

15. Peutz-Jeghers Syndroom (PJS)

Expert opinion

Diagnostische criteria

- Vaststelling van een mutatie in het *STK11*-gen
- Op klinische gronden kan de diagnose gesteld worden bij:

A) Een positieve familie anamnese voor PJS, en

1. ≥ 1 histologisch bevestigde PJS poliepen (hamartomen), of
2. Karakteristieke pigmentaties van huid en slijmvliezen

B) Een negatieve familie anamnese voor PJS, en

1. ≥ 3 histologisch bevestigde PJS poliepen, of
2. ≥ 1 histologisch bevestigde PJS poliep(en) en karakteristieke pigmentaties van huid en slijmvliezen

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant
- Bij ongeveer 50% van de patiënten is sprake van een de novo mutatie

Prevalentie:

- Zeldzaam, ongeveer 70 families in Nederland

Kliniek:

- Typische pigmentvlekjes (lentigines) vooral op lippen en wangslimvlies, maar ook op vingertoppen (inclusief nagelbedden), tenen en zelden genitalia externa; ontstaan op kinderleeftijd en vervagen met toenemende leeftijd
- Hamartomen in de tractus digestivus (zelden in luchtwegen, KNO-gebied of urinewegen)
- Vanaf de kinderleeftijd kunnen hamartomen aanleiding geven tot klachten; buikpijn, acute buik door invaginatie/obstructie, rectaal bloedverlies, anemie en prolaps rectumpoliep. Het risico op invaginatie/obstructie is rond de 50% voor de leeftijd van 20 jaar

- Op de kinderleeftijd hormoon-producerende tumoren van testis en ovaria die aanleiding kunnen geven tot pubertas praecox (zeer zeldzaam)
- Op volwassen leeftijd bovendien verhoogde kans op zowel gastro-intestinale, als extra-gastro-intestinale maligniteiten. Cumulatieve kankerrisico op de leeftijd van 60-70 jaar: mamma 32-54%, colorectum 30-39%, maag 29%*, pancreas 11-36%, ovarium (epitheliaal en stromaal) 21%*, dunne darm 13%*, long 7-17%, cervix: mucineus adenocarcinoom (adenoma malignum) 10%*, endometrium 9%*, testis tumoren 9%* en slokdarm 0,5%; cumulatief risico alle maligniteiten: 37-93%; gastro-intestinale maligniteiten (incl. pancreas): 38-66%

** op basis van de meta-analyse van Giardiello FM et al. ref. 9*

Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Indien voldaan wordt aan de diagnostische criteria

DNA-diagnostiek:

- Indien alleen pigmentaties aanwezig zijn, kan afhankelijk van type pigmentaties/huid en leeftijd van de patiënt DNA-diagnostiek overwogen worden. Solitaire PJS-poliepen kunnen heel goed sporadisch zijn
- Indien mutatie bekend: presymptomatisch DNA-onderzoek vanaf 10 jaar

Periodiek onderzoek:

- Individuen met een klinische PJS diagnose en *STK11*-gen mutatiedragers
- Controle door de (kinder)MDL-arts
- Op de kinderleeftijd is het onderzoek vooral gericht op preventie van poliep-gerelateerde complicaties, op latere leeftijd op vroegdetectie van (pre)maligniteiten
- Follow-up bij voorkeur in een gespecialiseerd centrum
- Waarde van periodiek onderzoek en onderstaande aanbevelingen onbekend

Tabel 1. Surveillance adviezen voor Nederlandse PJS patiënten (ref. 4,7)

Onderzoek*	Start leeftijd	Interval
Anamnese, lichamelijk onderzoek (incl. palpatie testes), Hb controle	10 jaar	1 jaar
Video-capsule-endoscopie (VCE) en/of MRI-enteroclyse**	10 jaar	2-3 jaar
Gastroduodenoscopie	20 jaar	2-5 jaar (afhankelijk van bevindingen)
Coloscopie	25-30 jaar	2-5 jaar (afhankelijk van bevindingen)
MRI & endo-echografie (EUS) pancreas	30 jaar	1 jaar (alleen in studieverband)
MRI mammae Mammografie & MRI	25 jaar 30 jaar	1 jaar 6 maanden***
Cervixcytologie, transvaginale echografie (evt pipelle), CA-125	25-30 jaar	1 jaar

* Eerder en/of frequenter onderzoek bij klinische verschijnselen

** Indien VCE poliepen toont is MRI-enteroclyse aan te bevelen om de exacte locatie en grootte van de poliepen te bepalen. Poliepen >1 cm in diameter zijn een indicatie voor dubbel-ballon enteroscopie (DBE) met poliepectomie

*** Mammografie en MRI halfjaarlijks om en om

Algemeen:

- Besluitvorming t.a.v. beleid en follow-up mutatie dragers bij voorkeur in multidisciplinair verband in een gespecialiseerd centrum

Website

- www.erfelijkheid.nl

Literatuur

1. Lim W, Olschwang S, Keller JJ et al. Relative frequency and morphology of cancers in *STK11* mutation carriers. *Gastroenterology* 2004; 126: 1788-10
2. Hearle N, Schumacher V, Menko FH et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3209-15
3. Mehenni H, Resta N, Park JG et al. Cancer risks in *LKB1* germline mutation carriers. *Gut* 2006; 55: 984-90
4. Van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM et al. High Cancer Risk in Peutz-Jeghers Syndrome: A Systematic Review and Surveillance Recommendations. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1258-64
5. Van Lier MG, Westerman AM, Wagner A et al. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2011; 60: 141-7
6. Van Lier MG, Mathus-Vliegen EM, Wagner A et al. High cumulative risk of intussusception in patients with Peutz-Jeghers syndrome. Time to update surveillance guidelines? *Am J Gastroent* 2010;106: 940-5
7. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010; 59: 975-86
8. Thakkar K, Fishman, Gilger MA et al. Colorectal polyps in childhood. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24: 632-7
9. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119:1447-53