



Carta al Editor

Síndrome de Peutz Jeghers: ¿penetrancia completa o incompleta?

Peutz Jeghers syndrome: Complete or incomplete penetrance?

Idalmis Aguilera Matos¹ <http://orcid.org/0000-0002-7364-1533>

Sarah Esther Díaz Oliva¹ <http://orcid.org/0000-0002-6611-4823>

Elsa F. García Bacallao¹ <http://orcid.org/0000-0002-7743-7636>

Yamila del C. Velazco Villaurrutia¹ <http://orcid.org/0000-0002-2727-7777>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad General Calixto García, Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba.

*Autor de correspondencia: idalmissaguilera0@gmail.com

Recibido: 04/12/2020

Aceptado: 23/12/2020

Sra. editora:

Somos autores del artículo: “Síndrome de Peutz-Jeghers, experiencia de casos en el Instituto de Gastroenterología”, que apareció en el número del primer cuatrimestre de este año. Aunque en ese artículo no profundizamos en aspectos genéticos de la enfermedad, sino que enfatizamos los aspectos clínicos relacionados con nuestra especialidad, nos hemos motivado a ampliar más nuestras observaciones.

Se revisó la evidencia científica actual a través del buscador Pubmed, *Cochrane library* y la base de datos OMIM, utilizando las palabras *Peutz Jeghers Syndrome* and *penetrance* (según el MesH). Encontramos que, dado que el síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) es una enfermedad rara, muchos artículos consisten en presentaciones de casos y pequeñas series de casos.⁽¹⁾ En muchos de estos, se informó con mayor frecuencia la penetrancia

incompleta y la penetrancia variable, mientras que otros se refieren al SPJ como de alta penetrancia o casi completa penetrancia.

El SPJ se clasifica como familiar o esporádico, en correspondencia con los antecedentes familiares. Las mutaciones de la línea germinal del gen de la serina treonina quinasa (STK11) se asocian en la mayoría de los casos con el SPJ familiar.⁽²⁾ La tasa de mutación reportada oscila entre el 66 % y 94 % en personas con sospecha de SPJ.⁽³⁾

Para establecer el diagnóstico con frecuencia se indican las nuevas técnicas de secuenciación de genes, en particular la secuenciación de nueva generación (SNG), y los avances en estos estudios genéticos han mejorado la visión con respecto a algunas mutaciones. Actualmente, se han reportado más de 300 mutaciones patógenas de STK11 en personas con SPJ, y muchas veces se notifican nuevas mutaciones patógenas y no patógenas de STK11. Se han descrito en ciertas publicaciones mutaciones como patogénicas y luego en otros estudios como no patogénicas. Asimismo, se han reportado algunas mutaciones en pacientes con SPJ, en familiares y controles sanos. Además, hay informes en los que no es posible definir si una de las variantes es patogénica (variantes de significado desconocido) y también se han detectado en población sana. Hoy, se siguen reportando nuevas mutaciones con probable patogenicidad, cuya importancia es incierta.⁽⁴⁾

Varios artículos han documentado penetrancia completa en SPJ familiar.^(5,6) Sin embargo, entre el 30 % y 45 % de los pacientes con SPJ son casos esporádicos, entre quienes el 50-90 % se han detectado mutaciones que podrían ser variantes de novo o de baja penetrancia.^(7,8,9) Algunos estudios han encontrado mosaicismo de línea germinal en uno de los padres.^(10,11) Debido a la rareza de la enfermedad, la proporción de casos con mutaciones de novo, y la penetrancia fuera del contexto familiar no está completamente definida. Algunos autores sugieren que las modificaciones epigenéticas pueden variar la penetrancia en el SPJ.^(3,5)

La penetrancia variable e incompleta permite explicar por qué los individuos sanos pueden ser portadores de variantes potencialmente patógenas sin expresión de la enfermedad, y también por qué las enfermedades hereditarias a veces se transmiten a través de padres sanos.^(12,13) El término *penetrancia variable*^(7,9,12,13,14,15,16,17) puede reflejar la acción de genes modificadores, diferentes combinaciones de mutaciones en múltiples genes, cambios epigenéticos y factores ambientales que pueden variar entre grupos étnicos, y según la edad y el sexo.^(12,13,15)

Es probable que el SPJ sea una enfermedad con expresividad variable. En algunos pacientes las manifestaciones clínicas son sutiles y quizá no se han evaluado a fondo, ya sea por escasas manchas melánicas, que también en su mayoría desaparecen con el tiempo, o por no tener pólipos hamartomatosos; pero también se están describiendo muchas mutaciones nuevas que antes no era posible detectar en pacientes, familiares y grupos de control, gracias al desarrollo de las nuevas técnicas genéticas. La SNG nos brinda la oportunidad de realizar paneles de múltiples genes en pacientes afectados.

En conclusión, en la bibliografía más actualizada consultada sobre el tema, algunos autores documentan la penetrancia completa para el SPJ familiar, mientras que la mayoría notifican penetrancia incompleta. Muchos de los artículos presentan pequeñas series de casos o son presentaciones de casos y los estudios prospectivos están dirigidos a pacientes con SPJ, lo que no permite precisar estimaciones definitivas de penetrancia en este síndrome. No cabe duda que el desarrollo de nuevas pruebas genéticas moleculares como la SNG, el seguimiento de pacientes y familiares con SPJ, así como la creación de bases de datos para esta enfermedad, que se lleva a cabo en muchos países, aclararán muchas de las preguntas sobre penetrancia, heterogeneidad genética y su relación con el cáncer. Las dos últimas ocupan hoy importantes líneas de investigación a nivel mundial.

Referencias bibliográficas

1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {175200}: {06/25/2019}. [Acceso 09/10/2020]. Disponible en: <https://omim.org/>
2. Meserve EE, Nucci MR. Peutz-Jeghers syndrome: pathobiology, pathologic manifestations and suggestions for recommending genetic testing in pathology reports. *Surgical Pathology Clinics*. 2016 [Acceso 09/10/2020];9(2):243-68. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1875918116000180>, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.path.2016.01.006>
3. Li T, Lin W, Zhao Y, Zhu J, Sun T, Ren L. Distinct promoter methylation patterns of LKB1 in the hamartomatous polyps of Peutz-Jeghers syndrome and its potential in gastrointestinal malignancy prediction. *Orphanet J Rare Diseases*. 2020 [Acceso 08/10/2020];15(1):1-7. Disponible en:

- <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-020-01502-9>, DOI:
<https://doi.org/10.1186/s13023-020-01502-9>
4. Daniell J, Plazzer JP, Perera A, Macrae F. An exploration of genotype-phenotype link between Peutz-Jeghers syndrome and STK11: A review. *Familial Cancer*. 2018 [Acceso 08/10/2020];17(3):421-7. Disponible en: link.springer.com/article/10.1007/s10689-017-0037-3
5. Chen C, Zhang X, Wang D, Wang F, Pan J, Wang Z, *et al*. Genetic screening and analysis of LKB1 gene in Chinese patients with Peutz-Jeghers Syndrome. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2016 [Acceso 10/10/2020];22:3628. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5070620/>, DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.897498>
6. Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, Loff S, Back W, Pagenstecher C, *et al*. High proportion of large genomic STK11 deletions in Peutz-Jeghers syndrome. *Human Mutation*. 2005 [Acceso 12/10/2020];26(6):513-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16287113/>
7. Chen HM, Fang JY. Genetics of the hamartomatous polyposis syndromes: A molecular review. *International Journal of Colorectal Disease*. 2009 [Acceso 12/10/2020];24(8):865-74. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00384-009-0714-2>
8. Altamish M, Dahiya R, Singh AK, Mishra A, Aljabali AA, Satija S, *et al*. Role of the Serine/Threonine Kinase 11 (STK11) or Liver Kinase B1 (LKB1) Gene in Peutz-Jeghers Syndrome. *Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression*. 2020 [Acceso 08/10/2020];30(3). Disponible en: <http://www.dl.begellhouse.com/journals/6dbf508d3b17c437,42112eb27fee5114,42803b0a34e7e3eb.html>
9. Lagos FR, Guerola JS, Martínez IR, Franch PC. Registro y seguimiento clínico de pacientes con síndrome de Peutz Jeghers en Valencia. *Revista de Gastroenterología de México*. 2020 [Acceso 10/10/2020];85(2):123-39. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090619300485>, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2019.02.005>
10. Butel-Simoes G, Spigelman A, Scott R, Vilain R. Low-level parental mosaicism in an apparent de novo case of Peutz-Jeghers syndrome. *Familial Cancer*. 2019 [Acceso 10/10/2020];18(1):109-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29948449/>

11. McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ. Peutz-Jeghers Syndrome. Seattle (WA): University of Washington GeneReviews®; 2001 Feb 23 [Actualizado 14/07/2016] [Acceso 10/10/2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/>
12. Taeubner J, Wiczorek D, Yasin L, Brozou T, Borkhardt A, Kuhlen M. Penetrance and expressivity in inherited cancer predisposing syndromes. Trends in Cancer. 2018 [Acceso 15/11/2020];4(11):718-28. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S240580331830195X>, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2018.09.002>
13. Cooper DN, Krawczak M, Polychronakos C, Tyler-Smith C, Kehrer-Sawatzki H. Where genotype is not predictive of phenotype: towards an understanding of the molecular basis of reduced penetrance in human inherited disease. Human Genetics. 2013 [Acceso 15/11/2020];132(10):1077-130. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00439-013-1331-2>
14. McGarrity TA, Amos C. Peutz-Jeghers syndrome: Clinicopathology and molecular alterations. Cellular and Molecular Life Sciences CMLS. 2006 [Acceso 15/11/2020];63(18):2135-44. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-006-6080-0>
15. Castel SE, Cervera A, Mohammadi P, Aguet F, Reverter F, Wolman A, *et al.* Modified penetrance of coding variants by cis-regulatory variation contributes to disease risk. Nature Genetics. 2018 [Acceso 15/11/2020];50(9):1327-34. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41588-018-0192-y>
16. Lacaze P, Winship I, McNeil J. Penetrance and the Healthy Elderly. Genetic testing and molecular biomarkers. 2017 [Acceso 15/11/2020];21(11):637-40. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/gtmb.2017.0126>
17. Achatz MI, Porter C, Brugieres L, Druker H, Frebourg T, Foulkes WD, *et al.* Cancer Screening Recommendations and Clinical Management of Inherited Gastrointestinal Cancer Syndromes in Childhood. Clin Cancer Res. 2017 [Acceso 25/11/2020];23(13):e107-e14. Disponible en: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/23/13/e107.abstract>, DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432>

Conflictos de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses.



Colaboración de autores

Idalmis Aguilera Matos: Conceptualización, curación de datos y redacción del borrador original.

Sarah Esther Díaz Oliva: Conceptualización, curación de datos y redacción del borrador original.

Elsa F. García Bacallao: Conceptualización, curación de datos y redacción del borrador original.

Yamila del C. Velazco Villaurrutia: Conceptualización, curación de datos y redacción del borrador original.