

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Storia di una famiglia con sindrome di Peutz Jeghers: importanza dello screening strumentale anche nei soggetti asintomatici

Susanna Centuori*, Stefano Martellosi*, Lydie Ammar**

*Clinica Pediatrica, **Servizio di Radiologia IRCCS Burlo Garofolo, Università di Trieste

INTRODUZIONE

La Syndrome di Peutz Jeghers (SPJ) è una rara malattia genetica, trasmessa con modalità autosomica dominante a penetranza variabile, caratterizzata dalla presenza di polipi gastrointestinali e pigmentazioni mucocutanee. La sua incidenza è stata stimata fra 1:25000 e 1:50000, ma è ancora incerta.

Recentemente, è stato localizzato un difetto correlato a livello del gene STK11 (LKB1), localizzato sul cromosoma 19p13, che determina la mancata produzione di una proteina (serina-treonina chinasi), capace di sopprimere la proliferazione cellulare. A questi eventi si imputa l'aumentata insorgenza, in età precoce, di tumori maligni, intestinali ed extraintestinali, nei soggetti con SPJ (1). Dalla letteratura emerge che una neoplasia insorge in una percentuale variabile dal 32% al 53% dei pazienti con SPJ (1,2,3,4). Da una metanalisi su 210 casi (Giardiello et al. 20005) risulta un RR complessivo per cancro di 15.5, per i maschi, e di 14.9 per le femmine. In particolare, per le femmine, c'è un rischio aumentato di cancro del piccolo intestino (RR 837) e del colon (RR 77.4) a partire dai 15 anni, del pancreas (RR 55.8) dai 45 anni, per tutti gli altri tumori (stomaco 166, polmoni 17.6, ovaio 13.1, seno 8.8, utero 8) tra i 30 e 40 anni; per i maschi, il rischio è aumentato per tutti i tumori tra i 30 e i 40 anni (RR per il piccolo intestino 279, per lo stomaco 235.5, per il pancreas 178, per il colon 98.5, per l'esofago 72.7, per i polmoni 15.7).

I polipi gastrointestinali tipici della sindrome sono polipi amartomatosi, localizzati prevalentemente al piccolo intestino, ma che possono localizzarsi in qualsiasi tratto gastrointestinale: Bartolomev et al: su 182 casi, **96%** nel piccolo intestino, **27%** nel colon, **24%** retto, **24%** stomaco (6)

I polipi possono causare invaginazione, ostruzione intestinale e sanguinamenti; la trasformazione neoplastica è possibile, seppure non frequente (non esistono dati precisi a questo proposito).

I polipi possono essere localizzati anche in altre sedi come a livello delle vie respiratorie alte (naso e trachea), nella colecisti, nella vescica.

L'età media di insorgenza dei sintomi gastrointestinali è di 10 anni (6)

Le pigmentazioni mucocutanee sono presenti nel 95% dei casi ed in genere si sviluppano entro il quinto anno di vita e tendono a scomparire alla pubertà o nell'età adulta. Si tratta di macchie muco-cutanee blu-marron scuro (dovute all'accumulo di melanina a livello della giunzione dermo-epidermica), localizzate attorno alla bocca, agli occhi, alle narici, nella regione peri anale, e sulla mucosa buccale e, a volte, sulle dita. La tabella 1 riassume le caratteristiche principali della SPJ.

La diagnosi, per i pazienti senza storia familiare si basa sulla presenza di due o più polipi amartomatosi tipo PJ, verificati istologicamente; per i pazienti con storia familiare positiva (parente di primo grado affetto), sono sufficienti le iperpigmentazioni mucocutanee (6) (vedi Tabella 2).

La sopravvivenza media dei soggetti affetti viene ad essere limitata dalle complicanze meccaniche dei polipi (invaginazione, ostruzione intestinale) e dall'insorgenza di tumori maligni in epoca precoce, intestinali ed extraintestinali (1).

La gestione dei pazienti con PJS si basa attualmente sul trattamento delle complicanze e sulla sorveglianza riguardo l'insorgenza dei tumori; tuttavia, la recente documentazione dell'iperespressione della cicloossigenasi 2 nei polipi amartomatosi e nei carcinomi della PJS, pone le basi per l'utilizzo degli inibitori delle COX2 a scopo chemioprolattico. (7,8)

Non è stata ancora determinata una strategia ottimale di sorveglianza che tenga conto dei costi-benefici della stessa in individui con PJS asintomatici. La storia dei due fratelli che presentiamo, sottolinea la necessità di applicare precocemente i programmi di sorveglianza strumentale, a carico di tutti i distretti che possono essere interessati dalla malattia, anche in assenza di sintomi specifici suggestivi.

LA NOSTRA FAMIGLIA (CASI CLINICI)

Enrico

Enrico giunse alla nostra osservazione all'età di 16 mesi, per un episodio di rettoraggia preceduto da dolori addominali importanti, con una storia di diarrea con sangue nelle feci che durava da quattro mesi.

Il sospetto diagnostico era già stato formulato in base alla storia familiare, dalla quale risultava che il padre era affetto dalla SPJ e presentava le caratteristiche lentigo peri orali associate ad una poliposi diffusa (stomaco e intestino), causa di episodi di invaginazione intestinale e interventi multipli di resezioni endoscopiche e chirurgiche. Le lentigo peri orali, inoltre, erano presenti anche nella sorella che, però, non aveva mai presentato sintomi gastro intestinali né episodi di anemia.

Enrico fu quindi sottoposto ad un clisma a doppio contrasto che mise in evidenza un polipo isolato a livello della flessura splenica del colon. La colonscopia, eseguita successivamente, permise di rimuovere il polipo e di sottoporlo ad esame istologico che ne confermò la natura amartomatosa, caratteristica della SPJ. Vennero inoltre eseguite una ecografia dello stomaco e della vescica, che risultarono negativi per la presenza di polipi.

Negli anni successivi, Enrico rimase asintomatico (non più perdite ematiche macro o microscopiche, emocromo sempre nella norma) e non vennero ripetuti esami endoscopici

Elisa

Elisa, la sorella, all'epoca dell'esordio della malattia di Enrico aveva 7 anni, presentava, come detto, le lentigo peri orali e, sebbene asintomatica, venne sottoposta ad alcune indagini strumentali. Furono eseguite un'ecografia dell'addome con clisma ad acqua, una ecografia della vescica e dello stomaco che risultarono negative per la presenza di polipi. Negli anni successivi, continuò a non presentare sintomi

Enrico

All'età di otto anni, Enrico presentò tre episodi di perdite ematiche dal retto (sangue rosso vivo) associate alla fuoriuscita di una masserella che poi prontamente rientrava nel canale anale (mai evidenziata ai controlli medici eseguiti a breve distanza di tempo). Inoltre era presente sangue occulto nelle feci e i valori dell'Hb oscillavano tra 11.6 e 12.8 g/dl. Dalla storia familiare, risultava che, nel frattempo, il padre era deceduto per un adenocarcinoma pancreatico all'età di circa 40 anni.

All'esame obiettivo, fu notata la comparsa delle lentigo al labbro inferiore. Nella regione anale, l'orifizio si presentava di aspetto congesto con fissurazioni e noduli sentinella, associati a congestione della mucosa del canale anale; questi aspetti lasciavano supporre una pregressa ectasia emorroidaria.

Venne comunque eseguita una pancolonscopia che evidenziò la presenza di due piccole rilevatezze sessili (1-2 mm), rivestite da mucosa normale, al discendente prossimale e al trasverso medio (non correlate alla sintomatologia). Una EGDS evidenziò, inoltre, a livello gastrico (corpo-fondo) numerosi piccoli polipi (pochi millimetri), prevalentemente sessili, rivestiti da mucosa di aspetto normale; inoltre 3 polipi più rilevati, con un corto peduncolo, congesti senza segni o esiti di sanguinamento). Non erano presenti segni di anemizzazione al laboratorio. Venne programmato un monitoraggio trimestrale dell'emocromo e del sangue occulto, con controllo endoscopico dopo un anno (se tutto fosse risultato nella norma) per valutare numero e dimensione dei polipi ed eventualmente resecare quelli più grossi.

Un anno dopo, Enrico si presentò al controllo con una storia clinica caratterizzata dalla presenza nell'ultimo mese di dolori addominali peri ombelicali, con frequenza quasi quotidiana, della durata di circa mezz'ora, non correlati con i pasti, a volte correlati alla necessità di andare di corpo, a volte di intensità tale da richiedere che il bambino si stendesse. Gli esami di laboratorio, eseguiti nel corso dell'ultimo anno, avevano rilevato (in terapia marziale quasi costante) una sideremia sempre un po' bassa (27-40 mcg/dl) con emocromo

sempre nella norma, sangue occulto nelle feci sempre assente, a parte una debole positività (su tre campioni, uno positivo e uno dubbio) all'ultimo controllo.

Gli esami eseguiti nel corso del ricovero, dimostrarono una ipoferritinemia (7 mcg/l), con iposideremia (45 mcg%) ed emocromo nella norma. All'EGDS furono riscontrati, a livello del corpo e del fondo dello stomaco, numerose formazioni polipoidi, per lo più peduncolate, di cui 6-7 più grandi di 5 mm, peduncolate e 15-20 più piccole; due con erosione dell'apice che furono biopsiate con conferma della natura amartomatosa. La colonscopia, condotta fino al colon ascendente con difficoltà per presenza di materiale fecale, non riscontrò la presenza di polipi. In un secondo tempo, fu eseguito anche un clisma del tenue, che evidenziò la presenza di alcune (due-tre) formazioni polipoidi in corrispondenza del digiuno, di cui una di grandi dimensioni (3 cm). Nella norma l'ecografia epato biliare, pancreatica, vescicale. Fra gli esami di laboratorio, furono inoltre eseguiti alcuni indici tumorali (LDH con isoenzimi, CA 19.9, CA 125, CEA) che risultarono tutti nella norma. Fu quindi programmato un intervento di bonifica dei polipi gastrici che venne eseguito con asportazione di una quindicina di polipi con ansa diatermica ed analisi istologica del più voluminoso, che ne confermò la natura amartomatosa. Fu inoltre programmato un intervento di asportazione dei polipi digiuno-ileali con endoscopia intra operatoria, che venne eseguito in altra sede con rimozione di 10 polipi e riscontro sul tavolo operatorio di invaginazione ileo-ileale.

Elisa

In occasione del controllo di Enrico, anche Elisa (ormai quindicenne), fu sottoposta ad indagini di approfondimento. La storia clinica di Elisa si presentava ancora silente (mai sintomi gastrointestinali; controlli annuali dell'emocromo, sideremia, sangue occulto nelle feci, sempre nella norma). Venne eseguita una EGDS che evidenziò nello stomaco, numerosi polipi localizzati al corpo e al fondo (circa 15-20), di varie dimensioni di cui uno grande (1-2 cm), con superficie sanguinante. Gli esami istologici confermarono la natura amartomatosa. La colonscopia, eseguita con difficoltà per presenza di materiale fecale, non evidenziò la presenza di polipi. Nella norma risultarono il clisma del tenue, l'ecografia epato-bilio-pancreatica e vescicale, gli indici tumorali (CEA, C19-9, CA 125).

Anche per Elisa fu quindi programmato un intervento di asportazione per endoscopica dei polipi gastrici con rimozione di 6 di essi di cui uno di dimensioni superiori a 3 cm. Il giorno successivo all'intervento, eseguito con diatermocoagulazione, nonostante la terapia ev con Omeprazolo e la somministrazione post intervento di acido Tranexanico, Elisa presentò una emorragia gastrointestinale con rapida anemizzazione e segni shock (prontamente regrediti dopo la terapia del caso). Il controllo endoscopico successivo evidenziò la presenza di due tappi di fibrina, il più grande dei quali in corrispondenza della sede del polipo di maggiori dimensioni.

DISCUSSIONE

La SPJ è una malattia a trasmissione autosomica dominante a penetranza variabile. La variabilità del fenotipo è stata riportata sia fra famiglie diverse, che nell'ambito della stessa famiglia (1). Tuttavia la storia familiare dei polipi, in una determinata famiglia, può essere predittiva di severità per i discendenti (6).

Nell'ambito della famiglia di Enrico, la malattia si è espressa con un'alta penetranza.

La diagnosi di SPJ è stata fatta in epoca precoce in entrambi i fratelli: ad Enrico a 16 mesi per la presenza di un polipo amartomatoso colico sintomatico; ad Elisa all'età di sette anni per la presenza delle lentigo peri orali e della familiarità in assenza di sintomi gastrointestinali. Tuttavia, dopo una iniziale valutazione ecografica, ad Elisa non sono state fatte più indagini strumentali per otto anni, sulla base dell'assenza di sintomi e della mancanza di evidenza di perdite ematiche dal tratto gastrointestinale. Alla luce di una revisione della letteratura, siamo critici nei confronti di questo atteggiamento, visto il riscontro a 15 anni in EGDS di 15-20 polipi gastrici (di cui uno con diametro superiore a 3 cm con superficie sanguinante, che ha provocato l'emorragia post intervento), la pesante storia familiare della ragazza, il rischio di complicanze meccaniche o di sanguinamento ma anche di insorgenza di tumori maligni.

Non è stata ancora determinata una strategia ottimale di sorveglianza che tenga conto dei costi-benefici della stessa in individui con SPJ asintomatici. Sulla base della frequenza di insorgenza di tumori maligni intestinali ed extraintestinali, Mc Garrety et al., dopo una revisione della letteratura, hanno proposto lo schema indicato in tabella 3 (6,9).

Sulla base di tali indicazioni, Elisa avrebbe dovuto iniziare una sorveglianza gastrointestinale all'età di 10 anni. I vantaggi che ne sarebbero derivati nel caso specifico, sarebbe-

ro dipesi da una più precoce individuazione dei polipi (quindi più piccoli), con conseguenti minori rischi di complicanze successive all'intervento di rimozione. Già una precedente segnalazione suggerisce l'importanza di indagare tutti i bambini in un famiglia con SPJ anche in assenza di sintomi (10).

L'attuale atteggiamento terapeutico consigliato è quello di rimuovere il maggior numero possibile di polipi. Tale indicazione è motivata dal rischio di complicanze meccaniche ed emorragiche, dalla predisposizione a sviluppare polipi adenomatosi oltre a quelli amartomatosi (specialmente nel piccolo intestino), dalla documentata possibilità di evoluzione amartoma→adenoma→cancro, dalla presenza di alcune evidenze di evoluzione amartoma→cancro, infine, dalla constatazione che la formazione di nuovi polipi sembra ridursi con l'età (9).

Sulla base di tali considerazioni, nei confronti di Enrico l'atteggiamento più corretto sarebbe stato di sottoporlo alla rimozione del maggior numero possibile di polipi un anno prima, nel momento della prima individuazione degli stessi, senza concedersi tempi di attesa.

I polipi piccoli del piccolo intestino vanno rimossi con elettrocoagulazione; quelli con dimensioni maggiori di 1.5 cm, con laparotomia ed enterotomia con endoscopia intraoperatoria per aumentare la sorveglianza (6,9,11). Per tale motivo, quest'ultimo è stato l'atteggiamento prescelto per la rimozione dei polipi digiunali di Enrico.

CONCLUSIONI

Alla luce delle considerazioni fatte in merito al caso di Elisa, vogliamo sottolineare l'importanza dell'applicazione precoce di un programma di sorveglianza strumentale anche ai pazienti con SPJ senza manifestazioni cliniche, diagnosticati sulla base della familiarità, in particolar modo in presenza di una storia familiare significativa.

S. di Peutz Jeghers	
Incidenza	1:25000-1:50000
Genetica	Trasmissione Autosomica dominante a penetranza variabile Gene difettoso noto: STK11 (LKB1) , cromosoma 19p13 mancata soppressione della proliferazione cellulare
Anatomia patologica	Polipi amartomatosi gastrointestinali ed extra intestinali (naso, trachea, colecisti, vescica) Neoplasie maligne ad insorgenza precoce intestinali ed extraintestinali (32%-53%) Pigmentazioni mucocutanea blu-marron scuro attorno alla bocca, agli occhi, alle narici, nella regione peri anale, sulla mucosa buccale e, a volte, sulle dita (95%)
Clinica	Anemizzazione, invaginazione intestinale, ostruzione intestinale
Età media d'esordio (sintomi gastrointestinali)	10 anni
Cause di morte	Complicanze meccaniche dei polipi; neoplasie maligne ad insorgenza precoce

Criteri diagnostici per la S. di Peutz Jeghers	
Senza storia familiare	Almeno due polipi amartomatosi verificati istologicamente, anche senza pigmentazioni muco-cutanee
Con storia familiare (parente di primo grado affetto)	Pigmentazioni mucocutanee, anche senza dimostrazione della presenza dei polipi amartomatosi

Sede	Procedura	Inizio (anni)	Intervallo (anni)
Stomaco, piccolo intestino, colon	EDGS, colonscopia sorveglianza piccolo intestino*	10 10	2 2+
Seno	Esame del seno Mammografia	25 25	1 2-3
Testicolo	Esame dei testicoli	10	1
Ovaio, Utero	Esame pelvico Ecografia pelvica	20 20	1 1
Pancreas	Ecografia perendoscopica (se disponibile) o ecografia addominale	30	1-2

* Considera la laparotomia con endoscopia intraoperatoria per rimuovere i polipi > 1,5 cm

+ Si può considerare di allargare gli intervalli sulla base della storia clinica per limitare l'esposizione alle radiazioni

Bibliografia

- Westerman AM et al. Peutz Jeghers syndrome: 78-years follow-up of the original family Lancet 1999 apr 10; 353 (9160): 1211-15.
- Boardman LA et al. Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. Ann Intern Med. 1998 Jun 1; 128(11): 896-9.
- Giardiello FM et al. Increased risk of cancer in Peutz-Jeghers syndrome. N Engl J Med 1987 Jun 11; 316(24): 1511-4.
- Lim W et al. Further observations on LKB1/STK11 status and cancer risk in Peutz Jeghers syndrome. Br J Cancer 2003 Jul 21; 89(2): 308-13.
- Giardiello FM et al. Very High risk of cancer in familial Peutz Jeghers syndrome. Gastroenterology 2000 dec; 119(6): 1447-53.
- Sito Geneclinics, Amos CI, McGarrity TJ, Frazier ML, Peutz-Jeghers syndrome. Revisione aggiornata al 30 dic 2002.
- De Leng WW et al. Cyclooxygenase 2 expression and molecular alteration in Peutz Jeghers hamartomas and carcinomas. Clin Cancer Res 2003 Aug 1; 9(8):3065-72.
- McGarrity TJ, Peiffer LP, Amos CI, Frazier ML, Ward MG, Howet MK. Overexpression of cyclooxygenase 2 in Hamartomatous polyps of Peutz-Jeghers syndrome. Am J Gastroenterol 2003 Mar; 98(3): 671-8.
- McGarrity TJ, Kulin HE, Zaino RJ. Peutz Jeghers Syndrome Am J Gastroenterol 2000 Mar; 95(3): 596-604.
- Baumgartner G, Neuweiler J, Herzog D. Peutz Jeghers syndrome: is family screening needed. Pediatr Surg Int 2000; 16(5-6): 437-9.
- Edwards DP, Khosraviani K, Stafferton R, Phillips RK. Long-term results of polyp clearance by intraoperative enteroscopy in Peutz Jeghers syndrome. Dis Colon Rectum 2003 Jan; 46(1): 48-50.