

ABORDAREA MULTIDISCIPLINARĂ A SINDROMULUI PEUTZ-JEGHERS – DISCUȚII PE MARGINEA UNUI CAZ CLINIC

MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO PEUTZ-JEGHERS SYNDROME – DISCUSSIONS ON A CLINICAL CASE

SILVIA POPESCU*, ZOLTAN JANOS KÖVÉR*, DUMITRU TOMA*, GABRIEL-PETRE GORECKI**,***,
LIVIU CARAZANU****, MIHAELA ANCA POPESCU*****, IOAN TEODOR CRISTEA*****,
CĂLIN GIURCĂNEANU***** ,*****

Rezumat

Sindromul Peutz-Jeghers, descris pentru prima dată în anul 1921 de către Peutz și ulterior în anul 1949 de către Jeghers, reprezintă o afecțiune relativ rară caracterizată prin asocierea dintre tulburări pigmentare cutaneo-mucoase cu distribuție specifică și multipli polipi colonici hamartomatoși cu debut încă din primii 10 ani de viață și cu risc de degenerare malignă de 10-18 ori mai mare decât în rândul populației generale [1,2,3,4,5,6,7].

Pe plan clinic, sindromul Peutz-Jeghers este caracterizat prin leziuni cutanate constituite din macule pigmentare maronii-negricioase sau albastrui similare efelidelor distribuite predominant la nivelul extremității cefalice, precum și palmo-plantar și perianal, asociate cu afecțiuni gastrointestinale (polipi hamartomatoși gastro-intestinali, ocluzii și invaginații intestinale) și variate

Summary

Peutz-Jeghers syndrome, first described in 1921 by Peutz and later on, in 1949, by Jeghers, is a relatively rare condition characterized by the association between cutaneous-mucosal pigmentation alterations with a specific distribution and multiple hamartomatous colonic polyps with an onset during the first 10 years of life and with a 10-18 times higher risk of malignant degeneration than that of the general population [1,2,3,4,5,6,7].

Clinically, Peutz-Jeghers syndrome is characterized by cutaneous lesions consisting of brown-black or bluish pigmented macules similar to ephelides that are predominantly distributed on the cephalic extremity, as well as on the palmo-plantar and perianal regions, and are associated with gastrointestinal disorders (gastrointestinal hamartomatous polyps, occlusions and intestinal intussusceptions) and various neoplasms (digestive, thyroid, breast, genital and lungs) [7].

- * Spitalul Clinic CF2, Secția de Chirurgie Generală.
CF2 Clinical Hospital, Bucharest, Department of General Surgery.
- ** Spitalul Clinic CF2, București, Secția de Anestezie și Terapie Intensivă.
CF2 Clinical Hospital, Bucharest, Department of Anesthesia and Intensive Care
- *** Universitatea Titu Maiorescu, Facultatea de Medicină, București, Catedra de Anestezie și Terapie Intensivă.
"Titu Maiorescu" University of Medicine, Bucharest, Department of Anesthesia and Intensive Care
- **** Spitalul Clinic CF2, București, Secția de Anatomie Patologică.
CF2 Clinical Hospital, Bucharest, Department of Histopathology.
- ***** Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale "Dr. Victor Babeș", București, Secția Clinică Dermatologie.
"Dr. Victor Babeș" Clinical Hospital of Infectious and Tropical Diseases, Bucharest, Department of Dermatology.
- ***** Spitalul Universitar de Urgență Elias, București, Secția de Dermatologie.
Elias Emergency University Hospital, Bucharest, Department of Dermatology.
- ***** Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București, Catedra de Dermatologie.
"Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Department of Dermatology.

neoplazii (digestive, tiroidiene, mamare, genitale și pulmonare) [7].

Ținând cont de afectare pluriorganică și riscul crescut de complicații severe, abordarea multidisciplinară a acestor pacienți este esențială pentru succesul terapeutic.

În cadrul lucrării de față prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 53 de ani care a solicitat consult dermatologic pentru multiple macule pigmentare labiale de culoare maroniu-negricioasă, afirmativ în evoluție din copilărie. Anamnestic, pacientul a afirmat tulburări de tranzit intestinal de tip alternanță diaree-constipație, astfel încât pacientul a fost îndreptat către serviciul de chirurgie generală, unde s-a practicat sigmoidectomie laparoscopică pentru mulți polipi cu aspect suspect descoperiți colonoscopic. Examenul histopatologic al materialului biptic a stabilit diagnosticul de sindrom Peutz-Jeghers.

Cuvinte cheie: genodermatoze, sindrom Peutz-Jeghers, polipoză colonică.

Taking into account the multiorgan involvement and the increased risk of severe complications, the multidisciplinary approach of these patients is essential for therapeutic success.

In the present paper we present the case of a 53-year-old patient who requested a dermatological consultation for multiple pigmented labial macules of brownish-black color, affirmatively evolving since childhood. Anamnestically, the patient stated irregular bowel habits with diarrhea-constipation alternations, so that the patient was referred to the general surgery service, where a laparoscopic sigmoidectomy was performed for multiple suspicious-looking polyps that were discovered colonoscopically. The histopathological examination of the biopsy material established the diagnosis of Peutz-Jeghers syndrome.

Keywords: genodermatoses, Peutz-Jeghers syndrome, colonic polyposis.

Intrat în redacție: 01.06.2023

Acceptat: 21.06.2023

Received: 01.06.2023

Accepted: 21.06.2023

Introducere

Sindromul Peutz-Jeghers reprezintă o afecțiune cu determinism genetic cauzată în circa 90% din cazuri de mutații cu agregare familială sau sporadice, cu transmitere autosomal dominantă, ale genei STK11/ LKB1 de la nivelul cromozomului 19p13.3, care codifică serin/treonin-kinaza 11, o enzimă supresoare tumorală cu rol major în reglarea ciclului celular; până în prezent nu au fost identificate alte gene responsabile de producerea afecțiunii [12,13,14].

La nivel mondial s-a estimat o **incidență** variabilă, între 1:25.000-300.000 de nașteri, cu o distribuție relativ egală pe sexe și fără predispoziții rasiale [1,2,3,5].

În ceea ce privește **etiopatogenia** afecțiunii, în urma studiilor efectuate în rândul pacienților diagnosticați cu sindromul Peutz-Jeghers s-a remarcat faptul că gena STK11/LKB1 codifică o proteină ubicuitară cu rol supresor tumoral și de reglare a unor enzime din familia kinazelor [5,12].

Introduction

Peutz-Jeghers syndrome represents a disease with genetic determinism, that is caused in about 90% of cases by familial or sporadic mutations with autosomal dominant transmission of the STK11/LKB1 gene located on chromosome 19p13.3, which encodes serine/threonine kinase 11, a tumor suppressor enzyme with a major role in cell cycle regulation; to date, there haven't been identified other genes responsible for this disorder [12,13,14].

Worldwide, a variable **incidence** between 1:25.000-300.000 births has been estimated, with a relatively equal sex distribution and without racial predispositions [1,2,3,5].

Regarding the **etiopathogenesis** of this condition, following several studies conducted among patients diagnosed with Peutz-Jeghers syndrome, it was noted that the STK11/LKB1 gene encodes an ubiquitous protein with a tumor suppressor role and also with a regulatory role for some enzymes from the kinase family [5,12]. Thus, the overexpression of the STK11 gene

Astfel, supraexpresia genei STK11 determină oprirea ciclului celular în faza G1, iar în probele bioptice prelevate de la nivelul polipilor colonici ai pacienților cu sindrom Peutz-Jeghers s-a evidențiat inactivarea alelei sănătoase a genei STK11 indiferent dacă leziunea studiată era benignă sau malignă [5,15,16]. Pe de altă parte, s-au demonstrat interacțiuni între căile supresoare tumorale p53 și calea genei LKB1, care are funcție de reglare a kinazelor din familia protein-kinazei activate de adenozin monofosfat, cu rol în reglarea metabolismului celular și a răspunsului celular la stres [5,15,16]. Date fiind penetranța și expresivitatea fenotipică variabilă, există un spectru larg de expresii clinice ale acestor mutații responsabile de apariția maculelor cutanate specifice afecțiunii și a polipilor colonici, precum și de tumorigeneză [5,15,16,17,18].

Din punct de vedere **clinic**, leziunile muco-cutanate din sindromul Peutz-Jeghers debutează frecvent până la vârsta de 5 ani și sunt reprezentate de macule pigmentare de culoare maronie, negricioasă sau bleumarin, rotund-ovale sau cu contur neregulat, de dimensiuni variabile între 1-5 mm, distribuite difuz la nivelul extremității cefalice, îndeosebi pe mucoasa bucală, labial, perioral și perinazal, dar și la nivel palmo-plantar, unghial, perianal și pe mucoasa intestinală în unele cazuri [5,12,13]. Leziunile mucoasei bucale tind să fie permanente, în timp ce alte macule cutanate pot să prezintă caracter tranzitoriu, cu ameliorare sau dispariție completă după adolescență, deși au fost raportate și cazuri rare cu debut la vârsta adultă [5,12,13].

Polipii hamartomatoși gastrointestinali patogenici afectează cel mai frecvent jejunul, se formează adeseori în prima decadă de viață, devin simptomatici în circa 50% din cazuri până la vârsta de 20-30 de ani și pot genera multiple complicații potențial amenințătoare de viață, precum hemoragii gastrointestinale cronice cu sindroame anemice sau invaginații ale intestinului subțire și obstrucții intestinale repetitive ce afectează până la 70% dintre pacienți în intervalul 6-18 ani și se soldează cu rezecții intestinale repetitive [5,7,12].

Complicațiile maligne ale sindromului Peutz-Jeghers reprezintă o altă cauză de morbiditate și

causes the cell cycle to stop in the G1 phase and it was also observed that the healthy allele of the STK11 gene was inactivated in biopsy samples taken from colonic polyps of patients with Peutz-Jeghers syndrome, regardless of whether the studied lesion was benign or malignant [5,15,16]. On the other hand, it has been proved that there are interactions between p53 tumor suppressor pathways and the LKB1 gene pathway, which has the function of regulating kinases of the adenosine monophosphate-activated protein kinase family, with a role in regulating cellular metabolism and the cellular response to stress [5,15,16]. Given the variable penetrance and phenotypic expressivity, there is a wide spectrum of clinical expressions of these mutations that are responsible for the appearance of specific skin macules and colonic polyps, as well as tumorigenesis [5,15,16,17,18].

From a **clinical** point of view, the mucocutaneous lesions of Peutz-Jeghers syndrome frequently have an onset before the age of 5 and are represented by pigmented macules of brown, blackish or dark blue color, of round-oval shape or with an irregular outline, varying in size between 1-5 mm, diffusely distributed on the cephalic extremity, especially on the oral mucosa and on the labial, perioral and perianal areas, but also on the nails, palmo-plantar and perianal regions and in some cases, on the intestinal mucosa [5,12,13]. Oral mucosal lesions tend to be permanent, while other skin macules may be transient, with improvement or complete disappearance after adolescence, although there have also been reported rare cases with an onset during adulthood [5,12,13].

Pathognomonic gastrointestinal hamartomatous polyps most frequently affect the jejunum, are often formed in the first decade of life, become symptomatic in about 50% of cases by the age of 20-30 years and can generate multiple potentially life-threatening complications, such as chronic gastrointestinal hemorrhages with anemic syndromes or intussusceptions of the small intestine and repetitive intestinal obstructions that affect up to 70% of patients between the ages of 6-18 years, resulting in repetitive intestinal resections [5,7,12].

The malignant complications of Peutz-Jeghers syndrome represent another cause of

mortalitate crescute în cadrul acestei categorii de pacienți pentru care s-a estimat un risc de 81-93% de transformare a polipilor în adenocarcinoame gastrointestinale, cu mențiunea că aproximativ 48% dintre cazurile de degenerare malignă tind să se producă până la vârsta de 57 de ani [1,3,19,20]. Totodată, sindromul Peutz-Jeghers este asociat cu un risc crescut de tumori pancreatice, carcinoame papilare tiroidiene, cancer mamar, tumori genitale (cervicale, uterine, ovariene, testiculare de tip Sertoli asociate cu ginecomastie) și tumori pulmonare [1,2,3,4,5,6,7].

Caz clinic

În lucrarea de față prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 53 de ani, din mediul rural, afirmativ cunoscut cu enterectomie segmentară în jurul vârstei de 30 de ani pentru polipoză intestinală (nu prezintă documente doveditoare), precum și cu hipertensiune arterială esențială (TAs max = 160 mmHg) în tratament cu perindopril/indapamidă 5/1.25 mg 1 cp/zi, care a solicitat consult dermatologic pentru multiple leziuni hiperpigmentare periorale și ale mucoasei bucale afirmativ în evoluție din copilărie.

Pacientul neagă antecedentele heredocolaterale semnificative.

În privința stilului de viață și regimului igienico-dietetic, de reținut că pacientul este fumător (30 PA), consumă cafea și ocazional, alcool și nu lucrează în mediu toxic.

La examenul clinic dermatologic au fost remarcate multiple macule maronii-negricioase ovalare sau neregulate, bine delimitate, cu dimensiuni între 0.2-1 cm, localizate la nivelul mucoasei bucale și labial, predominant afectând buza inferioară (Figurile 1, 3, 4). La dermatoscopie s-a observat o rețea pigmentară relativ omogenă, cu zone mai palide ce prezintă granulații punctiforme și o regiune mai intens colorată periferică, cu multiple globule pigmentare confluate (Figura 2).

La examenul clinic general s-a constatat torace cifotic, murmur vezicular prezent bilateral, înăsprit, fără raluri, matitate cardiacă crescută de volum, zgomote cardiace ritmice, fără sufluri valvulare, TA = 130/90 mmHg, AV = 68 bpm. Examenul clinic al aparatului digestiv a evidențiat cicatrice post-laparotomie mediană suplă,

increased morbidity and mortality in this category of patients for which there has been estimated an 81-93% risk of polyps transforming into gastrointestinal adenocarcinomas, with the mention that approximately 48% of cases of malignant degeneration tend to occur by age 57 [1,3,19,20]. At the same time, Peutz-Jeghers syndrome is associated with an increased risk of pancreatic tumors, thyroid papillary carcinomas, breast cancer, genital tumors (cervical, uterine, ovarian, testicular Sertoli tumors associated with gynecomastia) and lung tumors [1,2,3,4,5,6,7].

Clinical Case

In the current paper we present the case of a 53-year-old patient of rural provenience, affirmatively known to have undergone segmental enterectomy around the age of 30 for intestinal polyposis (no supporting documents) and that is suffering from essential hypertension (TAs max = 160 mmHg) in treatment with perindopril/indapamide 5/1.25 mg 1 cp/day, who requested a dermatological consultation for multiple hyperpigmented lesions of the perioral area and oral mucosa, affirmatively evolving since childhood.

The patient denies significant heredocolateral history.

Regarding lifestyle and hygienic-dietary regime, it should be noted that the patient is a smoker (30 PY), consumes coffee and alcohol, occasionally, and does not work in a toxic environment.

Upon dermatological clinical examination, there could be observed multiple oval or irregular brownish-black well-defined macules with sizes between 0.2 - 1 cm, located on the oral mucosa and lips, predominantly affecting the lower lip (figure 1,3,4). Dermoscopy revealed a relatively homogeneous pigment network with paler areas showing punctate granulations and a more intensely colored peripheral region with multiple confluent pigment globules (Figure 2).

The general clinical examination showed a kyphotic thorax, a bilaterally present vesicular murmur with a rough tonality and without rales, an increased cardiac dullness, rhythmic heart sounds without valvular murmurs, BP = 130/90 mmHg, AV = 68 bpm. The clinical examination of

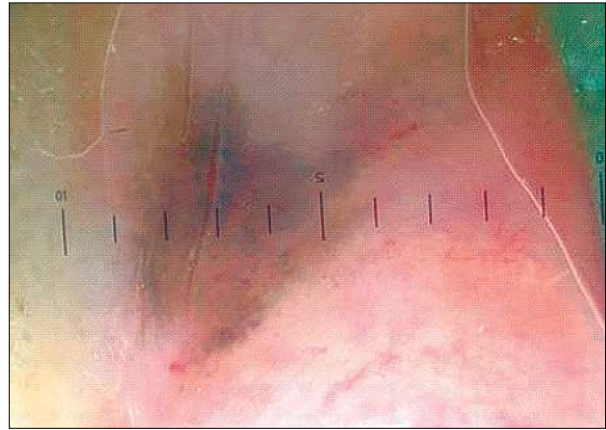


Figura 1, Figura 2 – Sindrom Peutz-Jeghers, aspect macroscopic (1) și dermatoscopic (2) - macule hiperpigmentare labiale
Figures 1 and 2. Peutz-Jeghers syndrome, macroscopic (1) and dermatoscopy (2) appearance - labial hyperpigmented macules



Figura 3, Figura 4 – Sindrom Peutz-Jeghers - macule hiperpigmentare labiale și ale mucoasei bucale
Figures 3 and 4. Peutz-Jeghers syndrome - hyperpigmented macules of the lips and oral mucosa

abdomen suplu, elastic, mobil cu respirația, discret dureros difuz spontan și la palpare (accentuat în fosa iliacă stângă), afirmativ tulburări de tranzit intestinal de tip alternanță diaree-constipație cu predominanța constipației, fără semne de iritație peritoneală. În rest, examenul clinic general a fost în limite normale.

În ceea ce privește analizele de laborator, hemoleucograma completă a evidențiat sindrom biologic inflamator cu leucocitoză ($10.650/\mu\text{l}$) fără modificarea formulei leucocitare și cu

the digestive system revealed a supple median post-laparotomy scar, a supple and elastic abdomen mobile with breathing, discreetly painful both spontaneously and upon palpation (diffusely and accentuated in the left iliac fossa), affirmative irregular bowel habits with diarrhea-constipation alternation with predominance of constipation, and without signs of peritoneal irritation. Otherwise, the general clinical examination was within normal limits.

Regarding laboratory analyses, the complete blood count showed biological inflammatory

accelerarea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH 45 mm/h).

În urma efectuării anamnezei și a examenului clinic obiectiv, a fost stabilit diagnosticul de prezumție de sindrom Peutz-Jeghers, iar pacientul a fost îndreptat către serviciul de chirurgie generală în vederea investigării clinico-paraclinice și instituirii unui tratament de specialitate.

Colonoscopia până la valvula ileo-cecală a evidențiat polipoză colonică cu aspect suspect de degenerare malignă, astfel încât au fost efectuate examen CT toraco-abdominal și RMN pelvin cu substanță de contrast, prin intermediul cărora nu a fost elucidată etiologia leziunilor decelate colonoscopic, însă au fost excluse alte afecțiuni evolutive organice.

Prin urmare, pacientului i s-a propus o abordare terapeutică chirurgicală la indicația comisiei multidisciplinare formată din medic oncolog, chirurg de chirurgie generală și medic gastroenterolog. Pacientul a beneficiat de rezecție sigmoidiană cu anastomoză colorectală T-T laparoscopică (figura 5) fără incidente și accidente intraoperatorii, cu o evoluție postoperatorie favorabilă și lipsită de complicații.

Examenul histopatologic al materialului biptic a confirmat diagnosticul de polipi hamartomatoși în cadrul sindromului Peutz-Jeghers (figurile 6, 7 și 8).

Pacientul s-a externat în curs de vindecare chirurgicală, cu stare generală bună, echilibrat hemodinamic și cardiorespirator, cu recomandările de a opri fumatul și de a respecta un regim igienodietetic hiposodat, hipolipidic și bogat în fibre, de a consuma minim 2 litri de lichide/zi, de a utiliza fotoprotecție permanentă, de a evita expunerea la radiații UV, intemperii și infecții intercurrente, traumatismele și stresul psihoemoțional, precum și de a efectua reevaluare periodică dermatologică, gastroenterologică și chirurgicală.

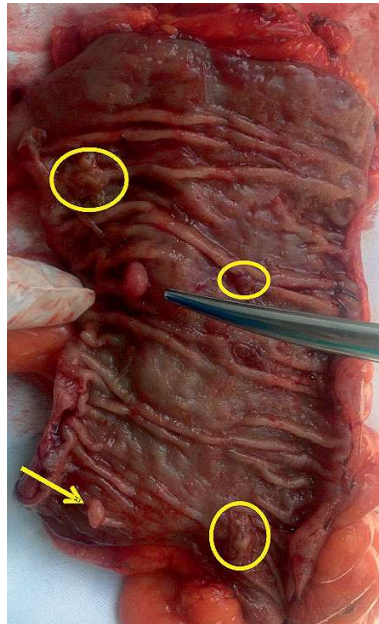


Figura 5. Piesă de sigmoidectomie, secționată – polipoză colonică și hipertrofia unor falduri ale mucoasei colonice la pacient cu sindrom Peutz-Jeghers

Figure 5. Sectioned sigmoidectomy specimen – colonic polyposis and hypertrophy of some folds of the colonic mucosa in a patient with Peutz-Jeghers syndrome

syndrome with leukocytosis (10,650/ μ l) without changes in the leukocyte formula and an accelerated erythrocyte sedimentation rate (ESR 45 mm/h).

Following the anamnesis and the objective clinical examination, the presumptive diagnosis of Peutz-Jeghers syndrome was established, and the patient was referred to the general surgery service for clinical-paraclinical investigation and establishment of a specialized treatment.

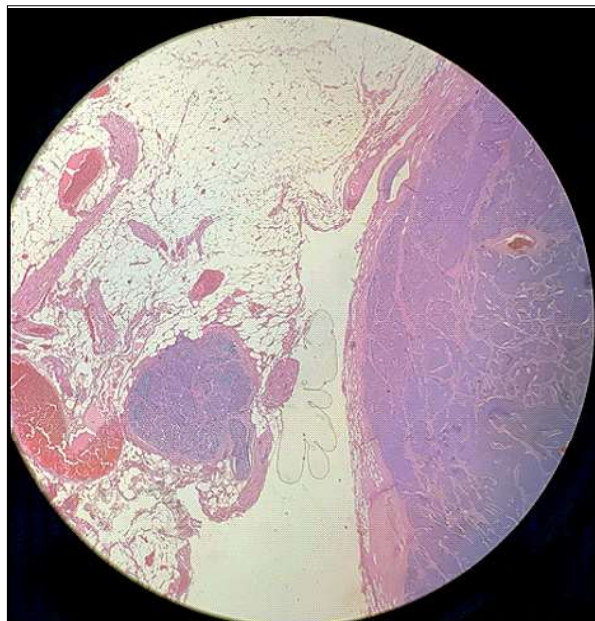
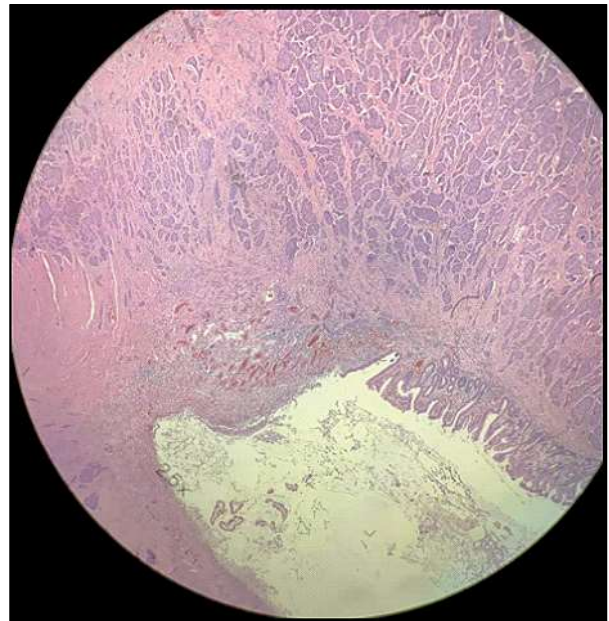
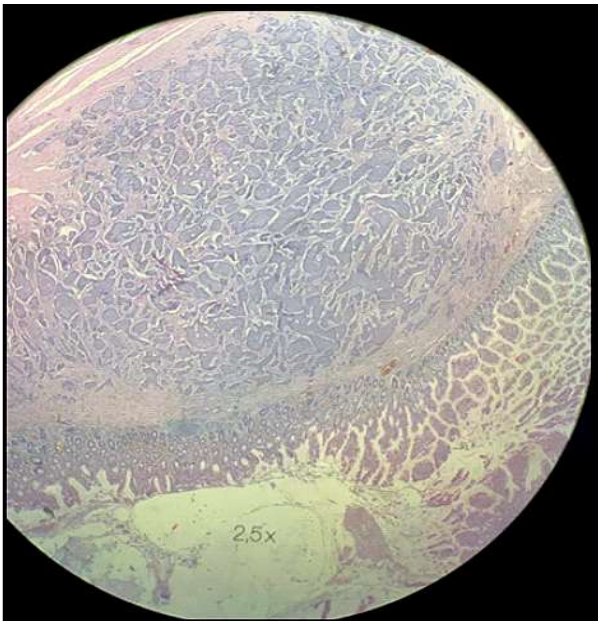
Colonoscopy up to the ileocecal valve revealed colonic polyposis with an aspect suspicious of malignant degeneration, so that a thoracoabdominal CT examination and pelvic MRI with contrast substance were performed, through which the etiology of the lesions detected upon colonoscopy was not elucidated, although other pathologic alterations were excluded.

Therefore, the multidisciplinary committee consisting of an oncologist, a general surgeon and a gastroenterologist proposed a surgical therapeutic to the patient. The

patient underwent laparoscopic sigmoid resection with T-T colorectal anastomosis (figure 5) without intra-operative incidents and accidents, and with a favorable postoperative evolution lacking complications.

Histopathological examination of the biopsy material confirmed the diagnosis of hamartomatous polyps in Peutz-Jeghers syndrome (images 6, 7 and 8).

The patient was discharged in surgical recovery, hemodynamically and cardio-respiratory stable, with a good physical condition and with recommendations to stop smoking and to abide by a low-sodium, hypolipidemic and fiber-rich hygiene-dietary regime, to consume at least 2 liters of liquids/day, to use permanent photo-protection, to avoid exposure to UV radiation, adverse climatic conditions and intercurrent infections, trauma and psycho-emotional stress,



Figurile 6, 7 și 8. Aspect histopatologic de polip hamartomatos (hematoxilin-eozină)
Figures 6, 7 and 8. Histopathological aspect of hamartomatous polyp (hematoxylin-eosin)

Totodată, pacientul a fost informat asupra determinismului genetic, evoluției și posibilelor complicații ale sindromului Peutz-Jeghers, mai exact asupra faptului că suferă de o afecțiune transmisibilă la descendenți, cu evoluție cronică, de o severitate variabilă care se poate modifica odată cu înaintarea în vârstă, în unele cazuri fiind

as well as to perform periodic dermatological, gastroenterological and surgical reevaluations.

At the same time, the patient was informed about the genetic determinism, evolution and possible complications of Peutz-Jeghers syndrome, more precisely about the fact that he suffers from a disease that can be passed on to

raportată ameliorarea manifestărilor clinice, în timp ce în alte cazuri a fost constatată agravarea bolii în timp și multiple complicații oncologice sau chirurgicale gastrointestinale. Prin urmare, s-a recomandat testarea genetică a pacientului, ancheta familială și testarea genetică a rudelor de sânge și recurgerea la sfat genetic în cazul descendenților ce doresc să procreze.

Discuții

Evaluarea paraclinică a pacienților suspecți de sindrom Peutz-Jeghers include un set complet de analize de laborator, testare genetică dacă aceasta este posibilă, examen histopatologic al probelor bioptice prelevate de la pacienți ori de câte ori există indicație, precum și explorări imagistice complexe efectuate periodic, adaptate la simptomatologia și manifestările clinice individuale.

Examenul histopatologic al pieselor de biopsie cutanată prelevate de la pacienții cu sindrom Peutz-Jeghers evidențiază creșterea melaninei din interiorul celulelor bazale și înmulțirea melanocitelor de la nivelul joncțiunii dermoepidermice [1,4]. La examenul histopatologic al polipilor gastrointestinali se remarcă hiperplazia fibrelor musculare netede și model arborizat de formare a polipilor spre stratul epitelial, cu formare de insule epiteliale în stratul muscular, asociată frecvent cu edem inflamator cronic al laminei proprii și depozite de mucină eozinofilă la nivelul glandelor dilatate chistice [5,21,22,23].

Începând cu vârsta de 18 ani, este recomandată efectuarea anuală a următoarelor analize de laborator: hemoleucogramă, probe hepatice și renale, ionogramă, sideremie, transferină, capacitatea totală de legare a fierului, VSH, proteina C reactivă, markeri tumorali – CEA, CA19-9 și CA125, precum și test de hemoragii oculte [1,5].

Investigațiile imagistice recomandate pacienților cu sindrom Peutz-Jeghers includ endoscopie digestivă superioară și inferioară la interval de 1-3 ani începând cu vârsta de 12 ani, enteroscopie cu capsulă video la pacienți simptomatici fără modificări decelabile endoscopice, ecografie endoscopică și/sau colangiopancreatografie-RMN la fiecare 1-2 ani începând cu vârsta de 25-30 de ani,

offspring and has a chronic evolution of variable severity that can change with age, with the improvement of clinical manifestations having been reported in some cases, while in other cases it was found that the disease had aggravated over time and multiple oncological or surgical gastrointestinal complications had developed. Therefore, genetic testing of the patient was recommended, as well as family investigation, genetic testing of blood relatives and genetic counseling for descendants that desired to procreate.

Discussions

The **paraclinical evaluation** of patients suspected of Peutz-Jeghers syndrome includes a complete set of laboratory tests, genetic testing if possible, histopathological examination of biopsy samples taken from patients upon indication, as well as complex imaging studies performed periodically, adapted to individual symptomatology and clinical manifestations.

Histopathological examination of skin biopsy specimens taken from patients with Peutz-Jeghers syndrome reveals increased melanin within the basal cells and proliferation of melanocytes at the dermoepidermal junction [1,4]. The histopathological examination of gastrointestinal polyps shows hyperplasia of smooth muscle fibers and a tree-like pattern of polyp formation towards the epithelial layer, with epithelial islands in the muscle layer, frequently associated with chronic inflammatory edema of the lamina propria and deposits of eosinophilic mucin at the level of dilated cystic glands [5,21,22,23].

Starting from the age of 18, it is recommended to carry out the following laboratory analyses annually: blood count, liver and kidney samples, ionogram, sideremia, transferrin, total iron binding capacity, ESR, C-reactive protein, tumor markers - CEA, CA19-9 and CA125, as well as occult bleeding test [1,5].

Imaging investigations recommended for patients with Peutz-Jeghers syndrome include upper and lower gastrointestinal endoscopy every 1-3 years starting at age 12, video capsule enteroscopy in symptomatic patients without endoscopically detectable changes, endoscopic

mamografie și/sau ecografie mamară la fiecare 1-2 ani începând cu vârsta de 25 de ani, ecografie transvaginală și test Babeș-Papanicolau anuale începând cu vârsta de 18 ani, ecografie testiculară anuală începând cu vârsta de 10 ani, precum și tomografie computerizată toraco-abdominală completată de RMN pelvin cu substanță de contrast și enterografie CT în cazuri selectate [1,5,7].

Pentru stabilirea **diagnosticului** de sindromul Peutz-Jeghers este necesar minim unul dintre următoarele criterii diagnostice stabilite de WHO (World Health Organisation) [5,24]:

- minim 3 polipi Peutz-Jeghers confirmați anatomopatologic;
- minim un polip hamartomatos confirmat histopatologic asociat cu antecedente heredo-colaterale de sindrom Peutz-Jeghers sau cu leziuni cutaneo-mucoase patognomonice;
- leziuni cutaneomucoase patognomonice asociate cu antecedente heredo-colaterale de sindrom Peutz-Jeghers.

În cazul pacientului prezentat, a fost îndeplinit cel de-al doilea criteriu diagnostic WHO, astfel încât a putut fi stabilit diagnosticul de sindrom Peutz-Jeghers.

Diagnosticul diferențial al sindromului Peutz-Jeghers include polipoza juvenilă familială, sindromul Cowden, sindromul Bannayan-Riley Ruvalcaba și sindromul Laugier-Hunziker [7,25].

Managementul sindromului Peutz-Jeghers presupune reevaluare clinico-paraclinică conform protocolului menționat anterior și colaborare interdisciplinară în vederea detectării precoce a complicațiilor maligne și/sau gastro-intestinale acute.

În privința regimului igienico-dietetic și normelor de profilaxie, este indicată evitarea produselor care determină fotosensibilizare, fotoprotecția permanentă cu fotoprotectoare cu SPF 50 + împotriva radiațiilor ultraviolete de tip UVA și UVB asociată cu utilizarea pălăriilor cu boruri largi, a ochelarilor cu lentile întunecate și a hainelor naturale, largi, care să acopere cât mai mult din suprafața corporală, chiar dacă transformarea leziunilor pigmentare cutaneo-mucoase nu a fost raportată în literatura de specialitate [1,5,12].

ultrasound and/or MR-cholangiopancreatography every 1-2 years starting at the age of 25-30, mammography and/or breast ultrasound every 1-2 years starting at the age of 25, transvaginal ultrasound and annual Babeș-Papanicolau test starting at the age of 18, annual testicular ultrasound starting at the age of 10 years, as well as thoraco-abdominal computed tomography completed by pelvic MRI with contrast and CT enterography in selected cases [1,5,7].

In order to establish the diagnosis of Peutz-Jeghers syndrome, at least one of the following **diagnostic criteria** established by WHO (World Health Organization) is required [5,24]:

- at least 3 histopathologically-confirmed Peutz-Jeghers polyps;
- at least one histopathologically-confirmed hamartomatous polyp associated with heredocollateral history of Peutz-Jeghers syndrome or pathognomonic cutaneo-mucosal lesions;
- pathognomonic cutaneo-mucous lesions associated with hereditary Peutz-Jeghers syndrome.

In the case of the presented patient, the second WHO diagnostic criteria was fulfilled, so that the diagnosis of Peutz-Jeghers syndrome could be established.

The **differential diagnosis** of Peutz-Jeghers syndrome includes familial juvenile polyposis, Cowden syndrome, Bannayan-Riley Ruvalcaba syndrome, and Laugier-Hunziker syndrome [7,25].

The **management** of Peutz-Jeghers syndrome requires clinical-paraclinical reevaluation according to the previously mentioned protocol and interdisciplinary collaboration for the early detection of malignant and/or acute gastrointestinal complications.

Regarding the hygienic-dietary regime and the rules of prophylaxis, it is indicated to avoid products that cause photosensitisation, the use of permanent photoprotection with SPF 50 + photoprotectors against UVA and UVB ultraviolet radiation associated with wide-brimmed hats, glasses with dark lenses and natural, wide clothes, to cover as much of the body surface as possible, even if the transformation of the

Atitudinea terapeutică față de polipii gastro-intestinali depinde de numărul, dimensiunile, localizarea și aspectul acestora și variază de la polipectomii endoscopice ale polipilor cu dimensiuni până la 1 cm, realizate în serviciul de gastroenterologie sau de chirurgie generală, respectiv până la enterectomii segmentare pentru polipi multipli, cu dimensiuni peste 1 cm și aspect suspect macroscopic, realizate predominant laparoscopic în serviciile de chirurgie generală [3,26]. Tratamentul endoscopic al polipozei colonice este preferat ori de câte ori este posibil, datorită caracterului minim invaziv, prin intermediul căruia se limitează complicațiile peri- și postoperatorii [5,21]; un risc deloc neglijabil în cazul laparotomiilor și rezecțiilor intestinale repetitive este reprezentat de sindromul aderențial și formarea de bride care se pot complica cu obstrucții intestinale ce impun noi intervenții chirurgicale și noi enterectomii, iar în timp acești pacienți pot suferi de sindrom de intestin scurt asociat cu malabsorbție intestinală, dezechilibre hidroelectrolitice și malnutriție protein-calorică.

Studii recente au raportat rezultate promițătoare, cu reducerea dimensiunilor și numărului polipilor gastrointestinali după utilizarea inhibitorilor mTOR de tip rapamicină pe modele experimentale animale cu mutații STK11, precum și a inhibitorilor ciclo-oxigenazei 2 de tip celecoxib atât pe modele experimentale animale cu mutații LKB-1, cât și în studii pe subiecți umani [5,21].

Complicațiile gastrointestinale acute impun tratament chirurgical de urgență, iar complicațiile neoplazice beneficiază de tratament oncologic standard.

Sindromul Peutz-Jeghers reprezintă o afecțiune incurabilă, cu o **evoluție** cronică de o severitate variabilă, iar **prognosticul** acestor pacienți depinde de severitatea manifestărilor clinice, în cazurile grave fiind afectate semnificativ calitatea vieții și speranța de viață a pacienților, care pot suferi și de depresii.

În cazul pacientului prezentat se poate estima un prognostic vital bun în absența apariției unor complicații maligne sau gastrointestinale acute.

Concluzii

Sindromul Peutz-Jeghers reprezintă o genodermatoză cu afectare pluriorganică și cu risc neoplazic crescut, astfel încât este obligatorie

pigmented cutaneo-mucosal lesions has not been reported in the specialized literature [1,5,12].

The therapeutic approach to gastrointestinal polyps depends on their number, size, location and appearance and varies from endoscopic polypectomies of polyps up to 1 cm in size, performed in the gastroenterology or general surgery service, respectively to segmental enterectomy for multiple polyps with dimensions over 1 cm and suspicious macroscopic appearance, performed predominantly laparoscopically in general surgery services [3,26]. Endoscopic treatment of colonic polyposis is preferred whenever possible, due to its minimally invasive nature, which limits peri- and postoperative complications [5,21]; a non-negligible risk in the case of repeated laparotomies and intestinal resections is represented by the adhesion-related disorder that can be complicated by intestinal obstructions requiring new surgical interventions and new enterectomies, and over time these patients can suffer from short bowel syndrome associated with intestinal malabsorption, hydroelectrolytic imbalances and protein-caloric malnutrition.

Recent studies have reported promising results with reductions in the size and number of gastrointestinal polyps after the use of mTOR inhibitors like rapamycin in experimental animal models with STK11 mutations, as well as cyclo-oxygenase 2 inhibitors like celecoxib in both experimental animal models with LKB-1 mutations, as well as in studies on human subjects [5,21].

Acute gastrointestinal complications require emergency surgical treatment, and neoplastic complications benefit from standard oncological treatment.

Peutz-Jeghers syndrome is an incurable condition, with a chronic **evolution** of variable severity, and the **prognosis** of these patients depends on the severity of the clinical manifestations; in severe cases, the quality of life and life expectancy of the patients, who may also suffer from depression, are significantly affected.

In the case of the presented patient, a good vital prognosis can be estimated in the absence of malignant or acute gastrointestinal complications.

Conclusions

supravegherea atentă, conform celor mai recente protocoale internaționale, a acestor pacienți și colaborarea unei echipe multidisciplinare alcătuită din genetician, dermatolog, internist, gastroenterolog, chirurg de chirurgie generală, ginecolog și urolog.

Dat fiind determinismul genetic al sindromului Peutz-Jeghers, consilierea și testarea genetică prezintă o deosebită importanță în managementul acestor pacienți, având scopul de a explica informații complexe cu privire la riscurile genetice, metodele de investigare anamnestică și clinico-paraclinică, etapele stabilirii diagnosticului și opțiunile terapeutice, precum și rolul de a oferi sprijin psiho-emoțional și de a direcționa pacienții către servicii medicale moderne specializate în acest sens și adaptate nevoilor individuale.

Cazul de față a fost prezentat datorită rarității bolii și particularității debutului manifestărilor gastrointestinale la o vârstă înaintată față de cea raportată în mod uzual în literatura de specialitate.

Peutz-Jeghers syndrome represents a genodermatosis with multi-organ involvement and increased neoplastic risk, so that it is mandatory to carefully monitor these patients according to the latest international protocols, with the collaboration of a multidisciplinary team consisting of a geneticist, a dermatologist, an internist, a gastroenterologist, a general surgeon, a gynecologist and an urologist.

Given the genetic determinism of Peutz-Jeghers syndrome, genetic testing and counseling are of particular importance in the management of these patients, the later aiming to explain complex information regarding genetic risks, methods of anamnestic and clinical-paraclinical investigation, stages of diagnosis and therapeutic options, as well as having the role of providing psycho-emotional support and directing patients towards modern medical services specialized in this regard and adapted to individual needs.

The current case was presented due to the rarity of the disease and the peculiarity of the onset of gastrointestinal manifestations at an older age than that usually reported in the specialized literature.

Bibliografie/Bibliography

1. Popescu S. "Genodermatoză – Considerații etiopatogenice, clinice, diagnostice și terapeutice, cu aplicații practice în cazuistica medicală". Teză de doctorat sub conducerea prof. univ. dr. Giurcăneanu Călin.
2. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, Bertario L, Blanco I, Bülow S, Burn J, Capella G, Colas C, Friedl W, Möller P, Hes FJ, Järvinen H, Mecklin JP, Nagengast FM, Parc Y, Phillips RK, Hyer W, Ponz de Leon M, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Tejpar S, Thomas HJ, Wijnen JT, Clark SK, Hodgson SV. "Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management". *Gut*, 2010 Jul; 59(7):975-86. doi: 10.1136/gut.2009.198499. PMID: 20581245.
3. Klimkowski S, Ibrahim M, Ibarra Rovira JJ, Elshikh M, Javadi S, Klekers AR, Abusaif AA, Moawad AW, Ali K, Elsayes KM. "Peutz-Jeghers Syndrome and the Role of Imaging: Pathophysiology, Diagnosis, and Associated Cancers". *Cancers* (Basel), 2021 Oct 13; 13(20):5121. doi: 10.3390/cancers13205121. PMID: 34680270; PMCID: PMC8533703.
4. McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ. "Peutz-Jeghers Syndrome". Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*®, 2011 Feb 23; University of Washington, Seattle, 1993-2023. .
5. To BAT. "Peutz-Jeghers Syndrome". Medscape, 2018. .com/article/182006.
6. Wagner A, Aretz S, Auranen A, Bruno MJ, Cavestro GM, Crosbie EJ, Goverde A, Jelsig AM, Latchford A, Leerdam MEV, Lepisto A, Puzzone M, Winship I, Zuber V, Möslein G. "The Management of Peutz-Jeghers Syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline". *J Clin Med*, 2021 Jan 27; 10(3):473. doi: 10.3390/jcm10030473. PMID: 33513864; PMCID: PMC7865862.
7. Wu M, Krishnamurthy K. "Peutz-Jeghers Syndrome". Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 Jan. .
8. Usatine RP, Smith MA, Chumley HS, Mayeaux EJ. *The Color Atlas of Family Medicine, 2e*, Part XIII. Dermatology, Section 20. Other Skin Disorders, Ch. 205. Genodermatoses, 2013 McGraw-Hill. .
9. Achatz MI, Porter CC, Brugieres L et al. "Cancer screening recommendations and clinical management of inherited gastrointestinal cancer syndromes in childhood". *Clin Cancer Res*, 2017 Jul 1; 23(13):e107-14. [Guideline]
10. Gammon A, Jasperson K, Kohlmann W, Burt RW. "Hamartomatous polyposis syndromes". *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2009; 23(2):219-31.
11. Zbuk KM, Eng C. "Hamartomatous polyposis syndromes". *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2007 Sep. 4; (9):492-502.

12. *Rook's Textbook of Dermatology, 8th ed.* Disorders of Skin Colour. Peutz-Jeghers syndrome. Wiley-Blackwell Publishing, Oxford 2010; III:58.12-13.
13. *Fitzpatrick's Color Atlas of Dermatology, 6th ed.* Skin signs of systemic cancers. Peutz-Jeghers syndrome. McGraw-Hill Medical, Chicago 2009; II(18):498.
14. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7th ed.* Disorders of Melanocytes. Hypomelanoses and Hypermelanoses. Peutz-Jeghers syndrome. McGraw-Hill Medical, Chicago 2008; I(2-11.73):633.
15. Daniell J, Plazzer JP, Perera A, Macrae F. "An exploration of genotype-phenotype link between Peutz-Jeghers syndrome and STK11: a review". *Fam Cancer*, 2018 Jul. 17; (3):421-7.
16. Linhart H, Bormann F, Hutter B, Brors B, Lyko F. "Genetic and epigenetic profiling of a solitary Peutz-Jeghers colon polyp". *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2017 May; 3(3):a001610.
17. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, et al. "A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome". *Nature*, 1998 Jan 8; 391(6663):184-7.
18. Schumacher V, Vogel T, Leube B, et al. "STK11 genotyping and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome". *J Med Genet*, 2005 May; 42(5):428-35.
19. Hearle N, Schumacher V, Menko F.H, Olschwang S, Boardman L.A, Gille J.J, Keller J.J, Westerman A.M, Scott R.J, Lim W, et al. "Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome". *Clin. Cancer Res*, 2006; 12:3209–3215. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0083.
20. Giardiello F.M, Brensinger J.D, Tersmette A.C, Goodman S.N, Petersen G.M, Booker S.V, Cruz-Correa M, Offerhaus J.A. "Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome". *Gastroenterology*, 2000; 119:1447–1453. doi: 10.1053/gast.2000.20228.
21. [Guideline] Syngal S, Brand RE, Church JM, et al, for the American College of Gastroenterology. "ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes". *Am J Gastroenterol*, 2015 Feb; 110(2):223-62; quiz 263.
22. Guillem JG, Smith AJ, Calle JP, Ruo L. "Gastrointestinal polyposis syndromes". *Curr Probl Surg*; 1999 Apr; 36(4):217-323.
23. Shaco-Levy R, Jaspersen KW, Martin K, et al. "Morphologic characterization of hamartomatous gastrointestinal polyps in Cowden syndrome, Peutz-Jeghers syndrome, and juvenile polyposis syndrome". *Hum Pathol*, 2016 Mar; 49:39-48.
24. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. 4th ed. Lyon, France: International Cancer Research on Cancer; 2010.
25. Zhao HM, Yang YJ, Duan JQ, Ouyang HJ, Liu L, Yi LC, Xiao ZH, Zheng Y, Peng L, Attard TM, Li DY, You JY. "Clinical and Genetic Study of Children With Peutz-Jeghers Syndrome Identifies a High Frequency of STK11 De Novo Mutation". *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019 Feb; 68(2):199-206.
26. Hearle N, Schumacher V, Menko F.H, Olschwang S, Boardman L.A, Gille J.J, Keller J.J, Westerman A.M, Scott R.J, Lim W, et al. "Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome". *Clin. Cancer Res*. 2006; 12:3209–3215. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-008.
27. Wei C, Amos CI, Rashid A, et al. "Correlation of staining for LKB1 and COX-2 in hamartomatous polyps and carcinomas from patients with Peutz-Jeghers syndrome". *J Histochem Cytochem*, 2003 Dec; 51(12):1665-72.
28. Udd L, Katajisto P, Rossi DJ, et al. "Suppression of Peutz-Jeghers polyposis by inhibition of cyclooxygenase-2". *Gastroenterology*, 2004 Oct; 127(4):1030-7.
29. Wei C, Amos CI, Zhang N, Zhu J, Wang X, Frazier ML. "Chemopreventive efficacy of rapamycin on Peutz-Jeghers syndrome in a mouse model". *Cancer Lett*, 2009 May 18; 277(2):149-54.

Această lucrare face parte dintr-un studiu doctoral în curs de desfășurare, „Genodermatoze – Considerații etiopatogene, clinice, diagnostice și terapeutice, cu aplicații practice în studii de caz medicale” realizat de Popescu Silvia, student la Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București, România, sub îndrumarea prof. univ. dr. Giurcăneanu Călin.

This paper is part of a larger, ongoing doctoral study “Genodermatoses – Etiopathogenic, clinical, diagnostic and therapeutic considerations, with practical applications in medical case studies” by Popescu Silvia, a Ph.D. student at “Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy of Bucharest, Romania, under the supervision of professor doctor Giurcăneanu Călin.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Spitalul Clinic CF2, Secția de Chirurgie Generală,
Bulevardul Mărăști nr. 63, Sector 1, București, România

Correspondance address: CF2 Clinical Hospital, Department of General Surgery,
Mărăști Bd. No. 63, Sector 1, Bucharest, Romania