

Peutz-Jeghers sendromu**Peutz-Jeghers syndrome**

Tuğba Han Yılmaz Tevfik Avcı Varlık Erol Hüseyin Gülay

Başkent Üniversitesi Zübeyde Hanım Uygulama ve Araştırma Merkezi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Peutz-Jeghers sendromu (PJS), otozomal dominant geçiş gösteren, mukokutanöz pigmentasyon ve gastrointestinal poliplerin görüldüğü bir hastalıktır. Yuvarlak, oval, düzgün olmayan, 1-5 mm çapındaki kahverengi pigmentasyonlar oral mukoza, diş eti, damak ve dudaklarda yerleşim gösterir. Polipler genellikle jejunumda olmakla birlikte, ileum, mide, duodenum ve/veya kolonda yerleşim gösterebilir. İntestinal ve ekstraintestinal kanser gelişme riski artmıştır. Olgu sunumumuz 44 yaşında, 10 sene önce başlayan lokalize olmayan yaygın karın ağrısı ve demir eksikliği anemisi nedeni ile tetkik edilmeye başlayan erkek hastamız ile ilgilidir. Fizik muayenesinde parmak uçları ve oral mukozadaki pigmente lezyonların yanı sıra batın sol üst kadranda kitle palpe edildi ve kolonoskopide multiple sayıda hamartomatoz polip olduğu görüldü. Mezenterik kitle nedeni ile opere edilen hastada, 8 adet ince barsak polibinin ikisinde tübülovillöz adenom zemininde intramukozal karsinom tespit edilirken, mezenterik kitlenin taşlı yüzük hücreli karsinom olduğu rapor edildi. PJS olan hastalar, gelişebilecek malignite ihtimaline karşı yakın takip edilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Peutz-Jeghers sendromu, kanser, takip ve tedavi.

Abstract

Peutz-Jeghers syndrome (PJS) is an autosomally dominant inherited disease which is responsible for mucocutaneous pigmentation and gastrointestinal polyps. Round, oval or irregular patches of brown pigmentation 1-5 mm in diameter, distributed over the oral mucosa, gums, hard palate and lips are observed. Most of the polyps reside in the jejunum, it may also occur in ileum, stomach, duodenum and/or colon. There is a higher risk of intestinal and extraintestinal cancers in those patients. Herein we present a 44-year-old male patient having intermittent episodes of bloating and abdominal pain without a particular localization, as well as mild iron deficiency anemia for ten years. Physical examination revealed pigmented lesions on oral mucosa and fingertips, palpable mass on abdominal left upper quadrant, and colonoscopy showed multiple hamartomatous polyps. At the operation performed for the mesenteric mass, it was detected that 2 of 8 small intestinal polyps have intramucosal carcinoma and the mesenteric mass was reported as signet ring cell carcinoma. Patients with PJS should be regularly and closely monitored, because of the increased risk of cancer.

Keywords: Peutz-Jeghers syndrome, cancer, follow-up and treatment.

Giriş

Deri ve mukozada pigmentasyonlar ve intestinal ve ekstraintestinal sistemde özellikle de ince barsakta hamartomatöz poliplerin varlığı ile karakterize Peutz-Jeghers sendromu (PJS), ilk kez 1921 yılında Peutz tarafından, 1941 yılında da Jeghers tarafından tanımlanan, otozomal dominant geçişli hereditör bir hastalıktır. Hiperpigmente lezyonlar sıklıkla oral mukoza, dudak, burun, el ve ayak derisi yerleşimlidir.

Polipler genellikle çok sayıda ve saplıdır. Ekstra-gastrointestinal polipler nadirdir ve bronş, nazofarenks, burun, mesane, üreter, renal pelviste saptanabilir. Gastrointestinal polipler sıklık sırasına göre; jejunum, ileum, mide, duodenum ve kolonda görülür. Polipler, gastrointestinal kanamaya bağlı demir eksikliği anemisi ve intussusepsiyon ile intestinal obstrüksiyona neden olabilirler. Ayrıca PJS'li hastalarda gastrointestinal ve ekstra-gastrointestinal malignite riski belirgin olarak artmıştır.

Olgu Sunumu

Kırk dört yaşındaki erkek hastanın karın ağrısı şikayeti ile yapılan tetkiklerinde, karın sol üst kadranda kitle saptanması üzerine kliniğimize başvurdu. Karın ağrısının

Yazışma Adresi: Varlık Erol

Başkent Üniversitesi Zübeyde Hanım Uygulama ve Araştırma Merkezi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 29.09.2015 Kabul Tarihi: 23.11.2015

daha çok yemeklerden sonra başladığı, lokalizasyonu olmayan yaygın ve sırtta yayılır tarzda olduğu ve bu şikayetlerinin yaklaşık on yıldır sürdüğü öğrenildi. Bu şikayetlerle daha önce doktora başvuran hastada anemi dışında ek bulgu saptanmamış ve hastaya başvurudan 10 ve 6 sene önce iki defa kolonoskopi ve endoskopi yapılmış. Mide, terminal ileum ve kolonda boyutları 4 mm ile 5 cm arasında değişen çok sayıda polipektomi yapılmış ve biyopsi sonuçları hiperplastik polip ve hamartomatöz polip olarak rapor edilmiş. En son kontrollerinde yapılan karın ultrasonunda, karın sol üst kadranında kolon ile periton arasında yerleşik yaklaşık 6 cm kitle saptanmış ve bu kitleden yapılan ince iğne biyopsi sonucu taşlı yüzük hücreli karsinom olarak rapor edilmiş.

Kliniğimize bu semptom ve bulgularla başvurduğunda, hastanın yapılan fizik muayenesinde karın sol üst kadranında hassasiyet, bu bölgede palpe edilebilen kitle tespit edildi. Oral mukozada (Şekil-1a) ve parmak uçlarında (Şekil-1b) siyah-kahverengi maküler lezyonlar olduğu görüldü. Laboratuvar tetkiklerinde mikrositer anemi dışında bulgu yoktu (Hemoglobin: 10.7 gr/dL, MCV: 68 fL). Yapılan torakoabdominal tomografisinde; karın orta hat sol lateralinde yaklaşık 75x40 mm düzensiz sınırlı, kontrast tutulumu gösteren, jejunal anslarla yakın ilişkide kitle lezyonu ve bu lezyonun komşuluğunda büyüğü 20 mm'ye ulaşan lenf nodları saptandı.



Şekil-1. a. Oral mukozada siyah-kahverengi maküler lezyonlar.
b. Parmak uçlarında siyah-kahverengi maküler lezyonlar.
c. Distal ileal segment mezenterinde yaklaşık 8 cm kitle görünümü.

Öz ve soy geçmişinde özellik olmayan hasta servise yatırılarak ameliyata alındı, yapılan eksplorasyonda proksimal jejunal anslarda lümen içinde birden çok sayıda palpabl polipler, mezenterde yaklaşık 8 cm kitle (Şekil-1c) ve distal ileal segmentte, lümen içinde yaklaşık 5 cm polip tespit edildi. Distal ileumdaki polip yapılan enterotomi ile eksize edildi, proksimal jejunal segment ise, palpe edilen polipleri ve mezenterik kitleyi içerecek şekilde 60 cm rezeke edilerek uç uca

anastomoz yapıldı. Distal ileumdan eksize edilen polip ve rezeke edilen proksimal jejunal segmentteki toplam 8 adet, en büyüğü 7 cm, en küçüğü 1,5 cm olan intralüminal poliplerin 7 cm ve 5.5 cm olan ikisinde tübülovillöz adenom zemininde intramukozal karsinom tespit edilirken, diğer 6 polip ise PJS için karakteristik olan hamartomatöz polip olarak rapor edildi. Mezenterik kitlenin patoloji sonucu mezenterin taşlı yüzük hücreli karsinomu olarak rapor edildi, diseke edilen 19 adet lenf nodundan iki tanesinde metastaz saptandı. Hasta postoperatif 5.günde sorunsuz taburcu edildi. Kemoterapi alan hasta postoperatif 3. yılda, 6 aylık aralar ile Gastroenteroloji polikliniğinin kontrolündedir.

Hastadan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.

Tartışma

PJS, otozomal dominant geçişli, gastrointestinal hamartoma ve mukokutanöz hiperpigmentasyonlarla karakterize, tahmini prevalansı 1/120000 olan, kadın ve erkeklerde eşit oranda görülen, görülme sıklığında bölgesel farklılık olmayan bir hastalıktır (1). Vakaların %30 ila 67'si sporadiktir. Kromozom 19p13.3 üzerinde bulunan STK11 (LKB1 olarak da bilinir) genindeki mutasyonlar ya da delesyonlar PJS'den sorumludur (2). Hücrel proliferasyon ve hücrel polaritede rol oynayan serin/treonin-protein kinazı kodlayan STK11 tümör süpresör bir genidir.

Karakteristik pigmentasyonlar hastaların %90'ından fazlasında görülmektedir (3). Pigmente maküller, dermoepidermal bileşkedeki melanositlerden köken alır, daha çok çocukluk döneminde oluşa da yenidoğan ya da ileri yaş döneminde de az da olsa oluşabilir. Pigmente maküller; yuvarlak, oval, irregüler kenarlı olabilir, boyutları 1-5 mm arasında değişebilir, kahverengi veya siyah renkte olabilir. Hiperpigmente lezyonlar sıklıkla oral mukoza, dudak, burun, el ve ayak derisi yerleşimlidir. Adölesan döneminden sonra deri lezyonları kaybolabilir ancak oral mukozadaki lezyonlar genellikle kalıcıdır.

PJS'nin bir diğer önemli özelliği hamartomatöz poliplerdir. Polipler genellikle çok sayıda ve saplıdır, büyüklükleri birkaç mm ile 6-7 cm arası değişebilir. Gastrointestinal polipler sıklık sırasına göre; jejunum, ileum, mide, duodenum ve kolonda görülür. Gastrointestinal kanamaya bağlı demir eksikliği anemisi ve intussusepsiyon ile intestinal obstrüksiyona neden olabilirler.

Poliplerin kendine özgü görünümü, çok sayıda oluşu, ekstra-gastrointestinal sistemde de görülebilmesi, PJS'ye özgü olup, bronş, nazofarenks, burun, mesane, üreter, renal pelviste saptanabilir (2,3).

PJS'nin klinik görünümü; abdominal ağrı, rektal kanama, mikrositer anemi ince barsak intussusepsiyonu, barsak

obstrüksiyonu, rektal polibin prolapsusudur ve genellikle yirmili ya da otuzlu yaşlarda tanı alırlar. Abdominal semptomlar genellikle 20 yaşından önce başlar (4).

Tanı kriterleri; karakteristik mukokutanöz lezyonların varlığı, ince barsak hamartomatöz polipleri ve ailede PJS öyküsü olmasıdır. Bu üç kriterden en az ikisinin varlığı tanı için gereklidir (1).

PJS'li hastalarda kanser gelişimi özellikle ince barsak, mide, pankreas, kolon, özefagus ve daha az oranda meme, akciğer ve overlerde gözlenmektedir. Ayrıca intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarında ve safra kesesinde polip ve kanser gelişimi bildirilmiştir (5).

Poliplerin varlığı ve boyutunun belirlenmesi amacıyla; endoskopi ve kolonoskopi, çift-balon enteroskopi (hastaya laparotomi yapıldıysa intraoperatif enteroskopi), kapsül enteroskopi ya da oral kontrastlı bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans enteroklizis yapılmalıdır. Küçük yaşlarda bile gastrointestinal kanser vakaları bildirilmiştir, bu nedenle tarama programına erken yaşta başlanmalıdır (6).

Tomlinson ve Houlston (7), 1997 yılında yazdıkları makalede PJS tespit edilen bireylerde yapılmasını önerdikleri tarama programında: 1) Klinik endikasyon var ise 10 yaşından itibaren her iki senede bir, üst gastrointestinal endoskopi yapılması ve 1 mm'den büyük poliplerin alınması; 2) Klinik endikasyon var ise 25

yaşından itibaren üç senede bir kolonoskopi yapılması ve 1 mm'den büyük poliplerin çıkartılması; 3) Klinik endikasyon var ise 10 yaşından itibaren ince barsak takibi; 4) 25 yaşından itibaren meme muayeneleri ve 35 yaşından itibaren mamografi takibi; 5) 25 yaşından itibaren yıllık abdominopelvik ultrason; 6) her iki senede bir servikal smear alınmasını önermektedir. Ayrıca yine hastalığa sahip kadınların jinekolojik, erkeklerin ürolojik muayenelerinin de düzenli olarak yapılması önerilmektedir. Bu programlar hastalıkla ilgili artan bilgiler ve tanı için kullandığımız teknikler geliştikçe değişebilir.

Hastamızda, yapılan kolonoskopide çıkartılabilen polipler hamartomatöz polip olarak tespit edilmiştir. Ancak ameliyatta çıkartılan ince barsak poliplerinin ikisinde tübülovillöz adenom zemininde intramukozal karsinom olduğu anlaşılmış, yanı sıra mezenterde 8 cm taşlı yüzük hücreli kitle tespit edilmiştir. Yani kolonoskopi yalnız başına mevcut tabloyu ortaya koymakta yeterli olmamıştır. Bu durumda PJS'li hastaların düzenli takiplerinin olağanüstü dikkatle yapılması, yüksek malignite riski nedeniyle görüntüleme yöntemlerinin uygun şekilde kullanılması, gastrointestinal sistem ve diğer tarama programlarına erken yaşta başlanması mortalite ve morbiditeyi azaltacaktır ayrıca heredite nedeniyle hastaların ailelerinin de araştırılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Lindor NM, Greene MH. The concise handbook of family cancer syndromes. Mayo Familial Cancer Program. J Natl Cancer Inst 1998;90(14):1039-71
2. Zbuk KM, Eng C. Hamartomatous polyposis syndromes. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2007;4(9):492-502.
3. Fraser JD, Briggs SE, St Peter SD, De Petris G, Heppell J. Intussusception in the adult: An unsuspected case of Peutz-Jeghers syndrome with review of the literature. Fam Cancer 2009;8(2):95-101.
4. Mehenni H, Gehrig C, Nezu J. Loss of LKB1 kinase activity in Peutz-Jeghers syndrome, and evidence for allelic and locus heterogeneity. Am J Hum Genet 1998;63(6):1641-50.
5. Vogel T, Schumacher V, Saleh A. Extraintestinal polyps in Peutz-Jeghers syndrome: Presentation of four cases and review of the literature. Deutsche Peutz-Jeghers-Studiengruppe. Int J Colorectal Dis 2000;15(2):118-23.
6. Saranritichai S. Peutz-Jeghers syndrome and colon cancer in a 10-year-old girl: Implications for when and how to start screening? Asian Pac J Cancer Prev 2008;9(1):159-61.
7. Tomlinson IP, Houlston RS. Peutz-Jeghers syndrome. J Med Genet 1997;34(12):1007-11.