



Peutz-Jeghers Syndrome

Cipta Mahendra

Departemen Kimia-Biokimia, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Sindrom Peutz-Jeghers (*Peutz-Jeghers Syndrome/PJS*) merupakan penyakit hereditas langka dengan ciri klinis pigmentasi mukokutaneus dan polip gastrointestinal. Hingga kini, satu-satunya upaya terapi adalah eliminasi polip melalui metode endoskopi dan/atau operasi laparotomi abdomen invasif. Penderita PJS memiliki risiko tinggi mendapat berbagai jenis kanker, sehingga diperlukan skrining rutin. Para penderita PJS perlu mendapat edukasi dan dukungan mental. Diperlukan riset lebih mendalam untuk tatalaksana terbaik sindrom PJS.

Kata kunci: Polip, sindrom Peutz-Jeghers,

ABSTRACT

Peutz-Jeghers Syndrome (PJS) is rare hereditary disease with mucocutaneous pigmentations and gastrointestinal polyps as the most prominent clinical features. The only approved treatment is to eliminate the polyps by endoscopy and/or invasive abdominal laparotomy surgery. Patients with PJS have a high lifetime risk of various cancers and warrants regular surveillance for early signs of malignancies. PJS patients need to be well-informed and supported by the treating physicians to cope with their PJS status. More research in the management of PJS is needed. **Cipta Mahendra. Peutz-Jeghers Syndrome**

Keywords: Peutz-Jeghers Syndrome, polyp

Pendahuluan

Sindrom Peutz-Jeghers (*Peutz-Jeghers Syndrome/PJS*) merupakan sindrom poliposis hereditas langka bersifat autosomal dominan, memiliki karakteristik utama polip hamartoma, pigmentasi mukokutaneus, dan peningkatan kerentanan terhadap keganasan (*malignancy*).¹ Sindrom PJS termasuk penyakit langka, dengan kejadian sekitar 1 dalam 25 hingga 300 ribu individu di Amerika Serikat.² Angka kejadian di Indonesia tidak diketahui.

Kelainan Genetik

Pada lebih dari 90% kasus PJS, kelainan genetik terjadi pada lokus gen *STK11/LKB1*,³ yang berlokasi di kromosom 19p13.^{3,4,5} *STK11* merupakan gen supresor tumor (*tumor suppressor gene/TSG*) yang berperan dalam induksi *growth arrest* pada fase G1 dalam siklus sel.⁶ Fungsi ini memungkinkan sel epitel usus halus dapat mengalami siklus regenerasi sel tanpa risiko keganasan;¹ mutasi gen ini sering menjadi sebab munculnya polip dan kanker pada PJS.⁶ Selain itu, mutasi gen *STK11/LKB1* juga memiliki pengaruh hipoaktivitas jalur supresi tumor (*tumor suppressor pathways*) p53.⁷ Varian mutasi berupa *truncating (nonsense)*

diasosiasikan dengan awitan gejala dan kanker lebih dini daripada varian *nontruncating (missense)* dan delesi.^{1,8,9} Meskipun PJS disebut penyakit hereditas, tetapi mutasi baru (*de novo mutations*) tanpa riwayat PJS dalam keluarga ditemukan pada 25% kasus.^{4,10}

Manifestasi Klinis

Pigmentasi mukokutaneus dapat ditemukan pada 95% kasus PJS dan sangat sering menjadi penanda utama PJS.² Lesi pigmentasi ini umumnya berwarna hitam atau kecoklatan, bulat atau oval, berdiameter 1-5 mm, mayoritas berlokasi di mukosa bukal dan bibir (**Gambar 1A**).¹¹ Selain di mukosa bukal dan bibir, lesi tersebut juga bisa ditemukan di sekitar dan dalam mulut, mata, lubang hidung (*nostrils*), dan perianal, serta di jari tangan dan kaki (**Gambar 1B**).^{2,12} Bercak-bercak pigmentasi ini biasanya muncul pertama kali saat masa bayi (*infancy*) atau awal anak (batita, balita), juga bisa dijumpai saat lahir atau di kemudian hari, cenderung membesar saat memasuki usia remaja (*adolescence*).¹¹ Bercak dapat menghilang saat penderita bertumbuh dewasa, tetapi biasanya bercak mukosa bukal akan bertahan.¹²



Gambar 1. Anak dengan makula kehitaman pada bibir pada sindrom Peutz-Jegher (A). Bercak-bercak hitam-coklat pada ujung-ujung jari (B).¹¹

Manifestasi klinis utama sindrom PJS adalah polip hamartoma, mayoritas di



TINJAUAN PUSTAKA



saluran pencernaan, terutama di usus halus (umumnya jejunum).¹³ Polip juga dapat muncul di bagian-bagian lain seperti usus besar, rektum, dan lambung.¹¹ Pada kasus jarang, polip dapat ditemukan di luar saluran pencernaan (*extraintestinal*) seperti di saluran dan kantung empedu, bronkus, kandung kemih, dan ureter.¹³

Diagnosis

Diagnosis sindrom PJS dapat ditegakkan jika memenuhi salah satu dari empat kondisi atau syarat berikut ini:^{1,3,6}

1. Ditemukan tiga atau lebih polip PJS yang telah dikonfirmasi secara histologis,
2. Terdapat riwayat sindrom PJS dalam keluarga, berapapun jumlah polip PJS yang ditemukan,
3. Dijumpai lesi pigmentasi mukokutaneus khas (*characteristic, prominent*), dengan riwayat sindrom PJS dalam keluarga, dan/ atau
4. Dijumpai lesi pigmentasi mukokutaneus khas (*characteristic, prominent*), berapapun jumlah polip PJS yang ditemukan.

Selain kondisi atau syarat di atas, beberapa keadaan yang dapat dialami penderita PJS berikut ini dapat memberi petunjuk diagnosis:⁶

- Nyeri perut berulang pada pasien usia < 25 tahun,
- Perdarahan intestinal yang tidak bisa dijelaskan (*unexplained intestinal bleeding*) pada pasien usia muda,
- Prolaps jaringan rektum,
- Menstruasi tak teratur (pada perempuan),
- Ginekomastia (pada laki-laki),
- Pubertas prekoks,
- Intususepsi gastrointestinal dengan obstruksi usus,
- Melena atau perdarahan rektum,
- Hematemesis, dan/atau
- Kelemahan (*weakness*) karena anemia.

Pertumbuhan polip PJS mayoritas dimulai pada dekade pertama kehidupan, tetapi biasanya baru mulai tampak manifestasi klinisnya saat memasuki dekade kedua atau ketiga.¹⁰ Gejala-gejala tersebut sering akibat polip ukuran besar yang dapat mengalami infark, ulserasi, atau perdarahan, menyebabkan obstruksi serta intususepsi, biasanya di usus halus.¹⁰

Uji mutasi genetik pada lokus gen STK11 bagi penderita PJS dapat menambah kepastian

diagnosis PJS,¹⁰ meskipun tidak termasuk dalam empat kondisi utama untuk diagnosis PJS; pada beberapa kasus dapat tidak ditemukan mutasi pada lokus gen dimaksud. Oleh karena itu, hasil negatif uji genetik tersebut tidak menyingkirkan diagnosis PJS.²

Pencitraan radiologi dapat dilakukan untuk visualisasi polip. Beberapa modalitas di antaranya *small bowel follow-through* (SBFT), enteroklis/enterografi, *computed tomography scan* (CT scan), dan *magnetic resonance imaging* (MRI).²⁴

Diagnosis banding meliputi *juvenile polyposis syndrome*, *hereditary mixed polyposis syndrome*, sindrom tumor hamartoma PTEN, dan sindrom Carney.³

Tatalaksana

Tatalaksana pokok PJS adalah untuk menyingkirkan polip yang sering menjadi penyebab inti komplikasi. Mayoritas polip berada di saluran cerna, sehingga endoskopi menjadi pilihan pertama untuk visualisasi polip di sepanjang saluran tersebut. Polipektomi endoskopik bisa dilakukan pada polip ukuran kurang dari 1 cm; metode laparotomi atau laparotomi lebih dipilih jika ukuran polip lebih besar dari 1 cm.¹⁵ Kolektomi terkadang perlu

untuk menyingkirkan polip di usus besar jika upaya polipektomi dengan kolonoskopi sulit, apalagi jika ditemukan kecurigaan menjadi ganas.¹⁰ Polipektomi disarankan untuk semua polip yang ditemukan untuk mengurangi risiko (kembali) *polyp-related complications* dan keganasan.¹² Polip ukuran besar sering menjadi penyebab intususepsi dan obstruksi berulang, yang menyebabkan sering berulangnya laparotomi dan reseksi saluran cerna.¹⁶ Dalam jangka panjang, bisa berakibat adhesi dan *short bowel syndrome*, yang berimplikasi pada bertambahnya morbiditas penderita PJS.¹⁶ Sejumlah medikasi seperti obat *COX-2 inhibitor* dan *rapamisin* berpotensi mengurangi beban penyakit, namun hingga kini belum disetujui penggunaan klinisnya.^{6,10}

Pigmentasi mukokutaneus pada PJS dapat menghilang seiring usia, namun dapat menimbulkan masalah kosmetik dan menjadi stresor psikologis bagi penderitanya. Terapi laser (*intense-pulsed light*, *Q-switched ruby laser*, *CO₂-based laser*) dapat dilakukan pada pasien-pasien yang menginginkan pemudaran pigmentasi tersebut.¹²

Komplikasi

Adhesi, obstruksi intestinal, dan *short-bowel syndrome* akibat pembedahan berulang sering

Tabel 1. Risiko kumulatif kanker penderita sindrom Peutz-Jeghers.¹⁰

Organ	% Risiko Kumulatif	Usia Rerata Deteksi (tahun)
Lambung	29	30-40
Usus halus	13	37-42
Pankreas	11-36	41-52
Payudara	32-54	37-59
Ovarium	21	28
Uterus	9	43
Serviks	10	34-40
Testis	9	6-9
Paru	7-17	47

Tabel 2. Usia untuk inisiasi skrining keganasan dan interval waktunya pada penderita PJS.

Organ	Tan, dkk. (2010) ¹⁶		van Lier, dkk. (2010) ¹⁷		Syngal, dkk. (2015) ¹⁰	
	Usia Inisiasi (tahun)	Interval (tahun)	Usia Inisiasi (tahun)	Interval (tahun)	Usia Inisiasi (tahun)	Interval (tahun)
Lambung	10	2	20	2-5	8, 18	3
Usus halus	10	2	20	2-5	8, 18	3
Usus besar	20	2-3	25-30	2-5	8, 18	3
Pankreas	30	1-2	30	1	30	1-2
Payudara	25	1-3	30	1	25	1
Ovarium	20	1	25-30	1	25	1
Uterus	20	1	25-30	1	-	-
Serviks	-	-	25-30	1	25	1
Endometrium	-	-	25-30	1	25	1
Testis	10	1	10	1	Lahir-remaja	1



terjadi pada penderita PJS. Metode endoskopi untuk reseksi polip dapat menghindari tindakan bedah untuk mengurangi risiko komplikasi.

Skrining-Monitoring dan Edukasi

Penderita PJS memiliki risiko keganasan baik gastrointestinal maupun ekstra gastrointestinal, bahkan sejak usia muda.¹⁷ Sebanyak 48% penderita PJS menderita kanker, 73% di antaranya ekstra-gastrointestinal (payudara, pankreas, tiroid, mieloma multipel, kulit).¹⁵ van Lier, dkk. menyatakan risiko keganasan relatif penderita PJS berkisar antara 4,8 sampai 18 kali populasi umum, dengan risiko kumulatif seumur hidup (*lifetime cumulative cancer risks*) hingga 93%.¹⁷ Angka risiko relatif (*relative risk*) kejadian kanker secara rerata lebih tinggi pada penderita perempuan daripada laki-laki.⁶ Risiko kanker tertinggi, yaitu pada organ-organ sistem gastrointestinal dan reproduksi.⁶ Tabel 1 menyajikan persentase risiko kumulatif kanker penderita PJS dan usia rerata kanker pertama kali terdeteksi.

Besarnya angka-angka risiko tersebut membuat evaluasi berkala (*surveillance*) pada penderita PJS sangat penting. Panduan klinis dari *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) tahun 2018 telah memberi rekomendasi usia optimal saat mulai evaluasi berkala pada penderita PJS untuk meminimalkan risiko keganasan.⁶

- Keganasan payudara: sekitar usia 25 tahun
- Keganasan usus besar atau lambung: masa remaja akhir
- Keganasan usus halus: sekitar usia 8-10 tahun
- Keganasan pankreas: sekitar usia 30-35 tahun
- Keganasan ovarium/serviks/uterus: sekitar usia 18-20 tahun
- Keganasan testis: sekitar usia 10 tahun

Panduan *American College of Gastroenterology* (ACG) tahun 2015 menetapkan pentingnya data riwayat keganasan pada keluarga, terutama usia saat terdiagnosis dan garis keturunan anggota keluarga bersangkutan dengan penderita PJS.¹⁰ Riwayat terpenting adalah dari keturunan tingkat pertama dan kedua (*first and second-degree relatives*).

Tan, dkk., van Lier, dkk., dan Syngal, dkk. menyarankan interval waktu yang bervariasi untuk surveilans (**Tabel 2**). Selain interval waktu, mereka juga memberi saran usia optimal untuk mulai skrining (surveilans) keganasan, yang berbeda dari panduan NCCN tahun 2018. Pemeriksaan kadar hemoglobin setiap tahun juga sebaiknya dilakukan karena kemungkinan komplikasi anemia berulang pada penderita PJS.⁶

Penderita PJS harus diberi edukasi mengenai potensi risiko keganasan dan komplikasi yang

dapat berulang. Skrining risiko keganasan sebaiknya rutin. Konseling genetik selayaknya diberikan pada penderita-penderita PJS tentang risiko transmisi mutasi pada anak-anaknya.

Sifat penyakit PJS yang kronis dan berisiko tinggi keganasan bisa membuat sebagian pasien mempunyai persepsi negatif terkait status kesehatannya yang dapat berujung depresi; hal ini akan makin menurunkan kualitas hidup mereka. Pada kasus demikian, diperlukan rujukan ke psikolog dan psikiater.^{18,19} Adanya riwayat pribadi menderita kanker, jenis kelamin wanita, memiliki keturunan tingkat pertama kanker, dan gaya adaptasi (*coping style*) negatif merupakan faktor-faktor risiko keluaran (*outcome*) psikologis buruk pada penderita PJS.²⁰

Simpulan

Sindrom Peutz-Jeghers merupakan sebuah penyakit hereditas langka, yang ditandai dengan manifestasi klinis utama pigmentasi mukokutaneus dan polip gastrointestinal. Sampai sekarang, terapi PJS hanya untuk menyingkirkan polip di saluran cerna pasien dengan metode endoskopi dan laparotomi. Penderita PJS memiliki risiko tinggi mendapat kanker atau keganasan, sehingga perlu skrining rutin. Sifat kronis PJS membuat pasien rentan depresi, sehingga perlu mendapat dukungan baik sosial maupun mental.

DAFTAR PUSTAKA

1. Daniell J, Plazzer JP, Perera A, Macrae F. An exploration of genotype-phenotype link between Peutz-Jeghers syndrome and STK11: A review. *Fam Cancer* 2018;17(3):421-7.
2. Genetics Home Reference. Peutz-Jeghers syndrome [Internet]. 2020 Mar 17 [cited 2020 Mar 29]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/peutz-jeghers-syndrome>
3. Achatz MI, Porter CC, 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;23(13):107-14.
4. Linhart H, Bormann F, Hutter B, Brors B, Lyko F. Genetic and epigenetic profiling of a solitary Peutz-Jeghers colon polyp. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2017;3(3):a001610.
5. Parray FQ, Syed AW, Yattoo GN, Zargar SA, Malik RA. Peutz-Jeghers syndrome. *North Am J Med Sci*. 2012;4(11): 613-4.
6. To BAT, Cagir B. Peutz-Jeghers syndrome. USA: Medscape [Internet]. 2018 Oct 11 [cited 2020 Mar 29]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/182006-overview#a1>
7. Jiang YL, Zhao ZY, Li BR, Yang F, Li J, Jin XW, et al. The altered activity of P53 signaling pathway by STK11 gene mutations and its cancer phenotype in Peutz-Jeghers syndrome. *BMC Med Genet*. 2018;19(1): 141.
8. Salloch H, Reinacher-Schick A, Schulmann K, Schulmann K, Pox C, Willert J, et al. Truncating mutations in Peutz-Jeghers syndrome are associated with more polyps, surgical interventions and cancers. *Int J Colorectal Dis*. 2010;25(1): 97-107.
9. Resta N, Pierannunzio D, Lenato GM, Stella A, Capocaccia R, Bagnulo R, et al. Cancer risk associated with STK11/LKB1 germline mutations in Peutz-Jeghers syndrome patients: results of an Italian multicenter study. *Digest Liver Dis*. 2013;45(7): 606-11.
10. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2): 223-62.
11. Bhalla M, Garg S. Acral melanosis. *Pigm Int*. 2018;5(1):14-27.
12. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, et al. Peutz-Jeghers syndrome: A systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010;59(7): 975-86.
13. Meserve EE, Nucci MR. Peutz-Jeghers syndrome: Pathobiology, pathologic manifestations, and suggestions for recommending genetic testing in pathology reports.



TINJAUAN PUSTAKA



Surg Pathol Clin. 2016;9(2): 243-68.

14. Korse SE, Dewint P, Kuipers EJ, van Leerdam ME. Small bowel endoscopy and Peutz-Jeghers syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26:263-78.
15. Soike T, Holloman D. Peutz-Jeghers polyps. *Pathol Case Rev.* 2013;18(2):75-8.
16. Tan VK, Koh PK, Loi CT, Eu KW, Tang CL. Peutz-Jeghers syndrome: Data from the Singapore Polyposis Registry and a shifting paradigm in management. *Ann Acad Med Sing.* 2010;39(1):17-21.
17. van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, Kuipers EJ, Steyerberg EW, van Leerdam ME. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: A systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1258-64.
18. van Lier MG, Mathus-Vliegen EM, Kuipers EJ, van Leerdam ME, Wagner A. Quality of life and psychological distress in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Genet.* 2010;78(3):219-26.
19. Woo A, Sadana A, Mauger DT, Baker MJ, Berk T, McGarrity TJ. Psychosocial impact of Peutz-Jeghers syndrome. *Fam Cancer* 2009;8(1):59-65.
20. Gopie JP, Vasen HF, Tibben A. Surveillance for hereditary cancer: Does the benefit outweigh the psychological burden? A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012;83(3):329-40.