

## DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

## 100 jaar Peutz-Jeghers-syndroom

Myrthe A. de Jong, Monique E. van Leerdam, G.J.A. (Johan) Offerhaus en Josbert J. Keller

### Samenvatting

In 2021 was het 100 jaar geleden dat dr. Peutz vanuit het Johannes de Deo-ziekenhuis in Den Haag – het huidige Westeinde-ziekenhuis – een familie beschreef met ‘een zeer merkwaardige, gecombineerde familiale polyposis van de slijmvliezen van den tractus intestinalis met die van de neuskeelholte en gepaard met eigenaardige pigmentaties van huid en slijmvliezen’. Dit was de eerste beschrijving van het Peutz-Jeghers-syndroom, dat ook naar hem vernoemd is. Tegenwoordig is, zoals Peutz al vermoedde, bekend dat het syndroom erfelijk is (autosomaal dominant) en het gevolg is van een mutatie in het STK11-gen. Dit gaat gepaard met kenmerkende slijmvliespigmentaties en hamartomen, waardoor er vanaf jonge leeftijd poliep-gerelateerde complicaties kunnen optreden, zoals een intussusceptie. Daarnaast is er een verhoogd risico op intestinale en extra-intestinale maligniteiten. Daarom zijn er uitgebreide surveillance-adviezen opgesteld voor patiënten met het Peutz-Jeghers-syndroom. Ook na 100 jaar is het sterfterisico onder patiënten nog duidelijk verhoogd.

**In 1921 beschreef internist Jan Peutz voor het eerst een patiënt met het Peutz-Jeghers-syndroom. Hoe actueel is die beschrijving nog? Wat is er in 100 jaar tijd veranderd op het gebied van de behandeling en de prognose van patiënten met dit syndroom?**

In 2021 was het 100 jaar geleden dat dr. Peutz vanuit het Johannes de Deo-ziekenhuis in Den Haag – het huidige Haaglanden Medisch Centrum locatie Westeinde – een familie beschreef met ‘... zeer merkwaardige, gecombineerde familiale polyposis van de slijmvliezen van den tractus intestinalis met die van de neuskeelholte en gepaard met eigenaardige pigmentaties van huid- en slijmvliezen’.<sup>1</sup> Dit was de eerste beschrijving van het Peutz-Jeghers-syndroom, dat ook naar hem vernoemd is.

### Hoe het begon

Johannes Laurentius Augustinus Peutz (roepnaam Jan) werd op 24 maart 1886 geboren in Uithuizen. Hij was de oudste van 9 kinderen. Zijn vader was hoofd van de katholieke basisschool. Na de middelbare school studeerde hij geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Groningen en de Universiteit van Utrecht. In 1914 behaalde hij zijn artsexamen en ging hij in opleiding tot internist in het Coolsingelziekenhuis te Rotterdam. In 1917 vestigde hij zich in het Johannes de Deo-ziekenhuis in Den Haag. Hier werd hij later ook hoofd van de afdeling Interne Geneeskunde, wat hij bleef tot zijn pensioen in 1951 (figuur 1). In 1921 promoveerde hij op de combinatie van pancreasziekten en diabetes aan de Universiteit van Utrecht.



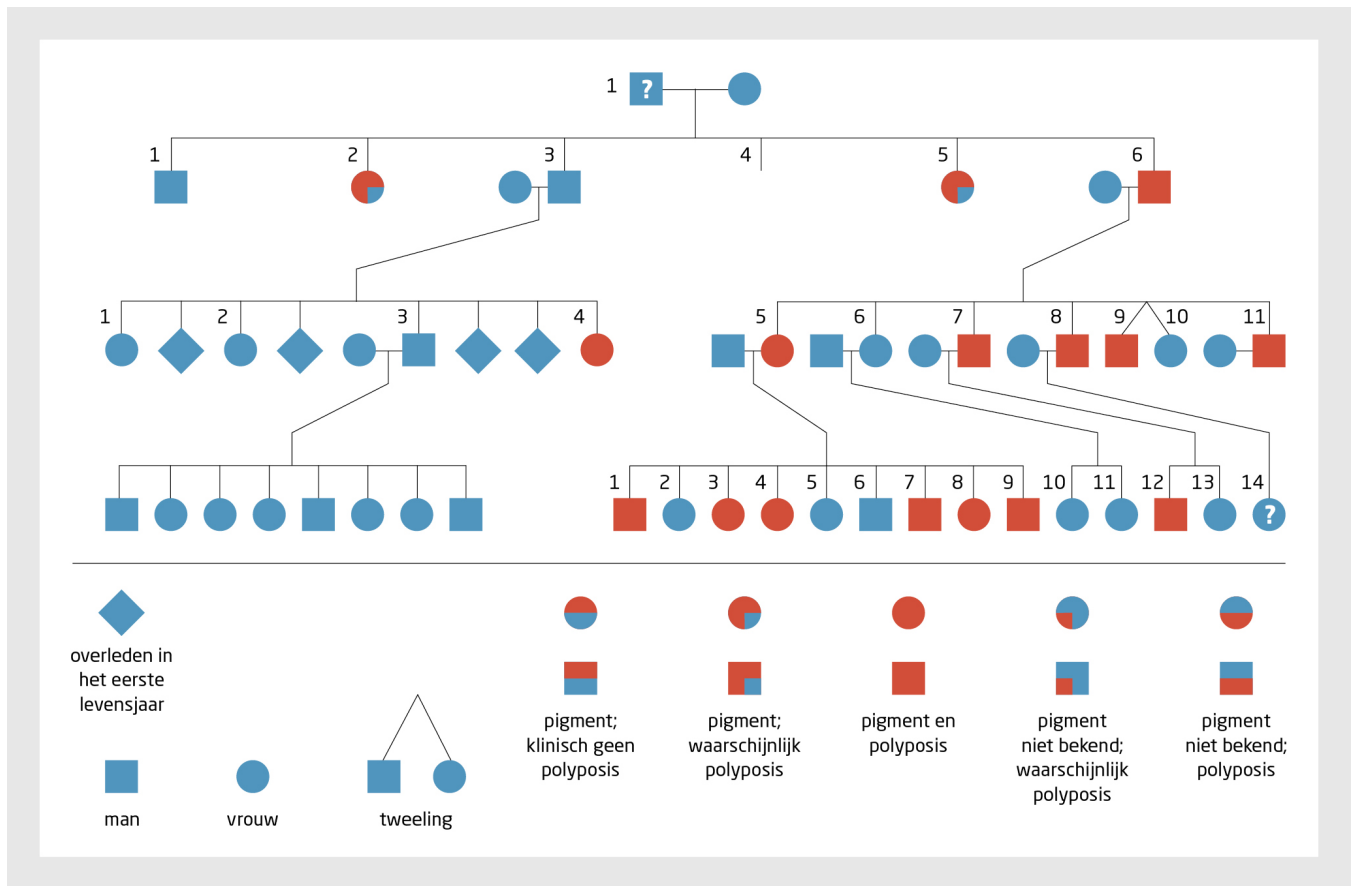
**Figuur 1**  
**Jan Peutz in 1951**

Kort na zijn promotie publiceerde hij de beschrijving van een familie uit Den Haag met gastro-intestinale polyposis en pigmentaties van de huid en slijmvliezen. Hierin beschreef hij een 15-jarige jongen met opvallende pigmentaties in het gezicht, die werd opgenomen met een intussusceptie op basis van een dunnedarmpoliep (figuur 2). Deze jongen bleek broers en een zus te hebben met eenzelfde soort pigmentatiepatroon en darmpoliepen (figuur 3). 2 van zijn tantes bleken op jonge leeftijd (11 en 20 jaar) overleden aan darmobstructie. Zij bleken ook de pigmentaties te hebben gehad, net als zijn vader, bij wie de pigmentaties inmiddels verdwenen waren. De jongen onderging een operatie waarbij de dunnedarmpoliep geresecteerd werd. De patholoog constateerde maligne degeneratie van de poliep.<sup>1</sup>



**Figuur 2**  
**Patiënt met kenmerkende afwijkingen<sup>2</sup>**

Foto van een lid van de familie die door Peutz werd beschreven. Deze patiënt heeft kenmerkende pigmentaties van de huid- en slijmvliezen.



**Figuur 3**  
**Stamboom van de onderzochte familie<sup>2</sup>**

Generaties zijn aangeduid met Romeinse cijfers; individuen met getallen. De jongen die in 1921 door Peutz beschreven werd, is het 7e kind van de derde generatie. In 1999 is deze stamboom nog enkele generaties uitgebreid en opnieuw gepubliceerd.<sup>5</sup>

**De ziekte van Peutz**

Peutz inspireerde hierna zijn pupil Theodorus van Wijk om een proefschrift te schrijven over ‘de ziekte van Peutz’, waarin de Haagse familie met deze ziekte uitgebreid werd beschreven.<sup>2</sup> Internationaal werd de combinatie van polyposis en pigmentaties van de huid en slijmvliezen pas als ziekte-entiteit gezien vanaf 1949. In dat jaar publiceerde de Amerikaanse arts Harold Jeghers erover, samen met Victor McKusick, een van de grondleggers van de klinische genetica uit het befaamde Johns Hopkins-ziekenhuis.<sup>3</sup> De term Peutz-Jeghers-syndroom werd in 1954 voor het eerst gebruikt en is nog altijd de gangbare naam voor dit ziektebeeld.

Ondanks het feit dat de genetica in 1921 haar intrede nog niet had gedaan in de geneeskunde, stelde Peutz dat de oorzaak van de door hem beschreven ziekte wel aangeboren moest zijn. Zijn argumenten hiervoor waren dat de afwijkingen familiair voorkwamen, de symptomen vroegtijdig optraden en de poliepen een uitgesproken neiging hadden tot maligne onttaarding op jonge leeftijd. In 1998 werd inderdaad aangetoond dat het syndroom veroorzaakt wordt door mutaties in het tumorsuppressorgen STK11, gelegen op chromosoom 19p13.3.<sup>4</sup> Een kiembaanmutatie in dit gen werd later ook aangetoond in de familie beschreven door Peutz.<sup>5</sup>

**Symptomen**

De oorspronkelijke beschrijving van de ziektekenmerken door Peutz was al zeer compleet. Hij herkende de karakteristieke pigmentplekjes van de huid en slijmvliezen en de polyposis – met daarbij het risico op obstructie, anemie en kanker – en hij beschreef nasale polyposis.

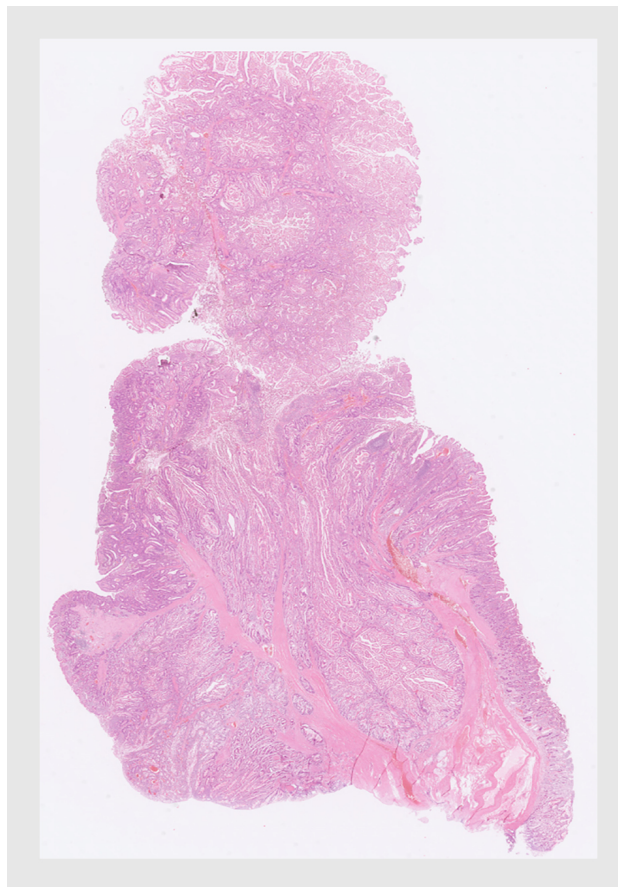
De pigmentplekjes komen vooral voor op de lippen en het wangslijmvlies, rond de neus en de ogen, op vingers en tenen en sporadisch ook op de genitalia externa. Ze kunnen in eerste instantie aangezien worden voor sproeten. Verdere inspectie van onder andere het wangslijmvlies, lippen en nagels kan dan helpen om het onderscheid te maken. De pigmentplekjes ontstaan op de kinderleeftijd en kunnen vervagen met de leeftijd. Hoewel het een in het oog springend kenmerk is, dat bij 95% van de patiënten aanwezig is, zijn de pigmentaties op zichzelf niet klinisch van belang.

Symptomen ontstaan met name door de poliepen die zich overal in de tractus digestivus kunnen voordoen, maar het meest voorkomen in de dunne darm, met name het jejunum. Al vanaf de kinderleeftijd kunnen de poliepen klachten geven, zoals buikpijn,

anemie, rectaal bloedverlies, prolaberende rectumpoliepen en een acute buik als gevolg van invaginatie of obstructie. Op de leeftijd van 10 jaar heeft 44% van de patiënten poliep-gerelateerde symptomen; op 20-jarige leeftijd is dat 50%. Poliepen worden ook gezien in het colon en extra-intestinaal, zoals in de galblaas, blaas, ureter, bronchus en nasofarynx. De nasale poliepen die Peutz beschreef, kunnen een fenotypische uiting zijn van het Peutz-Jeghers-syndroom. Over het algemeen worden ze echter niet beschouwd als een klinisch kenmerk van het syndroom, aangezien deze poliepen veel voorkomen in de algemene populatie.<sup>6</sup>

### Histopathologische kenmerken

De eerste histopathologische beschrijving van een dunnedarmpoliep van een patiënt met het Peutz-Jeghers-syndroom werd verricht door professor Landsteiner, opgenomen in de oorspronkelijk publicatie van Peutz. Hij trok de conclusie dat er sprake was van maligne degeneratie van de poliep.<sup>1</sup> Het is echter maar zeer de vraag of deze conclusie juist was. Hamartomateuze poliepen zijn kenmerkend voor het Peutz-Jeghers-syndroom. In de kern van deze poliepen is uitgebreid vertakkend glad spierweefsel zichtbaar, doorlopend tot in de top van de poliep. De buitenkant van de poliepen is bekleed met normaal darmepitheel. Als het epitheel door de muscularis mucosae groeit, ontstaat een beeld van pseudo-invasie, wat ten onrechte aangezien kan worden voor invasieve groei passend bij een maligniteit (figuur 4).



**Figuur 4**  
**Histopathologische kenmerken van het Peutz-Jeghers-syndroom**

Histopathologische coupe van een poliep van een patiënt met het Peutz-Jeghers-syndroom (HE-kleuring). Centraal in de steel van de poliep is sprake van pseudo-invasie; door tractie aan de poliep als gevolg van de peristaltiek is een slijmvliesuitstulping in de steel ontstaan. Dit kan worden aangezien voor invasieve groei, waardoor ten onrechte kan worden aangenomen dat het een maligniteit betreft.

### Risico op kanker

Ook Peutz zelf benoemde in zijn beschrijving: 'Een opvallende merkwaardigheid dezer polyadenomatosis is de zeer sterke neiging tot carcinomateuse ontaarding.'<sup>1</sup> Sinds deze eerste publicatie is er veel onderzoek verricht naar het syndroom, met name ook in Nederland. In 1999 werd de familie uit Peutz' oorspronkelijke publicatie opnieuw onderzocht.<sup>5</sup> Daaruit bleek wederom het hoge kankerrisico bij het Peutz-Jeghers-syndroom.

Al op jonge leeftijd hebben patiënten een verhoogd risico op verschillende vormen van kanker. Dit gaat gepaard met een verhoogd risico op sterfte. Het exacte mechanisme van carcinogenese is echter nog niet bekend. Ook is nog onduidelijk wat hierin precies de rol is van de hamartomen en in hoeverre dit echt voorloperafwijkingen zijn. In hamartomen wordt zelden dysplasie gezien. De exacte kankerrisico's zijn moeilijk in te schatten doordat het aantal patiënten per studie vaak klein is (tabel 1).<sup>7,8,10</sup> In een Nederlandse cohortstudie waarin 133 patiënten met het Peutz-Jeghers-syndroom werden geïncludeerd, was het cumulatief kankerrisico 20% op 40-jarige leeftijd; dat risico liep op tot 76% op een leeftijd van 70 jaar. Het relatief kankerrisico en het sterfterisico waren beide ook duidelijk verhoogd ten opzichte van de algemene bevolking, met een hazardratio van respectievelijk 8,96 (95%-BI: 6,46-12,42) en 3,50 (95%-BI: 2,57-4,75).<sup>7</sup>

<b>vorm van kanker*</b>	<b>cumulatief risico†</b>	<b>gemiddelde leeftijd bij diagnose◇</b>
colorectaal	12-39%	43
mamma	18-54%	44
dunne darm	10-14%	37
maag	24-29%	40
pancreas	11-55%	52
gynaecologisch	10-23%	ovarium: 35
		uterus: 43
		cervix: 36

\* Ook longcarcinoom, cholangiocarcinoom en testiscarcinoom komen voor. Een hormoonproducerend ovarium- of testiscarcinoom op de kinderleeftijd is uiterst zeldzaam en kan leiden tot pubertas praecox.

† Op een leeftijd van 60-70 jaar.

◇ Leeftijd in jaren.

**Tabel 1**  
Risico op kanker bij patiënten met het Peutz-Jeghers-syndroom<sup>7,8</sup>

## Surveillance en behandeling

Peutz eindigde 100 jaar geleden zijn casusbeschrijving met de woorden: 'de therapie is daardoor echter ook allesbehalve bemoedigend [...] omdat voor carcinoom in dezen vorm nog geen ander kruid gewassen is'.<sup>1</sup>

Zijn woorden zijn helaas nog steeds actueel. Wel zijn er tegenwoordig op basis van de huidige kennis uitgebreide surveillancerichtlijnen voor patiënten met het Peutz-Jeghers-syndroom, met als doel eventuele kanker of hamartomen vroegtijdig op te sporen en behandelen. De Nederlandse richtlijn van Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren wordt momenteel herzien. De recentelijk gepubliceerde Europese richtlijn adviseert om vanaf 8-jarige leeftijd te beginnen met een gastro- en colonoscopie en daarnaast onderzoek van de dunne darm te verrichten met videocapsule-endoscopie of MRI. Afhankelijk van de bevindingen dient dit na 1-3 jaar herhaald te worden. Daarnaast wordt er aanbevolen om dunnedarmpoliepen met een diameter  $\geq$  15-20 mm te verwijderen, met name om complicaties, zoals een intussusceptie, te voorkomen.

Ter preventie van mammacarcinoom is het advies om patiënten  $\geq$  18 jaar bewust te maken van het risico op mammacarcinoom en bij patiënten  $\geq$  25 jaar jaarlijks een MRI-scan van de borsten te maken. Vanaf 30 jaar is het advies om halfjaarlijks altemeerend een MRI-scan of een mammogram te verrichten. Vanwege het risico op gynaecologische maligniteiten wordt bij vrouwen  $\geq$  25 jaar jaarlijks gynaecologisch onderzoek geadviseerd met cytologisch onderzoek van een cervixuitstrijk en bij afwijkingen ook een transvaginale echo van de eierstokken. Surveillance voor pancreascarcinoom is een discussiepunt en wordt vooralsnog alleen in studieverband verricht.<sup>8</sup>

Chemopreventie wordt niet aanbevolen, omdat de effectiviteit hiervan onvoldoende is aangetoond. In Nederland werd onlangs een pilotstudie uitgevoerd naar de behandeling met een 'mammalian target of rapamycin'(mTOR)-remmer (everolimus) bij patiënten met hoogrisicopoliepen of een irresectabele tumor. De hypothese was dat de groei van de Peutz-Jeghers-poliepen en de tumor zou afnemen door de behandeling. De studie moest helaas worden afgebroken omdat het niet lukte om genoeg patiënten te includeren.<sup>9</sup>

## Huidige en toekomstige zorg

Anno 2022 is bekend dat het Peutz-Jeghers-syndroom een zeldzame autosomaal dominante aandoening is. In Nederland zijn momenteel circa 70 families bekend met dit syndroom.<sup>10</sup> De richtlijnen geven duidelijke diagnostische criteria (tabel 2).<sup>8,10</sup> Wanneer

een patiënt hieraan voldoet, is het advies om te verwijzen naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek. Nederland kent een patiëntenvereniging voor mensen met het Peutz-Jeghers-syndroom: de Stichting Lynch Polyposis ([www.lynch-polyposis.nl](http://www.lynch-polyposis.nl)).

1.  $\geq 2$  kenmerkende poliepen bij histopathologisch onderzoek, of
2.  $\geq 1$  kenmerkende poliep bij histopathologisch onderzoek bij een individu met een positieve familieanamnese voor Peutz-Jeghers-syndroom, of
3. kenmerkende pigmentaties van de huid en slijmvliezen bij iemand met een positieve familieanamnese, of
4.  $\geq 1$  histopathologisch kenmerkende poliep in combinatie met kenmerkende pigmentaties van huid en slijmvliezen

**Tabel 2**  
**Diagnostische criteria Peutz-Jeghers-syndroom<sup>8</sup>**

Het verdient de voorkeur om de zorg voor patiënten met het Peutz-Jeghers-syndroom zoveel mogelijk te centraliseren en te laten plaatsvinden in gespecialiseerde centra. Er zijn diverse specialisten betrokken bij de surveillance van deze patiënten. Met het oog op toekomstig onderzoek en evaluatie van de huidige surveillancerichtlijnen is het ook wenselijk om gezamenlijk de gegevens van alle patiënten met het Peutz-Jeghers-syndroom in Nederland te verzamelen. Dit kan onder andere via de registratie van patiënten bij de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (StOET; [www.stoet.nl](http://www.stoet.nl)).

### Tot slot

Een eeuw na zijn publicatie kunnen we constateren dat Peutz met de beperkte middelen en kennis van toen een heel volledige beschrijving heeft gegeven van het syndroom dat mede naar hem is genoemd. Op basis van een uitvoerige (familie)anamnese en lichamelijk onderzoek trok hij de conclusie dat dit syndroom wel erfelijk moest zijn en gepaard gaat met een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit. De kenmerkende huid- en slijmvliespigmentaties, gecombineerd met de polyposis (hamartomen) van de tractus digestivus, vormen nog altijd de belangrijkste diagnostische criteria. Daar is de inmiddels bekende mutatie in het STK11-gen bijgekomen. Vanwege het aanzienlijk verhoogde kankerrisico voor zowel intestinale als extra-intestinale tumoren is er tegenwoordig een uitgebreid surveillanceprogramma. Ook na 100 jaar is het sterfterisico onder patiënten met het Peutz-Jeghers-syndroom nog duidelijk verhoogd. Er is dan ook nog volop behoefte aan verder onderzoek naar bijvoorbeeld de exacte carcinogenese en de optimale surveillancestrategie.

Online artikel en reageren op [ntvg.nl/D6507](http://ntvg.nl/D6507)

- LUMC, afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Leiden: drs. M.A. de Jong, aios; prof.dr. M.E. van Leerdam, mdl-arts (tevens: Nederlands Kanker Instituut Antoni van Leeuwenhoek), Haaglanden Medisch Centrum, afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Den Haag; dr. J.J. Keller, mdl-arts (tevens: LUMC). UMC Utrecht, afd. Pathologie, Utrecht: prof.dr. G.J.A. Offerhaus, patholoog.
- Contact: M.A. de Jong ([m.a.de\\_jong.mdlz@lumc.nl](mailto:m.a.de_jong.mdlz@lumc.nl))
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
- Folkert Morsink leverde het histopathologische beeld aan.

Aanvaard op 3 april 2022

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2022;166:D6507

### Literatuur

1. Peutz JLA. Over een zeer merkwaardige, gecombineerde familiale polyposis van de slijmvliezen van den tractus intestinalis met die van de neuskeelholte en gepaard met eigenaardige pigmentaties van huid- en slijmvliezen. Ned Maandschr Geneeskd. 1921;10:134-46.
2. Van Wijk TW. Over het syndroom polyposis adenomatosa gastrointestinalis generalisata heredofamiliaris gecombineerd met huid- en slijmvliespigmentaties of ziekte van Peutz [proefschrift]. Leiden; 1950.
3. Jeghers H, McKusick VA, Katz KH. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits; a syndrome



- of diagnostic significance. *N Engl J Med.* 1949;241:1031-6. [doi:10.1056/NEJM194912292412601](https://doi.org/10.1056/NEJM194912292412601). [Medline](#)
4. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature.* 1998;391:184-7. [doi:10.1038/34432](https://doi.org/10.1038/34432). [Medline](#)
  5. Westerman AM, Entius MM, de Baar E, et al. Peutz-Jeghers syndrome: 78-year follow-up of the original family. *Lancet.* 1999;353:1211-5. [doi:10.1016/S0140-6736\(98\)08018-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)08018-0). [Medline](#)
  6. De Leng WW, Westerman AM, Weterman MA, et al. Nasal polyposis in Peutz-Jeghers syndrome: a distinct histopathological and molecular genetic entity. *J Clin Pathol.* 2007;60:392-6. [doi:10.1136/jcp.2005.036418](https://doi.org/10.1136/jcp.2005.036418). [Medline](#)
  7. 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. [doi:10.1136/gut.2010.223750](https://doi.org/10.1136/gut.2010.223750). [Medline](#)
  8. Wagner A, Aretz S, Auranen A, et al. The management of Peutz-Jeghers syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline. *J Clin Med.* 2021;10:473. [doi:10.3390/jcm10030473](https://doi.org/10.3390/jcm10030473). [Medline](#)
  9. De Brabander J, Eskens FALM, Korsse SE, et al. Chemoprevention in patients with Peutz-Jeghers Syndrome: Lessons Learned. *Oncologist.* 2018;23:399-e33. [doi:10.1634/theoncologist.2017-0682](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0682). [Medline](#)
  10. [Richtlijnen voor diagnostiek en preventie voor erfelijke en familiale tumoren](#). Leiden: Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren en Vereniging Klinische Genetica Nederland, Werkgroep Klinische Oncogenetica; 2017. 6e druk.