

Leziuni pulmonare în asociere cu macule melanocitice cutanate

Victor Botnaru^{†1}, Oxana Munteanu^{*1}

USMF "Nicolae Testemițanu"

^{†1} Departamentul de medicină internă, disciplina pneumologie/alerologie, Chișinău, Republica Moldova

Autor corespondent:

Oxana Munteanu, dr. șt. med., asist. univ.

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: obarbieru@yahoo.com

Pulmonary changes associated with cutaneous melanin pigmentation

Victor Botnaru^{†1}, Oxana Munteanu^{*1}

SUMPh "Nicolae Testemițanu"

^{†1} Department of Internal medicine, Division of Pneumology and Allergology, Chișinău, Republic of Moldova

Corresponding author

Oxana Munteanu, MD, PhD, assist. prof.,

State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: obarbieru@yahoo.com

Pacient, 26 ani, internat în clinica pneumologie pentru tuse seacă persistentă, dispnee în repaos, dureri epigastrice, melena (2 zile anterior internării), scădere ponderală 10 kg/2 luni, astenie marcată. Afecțiunea ereditară diagnosticată la vârsta de 5 ani cu ocazia intervenției chirurgicale pentru invaginație intestinală. Operat repetat la vârsta de 10 și 19 ani pentru ocluzie intestinală cu polipi intestinali hamartomatoși și la 20 ani polipectomie gastrică endoscopică.

Subponderal, normotensiv, tahicardic (120/min), tahipneic (30/min), SaO₂ 88%, wheezing pe toată aria pulmonară, crepitante inferior bilateral. Inghinal dreapta un ganglion limfatic (diametrul 1 cm).

Fibrogastroduodenoscopic edem și hiperemie a mucoasei esofagului, stomacului, duodenului, fără semne de eroziuni sau hemoragii active; în treimea medie a duodenului 3 formațiuni polipoide mici (3-5 mm), pe bază plată, cu suprafață netedă, culoare roz-pală, fără eroziuni (nu au fost biopșați) (Fig. 1, pag. 59).

Interbări

1. Considerând datele anamnestice și modificările cutanate, care este cel mai probabil diagnostic? (Fig. 1 [a, b] pag. 59).
2. Ce riscuri comportă această maladie?
3. Ce complicație a bolii este sugerată de examenul imagistic toracic? (Fig. 1 [c, d, e, f] pag. 59).
4. Ce investigație sugerați pentru confirmare?

Răspunsuri

1. Sindromul Peutz-Jeghers.
2. La pacienții tineri, obstrucția intestinului subțire și invaginația, datorate polipozei intestinale, sunt principalele complicații ale sindromului Peutz-Jeghers. Aproximativ 50% dintre pacienții cu sindrom Peutz-Jeghers decedeaza prin cancer până la vârsta de 57 de ani. Riscul cumulativ de a dezvolta orice cancer asociat cu sindromul Peutz-Jeghers la pacientul de 15-64 de ani este de 93%. Printre formele

Male, aged 26, admitted to the pulmonology department for persistent dry cough, marked dyspnea, epigastric pain, melena (2 days before admission), weight loss 10 kg /2 months, asthenia. Hereditary disease diagnosed at age 5 during surgery for intussusception. Repeated surgery for partanintestinal obstructions and intestinal polyps (hamartomas) at age 10 and 19 and endoscopic gastric polypectomy at age 20.

On physical examination underweighted, normal blood pressure, tachycardia (120/min), tachypnea (30/min), SaO₂ 88%. Diffuse wheezing, crackles at bases bilaterally. Right inguinal lymph node (1 cm in diameter).

On fibrogastroduodenoscopy edema and hyperemia of the esophageal, gastric and duodenal mucosa, with no signs of erosions or active bleeding; in the middle third of the duodenum 3 small (3-5 mm) sessile polyps with smooth surface, pink colour, no erosion (not biopsy) (Fig. 1, pag. 59).

Questions

1. Considering history and skin lesions, which is the most likely diagnosis? (Fig. 1 [a, b] pag. 59).
2. What risks are associated with this syndrome?
3. What complication of the disease is suggested by chest imaging? (Fig. 1 [c, d, e, f] pag. 59).
4. What examination would you suggest for confirmation?

Answers

1. Peutz-Jeghers syndrome.
2. In young patients intestinal obstruction and intussusception (due to intestinal polyposis) are the main complications of Peutz-Jeghers syndrome. Approximately 50% of patients with Peutz-Jeghers die from cancer by the age of 57 years. The cumulative risk of developing any cancer in Peutz-Jeghers syndrome patients of 15-64 years of age is 93%.

particulare cancerul de colon și cancerul de sân au cea mai mare pondere (esofag-0,5%, stomac-29%, intestin subțire-13%, colon-39%, pancreas-36%, plămân-15%, testicule-9%, sân-54%, uter-9%, ovare-21%).

3. La radiografia cutiei toracice se evidențiază un sindrom interstițial extins, bilateral pe toată aria pulmonară, cu multiple opacități liniare, reticulare cu traiect hilifug și micronodulație, semnul siluetei exprimat prin ștergerea limitelor opacității cordului, accentuarea scizurii interlobare orizontale pe dreapta, hilurile pulmonare lărgite, deformate. La HRCT pulmonară se atestă prezența unui pattern nodular diseminat pe toată aria pulmonară și a unui pattern limfangitic mai exprimat în lobii inferiori bilateral (opacități reticulare, cu îngroșări nodulare ale septurilor interlobulare, noduli centrolobulari, linii și poligoane septale, îngroșare „în mărgelile” a scizurilor interlobare) – aspect înalt sugestiv pentru metastaze pulmonare cu limangită carcinoatoasă.
4. Biopsia ganglionului limfatic inghinal. Examenul histologic a arătat metastaze de adenocarcinom.

Sindromul Peutz-Jeghers este o maladie ereditară autozomal dominantă rară manifestată prin polipi hiperplastici (hamartoame) gastrointestinali în asociere cu leziuni pigmentate pe mucoase și tegumente. În 1921 un medic olandez, Jan Peutz, a identificat la membrii unei familii corelația dintre polipii intestinali și leziunile cutanate [1,6]. Cauza sindromului Peutz-Jeghers în majoritatea cazurilor (66-94%) este o mutație la nivelul genei de supresie tumorală *STK11/LKB1* (serina/treonina kinaza 11), cu o variabilitate mare a manifestărilor fenotipice (numărul și localizarea polipilor, aspectul și distribuția diferită a leziunilor cutanate) și a riscului de apariție a cancerului la acești pacienți [4].

Leziunile cutanate se prezintă sub forma unor macule mici, plate, de 1-5 mm, brune sau negricioase, localizate mai frecvent în zona peribucală, pe marginea buzei superioare, zona perinazală, pe antebrățe, palme, plante, degete și regiunea perianală. Unele leziuni se pot decolora la pubertate, persistând doar maculele la nivelul cavității bucale [5].

Ca și manifestări clinice ale sindromului Peutz-Jeghers sunt menționate episoade repetate de durere abdominală, hematemeză, melenă inexplicabilă la un pacient tânăr, prolapsul țesutului rectal, pubertate precoce, ginecomastie prin producție de estrogeni din tumorile celulelor Sertoli testiculare, invaginație gastrointestinală [2]. La pacienții tineri, invaginația și obstrucția intestinului subțire, determinate de prezența polipilor, sunt principalele complicații. Deși polipii gastrointestinali sunt hamartoame, pacienții cu sindromul Peutz-Jeghers au un risc de 15 ori mai mare de a dezvolta cancer intestinal [3], gastric sau de colon, necesitând investigații sistematice ale markerilor tumorali și examinări endoscopice.

Bibliografie/ References

1. Jeghers, H., V. A. McKusick, and K. H. Kaitz. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits: a syndrome of diagnostic significance. *N Engl J Med* 1949. 241:994-1006.
2. Gammon A, Jasperson K, Kohlmann W, Burt RW. Hamartomatous polyposis syndromes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(2):219-31.
3. Giardiello, F. M., S. B. Welsh, and S. R. Hamilton. et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med* 1987. 316:1511-1514.

Among particular forms colon cancer and breast cancer have the highest frequency (esophagus-0.5%, stomach- 29%, small intestine-13%, colon-39%, pancreas-36%, lung-15%, testes-9%, breast-54%, uterus-9%, ovaries-21%).

3. The chest X-ray shows interstitial syndrome with extensive bilateral linear and reticular opacities, small nodules, silhouette sign on the right heart border, prominent horizontal interlobar fissure on the right, enlarged and deformed hila. The HRCT shows diffuse nodular pattern throughout the whole pulmonary area and a lymphangitic pattern mainly in lower lobes (reticular opacities with nodular thickening of interlobular septa, centrilobular nodules, septal lines and polygons with beaded appearance) highly suggestive for lymphangitic carcinomatosis.
4. Inguinal lymph node biopsy. Histological examination showed adenocarcinoma metastases.

Peutz-Jeghers syndrome is a rare autosomal dominant inherited disorder manifested by hyperplastic gastrointestinal polyps (hamartomas) in association with mucosal and skin pigmentation. In 1921 a Dutch doctor, Jan Peutz, noted a relationship between intestinal polyps in a family members [1]. The cause Peutz-Jeghers syndrome in most cases (66-94%) is a mutation of the *STK11/LKB1* (serine/threonine kinase 11) tumor suppressor gene, with a high variability of phenotypic manifestations (the number and location of polyps, appearance and distribution of skin lesions) and increased risk of cancer [4,6].

Skin lesions are small (1-5 mm) flat brown or blackish patches, most commonly around the mouth, on the upper lip, nostrils, on the forearms, palms, plants, fingers and perianal area. Some lesions may fade after puberty but tend to persist only in the mouth [5]. Following clinical manifestations are mentioned in the Peutz-Jeghers syndrome: repeated episodes of abdominal pain, haematemesis, inexplicable melaena in a young patient, rectal tissue prolapse, precocious puberty, gynecomastia (estrogen production in testicular Sertoli cell tumors), gastrointestinal intussusception [2]. In young patients, intussusception and intestinal obstruction (caused by the presence of polyps) are the main complications. Although gastrointestinal polyps are hamartomas, Peutz-Jeghers syndrome patients have a 15 fold increased risk of developing intestinal and gastric cancer [3,6], requiring follow-up of tumor markers and endoscopy.

4. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, Olschwang S, Boardman LA, Gille JJ. *STK11* status and intussusception risk in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet*. Aug 2006;43(8):e41.
5. Bartholomew LG, Dahlin DC, Waugh JM. Intestinal polyposis associated with mucocutaneous melanin pigmentation Peutz-Jeghers syndrome; review of literature and report of six cases with special reference to pathologic findings. *Gastroenterology*. Mar 1957;32(3):434-51.
6. Attard T, et al. Peutz-Jeghers syndrome. www.emedicine.medscape.com/article/182006-overview.

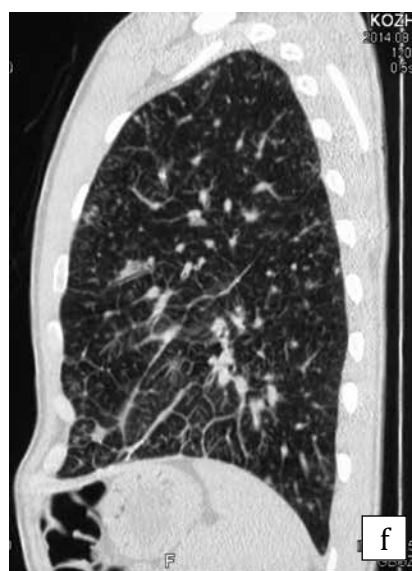
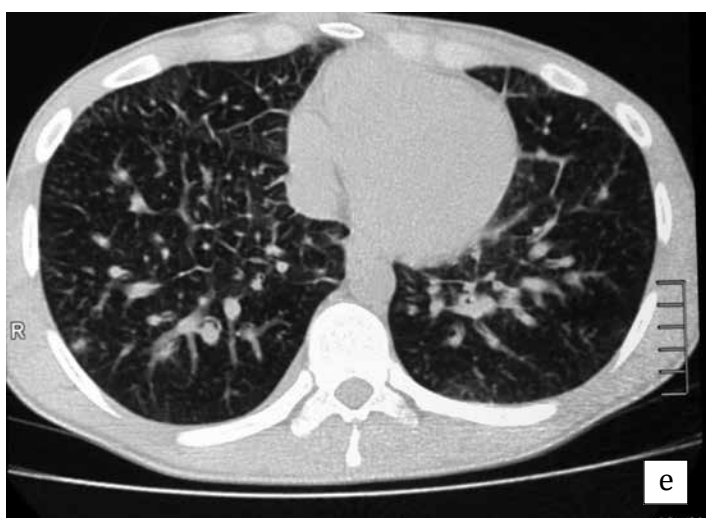
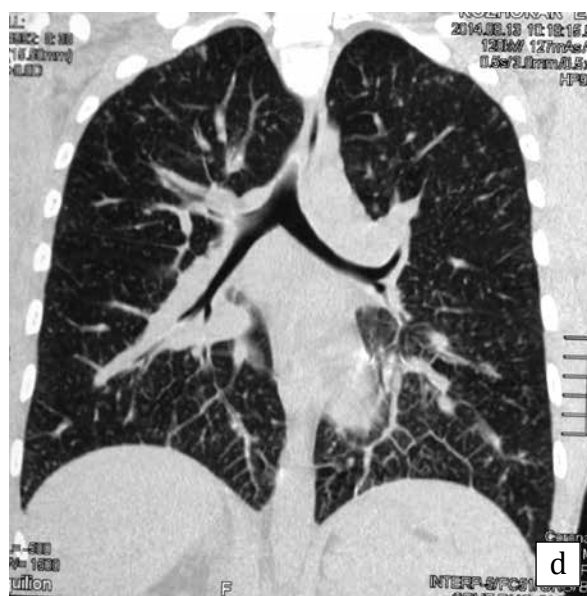


Fig. 1

Leziuni pulmonare în asociere cu macule melanocitice cutanate (a, b – modificări cutanate; c, d, e, f – tabloul imagistic)

Pulmonary changes associated with cutaneous melanin pigmentation (a, b – cutaneous modifications; c, d, e, f – imagistic presentation)