

LITERATUUR

- 1 Littlewood J. Aspects of grief. Londen: Routledge; 1992.
- 2 Cleiren MPhD, Gurp MEG van, Zoelen AAJ van. Zorg en nazorg voor nabestaanden van donoren. Ned Tijdschr Intens Care 1998;13: 34-6.
- 3 Pearson IY, Bazeley P, Spencer-Plane T, Chapman JR, Robertson P. A survey of families of brain dead patients: their experiences, attitudes to organ donation and transplantation. Anaesth Intensive Care 1995;23:88-95.
- 4 Bartucci MR. Organ donation: a study of the donor family perspective. J Neurosci Nurs 1987;19:305-9.
- 5 Buckley PE. The delicate question of the donor family. Transplant Proc 1989;21:1411-2.
- 6 Pelletier M. The organ donor family members' perception of stressful situations during the organ donation experience. J Adv Nurs 1992;17:90-7.
- 7 Painter LM, Langlands JM, Walker JI. Donor families' experiences of organ donation: a New Zealand study. N Z Med J 1995;108:295-6.
- 8 Von Pohle WR. Obtaining organ donation: who should ask? Heart Lung 1996;25:304-9.
- 9 Pelletier ML. The needs of family members of organ and tissue donors. Heart Lung 1993;22:151-7.
- 10 Cleiren MPhD. Leven na geven. Een onderzoek naar ervaringen van nabestaanden van orgaan- en/of weefseldonoren. Rijksuniversiteit Leiden. Leiden: DSWO Press; 1992.
- 11 Blok GA, Dalen J van, Gurp MEG van, Vecht EJ van der. Leven na geven. 2. Ervaringen van nabestaanden van orgaan- en/of weefseldonoren. Leiden: Sectie Transplantatie Coördinatoren van de Nederlandse Transplantatie Vereniging; 1996.
- 12 Blok GA, Dalen J van. De omgang met nabestaanden en orgaan-donatie. In: Bakker J, Lange B de, Rommes JH, redacteurs. Intensive Care Capita Selecta 1998. Utrecht: Venti-Care; 1998.
- 13 Boer J de, Hordijk W, Hogenbirk-Feller JPM, Kalter EJS, Kranenburg J, Kruyswijk MA, et al. Protocol Orgaan-/weefseldonatie. Nederlandse Transplantatie Vereniging/Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing. Den Haag: Ando; 1997.
- 14 Blok GA, Dalen J van, Jager KJ, Ryan M, Wijnen RM, Wight C, et al. The European Donor Hospital Education Programme (EDHEP): addressing the training needs of doctors and nurses who break bad news, care for the bereaved, and request donation. Transpl Int 1999;12:161-7.
- 15 Dalen J van, Blok GA, Kranenburg J, Haase B. European Donor Hospital Education Program. Transplant Proc 1996;28:398-9.
- 16 Dalen J van, Blok GA, Morley MJ, Morton J, Haase-Kromwijk B, Sells RA, et al. Participants' judgements of the European Donor Hospital Education Programme (EDHEP): an international comparison. Transpl Int 1999;12:182-7.
- 17 Blok GA, Gurp MEG van, Kraan GA, Vecht EC van der, Wezel HBM van. Leven na geven. 3. Verslag van de derde landelijke contactdag voor nabestaanden van orgaan- en weefseldonoren. Leiden: Sectie Transplantatie Coördinatoren van de Nederlandse Transplantatie Vereniging; 1999.

Aanvaard op 29 november 1999

Casuïstische mededelingen

Een patiënt met het Peutz-Jeghers-syndroom en levermetastasen van een onbekende primaire tumor

G.VAN DER WERF, F.H.MENKO, J.J.P.GILLE, P.J.VAN DIEST EN C.J.VAN GROENINGEN

Het syndroom van Peutz-Jeghers (PJS) wordt klinisch gekarakteriseerd door pigmentvlekken op lippen, mond-slijmvlies en in wisselende mate op vingers en tenen, in combinatie met hamartomateuze poliepen in het maag-darmkanaal.^{1 2} Het syndroom dankt zijn naam aan een beschrijving van een familie met deze kenmerken door de Nederlandse arts Peutz in 1921, in 1949 gevolgd door de beschrijving van 10 patiënten door Jeghers et al.^{3 4} Het syndroom komt bij 1:8300 tot 29.000 levendgeborenen voor.⁵

De pigmentvlekken zijn reeds bij de geboorte aanwezig of ontstaan in de eerste 10 levensjaren; na het 30e levensjaar kunnen ze verbleken.² De kleur varieert van donkerbruin tot blauwbruin en de diameter van 1 tot 12

SAMENVATTING

Een 35-jarige man met een trombosebeen bleek levermetastasen van een adenocarcinoom te hebben. De primaire tumor werd niet gevonden. De patiënt had pigmentaties op de lippen en hamartomateuze poliepen in de darm. Deze verschijnselen wijzen op het syndroom van Peutz-Jeghers (PJS). Bij deze aandoening is er een verhoogde kans op vooral gastro-intestinale maligniteit op jonge leeftijd. Recentelijk is ontdekt dat PJS samenhangt met een mutatie in het *STK11*-gen op chromosoom 19.

mm.^{5 6} De maag-darmpoliepen komen bij 75 tot 90% van de patiënten voor in de dunne darm, bij 50% in het colon en rectum en bij 25% in de maag. Ook zijn poliepen beschreven in neus, uterus, luchtwegen, galblaas en urinewegen.^{1 2}

Het overervingspatroon is autosomaal dominant, met hoge penetrantie (het percentage mutatie dragers dat klinisch verschijnselen ontwikkelt, is groot) en variabele expressie (de aard en ernst van de verschijnselen zijn wisselend).

Recentelijk is een gen geïdentificeerd op chromosoom 19p13.3 dat gerelateerd is aan PJS. Het betreft hier

Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam.

Afd. Inwendige Geneeskunde: mw.G.van der Werf, assistent-geneeskundige.

Afd. Klinische Genetica en Antropogenetica: dr.F.H.Menko, klinisch geneticus; dr.J.J.P.Gille, moleculair geneticus.

Afd. Pathologie: dr.P.J.van Diest, klinisch patholoog.

Afd. Geneeskundige Oncologie: dr.C.J.van Groeningen, internist-oncoloog.

Correspondentieadres: mw.G.van der Werf.

het *STK11*-gen, ook *LKB1*-gen genoemd, dat codeert voor een serinetreoninekinase. Bij de meeste PJS-patiënten wordt een mutatie in dit gen gevonden.⁷⁻¹² PJS kan waarschijnlijk ook worden veroorzaakt door mutaties in een ander gen dan *STK11*.¹¹⁻¹³ In een recent onderzoek bij 19 Nederlandse PJS-families werd in 12 families een mutatie gevonden.¹⁰ Er is bij PJS een verhoogde kans op het ontstaan van maligne tumoren, met name van de tractus digestivus, maar ook van gynaecologische maligniteiten.^{2 10 14-19} Wij bespreken dit naar aanleiding van de volgende ziektegeschiedenis.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 35-jarige man, kwam voor een tweede mening naar de afdeling Geneeskundige Oncologie. Volgens de anamnese had hij op 1- en 7-jarige leeftijd buikoperaties ondergaan in verband met respectievelijk een 'darmverkleving' en een 'kronkel in de darm'. Twee maanden vóór zijn bezoek werd elders bij patiënt een trombosebeen vastgesteld. Het bloedonderzoek toonde verhoogde leverenzymwaarden. Een CT-scan liet uitgebreide levermetastasering en pathologisch vergrote lymfklieren in het mesenterium zien en er was een vermoeden van een primaire tumor in de ileocecale regio. Dit gebied werd bij laparotomie geresceerd; histologisch werd de primaire tumor hier echter niet aangetoond. Per- en postoperatief met behulp van colonoscopie werden zowel uit de dikke als uit de dunne darm poliepen geresceerd, die bij pathologische revisie hamartomateus bleken, zonder maligniteit (figuur 1). Een leverbiopt liet metastasen van een matig gedifferentieerd adenocarcinoom zien, histologisch passend bij een primair intestinaal carcinoom.

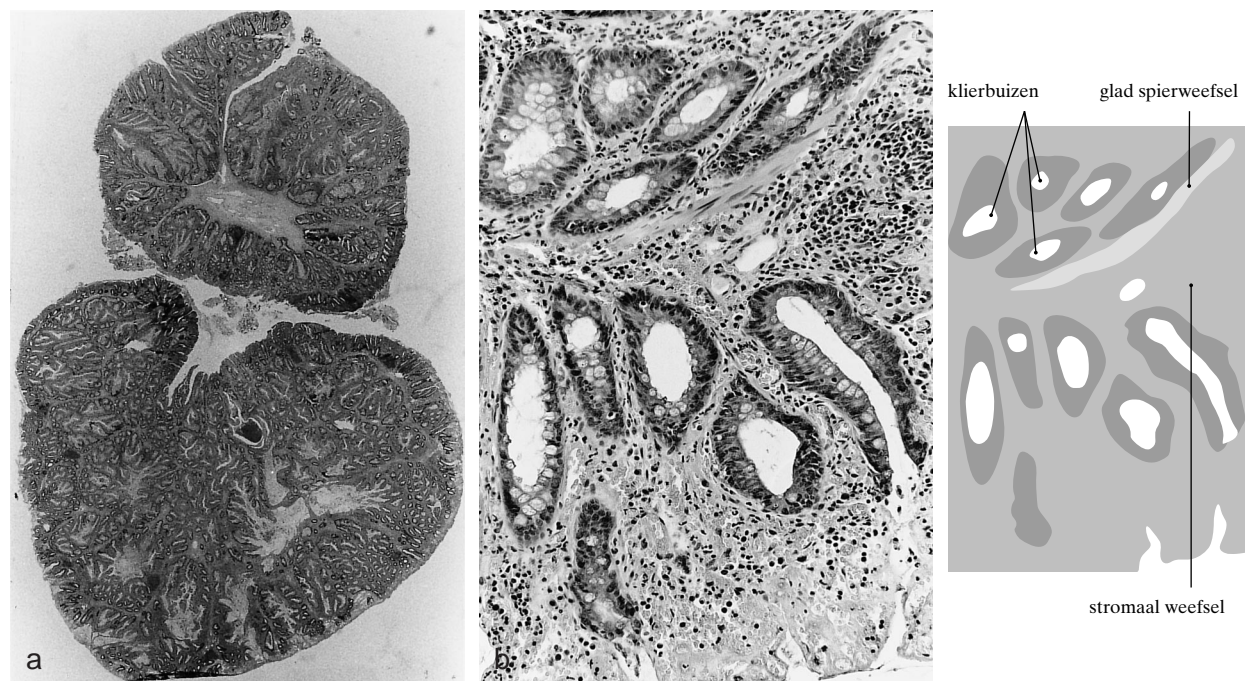
Bij bezoek aan het Academisch Ziekenhuis van de Vrije Universiteit bedroeg de Karnofski-index van patiënt 60 en

bleek dat hij in de laatste 2 maanden 14 kg gewicht had verloren. Bij het lichamelijk onderzoek werden op en rondom de lippen pigmentvlekjes waargenomen (figuur 2). Het mondslijmvlies, de vingers en de tenen toonden deze afwijkingen niet. Voorts werd bij palpatie hepatomegalie met hobbelig oppervlak vastgesteld. Klinisch werd gedacht aan PJS.

Gezien de uitgebreidheid van de levermetastasen werden deze direct via de A. hepatica met chemotherapie behandeld. Tijdens de eerste 4 kuren met fluorouracil (5 dagen per week als continu infuus, gedurende 3 weken) verbeterde de conditie en namen de levermetastasen in grootte en aantal af. Helaas trad na de 6e keer opnieuw verslechtering op. Patiënt overleed thuis 6 maanden nadat hij zich bij ons had gemeld. Obductie werd niet verricht.

DNA-onderzoek. In verband met de klinische diagnose 'PJS' werd DNA-onderzoek verricht. Uit bloed van de patiënt werd DNA geïsoleerd en het *STK11*-gen werd onderzocht door middel van DNA-sequencing van de gehele coderende sequentie inclusief de intron-exonovergangen. In intron 5 bleek, op 10 basen van de intron-exonovergang naar exon 6, een cytosine vervangen te zijn door een adenine. Door deze mutatie, die kan worden aangeduid als 'IVS5-10C→A', wordt intron 5 fout 'gespliced' ('splicen' is het proces waarbij intronsequenties uit het RNA worden verwijderd). Er ontstaat door de mutatie namelijk een nieuwe 'splice acceptor site', waardoor er 8 extra basen bij exon 6 komen. Het gevolg hiervan is een verschuiving van het leesraam ('frameshift') en een prematuur stopcodon.

Familieonderzoek. Geen van beide ouders van de patiënt had een anamnese van poliepen in het maag-darmkanaal of van een maligne tumor, evenmin werden bij hen pigmentaties op de lippen of het wanglijmvlies waargenomen. De *STK11*-mutatie IVS5-10C→A werd bij hen niet aangetoond. Van de 3 kinderen van patiënt had het oudste zontje pigmentaties op



FIGUUR 1. Microscopische opnamen van een hamartomateuze poliep uit de dikke darm bij patiënt A: (a) overzichtbeeld waarbij de lichte gedeelten het vertakte stroma met glad spierweefsel voorstellen (HE-kleuring; 1 maal vergroot); (b) detailopname: het gladde spierweefsel loopt tot in de top van de poliep door (HE-kleuring; 40 maal vergroot).



FIGUUR 2. Pigmentaties op en rondom de lippen bij patiënt A.

lippen en mondslijmvlies. Bij hem was op 1-jarige leeftijd een rectumpoliep verwijderd. Deze had bij revisie van de microscopische preparaten deels hyperplastische, maar overwegend

hamartomateuze kenmerken. Het jongere dochtertje had eveneens de typische PJS-pigmentaties. De mutatie IVS5-10C→A werd bij beide kinderen aangetoond. Het jongste zoontje had de pigmentaties niet en bleek geen drager van de pathogene mutatie te zijn. Bij onze patiënt was de mutatie dus de novo ontstaan.

BESCHOUWING

Bij de beschreven patiënt werd op basis van de pigmentaties op en rondom de lippen en de hamartomateuze poliepen in de darm het syndroom van Peutz-Jeghers gediagnosticeerd. Een hamartoom is een excessieve proliferatie van normaal in het weefsel aanwezige cellen, op een abnormale manier of in abnormale verhoudingen gerangschikt (verstoorde weefselmenging). De kern van een dergelijke hamartomateuze poliep bestaat uit stromaal weefsel en glad spierweefsel, dat tot in de top vertakt doorloopt; het geheel is bedekt met epitheel (zie figuur 1).

Overzicht van retrospectieve onderzoeken naar de ontwikkeling van maligniteit bij patiënten met Peutz-Jeghers-syndroom

<i>le auteur</i>	<i>aantal patiënten</i>	<i>follow-up (in jaren)</i>	<i>aantal patiënten met maligniteit (%)</i>	<i>leeftijd in jaren</i>	<i>lokalisatie/aard maligniteit (aantal patiënten)*</i>	<i>relatief risico</i>
Linos ¹⁴	21	33†	6 (29)	‡	galwegen (1) uterus (1) mamma (2) long (1) nier (1)	‡
Giardiello ¹⁵	31	21	15 (48)	< 45 (n = 7) > 50 (n = 8)	tractus digestivus (9) endometrium (1) ovarium (1)§ mamma (2) long (2)	18
Foley ¹⁶	12	49	2	40 29	multipel myeloom (1) maag (1) metastasen van adenocarcinoom (1)	‡
Spigelman ¹⁷	72	‡	17 (22)	38†	tractus digestivus (10) gynaecologisch (2) onbekende primaire tumor (2) long (1) schildklier (1) basaalcelcarcinoom (1)	13 9
Boardman ¹⁸	34	51	18 (53)	39,4†	tractus digestivus (10) gynaecologisch (3) mamma (6) long (3) schildklier (1) prostaat (1) metastasen van adenocarcinoom (1)	9,9¶**
Westerman ¹⁹	22	78	7 (32)	50†	tractus digestivus (4) mamma (1) nasofarynx (1) metastasen van adenocarcinoom (1)	‡

*Waar in de tabel het aantal lokalisaties het aantal patiënten met maligniteit overtreft, zijn meerdere tumoren bij eenzelfde patiënt waargenomen.

†Gemiddeld.

‡Niet vermeld.

§Geslachtsstrengtumor.

||Voor extra-intestinale tumor.

¶Alle tumoren.

**Uitgesplitst naar geslacht: 6,2 voor mannen en 18,5 voor vrouwen.

PJS kan zich in de eerste 10 levensjaren presenteren met complicaties als invaginatie, rectaal bloedverlies, volvulus, obstructie van de dunne darm of anemie.^{1,2} De verschijnselen die patiënt op kinderleeftijd had, waren vermoedelijk complicaties van PJS. De relatie tussen PJS en maligniteit is in verschillende onderzoeken nagegaan; een samenvatting van enkele retrospectieve onderzoeken wordt in de tabel weergegeven. Het relatief risico op kanker loopt in de verschillende onderzoeken uiteen. Het meest betrouwbaar en informatief zou prospectief onderzoek naar het voorkomen van maligniteit bij PJS zijn, echter, de lage prevalentie van PJS en het lange interval tussen de diagnose en de verschijnselen van een maligniteit maken dit moeilijk uitvoerbaar.

Tumoren, die waarschijnlijk een causaal verband hebben met PJS, zijn gastro-intestinale tumoren, die een enkele keer uit een hamartoom ontstaan, tumoren van pancreas of galblaas en gynaecologische tumoren, waaronder de (benigne) 'sex cord tumour with annular tubules' (granulosaceltumor) (die bij uitzondering maligne ontstaat), maar ook maligne tumoren van uterus en ovarium en vermoedelijk mammatumoren. De tumoren ontstaan meestal op relatief jonge leeftijd. Bij onze patiënt bevond de primaire tumor zich vermoedelijk in de tractus digestivus, op grond van de aard en de locatie van de metastasen.

De huidige mogelijkheid van DNA-diagnostiek is van belang, omdat PJS klinisch niet altijd evident is. Met name kunnen de typerende pigmentaties afwezig zijn. In de literatuur worden aanbevelingen gedaan om patiënten met PJS regelmatig te onderzoeken teneinde in een vroeg stadium een eventuele maligniteit op te sporen.^{2,17} Een voorgesteld schema voor screening op gastro-intestinale poliepen en maligniteiten van de borst, ovarium en uterus is: vanaf 10-jarige leeftijd elke 2 jaar gastro-duodenoscopie en dunnedarmpassageonderzoek, vanaf 25-jarige leeftijd elke 3 jaar colonoscopie. De frequentie is afhankelijk van de bevindingen en zo mogelijk lager. Bij vrouwen dient vanaf 25-jarige leeftijd borstonderzoek plaats te vinden en vanaf 35-jarige leeftijd jaarlijks mammografie; vanaf 25-jarige leeftijd dient eveneens jaarlijks abdominale echografie plaats te vinden en elke 2 jaar beoordeling van een cervixuitstrijk.²

Het nut van intensieve screening moet blijken uit onderzoeken waarbij ook de psychische en lichamelijke belasting van de onderzoeken en (mogelijke) uitkomsten in ogenschouw worden genomen.

CONCLUSIE

In de beschreven ziektegeschiedenis werd PJS pas na de diagnose van een maligniteit herkend. Het syndroom gaat samen met het ontstaan van maligniteit, vaak op relatief jonge leeftijd. Recentelijk is op chromosoom 19 het *STK11*-gen geïdentificeerd, waarin bij vele families met PJS de oorzakelijke mutatie is gevonden. Ook bij onze patiënt werd een pathogene mutatie in het *STK11*-gen gevonden, die de novo was ontstaan.

Met vroege klinische herkenning van PJS, gesteund door DNA-diagnostiek, en regelmatige controles kan men anticiperen op (neoplastische) complicaties.

ABSTRACT

A patient with Peutz-Jeghers syndrome and liver metastases of an unknown primary tumour. – In a 35-year old man with deep venous thrombosis liver metastases of an adenocarcinoma were observed. The primary tumour was not found. The patient had pigmentations on the lips and hamartomatous polyposis of the intestine. These findings indicate Peutz-Jeghers syndrome. In this syndrome there is an increased risk of, notably, gastrointestinal malignancy at an early age. Recent investigations have shown that Peutz-Jeghers syndrome is associated with a mutation in the *STK11* gene on chromosome 19.

LITERATUUR

- 1 Bartholomew LG, Moore CE, Dahlin DC, Waugh JM. Intestinal polyposis associated with mucocutaneous pigmentation. *Surg Gynecol Obstet* 1962;115:1-11.
- 2 Tomlinson IPM, Houlston RS. Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 1997;34:1007-11.
- 3 Peutz JLA. Over een zeer merkwaardige, gecombineerde familiäre polyposis van de slijmvliezen van den tractus intestinalis met die van de neuskeelholte en gepaard met eigenaardige pigmentaties van huid en slijmvliezen. *Ned Maandschr Geneesk* 1921;10:134-46.
- 4 Jeghers H, McKusick VA, Katz KH. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits. *N Engl J Med* 1949;241:992-1005, 1031-6.
- 5 Finan MC, Ray MK. Gastrointestinal polyposis syndromes. *Dermatol Clin* 1989;7:419-34.
- 6 Kitagawa S, Townsend BL, Hebert AA. Peutz-Jeghers syndrome. *Dermatol Clin* 1995;13:127-33.
- 7 Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, Avizienyte E, Roth S, Loukola A, et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature* 1998;391:184-7.
- 8 Olschwang S, Markie D, Seal S, Neale K, Phillips R, Cottrell S, et al. Peutz-Jeghers disease: most, but not all, families are compatible with linkage to 19p13.3. *J Med Genet* 1998;35:42-4.
- 9 Jenne DE, Reimann H, Nezu J, Friedel W, Loff S, Jeschke R, et al. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet* 1998;18:38-43.
- 10 Westerman AM, Entius MM, Boor PPC, Koole R, Baar E de, Offerhaus GJA, et al. Novel mutations in the LKB1/STK11 gene in Dutch Peutz-Jeghers families. *Hum Mutat* 1999;13:476-81.
- 11 Mehenni H, Blouin JL, Radhakrishna U, Bhardwaj SS, Bhardwaj K, Dixit VB, et al. Peutz-Jeghers syndrome: confirmation of linkage to chromosome 19p13.3 and identification of a potential second locus, on 19q13.4. *Am J Hum Genet* 1997;61:1327-34.
- 12 Nakagawa H, Koyama K, Miyoshi Y, Ando H, Baba S, Watatani M, et al. Nine novel germline mutations of *STK11* in ten families with Peutz-Jeghers syndrome. *Hum Genet* 1998;103:168-72.
- 13 Mehenni H, Gehrig C, Nezu J, Oku A, Shimane M, Rossier C, et al. Loss of LKB1 kinase activity in Peutz-Jeghers syndrome, and evidence for allelic and locus heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1998;63:1641-50.
- 14 Linos DA, Dozois RR, Dahlin DC, Bartholomew LG. Does Peutz-Jeghers syndrome predispose to gastrointestinal malignancy? A later look. *Arch Surg* 1981;116:1182-4.
- 15 Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR, Offerhaus GJA, Gittelsohn AM, Booker SV, et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med* 1987;316:1511-4.
- 16 Foley TR, McGarrity TJ, Abt AB. Peutz-Jeghers syndrome: a clinicopathologic survey of the 'Harrisburg family' with a 49-year follow-up. *Gastroenterology* 1988;95:1535-40.
- 17 Spigelman AD, Murday V, Phillips RKS. Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 1989;30:1588-90.
- 18 Boardman LA, Thibodeau SN, Schaid DJ, Lindor NM, McDonnell SK, Burgart LJ, et al. Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann Intern Med* 1998;128:896-9.
- 19 Westerman AM, Entius MM, Baar E de, Boor PPC, Koole R, Velthuysen MLF van, et al. Peutz-Jeghers syndrome: 78-year follow-up of the original family. *Lancet* 1999;353:1211-5.

Aanvaard op 22 december 1999