



## ***Síndrome de Peutz-Jeghers: implicações clínicas, bioquímicas e epidemiologia***

Amanda de Souza Maia<sup>1</sup>, Gabriel Rezende de Medeiros<sup>2</sup>, Gabrielly Moraes Santos<sup>2</sup>, Agatha Ianka da Silva Ataides<sup>2</sup>, Laura Guerrera Figueiredo<sup>2</sup>, Viviane Franco Carvalho<sup>2</sup>, Ygor Valerio Assunção<sup>2</sup>, Mariana Sardinha de Lisboa Pereira<sup>2</sup>, Ana Elisa Pacheco Silva<sup>3</sup>, Geovanna Alves Pacheco<sup>3</sup>, Felipe Santos Alves<sup>3</sup>, Paulo Victor Moura Rodrigues<sup>4</sup>, Roberto Spadoni Campigotto<sup>5</sup>, Brenda Valadares da Mota<sup>6</sup>.

### ARTIGO DE REVISÃO

#### RESUMO

A síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) é um distúrbio autossômico dominante raro, caracterizado por polipose hamartomatosa associada a um risco vitalício cumulativo extremamente elevado de câncer intestinal e extra intestinal. Este estudo tem como objetivo revisar a literatura atualizada acerca da descrição clínica, diagnóstica, sintomatológica e as terapias de remissão das lesões orais do tipo lentigo na SPJ. Trata-se de um estudo de revisão de literatura, em que foram selecionados artigos publicados nos anos de 2020 a 2023 na plataforma PUBMED, em língua inglesa, associando os seguintes DeCS: "(Peutz-Jeghers Syndrome) and (Lentigo) and (Lips)". Após aplicação dos filtros, selecionaram-se 4 textos. Também foram utilizadas as literaturas "Dermatologia de Sampaio e Rivitti", "Tratado de Dermatologia, Belda et al", "Bioquímica de Lehninger e "ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes". Foi identificada uma alta incidência de complicações associadas a pólipos em indivíduos jovens com SPJ. Ainda, diante dos dados analisados, a avaliação clínica deve envolver uma história detalhada da lesão oral, incluindo início e duração, além de possibilitar estabelecer condutas clínico-terapêuticas na investigação da Síndrome. O exame físico deve incluir inspeção visual de todos os locais afetados, com auxílio de equipamentos adequados, como dermatoscópio, além de, no manejo cirúrgico, incluir laserterapia e biópsia de qualquer suspeita de lesão. Assim, a vigilância deve ser iniciada precocemente com endoscopia digestiva, aconselhamento genético e familiar para deleção de STK11 e rastreamento do risco de desenvolvimento de cânceres.

**Palavras-chave:** Síndrome de Peutz-Jeghers. Laser. Lesões orais. Pólipos. Lentigo.

## ***Peutz-Jeghers syndrome: clinical, biochemical and epidemiological implications***

### **ABSTRACT**

Peutz-Jeghers syndrome (PJS) is a rare autosomal dominant disorder characterized by hamartomatous polyposis associated with an extremely high cumulative lifetime risk of intestinal and extraintestinal cancer. This study aims to review the updated literature on the clinical, diagnostic, symptomatological description and remission therapies for lentigo-type oral lesions in PJS. This is a literature review study, in which articles published in the years from 2020 to 2023 on the PUBMED platform, in English, associating the following DeCS: “(Peutz-Jeghers Syndrome) and (Lentigo) and (Lips)”. After applying the filters, 4 texts were selected. The literature “Dermatology by Sampaio and Rivitti”, “Treatise on Dermatology, Belda et al”, “Biochemistry by Lehninger and “ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes” were also used. A high incidence of complications associated with polyps has been identified in young individuals with PJS. Furthermore, given the data analyzed, the clinical evaluation must involve a detailed history of the oral lesion, including onset and duration, in addition to making it possible to establish clinical-therapeutic approaches in the investigation of the Syndrome. The physical examination must include visual inspection of all affected areas, with the aid of appropriate equipment, such as a dermatoscope, in addition to, in surgical management, including laser therapy and biopsy of any suspected lesion. Therefore, surveillance should be started early with digestive endoscopy, genetic and family counseling for STK11 deletion and screening for the risk of developing cancers.

**Keywords:** Peutz-Jeghers syndrome. Laser. Oral lesions. Polyps. Lentigo

**Instituição afiliada** – 1- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2- Universidade de Rio Verde, 3- Universidade Federal de Uberlândia, 4- Universidade Federal do Rio Grande, 5- Universidade Federal de Mato Grosso, 6- Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 09 de Dezembro e publicado em 19 de Janeiro de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v6n1p1469-1478>

**Autor correspondente:** Amanda de Souza Maia [mileny.pacheco23@gmail.com](mailto:mileny.pacheco23@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

O conceito de doenças raras (DR), embora amplo e multifacetado, é utilizado para designar qualquer enfermidade que tenha uma frequência baixa em determinada população, de modo que diferentes condições podem receber esta denominação conforme o país e a época considerados (1). A Política de Atenção Integral às Doenças Raras, publicada em 2014, no Brasil, adota a incidência de 65 pessoas a cada 100.000 indivíduos, cerca de 1,3 pessoas a cada 2.000 (2). Cerca de 7.000 doenças raras estão descritas, atingindo entre 6 e 8% da população mundial (3). Estima-se que existam mais de 300 milhões de pessoas vivendo com uma doença rara (people living with rare disease, PLWRD) em todo o mundo (4). A heterogeneidade das manifestações clínicas podendo similar enfermidades comuns leva a diagnósticos equivocados e retarda o reconhecimento oportuno das enfermidades, determinando tratamentos inadequados.

A síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) é um distúrbio autossômico dominante raro, caracterizado por polipose hamartomatosa associada a um risco vitalício cumulativo extremamente elevado (até 93%) de câncer intestinal (gástrico, de intestino delgado ou colorretal) e extra intestinal (mama, pâncreas, colo uterino, útero, ovário, testículos e pulmão), sendo neoplasias malignas colorretais e cânceres mamários os mais frequentes (5). É uma enfermidade causada por mutações das linhagens germinativas no gene *STK11/LKB1* (serina/treonina quinase 11) localizado no locus 13 do braço curto cromossomal 19 envolvidos na supressão de tumores (6), cujas principais características clínicas compreendem pigmentação mucocutânea, especialmente oral, de dedos e de palmas das mãos (7), e polipose gastrointestinal, requerendo vigilância vitalícia para o câncer com conduta polipectomia profilática.

A obstrução crônica do intestino delgado ou a sua intussuscepção é uma complicação frequente e até 70% dos indivíduos precisam de laparotomia para desobstruí-lo antes dos 18 anos (8).

Os lentigos labiais associados à síndrome de Peutz-Jeghers são desafiadores e representam um problema de origem estética (9). Laser e fontes de luz intensa pulsada (IPLS) podem ser usadas para tratar essas máculas melanocíticas da pele e das mucosas. À exceção das lesões bucais, as demais lesões tendem a desaparecer na puberdade (10).



No entanto, existem pouquíssimos Guidelines e estudos com orientações precisas sobre os diferentes tipos de protocolos utilizados por dermatologistas e cirurgiões dentistas no diagnóstico e tratamento correto da Síndrome de Peutz-Jeghers, justificando a importância ímpar do estudo.

Objetiva-se por revisar a descrição clínica, diagnóstica e sintomatológica, além das novas terapias de remissão das lesões orais do tipo lentigo na Síndrome de Peutz-Jeghers em literatura científica recente.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo de revisão de literatura acerca da Síndrome de Peutz-Jeghers, em que foram selecionados artigos publicados nos anos de 2020 a 2023 na plataforma PUBMED, em língua inglesa, associando os seguintes DeCS: “(Peutz-Jeghers Syndrome) and (Lentigo) and (Lips)”. Dentre os filtros, selecionou-se como disponibilidade do texto “Full text”, e como tipo de artigo “Review”, encontrados 7 resultados na busca. Dentre os artigos selecionados, 3 foram excluídos devido à associação de outros fatores de risco ao câncer gástrico ou intestinal não relacionados à síndrome de Peutz-Jeghers ou revisões de literatura que compreendiam patologias ovarianas hereditárias, Síndrome de polipose de MUTYH, Polipose adenomatosa familiar ou Síndrome de Lynch. Foram selecionados os 4 textos que apresentavam revisão sintomatológica, descrição clínica da Síndrome de Peutz-Jeghers, diagnósticos, tratamentos e terapias de remissão das lesões orais do tipo lentigo. Também foram utilizadas as literaturas “Dermatologia de Sampaio e Rivitti”, “Tratado de Dermatologia, Belda et al”, “Bioquímica de Lehninger e “ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes”. Os dados obtidos foram agrupados e analisados pelos resultados e discussões.

## **RESULTADOS**

### **1. Prevalência:**

A prevalência da Síndrome de Peutz-Jeghers não está bem estabelecida. Um estudo publicado em 2013 (Tchekmedyan et al.) estima que a porcentagem de

indivíduos afetados pela enfermidade no mundo se encontra entre 1:25.000 a 1:280.000 pessoas, podendo ocorrer em qualquer grupo étnico.

## 2. Fatores diagnósticos:

Os principais fatores diagnósticos compreendem a evidência de fatores de risco (histórico familiar de positividade e mutações no gene *STK11*), a obstrução do intestino delgado e a pigmentação mucocutânea (5). Mais de 300 variantes patogênicas do *STK11* foram relatadas em pessoas com síndrome de Peutz-Jeghers, sendo descritas desde alterações “nonsense” ou inserção até a deleção completa do gene.

## 3. Lesões mucocutâneas:

Os resultados da busca permitiram definir que lesões bucais pigmentares podem anteceder a identificação de distúrbios, especialmente gastrointestinais, em até 75% dos casos (10), sendo as duas Síndromes mais prevalentes com os achados mucocutâneos Laugier–Hunziker (54,36%) e Peutz-Jeghers (24,90%). Isso demonstra o papel ímpar do diagnóstico e do rastreio precoces da enfermidade e destaca a importância do profissional dermatologista e do cirurgião dentista na avaliação das lesões orais, orientando condutas clínico-terapêuticas e determinando a possível malignidade da lesão por meio de exames complementares (7).

As lesões pigmentadas surgem devido à presença de melanócitos na epiderme ou derme. Lesões superficiais, como manchas cor de café com leite e lentigo solar, geralmente apresentam um aumento no número de melanócitos na camada basal da epiderme. Por outro lado, lesões pigmentadas mais profundas, como o nevo de Ota e outros nevos congênitos, contêm melanócitos na derme papilar e reticular.

Anteriormente, as opções terapêuticas para tratar essas lesões eram a dermoabrasão, criocirurgia, excisão ou eletrocirurgia (9). No entanto, esses procedimentos resultavam em cicatrizes indesejáveis ou despigmentação.

Felizmente, o tratamento com laser promete uma abordagem inovadora que revolucionou as perspectivas estéticas no tratamento da enfermidade, proporcionando resultados precisos e menos invasivos (14).

4. Localização dos pólipos:

De acordo com a U.S. National Library of Medicine, a incidência de pólipos no intestino delgado (64%) é maior no jejuno, reduzindo progressivamente em direção ao íleo e duodeno. A prevalência de pólipos é também regressiva em cólon (63,2%), estômago (48,6%) e reto (32%).

5. Diagnósticos diferenciais:

O diagnóstico diferencial inclui Síndromes de Cowden e Bannayan-Riley-Ruvalcaba, neoplasia endócrina múltipla, neurofibromatose e polipose mista hereditária (11). Outros, salientam ainda a Síndrome de polipose de MUTYH e a Síndrome de Lynch como possibilidades.

6. Tratamento:

A Síndrome de Peutz-Jeghers não possui cura. Há necessidade de vigilância permanente dos órgãos e monitoramento do risco de desenvolvimento de cânceres (ver tabela 3). Os pólipos podem ser biopsiados e excisados cirurgicamente (polipectomia profilática) caso haja risco de obstrução ou de malignidade. Casos suspeitos de Síndrome de Peutz-Jeghers devem passar por teste genético e consentimento informado para ter filhos. Além disso, os familiares em risco devem ser testados (12).

7. Via bioquímica:

A sinalização da via bioquímica STK11/LKB1 (serina/treonina quinase 11) envolve a supressão de tumores. As proteínas serina/treonina quinase são efetoras centrais do PIP3 e atuam na fosforilação de aminoácidos serina e treonina presentes em seus alvos proteicos. A proteína AKT é ativada por um duplo mecanismo regulatório que requer a translocação e ancoramento na membrana plasmática (16). Pode-se citar sua atuação na gênese proteica e na angiogênese, cruciais no processo de crescimento e de proliferação celular. As vias anabólicas e catabólicas ativadas por LKB1 induzem efeitos lipídicos deletérios, além de atuarem na formação das "tight junctions" e na localização das E-caderinas (17), explicando o comprometimento gastrointestinal. Interessante destacar, ainda, a importância do aconselhamento genético na Síndrome de Peutz-

Jeghers (6).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico correto evita que a família passe por angústias e exames repetitivos, que, muitas vezes, não seriam necessários, e traz um alento com a definição e a possibilidade de ser feito o aconselhamento genético dessas famílias. Para isso, é preciso que a avaliação clínica da SPJ envolva uma história detalhada da lesão por profissional dermatologista qualificado, incluindo início, duração e presença de lesão oral ou palmar ou de sinais sistêmicos, e o manejo clínico-cirúrgico, incluindo inspeção visual de todos os locais afetados, também deve ser conduzido com auxílio de equipamentos adequados, como dermatoscopia, laser e biópsia de qualquer suspeita de lesão malignante. Também é essencial o encaminhamento para endoscopia digestiva no rastreamento de pólipos.

Há diversas dificuldades relacionadas ao diagnóstico, que compreendem a escassez de equipes multidisciplinares adequadamente capacitadas, as iniquidades no acesso aos tratamentos disponíveis, além da falta de recursos para adequada reabilitação e cuidado destes pacientes, necessitando de se fazer-valer o princípio da Integralidade vigente no SUS. As diretrizes de vigilância para SPJ evoluíram, de forma que, com o acúmulo de dados clínicos demonstrando uma alta incidência de complicações associadas a pólipos em indivíduos jovens com SPJ e a maior disponibilidade de experiência endoscópica e endoscópios de tamanho pediátrico, com tendência ao início da vigilância endoscópica entre os cinco aos oito anos de idade, embora haja escassa produção de Guidelines sobre o manejo correto da rara enfermidade. Além disso, também é recomendado avaliar, com testes genéticos e moleculares, a variante patogênica STK11 em familiares de um indivíduo afetado, independente da idade e mesmo que assintomáticos, a fim de identificar o diagnóstico precocemente e evitar o risco cumulativo de câncer e as complicações resultantes da enfermidade.

## REFERÊNCIAS



1. Doenças Raras: a importância da conscientização. Disponível em: <<https://sp.unifesp.br/epm/dermato/noticias/dia-mundial-das-doencas-raras>>. Acesso em: 22 jul. 2023.
2. Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras - PNAIPDR. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sgtes/educacao-em-doencas-raras/pnaipdr/politica-nacional-de-atencao-integral-as-pessoas-com-doencas-raras-pnaipdr>>. Acesso em: 22 jul. 2023.
3. ALVES, B. / O. / O.-M. 28/02 – Dia Mundial das Doenças Raras | Biblioteca Virtual em Saúde MS. Disponível em: <<https://bvsmis.saude.gov.br/28-02-dia-mundial-das-doencas-raras/>>.
4. NGUENGANG WAKAP, S. et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *European Journal of Human Genetics*, 16 set. 2019.
5. MCGARRITY, T. J.; AMOS, C. I.; BAKER, M. J. Peutz-Jeghers Syndrome. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/>>.
6. Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2017). *Lehninger principles of biochemistry* (7th ed.). W.H. Freeman.
7. SAMPAIO, Sebastião de Almeida Prado e RIVITTI, Evandro Ararigbóia. *Dermatologia*. São Paulo: Artes Medicas. Acesso em: 22 jul. 2023. , 2000
8. Síndrome de Peutz-Jeghers - Sintomas, diagnóstico e tratamento | BMJ Best Practice. Disponível em: <<https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/1128>>. Acesso em: 22 jul. 2023.
9. Medeiros YL, Faria LV, Chandretti PCS, Mainenti P. Laser therapy and light sources for labial lentigines in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Dermatol Ther*. 2022 Jul;35(7):e15519. doi: 10.1111/dth.15519. Epub 2022 Apr 20. PMID: 35426222.
10. Ferreira LDS, Calderipe CB, Maass JB, Carrard VC, Martins MD, Abreu LG, Schuch LF, Uchoa Vasconcelos AC. Oral pigmented lesions in syndromic individuals: A systematic



review. *Oral Dis.* 2022 Apr;28(3):531-540. doi: 10.1111/odi.13769. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33394507.

11. Ribeiro Júnior I, Pinto VC, Santos VM, Ribeiro KD. Peutz-Jeghers syndrome in a 21-year-old woman. *Brasília Med.* 2013;50(1):71-7.

12. Wagner A, Aretz S, Auranen A, et al. The management of Peutz-Jeghers syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline. *J Clin Med.* 2021;10(3):473. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10030473> PMID:33513864. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10030473>

13. LOUREIRO, J. et al. Diagnostic difficulty in Peutz–Jeghers syndrome. *Journal of Coloproctology*, v. 35, n. 01, p. 067–071, mar. 2015.

14. MANSUR, C. et al. Síndrome de Peutz-Jeghers: tratamento da lentiginose oral com laser Alexandrita. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 78, n. 4, p. 501–505, ago. 2003.

15. ABCMED, 2020. Síndrome de Peutz-Jeghers. Disponível em: <<https://www.abc.med.br/p/sinais.-sintomas-e-doencas/1378258/sindrome-de-peutz-jeghers.htm>>. Acesso em: 23 jul. 2023.

16. De Araújo, W.M. et al. “PI3K-Akt and GSK-3b prevents in a differential fashion the malignant phenotype of colorectal cancer cells”. *J. Cancer Res Clin Oncol*, vol.136, p.1773-1782, 2010.

17. De Souza, W.F. et al. “Claudin-3 overexpression increases the malignant potential of colorectal cancer cells: roles of ERK1/2 and PI3K-Akt as modulators of EGFR signaling”. *PLoS One*, vol.8, nº 9, p.e74994, 2013.