

Peutz-Jeghers Sendromlu Çocuk Olgularımızın Değerlendirilmesi; Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deneyimi

Evaluation of Our Pediatric Cases with Peutz-Jeghers Syndrome; Experience of Ondokuz Mayıs University

Dr. Gönül DİNLER,^{a,b}
Dr. Faruk BARLIK,^a
Dr. Bilge CAN,^{a,c}
Dr. Sancar BARIŞ,^{a,c}
Dr. Feride DURU,^{a,d}
Dr. Ayhan Gazi KALAYCI,^{a,b}
Dr. Emel ÖZYÜREK^{a,d}

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
^bGastroenteroloji,
^cPatoloji AD,
^dHematoloji BD,
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Samsun

Geliş Tarihi/Received: 05.11.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 05.07.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Gönül DİNLER
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Gastroenteroloji BD, Samsun,
TÜRKİYE/TURKEY
gdinler@omu.edu.tr

ÖZET Amaç: Peutz-Jeghers sendromu, dudaklarda ve mukozalarda melanotik maküller ve gastro-intestinal kanalda polipozis ile karakterize bir hastalıktır. Ortalama tanı alma yaşının 20'li yıllar olduğu bilinen bu tablo, erken çocukluk döneminde tekrarlayan karın ağrıları ve düzelmeyen demir eksikliği anemisi gibi daha sinsi bulgularla karşımıza çıkabilir. Bu yazıda amacımız çocukluk çağında Peutz-Jeghers sendromu tanısıyla izlenen hastalarımızın başvuru yakınmaları, tanı ve tedavi izlemleri ile ilgili deneyimlerimizi paylaşmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Peutz-Jeghers sendromu tanısıyla izlenen beş hastanın başvuru yakınmaları, klinik, laboratuvar, endoskopik ve histopatolojik bulguları ve izlem süreçleri ile ilgili veriler değerlendirildi. **Bulgular:** Hastanemize başvuru yaş ortalamaları 7.3 ± 3 (2.5-10) yılıdır. Karın ağrısı hastaların hepsinde (%100), akut karın tablosu (invajinasyon) iki (%40), kansızlık-solukluk üç (%60) hastada ilk başvuru yakınmasıydı. Hastaların hepsinde dudaklarda hiperpigmente maküller ve pozitif aile öyküsü vardı. Hamartomatöz yapıdaki polipler jejunum (%100), mide (%80), rektum (%60), ve duodenumda (%20) saptandı. **Sonuç:** Tedaviyle düzelmeyen demir eksikliği anemisi ve tekrarlayıcı karın ağrıları olan çocuklarda, aile öyküsünün polipozis açısından iyi alınması ve Peutz-Jeghers sendromunun ayırıcı tanıda düşünülmesi, bu hastaların ve varsa diğer aile bireylerinin tanı ve izlemleri açısından yerinde olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Peutz-Jeghers sendromu; anemi, demir eksikliği; karın ağrısı; hiperpigmentasyon; intestinal polipler

ABSTRACT Objective: Peutz-Jeghers syndrome is a disease characterized by melanotic macules on the lips and the mucous membranes and polyposis in the gastrointestinal tractus. This condition which is known to be diagnosed around 20 years of age can appear with recurrent abdominal pain and cause more insidious symptoms as refractory iron deficiency anemia in early childhood. In this report, we aimed to share our experiences on the application complaints, diagnosis and therapeutic monitorization of our patients who were followed up with diagnosis of Peutz-Jeghers syndrome in childhood. **Material and Methods:** Admission complaints, clinical, laboratory, endoscopic and histopathological findings and data of monitorization of five patients with Peutz-Jeghers syndrome were evaluated. **Results:** Mean age of application to our hospital was 7.3 ± 3 (2.5-10) years. First application complaints were abdominal pain in all of the patients (100%), acute abdomen in two patients (invagination) (40%) and anemia-pallor in three patients (60%). All of the patients had hyperpigmented maculee on the lips and a positive family history. Hamartomatous polyps were detected in jejunum (100%), stomach (80%), rectum (60%) and duodenum (20%). **Conclusion:** Questioning of family history in terms of polyposis and suggestion of Peutz-Jeghers Syndrome in differential diagnosis of children with refractory iron deficiency anemia and recurrent abdominal pain would be beneficial for the diagnosis and follow-up of these patients and the other family members with the disease.

Key Words: Peutz-Jeghers syndrome; anemia, iron-deficiency; abdominal pain; hyperpigmentation; intestinal polyps

doi:10.5336/medsci.2009-16014

Copyright © 2011 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011;31(3):590-6

Peutz-Jeghers sendromu (PJS), dudaklarda, bukkal mukozada veya ciltte hiperpigmente maküler lezyonlar, gastrointestinal sistemde hamartomatöz polipozis ve kansere eğilim ile seyreden bir hastalıktır.¹⁻⁴ Otozomal dominant kalıtılan bu hastalığa tümör supressör işlevi olan nükleer serin/tirozin kinazı (STK) kodlayan STK11/LKB1 geninin neden olduğu gösterilmiştir.³⁻⁶ Bu sendromun dikkat çekici bulgularından biri olan dudaklardaki hiperpigmentasyon erken bebeklik döneminden başlayarak hayatın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilmektedir. Gastrointestinal sistemde gelişen polipler nedeniyle, ilk yakınmalar genellikle karın ağrısı, invajinasyon ve tedaviye dirençli demir eksikliği anemisiidir. Her ne kadar bu yakınmaların başlama yaşı çocukluk döneminden itibaren olsa da, hastaların tanı alma yaş ortalamaları 20'li yaşlar olarak bildirilmektedir.⁷

Bu makalede, tedaviyle düzelmeyen/tekrarlayan demir eksikliği anemisi ve/veya karın ağrısı yakınmaları ön planda olan, üç farklı aileden beş çocuğun tanısının, aile öyküsü ve fizik inceleme bulguları ile nasıl konulduğuna dikkati çekmek istedik.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çocuk Gastroenteroloji bölümümüzde PJS tanısı ile izlenen hastaların dosya, endoskopi ve patoloji kayıtları geriye dönük olarak gözden geçirildi. Fizik incelemede dudaklarda hiperpigmente maküller, gastrointestinal sistemde hamartomatöz polipler ve pozitif aile öyküsünün olması tanı için yeterli kriterler olarak kabul edildi.⁶ Hastanemizde izlenen, bu kriterlere uygun beş çocuk saptandı. Hasta dosyalarından, başvuru yakınmaları, yakınmalarının başladığı yaş ve bu dönemde yapılan tanıya yönelik tetkikler kaydedildi. Endoskopik yada cerrahi olarak alınan patoloji materyallerinden hazırlanmış preparatlar yeniden gözden geçirildi. Veriler ortalama±standart sapma (SS) ve yüzde (%) olarak verildi.

BULGULAR

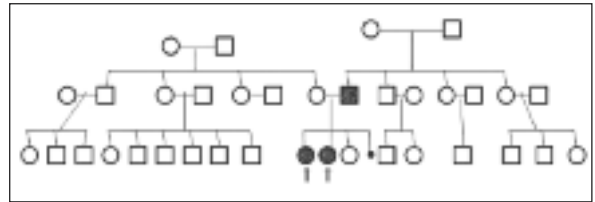
Üçü kız, beş hastanın başvuru sırasında yaş ortalamaları 7.3 ± 3 (2.5-10) yıldır. Soygeçmişleri değerlendirildiğinde, ikişer kardeş olan beş çocuğun

aralarında akrabalık bulunmayan üç farklı aileden geldiği ve hepsinde PJS'li aile öyküsü olduğu öğrenildi. İlk dört hastamıza ait soy ağaçları Şekil 1'de gösterilmiştir. Kardeş olan 3 ve 4 numaralı olguların annesinin 38 yaşında iken serviks kanserinden öldüğü ve onun da dudaklarında hiperpigmentasyon olduğu öğrenildi.

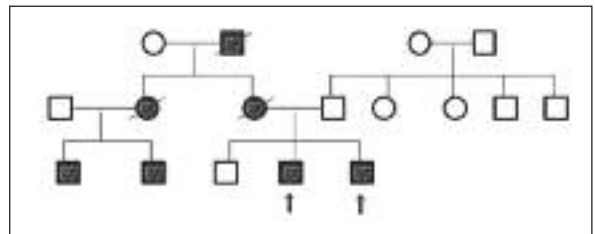
Karın ağrısı en sık başvuru yakınmasıydı (% 100) ve iki olgu (olgu 2 ve 4) akut karın (invajinasyon) bulgularıyla gelmişti ve operasyon sırasında invajinasyona neden olan ince bağırsakta polipler saptanmıştı. Bir hastamızda (olgu 3) izleminin yedinci yılında magnetik rezonans (MR)-enteroklizis ile invajinasyon saptandı. İkinci sıklıktaki başvuru yakınması anemiye ait halsizlik, solukluk şeklindeydi ve üç hastamızda (% 60) vardı (Tablo 1). Olgu 2'de başvuru sırasında zaman zaman olan meleno öyküsü dışında hastalardan hematememelen meleno ya da hematokezya öyküsü alınmadı.

Fizik incelemede, hastaların hiçbirinde büyüme geriliği saptanmadı. Hastaların hepsinde bize ilk gelişlerinden itibaren dudaklarında hiperpigmente makülleri vardı (Resim 1).

Tüm olguların demir depoları azalmıştı. İki olguda derin olmayan anemi vardı. İzlemleri süresince hastalar devamlı yada aralıklı oral demir



ŞEKİL 1A: Olgu 1 ve 2'nin (oklar) babalarında da PJS olduğunu gösteren soy ağacı.



ŞEKİL 1B: Olgu 3 ve 4'e ait (oklar), anne, teyze, teyzenin iki çocuğu ve dedelerinde PJS olduğunu gösteren soy ağacı.

TABLO 1: Peutz-Jeghers sendromlu hastalarımızın bazı demografik özellikleri ve klinik bulguları.

Olgu No	Yaş (yıl). cinsiyet	BY (yıl)	Başvuru yakınması	Dudak						Son kontrol
				Aile öyküsü	Akrabalık	hiperpigmentasyon	Hamartomatöz polip	DEA		
1	10 y, K	9	Solukluk, halsizlik,	Kardeş, baba karın ağrısı	Yok	Var	Mide (korpus, antrum), jejunum	Var	Anemi devam ediyor, demir tedavisi alıyor.	
2	13 y, K	9	Karın ağrısı, (invaginasyon), solukluk, melena	Kardeş, baba	Yok	Var	Mide (korpus, antrum), jejunum	Var	Yakınması yok, demir tedavisi alıyor.	
3	18 y, E	10	Karın ağrısı, solukluk	Kardeş, anne, teyze ve teyze çocukları	Yok	Var	Mide (korpus), duodenum, jejunum, rektum	Var	Yakınması yok, demir tedavisi alıyor.	
4	12 y, E	6	Karın ağrısı, (invaginasyon)	Kardeş, anne, teyze ve teyze çocukları	Yok	Var	Mide (antrum), jejunum, rektum	Var	Yakınması yok, demir tedavisi alıyor.	
5	6 y, K	2.5	Karın ağrısı, aile öyküsü	Baba	Yok	Var	Jejunum ve rektumda polip, duodenumda multiple mikro nodüler görünüm	Var	Yakınması yok, demir tedavisi alıyor	

BY: Başvuru yaşı, DEA: Demir eksikliği anemisi.

tedavisi (3-6 mg/kg dozunda) almışlardı. Hastalar ortalama 3.2 yıl (0.5-6 yıl) izlendi ve yapılan son kontrollerinde ilk hasta hariç hepsinin hemoglobin değerleri normale döndüğü halde demir eksikliğinin devam ettiği gözlemlendi (Tablo 2). Olgu 1'in ilk tanı konulma aşamasında yapılan üst endoskopi-sinde midede korpus ve antrumda 0.5 cm çaplarında iki adet polipe rastlanmış ve endoskopik olarak çıkarılmıştı. Aynı aşamada yapılan kolonoskopi ve ösofagus-mide-duodenum (ÖMD)-ince bağırsak grafilerinde polipe rastlanmamıştı. Ancak anemisi düzelmeyen hastada, izleminin altıncı ayında yapılan MR-enteroklizis ile jejunumda, 1.5 cm çaplarında birbirine yakın iki adet polip izlendi ve dış merkezde çift balon enteroskopi ile çıkarıldı.

İntestinal polipler, invaginasyon kliniği ile gelen iki hastada (olgu 2 ve 4) açık cerrahi girişimle saptanmış ve çıkarılmıştı; her ikisinde de jejunum lokalizasyonundaydı. Bu hastalara takiplerinde yapılan üst ve alt endoskopilerde; olgu 2'de biri korpus (Resim 2), diğeri antrumda 1.5 ve 1 cm çaplı iki adet (kolonoskopide polip yoktu), olgu 4'de ise mide antrumunda ve rektumda birer adet 0.5 ve 1 cm çaplı poliplere rastlanarak polipektomi yapıldı. İzlemleri süresince, ince bağırsak diğer bölümlerini

**RESİM 1:** Dudaklarda hiperpigmente maküler lezyonlar (Olgu 1).

de görüntülemek amacıyla yapılan ÖMD-ince bağırsak grafilerinde ve MR-enteroklizis tetkiklerinde başka polipe rastlanmadı.

İlk kez 10 yaşındayken dudaklardaki hiperpigmentasyonu ve aile öyküsü ile tanı alan ancak düzenli kontrollere gelmeyen hasta (olgu 3), 15 yaşındayken karın ağrısı ve solukluk yakınmalarıyla tekrar başvurduğunda yapılan üst endoskopisinde, boyutları 0.5 ile 1 cm arasında değişen, mide korpusunda iki, duodenum ikinci kısmında bir adet polip saptandı ve polipektomi yapıldı. Kolonosko-

TABLO 2: Peutz-Jeghers sendromlu hastaların başvuru sırasında ve son kontrollerindeki bazı laboratuvar bulguları.

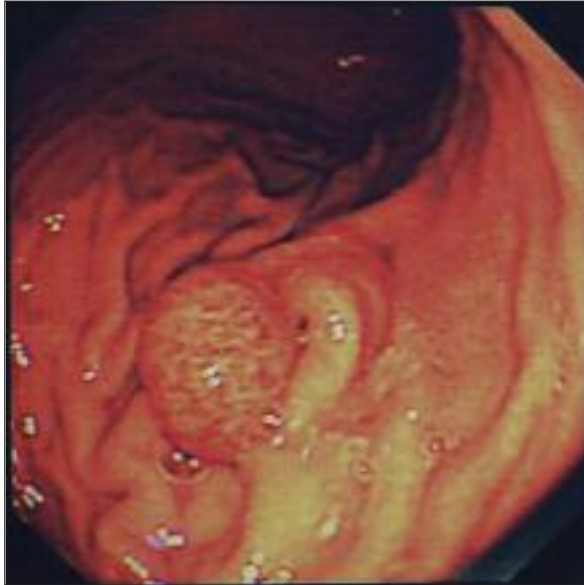
No	Hb (gr/dL)		Htc (%)		MCV (fL)		RDW (%)		SD(mcg/dl)		SDBK		TS (%)		Ferritin (ng/ml)		GGK	
	İlk	Son	İlk	Son	İlk	Son	İlk	Son	İlk	Son	İlk	Son	İlk	Son	İlk	Son	İlk	Son
1	5.7	9.6	17.1	29.8	65.0	65.1	17.6	19.5	13.7	16.1	417	537	3.2	2.9	10.2	2.0	+	-
2	4.3	12.8	14.1	38.2	57.9	76.2	27.0	17.7	5.4	27	474	479	1.2	5.5	0.5	5.7	+	-
3*	6.7	15.6	23.0	46.2	52.8	76	19.5	16.3	13.0	34.4	439	503	2.9	7.4	1.0	5.2	-	-
4	11	12.3	34.3	36.1	77.0	77.8	17.5	13.9	50.6	33.7	461	545	10.9	6.2	4.0	4.5	-	-
5	10.5	12.2	31.6	36	64.5	73.5	16.4	23.2	21	45.6	341	328	6.1	13.8	-	-	-	-

*Hastaların ilk ve son kontrolleri arasında geçen süre ortalama 3.2 yıl (0.5-6 yıl) olup, aralıklarla 3-6 mg/kg dozunda demir tedavisi almışlardır.

§3 No'lu hastanın ilk kan değerleri 15 yaşındaki başvurusuna aittir.

Hb: Hemoglobin, Htc: Hematokrit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, SD: Serum demir düzeyi, SDBK: Serum demir bağlama kapasitesi, TS: Transferrin saturasyonu, GGK: Gaitada gizli kan.

Normal serum değerleri: SD: 22-184 mcg/dL, SDBK: 250-400 mcg/dL, Ferritin: 7-140 ng/ml, TS: > %15 (10).



RESİM 2: Mide polibinin endoskopik görüntüsü (Olgu 2).

pisinde rektumda bir adet 0.5 cm çaplı polip ve sigmoid kolonda 3-4 adet birbirine yakın mikropoli-poid oluşumlar izlendi. Patolojiye gönderilen materyallerin hepsi hamartomatöz poliple uyumluydu. Diğer bağırsak kısımlarını değerlendirmek için o dönemde yapılan ÖMD-ince bağırsak grafisinde jejunal bölgede multiple küçük dolma defektleri izlenmiş ve takibe alınmıştı. Yaklaşık bir yıl sonra yapılan MR-enteroklizis ile jejunumda en büyüğü 7 cm çapa ulaşan çok sayıda polip izlenmiş ve büyük olanın lümeni daralttığı ve invajinasyona neden olduğu görülerek dış merkezde çift balon enteroskopi ile çıkarılmıştı.

Olgu 5, tekrarlayan karın ağrıları ve babasında PJS olması nedeniyle erken yaşta getirilmişti. Tetkiklerinde gaitada gizli kan ve parazit saptanmamış, çölyak antikoru (anti gliadin ve anti endomisyum) negatif bulunmuştu. Yapılan üst endoskopide polipe rastlanmamış ancak bulbus ve duodenumun ikinci kısmında multiple mikronodüler görünüm izlenmişti. Kolonoskopi ile rektumda iki adet 1'er cm polip saptanıp rezeke edilmişti. Aynı hastada iki yıl sonra ÖMD-ince bağırsak grafisinde, jejunum lokalizasyonunda, çapları 1 cm'den küçük çok sayıda polip saptandı.

Hastalarımızın hepsinde jejunum lokalizasyonunda polip vardı. Alt ve üst endoskopiyle görünlenebilen ince bağırsağın bu bölümleri için hastaların takiplerinde hepsine en az bir kez ÖMD-ince bağırsak grafisi ve dördüne MR-enteroklizis tetkikleri yapılmıştı. İnvajinasyon kliniği ile gelip, açık cerrahi girişimle jejunumdaki polipleri çıkarılan iki hastanın (olgu 2 ve 4) sırasıyla 4 ve 6 yıllık izleminde hem ÖMD-ince bağırsak grafisi hem de MR-enteroklizis ile ince bağırsakta başka polip saptanmadı. MR-enteroklizis yapılan diğer iki hastada ise jejunum lokalizasyonunda polipler izlenmişti (olgu 1 ve 3), ayrıca olgu 1'de yakın zaman önce ÖMD-ince bağırsak grafisi ile saptanamayan poliplerin MR-enteroklizis ile görüntülenmesi dikkat çekiciydi.

Hastaların cerrahi ya da endoskopik olarak çıkarılan poliplerine ait patoloji preparatları tekrar değerlendirildi, kistik dilatasyon gösteren belirgin

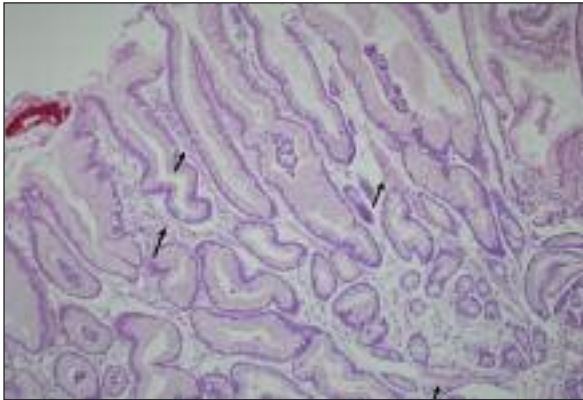
foveolar hiperplazi ve hiperplastik bezlerin arasına uzanan düz kas lifleri izlendi. Hepsi hamartomatöz polip olarak yorumlandı ve adenomatöz ve/veya displastik değişikliklerin eşlik etmediği vurgulandı (Resim 3). Testis tümörü taraması amacıyla olgu 3 ve 4'e, yapılan skrotal ultrasonografilerde patoloji saptanmadı.

TARTIŞMA

Peutz-Jeghers sendromunu tanımlamak için, a) mukokutanöz hiperpigmente lezyonlar, b) pozitif aile öyküsü ve c) gastrointestinal hamartomatöz poliplerin varlığı şeklinde sıralanan üç kriterden ikisinin gösterilmesi yeterli olmaktadır.⁷

Hiperpigmente lekelerin daha çok dudaklarda (>%95) ve yanak mukozasında (%83) yer aldığı, ancak el ve ayaklar gibi vücudun diğer bölgelerinde daha az sıklıkta görülebildiği bildirilmektedir. Histopatolojik olarak melanosit depolanmasıyla giden bu lekelerin erken bebeklik döneminden itibaren hayatın herhangi bir döneminde gelişebileceği ve zamanla kaybolabileceği, görülme oranının %80-100 olduğu bildirilmektedir.¹⁻⁴ Bizim hastalarımızın da 2.5 yaşında olan dahil hepsinde bu maküller saptanmıştır. Bu durum, mukokutanöz hiperpigmente lezyonların dikkatli bir fizik inceleme ile hastayı ilk değerlendiren hekim için tanı açısından yol gösterici bir bulgu olduğunu düşündürmektedir.

Peutz-Jeghers sendromu otozomal dominant kalıtılmaktadır. En sık görülen mutasyon 19. kromozomun 13.3 lokusunda bulunan serin-treonin kinaz



RESİM 3: Olgu 1'e ait kistik foveolar genişlemeler ve arada düz kas lifleri (oklar) içeren polipoid nitelikte mide mukozası (HE, x100)

STK 11 (ya da LKB1) geninde yer almaktadır.⁴⁻⁸ "Germline" mutasyonlar ile bu genin veya normal allelinin kaybı, hamartomatoz poliplerle sonuçlanabilir.^{5,6} Hastaların %40-60'ında bu mutasyonlar saptanmakta, ayrıca de novo mutasyonlar da bildirilmektedir.⁵⁻⁹ Genel olarak hastalığın ortaya çıkma yaşı 20-30'lu yıllar olarak bilirse de bunun STK11 genindeki mutasyonun tipine göre değiştiği belirtilmektedir.⁶ "Missens" mutasyonu olanlarda ortanca bulgu verme yaşının 21, kesilmiş "truncating" gen mutasyonunda ise 10 olduğu ifade edilmektedir. Bu hastalarda, en sık bildirilen yakınma, bizim tüm hastamızda da görüldüğü gibi karın ağrısıdır. İntramural bağırsak tıkanması ya da invaginasyonun karın ağrısına neden olabileceği, bazen poliplerin kopabileceği veya ülserler oluşabileceği, böyle hastalarda ise başvuru nedeninin, gastrointestinal kanamalar olduğu bildirilmektedir.^{1,3} Makroskopik olarak kanama tanımlanmasa bile bu hastalarda kronik kan kaybına bağlı anemi sık olarak görülmektedir. Bizim hastalarımızın da başvuru sırasında üçünde derin anemi ve buna bağlı yakınmalar vardı. Özellikle bir hastamız (Olgu 1) dış merkezde bir yıl demir tedavisi alıp yakınmalarının düzelmemesi üzerine bize başvurmuştu. Diğer iki hastamızın da (Olgu 4 ve 5) yaşlarına göre hemoglobin değerleri düşük olup, laboratuvar tetkikleriyle hepsinde demir eksikliği olduğu gösterilmişti. Demir eksikliği anemisinin kronik kan kaybına bağlı olduğu düşünüldüğünde, hematemez, meleno veya hematokezya öyküsünün bir hasta dışında diğerlerinde olmadığı görüldü. Gaitada gizli kan pozitifliği ise iki hastamızda saptanmıştı (Tablo 2). Gerek öykü, gerekse laboratuvar olarak gastrointestinal sistem kanama bulgularının çok çarpıcı olmaması, poliplerin daha çok proksimal ince bağırsak düzeyinde olmasına, sayıca erişkine göre daha az olmasına ve kanamanın aralıklı olmasına bağlı olduğunu düşündürmüştür. İzlemleri süresince hastalar devamlı ya da aralıklı olarak demir tedavisi aldıkları halde son kontrollerinde anemileri düzelen hastalar dahil hepsinde demir eksikliğini devam ettiği görülmüştür. Bu durum da, bu hastalarda demir düzeyinin yakın takip edilmesi ve demir takviyesine devam edilmesi gerekliliğini düşündürmektedir. Çocuklarda, tedaviye rağmen düzelmeyen veya tekrarlayan demir eksikliği ane-

milerinde, çocuğun ilacı alamadığı, demirin zayıf emilen bir formda verilmiş olabileceği akılda tutulmalı; pulmoner, üriner ve gastrointestinal sistemden oluşabilecek kan kayıpları veya gastrointestinal sistem mukozasını tutan çölyak, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi hastalıklar ve parazitözler yönünden araştırılmalıdır.¹⁰ Ancak, hastalarımızda da olduğu gibi, dikkatli bir öykü, fizik inceleme ve gereken durumlarda ileri tetkikler ile yukarıda adı geçen durumların ayırıcı tanısı yapılarak, çocuklarda nadir görülen hastalıklarda bile, uygun tanı ve tedavi yaklaşımlarında bulunmak mümkün olabilmektedir.

Peutz-Jeghers sendromunda poliplerin en sık ince bağırsaklarda (%64) olmak üzere, kolon (%53), mide (%49) ve rektumda da (%32) görüldüğü bildirilmektedir. Bunun yanı sıra poliplere üst ve alt solunum yolu ile mesanede de rastlanabildiği belirtilmektedir.⁸ Bizim hastalarımızda jejunum (%100), mide (%80), rektum (%60), ve duodenumda (%20) polipler saptandı. Bir hastamızda ise (Olgu 5), jejunum ve rektumdaki poliplerinin yanı sıra, ösafagogastroduodenoskopi (ÖGD)'de diğerlerinden farklı olarak duodenumda yaygın mikronodüller görünüm izlendi.

Poliplerin invajinasyona ve ileusa ve daha ileri dönemlerde kansere neden olabileceği bilinmektedir.¹¹ Bu nedenle PJS'li çocukların herhangi bir yakınması olmasa bile belli aralıklarla, yeni gelişen gastrointestinal polipler açısından taranması ve bunların elektif polipektomi ile çıkarılması önerilmektedir. Poliplerin tespitinde değişik yöntemler kullanılabilir. Poliplerin yerleşimi jejunum ve ileum bölgelerinde daha sık olduğundan, çoğu zaman ÖGD ve kolonoskopi yeterli olmamaktadır. Bu hastaların kapsül endoskopi ya da çift balon enteroskopi ile değerlendirilmeleri önerilmektedir.^{12,13} Bu tetkik olanakları olmayan merkezlerde, bizim hastalarımızda da olduğu gibi MR-enteroklisis yol gösterici olmaktadır.¹⁴ Bizim de izlemimizde dört hastaya MR-enteroklisis yapılmış ve ikisinde jejunal bölgede poliplere rastlanmıştır. Özellikle bir hastada (olgu 1) yakın zamanda yapılan ÖMD-ince bağırsak grafisinde saptanamayıp, MR-enteroklisis ile poliplerin gösterilmesi, bu tetkikin çok daha hassas olduğunu ve özellikle de ane-

mileri devam edip, endoskopiyle polip gösterilemeyen hastalara belli aralıklarla yapılmasının uygun olduğunu düşündürmüştür.

Peutz-Jeghers sendromunun polip histomorfolojisi tipik olarak hamartomatöz karakterdedir.^{1,3} Hamartomatöz poliplerin, bulunduğu lokalizasyonla uyumlu matür epitelyal elemanlardan oluşması, epitelyal yapılar arasına uzanan düz kas liflerinin ağaç benzeri organizasyonu ve lamina proprianın doğal görünümü hiperplastik veya juvenil poliplerden ayırımında kolaylık sağlar.¹⁵ Hamartomatöz poliplerin malign tranformasyon gösterebileceği bilindiğinden histomorfolojik incelemede adenomatöz ve/veya adenokarsinomatoz tranformasyon alanlarının varlığı araştırılmalıdır.¹⁶ Bizim hastalarımızın da poliplerinin hamartomatöz tipte olduğu ve malign oluşum içermediği gösterilmiştir.

Bu hastalarda gastrointestinal sistem dışı tümör gelişim riskinin de çok yüksek olduğu bildirilmektedir.⁴⁻⁸ Giardiello ve ark.⁹ yayınladığı bir metaanalizde, tüm kanser tipleri için riskin normal popülasyona göre 15 kat arttığı belirtilmektedir. Bu hastalarda kanser gelişimi için göreceli riskin, ösofagus, mide, ince bağırsak, kolon, pankreas, akciğer, meme, uterus, over, diğer endokrin organlar için arttığı gösterilmiştir.^{4,9} Bu artışa neden olarak, STK11 geninin tümör supresör bir gen olması gösterilmektedir.^{4,17} Bu genin ATP bağlayan ve kataliz bölgelerini etkileyen mutasyonlarına sahip hastalarda kanser gelişiminin nadir görüldüğü, buna karşın genin C terminalinde ve substrat tanımada önemli protein bölgelerini kodlayan mutasyonları olan hastalarda kanserin daha sık görüldüğü bildirilmektedir.¹⁷ Bizim hastalarımızda tümöre rastlanmamakla beraber, olgu 3 ve 4'ün annesinin 38 yaşında serviks kanserinden öldüğü bilinmektedir. PJS'li hastaların ve yakın akrabalarının kanser gelişimi açısından takibi çok önemlidir. Erkeklerde en çok, erken yaşta sertoli hücreli testis tümörü görülme riski olup, bu hastaların doğumdan itibaren 12 yaşına kadar fizik inceleme ve skrotum ultrasonografisi ile iki yılda bir kontrol edilmesi önerilmektedir. Kızlarda da 19 yaşından itibaren özellikle meme kanseri riski artmakta, 18 yaşından itibaren meme muayenesi ve 25 yaşından itibaren de endos-

kopik ultrasonografi ve mamografi ile takibi önerilmektedir. Yine 25 yaşından itibaren tarama testi olarak CA-19-9 ve CA-125 tümör belirteçlerinin bakılması önerilebilir. Ayrıca hastaların hepsine 8 yaşından itibaren üst endoskopi ve ince bağırsak tetkikleri, 18 yaşından itibaren de kolonoskopi önerilmekte, patolojik bulgu saptanırsa her 2-3 yılda bir tekrar edilmesi gerekmektedir.³

Sonuç olarak, çocukluk yaş grubunda sık karşılaştığımız, tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi ve tekrarlayıcı karın ağrısı gibi yakınmaları olan hastaların ayırıcı tanısında dikkatli bir fizik inceleme ve aile öyküsü sorgulaması ile PJS'nin akla gelmesi ve bu hastaların ve diğer aile bireylerinin daha ileri incelemeler ile taranarak komplikasyonlar yönünden izlenmesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

- Vidal I, Podevin G, Piloquet H, Le Rhun M, Fremont B, Aubert D, et al. Follow-up and surgical management of Peutz-Jeghers syndrome in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(4):419-25.
- Üçok Ö, İlker-Cebeci AR, Özen T, Karakurumer T. [Peutz-Jeghers syndrome (a case report)]. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci* 2000;6(3):174-7.
- Giardiello FM, Trimbath JD. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(4):408-15.
- Stratakis CA. Genetics of Peutz-Jeghers syndrome, Carney complex and other familial lentiginoses. *Horm Res* 2000;54(5):334-43.
- Mehenni H, Resta N, Guanti G, Mota-Vieira L, Lerner A, Peyman M, et al. Molecular and clinical characteristics in 46 families affected with Peutz-Jeghers syndrome. *Dig Dis Sci* 2007;52(8):1924-33.
- Amos CI, Keitheri-Cheteri MB, Sabripour M, Wei C, McGarrity TJ, Seldin MF, et al. Genotype-phenotype correlations in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 2004;41(5):327-33.
- Calva D, Howe JR. Hamartomatous polyposis syndromes. *Surg Clin North Am* 2008;88(4):779-817.
- Zbuk KM, Eng C. Hamartomatous polyposis syndromes. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4(9):492-502.
- Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119(6):1447-53.
- Glader B. Anemias of inadequate production. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18thed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 2006-18.
- Hinds R, Philp C, Hyer W, Fell JM. Complications of childhood Peutz-Jeghers syndrome: implications for pediatric screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(2):219-20.
- Mezoff A, Prued'Homme D, Hodges C, Miliken T, Michail S. Capsule endoscopy in pediatric patients with hamartomatous polyposis syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42(2):240-2.
- Fry LC, Neumann H, Kuester D, Kuhn R, Bellutti M, Malfertheiner P, et al. Small bowel polyps and tumours: endoscopic detection and treatment by double-balloon enteroscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;29(1):135-42.
- Alimoğlu O, Şahin M, Cefle K, Çelik Ö, Eryılmaz R, Palandüz Ş. Peutz-Jeghers syndrome: report of 6 cases in a family and management of polyps with intraoperative endoscopy. *Turk J Gastroenterol* 2004;15(3):164-8.
- Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Isaacson PG. Polyps and Hereditary Cancer Syndromes. *Gastrointestinal Pathology*. 3rded. Chapter 12. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. p 704-11.
- Nakamura T, Suzuki S, Yokoi Y, Kashiwabara H, Maruyama K, Baba S, et al. Duodenal cancer in a patient with Peutz-Jeghers syndrome: molecular analysis. *J Gastroenterol* 2002;37(5):376-80.
- Schumacher V, Vogel T, Leube B, Driemel C, Goecke T, Möslein G, et al. SKT11 genotyping and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 2005;42(5):428-35.