 16 centros de España (Mocci et al., 2015). En los últimos 20 años, varios registros de todo el mundo han realizado pruebas de detección de cáncer pancreático en individuos de alto riesgo y, en general, estos estudios informan de un rendimiento positivo que indica la capacidad de detectar lesiones precursoras y carcinoma en estadio temprano (Mocci et al., 2015; Langer et al., 2009; Del Chiaro et al., 2010; Verna et al., 2010).

El objetivo actual es demostrar el riesgo elevado de estos pacientes en padecer cáncer de páncreas por medio de la realización de pruebas de detección precoz como ecografías endoscópicas y resonancias magnéticas (Raff, 2017). A su vez, existe en marcha un estudio observacional, que empezó en el año 2014 y con una duración de 10 años, coordinado por el Doctor Joshua Raff del Hospital White Plains de Nueva York, en el cual se incluyen a pacientes con mutaciones de genes relacionados con cáncer hereditario, afectados de SPJ, historia familiar de cáncer de páncreas y síndromes de pancreatitis crónicas (Raff, 2017).

La valoración del cumplimiento del protocolo inicial (basal) y de control pancreático en los casos que presentaron cáncer de páncreas, no fue el adecuado; al caso 2 se le realizó una ecografía abdominal a la edad

recomendada, pero el control imagenológico se hizo 10 años después; y al caso 4, no se le realizó un primer control pancreático si no, hasta los 65 años.

5.3. Vigilancia mamaria

Para la vigilancia de la mama en pacientes con SPJ también se han descrito múltiples recomendaciones, existiendo varias discrepancias. Aunque, el SPJ se ha mencionado en las directrices sobre la vigilancia del cáncer de mama en pacientes con alto riesgo de desarrollarlo, no existen recomendaciones específicas ni se han publicado ensayos clínicos sobre protocolos de vigilancia mamaria para mujeres con SPJ. Varios autores señalan que el riesgo de cáncer de mama en mujeres con SPJ se superpone con el riesgo de cáncer de mama en portadoras de la mutación *BRCA*, lo que sugiere que se lleve a cabo la misma estrategia de vigilancia (Giardiello & Trimbath, 2006; Cobain et al., 2016).

Diversos protocolos recomiendan empezar con la exploración mamaria desde los 25 años (McGarrity & Amos, 2006; National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2017; Tomlinson & Houlston, 1997; van Lier, Wagner, et al., 2010; van Lier, Westerman, et al., 2011), en la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario de Valencia del año 2008 se recomendaba a los 20 años (Aliño et al., 2008) y otros autores definen que debe ser desde los 18 años (Giardiello & Trimbath, 2006; Beggs et al., 2010; Syngal et al., 2015); así como la periodicidad de los controles cambia según cada protocolo, de ser mensual, a semestral o anual. Junto a la exploración se ha recomendado la realización de mamografía y/o RNM mamaria. Se ha de resaltar, que desde el año 2010, la mayoría de autores sugieren que la vigilancia con estas dos últimas técnicas sea desde los 25 a 30 años con controles anuales (Beggs et

al., 2010; Syngal et al., 2015; van Lier, Wagner, et al., 2010; van Lier, Westerman, et al., 2011).

La RNM de mama tiene un importante papel en mujeres asintomáticas con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama, puesto que, tiene una sensibilidad de más del 70% en comparación con la sensibilidad de hasta el 40% de la mamografía (Boetes, 2010), además, parece ser particularmente eficaz como complemento de las mamografías en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama (Bayo et al., 2019). Además, la sensibilidad de la mamografía disminuye en las pacientes con mamas densas, por ejemplo, en las mujeres más jóvenes.

Por otro lado, la guía clínica valenciana del año 2008 difiere con la del año 2017, en que, la primera, recomendaba empezar la vigilancia con exploración mamaria y mamografía a los 20 años, y, la segunda, empezar a los 18 años con exploración, luego indica la realización de RNM de mama desde los 25 a 30 años semestral o anual, y desde los 50 años, solo realizar mamografía (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario, 2017). La última actualización del grupo de la SEOM del libro de Cáncer Hereditario coincide con la recomendación de la guía valenciana, aunque, no nombran sustituir la RNM en las mujeres de 50 años (Aguirre Ortega et al., 2019). Las últimas recomendaciones del Grupo Europeo de Tumores Hereditarios describen las directrices a seguir, y aunque, tienen un nivel de evidencia bajo, son las que más coinciden con las últimas publicaciones, y, además, las desglosan según la edad de cada paciente. Siendo, exploración cada 6 a 12 meses a partir de los 25 años, RNM de mama anual con contraste (o ecografía de mama si la RNM está contraindicada o no está disponible) entre los 25 y los 30 años. De 30 a 50 años, mamografía anual con consideración de tomosíntesis y ecografía mamaria si las mamas son densas y RNM de mama anual con contraste; desde los 50 a 70 años mamografía anual considerando la

RNM mamaria anual con contraste en mamas densas. A partir de los 75 años, el manejo debe ser individualizado, además, sugieren que se debe considerar empezar la vigilancia a edades más tempranas basándose en los antecedentes familiares (Wagner et al., 2021).

Valorando a las mujeres de esta tesis y asumiendo como válido el cumplimiento de cualquiera de los protocolos descritos en este trabajo, tanto de las pruebas basales (iniciales) como las de control, llama la atención que, de las 5 mujeres que requerían una vigilancia inicial, a la mayoría (3 de ellas), se les realizó mamografía, pero a edades tardías, sólo una cumplía con la edad indicada, y fue a los 22 años (C13), y otra, tenía una ecografía de mama a los 20 años (C14), quizá, a esta última, se le realizó por ser una mujer joven. Por tal motivo, el cumplimiento de vigilancia basal sólo llegó al 40%. Sin embargo, no se puede descartar que estas mujeres hubiesen acudido a revisiones ginecológicas en médicos privados y por tanto no conste en su historial clínico.

Sólo a dos mujeres (C13 y C14) se les ha realizado de forma correcta las pruebas basales y las de control. Llamativamente, a las mujeres que presentaron cáncer de mama no se les realizó las pruebas de cribado inicial en el momento adecuado, pero si, cumplen con las indicaciones y periodos de control indicados en alguno de los protocolos; es probable, que, si se hubiese realizado un manejo inicial oportuno, el diagnóstico de cáncer de mama en estas pacientes hubiese sido más precoz. Sin embargo, las pruebas de control se hicieron dentro de las pautas y periodos recomendados, obteniendo un cumplimiento del 80%. La realización oportuna de estas pruebas, puede influir en detectar de forma precoz las tumoraciones bilaterales, dado que, hay múltiples estudios que informan dichos eventos (Giardiello et al., 2000; Hearle, Schumacher, et al., 2006b; Fostira et al., 2018; Boardman, 1998), un

caso de esta serie presentó una tumoración bilateral poco tiempo después de la primera.

Una de las mayores dudas que se plantean en la vigilancia mamaria, es la indicación de cirugías profilácticas para reducir el riesgo de cáncer; en este sentido, en el caso de la asociación de genes como *STK11* con el cáncer de mama y ovario, no hay pruebas suficientes con respecto al beneficio de la cirugía para reducir el riesgo, ni para recomendar la mastectomía profiláctica y el tratamiento debe discutirse en un entorno multidisciplinario y adaptarse en función de los antecedentes familiares y otros factores clínicos (National Comprehensive Cancer Network, 2019; Wagner et al., 2021). En Estados Unidos, según una reunión de expertos solo se recomienda la mastectomía profiláctica en mujeres con mutaciones con mutaciones de los genes *CHEK2*, *PTEN*, *p53*, *PALB2*, *CDHI* (Wright et al., 2018).

5.4. Vigilancia ginecológica

Como bien se ha dicho a lo largo de la discusión de los protocolos, la vigilancia ginecológica también ha cambiado en todos los documentos publicados. No hay datos sobre programas de vigilancia prospectiva con un enfoque sistemático para la vigilancia del cáncer ginecológico. Las publicaciones se han basado en acuerdos y opiniones de expertos, y en informes de riesgos relativos y acumulados de diversas series.

Los trabajos informan de la aparición de cáncer de útero, cuello uterino y ovario. Para los dos primeros tipos, existen autores que diferencian su presentación, pero, en la metodología utilizada no está definida la clasificación histopatológica del tumor (Giardiello et al., 2000; Hearle, Schumacher, et al., 2006b; Mehenni et al., 2007; van Lier, Wagner, et al., 2010), por lo que, para determinar de qué tipo de tumor se habla y definir si se trata de un cáncer de

cérvix uterino o de un cáncer de útero, se crea un importante factor confusional. Otros autores informan la presentación de solamente cáncer de útero, en este caso, se asume que incluyen tanto el de cérvix uterino como los demás tipos de cáncer uterino (Ishida et al., 2016). Dentro de los tumores de útero, se puede incluir el de endometrio, el sarcoma uterino, y según clasificaciones recientes, el adenocarcinoma endocervical de tipo gástrico y el adenocarcinoma endocervical de tipo gástrico bien diferenciado, sinónimo actual del adenoma maligno y adenocarcinoma de desviación mínima (ADM), ocasionando éstos últimos, afectación de la continuidad del canal endocervical, pero también afectación uterina (Meserve & Nucci, 2016); por lo que, la falta de una correcta identificación histopatológica en las series, conlleva a dificultades en el momento de emitir recomendaciones en la vigilancia ginecológica. Se ha informado que la incidencia de ADM en pacientes con SPJ es de 15 a 30% y que un 10% de los casos con ADM encontrados se asocian a SPJ, se presentan a una edad media de 33 años, y que dentro de los tumores ginecológicos en pacientes con SPJ es el de peor pronóstico (Banno et al., 2013). En esta serie no se diagnosticó ningún caso de cáncer de útero, ni de endometrio.

En general, los hallazgos ginecológicos asociados con SPJ incluyendo los ya nombrados tipos de tumores uterinos, también describen a la metaplasia mucinosa de la trompa de Falopio y tumores de ovario, como son los mucinosos quísticos, cistoadenomas, tumores de la granulosa, tumores de células de Sertoli de ovario, tumores epiteliales mucosos/serosos, teratoma maduro de ovario y los tumores de los cordones sexuales con túbulo anulares. (Banno et al., 2013; McGarrity et al., 2000; Meserve & Nucci, 2016). De estos últimos, se han informado más de 100 casos en la literatura y han sido descritos en niñas de hasta 4 años de edad, un tercio se han asociado con SPJ (Young et al., 1982). Generalmente, tienen un curso benigno y aparecen en

adultas jóvenes. Las pacientes pueden presentar alteraciones menstruales y/o hiperestrogenismo, suelen ser pequeños o microscópicos, bilaterales, multifocales y pueden tener calcificaciones (Meserve & Nucci, 2016); en contraste con la forma esporádica, que a menudo es unilateral, grande y quística. En ocasiones se identifican concomitantemente otros tumores asociados o quistes de ovario, y también se han reportado casos de malignización (Lele et al., 2000). El grupo de Resta et al. (2013) en su serie, encontró que, de los cánceres de ovario, uno era un SCTAT maligno, uno cáncer de ovario mucinoso y otro un cáncer de ovario inespecífico. van Lier, Westerman (2011) también informó de tumores de ovario de células de Sertoli malignos y un carcinoma de ovario de células pequeñas. No obstante, en este estudio, ninguna mujer padeció cáncer de ovario.

Recientemente, se ha descrito en población japonesa un importante aumento de la incidencia de tumores ginecológicos, sobre todo de cérvix uterino, refiriéndose al adenocarcinoma del cuello uterino (también denominado adenocarcinoma de desviación mínima (MDA), descrito previamente, o adenoma maligno) (Ishida et al., 2016).

Como ya se había nombrado en la introducción, se ha reportado para la mujeres con SPJ, que el riesgo de cáncer ginecológico es del 13-18%, siendo para el de ovario de 10-21% , cérvix 10-23% y útero 9-46% (incluyendo endometrio) (Fostira et al., 2018; Giardiello et al., 2000; Ishida et al., 2016; Meserve & Nucci, 2016; Resta et al., 2013; van Lier, Wagner, et al., 2010). En este mismo sentido, cuándo se habla de riesgos para carcinoma de endometrio, no están claramente definidos los términos utilizados para referirse a él, es decir, no se puede saber si cuando se habla de cáncer de útero se incluye al endometrial o si se trata de cáncer de cérvix uterino únicamente. Actualmente, las pautas a seguir en la vigilancia ginecológica han sido encaminadas a realizar vigilancia de ovario y útero, si bien, a pesar de que también se ha

descrito un 9% de riesgo de cáncer de endometrio (van Lier, Wagner, et al., 2010), es más, existen series que hablan de la asociación de mutaciones en *STK11* y este tipo de cáncer (Tanwar et al., 2012), y se han descrito casos con carcinoma endometrial (Koo et al., 2010), a pesar de ello, en las recomendaciones publicadas no se ha considerado necesario insistir en la vigilancia endometrial, excepto en las descritas en la última edición del libro de Cáncer Hereditario de la SEOM (Aguirre Ortega et al., 2019).

Hablando de los protocolos, además de la ya referida falta de consenso entre ellos, uno de los problemas encontrados, es que, no se ha unificado la metodología utilizada para la realización de una prueba diagnóstica para el examen pélvico, por ejemplo, algunos autores recomiendan hacer una ecografía pélvica y otros hablan de ecografía transvaginal. En el año 2006, Giardiello y Trimbath, recomiendan realizar ecografía transvaginal y Ca 125 anual desde los 25 años, junto a examen pélvico y citología cervical desde los 21 años; dicha pauta es similar a la que ofreció otro de los grupos (van Lier, Wagner, et al., 2010; van Lier, Westerman, et al., 2011). De aquí surge la duda, si al referirse a examen pélvico quieren decir que también se haga conjuntamente una ecografía pélvica y dejan a criterio del examinador la forma en que se debería realizar un examen ginecológico, aportando un grado de subjetividad a la exploración. Estas últimas pautas se unifican con las que se propusieron unos años más tarde en la guía clínica americana ACG (Syngal et al., 2015). En cambio, el consenso y opinión del grupo de expertos europeo de Beggs et al (2010), tan solo hablaba de realizar citología cervical cada 2 a 3 años desde los 25 años y no daban la opción de realizar ecografías ni examen pélvico, por lo que se quedaban cortas en comparación a las otras publicaciones. En los últimos años, la Guía de Práctica Clínica en Oncología del grupo de la NCCN recomendaba la realización anual de examen pélvico, citología cervical desde los 18 a 20 años, considerando como opción la

ecografía transvaginal (NCCN, 2017). Con respecto a las guías valencianas, la guía de 2008, seguía los criterios publicados por el grupo de McGarrity y Amos (2006), aunque, este último grupo aconseja realizar ecografía transvaginal y citología anual desde los 20 años y en la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario hablan de exploración pélvica y ecografía pélvica, más no transvaginal (Aliño et al., 2008), este es un ejemplo de disparidad en los términos utilizados. En la actualización de la guía valenciana del año 2017 (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario, 2017), proponen las mismas directrices del 2008, pero abren la posibilidad de hacer Ca 125, siguiendo la recomendación de otros grupos (Giardiello & Trimbath, 2006; van Lier, Wagner, et al., 2010; Syngal et al., 2015), y además, aumentan la edad de inicio de la vigilancia a los 25 años (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario, 2017), cuando previamente era de 20 años. Y por último, en materia de las directrices españolas, el libro de Cáncer Hereditario de la SEOM (Aguirre Ortega et al., 2019), proponen exploración ginecológica mediante examen pélvico y citología bianual desde los 25 años, ecografía transvaginal desde los 30-35 años y/o aspirado endometrial con Ca 125; en este caso, las pautas son la reunión de lo que se había recomendado en 2008 y 2017 en la Comunidad Valenciana, pero, empezando más tarde (25 años), y además, incluyen la vigilancia endometrial que no se ha descrito en ningún protocolo internacional. Las últimas recomendaciones del Grupo Europeo de Tumores Hereditarios, publican, aunque con bajos niveles de evidencia, pero un nivel moderado de recomendación, que, se debe ofrecer vigilancia ginecológica experta, independientemente de los antecedentes familiares de cáncer ginecológico a todas las mujeres con SPJ. Además, que se deben realizar exámenes ginecológicos anuales a partir de los 25 años. Por tanto, la mayoría de autores coinciden en que la vigilancia ginecológica empieza a los 25 años.

La vigilancia de los adenocarcinomas cervicales debe incluir un examen con espéculo y una citología de cuello uterino ("Papanicolaou"); además, la vigilancia de los cánceres de ovario no epiteliales debe incluir un examen pélvico bimanual con una ecografía transvaginal. Este grupo no nombra al cribado endometrial y además refiere que la prueba Ca 125 no está indicada (Wagner et al., 2021).

De los cuatro casos de esta tesis a los que se debió realizar vigilancia ginecológica, las pruebas iniciales (basales) sólo se realizaron a un caso (C14), los otros casos, aunque tenían realizado exámenes ginecológicos, fueron realizados tardíamente, por lo que solamente se llegó al 25% de cumplimiento. En las pruebas de control, ha sucedido lo mismo, sólo un caso cumplió con las indicaciones de los protocolos (C15). No obstante, en este sentido, también es importante barajar la posibilidad de que las mujeres hubiesen acudido a médicos privado, y por ello los datos no estén en la historia clínica.

5.5. Vigilancia urológica

En hombres con SPJ, se presentan tumores testiculares estromales, de los cuales se han reportado diversas variantes, que incluyen formas como la el tumor de células de Sertoli calcificante con células grandes, tumores de células de Sertoli intratubulares y tumores del cordón sexual con túbulos anulares (Ulbright et al., 2007). En las diferentes publicaciones se ha utilizado diversa terminología para describir la histopatología de las lesiones, lo que aporta datos de confusión en el momento de interpretar la frecuencia de cada tipo de tumor. La edad media de presentación es de $9 \pm 5,4$ años (IC 95% OR 4-13) y se han descrito rangos de 3 a 20 años (Giardiello et al., 2000), aunque en una serie de 8 niños la edad media de presentación fue de 6,5 años (Ulbright et al., 2007). El tumor más característico es el ya nombrado de células de Sertoli

calcificante con células grandes, que es un tipo de tumor hormonalmente activo, y 1/3 de estos tumores se asocian a síndromes genéticos. Estos tumores suelen ser bien delimitados y con áreas de hemorragia en su interior. La extirpación en niños suele ser curativa, aunque se debe estudiar la posible presencia de metástasis en casos de tumores grandes, con áreas de necrosis, invasión vascular, atipias celulares o aumento del índice de mitosis. Los pocos casos malignos suelen aparecer en niños mayores, por lo que Caballero Mora et al. (2013) recomendaba que en mayores de 5 años se realizará orquidectomía radical y seguimiento. Sin embargo, años después, un grupo de urólogos colombianos sugieren que los tumores con histopatología clara, menores de 4 cm, índice mitótico inferior a 3 por campo, baja atipia, sin evidencia de compromiso extra testicular y con compromiso bilateral y parénquima testicular residual imagenológicamente no comprometido que se pueda preservar, pueden ser tratados mediante procedimientos conservadores como la orquidectomía parcial (David et al., 2016). Añadido a lo anterior, la evaluación ecográfica puede revelar focos ecogénicos bilaterales y microcalcificaciones (Kalkan & Waguespack, 2013). Como manifestación clínica, la ginecomastia y el aumento de tamaño testicular son las manifestaciones más frecuentes (Latchford et al., 2019), que se deben a la sobreproducción de estrógenos secundaria a los altos niveles de actividad de la aromatasa y por la producción de las células de Sertoli neoplásicas como por las células de Leydig extra tumorales (Venara et al., 2001; Ulbright et al., 2007). También se puede encontrar edad ósea avanzada de forma temprana y estatura baja si no reciben tratamiento; el cual se basa, en reducir los efectos del aumento de los estrógenos sobre la glándula mamaria y el sistema óseo, siendo los inhibidores de la aromatasa la mejor opción para alcanzar este objetivo (David et al., 2016). Ningún hombre de esta serie padeció tumores testiculares.

El protocolo de vigilancia descrito por el grupo de Giardiello y Trimbath (2006) incluye la vigilancia testicular en niños realizando la exploración testicular junto a ecografía desde recién nacidos cada 2 años hasta los 12 años, siendo este protocolo similar al descrito por el grupo europeo de Beggs et al. (2010), aunque, este último grupo, insiste en que los controles sean anuales y no bianuales. Años después, uno de los grupos estadounidenses retomó estas mismas recomendaciones, añadiendo, que los controles debían ser hasta la adolescencia y la ecografía se debía realizar no solamente si existían alteraciones en la exploración testicular, si no también, si se encontraban signos de feminización (Syngal et al., 2015). Sin embargo, otro autor contemporáneo aumenta la edad de inicio a los 10 años y aconseja la ecografía solamente si estuviese indicado (McGarrity & Amos, 2006). En los trabajos de van Lier, Wagner et al. (2010) y van Lier, Mathus-Vliegen et al. (2011), también utilizan los 10 años como la edad para iniciar la vigilancia, pero, solamente indican la exploración testicular. En cuanto a las directrices españolas, la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario de la Comunidad Valenciana del 2008, describen el inicio de la vigilancia a los 10 años y aconseja la ecografía solamente si estuviese indicado (Aliño et al., 2008), compartiendo los mismos criterios con McGarrity y Amos (2006). La guía de actualización del año 2017 disminuye la edad a los 8 años (Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario, 2017). Los protocolos españoles del último libro de Cáncer Hereditario de la SEOM utilizan las mismas indicaciones de la última guía valenciana (Aguirre Ortega et al., 2019). La Guía estadounidense de Práctica Clínica en Oncología, publicada por el grupo de la NCCN, incluye el examen testicular anual y observación clínica de signos de feminización desde los 10 años (NCCN, 2017). Por último, se ha de recalcar que, las más recientes recomendaciones europeas no mencionan ningún tipo de recomendación (Wagner et al., 2021). Sin embargo,

como se ha discutido previamente, la disparidad de los protocolos no es una obviedad en la vigilancia testicular, pero, es interesante señalar lo descrito por Ulbright et al. (2007) y David et al. (2013), que realizan una recopilación de los casos encontrados y publicados. El primer autor describe que el rango de edad de presentación de los tumores testiculares va desde los 1,8 a los 13 años y además todos los casos desarrollaron ginecomastia, y el segundo, de 1,6 a 14 años, a su vez, en años previos, Giardiello et al. (2000) ya describía un rango de 3 a 20 años. Estos datos sugieren que instaurar la vigilancia desde los 8 o 10 años como lo indican varios autores, sería, pasar por alto signos clínicos que pueden detectarse de forma precoz.

El cumplimiento de las premisas indicadas en los casos de este estudio, tanto en las pruebas iniciales como en las de control, sólo se han realizado en un caso de los nueve (C1), que fue diagnosticado a los 10 años en el año 2010, correspondiendo a un 11% de cumplimiento. De los otros ocho casos, siete, no tenían realizada ninguna prueba, ni constaban valoraciones urológicas a lo largo de la evolución de la enfermedad; el otro caso restante (C10), tenía realizada una ecografía y exploración testicular, pero de forma tardía, cuando tenía 43 años, siendo diagnosticado a los 13 años, por lo que tampoco cumplía los criterios evaluados.

Es importante destacar, que todas las recomendaciones descritas en los protocolos anteriores, no se basan en estudios realizados sólo en población pediátrica, por lo que, es recomendable citar a los autores que han publicado literatura basada en series realizadas en niños y hacer hincapié en sus recomendaciones. Estos autores disminuyen notablemente la edad de inicio de la vigilancia testicular, anulan la realización de ecografía por falta de evidencia, e inclusive dejan la oportunidad de realizar una exploración testicular y búsqueda de signos de feminización en cada revisión (Achatz et

al., 2017; Goldstein & Hoffenberg, 2013; Latchford et al., 2019), dichas indicaciones serán descritas con detalle en el siguiente subtítulo.

5.6. Vigilancia y protocolos en niños

En la actualidad, son pocos los autores que han definido recomendaciones dirigidas a la población pediátrica. Uno de ellos es el publicado por un grupo que realizó una descripción de 14 niños con SPJ del Hospital Pediátrico de Colorado (Goldstein & Hoffenberg, 2013), otras son recomendaciones revisadas por la American Association for Cancer Research, quienes organizaron el Taller de Predisposición del Cáncer Infantil, en el cual expertos internacionales en el cuidado de niños con un riesgo hereditario de padecer cáncer realizan una revisión de la bibliografía y publican las recomendaciones (Achatz et al., 2017); y otras, las descritas por el grupo de la ESPGHAN (Latchford et al., 2019).

La vigilancia gastrointestinal en niños se centra en evitar complicaciones asociadas a los pólipos como las invaginaciones intestinales, y en menor medida, en el cáncer gastrointestinal, ya que este último rara vez se notifica en la infancia. El riesgo acumulado de invaginación intestinal se estima en un 48% a 68% durante la infancia (Hearle, Schumacher, et al., 2006a; van Lier, Mathus-Vliegen, et al., 2011) con un 15% a 30% que requieren cirugía antes de los 10 años. La mediana de edad de la primera invaginación intestinal descrita es de 10 a 16 años, sin embargo, los primeros episodios ocurren de 1 a 5 años (Hinds et al., 2004; van Lier, Mathus-Vliegen, et al., 2011). Otra de las series de casos descritas con 54 participantes, informan que casi la mitad de los pacientes se someten a reintervenciones quirúrgicas, la mayoría por invaginaciones (You et al., 2010).

Se destaca que, el grupo de Goldstein y Hoffenberg (2013) apoyado por Belsha et al. (2017) para iniciar la vigilancia gastrointestinal en población infantil han propuesto una edad de 4 a 5 años, estando en desacuerdo con la mayoría de otros protocolos descritos que tienen tanto enfoque pediátrico, como no pediátrico. En estos, se aconseja iniciar a los 8 (Achatz et al., 2017; Latchford et al., 2019; Beggs et al., 2010; Syngal et al., 2015; Aguirre Ortega et al., 2019; Wagner et al., 2021). El periodo de control recomendado por Goldstein y Hoffenberg (2013) debe de ser cada 1 a 2 años, se encuentren o no pólipos (Goldstein & Hoffenberg, 2013), pero, el grupo de Latchford et al. (2019) aconseja que debería ser cada 3 años si no se encuentran pólipos o son menores a 1 cm, o antes si hay síntomas, e individualizando cada caso. Otro de los grupos con enfoque pediátrico indica que los controles deben ser a los 18 años si no hay pólipos en las exploraciones previas (Achatz et al., 2017). Se debe de tener en cuenta, que las recomendaciones de Goldstein y Hoffenberg (2013) se basan en una serie de casos que incluían sólo a 14 niños y que quizá por dicho motivo no se ha planteado disminuir la edad de inicio de la vigilancia.

La literatura dirigida a la población pediátrica recomienda que las pruebas que se deben realizar son, la gastroscopia, colonoscopia y para la vigilancia del intestino delgado la video cápsula endoscópica (VCE) o enterografía por resonancia magnética (enteroRNM), no hay cabida a la realización de otras técnicas, sin embargo, uno de los protocolos admite la práctica de otras pruebas como la tomografía axial computarizada de abdomen (TAC) (NCCN, 2017) y la enteroscopia de doble balón (EDB) (van Lier, Wagner, et al., 2010). En la vigilancia del tracto gastrointestinal, se ha informado una alta tasa de detección de pólipos con VCE en niños que posteriormente se sometieron a endoscopias, enteroscopia de doble balón o enteroscopia intraoperatoria (EIO)(Gastineau et al., 2011). Aunque, existe el inconveniente de que la VCE

requiere la deglución de la cápsula, o que, el infante se someta a un acto anestésico para su colocación. Además, hay que tener en cuenta que se ha descrito que alrededor de un 2% de niños a los que se realiza VCE por diversos motivos pueden presentar retención de la cápsula (Cohen et al., 2012). Sin embargo, Latchford et al. (2019), no recomienda utilizar la EDB como herramienta de vigilancia en niños, ya que es técnicamente desafiante, está limitada por el tamaño abdominal del niño y requiere un enfoque oral y rectal para la visualización de todo el intestino delgado, por lo que insisten, en que su papel principal es terapéutico para la realización de polipectomías dirigidas. La EDB tiene mayor riesgo de perforación en pólipos mayores a 30 cm ; aunque varios estudios en pacientes con SPJ, describen que es un procedimiento seguro y eficaz (Blanco-Velasco et al., 2018; Belsha et al., 2017). El grupo de Ohmiya et al. (2010) en la serie con 682 pacientes que se sometieron a EDB, de los cuales 6 fueron niños, describe que este procedimiento se podría realizar a la edad de 6 años, al igual que describen otros autores (Leung, 2007; Nishimura et al., 2010).

Por otro lado, Latchford et al. (2019), puntualiza que, en el tratamiento de los pólipos, si están en el intestino delgado y son mayores a 1,5 cm o más pequeños si producen síntomas, se debería programar polipectomía endoscópica en manos de expertos, EDB (mayor riesgo de perforación en mayores a 3 cm), laparoscopia o laparotomía con EIO. Este grupo sugiere que realizar EDB conjuntamente con laparoscopia para evitar perforaciones y en pólipos mayores a 3 cm, puede ser una alternativa, puesto que, con esta técnica, se puede visualizar la superficie serosa y suturar si se produce alguna perforación. En colon y estómago no hay datos del tamaño para reseca los pólipos, aconsejan que los de 3 a 5 mm no se resequen, y si son más grandes se evalúe las características del pólipo de forma individual y así elegir la mejor

técnica, optando por la polipectomía endoscópica en manos de expertos por el riesgo de perforación, o resección laparoscópica en cuña.

Por otro lado, con respecto al momento indicado para realizar pruebas genéticas predictivas surgen dudas, aunque, según la mayoría de las organizaciones profesionales, las pruebas genéticas en niños se recomiendan en el momento en que se inicien las acciones médicas (Clayton et al., 2014; Achatz et al., 2017). Es así, como la justificación principal y más sólida existe cuando los resultados identifiquen la causa de los síntomas, cuando esté demostrado que los síntomas aparecen en la infancia o cuando la información que se obtenga se utilice para incluir al paciente en un programa de atención, vigilancia y detección precoz que debería empezar en la infancia (Achatz et al., 2017). En este sentido, el grupo de la ESPGHAN (Latchford et al., 2019), sugiere que debido al patrón de herencia, a un hijo asintomático de padres con SPJ y mutación conocida, se debe ofrecer a partir de los 3 años o antes si aparecen síntomas, ya que ésta es la edad en que la clínica puede aparecer o necesitar de alguna intervención médica (Clayton et al., 2014; Achatz et al., 2017). En este sentido, la edad a la que se deben realizar las pruebas genéticas predictivas está influenciada por el amplio rango de edades a las que se requirió laparotomía en la niñez y por el riesgo de invaginación intestinal, las cuales pueden ocurrir desde la infancia (Hinds et al., 2004; You et al., 2010). Recordando que, todas las familias deben recibir asesoramiento sobre las implicaciones de un resultado positivo o negativo. Si se encontrara una mutación patogénica se debe instaurar la vigilancia gastrointestinal temprana en un niño sintomático, y así, reducir el riesgo de invaginación intestinal urgente. Si aparecieran las lesiones hiperpigmentadas características se confirmaría el diagnóstico, incluso antes de las pruebas predictivas, pero, en muchas ocasiones, estas lesiones, no están en los primeros años de vida o son

muy sutiles; por lo tanto, la ausencia de éstas, no puede excluir por completo el SPJ.

Hay que destacar, que el grupo de Latchford et al. (2019), describe un algoritmo utilizado para definir la conducta a seguir ante los posibles escenarios clínicos en un niño que se sospecha SPJ. Se plantea que ante un niño que presenta lesiones melanóticas compatibles, se debería realizar una adecuada exploración y anamnesis en búsqueda de síntomas gastrointestinales, valorar si ha presentado invaginaciones intestinales, o documentar la existencia de pólipos, de otras manifestaciones clínicas y antecedentes familiares. En esta situación, el primer escenario, es aquel en el que no se documente nada de lo descrito previamente, y el paciente, sólo presente lesiones melanóticas, siendo necesario remitir al paciente a valoración por consejo genético para buscar la existencia de una mutación patogénica, y en el caso de que se identificase una variante definida, se haría el diagnóstico genético, incluso en ausencia de un diagnóstico clínico, y por tanto se proseguirá a realizar la vigilancia del tracto gastrointestinal a la edad indicada.

Un resultado genético en el cual no se identifica ninguna variante patogénica en la línea germinal, en ausencia de un diagnóstico clínico, es difícil de interpretar, ya que no excluye el diagnóstico de SPJ, lo que conlleva a la realización de pruebas para documentar la existencia de poliposis, pero no antes de los 8 años, aunque, si el niño tiene algún síntoma gastrointestinal que sugiera poliposis, se podrían realizar más temprano. Si en las pruebas gastrointestinales realizadas no se documenta la existencia de pólipos intestinales y hay ausencia de mutación en un infante con hiperpigmentación no se requiere de vigilancia gastrointestinal. Si se encuentra una variante desconocida, genera dudas en el manejo del paciente, en este caso, el diagnóstico no se puede realizar, pero, tampoco descartar.

El segundo escenario, es en el que se documenta alguna de las características clínicas descritas anteriormente o existen antecedentes familiares. Ante esta situación, el diagnóstico de SPJ es clínico y el niño se debe remitir para realizar pruebas genéticas de diagnóstico e incluirse en un programa de vigilancia gastrointestinal, que como ya se dijo previamente, la mayoría de autores coinciden que no se inicie más allá de los 8 años de edad.

Por otro lado, es importante recordar que, los pacientes con SPJ tienen riesgo de tumores gonadales únicos que pueden presentarse clínicamente con una endocrinopatía asociada, y en los niños pueden presentarse con o sin niveles elevados de hormonas sexuales, pubertad precoz o ginecomastia (Achatz et al., 2017). Por lo que las guías publicadas por la ESPGHAN dicen que los niños deben someterse en cada control clínico a un examen testicular, control del crecimiento y exploraciones para buscar ginecomastia. La ecografía testicular en los niños se ha recomendado desde los 4 años cada 2 años hasta los 12 años de edad, pero no existe evidencia sobre la efectividad de esta estrategia o de sus implicaciones en las opciones de tratamiento (Latchford et al., 2019).

En esta serie no ha sido posible evaluar si se instauró de forma correcta los algoritmos de diagnóstico y de vigilancia en la infancia, ya que, en primer lugar, los protocolos recomendados dirigidos a la población pediátrica son publicados recientemente, por lo que no pudieron ser aplicados, segundo, una gran mayoría de casos fueron diagnosticados antes del año 2000, un año en el que aún no estaban muy consolidadas y difundidas las directrices a seguir, y tercero, las historias clínicas pediátricas no estaban completas o incluso han sido inaccesibles durante la realización de esta tesis doctoral.

6. Consejo genético en cáncer hereditario

Es muy importante que los pacientes que padecen SPJ sean remitidos a una unidad de consejo genético. Debería existir, la oportunidad de que sea valorado desde la infancia, y de seguir los algoritmos descritos previamente en la descripción de los protocolos en población infantil y continuar un seguimiento integral en pediatría y en las Unidades de Consejo Genético en Cáncer Hereditario (UCGCH). Así como ha ocurrido con los pacientes de esta serie, muchos de los casos son remitidos en edad adulta, por lo que, es la UCGCH quien debería brindar un asesoramiento integral. El grupo de Tan V. et al. (2010) valoró la asistencia de los 7 pacientes de su serie, y describe que solo 2/7 casos (28%) recibieron consejo genético; en cambio, en nuestra serie, más de la mitad de los pacientes habían acudido a una UCGCH, aunque, cuando asistieron, ya habían pasado más de 10 años de evolución de la enfermedad. Sin embargo, se demuestra que los casos más jóvenes de esta tesis fueron remitidos de forma más temprana, lo que quiere decir, que el impacto de la creación de dicha unidad y la sensibilización de los clínicos que controlan a estos pacientes, ha permitido que, en los últimos años, los casos afectados tengan un seguimiento integral y con las respectivas recomendaciones de vigilancia desde el servicio de consejo genético. Es importante recalcar que, la primera Comunidad Autónoma en España en regular el servicio de UCG en Cáncer Hereditario fue la Comunidad Valenciana, publicando en el Diario Boletín Oficial de la Generalitat Valenciana N. 4.969 dentro del plan de acción oncológico las directrices para su ejecución (Conselleria de Sanidad, Comunidad Valenciana, 2005).

7. Diagnóstico prenatal y preimplantacional en el síndrome de Peutz Jeghers

No hay literatura que hable sobre la experiencia del diagnóstico genético prenatal (DPN) o el diagnóstico genético preimplantacional (DGP) en el SPJ. Sólo existe un grupo que como parte del diagnóstico prenatal buscaron por medio de MLPA la mutación conocida del padre y de su familia en las vellosidades coriales, y encontraron la afectación del feto. Esta familia decidió continuar con la gestación, de la que nació un recién nacido sano, que desarrolló lesiones hiperpigmentadas a los 15 meses, pero, no había desarrollado más síntomas hasta los 3 años, y, además, que estaba incluido en los protocolos de vigilancia pediátrica (Wang Z. et al., 2018).

Se han realizado estudios que evaluaron en 52 pacientes la actitud hacia la planificación familiar, el DPN, la interrupción del embarazo, y el diagnóstico genético preimplantacional (van Lier, Mathus-Vliegen, et al., 2010); los resultados informan que en un 29% el SPJ influyó en las decisiones sobre planificación familiar, 19% no quería tener hijos, la interrupción del embarazo se consideró aceptable en un 15% y el DGP fue aceptado en un 52%. Concluyendo que el SPJ influye notablemente en las decisiones con respecto a la planificación familiar en aproximadamente un tercio de los pacientes, especialmente en mujeres, la mayoría de los pacientes aceptan la realización de pruebas genéticas y muchos tienen una actitud positiva hacia el DGP como una opción para prevenir la transmisión. Sin embargo, la actitud hacia la interrupción del embarazo después de la DPN fue predominantemente en contra. Otro grupo, realizó un cuestionario sobre el bienestar psicológico en 38 pacientes con SPJ y sus familiares observando que el 40% cambió sus opciones reproductivas debido al SPJ y el 33% no deseaba tener hijos debido al riesgo de SPJ (Woo et al., 2009).

Es así, como las recomendaciones europeas sugieren que es muy importante que se realice un adecuado asesoramiento sobre opciones reproductivas para pacientes con SPJ, por lo que, así como sucede con otras enfermedades con riesgo de padecer cáncer, el SPJ se debería considerar como una indicación para DPN y DGP (Wagner et al., 2021).

VII. Conclusiones

VII. Conclusiones

1. La prevalencia estimada de SPJ en nuestra serie se corresponde con la reportada en la literatura. Además, se han identificado todas las familias afectadas de SPJ en la provincia de Valencia en el periodo de 1997 a 2016, aunque, debido a la falta de especificidad de un único código identificativo y a la dificultad diagnóstica propia de esta ER, sobre todo en niños, no se puede descartar la posibilidad de que existan más casos.
2. Los registros existentes de casos con SPJ, en Valencia y España, sólo están consolidados en la base de datos del Registro Nacional de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III.
3. En el proceso de búsqueda e identificación de los pacientes, es eficaz la realización de los genogramas familiares. A su vez, es importante realizar un cribado con otras codificaciones y clasificaciones internacionales, ya que CIE-9 759.6, CIE-10 y Orpha no son específicas ni eficientes, además, de utilizar los ficheros de otras enfermedades, biobancos y de registros que contienen información del gen *STK11*.
4. La prevalencia estimada de SPJ en nuestra serie fue de 0,4/100.000 habitantes para el año 2016, con mayor afectación en los hombres y una relación 1.5:1. La incidencia de cáncer en nuestra serie fue relativamente alta, y fue la causa de fallecimiento de los 4 hombres, con una media de edad de diagnóstico que se encuentra dentro del rango de adulto joven. Los casos padecieron cáncer de mama, páncreas, intestino delgado (duodeno) y esófago.

5. Los pacientes presentaron el inicio de la sintomatología antes de los 14 años y la edad de diagnóstico de la enfermedad fue de 8,5 para las mujeres y 17,3 para los hombres. Además, una edad temprana de presentación de los síntomas, se asocia a presentar mayor número de complicaciones, sobre todo en hombres. En las mujeres afectadas, el diagnóstico tardío conlleva a padecer mayor número de complicaciones.
6. La localización de los pólipos influye en la sintomatología inicial y en el momento del diagnóstico, a su vez, los pacientes con pólipos en el yeyuno tuvieron más riesgo de presentar obstrucción intestinal e invaginación.
7. Todos los casos presentaron hiperpigmentación en la piel y la mayoría han presentado pólipos hamartomatosos. Los pólipos son más frecuentes en el intestino delgado, seguidos en igual proporción por el estómago y colon. También se han encontrado pólipos adenomatosos e hiperplásicos, pero, los portadores de hamartomas y adenomas conjuntamente, presentaron cáncer antes que los que sólo tenían hamartomas.
8. La anemia y la invaginación intestinal son las complicaciones más frecuentes, seguidas de obstrucción intestinal, rectorragia, hemorragia de vías digestivas altas, prolapso de un pólipo y ulceración de un pólipo.
9. Los pacientes con diabetes o dislipemia tuvieron mayor riesgo de presentar pólipos en el yeyuno y de presentar complicaciones. El uso de tratamientos que actúen en la misma vía metabólica, como la metformina, podría beneficiar a estos pacientes evitando el crecimiento de los pólipos y el desarrollo de cáncer.

10. El porcentaje de casos familiares y esporádicos comprende para cada grupo casi un 50%. El 67% de todos los casos tenían un test genético realizado, de los cuales se encontró que las mutaciones más frecuentes son las deleciones/inserciones (frameshift) y las de tipo nonsense/missense, pero no se presentaron nuevas mutaciones.
11. Los criterios diagnósticos del SPJ han sido modificados a lo largo de los últimos 15 años, y difieren según cada autor. En los niños y adolescentes con lesiones hiperpigmentadas típicas que son portadores de pólipos PJ solitarios se pueden realizar pruebas genéticas de *STK11* para completar el diagnóstico, en adultos, aún está por definir la indicación.
12. Actualmente, no se recomienda la valoración rutinaria de la hemoglobina en niños, ni la realización de marcadores tumorales en adultos, sin embargo, se encontró que la hemoglobina fue el parámetro analítico más llamativo y que la mitad de los casos tenían realizado algún marcador tumoral.
13. El cumplimiento de las pruebas indicadas para la vigilancia basal y de control de todos los órganos incluidos en los protocolos, no se ha llevado a cabo de forma satisfactoria. Es necesario un consenso nacional e internacional para unificar las recomendaciones y realizar estudios prospectivos que valoren el impacto de las medidas de vigilancia.
14. Más de la mitad de los pacientes habían acudido a una Unidad de Consejo Genético en Cáncer Hereditario, pero, tardíamente (más de 10 años de evolución de la enfermedad). En los niños, es importante remitir a consejo genético a los hijos de portadores de mutaciones e

identificar el riesgo de cualquier niño que presentan lesiones en la piel.

15. Existe poca evidencia científica válida para realizar recomendaciones de alto nivel, la mayoría se basan en recomendaciones de expertos y en algunas series de casos, que, en su mayoría son pequeñas.
16. Se han obtenido datos de probables afectados del síndrome de Sturger Weber y síndrome de Von Hippel Lindau y casos probables de síndrome de Cowden y Neurofibromatosis.

VIII. Bibliografía

Bibliografía**A**

Abdo, F. J., Torres, E. P., Sahagún, F. B., & Salazar, J. D. (2005). Síndrome de Peutz-Jeghers. *Revista Médica del Hospital General de México*, 68(2), 99–105. <https://www.medigraphic.com/pdfs/h-gral/hg-2005/hg052h.pdf>

Aboobacker, S., & Gupta, G. (2018). Laugier-Hunziker Syndrome. In StatPearls Publishing (Ed.), StatPearls. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30485005>

Achatz, M. I., Porter, C. C., Brugieres, L., Druker, H., Frebourg, T., Foulkes, W. D., Kratz, C. P., Kuiper, R. P., Hansford, J. R., Hernandez, H. S., Nathanson, K. L., Kohlmann, W. K., Doros, L., Onel, K., Schneider, K. W., Scollon, S. R., Tabori, U., Tomlinson, G. E., Evans, D. G. R., & Plon, S. E. (2017). Cancer screening recommendations and clinical management of inherited gastrointestinal cancer syndromes in childhood. *Clinical Cancer Research*, 23(13), e107–e114. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0790>

Acuña Quirós, M. D., Aguiar Santana, I., Álvarez-Coca González, J., Argüelles Arias, A. M., Argüelles Arias, F., Armas Ramos, H., Argüelles Martín, F., Armas Ramos, H., Arranz Sanz, E., Aznal Sainz, E., Balmaseda Serrano, Elena., Barrena Delfa, S., Barrio Merino, A., Barrio Torres, Josefa., Bartolomé Porro, Juan M., Bautista Casasnovas, A., Bélanger-Quintana, A., Bernardo Ordiz, D., Blasco Alonso, J., Bodas Pinedo, A., [...] Zurita Molina, A. (2010). Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHN (Sociedad Española de Gastroenterología Pediátrica) Press. <https://www.seghnp.org/sites/default/files/2017-06/Trat%20SEGHN.pdf>

Agnifili, A., Verzaro, R., Gola, P., Marino, M., Mancini, E., Carducci, G., Ibi, I., & Valenti, M. (1999). Juvenile Polyposis: Case report and assessment of the neoplastic risk in 271 Patients reported in the literature. *Digestive Surgery*, 16(2), 161–166. <https://doi.org/10.1159/000018711>

Aguirre Ortega, E., Enrique, A. M. J., Andrés Conejero, R., Balaguer Guill, J., Balmaña Gelpí, J., Beristain Mendizabal, E., & Blanco Guillermo, I. (2019). *Cáncer Hereditario 3ra edición SEOM*. In GoNext Producciones S.L (Ed.), *Sociedad Española de Oncología Médica*. <http://contenidos.institutoroche.es/pdf/libro1.pdf>

Akali, C., Serarslan, G., & Atik, E. (2004). The Laugier-Hunziker syndrome. *East African Medical Journal*, 81(10), 544–545. <https://doi.org/10.4314/eamj.v81i10.9240>

Alberola Cuñat, V. (2009). Clasificación internacional de enfermedades, 9a revisión, modificación clínica (CIE-9-MC) y clasificación internacional de enfermedades 10a revisión (CIE-10). Diferencias y actualizaciones. *Información Farmacoterapéutica de La Comunitat Valenciana* No 04, 7–15. <http://www.san.gva.es/documents/152919/170020/terapeutico04.pdf>

Alimoglu, O., Sahin, M., & Eryilmaz, R. (2004). Peutz-Jeghers syndrome: Report of 6 cases in a family and management of polyps with intraoperative endoscopy. *he Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 15(3), 164–168. <https://www.researchgate.net/publication/8223962>

Aliño, S., Almonacid, V., Aparicio, J., Aubalat, C., Balaguer, J., Barberá, V. M., Belenchón, M., Beneyto, M., Bolufer, P., Carrato, A., Castillejo, A., Cervantes, A., Cuevas, D., & Chirivella, I. (2008). *Guía de práctica clínica en Cáncer Hereditario de la Comunitat Valenciana*. In *Servicio de la Oficina del Plan del Cáncer Dirección*

General de Salud Pública (Ed.), Plan Oncológico Comunitat Valenciana.
<http://www.san.gva.es/cas/prof./homeprof.html>

Amos, C. I., Keitheri-Cheteri, M. B., Sabripour, M., Wei, C., McGarrity, T., Seldin, M. F., Nations, L., Lynch, P. M., Fidler, H. H., Friedman, E., & Frazier, M. L. (2004). Genotype-phenotype correlations in Peutz-Jeghers syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 41(5), 327–333. <https://doi.org/10.1136/JMG.2003.010900>

Arber, N., Eagle, C. J., Spicak, J., Rácz, I., Dite, P., Hajer, J., Zavoral, M., Lechuga, M. J., Gerletti, P., Tang, J., Rosenstein, R. B., Macdonald, K., Bhadra, P., Fowler, R., Wittes, J., Zauber, A. G., Solomon, S. D., & Levin, B. (2006). Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *New England Journal of Medicine*, 355(9), 885–895. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061652>

Aretz, S., Stienen, D., Uhlhaas, S., Stolte, M., Entius, M. M., Löff, S., Back, W., Kaufmann, A., Keller, K.-M., Blaas, S. H., Siebert, R., Vogt, S., Spranger, S., Holinski-Feder, E., Sunde, L., Propping, P., & Friedl, W. (2007). High proportion of large genomic deletions and a genotype phenotype update in 80 unrelated families with juvenile polyposis syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 44(11), 702–709. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.052506>

Aretz, Stefan, Stienen, D., Friedrichs, N., Stemmler, S., Uhlhaas, S., Rahner, N., Propping, P., & Friedl, W. (2007). Somatic APC mosaicism: a frequent cause of familial adenomatous polyposis (FAP). *Human Mutation*, 28(10), 985–992. <https://doi.org/10.1002/humu.20549>

Aretz, Stefan, Stienen, D., Uhlhaas, S., Löff, S., Back, W., Pagenstecher, C., McLeod, D. R., Graham, G. E., Mangold, E., Santer, R., Propping, P., & Friedl, W. (2005). High proportion of large genomic STK11 deletions in Peutz-Jeghers syndrome. *Human Mutation*, 26(6), 513–519. <https://doi.org/10.1002/humu.20253>

Arias Silva, R. (2016). Obstrucción intestinal. *Revista Médica Sinergia*, 1(10), 3–7.
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7070360>

Asociación Española Contra el Cáncer. (2018a). Observatorio AECC. Informe de prevalencia de cáncer en España.
<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiZDE5ZjFkZWltZmY5OC00NGE3LTlhODgtNThhYjYhK0WE3MmFliwidCI6ImJjYTNjYjJLTyYNGMtNDNhYS05MTgxLWY2N2YxYzI3OTAyOSIsImMiOjh9>

Asociación Española Contra el Cáncer. (2018b). Observatorio AECC. Incidencia de Cáncer en España.
<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiNDVmNjdlOTQtOTE5Zi00YmJmLWJhMjgtNTgxMGJkM2FjYTE3liwidCI6ImJjYTNjYjJLTyYNGMtNDNhYS05MTgxLWY2N2YxYzI3OTAyOSIsImMiOjh9>

Asociación Española Contra el Cáncer. (2018c). Observatorio AECC. Mortalidad por cáncer en España.
<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiMWQ3MDVhZGZyMzUyZi00YzJLTgxNzYtMzVzVjVIMDlkZDVkIiwidCI6ImJjYTNjYjJLTyYNGMtNDNhYS05MTgxLWY2N2YxYzI3OTAyOSIsImMiOjh9>

Ataei-Kachouei, M., Nadaf, J., Akbari, M. T., Atri, M., Majewski, J., Riazalhosseini, Y., & Garshasbi, M. (2015). Double heterozygosity of BRCA2 and STK11 in Familial Breast Cancer detected by exome sequencing. *Iranian Journal of Public Health*, 44(10), 1348–1352. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26576347>

Atherton, D. J., Pitcher, D. W., Wells, R. S., & MacDonald, D. M. (1980). A syndrome of various cutaneous pigmented lesions, myxoid neurofibromata and atrial myxoma: the NAME syndrome. *The British Journal of Dermatology*, 103(4), 421–429. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7437308>

B

Balmanya, J., & Stepanovic, N. (2017). Cáncer de Mama y Ovario Hereditario y nuevas aproximaciones terapéuticas. 7ma Edición. Módulo 4. En Sección SEOM de Cáncer Hereditario (Ed.), Curso Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) en Cáncer Hereditario. Online.

Banno, K., Kisu, I., Yanokura, M., Masuda, K., Ueki, A., Kobayashi, Y., Hirasawa, A., & Aoki, D. (2013). Hereditary gynecological tumors associated with Peutz-Jeghers syndrome (Review). *Oncology Letters*, 6(5), 1184–1188. <https://doi.org/10.3892/ol.2013.1527>

Baran, R. (1979). Longitudinal melanotic streaks as a clue to Laugier-Hunziker syndrome. *Archives of Dermatology*, 115(12), 1448. <https://doi.org/10.1001/archderm.1979.04010120044018>

Bardeesy, N., Sinha, M., Hezel, A. F., Signoretti, S., Hathaway, N. A., Sharpless, N. E., Loda, M., Carrasco, D. R., & DePinho, R. A. (2002). Loss of the Lkb1 tumour suppressor provokes intestinal polyposis but resistance to transformation. *Nature*, 419(6903), 162–167. <https://doi.org/10.1038/nature01045>

Barnard, J. (2009). Screening and surveillance recommendations for pediatric gastrointestinal polyposis syndromes. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 48(SUPPL. 2). <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181a15ae8>

Barth, B. A., & Channabasappa, N. (2010). Single-Balloon Enteroscopy in children: initial experience at a pediatric center. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 51(5), 680–684. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181e85b3d>

Bartholomew, L. G., Dahlin, D. C., & Waugh, J. M. (1957). Intestinal polyposis associated with mucocutaneous melanin pigmentation (Peutz-Jeghers syndrome).

Proceedings of the Staff Meetings. *Mayo Clinic*, 32(24), 675–680.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13485180>

Bayo, J., Molina, R., Pérez, J., Pérez-Ruíz, E., Aparicio, J., Beato, C., Berros, J. P., Bolaños, M., Graña, B., & Santaballa, A. (2019). SEOM clinical guidelines to primary prevention of cancer (2018). *Clinical and Translational Oncology*, 21(1), 106–113.
<https://doi.org/10.1007/s12094-018-02016-4>

Beggs, A. D., Latchford, A. R., Vasen, H. F. A., Moslein, G., Alonso, A., Aretz, S., Bertario, L., Blanco, I., Bulow, S., Burn, J., Capella, G., Colas, C., Friedl, W., Moller, P., Hes, F. J., Jarvinen, H., Mecklin, J. P., Nagengast, F. M., Parc, Y., ... Hodgson, S. V. (2010). Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*, 59(7), 975–986. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.198499>

Bellgard, M., Beroud, C., Parkinson, K., Harris, T., Ayme, S., Baynam, G., Weeramanthri, T., Dawkins, H., & Hunter, A. (2013). Dispelling myths about rare disease registry system development. *Source Code for Biology and Medicine*, 8(1), 21. <https://doi.org/10.1186/1751-0473-8-21>

Belsha, D., Urs, A., Attard, T., & Thomson, M. (2017). Effectiveness of Double-Balloon Enteroscopy facilitated polypectomy in pediatric patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 65(5), 500–502.
<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001576>

Bertagnolli, M. M., Eagle, C. J., Zauber, A. G., Redston, M., Solomon, S. D., Kim, K., Tang, J., Rosenstein, R. B., Wittes, J., Corle, D., Hess, T. M., Woloj, G. M., Boissier, F., Anderson, W. F., Viner, J. L., Bagheri, D., Burn, J., Chung, D. C., Dewar, T., ... Hawk, E. T. (2006). Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *New England Journal of Medicine*, 355(9), 873–884.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa061355>

Bertherat, J., Horvath, A., Groussin, L., Grabar, S., Boikos, S., Cazabat, L., Libe, R., René-Corail, F., Stergiopoulos, S., Bourdeau, I., Bei, T., Clauser, E., Calender, A., Kirschner, L. S., Bertagna, X., Carney, J. A., & Stratakis, C. A. (2009). Mutations in regulatory Subunit Type 1A of Cyclic Adenosine 5'-Monophosphate-Dependent Protein Kinase (PRKAR1A): Phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(6), 2085–2091. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2333>

Biesecker, L. G., & Sapp, J. C. (2019). Proteus Syndrome. In M. Adam, H. Ardinger, R. Pagon, & et al (Eds.), *GeneReviews® [Internet] (In)*. University of Washington, Seattle. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22876373>

Biger, T. (2012). ERA-Net para programas de investigación en enfermedades raras. The Project ERA-Net E-Rare. <http://erare.eu/project>

Bizzarri, B., Borrelli, O., De'Angelis, N., Ghiselli, A., Nervi, G., Manfredi, M., & De'Angelis, G. L. (2014). Management of duodenal–jejunal polyps in children with Peutz-Jeghers syndrome with Single-Balloon Enteroscopy. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 59(1), 49–53. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000351>

Blanco-Velasco, G., Hernández-Mondragón, O. V., Blancas-Valencia, J. M., Paz-Flores, V., Fuentes-Hernández, D., Rodríguez-González, P., & González-Ortíz, B. (2018). Seguridad y eficacia de la polipectomía en intestino delgado utilizando enteroscopia asistido por balones en pacientes pediátricos con síndrome de Peutz-Jeghers. *Revista de Gastroenterología de México*, 83(3), 234–237. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2017.07.003>

Blesa, J. R., & Hernández-Yago, J. (2000). Adaptation of conformation-sensitive gel electrophoresis to an ALFexpress™ DNA sequencer to screen BRCA1 mutation. *BioTechniques*, 28, 1019–1025. <http://www.nhgr.nih.gov/Intra>

Boardman, L. A. (1998). Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Annals of Internal Medicine*, 128(11), 896. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-128-11-199806010-00004>

Boardman, L. A. (2002). Heritable colorectal cancer syndromes: recognition and preventive management. *Gastroenterology Clinics of North America*, 31(4), 1107–1131. [https://doi.org/10.1016/S0889-8553\(02\)00049-3](https://doi.org/10.1016/S0889-8553(02)00049-3)

Boardman, L. A., Couch, F. J., Burgart, L. J., Schwartz, D., Berry, R., McDonnell, S. K., Schaid, D. J., Hartmann, L. C., Schroeder, J. J., Stratakis, C. A., & Thibodeau, S. N. (2000). Genetic heterogeneity in Peutz-Jeghers syndrome. *Human Mutation*, 16(1), 23–30. [https://doi.org/10.1002/1098-1004\(200007\)16:1<23::AID-HUMU5>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/1098-1004(200007)16:1<23::AID-HUMU5>3.0.CO;2-M)

Boetes, C. (2010). Update on screening breast MRI in high-risk women. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, 18(2), 241–247. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2010.02.003>

Boikos, S. A., & Stratakis, C. A. (2006). Carney Complex: Pathology and Molecular Genetics. *Neuroendocrinology*, 83(3–4), 189–199. <https://doi.org/10.1159/000095527>

Boikos, S. A., & Stratakis, C. A. (2007). Carney complex: the first 20 years. *Current Opinion in Oncology*, 19(1), 24–29. <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32801195eb>

Boikos, S. A., & Stratakis, C. A. (2006). Pituitary pathology in patients with Carney Complex: growth-hormone producing hyperplasia or tumors and their association with other abnormalities. *Pituitary*, 9(3), 203–209. <https://doi.org/10.1007/s11102-006-0265-2>

Bosco Schamun, M. B., Correa, R., Graffigna, P., Miguel, V. De, de Miguel, V., & Fainstein Day, P. (2018). Revisión del complejo de Carney: Aspectos genéticos. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 65(1), 52–59. <https://doi.org/10.1016/J.ENDINU.2017.09.006>

Boudeau, J., Baas, A. F., Deak, M., Morrice, N. A., Kieloch, A., Schutkowski, M., Prescott, A. R., Clevers, H. C., & Alessi, D. R. (2003). MO25 α/β interact with STRAD α/β enhancing their ability to bind, activate and localize LKB1 in the cytoplasm. *The EMBO journal*, 22(19), 5102–5114. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdg490>

Brosens, L. A. A., van Hattem, A., Hyland, L. M., Iacobuzio-Donahue, C., Romans, K. E., Axilbund, J., Cruz-Correa, M., Tersmette, A. C., Offerhaus, G. J. A., & Giardiello, F. M. (2007). Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut*, 56(7), 965–967. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.116913>

Brown, G., Fraser, C., Schofield, G., Taylor, S., Bartram, C., Phillips, R., & Saunders, B. (2006). Video capsule endoscopy in Peutz-Jeghers syndrome: A blinded comparison with Barium follow-through for detection of small-bowel polyps. *Endoscopy*, 38(4), 385–390. <https://doi.org/10.1080/14660970600615468>

Bryant, D. M., & Mostov, K. E. (2008). From cells to organs: building polarized tissue. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 9(11), 887–901. <https://doi.org/10.1038/nrm2523>

Bubien, V., Bonnet, F., Brouste, V., Hoppe, S., Barouk-Simonet, E., David, A., Edery, P., Bottani, A., Layet, V., Caron, O., Gilbert-Dussardier, B., Delnatte, C., Dugast, C., Fricker, J.-P., Bonneau, D., Sevenet, N., Longy, M., & Caux, F. (2013). High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 50(4), 255–263. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101339>

Buck, J. L., Harned, R. K., Lichtenstein, J. E., & Sobin, L. H. (1992). Peutz-Jeghers syndrome. A Review Publication of the Radiological Society of North America, *Radiographic*, 12(2), 365–378. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21249755>

Bülow, S., Nielsen, T. F., Bülow, C., Bisgaard, M. L., Karlsen, L., & Moesgaard, F. (1996). The incidence rate of familial adenomatous polyposis. *International Journal of Colorectal Disease*, 11(2), 88–91. <https://doi.org/10.1007/BF00342466>

Burkart, A. L., Sheridan, T., Lewin, M., Fenton, H., Ali, N. J., & Montgomery, E. (2007). Do sporadic Peutz-Jeghers polyps exist? Experience of a large teaching hospital. *The American Journal of Surgical Pathology*, 31(8), 1209–1214. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3180339944>

Burke, C. A., Santisi, J., Church, J., & Levinthal, G. (2005). The utility of capsule endoscopy small bowel surveillance in patients with polyposis. *American Journal of Gastroenterology*, 100(7), 1498–1502. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.41506.x>

Burt, R. W., Leppert, M. F., Slattery, M. L., Samowitz, W. S., Spirio, L. N., Kerber, R. A., Kuwada, S. K., Neklason, D. W., Disario, J. A., Lyon, E., Hughes, J. P., Chey, W. Y., & White, R. L. (2004). Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*, 127(2), 444–451. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15300576>

Butel-Simoes, G. I., Spigelman, A. D., Scott, R. J., & Vilain, R. E. (2019). Low-level parental mosaicism in an apparent de novo case of Peutz–Jeghers syndrome. *Familial Cancer*, 18(1), 109–112. <https://doi.org/10.1007/s10689-018-0093-3>

C

Caballero Villaraso, J., Villegas Portero, R., de Labry Lima, A., García Mochón, L., & Bermúdez Tamayo, C. (2007). Cromatografía líquida desnaturalizante de alto rendimiento (DHPLC). Uso y utilidad en el genotipado masivo. Ministerio de Sanidad y Consumo.

https://www.aetsa.org/download/publicaciones/antiguas/AETSA_2006-07_DHPLC_eng.pdf

Calva-Cerqueira, D., Dahdaleh, F. S., Woodfield, G., Chinnathambi, S., Nagy, P. L., Larsen-Haidle, J., Weigel, R. J., & Howe, J. R. (2010). Discovery of the BMPR1A promoter and germline mutations that cause juvenile polyposis. *Human Molecular Genetics*, 19(23), 4654–4662. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq396>

Campos, F. G., Figueiredo, M. N., & Martinez, C. A. R. (2015). Colorectal cancer risk in hamartomatous polyposis syndromes. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 7(3), 25–32. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v7.i3.25>

Canto, M. I., Almario, J. A., Schulick, R. D., Yeo, C. J., Klein, A., Blackford, A., Shin, E. J., Sanyal, A., Yenokyan, G., Lennon, A. M., Kamel, I. R., Fishman, E. K., Wolfgang, C., Weiss, M., Hruban, R. H., & Goggins, M. (2018). Risk of neoplastic progression in individuals at high risk for Pancreatic Cancer undergoing long-term surveillance. *Gastroenterology*, 155(3), 740-751.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.05.035>

Canto, M. I., Hruban, R. H., Fishman, E. K., Kamel, I. R., Schulick, R., Zhang, Z., Topazian, M., Takahashi, N., Fletcher, J., Petersen, G., Klein, A. P., Axilbund, J., Griffin, C., Syngal, S., Saltzman, J. R., Morteale, K. J., Lee, J., Tamm, E., Vikram, R., ... Goggins, M. (2012). Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. *Gastroenterology*, 142(4), 796–804. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.01.005>

Carling, D. (2006). LKB1: a sweet side to Peutz-Jeghers syndrome? *Trends in Molecular Medicine*, 12(4), 144–147. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2006.02.003>

Carney, J. A., Gordon, H., Carpenter, P. C., Shenoy, B. V., & Go, V. L. (1985). The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine*, 64(4), 270–283. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4010501>

Caspari, R., von Falkenhausen, M., Krautmacher, C., Schild, H., Heller, J., & Sauerbruch, T. (2004). Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance imaging for the detection of polyps of the small intestine in patients with familial adenomatous polyposis or with Peutz-Jeghers' syndrome. *Endoscopy*, 36(12), 1054–1059. <https://doi.org/10.1055/s-2004-826041>

Cauchin, E., Touchefeu, Y., & Matysiak-Budnik, T. (2015). Hamartomatous tumors in the gastrointestinal tract. *Gastrointestinal Tumors*, 2(2), 65–74. <https://doi.org/10.1159/000437175>

Cavero Carbonell, C., Gras Colomer, E., Guaita Calatrava, R., López Briones, C., Amorós, R., Abaitua, I., Posada, M., & Zurriaga Lloréns, Ó. (2016). Consensus on the criteria needed for creating a rare-disease patient registry. A Delphi study. *Journal of Public Health*, 38(2), e178–e186. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdv099>

Centers For Disease Control and Prevention (CDC). (2020). *International Classification of Diseases, Tenth Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM)*. National Center For Health Statistics. <https://doi.org/10.32388/sa6dyu>

Chang, C. J., & Nelson, J. S. (1996). Q-switched ruby laser treatment of mucocutaneous melanosis associated with Peutz-Jeghers syndrome. *Annals of Plastic Surgery*, 36(4), 394–397. <https://doi.org/10.1097/0000637-199604000-00012>

Chen, H.-M., & Fang, J.-Y. (2009). Genetics of the hamartomatous polyposis syndromes: a molecular review. *International Journal of Colorectal Disease*, 24(8), 865–874. <https://doi.org/10.1007/s00384-009-0714-2>

Chen, H.-Y., Jin, X.-W., Li, B.-R., Zhu, M., Li, J., Mao, G.-P., Zhang, Y.-F., & Ning, S.-B. (2017). Cancer risk in patients with Peutz–Jeghers syndrome: A retrospective cohort study of 336 cases. *Tumor Biology*, 39(6), 101042831770513. <https://doi.org/10.1177/1010428317705131>

Chiang, J.-M., & Chen, T.-C. (2017). Clinical manifestations and STK11 germline mutations in Taiwanese patients with Peutz Jeghers syndrome. *Asian Journal of Surgery*, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2017.08.002>

Cho, Y. H., Ko, B. M., Kim, S. H., Myung, Y. S., Choi, J. H., Han, J. P., Hong, S. J., Jeon, S. R., Kim, H. G., Kim, J. O., & Lee, M. S. (2014). Does metformin affect the incidence of colonic polyps and adenomas in patients with type 2 Diabetes Mellitus? *Intestinal Research*, 12(2), 139. <https://doi.org/10.5217/ir.2014.12.2.139>

Choi, H. S., Park, Y. J., Youk, E. G., Yoon, K. A. A., Ku, J. L. L., Kim, N. K., Kim, S. M., Kim, Y. J., Moon, D. J., Min, J. S., Park, C. J., Bae, O. S., Yang, D. H. H., Jun, S. H., Chung, E. S., Jung, P. M., Whang, Y., & Park, J. G. G. (2000). Clinical characteristics of Peutz-Jeghers syndrome in Korean polyposis patients. *International Journal of Colorectal Disease*, 15(1), 35–38. <https://doi.org/10.1007/s003840050005>

Chong, A. K. H., Chin, B. W. K., & Meredith, C. G. (2006). Clinically significant small-bowel pathology identified by double-balloon enteroscopy but missed by capsule endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 64(3), 445–449. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2006.04.007>

Chow, E, Meldrum, C. J., Crooks, R., Macrae, F., Spigelman, A. D., & Scott, R. J. (2006). An updated mutation spectrum in an Australian series of PJS patients provides

further evidence for only one gene locus. *Clinical Genetics*, 70(5), 409–414.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2006.00704.x>

Church, J., O'Malley, M., Laguardia, L., Crowe, D., Xhaja, X., Hasson, H., Arroyo, L., DaSilva, G., & Jiminez, B. (2017). Registro de cáncer colorectal hereditario: una experiencia de "CLEVELAND CLINIC FOUNDATION". *Revista Clínica Las Condes*, 28(4), 561–568. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.07.007>

Clayton, E. W., McCullough, L. B., Biesecker, L. G., Joffe, S., Ross, L. F., & Wolf, S. M. (2014). Addressing the ethical challenges in Genetic testing and sequencing of children. *The American Journal of Bioethics*, 14(3), 3–9. <https://doi.org/10.1080/15265161.2013.879945>

Cobain, E. F., Milliron, K. J., & Merajver, S. D. (2016). Updates on breast cancer genetics: Clinical implications of detecting syndromes of inherited increased susceptibility to breast cancer. *Seminars in Oncology*, 43(5), 528–535. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.10.001>

Cohen, S. A., Ephrath, H., Lewis, J. D., Klevens, A., Bergwerk, A., Liu, S., Patel, D., Reed-Knight, B., Stallworth, A., Wakhisi, T., & Gold, B. D. (2012). Pediatric Capsule Endoscopy. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 54(3), 409–413. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31822c81fd>

Colegio Oficial de Enfermeros de Castellón. (2018). 284 personas en Castellón padecen una enfermedad rara, según datos de la Conselleria. Hoy Comentamos. <http://www.hoycomentamos.com/284-personas-castellon-padecen-una-enfermedad-rara-segun-datos-la-conselleria/>

Comisión de las Comunidades Europeas. (2008). Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité Económico y Social Europeo y al Comité de las Regiones. Las Enfermedades Raras: un reto para Europa. COM(2008) 679 Final,

37. <https://eurlex.europa.eu/legalcontent/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:52008DC0679&from=ES>

Comisión Europea, Dirección General de Sanidad y Protección de los Consumidores (2008). Información sobre la salud. Consulta pública, las Enfermedades Raras: un desafío para Europa. Disponible en el link http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/raredis_comm_es.pdf

Comisión Europea, Dirección General de Sanidad y Protección de los Consumidores. (1999-2003). Decisión n. 1295/99/CE Del Parlamento Europeo y Del Consejo de 29 de abril de 1999, que define el Programa de Acción Comunitaria sobre las Enfermedades Poco Comunes. Diario Oficial, 22.6.1999, L 155, 1. http://ec.europa.eu/health/archive/ph_overview/previous_programme/rare_diseases/raredis_wpgm99_es.pdf

Comisión Europea. (2012). Séptimo Programa Marco de la Comunidad Europea para acciones de investigación, desarrollo tecnológico y demostración (7PM). CORDIS Resultados de Investigaciones de La Unión Europea. <https://cordis.europa.eu/programme/rcn/837/es>

Conselleria de Sanidad. (2005). Orden de 3 de marzo de 2005, de la Conselleria de Sanidad, por la que se regulan los dispositivos organizativos que realizan consejo genético en cáncer de la Comunidad Valenciana. *Diario Oficial de la Generalitat Valenciana* 18-3-2005, 4.969, 9179.

Corradetti, M. N., Inoki, K., Bardeesy, N., DePinho, R. A., & Guan, K.-L. (2004). Regulation of the TSC pathway by LKB1: evidence of a molecular link between tuberous sclerosis complex and Peutz-Jeghers syndrome. *Genes & Development*, 18(13), 1533–1538. <https://doi.org/10.1101/gad.1199104>

Correa, R., Salpea, P., & Stratakis, C. A. (2015). Carney complex: an update. *European Journal of Endocrinology*, 173(4), M85–M97. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0209>

Cortés, M. F. (2015). Las Enfermedades Raras. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 26(4), 425–431. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2015.06.020>

Courcoutsakis, N. A., Tatsi, C., Patronas, N. J., Lee, C.-C. R., Prassopoulos, P. K., & Stratakis, C. A. (2013). The complex of myxomas, spotty skin pigmentation and endocrine overactivity (Carney complex): imaging findings with clinical and pathological correlation. *Insights into Imaging*, 4(1), 119–133. <https://doi.org/10.1007/s13244-012-0208-6>

D

DaVee, T., Coronel, E., Papafragkakis, C., Thaiudom, S., Lanke, G., Chakinala, R. C., Nogueras González, G. M., Bhutani, M. S., Ross, W. A., Weston, B. R., & Lee, J. H. (2018). Pancreatic cancer screening in high-risk individuals with germline genetic mutations. *Gastrointestinal Endoscopy*, 87(6), 1443–1450. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.12.019>

David, J., Velásquez, C., & Pérez, J. (2016). Manifestaciones urológicas del síndrome de Peutz-Jeghers: presentación de 2 casos y revisión de la literatura. *Revista de Urología Colombiana*, 25(2), 102–108.

de Brabander, J., Eskens, F. A. L. M., Korsse, S. E., Dekker, E., Dewint, P., van Leerdam, M. E., van Eeden, S., & Klümper, H. (2018). Chemoprevention in patients with Peutz-Jeghers syndrome: Lessons learned. *The Oncologist*, 23, 1–5. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0682>

De Leng, W., Westerman, A. M., Weterman, M. A. J., Jansen, M., Van Dekken, H., Giardiello, F. M., De Rooij, F. W. M., Wilson, J. H. P., Offerhaus, G. J. A., & Keller, J. J. (2007). Nasal polyposis in Peutz-Jeghers syndrome: A distinct histopathological and

molecular genetic entity. *Journal of Clinical Pathology*, 60(4), 392–396.
<https://doi.org/10.1136/jcp.2005.036418>

Del Chiaro, M., Zerbi, A., Capurso, G., Zamboni, G., Maisonneuve, P., Presciuttini, S., Arcidiacono, P. G., Calculli, L., & Falconi, M. (2010). Familial pancreatic cancer in Italy. Risk assessment, screening programs and clinical approach: A position paper from the Italian Registry. *Digestive and Liver Disease*, 42(9), 597–605.
<https://doi.org/10.1016/j.dld.2010.04.016>

Direcció General de Salut Pública. Servicio de Estudios Epidemiológicos y Estadísticas Sanitarias de la Subdirección General de Epidemiología Vigilancia de la Salud y Sanidad Ambiental. (2021). Día mundial de las Enfermedades Raras en la Comunitat Valenciana 2021.
https://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/Dia_Mundial_2021_ER_cas.pdf

Direcció General de Salut Pública. Subdirección General de Epidemiología Vigilancia de la Salud y Sanidad Ambiental. (2017). Enfermedades Raras (ER) en la Comunitat Valenciana. Día mundial de las ER 2017.
https://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/portales/invent/docs/informe_ER_2017.pdf?Opcion=INVENTENFRARAS&MenuSup=INVENTINI&Nivel=2

Dochez, V., Caillon, H., Vaucel, E., Dimet, J., Winer, N., & Ducarme, G. (2019). Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *Journal of Ovarian Research* 12(1), 1–9.
<https://doi.org/10.1186/s13048-019-0503-7>

Dunlop, M. G. (2002). Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut*, 51 Suppl 5(Suppl 5), V21-7.
https://doi.org/10.1136/GUT.51.SUPPL_5.V21

E

Eddi, R., Karki, A., Shah, A., DeBari, V. A., & DePasquale, J. R. (2011). Association of Type 2 Diabetes and Colon Adenomas. *Journal of Gastrointestinal Cancer* 2011 43:1, 43(1), 87–92. <https://doi.org/10.1007/s12029-011-9316-7>

Eng, C. (2016). PTEN Hamartoma Tumor syndrome. In M. Adam, H. Ardinger, & P. RA (Eds.), *GeneReviews®* [Internet] (In:). University of Washington, Seattle. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301661>

Erno S, D., Shelly L, L., Klaus J, L., Ruth M, R., George M, R., & Arthur D, S. (1982). The Cronkhite Canada Syndrome. An analysis of clinical and pathologic features and therapy in 55 patients. *Medicine*, 61(5), 293–309.

Estrada-Cuzcano, A., Sandoval, J., Guevara-Fujita, M. L., & Fujita, R. (2005). Uso de la técnica SSCP para detectar mutaciones puntuales del ADN mitocondrial humano. *Revista Peruana de Biología*, 12(3), 349–358. <http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/biologia/biologiaNEW.htm>

EU Commission. (2014). What is Horizon 2020? [Sitio Web] <https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en/what-horizon-2020>

EUCERD Core European Union Committee of Experts on Rare Diseases. (2013). Recommendations on Rare Disease Patient Registration and Data Collection. <3://publication/uuid/EF97CA05-3CDE-49DA-920E-4AB82062F91B>

EURORDIS-NORD-CORD. (2010). Joint Declaration of 10 Key Principles for Rare Disease Patient Registries. http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/74/531/Registries_2nd_ed_final_to_Eisenberg_9-15-

F

Faivre, S., Kroemer, G., & Raymond, E. (2006). Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5(8), 671-688. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrd2062>

Fajre, X., Aspillaga, M., McNab, M., Navarrete, J., Sanhueza, V., Benedetto, J., Santiago, H., Santiago, D., & privada santiago, P. (2016). Posible asociación autoinmune entre síndrome de Laugier-Hunziker y síndrome de Sjögren: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista medica de Chile*, 144, 671-674. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872016000500017>

Fallon, S. C., Lopez, M. E., Zhang, W., Brandt, M. L., Wesson, D. E., Lee, T. C., & Rodriguez, J. R. (2013). Risk factors for surgery in pediatric intussusception in the era of pneumatic reduction. *Journal of Pediatric Surgery*, 48(5), 1032–1036. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.02.021>

Fan, D., Ma, C., & Zhang, H. (2009). The molecular mechanisms that underlie the tumor suppressor function of LKB1. *Acta biochimica et biophysica Sinica*, 41(2), 97–107. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmn011>

Farmer, R. G., Hawk, W. A., & Turnbull, R. B. (1963). The spectrum of the Peutz-Jeghers syndrome - Report of 3 cases. *The American Journal of Digestive Diseases*, 8(11), 953–961. <https://doi.org/10.1007/BF02232093>

Fearnhead, N. S., Britton, M. P., & Bodmer, W. F. (2001). The ABC of APC. *Human Molecular Genetics*, 10(7), 721–733. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257105>

Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER). (2017). Estado de situación de la investigación en Enfermedades Raras en España. *Observatorio Sobre Enfermedades Raras*, 1–30.

Fernández-Lozano, M. P., Puente-Ferreras, A., & Barahona-Gomariz, M. J. (2011). Las Enfermedades Raras: naturaleza, características e intervención biopsicosocial. *Portularia*, 11(1), 11–23. <https://doi.org/105218>

Fogt, F., Zimmerman, R. L., Hartmann, C. J., Brown, C. A., & Narula, N. (2002). Genetic alterations of Carney complex are not present in sporadic cardiac myxomas. *International Journal of Molecular Medicine*, 9(1), 59–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11744997>

Fostira, F., Mollaki, V., Lypas, G., Alexandrakis, G., Christianakis, E., Tzouvala, M., Zacharopoulou, E., Kalfakakou, D., Konstantopoulou, I., & Yannoukakos, D. (2018). Genetic analysis and clinical description of Greek patients with Peutz-Jeghers syndrome: Creation of a National Registry. *Cancer Genetics*, 220, 19–23. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2017.11.004>

Friedl, W., & Aretz, S. (2005). Familial Adenomatous Polyposis: Experience from a study of 1164 unrelated German polyposis patients. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*, 3(3), 95. <https://doi.org/10.1186/1897-4287-3-3-95>

G

Galceran, J., Ameijide, A., Carulla, M., Mateos, A., Quirós, J. R., Rojas, D., Alemán, A., Torrella, A., Chico, M., Vicente, M., Díaz, J. M., Larrañaga, N., Marcos-Gragera, R., Sánchez, M. J., Perucha, J., Franch, P., Navarro, C., Ardanaz, E., Bigorra, J., Bonet, R. P. (2017). Cancer incidence in Spain, 2015. *Clinical and Translational Oncology*, 19(7), 799–825. <https://doi.org/10.1007/s12094-016-1607-9>

Gao, H., van Lier, M. G. F., Poley, J. W., Kuipers, E. J., van Leerdam, M. E., & Mensink, P. B. (2010). Endoscopic therapy of small-bowel polyps by double-balloon enteroscopy in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gastrointestinal Endoscopy*, 71(4), 768–773. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.11.005>

Garofola, C., & Gross, G. P. (2019). Cowden Disease (Multiple Hamartoma Syndrome) (StatPearls (Ed.); In:). StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30252240>

Gastineau, S., Caldari, D., Maurage, C., Darviot, E., & Dabadie, A. (2011). Aspects diagnostiques et thérapeutiques de la polypose de Peutz-Jeghers chez l'enfant. *Acta Endoscopica*, 41(2), 55–61. <https://doi.org/10.1007/s10190-011-0149-9>

Ge, Y., Jia, G., & Lin, T. (2015). Q-switched Nd: YAG laser treatment for labial lentiginos associated with Peutz-Jeghers syndrome. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 13(6), 551–555. <https://doi.org/10.1111/ddg.12627>

Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat Universal y Salut Pública (s.f.). Unidades de Referencia del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia [Sitio web]. Recuperado agosto 10, 2021 de, http://www.san.gva.es/web_estatica/index_va.html

Giardiello, F. M., Brensinger, J. D., Tersmette, A. C., Goodman, S. N., Petersen, G. M., Booker, S. V, Cruz–Correa, M., & Offerhaus, J. A. (2000). Very high risk of cancer in familial Peutz–Jeghers syndrome. *Gastroenterology*, 119(6), 1447–1453. <https://doi.org/10.1053/gast.2000.20228>

Giardiello, F. M., Offerhaus, G. J., Lee, D. H., Krush, A. J., Tersmette, A. C., Booker, S. V, Kelley, N. C., & Hamilton, S. R. (1993). Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut*, 34(10), 1394–1396. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8244108>

Giardiello, F. M., & Trimbath, J. (2006). Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 4(4), 408–415. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2005.11.005>

Ginsberg, G. G., Al-Kawas, F. H., Fleischer, D. E., Reilly, H. F., & Benjamin, S. B. (1996). Gastric Polyps: Relationship of size and histology to cancer risk. *American Journal of Gastroenterology*, 91(4), 714–717. <http://web.a.ebscohost.com/abstract?site=ehost&scope=site&jrnl=00029270&AN=16439818&h=EU%252FRz9RFN7oP0zo590zrc4Yq149ZkHesG5w2btYTXAbzuZyn2In778dtUa%252FRWwUNfY5hTirl5HHI6SAto0WdQ%253D%253D&crl=c&resultLocal=ErrCrlNoResults&resultNs=Ehost&crlhashurl=logi>

Gliklich, R. E., Dreyer, N. A., & Leavy, M. B. (2014). Registries for evaluating patient outcomes. In *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User’s Guide*. Agency for Healthcare Research and Quality (US). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24945055>

Goggins, M., Overbeek, K. A., Brand, R., Syngal, S., Del Chiaro, M., Bartsch, D. K., Bassi, C., Carrato, A., Farrell, J., Fishman, E. K., Fockens, P., Gress, T. M., Van Hooft, J. E., Hruban, R. H., Kastrinos, F., Klein, A., Lennon, A. M., Lucas, A., Park, W., ... Bruno, M. (2020). Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut*, 69(1), 7–17. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319352>

Goldstein, S. A., & Hoffenberg, E. J. (2013). Peutz-Jeghers syndrome in childhood: Need for updated recommendations? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 56(2), 191–195. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318271643c>

Gorlin, R. J., Cohen, M. M., Condon, L. M., & Burke, B. A. (1992). Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 44(3), 307–314. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320440309>

Goto, A. (1995). Cronkhite-Canada syndrome: epidemiological study of 110 cases reported in Japan. *Nihon geka hokan. Archiv fur japanische Chirurgie*, 64(1), 3–14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8534187>

Goverde, A., Korsse, S. E., Wagner, A., Van Leerdam, M. E., Krak, N. C., Stoker, J., Van Buuren, H. R., Hofstra, R. M. W., Bruno, M. J., Dewint, P., Dekker, E., & Spaander, M. C. W. (2017). Small-bowel surveillance in Patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 51(4), e27–e33. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000592>

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario. (2017). Guía de práctica clínica en cáncer hereditario de la Comunitat Valenciana. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública (Ed.), Plan Oncológico Comunitat Valenciana. https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_563_Cancer_Hereditario_Comunitat_Valenciana_2017.pdf

Guan, Y., Hu, H., Peng, Y., Gong, Y., Yi, Y., Shao, L., Liu, T., Li, G., Wang, R., Dai, P., Bignon, Y.-J., Xiao, Z., Yang, L., Mu, F., Xiao, L., Xie, Z., Yan, W., Xu, N., Zhou, D., & Yi, X. (2015). Detection of inherited mutations for hereditary cancer using target enrichment and next generation sequencing. *Familial Cancer*, 14(1), 9–18. <https://doi.org/10.1007/s10689-014-9749-9>

Guillén Ponce, C. (2017). Cáncer Colorectal Hereditario. Módulo 3. En Sección SEOM en Cáncer Hereditario (Ed.), Curso SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) online en Cáncer Hereditario.

Gupta, A., Postgate, A. J., Burling, D., Ilangovan, R., Marshall, M., Phillips, R. K. S., Clark, S. K., & Fraser, C. H. (2010). A prospective study of MR enterography versus capsule endoscopy for the surveillance of adult patients with Peutz-Jeghers syndrome. *American Journal of Roentgenology*, 195(1), 108–116. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.3174>

H

Hamilton, S. R., & Aaltonen, L. A. (2000). World Health Organization classification of tumours pathology and genetics of tumours of the digestive system. In IARC Press. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours>

Harinck, F., Konings, I. C. A. W., Kluijt, I., Poley, J. W., Van Hooft, J. E., Van Dullemen, H. M., Nio, C. Y., Krak, N. C., Hermans, J. J., Aalfs, C. M., Wagner, A., Sijmons, R. H., Biermann, K., Van Eijck, C. H., Gouma, D. J., Dijkgraaf, M. G. W., Fockens, P., & Bruno, M. J. (2016). A multicentre comparative prospective blinded analysis of EUS and MRI for screening of pancreatic cancer in high-risk individuals. *Gut*, 65(9), 1505–1513. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308008>

Heald, B., Mester, J., Rybicki, L., Orloff, M. S., Burke, C. A., & Eng, C. (2010). Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology*, 139(6), 1927–1933. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.061>

Hearle, N., Lucassen, A., Wang, R., Lim, W., Ross, F., Wheeler, R., Moore, I., Shipley, J., & Houlston, R. (2004). Mapping of a translocation breakpoint in a Peutz-Jeghers hamartoma to the putative PJS locus at 19q13.4 and mutation analysis of candidate genes in polyp and STK11-negative PJS cases. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 41(2), 163–169. <https://doi.org/10.1002/gcc.20067>

Hearle, N., Rudd, M. F., Lim, W., Murday, V., Lim, A. G., Phillips, R. K., Lee, P. W., O'donohue, J., Morrison, P. J., Norman, A., Hodgson, S. V., Lucassen, A., & Houlston, R. S. (2006). Exonic STK11 deletions are not a rare cause of Peutz-Jeghers syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 43(4), e15. <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.036830>

Hearle, N., Schumacher, V., Menko, F. H., Olschwang, S., Boardman, L. A., Gille, J. J. P., Keller, J. J., Westerman, A. M., Scott, R. J., Lim, W., Trimbath, J. D., Giardiello, F. M., Gruber, S. B., Offerhaus, G. J. A., Rooij, F. W. M. D. E., Wilson, J. H. P., Hansmann, A., Möslin, G., Royer-Pokora, B., Houlston, R. S. (2006). STK11 status and intussusception risk in Peutz-Jeghers syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 43(8), e41. <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.040535>

Hearle, N., Schumacher, V., Menko, F. H., Olschwang, S., Boardman, L. A., Gille, J., Keller, J. J., Westerman, A. M., Scott, R. J., Lim, W., Trimbath, J. D., Giardiello, F. M., Gruber, S. B., Offerhaus, G. J. A., De Rooij, F. W. M., Wilson, J. H., Hansmann, A., Möslin, G., Royer-Pokora, B., [...] Houlston, R. S. (2006). Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clinical Cancer Research*, 12(10), 3209–3215. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0083>

Heine, G. D., Hadithi, M., Groenen, M. J., Kuipers, E. J., Jacobs, M. A., & Mulder, C. J. (2006). Double-Balloon Enteroscopy: Indications, diagnostic yield, and complications in a series of 275 patients with suspected small-bowel disease. *Endoscopy*, 38(01), 42–48. <https://doi.org/10.1055/s-2005-921188>

Hemminki, A., Markie, D., Tomlinson, I., Avizienyte, E., Roth, S., Loukola, A., Bignell, G., Warren, W., Aminoff, M., Höglund, P., Järvinen, H., Kristo, P., Pelin, K., Ridanpää, M., Salovaara, R., Toro, T., Bodmer, W., Olschwang, S., Olsen, A. S., Aaltonen, L. A. (1998). A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature*, 391(6663), 184–187. <https://doi.org/10.1038/34432>

Hemminki, A., Tomlinson, I., Markie, D., Järvinen, H., Sistonen, P., Björkqvist, A. M., Knuutila, S., Salovaara, R., Bodmer, W., Shibata, D., De La Chapelle, A., & Aaltonen, L. A. (1997). Localization of a susceptibility locus for Peutz-Jeghers syndrome to 19p using comparative genomic hybridization and targeted linkage analysis. *Nature Genetics*, 15(1), 87–90. <https://doi.org/10.1038/ng0197-87>

Hermida Lazcano, I., Sánchez Tejero, E., Nerín Sánchez, C., Cordero Bernabé, R., Mora Escudero, I., & Pinar Sánchez, J. (2016). Marcadores tumorales. *Rev. clín. med. fam*, 31-45. https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1699-695X2016000100006&script=sci_arttext&tlng=en

Hes, F. J., Nielsen, M., Bik, E. C., Konvalinka, D., Wijnen, J. T., Bakker, E., Vasen, H. F. A., Breuning, M. H., & Tops, C. M. J. (2008). Somatic APC mosaicism: an underestimated cause of polyposis coli. *Gut*, 57(1), 71–76. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.117796>

Higham, P., Alawi, F., & Stoopler, E. T. (2010). Medical management update: Peutz Jeghers syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 109(1), 5–11. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.08.022>

Hinds, R., Philp, C., Hyer, W., & Fell, J. M. (2004). Complications of childhood Peutz-Jeghers syndrome: implications for pediatric screening. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 39(2), 219–220. <https://doi.org/10.1097/00005176-200408000-00027>

Hizawa, K., Iida, M., Matsumoto, T., Kohrogi, N., Yao, T., & Fujishima, M. (1993). Neoplastic transformation arising in Peutz-Jeghers polyposis. *Diseases of the Colon & Rectum*, 36(10), 953–957. <https://doi.org/10.1007/BF02050632>

Horrilleno, E. G., Eckert, C., & Ackerman, L. V. (1957). Polyps of the rectum and colon in children. *Cancer*, 10(6), 1210–1220. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(195711/12\)10:6<1210::AID-CNCR2820100619>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1097-0142(195711/12)10:6<1210::AID-CNCR2820100619>3.0.CO;2-2)

Horvath, A., Bossis, I., Giatzakis, C., Levine, E., Weinberg, F., Meoli, E., Robinson-White, A., Siegel, J., Soni, P., Groussin, L., Matyakhina, L., Verma, S., Remmers, E., Nesterova, M., Carney, J. A., Bertherat, J., & Stratakis, C. A. (2008). Large deletions

of the PRKAR1A gene in Carney Complex. *Clinical Cancer Research*, 14(2), 388–395.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-1155>

Horvath, Anélia, Bertherat, J., Groussin, L., Guillaud-Bataille, M., Tsang, K., Cazabat, L., Libé, R., Remmers, E., René-Corail, F., Faucz, F. R., Clauser, E., Calender, A., Bertagna, X., Carney, J. A., & Stratakis, C. A. (2010). Mutations and polymorphisms in the gene encoding regulatory subunit type 1-alpha of protein kinase A (PRKAR1A): an update. *Human Mutation*, 31(4), 369–379. <https://doi.org/10.1002/humu.21178>

Howlader, N., Noone, A., Krapcho, M., Neyman, N., Aminou, R., Altekruse, S., Kosary, C., Ruhl, J., Tatalovich, Z., Cho, H., Mariotto, A., Eisner, M., Lewis, D., Chen, H., Feuer, E., & Cronin, K. (2017). Esophageal Cancer - Cancer Stat Facts. National Cancer Institute (NIH) Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/esoph.html>

Huang, X., Wullschleger, S., Shpiro, M., McGuire, V. A., Sakamoto, K., Woods, Y. L., McBurnie, W., Fleming, S., & Alessi, D. R. (2008). Important role of the LKB1-AMPK pathway in suppressing tumorigenesis in PTEN-deficient mice. *Biochemical Journal*, 412(2), 211–221. <https://doi.org/10.1042/BJ20080557>

Huang, Z., Miao, S., Wang, L., Zhang, P., Wu, B., Wu, J., & Huang, Y. (2015). Clinical characteristics and STK11 gene mutations in Chinese children with Peutz-Jeghers syndrome. *BMC Gastroenterology*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0397-9>

Hudes, G., Carducci, M., Tomczak, P., Dutcher, J., Figlin, R., Kapoor, A., Staroslawska, E., Sosman, J., McDermott, D., Bodrogi, I., Kovacevic, Z., Lesovoy, V., Schmidt-Wolf, I. G. H., Barbarash, O., Gokmen, E., O'Toole, T., Lustgarten, S., Moore, L., & Motzer, R. J. (2007). Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 356(22), 2271–2281. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066838>

I

Ibrahim, E. (2018). Molecular genetics of Peutz-Jegher syndrome. Proceedings of the 11th International Dentistry Scientific Meeting (IDSM 2017), 4(June), 142–159. <https://doi.org/10.2991/idsm-17.2018.19>

Ilangovan, R., Burling, D., George, A., Gupta, A., Marshall, M., & Taylor, S. A. (2012). CT enterography: review of technique and practical tips. *The British Journal of Radiology*, 85(1015), 876–886. <https://doi.org/10.1259/bjr/27973476>

Imai, Y., Taketani, T., Maemura, K., Takeda, N., Harada, T., Nojiri, T., Kawanami, D., Monzen, K., Hayashi, D., Murakawa, Y., Ohno, M., Hirata, Y., Yamazaki, T., Takamoto, S., & Nagai, R. (2005). Genetic analysis in a patient with recurrent cardiac myxoma and endocrinopathy. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*, 69(8), 994–995. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16041174>

Iniesta, M., Zetchi, N., López, N., Cuesta, M., Brosa, M. (6-8 de septiembre de 2017). Situación actual sobre la accesibilidad a los medicamentos huérfanos en España [Póster]. XXXVII Jornadas de Economía y Salud, Barcelona. <https://enfermedades-raras.org/index.php/publicaciones-y-estudios/publicaciones-de-otras-entidades/9772-situaci%C3%B3n-actual-sobre-la-accesibilidad-a-los-medicamentos-hu%C3%A9rfanos-en-espa%C3%B1a>

Imserm US14. (s.f.). Orphanet. Búsqueda por nombre de la enfermedad. Retrieved December 3, 2018, from https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?Lng=ES

Inserm US14. (2009). Orphanet: Poliposis Adenomatosa Familiar. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=733

Inserm US14. (2018a). Orphanet: List of rare diseases and synonyms listed in alphabetical order. In Orphanet Report Series. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php?lng=EN

Inserm US14. (2018b). Orphanet: portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Búsqueda de un Ensayo Clínico. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ResearchTrials_ClinicalTrials_Simple.php?lng=ES&LnkId=11895&Typ=Pat&fdp=y&from=rightMenu

Institute of Medical Genetics in Cardiff. (2021). HGMD® gene result. The Human Gene Mutation Database [Internet]. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=STK11>

Instituto de Salud Carlos III. (s.f.). Registro Nacional de Enfermedades Raras. SpainRDR. Recuperado septiembre 30, 2018, de <https://registorraras.isciii.es/Comun/Inicio.aspx>

Instituto de Salud Carlos III. (s.f.). Servidor interactivo de información epidemiológica (ARIADNA). Mortalidad provincial por cáncer en España. Recuperado agosto 10, 2021, de <http://ariadna.cne.isciii.es/>

Instituto de Salud Carlos III. (2009). RPER v.0.14.0. <https://registorraras.isciii.es/Comun/Inicio.aspx>

Instituto Nacional de Estadística. (2020). Frecuencia de consumo intensivo de alcohol en los últimos 12 meses. 2020. [Sitio web]. Recuperado 18 de agosto de 2021, de <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?tpx=27205>

Instituto Nacional de Estadística. (2021). Frecuencia de consumo intensivo de alcohol en los últimos 12 meses según sexo y grupo de edad. Población de 15 y más

años que ha consumido en alguna ocasión. [Sitio web]. Recuperado 18 de agosto de 2021, de <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?tpx=47571>

Instituto Nacional de Estadística. (2018). Número medio de ingresos hospitalarios en los últimos 12 meses según sexo y comunidad autónoma. Asistencia Sanitaria. Cifras Absolutas. [Sitio web]. Recuperado 12 de noviembre de 2020, de <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p419/a2017/p02/&file=03010.px#!tabs-tabla>

Instituto Nacional de Estadística. (2018). Tasas de mortalidad por causas (lista reducida), sexo y edad. [Sitio web] Recuperado 18 de agosto de 2021, de <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p417/a2018/I0/&file=01004.px#!tabs-tabla>

Ishida, H., Tajima, Y., Gonda, T., Kumamoto, K., Ishibashi, K., & Iwama, T. (2016). Update on our investigation of malignant tumors associated with Peutz–Jeghers syndrome in Japan. In *Surgery Today*, *Surgery Today* 46(11), 1231–1242. Springer Japan. <https://doi.org/10.1007/s00595-015-1296-y>

Iwamuro, M., Aoyama, Y., Suzuki, S., Kobayashi, S., Toyokawa, T., Moritou, Y., Hori, S., Matsueda, K., Yoshioka, M., Tanaka, T., & Okada, H. (2019). Long-Term outcome in patients with a solitary Peutz-Jeghers polyp. *Gastroenterology Research and Practice*, 2019, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2019/8159072>

J

Järvinen, H. J. (1992). Epidemiology of familial adenomatous polyposis in Finland: impact of family screening on the colorectal cancer rate and survival. *Gut*, 33(3), 357–360. <https://doi.org/10.1136/GUT.33.3.357>

Jaspersen, K. W., Patel, S. G., & Ahnen, D. J. (2017). APC-Associated Polyposis Conditions. In M. Adam, H. Ardinger, & R. Pagon (Eds.), GeneReviews® [Internet] (In). University of Washington, Seattle. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301519>

Jeghers, H., McKusick, V. A., & Katz, K. H. (1949). Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits: a syndrome of diagnostic significance. *New England Journal of Medicine*, 241(25), 993–1005. <https://doi.org/10.1056/NEJM194912292412601>

Jelsig, A. M., Qvist, N., Brusgaard, K., Nielsen, C., Hansen, T., & Ousager, L. (2014). Hamartomatous polyposis syndromes: A review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9(1), 101. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-101>

Jelsig, A. M., Qvist, N., Sunde, L., Brusgaard, K., Hansen, T., Wikman, F. P., Nielsen, C. B., Nielsen, I. K., Gerdes, A. M., Bojesen, A., & Ousager, L. B. (2016). Disease pattern in Danish patients with Peutz-Jeghers syndrome. *International Journal of Colorectal Disease*, 31(5), 997–1004. <https://doi.org/10.1007/s00384-016-2560-3>

K

Kalkan, E., & Waguespack, S. G. (2013). Endocrine tumors associated with Neurofibromatosis Type 1, Peutz-Jeghers syndrome and other familial neoplasia syndromes. *Frontiers of Hormone Research*, 41, 166–181. <https://doi.org/10.1159/000345676>

Kantor, M., Sobrado, J., Patel, S., Eiseler, S., & Ochner, C. (2017). Hereditary colorectal tumors: A literature review on MUTYH-Associated Polyposis. *Gastroenterology Research and Practice*, 2017, 8693182. <https://doi.org/10.1155/2017/8693182>

Karuman, P., Gozani, O., Odze, R. D. D., Zhou, X. C., Zhu, H., Shaw, R., Brien, T. P., Bozzuto, C. D., Ooi, D., Cantley, L. C., Yuan, J., Bates, S., Vousden, K. H., Blagosklonny,

M. V, Giannakakou, P., El-Deiry, W. S., Kingston, D. G., Higgs, P. I., Neckers, L., [...] Tomlinson, I. (2001). The Peutz-Jegher gene product LKB1 is a mediator of p53-dependent cell death. *Molecular Cell*, 7(6), 1307–1319. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(01\)00258-1](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(01)00258-1)

Kay, M., Eng, K., & Wyllie, R. (2015). Colonic polyps and polyposis syndromes in pediatric patients. *Current Opinion in Pediatrics*, 27(5), 634–641. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000265>

Keck, K., Howe, J. R., Larsen Haidle, J., Howe, J. R., Keck, K., & Howe, J. R. (2016). Juvenile Polyposis Syndrome. In M. Adam, H. Ardinger, R. Pagon, S. Wallace, & L. Bean (Eds.), *Intestinal Polyposis Syndromes* (Issue 2, pp. 69–86). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-28103-2_6

Kemmett, D., Ellis, J., Spencer, M. J., & Hunter, J. A. A. (1990). The Laugier-Hunziker syndrome—a clinical review of six cases. *Clinical and Experimental Dermatology*, 15(2), 111–114. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1990.tb02044.x>

Kerr, S. E., Thomas, C. B., Thibodeau, S. N., Ferber, M. J., & Halling, K. C. (2013). APC Germline Mutations in Individuals Being Evaluated for Familial Adenomatous Polyposis. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 15(1), 31–43. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2012.07.005>

Kieselstein, M., Herman, G., Wahrman, J., Voss, R., Gitelson, S., Feuchtwanger, M., & Kadar, S. (1969). Mucocutaneous pigmentation and intestinal polyposis (Peutz-Jeghers syndrome) in a family of Iraqi jews with polycystic kidney disease. With a chromosome study. *Israel Journal of Medical Sciences*, 5(1), 81–90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5796283/>

Kirschner, L. S., Carney, J. A., Pack, S. D., Taymans, S. E., Giatzakis, C., Cho, Y. S., Cho-Chung, Y. S., & Stratakis, C. A. (2000). Mutations of the gene encoding the protein

kinase A type I- α regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nature Genetics*, 26(1), 89–92. <https://doi.org/10.1038/79238>

Klümper, H. J., Queiroz, K. C. S., Spek, C. A., Van Noesel, C. J. M., Brink, H. C., De Leng, W. W. J., De Wilde, R. F., Mathus-Vliegen, E. M., Offerhaus, G. J. A., Alleman, M. A., Westermann, A. M., & Richel, D. J. (2011). mTOR inhibitor treatment of pancreatic cancer in a patient with Peutz-Jeghers syndrome. In *Journal of Clinical Oncology*, 29(6), e150-3. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.7825>

Kodra, Y., Weinbach, J., Posada-de-la-Paz, M., Coi, A., Lemonnier, S. L., van Enckevort, D., Roos, M., Jacobsen, A., Cornet, R., Ahmed, S. F., Bros-Facer, V., Popa, V., Van Meel, M., Renault, D., von Gizycki, R., Santoro, M., Landais, P., Torreri, P., Carta, C., Mascialzoni, D., ... Taruscio, D. (2018). Recommendations for Improving the Quality of Rare Disease Registries. *International journal of environmental research and public health*, 15(8), 1644. Kodra, Y., Weinbach, J., Posada-de-la-Paz, M., Coi, A., Lemonnier, S. L., van Enckevort, D., Roos, M., Jacobsen, A., Cornet, R., Ahmed, S. F., Bros-Facer, V., Popa, V., Van Meel, M., Renault, D., von Gizycki, R., Santoro, M., Landais, P., Torreri, P., Carta, C., Mascialzoni, D., ... Taruscio, D. (2018). Recommendations for Improving the Quality of Rare Disease Registries. *International journal of environmental research and public health*, 15(8), 1644. <https://doi.org/10.3390/ijerph15081644>

Kohda, M., Kumamoto, K., Eguchi, H., Hirata, T., Tada, Y., Tanakaya, K., Akagi, K., Takenoshita, S., Iwama, T., Ishida, H., & Okazaki, Y. (2016). Rapid detection of germline mutations for hereditary gastrointestinal polyposis/cancers using HaloPlex target enrichment and high-throughput sequencing technologies. *Familial Cancer*, 15(4), 553–562. <https://doi.org/10.1007/s10689-016-9872-x>

Kole, A., Ensini, M., & Le Cam, Y. (2013). The Current Situation, the Challenges and the Expectations on Patient Registries and Databases. II-Results of the Patient Survey.

http://www.epirare.eu/_down/del/D1.2_EPIRARE_PatientSurvey_FINAL.pdf

Konings, I. C. A. W., Harinck, F., Poley, J.-W., Aalfs, C. M., van Rens, A., Krak, N. C., Wagner, A., Nio, C. Y., Sijmons, R. H., van Dullemen, H. M., Vleggaar, F. P., Ausems, M. G. E. M., Fockens, P., van Hooft, J. E., & Bruno, M. J. (2017). Prevalence and progression of pancreatic cystic precursor lesions differ between groups at high risk of developing pancreatic cancer. *Pancreas*, 46(1), 28–34. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000725>

Koo, Y. J., Lee, J. E., Hong, S. R., & Kwon, Y. S. (2010). Co-occurrence of an adenoma malignum and an endocervical-type adenocarcinoma of the uterine cervix in a woman with Peutz-Jeghers syndrome. *Journal of Gynecologic Oncology*, 21(3), 203–206. <https://doi.org/10.3802/jgo.2010.21.3.203>

Kopacova, M., Tacheci, I., Rejchrt, S., & Bures, J. (2009). Peutz-Jeghers syndrome: Diagnostic and therapeutic approach. *World Journal of Gastroenterology*, 15(43), 5397. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.5397>

Körkkö, J., Annunen, S., Pihlajamaa, T., Prockop, D. J., & Ala-Kokko, L. (1998). Conformation sensitive gel electrophoresis for simple and accurate detection of mutations: comparison with denaturing gradient gel electrophoresis and nucleotide sequencing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(4), 1681–1685. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.4.1681>

Korsse, S. E., Harinck, F., van Lier, M. G. F., Biermann, K., Offerhaus, G. J. A., Krak, N., Looman, C. W. N., van Veelen, W., Kuipers, E. J., Wagner, A., Dekker, E., Mathus-Vliegen, E. M. H., Fockens, P., van Leerdam, M. E., Bruno, M. J., F van Lier, M. G., Biermann, K., Johan Offerhaus, G. A., Krak, N., [...] Bruno, M. J. (2013). Pancreatic

cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome patients: a large cohort study and implications for surveillance. *Journal of Medical Genetics*, 50(1), 59–64. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101277>

Kosaki, K., Udaka, T., & Okuyama, T. (2005). DHPLC in clinical molecular diagnostic services. *Molecular Genetics and Metabolism*, 86(1–2), 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.07.033>

Krontiras, H., Farmer, M., & Whatley, J. (2018). Breast cancer genetics and indications for prophylactic mastectomy. *Surgical Clinics of North America*, 98(4), 677–685. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.03.004>

Kubo, K. S., Stuart, R. M., Freitas-Astúa, J., Antonioli-Luizon, R., Locali-Fabris, E. C., Coletta-Filho, H. D., Machado, M. A., & Kitajima, E. W. (2009). Evaluation of the genetic variability of orchid fleck virus by single-strand conformational polymorphism analysis and nucleotide sequencing of a fragment from the nucleocapsid gene. *Archives of Virology*, 154(6), 1009–1014. <https://doi.org/10.1007/s00705-009-0395-8>

Kuwada, S. K., & Burt, R. (2011). A rationale for mTOR inhibitors as chemoprevention agents in Peutz-Jeghers syndrome. *Familial Cancer*, 10(3), 469–472. <https://doi.org/10.1007/s10689-011-9471-9>

L

Lalosevic, J., Zivanovic, D., Skiljevic, D., Medenica, L., Lalosevic, J., Zivanovic, D., Skiljevic, D., & Medenica, L. (2015). Laugier-Hunziker syndrome - Case report. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 90(3 suppl 1), 223–225. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153840>

Lamey, P. J., Nolan, A., Thomson, E., Lewis, M. A., & Rademaker, M. (1991). Oral presentation of the Laugier-Hunziker syndrome. *British Dental Journal*, 171(2), 59–60. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4807604>

Lampe, A. K., Hampton, P. J., Woodford-Richens, K., Tomlinson, I., Lawrence, C. M., & Douglas, F. S. (2003). Laugier-Hunziker syndrome: an important differential diagnosis for Peutz-Jeghers syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 40(6), e77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12807976>

Langer, P., Kann, P. H., Fendrich, V., Habbe, N., Schneider, M., Sina, M., Slater, E. P., Heverhagen, J. T., Gress, T. M., Rothmund, M., & Bartsch, D. K. (2009). Five years of prospective screening of high-risk individuals from families with familial pancreatic cancer. *Gut*, 58(10), 1410–1418. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.171611>

Latchford, A. R., Cohen, S., Auth, M., Scaillon, M., Viala, J., Daniels, R., Talbotec, C., Attard, T., Durno, C., & Hyer, W. (2019). Management of Peutz-Jeghers syndrome in children and adolescents: A position paper from the ESPGHAN polyposis working group. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 68(3), 442–452. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002248>

Latchford, A. R., Neale, K., Phillips, R. K. S., & Clark, S. K. (2011). Peutz-Jeghers syndrome: Intriguing suggestion of gastrointestinal cancer prevention from surveillance. *Diseases of the Colon and Rectum*, 54(12), 1547–1551. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e318233a11f>

Latchford, A. R., Neale, K., Phillips, R. K. S., & Clark, S. K. (2012). Juvenile polyposis syndrome: a study of genotype, phenotype, and long-term outcome. *Diseases of the Colon and Rectum*, 55(10), 1038–1043. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e31826278b3>

Latchford, A. R., Phillips, R. K., & S. (2011). Gastrointestinal polyps and cancer in peutz-jeghers syndrome: Clinical aspects. *Familial Cancer*, 10(3), 455-61. doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s10689-011-9442-1>

Lawson, C. E., Attard, T. M., Dai, H., & Septer, S. (2017). Genetic counselor practices involving pediatric patients with FAP: an investigation of their Self-Reported strategies for genetic testing and hepatoblastoma screening. *Journal of Genetic Counseling*, 26(3), 586–593. <https://doi.org/10.1007/s10897-016-0030-2>

Le Meur, N., Martin, C., Saugier-Veber, P., Joly, G., Lemoine, F., Moiro, H., Rossi, A., Bachy, B., Cabot, A., Joly, P., & Frébourg, T. (2004). Complete germline deletion of the STK11 gene in a family with Peutz-Jeghers syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 12(5), 415–418. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201155>

Lele, S. M., Savh, R. N., Zaharopoulos, P., Adesokan, A., Smith, M., Linhart, J. M., Arrastia, C. D., & Krigman, H. R. (2000). Malignant ovarian sex cord tumor with annular tubules in a patient with Peutz-Jeghers syndrome: A case report. *Modern Pathology*, 13(4), 466–470. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880079>

Leoz, M., Carballal, S., Moreira, L., Ocaña, T., & Balaguer, F. (2015). The genetic basis of familial adenomatous polyposis and its implications for clinical practice and risk management. *The Application of Clinical Genetics*, 8, 95. <https://doi.org/10.2147/TACG.S51484>

Leung, Y. kit. (2007). Double balloon endoscopy in pediatric patients. *Gastrointestinal Endoscopy*, 66(3), S54–S56. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2007.03.1046>

Levin, M. D., Saitta, S. C., Gripp, K. W., Wenger, T. L., Ganesh, J., Kalish, J. M., Epstein, M. R., Smith, R., Czosek, R. J., Ware, S. M., Goldenberg, P., Myers, A., Chatfield, K. C., Gillespie, M. J., Zackai, E. H., & Lin, A. E. (2018). Nonreentrant atrial tachycardia

occurs independently of hypertrophic cardiomyopathy in RASopathy patients. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 176(8), 1711–1722. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38854>

Li, R., Baskfield, A., Lin, Y., Beers, J., Zou, J., Liu, C., Jaffré, F., Roberts, A. E., Ottinger, E. A., Kontaridis, M. I., & Zheng, W. (2019). Generation of an induced pluripotent stem cell line (TRNDi003-A) from a Noonan syndrome with multiple lentigines (NSML) patient carrying a p.Q510P mutation in the PTPN11 gene. *Stem Cell Research*, 34, 101374. <https://doi.org/10.1016/J.SCR.2018.101374>

Li, Y., Tong, X., Yang, J., Yang, L., Tao, J., & Tu, Y. (2012). Q-switched alexandrite laser treatment of facial and labial lentigines associated with Peutz-Jeghers syndrome. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 28(4), 196–199. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2012.00672.x>

Lillemoe, K. D., Yeo, C. J., & Cameron, J. L. (2000). Pancreatic cancer: state-of-the-art care. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 50(4), 241–268. <https://doi.org/10.3322/canjclin.50.4.241>

Lim, W., Hearle, N., Shah, B., Murday, V., Hodgson, S. V., Lucassen, A., Eccles, D., Talbot, I., Neale, K., Lim, A. G., O'Donohue, J., Donaldson, A., Macdonald, R. C., Young, I. D., Robinson, M. H., Lee, P. W. R., Stoodley, B. J., Tomlinson, I., Alderson, D., ... Houlston, R. S. (2003). Further observations on LKB1/STK11 status and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *British Journal of Cancer*, 89(2), 308–313. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601030>

Lim, W., Olschwang, S., Keller, J. J., Westerman, A. M., Menko, F. H., Boardman, L., Scott, R. J., Trimboth, J., Giardiello, F. M., Gruber, S. B., Gille, J. J. P., Offerhaus, G. J. A., De Rooij, F. W. M., Wilson, J. H. P., Spigelman, A. D., Phillips, R. K. S., & Houlston, R. S. (2004). Relative frequency and morphology of cancers in STK11 mutation

carriers. *Gastroenterology*, 126(7), 1788–1794.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.03.014>

Lindor, N. M. (2004). Recognition of genetic syndromes in families with suspected hereditary colon cancer syndromes. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2(5), 366–375. [https://doi.org/10.1016/S1542-3565\(04\)00120-X](https://doi.org/10.1016/S1542-3565(04)00120-X)

Lindor, N. M., & Greene, M. H. (1998). The concise handbook of Family Cancer Syndromes. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 90(14), 1039–1071. <https://doi.org/10.1093/jnci/90.14.1039>

Lindor, N. M., McMaster, M. L., Lindor, C. J., & Greene, M. H. (2008). Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes: Second edition. *Journal of the National Cancer Institute - Monographs*, 2008(38), 1–93. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/IGN001>

Lipin, S. P., Paul, B., Nazimudeen, E., & Jacob, B. S. (2012). Case of Cronkhite-Canada syndrome shows improvement with enteral supplements. *Journal of Association of Physicians of India*, 60(4), 61–63. http://www.japi.org/april_2012/14_cr_case_of_cronkhite.pdf

Lo, W., Morris, M. C., Ahmad, S. A., & Patel, S. H. (2019). Screening patients at high risk for pancreatic cancer—Is it time for a paradigm shift? *Journal of Surgical Oncology*, 120(5), 851–857. <https://doi.org/10.1002/jso.25616>

Lopes, P., & Oliveira, J. L. (2013). An innovative portal for rare genetic diseases research: The semantic Diseasecard. *Journal of Biomedical Informatics*, 46(6), 1108–1115. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2013.08.006>

López-Abente, G., Núñez, O., Pérez-Gómez, B., Aragonés, N., & Pollán, M. (2015). La situación del cáncer en España: Informe 2015, Instituto de Salud Carlos III.

Lorenzo Liñán, M. Á., Lorenzo Campos, M., Motos Micó, J., Martínez Pérez, C., & Gumbau Puchol, V. (2013). Bilateral breast cancer and Peutz-Jeghers syndrome. *Cirugía Española* (English Edition), 91(3), 195–197. <https://doi.org/10.1016/j.cireng.2013.07.017>

Losada Grande, E. J., Al Kassam Martínez, D., & González Boillos, M. (2011). Complejo de Carney. *Endocrinología y Nutrición*, 58(6), 308–314. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2011.03.001>

M

Martínez Soto, J.L. (2017). Diagnóstico genético del cáncer hereditario (técnicas de laboratorio actuales y situación de la utilización de paneles de genes). Módulo 2. En *Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (Ed.), Curso SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) online en Cáncer Hereditario [Internet]*.

Maccioni, F., Al Ansari, N., Mazzamurro, F., Barchetti, F., & Marini, M. (2012). Surveillance of patients affected by Peutz-Jeghers syndrome: Diagnostic value of MR enterography in prone and supine position. *Abdominal Imaging*, 37(2), 279–287. <https://doi.org/10.1007/s00261-011-9739-4>

Macías-Rodríguez, R. U., García-Flores, O. R., Ruiz-Margáin, A., & Barreto-Zúñiga, R. (2014). Evaluación de los pólipos gástricos en endoscopia. *Endoscopia*, 26(2), 62–69. <https://doi.org/10.1016/j.endomx.2014.03.001>

Mangas-Sanjuan, C., Jover, R., Cubiella, J., Marzo-Castillejo, M., Balaguer, F., Bessa, X., Bujanda, L., Bustamante, M., Castells, A., Diaz-Tasende, J., Díez-Redondo, P., Herráiz, M., Mascort-Roca, J. J., Pellisé, M., & Quintero, E. (2019). Endoscopic surveillance after colonic polyps and colorectal cancer resection. 2018 update. *Gastroenterología y Hepatología*, 42(3), 188–201. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.11.001>

Maraculla, T. (2019). Neoplasia de páncreas - SEOM. Sociedad Española de Oncología Médica. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/pancreas?start=1>

Marignani, P. A. (2005). LKB1, the multitasking tumour suppressor kinase. *Journal of Clinical Pathology*, 58(1), 15–19. <https://doi.org/10.1136/jcp.2003.015255>

Marignani, Paola A, & Sanchez-Céspedes, M. (2010). The tumour suppressor role of LKB1 in human cancer. In Lazo, P.A (Ed.), *Transworld Research Network* (Vol. 37, Issue 2). <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.715.815&rep=rep1&type=pdf>

Markie, D., Huson, S., Maher, E., Davies, A., Tomlinson, I., & Bodmer, W. F. (1996). A pericentric inversion of chromosome six in a patient with Peutz-Jeghers' syndrome and the use of FISH to localise the breakpoints on a genetic map. *Human Genetics*, 98(2), 125–128. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8698325>

Marzo-Castillejo, M., Vela-Vallespín, C., Bellas-Beceiro, B., Bartolomé-Moreno, C., Melús-Palazón, E., Vilarrubí-Estrella, M., & Nuin-Villanueva, M. (2018). Recomendaciones de prevención del cáncer. Actualización PAPPS 2018. *Atencion Primaria*, 50(Suppl 1), 41–65. [https://doi.org/10.1016/S0212-6567\(18\)30362-7](https://doi.org/10.1016/S0212-6567(18)30362-7)

Mateus, C., Palangié, A., Franck, N., Groussin, L., Bertagna, X., Avril, M.-F., Bertherat, J., & Dupin, N. (2008). Heterogeneity of skin manifestations in patients with Carney complex. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 59(5), 801–810. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.07.032>

Matyakhina, L., Pack, S., Kirschner, L. S., Pak, E., Mannan, P., Jaikumar, J., Taymans, S. E., Sandrini, F., Carney, J. A., & Stratakis, C. A. (2003). Chromosome 2 (2p16) abnormalities in Carney complex tumours. *Journal of Medical Genetics*, 40(4), 268–277. <https://doi.org/10.1136/JMG.40.4.268>

McGarrity, T., Amos, C. I., & Baker, M. J. (2016). Peutz-Jeghers Syndrome. In M. Adam, H. Ardinger, R. Pagon, S. Wallace, L. Bean, K. Stephens, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews*® [Internet] (pp. 1993–2019). University of Washington, Seattle. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301443>

McGarrity, T., & Amos, C. (2006). Peutz-Jeghers syndrome: Clinicopathology and molecular alterations. *Cellular and Molecular Life Sciences* 63(18), 2135–2144. <https://doi.org/10.1007/s00018-006-6080-0>

McGarrity, T., Kulin, H. E., & Zaino, R. J. (2000). Peutz-Jeghers syndrome. *The American Journal of Gastroenterology*, 95(3), 596–604. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.01831.x>

McGarrity, T., Peiffer, L. P., Amos, C. I., Frazier, M. L., Ward, M. G., & Howett, M. K. (2003). Overexpression of cyclooxygenase 2 in hamartomatous polyps of Peutz-Jeghers syndrome. *The American Journal of Gastroenterology*, 98(3), 671–678. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07328.x>

McKay, V., Cairns, D., Gokhale, D., Mountford, R., & Greenhalgh, L. (2016). First report of somatic mosaicism for mutations in *STK11* in four patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Familial Cancer*, 15(1), 57–61. <https://doi.org/10.1007/s10689-015-9839-3>

Mehenni, H., Blouin, J. L., Radhakrishna, U., Bhardwaj, S. S., Bhardwaj, K., Dixit, V. B., Richards, K. F., Bermejo-Fenoll, A., Leal, A. S., Raval, R. C., & Antonarakis, S. E. (1997). Peutz-Jeghers syndrome: confirmation of linkage to chromosome 19p13.3 and identification of a potential second locus, on 19q13.4. *American Journal of Human Genetics*, 61(6), 1327–1334. <https://doi.org/10.1086/301644>

Mehenni, H., Resta, N., Guanti, G., Mota-Vieira, L., Lerner, A., Peyman, M., Chong, K. A., Aissa, L., Ince, A., Cosme, A., Costanza, M. C., Rossier, C., Radhakrishna, U., Burt,

R. W., & Picard, D. (2007). Molecular and clinical characteristics in 46 families affected with Peutz-Jeghers syndrome. *Digestive Diseases and Sciences*, 52(8), 1924–1933. <https://doi.org/10.1007/s10620-006-9435-3>

Meserve, E. E. K., & Nucci, M. R. (2016). Peutz-Jeghers syndrome. pathobiology, pathologic manifestations, and suggestions for recommending genetic testing in pathology reports. *Surgical Pathology Clinics*, 9(2), 243–268. <https://doi.org/10.1016/j.path.2016.01.006>

Mignogna, M. D., Lo Muzio, L., Ruoppo, E., Errico, M., Amato, M., & Satriano, R. A. (1999). Oral manifestations of idiopathic lenticular mucocutaneous pigmentation (Laugier-Hunziker syndrome): a clinical, histopathological and ultrastructural review of 12 cases. *Oral diseases*, 5(1), 80–86.

Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. Información y Estadísticas Sanitarias 2011. (2012). Clasificación Internacional de Enfermedades. 9a Revisión Modificación Clínica. CIE-9.MC. 8va edición. https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CIE9MC_8ed.pdf

Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad de España. (2015). Real Decreto 1091/2015, de 4 de diciembre, por el que se crea y regula el Registro Estatal de Enfermedades Raras. *Boletín Oficial del Estado*, 24-12-2015, 307, I, 121965.

Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. (2012). Informe de seguimiento de la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. In Comité de Seguimiento y Evaluación de la Estrategia en Enfermedades Raras del SNS. https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Informe_Seguimiento_Estrategia_Enfermedades_Raras_SNS.pdf

Ministerio de Sanidad y Política Social. Gobierno de España. (2009). Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud (pp. 1–89).

<https://enfermedades-raras.org/images/doc/obser/2009> - Estrategia Nacional de Enfermedades Raras.pdf

Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. (2018). Clasificación Internacional de Enfermedades - 10.a Revisión Modificación Clínica. <https://doi.org/10.a>

Ministerio de Sanidad y Política Social. Gobierno de España. (2010). Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social (pp. 1–172).

<https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ActualizacionEstrategiaCancer.pdf>

Mirouse, V., Swick, L. L., Kazgan, N., St Johnston, D., & Brenman, J. E. (2007). LKB1 and AMPK maintain epithelial cell polarity under energetic stress. *The Journal of Cell Biology*, 177(3), 387–392. <https://doi.org/10.1083/jcb.200702053>

Mocci, E., Guillen-Ponce, C., Earl, J., Marquez, M., Solera, J., Salazar-López, M. T., Calcedo-Arnáiz, C., Vázquez-Sequeiros, E., Montans, J., Muñoz-Beltrán, M., Vicente-Bártulos, A., González-Gordaliza, C., Sanjuanbenito, A., Guerrero, C., Mendía, E., Lisa, E., Lobo, E., Martínez, J. C., Real, F. X., [...] Carrato, A. (2015). PanGen-Fam: Spanish registry of hereditary pancreatic cancer. *European Journal of Cancer*, 51(14), 1911–1917. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.004>

Moll-Manzur, C., & Araos-Baeriswyl, E. (2016). Aspectos genéticos y clínicos del síndrome de Peutz Jeghers. *Revista Argentina de Dermatología*, 97(1), 89–96. http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1851-300X2016000100011&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Montebugnoli, L., Grelli, I., Cervellati, F., Misciali, C., & Raone, B. (2010). Laugier-hunziker syndrome: an uncommon cause of oral pigmentation and a review of the

literature. *International Journal of Dentistry*, 2010, 525404.
<https://doi.org/10.1155/2010/525404>

Moreira, L., Castells, A., & Castelví, S. (2011). Pólipos colorrectales y poliposis intestinal. En *Servicio de Gastroenterología Hospital Clínic (Ed.), Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas* (pp. 345–357).
https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas-practicas/40_Polipos_y_poliposis_colorrectales.pdf

Morson, B. C. (1962). Some peculiarities in the histology of intestinal polyps. *Diseases of the Colon & Rectum*, 5(5), 337–344.
<https://doi.org/10.1007/BF02616584>

Mozaffar, M., Sobhiyeh, M. R., Hasani, M., & Fallah, M. (2012). Peutz-Jeghers syndrome without mucocutaneous pigmentation: A case report. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, 5(3), 169–173.
<https://doi.org/10.22037/ghfbb.v5i3.283>

Murata, I., Yoshikawa, I., Endo, M., Tai, M., Toyoda, C., Abe, S., Hirano, Y., & Otsuki, M. (2000). Cronkhite-Canada syndrome: report of two cases. *Journal of Gastroenterology*, 35(9), 706–711. <https://doi.org/10.1007/s005350070051>

Murillo Corella, A. A. (2017). Propuesta de actualización del protocolo de manejo de invaginación intestinal en el Hospital Nacional de niños “Doctor Carlos Sáenz Herrera”. *Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica*.
<http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/bitstream/123456789/10103/1/41701.pdf>

N

Nagata, J., Kijima, H., Hasumi, K., Suzuki, T., Shirai, T., & Mine, T. (2003). Adenocarcinoma and multiple adenomas of the large intestine, associated with

Cronkhite Canada syndrome. *Digestive and Liver Disease*, 35(6), 434–438.
[https://doi.org/10.1016/S1590-8658\(03\)00160-9](https://doi.org/10.1016/S1590-8658(03)00160-9)

National Cancer Institute (NIH). (2018). Small Intestine Cancer - Cancer Stat Facts. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program.
<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/smint.html>

National Cancer Institute (NIH). (2019a). Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program.
<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>

National Cancer Institute (NIH). (2019b). Pancreatic Cancer - Cancer Stat Facts. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program.
<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>

National Comprehensive Cancer Network. (2017). Panel Members Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 3.2017. https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/colorectal/english/genetics_colon.pdf

National Comprehensive Cancer Network. (2019). Panel Members Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 3.2019 Version 3.2019. https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/genetic_familial.pdf

National Library of Medicine (NLM) at the National Institutes of Health (NIH). (2018). Efficacy of Rapamycin (Sildenafil) in the treatment of Peutz-Jeghers syndrome. ClinicalTrials.gov [Internet]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03781050>

National Organization for Rare Disorders of the United States (NORD) (n.d.). National Organization for Rare Disorders of the United States. [Sitio web] Retrieved January 11, 2019, from <https://rarediseases.org/>

Nayak, R., Hosmani, J., & Kotrashetti, V. (2012). Laugier-Hunziker syndrome. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 16(2), 245. <https://doi.org/10.4103/0973-029X.99079>

Ngeow, J., & Eng, C. (2016). Germline PTEN mutation analysis for PTEN Hamartoma Tumor syndrome. In *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.) (Vol. 1388, pp. 63–73). https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3299-3_6

Nielsen, M., Bik, E., Hes, F. J., Breuning, M. H., Vasen, H. F. A., Bakker, E., Tops, C. M. J., & Weiss, M. M. (2007). Genotype–phenotype correlations in 19 Dutch cases with APC gene deletions and a literature review. *European Journal of Human Genetics*, 15(10), 1034–1042. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201871>

Nielsen, M., Lynch, H., Infante, E., & Brand, R. (2015). MUTYH-Associated Polyposis. In M. Adam, H. Ardinger, R. Pagon, S. Wallace, L. Bean, K. Stephens, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23035301>

Nielsen, M., Morreau, H., Vasen, H. F. A., & Hes, F. J. (2011). MUTYH-associated polyposis (MAP). *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 79(1), 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2010.05.011>

Nieto, J. O., & Quintero, A. P. (2009). Síndrome de Peutz-Jeghers. Presentación de casos y revisión de la literatura. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 24(2), 188–199. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572009000200013

Nishimura, N., Yamamoto, H., Yano, T., Hayashi, Y., Arashiro, M., Miyata, T., Sunada, K., & Sugano, K. (2010). Safety and efficacy of double-balloon enteroscopy in pediatric patients. *Gastrointestinal Endoscopy*, 71(2), 287–294. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.08.010>

Nusliha, A., Dalpatadu, U., Amarasinghe, B., Chandrasinghe, P. C., & Deen, K. I. (2014). Congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium (CHRPE) in patients with familial adenomatous polyposis (FAP); a polyposis registry experience. *BMC Research Notes*, 7(1), 734. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-734>

O

Ohmiya, N., Nakamura, M., Takenaka, H., Morishima, K., Yamamura, T., Ishihara, M., Miyahara, R., Kawashima, H., Itoh, A., Hirooka, Y., Watanabe, O., Ando, T., & Goto, H. (2010). Management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome by using enteroclysis, double-balloon enteroscopy, and videocapsule endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 72(6), 1209–1216. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2010.08.018>

Ohmiya, N., Nakamura, M., Yamamura, T., Yamada, K., Nagura, A., Yoshimura, T., Hirooka, Y., Matsumoto, T., Hirata, I., & Goto, H. (2014). Steroid-resistant Cronkhite-Canada syndrome successfully treated by Cyclosporine and Azathioprine. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 48(5), 463–464. <https://doi.org/10.1097/MCG.000000000000009>

Oncel, M, Remzi, F. H., Church, J. M., Connor, J. T., & Fazio, V. W. (2004). Benefits of “clean sweep” in Peutz-Jeghers patients. *Colorectal Disease*, 6(5), 332–335. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2004.00623.x>

Oncel, Mustafa, Remzi, F. H., Church, J. M., Goldblum, J. R., Zutshi, M., & Fazio, V. W. (2003). Course and follow-up of solitary Peutz-Jeghers polyps: a case series. *International Journal of Colorectal Disease*, 18(1), 33–35. <https://doi.org/10.1007/s00384-002-0411-x>

Orellana, P., López-Köstner, F., Heine, C., Suazo, C., Pinto, E., Church, J., Carvallo, P., & Alvarez, K. (2013). Large deletions and splicing-site mutations in the STK11 gene in

Peutz-Jeghers Chilean families. *Clinical Genetics*, 83(4), 365–369.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2012.01928.x>

Orphanet. (2017). Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos. Enfermedades listadas por orden de prevalencia o incidencia decreciente o por número de casos publicados. *Informes Periódicos de Orphanet (Vol. 2)*.
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_prevalencia_decreciente_o_casos.pdf

Orphanet. (2018). Rare Disease Registries in Europe. In *Orphanet Report Series (Issue May)*. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.08.039>

Orphanet. (2020). Prevalencia de las Enfermedades Raras: Datos bibliográficos. Enfermedades listadas por orden de prevalencia o incidencia decreciente o por número de casos publicados. In *Informes Periódicos de Orphanet: Vol. Enero*.
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_prevalencia_decreciente_o_casos.pdf

Ortiz-Rivera, C. J. (2017). Artículo de Interés ¿Qué hay de nuevo sobre el Síndrome de Peutz-Jeghers? *Revista Gastrohnpup*, 2, 1–7.

Ozawa, T., Fujiwara, M., Harada, T., Muraoka, M., & Ishii, M. (2006). Q-Switched Alexandrite Laser Therapy for Pigmentation of the Lips Owing to Laugier-Hunziker Syndrome. *Dermatologic Surgery*, 31(6), 709–712. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2005.31618>

P

Pack, S. D., Kirschner, L. S., Pak, E., Zhuang, Z., Carney, J. A., & Stratakis, C. A. (2000). Genetic and histologic studies of somatomammotropic pituitary tumors in patients with the “Complex of Spotty Skin Pigmentation, Myxomas, Endocrine Overactivity

and Schwannomas” (Carney Complex). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(10), 3860–3865. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.10.6875>

Palau, F. (2010). Enfermedades raras, un paradigma emergente en la medicina del siglo XXI. *Medicina Clinica*, 134(4), 161–168. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2009.06.038>

Pandit, B., Sarkozy, A., Pennacchio, L. A., Carta, C., Oishi, K., Martinelli, S., Pogna, E. A., Schackwitz, W., Ustaszewska, A., Landstrom, A., Bos, J. M., Ommen, S. R., Esposito, G., Lepri, F., Faul, C., Mundel, P., López Sigüero, J. P., Tenconi, R., Selicorni, A., ... Gelb, B. D. (2007). Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nature Genetics*, 39(8), 1007–1012. <https://doi.org/10.1038/ng2073>

Papp, J., Kovacs, M. E., Solyom, S., Kasler, M., Børresen-Dale, A.-L., & Olah, E. (2010). High prevalence of germline STK11 mutations in Hungarian Peutz-Jeghers Syndrome patients. *BMC Medical Genetics*, 11(1), 169. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-11-169>

Partanen, J. I., Tervonen, T. A., & Klefström, J. (2013). Breaking the epithelial polarity barrier in cancer: the strange case of LKB1/PAR-4. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 368(1629), 20130111. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0111>

Pérez-Cuadrado, E., & Soria Gálvez, F. (2011). Nuevos métodos de enteroscopia: ¿alguna ventaja sobre la de doble balón? *Gh Continuada*, 10(2), 81–84. <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2011/12/v10n2a670pdf001.pdf>

Perez, A. D., Del pino Rojas, G., & Lopez, M. L. (2010). Síndrome de Laugier-Hunziker. Revisión bibliográfica y presentación de 3 casos infantiles. *Asociación Mexicana de*

Cirugía Bucal y Maxilofacial, Colegio Mexicano de Cirugía Bucal y Maxilofacial, 6(1), 14–18. <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.2356.1361>

Pérez Mateo, M. (2001). Tratamiento de las Enfermedades Gastroenterológicas. *Gastroenterología y Hepatología*, 24(2), 86. [https://doi.org/10.1016/S0210-5705\(01\)78993-5](https://doi.org/10.1016/S0210-5705(01)78993-5)

Perzin, K. H., & Bridge, M. F. (1982). Adenomatous and carcinomatous changes in hamartomatous polyps of the small intestine (Peutz-Jeghers syndrome): Report of a case and review of the literature. *Cancer*, 49(5), 971–983. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19820301\)49:5<971::AID-CNCR2820490522>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19820301)49:5<971::AID-CNCR2820490522>3.0.CO;2-1)

Pilarski, R. (2009). Cowden syndrome: A critical review of the clinical literature. *Journal of Genetic Counseling*, 18(1), 13–27. <https://doi.org/10.1007/s10897-008-9187-7>

Porta, M. S., (Ed.) (2014). *A dictionary of epidemiology* 5th edition. Oxford University Press. doi: 10.1093/acref/9780195314496.001.0001

Posada, M., Martín-Arribas, C., Ramírez, A., Villaverde, A., & Abaitua, I. (2008). Enfermedades Raras. Concepto, epidemiología y situación actual en España. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 31, Suppl 2, 9–20. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000400002

Posada, M., del Otero, L., Villaverde, A., Alonso, V., Hens, M., Abaitua, I., Carroquino M. J., Jiménez, J., Vittozzi L., & Tarsucio D. Data Quality, Validation and Data Source Integration in Rare Disease Registries. WP 7 deliverable EPIRARE project, 2014. http://www.epirare.eu/_down/del/D4_GuidelinesfordatasourcesandqualityforRDRregistriesinEurope.pdf

Postgate, A., Despott, E., Burling, D., Gupta, A., Phillips, R., O'Beirne, J., Patch, D., & Fraser, C. (2008). Significant small-bowel lesions detected by alternative diagnostic modalities after negative capsule endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 68(6), 1209–1214. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2008.06.035>

Prieto de Paula, J. M., Mayor Toranzo, E., Sanmamed Salgado, N., & Franco Hidalgo, S. (2013). Elevación del CA 19.9 en ausencia de tumor de páncreas. *Gastroenterología y Hepatología*, 36(7), 495–496. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2013.02.010>

R

Raff, J. (2017). Pancreatic Cancer Early Detection Program. *ClinicalTrials.Gov*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02206360>

Rauen, K. A. (2013). The RASopathies. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 14, 355–369. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091212-153523>

RD-CONNECT. (2018). Italian National Rare Disease Registry. http://catalogue.rd-connect.eu/web/registro-italiano-malattie-rare/reg_diseases?p_p_id=diseasematrix_WAR_BiBBoxCommonServicesportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_diseasematrix_WAR_BiBBoxCommonServices

Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) (2021). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España 2021. <https://redecan.org/storage/documents/b05bfad2-4b48-4519-9f56-6aad911e80b0.pdf>

Resta, N., Pierannunzio, D., Lenato, G. M., Stella, A., Capocaccia, R., Bagnulo, R., Lastella, P., Susca, F. C., Bozzao, C., Loconte, D. C., Sabbà, C., Urso, E., Sala, P., Fornasarig, M., Grammatico, P., Piepoli, A., Host, C., Turchetti, D., Viel, A., [...] Ponz

de Leon, M. (2013). Cancer risk associated with STK11/LKB1 germline mutations in Peutz–Jeghers syndrome patients: Results of an Italian multicenter study. *Digestive and Liver Disease*, 45(7), 606–611. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.12.018>

Resta, N., Simone, C., Mareni, C., Montera, M., Gentile, M., Susca, F., Gristina, R., Pozzi, S., Bertario, L., Bufo, P., Carlomagno, N., Ingrosso, M., Rossini, F. P., Tenconi, R., & Guanti, G. (1998). STK11 mutations in Peutz-Jeghers syndrome and sporadic colon cancer. *Cancer Research*, 58(21), 4799–4801. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9809980>

Riegert-Johnson, D., Gleeson, F. C., Roberts, M., Tholen, K., Youngborg, L., Bullock, M., & Boardman, L. (2010). Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*, 8(1), 6. <https://doi.org/10.1186/1897-4287-8-6>

Riegert-Johnson, D., Osborn, N., Smyrk, T., & Boardman, L. (2007). Cronkhite-Canada syndrome hamartomatous polyps are infiltrated with IgG4 plasma cells. *Digestion*, 75, 96–97. <https://doi.org/10.1159/000102963>

Riegert-Johnson, D., Roberts, M., Gleeson, F. C., Krishna, M., & Boardman, L. (2011). Case studies in the diagnosis and management of Peutz-Jeghers syndrome. *Familial Cancer*, 10(3), 463–468. <https://doi.org/10.1007/s10689-011-9438-x>

Rios García, M. (2011). Papel de AMPK en la regulación del metabolismo y proliferación celular durante el proceso de tumorigénesis [Tesis doctoral]. Universidad de Santiago de Compostela.

Robinson, J., Lai, C., Martin, A., Nye, E., Tomlinson, I., & Silver, A. (2009). Oral rapamycin reduces tumour burden and vascularization in Lkb1 +/- mice. *Journal of Pathology*, 219(1), 35–40. <https://doi.org/10.1002/path.2562>

Rolland, J. S. (2005). Cancer and the family: An integrative model. *Cancer*, 104(11 SUPPL.), 2584–2595. <https://doi.org/10.1002/cncr.21489>

Ross, A. S., Mehdizadeh, S., Tokar, J., Leighton, J. A., Kamal, A., Chen, A., Schembre, D., Chen, G., Binmoeller, K., Kozarek, R., Waxman, I., Dye, C., Gerson, L., Harrison, M. E., Haluszka, O., Lo, S., & Semrad, C. (2008). Double balloon enteroscopy detects small bowel mass lesions missed by capsule endoscopy. *Digestive Diseases and Sciences*, 53(8), 2140–2143. <https://doi.org/10.1007/s10620-007-0110-0>

Ross, A. S., Dye, C., & Prachand, V. N. (2006). Laparoscopic-assisted double-balloon enteroscopy for small-bowel polyp surveillance and treatment in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gastrointestinal Endoscopy*, 64(6), 984–988. <https://doi.org/10.1016/J.GIE.2006.05.031>

Rossi, D. J., Ylikorkala, A., Korsisaari, N., Salovaara, R., Luukko, K., Launonen, V., Henkemeyer, M., Ristimäki, A., Aaltonen, L. A., & Mäkelä, T. P. (2002). Induction of cyclooxygenase-2 in a mouse model of Peutz-Jeghers polyposis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(19), 12327–12332. <https://doi.org/10.1073/pnas.192301399>

Rustgi, A. K. (2007). The genetics of hereditary colon cancer. *Genes & Development*, 21(20), 2525–2538. <https://doi.org/10.1101/gad.1593107>

S

Sachdeva, S., Sachdeva, S., & Kapoor, P. (2011). Laugier-hunziker syndrome: a rare cause of oral and acral pigmentation. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 4(1), 58–60. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.79199>

Sakamoto, H., Yamamoto, H., Hayashi, Y., Yano, T., Miyata, T., Nishimura, N., Shinhata, H., Sato, H., Sunada, K., & Sugano, K. (2011). Nonsurgical management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome with extensive polypectomy by using

double-balloon endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 74(2), 328–333. <https://doi.org/10.1016/J.GIE.2011.04.001>

Salamanca Rivera, C., & Aldana Espinal, J. (2012). Epidemiología de las Enfermedades Raras. Metodología para la elaboración de un registro de enfermedades raras. Servicio Andaluz de Salud. Conserjería de Salud. Junta de Andalucía.

Salloch, H., Reinacher-Schick, A., Schulmann, K., Pox, C., Willert, J., Tannapfel, A., Heringlake, S., Goecke, T. O., Aretz, S., Stemmler, S., & Schmiegel, W. (2010). Truncating mutations in Peutz-Jeghers syndrome are associated with more polyps, surgical interventions and cancers. *International Journal of Colorectal Disease*, 25(1), 97–107. <https://doi.org/10.1007/s00384-009-0793-0>

Salpea, P., Horvath, A., London, E., Faucz, F. R., Vetro, A., Levy, I., Gourgari, E., Dauber, A., Holm, I. A., Morrison, P. J., Keil, M. F., Lyssikatos, C., Smith, E. D., Sanidad, M. A., Kelly, J. C., Dai, Z., Mowrey, P., Forlino, A., Zuffardi, O., & Stratakis, C. A. (2014). Deletions of the PRKAR1A Locus at 17q24.2-q24.3 in Carney Complex: Genotype-Phenotype Correlations and Implications for Genetic Testing. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(1), E183–E188. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3159>

Sánchez-Fortún, C., & Jover-Martínez, R. (2010). Poliposis colorectales poco frecuentes: Síndrome de Peutz Jeghers. *Gastroenterología y Hepatología Continuada*, 9(2), 55–59. [https://doi.org/10.1016/S1578-1550\(10\)70012-7](https://doi.org/10.1016/S1578-1550(10)70012-7)

Santoro, C., Pacileo, G., Limongelli, G., Scianguetta, S., Giugliano, T., Piluso, G., Ragione, F. Della, Cirillo, M., Mirone, G., & Perrotta, S. (2014). LEOPARD syndrome: clinical dilemmas in differential diagnosis of RASopathies. *BMC Medical Genetics*, 15(44). <https://doi.org/10.1186/1471-2350-15-44>

Schreibman, I. R., Baker, M., Amos, C., & McGarrity, T. (2005). The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *The American Journal of Gastroenterology*, 100(2), 476–490. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.40237.x>

Schumacher, V., Vogel, T., Leube, B., Driemel, C., Goecke, T., Möslein, G., & Royer-Pokora, B. (2005). STK11 genotyping and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 42(5), 428–435. <https://doi.org/10.1136/jmg.2004.026294>

Scott, R. J., Crooks, R., Meldrum, C. J., Thomas, L., Smith, C. J. A., Mowat, D., McPhillips, M., & Spigelman, A. D. (2002). Mutation analysis of the STK11/LKB1 gene and clinical characteristics of an Australian series of Peutz-Jeghers syndrome patients. *Clinical Genetics*, 62(4), 282–287. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2002.620405.x>

Septer, S., Lawson, C. E., Anant, S., & Attard, T. (2016). Familial adenomatous polyposis in pediatrics: natural history, emerging surveillance and management protocols, chemopreventive strategies, and areas of ongoing debate. *Familial Cancer*, 15(3), 477–485. <https://doi.org/10.1007/s10689-016-9905-5>

Setogawa, T., Shinozaki-Yabana, S., Masuda, T., Matsuura, K., & Akiyama, T. (2006). The tumor suppressor LKB1 induces p21 expression in collaboration with LMO4, GATA-6, and Ldb1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 343(4), 1186–1190. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2006.03.077>

Shaw, R. J., Lamia, K. A., Vasquez, D., Koo, S. H., Bardeesy, N., DePinho, R. A., Montminy, M., & Cantley, L. C. (2005). Medicine: The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science*, 310(5754), 1642–1646. <https://doi.org/10.1126/science.1120781>

Siddiqui, A. A., Maddur, H., Naik, S., & Cryer, B. (2007). The association of elevated HbA1c on the behavior of adenomatous polyps in patients with Type-II Diabetes Mellitus. *Digestive Diseases and Sciences* 2007 53:4, 53(4), 1042–1047. <https://doi.org/10.1007/s10620-007-9970-6>

Signoretti, M., Bruno, M. J., Zerboni, G., Poley, J.-W., Delle Fave, G., & Capurso, G. (2018). Results of surveillance in individuals at high-risk of pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterology Journal*, 6(4), 489–499. <https://doi.org/10.1177/2050640617752182>

Snilner, M. (2007). Wikimedia Commons. Protéine LKB1 [Fotografía]. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Protéine_LKB1.jpg

Soares, J., Lopes, L., Vilas Boas, G., & Pinho, C. (2004). Wireless capsule endoscopy for evaluation of phenotypic expression of small-bowel polyps in patients with Peutz-Jeghers syndrome and in symptomatic first-degree relatives. *Endoscopy*, 36(12), 1060–1066. <https://doi.org/10.1055/s-2004-826038>

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). (2020). Las cifras del cáncer en España 2020. https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). (2021). Las cifras del cáncer en España 2021. https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf

Sökmen, H. M., Ince, A. T., Bölükbaş, C., Kiliç, G., Dalay, R., & Kurdaş, O. Ö. (2003). A Peutz-Jeghers syndrome case with iron deficiency anemia and jejuno-jejunal invagination. *Turkish Journal of Gastroenterology*, 14(1), 78–82. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14593545/>

Spier, I., Kerick, M., Drichel, D., Horpaopan, S., Altmüller, J., Laner, A., Holzapfel, S., Peters, S., Adam, R., Zhao, B., Becker, T., Lifton, R. P., Holinski-Feder, E., Perner, S.,

Thiele, H., Nöthen, M. M., Hoffmann, P., Timmermann, B., Schweiger, M. R., & Aretz, S. (2016). Exome sequencing identifies potential novel candidate genes in patients with unexplained colorectal adenomatous polyposis. *Familial Cancer*, 15(2), 281–288. <https://doi.org/10.1007/s10689-016-9870-z>

Spigelman, A. D., Murday, V., & Phillips, R. K. S. (1989). Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. *Gut*, 30(11), 1588–1590. <https://doi.org/10.1136/gut.30.11.1588>

Steinhagen, E., Guillem, J. G., Chang, G., Salo-Mullen, E. E., Shia, J., Fish, S., Stadler, Z. K., & Markowitz, A. J. (2012). The prevalence of thyroid cancer and benign thyroid disease in patients with familial adenomatous polyposis may be higher than previously recognized. *Clinical Colorectal Cancer*, 11(4), 304–308. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2012.01.006>

Stekrova, J., Sulova, M., Kebrdlova, V., Zidkova, K., Kotlas, J., Ilencikova, D., Vesela, K., & Kohoutova, M. (2007). Novel APC mutations in Czech and Slovak FAP families: clinical and genetic aspects. *BMC Medical Genetics*, 8(1), 16. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-8-16>

Stratakis, C. A., Kirschner, L. S., & Carney, J. A. (2001). Clinical and molecular features of the Carney Complex: Diagnostic criteria and Recommendations for patient evaluation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(9), 4041–4046. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7903>

Stratakis, C. A., & Raygada, M. (1993). Carney Complex. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, & R. A. Pagon (Eds.), *GeneReviews*® [Internet] (pp. 1–15). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301463>

Su, J. Y., Erikson, E., & Maller, J. L. (1996). Cloning and characterization of a novel serine/threonine protein kinase expressed in early *Xenopus* embryos. *The Journal of*

Biological Chemistry, 271(24), 14430–14437.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8662877>

Sweetser, S., Ahlquist, D. A., Osborn, N. K., Sanderson, S. O., Smyrk, T. C., Chari, S. T., & Boardman, L. A. (2012). Clinicopathologic features and treatment outcomes in Cronkhite–Canada syndrome: Support for autoimmunity. *Digestive Diseases and Sciences*, 57(2), 496–502. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1874-9>

Syngal, S., Brand, R. E., Church, J. M., Giardiello, F. M., Hampel, H. L., & Burt, R. W. (2015). ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. *American Journal of Gastroenterology*, 110(2), 223–262. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.435>

T

Tajan, M., Paccoud, R., Branka, S., Edouard, T., & Yart, A. (2018). The RASopathy Family: Consequences of germline activation of the RAS/MAPK pathway. *Endocrine Reviews*, 39(5), 676–700. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00232>

Tan, H., Mei, L., Huang, Y., Yang, P., Li, H., Peng, Y., Chen, C., Wei, X., Pan, Q., Liang, D., & Wu, L. (2016). Three novel mutations of STK11 gene in Chinese patients with Peutz-Jeghers syndrome. *BMC Medical Genetics*, 17(1), 77. <https://doi.org/10.1186/s12881-016-0339-6>

Tan, V., Koh, P. K., Loi, C. T., Eu, K. W., & Tang, C. L. (2010). Peutz-Jeghers syndrome: data from the Singapore Polyposis Registry and a shifting paradigm in management. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 39(1), 17–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20126809>

Tanwar, P. S., Kaneko-Tarui, T., Zhang, L., Tanaka, Y., Crum, C. P., & Teixeira, J. M. (2012). Stromal Liver Kinase B1 [STK11] Signaling Loss Induces Oviductal Adenomas

and Endometrial Cancer by Activating Mammalian Target of Rapamycin Complex 1. *PLoS Genetics*, 8(8), e1002906. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002906>

Taylor, S. A., Kelly, J., & Loomes, D. E. (2018). Cronkhite-Canada syndrome: Sustained clinical response with Anti-TNF therapy. *Case Reports in Medicine*, 2018, 9409732. <https://doi.org/10.1155/2018/9409732>

Tchekmedyan, A., Amos, C. I., Bale, S. J., Zhu, D., Arold, S., Berrueta, J., Nabon, N., & McGarrity, T. (2013). Findings from the Peutz-Jeghers Syndrome Registry of Uruguay. *PLoS ONE*, 8(11), e79639. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079639>

Tejada, P. (2010). Conferencia Europea sobre Enfermedades Raras. La Voz de los Pacientes con Enfermedades Raras en Europa. <https://www.eurordis.org/es/content/conferencia-europea-de-enfermedades-raras-ceer-2010-cracovia>

Tiainen, M., Ylikorkala, A., & Mäkelä, T. P. (1999). Growth suppression by Lkb1 is mediated by a G(1) cell cycle arrest. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(16), 9248–9251. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.16.9248>

Tiainen, Marianne, Vaahtomeri, K., Ylikorkala, A., & Mäkelä, T. P. (2002). Growth arrest by the LKB1 tumor suppressor: induction of p21(WAF1/CIP1). *Human Molecular Genetics*, 11(13), 1497–1504. <https://doi.org/10.1093/HMG/11.13.1497>

Tomas, C. (2014). Update on imaging of Peutz-Jeghers syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 20(31), 10864. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i31.10864>

Tomimoto, A., Endo, H., Sugiyama, M., Fujisawa, T., Hosono, K., Takahashi, H., Nakajima, N., Nagashima, Y., Wada, K., Nakagama, H., & Nakajima, A. (2008). Metformin suppresses intestinal polyp growth in *ApcMin/+* mice. *Cancer Science*, 99(11), 2136–2141. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2008.00933.x>

Tomlinson, I. P., & Houlston, R. S. (1997). Peutz-Jeghers syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 34(12), 1007–1011. <https://doi.org/10.1136/JMG.34.12.1007>

Tomlinson, I. P. M., Olschwang, S., Abelovitch, D., Nakamura, Y., Bodmer, W. F., Thomas, G., & Markie, D. (1996). Testing candidate loci on chromosomes 1 and 6 for genetic linkage to Peutz-Jeghers' disease. *Annals of Human Genetics*, 60(5), 377–384. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1996.tb00435.x>

Trau, H., Schewach-Millet, M., Fisher, B. K., & Tsur, H. (1982). Peutz-Jeghers syndrome and bilateral breast carcinoma. *Cancer*, 50, 788–792.

U

Ulbright, T. M., Amin, M. B., & Young, R. H. (2007). Intratubular large cell hyalinizing Sertoli cell neoplasia of the testis: A report of 8 cases of a distinctive lesion of the Peutz-Jeghers syndrome. *American Journal of Surgical Pathology*, 31(6), 827–835. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3180309e33>

Utsunomiya, J., Gocho, H., Miyanaga, T., Hamaguchi, E., & Kashimure, A. (1975). Peutz-Jeghers syndrome: its natural course and management. *Johns Hopkins Medical Journal*, 136(2), 71–82. <https://europepmc.org/article/med/1117595>

V

Van Den Broek, A. J., van't Veer, L. J., Hooning, M. J., Cornelissen, S., Broeks, A., Rutgers, E. J., Smit, V. T. H. B. M., Cornelisse, C. J., Van Beek, M., Janssen-Heijnen, M. L., Seynaeve, C., Westenend, P. J., Jobsen, J. J., Siesling, S., Tollenaar, R. A. E. M., Van Leeuwen, F. E., & Schmidt, M. K. (2016). Impact of age at primary breast cancer on contralateral breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers. *Journal of Clinical Oncology*, 34(5), 409–418. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3942>

Van Hattem, W. A., Brosens, L. A. A., de Leng, W. W. J., Morsink, F. H., Lens, S., Carvalho, R., Giardiello, F. M., & Offerhaus, G. J. A. (2008). Large genomic deletions of SMAD4, BMPR1A and PTEN in juvenile polyposis. *Gut*, 57(5), 623–627. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.142927>

van Lier, M. G. F., Mathus-Vliegen, E. M. H., van Leerdam, M. E., Kuipers, E. J. J., Looman, C. W. N., Wagner, A., & Vanheusden, K. (2010). Quality of life and psychological distress in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Clinical Genetics*, 78(3), 219–226. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01469.x>

van Lier, M. G. F., Mathus-Vliegen, E. M. H., Wagner, A., van Leerdam, M. E., & Kuipers, E. J. (2011). High cumulative risk of intussusception in patients with Peutz-Jeghers syndrome: Time to update surveillance guidelines. *American Journal of Gastroenterology*, 106(5), 940–945. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.473>

van Lier, M. G. F. (2011). Hereditary colorectal cancer syndromes. Epidemiological studies on Peutz-Jeghers syndrome and Lynch Syndrome. [Thesis]. University Medical Center, Rotterdam, and the Erasmus University, Rotterdam. <https://www.researchgate.net/publication/49682789>

van Lier, M. G. F., Wagner, A., Mathus-Vliegen, E., Kuipers, E., Steyerberg, E., & van Leerdam, M. (2010). High cancer risk in Peutz–Jeghers syndrome: A systematic review and surveillance recommendations. *American Journal of Gastroenterology*, 105(6), 1258–1264. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.725>

van Lier, M. G. F., Westerman, A. M., Wagner, A., Looman, C. W. N., Wilson, J. H. P., De Rooij, F. W. M., Lemmens, V. E. P. P., Kuipers, E. J., Mathus-Vliegen, E., & Van Leerdam, M. E. (2011). High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz Jeghers syndrome. *Gut*, 60(2), 141–147. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.223750>

Vasen, H. F. A., Möslein, G., Alonso, A., Aretz, S., Bernstein, I., Bertario, L., Blanco, I., Bülow, S., Burn, J., Capella, G., Colas, C., Engel, C., Frayling, I., Friedl, W., Hes, F. J., Hodgson, S., Järvinen, H., Mecklin, J.-P., Møller, P., ... Wijnen, J. (2008). Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut*, 57(5), 704–713. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.136127>

Veale, A. M., McColl, I., Bussey, H. J., & Morson, B. C. (1966). Juvenile polyposis coli. *Journal of Medical Genetics*, 3(1), 5–16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5911834>

Venara, M., Rey, R., Bergadá, I., Mendilaharsu, H., Campo, S., & Chemes, H. (2001). Sertoli cell proliferations of the infantile testis: An intratubular form of sertoli cell tumor?. *American Journal of Surgical Pathology*, 25(10), 1237–1244. <https://doi.org/10.1097/00000478-200110000-00003>

Verna, E. C., Hwang, C., Stevens, P. D., Rotterdam, H., Stavropoulos, S. N., Sy, C. D., Prince, M. A., Chung, W. K., Fine, R. L., Chabot, J. A., & Frucht, H. (2010). Pancreatic cancer screening in a prospective cohort of high-risk patients: A comprehensive strategy of imaging and genetics. *Clinical Cancer Research*, 16(20), 5028–5037. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-3209>

Vidal, I., Podevin, G., Piloquet, H., Le Rhun, M., Frémond, B., Aubert, D., Leclair, M. D., & Héloury, Y. (2009). Follow-up and surgical management of peutz-jeghers syndrome in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 48(4), 419–425. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318180af62>

Vogel, T., Schumacher, V., Saleh, A., Trojan, J., & Moslein, G. (2000). Extraintestinal polyps in Peutz-Jeghers syndrome: presentation of four cases and review of the literature. Deutsche Peutz-Jeghers-Studiengruppe. *International Journal of Colorectal Disease*, 15(2), 118–123. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10855556>

Volikos, E., Robinson, J., Aittomäki, K., Mecklin, J. P., Järvinen, H., Westerman, A. M., de Rooji, F. W., Vogel, T., Moeslein, G., Launonen, V., Tomlinson, I. P., Silver, A. R., & Aaltonen, L. A. (2006). LKB1 exonic and whole gene deletions are a common cause of Peutz-Jeghers syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 43(5), e18. <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.039875>

Voron, D. A., Hatfield, H. H., & Kalkhoff, R. K. (1976). Multiple lentiginos syndrome. Case report and review of the literature. *The American Journal of Medicine*, 60(3), 447–456. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1258892>

W

Wagner, A., Aretz, S., Auranen, A., Bruno, M. J., Cavestro, G. M., Crosbie, E. J., Goverde, A., Jelsig, A. M., Latchford, A. R., van Leerdam, M. E., Lepisto, A. H., Puzzono, M., Winship, I., Zuber, V., & Möslin, G. (2021). The management of Peutz–Jeghers syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline. *Journal of Clinical Medicine*, 10(3), 473. <https://doi.org/10.3390/jcm10030473>

Wallace, S. E., & Bean, L. J. (2017). Educational Materials-Genetic Testing: Current Approaches. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, & R. A. Pagon (Eds.), *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279899/?report=reader#app5.Comprehensive_Genomic_Testing

Wang, D., Liang, S., Zhang, X., Dey, S. K., Li, Y., Xu, C., Yu, Y., Li, M., Zhao, G., & Zhang, Z. (2019). Targeted next-generation sequencing approach for molecular genetic diagnosis of hereditary colorectal cancer: Identification of a novel single nucleotide germline insertion in adenomatous polyposis coli gene causes familial adenomatous polyposis. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 7(1), e00505. <https://doi.org/10.1002/mgg3.505>

Wang, D., Liang, S., Zhang, Z., Zhao, G., Hu, Y., Liang, S., Zhang, X., & Banerjee, S. (2017). A novel pathogenic splice acceptor site germline mutation in intron 14 of the APC gene in a Chinese family with familial adenomatous polyposis. *Oncotarget*, 8(13), 21327–21335. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15570>

Wang, Z., Liu, S., Liu, S., Wang, Y., Chen, J., & Wu, B. (2018). Prenatal diagnosis in a hereditary Peutz-Jeghers syndrome family with high cancer risk. *BMC medical genetics*, 19(1), 66. <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0594-9>

Wang, H.-H., Xie, N.-N., Li, Q.-Y., Hu, Y.-Q., Ren, J.-L., & Guleng, B. (2014). Exome sequencing revealed novel germline mutations in Chinese Peutz–Jeghers syndrome patients. *Digestive Diseases and Sciences*, 59(1), 64–71. <https://doi.org/10.1007/s10620-013-2875-7>

Wang, Z., Wu, B., Mosig, R. A., Chen, Y., Ye, F., Zhang, Y., Gong, W., Gong, L., Huang, F., Wang, X., Nie, B., Zheng, H., Cui, M., Wang, Y., Wang, J., Chen, C., Polydorides, A. D., Zhang, D. Y., Martignetti, J. A., & Jiang, B. (2014). STK11 domain XI mutations: candidate genetic drivers leading to the development of dysplastic polyps in Peutz-Jeghers syndrome. *Human Mutation*, 35(7), 851–858. <https://doi.org/10.1002/humu.22549>

Watts, J. L., Morton, D. G., Bestman, J., & Kempthues, K. J. (2000). The *C. elegans* par-4 gene encodes a putative serine-threonine kinase required for establishing embryonic asymmetry. *Development (Cambridge, England)*, 127(7), 1467–1475. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10704392>

Wei, C., Amos, C. I., Rashid, A., Sabripour, M., Nations, L., McGarrity, T., & Frazier, M. L. (2003). Correlation of staining for LKB1 and COX-2 in hamartomatous polyps and carcinomas from patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 51(12), 1665–1672. <https://doi.org/10.1177/002215540305101210>

Wei, C., Amos, C. I., Zhang, N., Zhu, J., Wang, X., & Frazier, M. L. (2009). Chemopreventive efficacy of rapamycin on Peutz-Jeghers syndrome in a mouse model. *Cancer Letters*, 277(2), 149–154. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.11.036>

Wei, S., LiVolsi, V. A., Brose, M. S., Montone, K. T., Morrissette, J. J. D., & Baloch, Z. W. (2016). STK11 mutation identified in thyroid carcinoma. *Endocrine Pathology*, 27(1), 65–69. <https://doi.org/10.1007/s12022-015-9411-6>

Westerman, A. M., Entius, M. M., De Baar, E., Boor, P. P. C., Koole, R., Van Velthuysen, M. F., Offerhaus, G. J. A., Lindhout, D., De Rooij, F. W. M., & Wilson, J. H. P. (1999). Peutz-Jeghers syndrome: 78-year follow-up of the original family. *Lancet*, 353(9160), 1211–1215. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)08018-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)08018-0)

Westerman, A. M., & Wilson, J. H. (1999). Peutz-Jeghers syndrome: risks of a hereditary condition. *Scandinavian Journal of Gastroenterology. Supplement*, 230, 64–70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10499464>

Wikimedia Commons. (2011). Peutz-Jeghers syndrome polyp [Fotografía]. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Peutz-Jeghers_syndrome_polyp.jpg

Woo, A., Sadana, A., Mauger, D. T., Baker, M. J., Berk, T., & McGarrity, T. J. (2009). Psychosocial impact of Peutz-Jeghers Syndrome. *Familial Cancer*, 8(1), 59–65. <https://doi.org/10.1007/s10689-008-9202-z>

Wood, L. D. (2014). Update on colorectal polyps and polyposis syndromes. *Diagnostic Histopathology*, 20(1), 12–18. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2013.12.006>

World Health Organization. (2018). ICD-11 (Mortality and morbidity statistics). <https://icd.who.int/dev11/l-m/en#/http%3A%2F%2Fid.who.int%2Ficd%2Fentity%2F969253189?view=GO>

World Health Organization. (2019). International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11). World Health Organization. <https://www.who.int/classifications/icd/en/>

Wright, F. C., Look Hong, N. J., Quan, M. L., Beyfuss, K., Temple, S., Covelli, A., Baxter, N., & Gagliardi, A. R. (2018). Indications for Contralateral Prophylactic Mastectomy: A Consensus Statement Using Modified Delphi Methodology. *Annals of Surgery*, 267(2), 271–279. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002309>

X

Xi, Z., Hui, Q., & Zhong, L. (2009). Q-Switched Alexandrite Laser Treatment of Oral Labial Lentiginosities in Chinese Subjects with Peutz-Jeghers Syndrome. *Dermatologic Surgery*, 35(7), 1084–1088. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2009.01192.x>

Y

Yamakawa, K., Yoshino, T., Watanabe, K., Kawano, K., Kurita, A., Matsuzaki, N., Yuba, Y., & Yazumi, S. (2016). Effectiveness of cyclosporine as a treatment for steroid-resistant Cronkhite-Canada syndrome; two case reports. *BMC Gastroenterology*, 16(1), 123. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0541-1>

Yamamoto, H., Sekine, Y., Sato, Y., Higashizawa, T., Miyata, T., Iino, S., Ido, K., & Sugano, K. (2001). Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointestinal Endoscopy*, 53(2), 216–220. <https://doi.org/10.1067/MGE.2001.112181>

Yashiro, M., Kobayashi, H., Kubo, N., Nishiguchi, Y., Wakasa, K., & Hirakawa, K. (2004). Cronkhite-Canada syndrome containing colon cancer and serrated adenoma lesions. *Digestion*, 69(1), 57–62. <https://doi.org/10.1159/000076560>

Yehia, L., Ni, Y., Sesock, K., Niazi, F., Fletcher, B., Chen, H. J. L., LaFramboise, T., & Eng, C. (2018). Unexpected cancer-predisposition gene variants in Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome patients without underlying germline PTEN mutations. *PLOS Genetics*, 14(4), e1007352. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007352>

Yoon, K.-A., Ku, J.-L., Choi, H. S., Heo, S. C., Jeong, S.-Y., Park, Y. J., Kim, N. K., Kim, J. C., Jung, P. M., & Park, J.-G. (2000). Germline mutations of the STK11 gene in Korean Peutz–Jeghers syndrome patients. *British Journal of Cancer*, 82(8), 1403. <https://doi.org/10.1054/bjoc.1999.1125>

You, Y. N., Wolff, B. G., Boardman, L. A., Riegert-Johnson, D. L., & Qin, R. (2010). Peutz-Jeghers syndrome: A study of long-term surgical morbidity and causes of mortality. *Familial Cancer*, 9(4), 609–616. <https://doi.org/10.1007/s10689-010-9358-1>

Young, R. H., Welch, W. R., Dickersin, G. R., & Scully, R. E. (1982). Ovarian sex cord tumor with annular tubules. Review of 74 cases including 27 with Peutz-Jeghers syndrome and four with adenoma malignum of the cervix. *Cancer*, 50(7), 1384–1402. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19821001\)50:7<1384::AID-CNCR2820500726>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19821001)50:7<1384::AID-CNCR2820500726>3.0.CO;2-5)

Yurgelun, M. B. (2015). Next-generation strategies for hereditary colorectal cancer risk assessment. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(5), 388–393. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.9895>

Z

Zhang, Y., Ke, Y., Zheng, X., Liu, Q., & Duan, X. (2017). Correlation between genotype and phenotype in three families with peutz-jeghers syndrome. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 13(2), 507–514. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3980>

Zhang, Z., Liang, S., Wang, D., Liang, S., Li, Y., Wang, B., Jiang, T., Zhao, G., Zhang, X., & Banerjee, S. (2017). A novel pathogenic single nucleotide germline deletion in APC gene in a four generation Chinese family with familial adenomatous polyposis. *Scientific Reports*, 7(1), 12357. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10395-x>

Zheng, B., Wang, C., Jia, Z., Liu, Z., Li, M., Jin, Y., & Pan, J. (2017). A clinical and molecular genetic study in 11 Chinese children with Peutz-Jeghers Syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 64(4), 559–564. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001316>

Zurriaga Lloréns, Ó., Carmen, M. G., Arizo Luque, V., Sánchez Pérez, M. J., Ramos Aceitero, J. M., García Blasco, M. J., Ferrari Arroyo, M. J., Perestelo Pérez, L., Ramalle, G. E., Martínez Frías, M. L., & Posada, M. (2006). Los registros de enfermedades en la investigación epidemiológica de las enfermedades raras en España. *Revista Española de Salud Pública*, 80(3), 249–257. <https://doi.org/10.1590/S1135-57272006000300005>

Zurriaga Lloréns, Ó., Martínez, J., Corrochano, V., & Cervero Carbonell, C. (2018). Registros y biobancos de enfermedades raras. Una oportunidad para avanzar. *Arbor*, 194(789), 469. <https://doi.org/10.3989/arbor.2018.789n3011>

IX. Anexos

ANEXO 1 Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA – dirigido a pacientes con diagnóstico de síndrome de Peutz Jeghers.

Título del estudio: PROYECTO PREVALENCIA, BÚSQUEDA Y REGISTRO CLÍNICO- ASISTENCIAL DE PACIENTES SÍNDROME DE PEUTZ JEGHERS EN LA PROVINCIA DE VALENCIA

Investigador principal: Francy Andrea Rodríguez Lagos

Teléfono de contacto 633313520

Centros que se incluirán en el estudio: Hospitales de la provincia donde haya historias clínicas de pacientes con síndrome de Peutz Jeghers.

Nombre del paciente.....

D.N.I.

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados, lo cual se conoce como *consentimiento informado*. Puede preguntar con total libertad sobre cualquier duda que tenga al respecto. Si desea participar, firme la Carta de Consentimiento Informado, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La evolución del Síndrome de Peutz Jeghers en las personas residentes en España es, en gran medida, desconocida. Asimismo, no se ha establecido hasta la fecha una relación clara entre el tipo de mutación que tiene una persona/familia y las manifestaciones que puede llegar a desarrollar. En muchos casos los afectados no tienen ningún tipo de seguimiento, y en otros casos el seguimiento es insuficiente o sin pauta concreta.

2. FINALIDAD DEL ESTUDIO

Los objetivos que se pretenden alcanzar con este estudio de investigación son los siguientes:

- Estudiar las características y la evolución clínica del síndrome de Peutz Jeghers en nuestro país a través de las historias clínicas de los afectados.
- Evaluar el seguimiento que se realiza a los afectados, para determinar si se adecua al consensuado por los expertos a nivel internacional.
- Contribuir a mejorar el seguimiento de los afectados mediante la potenciación del uso del protocolo internacional de seguimiento.

Las conclusiones que se obtengan del estudio se utilizarán para la elaboración de un trabajo de tesis doctoral, y se darán a conocer al mundo científico para contribuir al conocimiento de la enfermedad.

3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Aparte de lo ya mencionado, pretendemos llegar a establecer una relación entre el tipo de mutación (si tiene el estudio genético realizado) que tiene una persona/familia y las manifestaciones que ha desarrollado. Realizar un registro de los pacientes con Síndrome de Peutz Jeghers, y observar el seguimiento que ha sido realizado a la enfermedad basado en los protocolos descritos. Es posible que usted no reciba un beneficio directo de este trabajo de investigación.

4. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO

En caso de aceptar participar en el estudio, **usted nos concede una autorización para consultar y/o solicitar copia de su historia clínica, en todos los centros sanitarios donde haya sido tratado.** También es posible que y/o su MAP necesitemos contactar con usted en algún momento para solicitar información o

aclaraciones que no figuren en la historia clínica. Usted **puede revocar esta autorización en cualquier momento.**

5. ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, pudiendo informar o no de las razones de su decisión, la cual será respetada en su totalidad.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio será tratada con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores, según establece la Ley Orgánica de protección de datos de carácter personal 15/1999. Se mantendrá especial protección de su intimidad y se le garantiza la imposibilidad de identificación en comunicaciones o publicaciones científicas.

6. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, **D/Dña**.....**con DNI**.....he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos, y que mis datos personales serán tratados de forma anonimizada. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta carta de consentimiento.

Firma del participante o del padre o tutor Fecha

Nombre del investigador.....

He explicado a.....
la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la legislación vigente en materia de investigación biomédica y actuaré conforme a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procede a firmar el presente documento.

Firma del investigador

Fecha

ANEXO 2 Cuaderno de recogida de datos

ESTUDIO PREVALENCIA Y REGISTRO CLÍNICO-ASISTENCIAL DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON SPJ EN LA PROVINCIA DE VALENCIA

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

1. Nombre del paciente (anónimo)

2. SIP

3. NHC

4. Fecha de nacimiento

5. Número de familia

6. Historia familiar positiva

1. SI 2. NO

7. Caso familiar

1. SI 2. NO

8. Caso esporádico

1. SI 2. NO

9. Edad

10. Género

1. Hombre 2. Mujer

11. N. de hijos

1. 0 2. 1- 3 3. >= 4

4. No hay datos

12. Hospital al que pertenece.

1. Hospital Dr Peset Aleixandre
2. Hospital Universitario La Fe
3. Hospital General Universitario de Valencia
4. Hospital Clínico Universitario de Valencia
5. Hospital de Manises
6. Hospital de la Ribera (Alzira)
7. Hospital de Francesc de Borja de Gandia
8. Hospital Lluís Alcanyís de Xátiva
9. Hospital de Sagunto
10. Hospital General de Requena
11. Fuera de la Comunidad Valenciana.

13. Hospital donde se valida el diagnóstico

1. Hospital Dr Peset Aleixandre
2. Hospital Universitario La Fe
3. Hospital General Universitario de Valencia
4. Hospital Clínico Universitario de Valencia
5. Hospital de Manises
6. Hospital de la Ribera (Alzira)
7. Hospital de Francesc de Borja de Gandia
8. Hospital Lluís Alcanyís de Xátiva
9. Hospital de Sagunto
10. Hospital General de Requena
11. Fuera de la Comunidad Valenciana.

23. Número de ingresos Hospitalarios

24. Cumplimiento de protocolos publicados desde año el 1997 hasta 2008.

Pruebas basales

1. SI 2.NO 3. Desconocido En blanco: no aplica según la edad

Pruebas de control

1. SI 2.NO 3. Desconocido En blanco: no aplica según la edad

25. Ha acudido a unidad de Consejo Genético en Cáncer Hereditario (UCGCH) en los últimos 10 años, edad a la que acudió

1. SI 2.NO

26. Antecedentes o actividad actual de consumo de alcohol (ENOLISMO)

1. SI 2. NO 3. Desconocido

27. Patologías asociadas

1. SI 2. NO

1. Genéticas (Neurofibromatosis, déficit de FVII)
2. Respiratorias (neumonía, tromboembolismo pulmonar)
3. Vasculares (trombosis venosa profunda)
4. Cardiacas (insuficiencia mitral, cardiopatía isquémica)
5. Digestivas (quistes o LOES páncreas, pancreatitis agudas o crónicas, cirrosis, colecistitis, VHB, VHC, litiasis biliar)
6. Neurológicas (cefaleas/migrañas, epilepsia, meningitis)
7. Reumatológicas
8. Renales (HTA, poliquistosis renal, insuficiencia renal crónica)
9. Hematológicas (anemia, leucemia, trombocitopenia)
10. Endocrinológicas (DM, nódulos tiroideos, insuficiencia suprarrenal, dislipemia)

- 11. Ginecológicas/urológicas (miomatosis)
- 12. Otorrinolaringológicas (leucoplasias orales)
- 13. Dermatológicas

28. Pruebas analíticas realizadas a lo largo de la evolución de la enfermedad:

- 1. SI
- 2. NO

- 1. Analítica basal
- 2. Marcadores tumorales (Ca 19.9, Ca 12.5, Ca15.3, Alfetoproteína, CEA)
- 3. Genéticas

29. Valores de hemoglobina y marcadores tumorales

30. Tiene realizada una prueba genética

- 1. SI
- 2. NO

31. Tipo de prueba genética realizada

- 1. Citogenética molecular (FISH, ARRAY CGH)
- 2. Secuenciación del GEN STK11 u otros genes (cualquier técnica)
- 3. Cariotipo
- 5. No hay datos
- 6. Ninguna

32. Resultado mutación *STK11*

- 1. Positivo
- 2. Negativo
- 3. No informativo

33. Descripción de la mutación

34. Pruebas de imagen realizadas a lo largo de la evolución de la enfermedad.

- 1. SI
- 2. NO

- 1. TAC abdominal

- 6. Ovario
- 7. Cérvix
- 8. Endometrio
- 9. Tiroides
- 10. Pulmón
- 11. Otorrino
- 12. Esófago
- 13. Vejiga
- 14. Renal
- 15. Dermatológico
- 16. Hematológico
- 17. Gástrico

37. Edad de diagnóstico del cáncer

38. Portador de pólipos

- 1. SI 2. NO 3. Desconocido, última prueba
- diagnóstica hace >5 años

39. Tipo de pólipos

- 1. SI 2. NO
- 1. Hamartomatoso
- 2. Adenomatoso
- 3. Mesénquimales
- 4. Hiperplásico
- 5. Hamartoma y adenomatoso
- 6. Hamartoma e hiperplásico

40. Edad de presentación del pólipo diferente a un hamartoma

41. Localización de los pólipos

1. SI 2. NO 3. Desconocido, última prueba diagnóstica hace >5años.

1. Colón y recto
2. Intestino delgado
3. Gástrico
4. Esófago
5. Páncreas y vías biliares
6. Fosas nasales
7. Pulmón
8. Vías urinarias
9. Útero y cérvix uterino

42. Localización de pólipos en intestino delgado

1. SI 2. NO 3. Desconocido, última prueba diagnóstica hace >5años.

1. Duodeno
2. Yeyuno
3. Íleon

43. Cirugías gastrointestinales urgentes (invasivas no endoscópicas) (CGIU)

1. SI 2. NO

44. Edad de la CGIU

45. Causa de la CGIU

1. Invaginación intestinal/ Obstrucción intestinal 2. Perforación intestinal

ANEXO 3 Aprobación de los Comités de Ética

 GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT UNIVERSAL I SALUT PÚBLICA

 GANDIA
DEPARTAMENT DE SALUT

Gandia a 8 de noviembre de 2017

DE: COMISIÓN INVESTIGACIÓN, DOCENCIA Y ÉTICA

A: D^a Francy Andrea Rodríguez Lagos

ASUNTO: Autorización proyecto:

Estudio Síndrome de Peutz Jeghers

La Comisión de Investigación, Docencia y Ética tras estudiar el proyecto arriba mencionado, acuerda:

AUTORIZAR la realización del estudio dado que cuenta con el acuerdo mayoritario de los miembros de la comisión.



Fdo.: Dr. Josep Vicent Carmona Moral
Presidente de la Comisión CIDE



Hospital
de Manises

CIHMA-R-11

INFORME
COMISION INVESTIGACION
HOSPITAL DE MANISES

EXPEDIENTE N.º
17052017-04

Estudiante: FRANCY ANDREA RODRÍGUEZ LAGOS
Servicio: Hospital de Manises
Tutor Hospital: Vanesa Carretero (Unidad de Investigación Clínica)
Centro de estudios: UNIVERSIDAD DE VALENCIA
Director de Tesis: Pilar Codoñer Franch
TITULO DEL PROYECTO DE TESIS: Prevalencia, búsqueda y registro clínico-asistencial de pacientes con Síndrome de Peutz-Jeghers en la Comunidad Valenciana y España.

La Comisión de Investigación ha procedido a evaluar la viabilidad y conveniencia de la acción propuesta.

Resolviendo lo siguiente:

- Favorable
- Favorable con solicitud de aclaraciones menores. No precisa acudir a una nueva reunión.
- Condicionado con solicitud de aclaraciones mayores. Debe evaluarse en la próxima reunión.
- Desfavorable
- Otro. Indicar:

En Manises, a 17 de mayo de 2017

El Presidente de la Comisión de Investigación

Sr. Carlos Rodrigo Berrio

**A/A.: D^a Francy Andrea Rodriguez
Lagos
Análisis Clínicos**

Dña. Pilar Codoñer Franch, Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset.

CERTIFICA:

Que este comité en su reunión celebrada el día 29 de Junio de 2016 ha evaluado y ha aprobado el estudio titulado: "Prevalencia, búsqueda y registro clínico-asistencial de pacientes con Síndrome de Peutz Jeghers en la Comunidad Valenciana y España"

Estudio observacional No-EPA

Código Ceic: 73/16

Valencia 30 de Junio de 2016

Fdo.: Pilar Codoñer Franch





PERMISO DIRECCIÓ DE INVESTIGACIÓ I DOCÈNCIA PER A LA REALITZACIÓ DE ESTUDIS

Prof. José V. Bagán Sebastián, DIRECTOR DE INVESTIGACIÓ I DOCÈNCIA DEL DEPARTAMENT DE SALUD VALÈNCIA – HOSPITAL GENERAL

AUTORITZA

Que per a la realització del projecte de investigació, estudi observacional No-EPA per la AEMPS, se autoritza a Dña. Francy Andrea Rodríguez Lagos, INVESTIGADORA PRINCIPAL del projecte titulat: "Prevalència, búsqueda i registre clínic-assistencial de pacients amb Síndrome de Peutz Jeghers en la Comunitat Valenciana i Espanya", per a obtenir dades aplicables a dit projecte, comproment-se a realitzar-lo en les condicions de respecte a los drets fonamentals de la persona i los postulats ètics que afecten a la investigació biomèdica amb seres humans, i adhesió a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de desembre, de Protecció de Dades de Caràcter Personal.

Este projecte fou aprovat per el CEIC del Hospital Universitari Dr. Peset en su reunió del dia 29 de juny de 2016.

En València a 26 de gener de 2017



Fdo. José V. Bagán Sebastián.



Dirección General, José María Millán Salvador



Dra. Pilar Codoñer Franch
Universidad de Valencia

Valencia, 13 de diciembre de 2016.

Asunto: Autorización Inicio de estudio.

Adjunto le remito copia de los Informes Científico y Ético de Investigación, en el que se acuerda informar **favorablemente** sobre el proyecto de tesis titulado "PREVALENCIA, BUSQUEDA Y REGISTRO CLINICO-ASISTENCIAL DE PACIENTES SINDROME DE PEUTZ JEGHERS EN LA COMUNIDAD VALENCIANA Y ESPAÑA", por usted presentado.

A la vista de los dictámenes emitidos, dicho Proyecto, puede iniciarse y llevarse a cabo.

Atentamente,



José María Millán Salvador
Director General



Valencia a 27 de diciembre de 2016.

El **Dr. Rafael Botella Estrada**, Presidente de la Comisión de Investigación del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe,

INFORMA:

Que el Proyecto de Tesis titulado: "PREVALENCIA, BUSQUEDA Y REGISTRO CLINICO-ASISTENCIAL DE PACIENTES SINDROME DE PEUTZ JEGHERS EN LA COMUNIDAD VALENCIANA Y ESPAÑA" que presenta Francy Andrea Rodríguez Lagos, y como Directora la Dra. Pilar Codoñer Franch de la Universidad de Valencia contiene elementos objetivos suficientes en cuanto a la Hipótesis, Planteamientos y Plan de Trabajo que, a juicio de esta Comisión, permiten pronunciarse positivamente en cuanto a su viabilidad.



Rafael Botella Estrada
Presidente de la Comisión de Investigación

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Don Serafín Rodríguez Capellán, Secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha **13 de diciembre de 2016**, el Proyecto de Tesis:

Título: **“PREVALENCIA, BÚSQUEDA Y REGISTRO CLÍNICO-ASISTENCIAL DE PACIENTES SÍNDROME DE PEUTZ JEGHERS EN LA COMUNIDAD VALENCIANA Y ESPAÑA.”**

Nº de registro: **2016/0702**

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia, este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Proyecto de Tesis que será realizado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe, siendo el Director de la Tesis el/la **Dr. / Dra. PILAR CODONER FRANCH** de la **UNIVERSIDAD DE VALENCIA**, y el DOCTORANDO D./ Dña. **FRANCY ANDREA RODRIGUEZ LAGOS**.

Miembros del CEIB:

Presidente:

Dr. JOAN SALOM SANVALERO (Unidad de Circulación Cerebral Experimental)

Vicepresidente:

Dr. JOSE VICENTE CERVERA ZAMORA (Hematología)

Secretario:

D. SERAFIN RODRIGUEZ CAPELLAN (Licenciado en derecho-Ajeno profesión sanitaria)

Miembros:

Dr. SALVADOR ALIÑO PELLICER (Catedrático Farmacólogo Clínico)

Dr. LUIS ALMENAR BONET (Cardiología)

Dra. ESTHER ZORIO GRIMA (Cardiología)

Dra. BELEN BELTRAN NICLOS (Medicina Digestiva)

Dra. INMACULADA CALVO PENADES (Reumatología Pediátrica)

Dr. JOSE VICENTE CASTELL RIPOLL (Hepatología Experimental)

Dra. MARIA JOSE GOMEZ-LECHON MOLINER (Investigadora del Grupo Acreditado en Hepatología Experimental)

Dr. JOSE LOPEZ ALDEGUER (Enfermedades Infecciosas)

Dr. JAVIER PEMAN GARCIA (Investigador del Grupo Acreditado multidisciplinar para el estudio de la Infección Grave)



FPNT-CEIB-07 (A)

Dr. ALFREDO PERALES MARIN (Jefe de Servicio - Obstetricia)
Dra. PILAR SAENZ GONZALEZ (Neonatología)
Dr. MELCHOR HOYOS GARCIA ()
Dra. BEGOÑA POLO MIQUEL (Gastroenterología Pediátrica)
Dr. ISIDRO VITORIA MIÑANA (Pediatria)
Dra. EUGENIA PAREJA IBARS (Unidad de Cirugía y Trasplante Hepático)
Dr. JAIME SANZ CABALLER (Investigador del Grupo Acreditado en Hematología y Hemoterapia)
Dra. PILAR SEPULVEDA SANCHIS (Cardiocrinológico)
Dra. MARIA LUISA MARTINEZ TRIGUERO (Análisis Clínicos)
Dra. MARIA TORDERA BAVIERA (Farmacéutica del Hospital)
Dr. ENRIQUE VIOSCA HERRERO (Jefe de Servicio - Medicina Física y Rehabilitación)
Dr. EDUARDO GARCIA-GRANERO XIMENEZ (Cirugía General y Digestivo)
Dr. RAFAEL BOTELLA ESTRADA (Dermatología)
Dr. OSCAR DIAZ CAMBRONERO (Anestesia y Reanimación)

Lo que firmo en Valencia, a 13 de diciembre de 2016



Fdo.: Don Serafín Rodríguez Capellán
Secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica



JAVIER DíEZ DOMINGO, Presidente del Comité Ético de la Dirección General de Salud Pública y Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CEIC DGSP-CSISP)

INFORMA

Que reunido el citado CEIC GGSP-CSISP el día 29 de abril de 2016, y según consta en el Acta de la misma fecha, ha evaluado el siguiente proyecto de investigación:

<i>Título</i>	Prevalencia, búsqueda y registro clínico-asistencial de pacientes con Síndrome de Peutz Jeghers en la Comunidad Valenciana y España		
<i>Investigador Principal</i>	Francy Andrea Rodríguez Lagos		
<i>Promotor</i>			
<i>Código/s</i>	23041984		
<i>Versión Protocolo</i>	3	<i>Fecha</i>	26/03/2016
<i>Versión Hoja Información Paciente</i>		<i>Fecha</i>	
<i>Versión Consentimiento Informado</i>		<i>Fecha</i>	
<i>Exención Consentimiento Informado</i>	Únicamente para revisar el infome de alta para seleccionar los sujetos con síndrome de Peutz Jeghers		
<i>Compensaciones económicas</i>	No existe		

Que se han evaluado, en su caso, las compensaciones económicas previstas y su posible interferencia con los postulados éticos.

Que el protocolo evaluado cumple los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009, la vigente Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre investigaciones médicas en seres humanos, la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Por todo ello, este Comité ha acordado **APROBAR** el mencionado proyecto.

En Valencia, a 16 de Mayo de 2016

El Presidente del CEIC de la DGSP y CSISP

Fdo.: Javier Díez Domingo



DICTAMEN DE LA COMISIÓ DE INVESTIGACIÓ

D. Manuel Rodríguez Serra, Presidente de la Comisión de Investigación del Departamento de Salud Xàtiva - Ontinyent, Hospital "Lluís Alcanyís" de Xàtiva,

CERTIFICA

Que esta Comisión en reunión mantenida el 30 de mayo de 2017 ha evaluado el estudio:

Titulado:

"Proyecto prevalencia, búsqueda y registro clínico-asistencial de pacientes Síndrome de Peutz Jeghers en la Comunidad Valenciana y España."

Investigador principal:

Francy Andrea Rodríguez Lagos

Que una vez evaluado el referenciado estudio, acuerda emitir el siguiente **INFORME FAVORABLE** para la colaboración en su realización por parte de este Departamento.

Y para que así conste, a petición del interesado, se emite el presente certificado para su conocimiento y efectos oportunos.

Xàtiva a 09 de junio de 2017

*Departamento de Salud Xàtiva-Ontinyent
Hospital "Lluís Alcanyís" de Xàtiva
Comisión de Investigación
El Presidente*

Fdo. D. Manuel Rodríguez Serra.

ANEXO 4 Registros de Enfermedades Raras en España

LISTADO DE REGISTROS NACIONALES INSCRITOS EN ORPHANET

1. aHUS/C3G: Database of atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulonephritis National Public
2. ECEMC: Registry of the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations National Public Epidemiologic
3. Registry of Patients Diagnosed With Acute Myeloid Leukemia National Private non-forprofit
4. ERCUSYN: European registry on Cushing's syndrome European Public
5. EUROMAC: Registry of patients affected by McArdle Disease European Public
6. EURO-WABB: EU Rare Diseases Registry for Wolfram Syndrome, Alstrom Syndrome, Bardet-Biedl Syndrome and Other Rare Diabetes Syndromes European Public
7. Fanconi anemia patient registry database National Public
8. NMD-ES: Amyotrophic Lateral Sclerosis Registry National Public
9. NMD-ES: Congenital Myasthenic Syndrome Registry National Public
10. NMD-ES: Hereditary Neuropathies Registry National Public
11. NMD-ES: Inclusion Body Myositis Registry National Public
12. NMD-ES: Inflammatory Neuropathies Registry National Public
13. NMD-ES: Mitochondrial Myopathies Registry National Public
14. NMD-ES: Myasthenia Gravis Registry National Public

15. NMD-ES: Myopathies and Muscular Dystrophies Registry National Public
16. NMD-ES: Myopathies due to collagen deficiency VI Registry National Public
17. NMD-ES: Pompe Disease Registry National Public
18. PanGenFAM: Familial Pancreatic Cancer Registry National Public
19. Population registry of rare diseases and congenital anomalies of Cantabria Regional Public
20. Population registry of rare diseases of Balearic Islands Regional Public
21. Population registry of rare diseases of Navarra Regional Public
22. RACAV: Registry of congenital anomalies of the Basque Country - contributes to the EUROCAT network Regional Public
23. Rare disease registry of Aragon Regional Public
24. REDAPED: Spanish registry of ataxias and degenerative spastic paraparesis)
25. REDIP: Spanish registry of primary immunodeficiencies - contributes to the ESID European registry National Public
26. REEG: Spanish Gaucher's disease registry National Private non-profit
27. ReeR: Spanish National Registry of Rare Diseases National Public
28. REeRIGG4: Spanish IgG4-related Disease Registry National Public
29. Registro MEN: Spanish registry of multiple endocrine neoplasia, pheochromocytomas and paragangliomas National Public
30. Registry for rare diseases in Andalusia Regional Public
31. Registry for rare diseases in Extremadura Regional Public
32. REHAP: Spanish Registry of Pulmonary Arterial Hypertension National Public

33. REHEVASC: Spanish registry for hepatic vascular diseases National Public
34. REHIPED - Spanish Registry for Pediatric Pulmonary Hypertension National Public
35. RenalTube: Spanish patient registry of primary tubulopathies National Public
36. REPA: Spanish registry of alveolar proteinosis National Public
37. REPHem-SEHOP: Paediatric Haemoglobinopathies Spanish Registry National Public
38. RERGA: Registry for rare diseases in Galicia Regional Public
39. RETEGEP: Spanish Registry of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors National Private non-forprofit
40. REWBA: Spanish Registry of Wolfram, Bardet-Biedl and Alstrom syndromes National Public
41. SIER: Information System on rare diseases in the Region of Murcia Regional Public
42. SIER-CV: Information System on rare diseases in Valencian Community Regional Public
43. SIERMA: Information system on rare diseases in Madrid Regional Public
44. SIERrm: Information System on rare diseases in the Region of Murcia Regional Public
45. Spanish alpha-1 antitrypsin deficiency registry (REDAAT) - contributes to the Alpha One International Registry (AIR) National Private non-forprofit
46. Spanish Overgrowth Syndrome Registry National Public
47. Spanish patient registry for spinal muscular atrophy - part of the TREAT-NMD network

48. National Public Spanish patient registry of ataxias National Private non-forprofit
49. Spanish patient registry of hereditary retinal dystrophy National Public
50. Spanish patient registry of myelodysplastic syndromes National Private non-forprofit
51. Spanish patient registry of rare diseases: multiple endocrine neoplasia, acromegaly and enteropancreatic endocrine tumors. National Public
52. Spanish patient registry of transmissible spongiform encephalopathies National Public
53. Spanish Registry of Cushing Syndrome - contributes to ERCUSYN National Private non-forprofit
54. Spanish registry of Duchenne muscular dystrophy - part of the TREAT-NMD network National Public
55. Spanish registry of lymphangioleiomyomatosis National Public
56. Spanish registry of patients with McArdle disease National Private for-profit
57. Spanish registry of pulmonary Langerhans cell histiocytosis National Public
58. Spanish registry of rare diseases National Public
59. Spanish registry of renal hereditary diseases National Public
60. Spanish severe chronic neutropenia registry - contributes to the SCN international registry (SCNIR) National Public