

La 71% pacienți cu BW din Republica Moldova, cu diferite forme clinice ale maladiei, predomină schimbări neurologice în jurul vârstei de 20 de ani, ceea ce este legat de depistarea tardivă a bolii.

2. Prin cercetarea actuală a fost stabilit faptul, că frecvența mutației His1069Glu la pacienții din Moldova este mai joasă în comparație cu cei din Europa, ceea ce poate fi explicat prin faptul, că diagnosticul clinic are anumite neajunsuri și este necesară trierea mai bună a pacienților pentru testul genetic și mărirea numărului de mutații, analizate prin metode de genetică moleculară.

3. La 75% dintre bolnavi cu manifestări clinice evidente ale maladiei mutația a fost depistată în stare heterozigotă.

4. Expresia și studierea mutațiilor transferazei ATP7B și corelarea ulterioară cu formele clinice ale bolii sunt aspecte extrem de importante pentru stabilirea diagnosticului la timp și elaborarea strategiilor de corectare medicamentoasă și necesită cercetări ulterioare aprofundate.

Bibliografie

1. Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, et al. *Gut*. 2000;46:415-419.
2. Harris ED. Cellular copper transport and metabolism. *Ann. Rev. Nutr.* 2000;20:291-310.

3. Harada M. Wilson disease. *Med. Electron. Microsc.* 2002;35:61-66.
4. Langner Cord, Denk Helmut. Wilson disease. 2004.
5. Thomas GR, Forbes JR, Roberts EA, et al. The Wilson disease gene: spectrum of mutations and their consequences. *Nature Genet.* 1995;9:210-217.
6. Wilson Disease. *Arch. Ophthalmol.* 2001;119:1556-1557.
7. Chowrinootoo GFE, Scowcroft H, Seymour CA. Caeruloplasmin isofoms in Wilson's disease in neotates. *Arch. Dis. Childs. Fetal Neotatal.* 1998.
8. Залялова ЗФ, Богданов ЭИ. Клинико-мрт анализ различных вариантов болезни Коновалова-Вильсона. *Неврологический вестник.* 2002;34(1-2):5-10.
9. Sacară Victoria. Degenerescența hepato-lenticulară. Tabloul clinic, structura genei și diagnosticul molecular-genetic. *Buletin de perinatologie.* 2006;4:34-37.

Corresponding author

Mocanu Natalia, Researcher

National Center of Health Reproduction and Medical Genetics

82, Burebista Street

Chisinau, MD-2062

Republic of Moldova

Telephone: 506415

E-mail gmocanud@yahoo.com

Manuscript received July 08, 2010; revised manuscript February 04, 2011

REVIEW ARTICLES

Sindromul Peutz-Jeghers (Hipermelanocitozele epidermice sau Lentiginosa periorificială)

N. Taran¹, Iu. Lupașco¹, M. Cojuhari²

¹Laboratorul de Gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”

²Spitalul Clinic Republican, secția de hepatologie

Peutz-Jeghers syndrome (Epidermal Hipermelanocytosis or periorificial Lentiginosa)

Peutz-Jeghers syndrome (PJS) is a Hamartomatous Polyposis syndrome that is characterized by concomitant presence of gastrointestinal polyposis and melanocytic maculele at the level of the lips, mouth and fingers. It is an autosomal dominant syndrome which appears with a ratio of 1:200000 births. PJS clinical diagnosis can be suspected if two or more polyps of Peutz-Jeghers type are detected in the gastrointestinal tract or if one Peutz-Jeghers polyp is associated with the characteristic pigmentation or with case history of heredocolaterale of PJS. We present a clinical case which creates difficulties in diagnosis, being a rarely encountered nosology. The following disease requires surveillance and monitoring in dynamics due to the increased risk of malignant: gastric, colo-rectal, lung, pancreatic, ovarian and breast cancer.

Key words: hyperpigmentation, gastric polyposis, Peutz Jeghers syndrome, hipermelanoze.

Синдром Пейтца-Егерса (эпидермальные гипермеланозы или Лентигиноз периорифициальный)

Синдром Пейтца-Егерса включает гамартоматозный полипоз, который характеризуется наличием желудочно-кишечного полипоза и скоплением макул меланоцитов в области губ, слизистых оболочек полости рта и пальцев. Заболевание передается по аутосомно-доминантному типу, распространенность которого составляет 1:200000 родов. Клинический диагноз предполагается, если находят два или более полипов типа Пейтца-Егерса в желудочно-кишечном тракте, или если данный полип ассоциируется с характерной пигментацией, или наличием наследственности с данным синдромом. Описываем клинический случай, который представляет сложности в диагностике, так как данная нозология редко встречается. Болезнь нуждается в наблюдении и мониторинге в динамике, представляя повышенный риск для малигнизации: рак желудка, колоректальных новообразований, легких, поджелудочной железы, яичника и молочной железы.

Ключевые слова: гиперпигментация, желудка новообразования, Пейтца-Егерса синдром, полипы.

Introducere

Sindromul Peutz-Jeghers (SPJ) este prezentat de combinația dintre leziunile pigmentate ale mucoasei bucale și polipii gastrointestinali. Acesta se caracterizează prin polipoza hamartomatoasă gastro-intestinală și macule melanocitare la nivelul buzelor, mucoasei bucale și degetelor. Este un sindrom autosomal dominant, care apare 1:200000 de nașteri. Incidența sindromului Peutz-Jeghers la femei și bărbați este aproximativ egală. Vârsta medie la diagnosticul sindromului este de 23 de ani la bărbați și 26 de ani la femei. Numărul, dimensiunea și localizarea polipilor poate varia de la pacient la pacient. Acest sindrom a fost descris inițial de Peutz în 1921, urmat apoi de Jeghers în 1941. Se asociază cu o creștere de 15 ori a riscului de cancer, comparativ cu populația generală; neoplaziile afectează în special tractul gastrointestinal (pancreasul și organele cavitare), dar și aparatul reproductiv masculin și feminin precum și plămânul. Morbiditățile asociate sindromului PJ includ obstrucția intestinului subțire și intususcepția, durerea abdominală, hematochezia, anemia și prolapsul unui polip rectal care se produc, de obicei, în a doua și a treia decadă de viață. Aproximativ 50% dintre pacienți dezvoltă un cancer până la vârsta de 57 de ani. Anamneza poate releva un istoric familial de sindrom PJ, episoade repetate de durere abdominală sau sângerare intestinală inexplicabilă la pacienții tineri (sub 25 de ani), neregularități ale ciclului menstrual la femei (prin hiperestrogenism), pubertate precoce.

Dezvoltarea ginecomastiei precede de obicei dezvoltarea neoplasmelor testiculare sau ginecologice. În sindromul Peutz-Jeghers polipii pot apare oriunde în tractul digestiv, cel mai frecvent în jejun, acompaniați de pete melanice ale buzelor și degetelor. Pigmentarea melanotică izolată mucocutanată fără polipi gastrointestinali a fost descrisă de asemenea datorită variabilității genetice a sindromului.

Polipii hamartomatoși, care apar în acest sindrom, sunt caracterizați prin benzi de țesut muscular neted prezent în lamina proprie. Diagnosticul clinic de SPJ se poate suspecta dacă se evidențiază doi sau mai mulți polipi de tip Peutz-Jeghers în tractul gastro-intestinal sau dacă un polip Peutz-Jeghers se asociază cu o pigmentare caracteristică sau cu antecedente heredocolaterale de SPJ [1, 3].

Clinic se observă: a) *pigmentație cutanată*: 1) macule melanice de culoare maron închis, situate la marginea mucoasei labiale, la nivelul mucoasei bucale și digestive; 2) mai puțin frecvent macule melanice se întâlnesc la nivelul tegumentului periorbital, perinazal, auricular, perianal, vulvar; 3) maculele melanice nu se regăsesc la naștere, apar în copilărie atingând un maxim de intensitate la pubertate; 4) pot degenera odată cu înaintarea în vârstă, dar nu s-au raportat cazuri de malignizare [1, 3]; b) *polipoza intestinală*: simptomatologia este reprezentată de dureri abdominale și invaginație recurentă; anemie hipocromă, melenă sau rectoragii, hematemeză; localizarea cea mai frecventă este situată la nivelul colonului [1, 4, 7].

Testarea genetică pentru SPJ

Managementul SPJ a fost îmbunătățit semnificativ în 1998 prin identificarea genei implicate în aproximativ 40%-60% dintre cazurile de SPJ (STK11/LKB1). STK11 este o serin treonin kinază, care se poate localiza în nucleu, rolul său în reglarea funcțiilor este parțial cunoscut. STK11 (gena

serine/threonine kinase 11) prezintă 9 exoni, care codează 436 aminoacid serin treonin kinaza, ce poate fi implicată în încetarea ciclului celular G1. Activitatea kinazică a STK11 pare a fi importantă în efectul său supresor tumoral [1, 3]. Testarea genetică pentru SPJ se poate realiza, actualmente, existând teste, care detectează mutația STK11, aceasta fiind singura genă identificată în producerea SPJ. Persoanele cu SPJ și rudele lor sunt candidații cei mai potriviți pentru testarea genetică, utilizându-se teste, care evaluează mutațiile STK11. Analizarea mutațiilor STK11 se face de obicei prin secvențierea ADN-ului, care are o sensibilitate de aproximativ 70% în familiile cu SPJ cunoscute pentru linkage-ul cu STK11. Analiza ADN-ului are o sensibilitate analitică scăzută printre indivizii cu SPJ sporadic [1, 3, 6].

Aproximativ 50% dintre pacienții cu SPJ nu au antecedente familiale. La persoanele care prezintă însă un istoric familial sugestiv, penetrația este aproape completă. În afară de predispoziția pentru cancer colo-rectal, SPJ este asociat cu un risc crescut pentru anumite neoplasme: cancer pancreatic, pulmonar, uterin, gastric, cancer de sân, melanoame. Datorită posibilității apariției unor cancere cu origine în diferite țesuturi, este necesar un program de supraveghere extins. Acest program de supraveghere este bazat pe recomandările din „*St. Mark's Polyposis Registry*”, care s-au elaborat pe baza unor opinii ale experților în materie și nu pe baza unor dovezi, provenite din trialuri clinice. Aceste criterii au fost reevaluate de curând în vederea detalierii testelor specifice și specificării intervalelor de testare recomandate [1, 4, 7].

Monitorizarea sindromului Peutz-Jeghers include: un examen fizic anual (cu evaluarea abdomenului, pelvisului, sânilor, testiculelor); hemoleucograma anuală; polipectomie endoscopică în cazul polipilor mari (> 5mm) sau polipilor hemoragici; esofagogastroduodenoscopie, colonoscopie și tranzit baritat cu vizualizarea intestinului subțire la fiecare 2 ani; ultrasonografie anuală - pancreas, pelvis (femei), testicule (bărbați); mamografie (femei) la 25, 30, 35 și 38 de ani, apoi la fiecare 2 ani până la vârsta de 50 de ani, apoi anual test Papanicolau - la fiecare 3 ani. Complicațiile sindromului PJ la pacienții tineri sunt reprezentate în special de obstrucție și intususcepție la nivelul intestinului subțire (datorate localizării polipilor la acest nivel). Odată cu înaintarea în vârstă, principala consecință a sindromului PJ este apariția cancerului (93% risc cumulativ la vârsta de 64 de ani). Localizările principale ale neoplaziilor, în ordinea riscului relativ, comparativ cu populația generală, sunt intestinul subțire, stomacul, pancreasul, colonul, esofagul, ovarul, plămânul, uterul, sânul și testiculul. Alte complicații sunt reprezentate de aderențele și obstrucțiile intestinale sau de sindromul de intestin scurt, rezultate din intervențiile chirurgicale repetate. Acestea pot fi limitate prin utilizarea metodelor endoscopice de rezecție a polipilor intestinali. Sindromul PJ face parte din hipermelanozele genetice. Hipermelanozele sunt hiperpigmentări cutanate, rezultate prin exces de pigment melanic. Din punct de vedere al structurii histologice hipermelanozele se împart în epidermice și dermice, iar după originea pigmentului în exces: în hipermelaninoze (creșterea activității melanocitelor) și hipermelanocitoze (creșterea numărului de melanocite).

Leziunile cutanate pot fi de culoare brună, neagră sau albastru închis, în plan histologic caracterizându-se printr-un exces de melanină și/sau de melanocite cu sediul epidermic și/sau dermic. [3, 9, 11]. Cel mai frecvent leziunile cutanate din hipermelanoze debutează și predomină în zone pigmentate în mod fiziologic (regiuni expuse la soare, cicatrici, pliuri). Hipermelanozele inițial circumscrise pot prezenta un caracter difuz în evoluție, prin confluența leziunilor (de ex.: cloasma), devenind astfel dificil de clasificat [11]. După criteriul etiologic hipermelanozele se clasifică în genetice, metabolice, endocrine, carentiale, induse de agenți fizici, toxici; infecțioase, tumorale, neurologice, postinflamatorii, apărute în urma unor boli sistemice sau idiopatice. Hipermelanozele genetice pot fi circumscrise sau generalizate (difuze). Cele circumscrise corespund în general nevilor sau hamartoamelor și pot fi expresia cutanată a unor sindroame complexe, cum ar fi anomalii cardiace, în timp ce hipermelanozele difuze sunt adesea semnul unei maladii sistemice (în special metabolice sau endocrine). În cazul leziunilor circumscrise se evidențiază foarte bine bordura dintre pielea sănătoasă și cea bolnavă. Hipermelanozele difuze pot fi întâlnite în cursul unor boli sistemice și necesită întotdeauna un bilanț corect clinicobiologic [3, 9, 11]. Principalele cauze ale hipermelanozelor difuze sunt: boala Addison și alte endocrinopatii (hipertiroidia, acromegalia etc.); tumorile secretante de hormon adrenocorticotrop (ACTH) sau hormon melanocit stimulator (MSH); hemocromatoza (hemosideroza și hipermelanoza); porfiriile; carența vitaminică și malabsorbția; melanomul metastatic; afecțiunile neurologice (tumori cerebrale); alte maladii sistemice (sclerodermii, sindromul POEMS); infecții cronice; ciroza; insuficiență renală; eritrodermii (în cadrul sindromului Sezary, infecției cu HIV etc.); medicamente; substanțe toxice (arsenic etc.) [5, 9].

Hipermelanozele epidermice pot fi localizate sau difuze. Hipermelanozele epidermice localizate (circumscrise) pot fi congenitale sau cu apariție tardivă. Leziunile cutanate pot fi unice sau multiple. Hipermelanocitozele epidermice (prin creșterea numărului de melanocite) se numesc lentigo și sunt macule maron închis sau chiar negre, localizate muco-cutanat. Cel mai frecvent leziunile de lentigo sunt izolate (fără predispoziție genetică), eventual există și forme eruptive sau segmentare [8]. Alteori leziunile de lentigo se regasesc în afecțiuni numite *lentiginoze* (L). Aceasta cuprinde mai multe forme clinice: *L. ereditară a negrilor*, *L. centro-facială neurodistrofică Touraine*, *L. periorificală Peutz-Jeghers*, *sindromul LEOPARD*, *sindromul LAMB* și *xeroderma pigmentosum* [2, 8, 10].

Lentigoza periorificală Peutz-Jeghers se transmite autosomal dominant. Din punct de vedere clinic leziunile sunt macule hiperpigmentare rotund-ovale, cu diametrul de 1-5 mm, situate fie la nivel cutanat (periorifical, palmoplantar, față dorsală - mâini și picioare), fie la nivelul mucoaselor bucală și genitală. Leziunile cutanate, spre deosebire de cele mucoase, se ameliorează după perioada de pubertate. Pot fi prezente pigmentații unghiale difuze sau în bandă. Boala se poate asocia cu polipoza gastrică, duodenală și colonică, care degenerază doar în 2-3% din cazuri. Neoplasmul mamar și cel de organe genitale sunt cele mai frecvente asocieri în rândul neoplaziilor.

Caz clinic. O pacientă în vârstă de 49 de ani, internată în secția hepatologie a Spitalului Clinic Republican la data de 25.03.2010, se adresează cu următoarele acuze: hiperpigmentarea buzelor, hiperpigmentarea mucoasei cavității bucale, a părții lateral-inferioare a limbii, hiperpigmentarea unghiilor - policelui, degetelor I și II ale mâinilor, hiperpigmentarea părții de sus a gingiei, xerostomie, discomfort abdominal, prurit cutanat nemanifest, constipații. Se consideră bolnavă din 1991, când primar observă apariția unei hiperpigmentări de culoare cenușie-albăstruie în regiunea de sus a gingiei. Din 1996 zonele de hiperpigmentare se extind pe marginea inferioară a buzelor, unghia policelui și mucoasa cavității bucale, care treptat au o tendință de generalizare - pe unghiile degetelor I și II, partea lateral inferioară a limbii. În legătură cu hiperpigmentările enumerate solicită consultații repetate la specialiști din diverse domenii (oncolog, stomatolog, internist), dar fără rezultat pozitiv în vederea confirmării diagnosticului. Starea se agravează din vara anului 2009. După o insolăție și bronzare la mare apare prurit cutanat, însoțit de artralгии ale articulațiilor mari, cefalee. Este examinată la locul de trai, investigată, depistată hepatosplenomegalie în absența markerilor pentru hepatitele virale. Pentru precizarea și confirmarea diagnosticului a fost internată în secția hepatologie SCR.

Din antecedente: căsătorită, 2 copii. Menstruație de la 14 ani, regulată, durata 3-4 zile. În 1996 a suportat hemoroidectomie, în 2008 - colecistectomie. Anamneza alergologică și ereditară neagravată. Noxe profesionale: timp de 11 ani (1981-1992) activează la un magazin tehnic, fiind expusă influenței nocive a utilajului tehnic (frigidere, televizoare, aparate video, inclusiv sudarea).

La internarea în clinică prezintă o stare generală satisfăcătoare. Tegumentele palide, turgor muscular păstrat. Marginea inferioară a buzelor, unghiile - policele, indicele și degetul III cu hiperpigmentare de culoare cenușie (fig. 1, 4, 5, 6). În cavitatea bucală - mucoasa hiperpigmentată difuz, de nuanță cenușie-cianotică, partea lateral-inferioară a limbii și mucoasa superioară a gingiei la fel cu hiperpigmentare cenușie (fig. 2, 3).

O patologie a sistemului respirator sau cardio-vascular nu a fost depistată; TA 120/75 mm Hg, frecvența contracțiilor cardiace - 70 pe minut. Sistemul digestiv: limba umedă, cu depuneri albicioase, amprente dentare marginal; distal și marginal, pe dreapta hiperpigmentare cenușie (fig. 2). Palparea superficială și profundă evidențiază sensibilitate în epigastru și hipocondrul drept. Dimensiunile după Kurlov: 14 x 10 x 9 cm. Dimensiunile splinei percutor: 13 x 6 cm. Ficatul proemină de sub rebord cu 4-5 cm, palpator este elastic, marginea rotunjită, indoloră la palpare, suprafața regulată. Splina: palpator la rebord, consistența elastică, marginea rotunjită, indoloră. Scaunul constipant, 1 dată la 3-4 zile.

Din analizele clinice de laborator, menționăm anemie feriprivă: Hemograma: Hb - 97 g/l, er. $4,10 \times 10^{12}$, indice de culoare - 0,7, trombocite - $318 \times 10^9/l$, leucocite - $7,9 \times 10^9$, formula leucocitară neschimbată. Fer seric - 4,3 umoll (9,0-30,4), feritină 1,8 (10-124). Analizele biochimice ale sângelui, care reflectă principalele sindroame patologice



Fig. 1. Hiperpigmentarea mucoasei buzelor.



Fig. 2. Hiperpigmentarea limbii.



Fig. 3. Hiperpigmentarea gingiei.

hepatice: citolitic, hepatopriv, imunoinflamator și colestatic, sunt fără schimbări patologice. Alfa amilaza pancreatică - 77 un/l (15-100), lipaza - 28 mmol/sl (38), ureea - 6,5 mmol (2,5-7,5), creatinina - 51,3 umol (53-115), glucoza ser - 5,0 mmol (3,5-5,5), ceruloplazmina - 33,2 umol (15-60), Kaliu - 4,9 mmol (3,5-5,5), Natriu - 144 mmol (135-155), Ca - 2,01 mmol/l (2,06-2,6). Indicii metabolismului lipidic: colesterol seric total - 6,8 mmol/l (3,6-5,2), trigliceride - 0,9 mmol/l (0,4-2,3), β lipoproteide - 59 un. (35-55), lipoproteide cu densitate înaltă - 1,05 mmol/l (0,91-1,56), lipoproteide cu densitate joasă - 5,57 mmol (2,2-4,6), indexul colesterinic

al aterogeniei plasmei - 5,48. Pentru confirmarea diagnosticului și excluderea patologiei virale s-au apreciat markerii hepatitelor virale, inclusiv și alți viruși hepatotropi, aceștia fiind negativi (HBsAg, AntiHBs, AntiHBc sum, Anti HCV, Anti HDV, Anti HSV1 IgM, Anti HSV2 Ig M, Anti CMV IgM, Anti EBV). Diagnosticul hepatitei autoimune a fost exclus în baza efectuării spectrului de markeri autoimuni (Anti ds DNA Ig G, Ac MPO ANCA, Anti AMA - M2, Anti LKM - 1, Anti LC-1, Anti SLA/LP, Anti Cardiolipinici Ig G, Anti Fosfolipidici Ig G). Pentru confirmarea diagnosticului s-au apreciat markerii tumorali - alfa-fetoproteina - 2,5 (< 10 ME/ml), CA - 125 - 24,3 u/ml (0-35), CA - 19-9 - 124,8 u/ml (0-40). Pentru excluderea componentului toxic s-a determinat componența chimică a mineralelor și metalelor grele din serul sanguin, urină, unghii și păr: în componența chimică a tuturor mostrelor au fost depistate în cantități neînsemnate metale grele: Fe, Cu, Zn, Cr, Ni. În cantități mari în sânge și cantități neînsemnate în urină, păr și unghii a fost depistat Mn. Metale grele: mercur, staniu, stibiu, plumb, argint, taliu, arsen, bariu, bismut, molibden, cadmiu și cobalt nu au fost depistate. Cercetarea bacteriologică la dismicrobism intestinal depistează bifidumbacterii 10^5 (N- 10^8), Lactobacterii 10^5 (N- 10^8), prezența *E. coli* cu fermentație redusă 10^7 (N < 10^6), *E. coli hemolitica* 10^6 (N⁰), alte microorganisme condiționat patogene - *Enterococcus* > 10^8 (N 10^6). Microbii decelați: *E. Faecium* 10^8 , *E. coli hemolitica* 10^6 , *E. coli* cu fermentație redusă 10^7 , fiind testată sensibilitatea antibioticelor la tulpinile date: ampicilină, amoxiclav, cefuroxim, ciprofloxacina.

MRF a cutiei toracice stabilește o osteocondroză dorsală, spondiloză deformantă. Spondilopatie hormonală. Bronșită cronică. Cordul normal. La efectuarea ECG - ritm sinusal, frecvența cardiacă 80 b/min, AEC - normală. Semne indirecte de hipertrofie ventriculară stângă. Urograma - fără schimbări patologice.

Cercetarea USG a organelor abdominale a constatat hepatomegalie minimală pe contul LD (14,96 cm), ptoză renală bilaterală. Efectuarea Doppler duplex color al sistemului portal confirmă hepatosplenomegalie nesemnificativă (ficat - lobul drept - 119,0 mm; lobul stâng 73,0 mm, splina: 128 x 53 mm), steatoză hepatică moderată. Semne ecografice de pancreatită cronică. Parametrii dopplerografici - în limitele normei (indice de congestie - 0,038. Raport spleno - portal - 34%). La investigarea R-scopiei stomacului cu pasaj pe intestinul subțire se suspectează prezența polipilor gastrici, gastroduodenită, duodenostază. Pasaj pe intestinul subțire normoton. La fibrogastroduodenoscopie depistăm duodenită erozivă secundară, gastrită de reflux eritematoasă, prezența polipilor erozați ai corpului (1,0 cm) și a antrumului gastric (0,6 cm). Biopsia polipilor depistează complexe unice ale celulelor epitelului prizmatic cu hipoplazie moderată. *H. pylori* nu s-a depistat. Efectuarea polipectomiei cu biopsie constată polipi glandulari gastrici cu edem și infiltrație limfocitară sporadică a stromei. Pentru excluderea polipozei intestinale se efectuează irigoscopia, care stabilește dolicosigma, prezența sindromului intestinului iritat. Efectuarea RRS nu depistează o patologie organică. La fibrocolonoscopie se depistează flexuri torsionate pronunțate de colon (îndreptate cu greu în timpul



Fig. 4, 5, 6. Hiperpigmentarea unghiilor.

examinării), colită superficială. Scintigrafia hepato-splenică constată leziuni difuze ale ficatului. Pentru excluderea unei tumori de pancreas, luând în vedere concentrația crescută de CA-19-9 (124,8 u/ml), se efectuează tomografia prin RM abdominală în regim colangio-pancreatografic, care evidențiază căile biliare principale intrahepatice și extrahepatice permeabile, cu calibrul în limitele normalului, coledocul – 0,4 cm. Absența vizualizării colecistului (colecistectomie), vizualizare vagă a ductului Wirsung în porțiunea cefalică a pancreasului. Efectuarea TC abdominale reflectă semne indirecte de pancreatită cronică. Colecistectomie. Absența formațiunilor voluminoase în organele abdomenului.

Consultația specialiștilor: Proctolog: rectocele gr. II. Dolicosigma. Oncolog - melanoză difuză a cavității bucale. Ginecolog - salpingită cronică pe stânga. Uter fibromatos.

În urma investigațiilor a fost stabilit următorul diagnostic clinic:

Sindromul Peutz Jeghers. Gastrită cronică tip C. Polipoză gastrică. Duodenită erozivă. Anemie feriprivă gr. II. Steatoză hepatică non alcoolică, activitate moderată. Colecistectomie, 2008. Disfuncția sfincterului Oddi, tip pancreatic. Pancreatită cronică recidivantă cu dereglarea funcției exocrine, acutizare. Disbioză intestinală secundară. Dolicosigma. Rectocele, gr. II.

Pe parcursul aflării în staționar, pacientei i s-a efectuat polipectomie gastrică.

S-a administrat tratament etiopatogenetic cu: Sol. Quamati 20 ml i/v de 2 ori pe zi, Sol. Essentiale 10 ml i/v 1 dată pe zi, Sol. Fosfalugel câte 1 pliculeț - de 4 ori pe zi, Sol Arginină 250,0 ml i/v de 2 ori pe săptămână, Sol. Hepasol neo - 500 ml i/v de 2 ori pe săptămână, Sol. Duphalak 10 ml de 2 ori pe zi, tab. Kreon 10000 câte 1 caps. de 3 ori pe zi, tab. Sorbifer câte 1 past., de 2 ori pe zi.

La externare pacientei i s-a recomandat o evidență în dinamică la gastrolog la locul de trai, evidența în dinamică la specialiști: ginecolog, mamolog, hepatolog (în vederea efectuării FGDS, USG organelor abdominale și genitale, colonoscopiei de 1-2 ori pe an).

Atenționăm asupra algoritmului de screening, deoarece în sindromul Peutz-Jeghers se recomandă efectuarea colonoscopiei începând cu vârsta de 18 ani (sau mai devreme dacă simptomatologia o impune), o dată la 3 ani. Se practică polipectomia, în special când polipii au dimensiuni peste 1,5 cm, iar postoperator se recomandă colonoscopia pentru depistarea recurențelor. Se recomandă screening periodic pentru sân, cervix uterin, testicule, ovare, tract gastrointestinal superior, pancreas [4, 6]. Acest caz

clinic a fost prezentat deoarece are o incidență foarte rară, prezintă în plan diagnostic dificultăți și nu în ultimul rând necesită supraveghere și monitorizare în dinamică în vederea riscului crescut de malignizare: cancer gastric, colo-rectal, pulmonar, pancreatic, ovarian și de sân. Prezentarea cazului dat, are ca scop atenționarea medicului asupra faptului, că sindromul Peutz-Jeghers, deși este o patologie rar întâlnită, necesită o supraveghere în dinamică, examinarea organelor țintă în vederea riscului crescut de cancer, și nu în ultimul rând necesitatea examinării rudelor pacientului.

Bibliografie

1. Abed AA, Gunther K, Kraus C. Mutation screening at the RNA level of the STK11/LKB1 gene in Peutz-Jeghers syndrome reveals complex splicing abnormalities and a novel mRNA isoform (STK11 c. 597 (insertion mark) 598 ins IVS4). *Hum Mutat.* 2001;18:397-410.
2. Arnsmeier SL, Paller AS. Pigmentary anomalies in the multiple lentiginos syndrome: is it distinct from Leopard syndrome? *Pediatr Dermatol.* 1996;13:100-104.
3. Branișteanu Daciana, Molodoi Andreea, Branișteanu Luminița, ș. a. Hiperpigmentările melanice (Hipermelanozele). *Jurnalul Dermato. Venerol.* 2007;52:231-236.
4. Dajbog Elena, Lefter LP, Scripcariu V, ș. a. Ereditatea în cancerul colo-rectal polipozic- screening de diagnostic. *Jurnalul de Chirurgie.* 2006;2(1):6-18.
5. Feingold KR, Elias PM. Endocrine-skin interactions. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19:1-20.
6. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology.* 2000;119:1447-1453.
7. Howe JR, Shellnut J, Wagner B, et al. Common deletion of SMAD4 in juvenile polyposis is a mutational hotspot. *Am J Hum Genet.* 2002;70:1357-1362.
8. Kaddu S, Soyer HP, Wolf IH, et al. Retikulare lentigo. *Hautarzt.* 1997;48:181-185.
9. Lipsker D, Grosshans E. Hyperpigmentations. *Encycl Med Chir, Dermatologie.* 98580-A-10. Paris: Elsevier. 1999;15.
10. Rahman SB, Bawan J. Lentigo. *Int J Dermatol.* 1996;35:229-239.
11. Westerhof W, Beemer FA, Cormane RH, et al. Hereditary congenital hypopigmented and hyperpigmented macules. *Arch Dermatol.* 1978;114:931-936.
12. Winaver S, Fletcher R, Rex D. Colorectal Cancer Screening and Surveillance: Clinical Guidelines and Rationale - Update Based on New Evidence. *Gastroenterology.* 2003;124:544-560.

Corresponding author

Taran Natalia, M. D., Ph. D., Researcher

Laboratory of Gastroenterology

Department of Internal Medicine

Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University

29, N. Testemitanu Street

Chisinau, Republic of Moldova

Telephone 205539

E-mail: natalita_taran@yahoo.com

Manuscript received November 12, 2010; revised manuscript February 04, 2011