

W. Back¹
S. Loff²
E. Dippel³
W. Friedl⁴
D. Jenne⁵
U. Bleyl¹

Die labialen und oralen Pigmentflecken des Peutz-Jeghers-Syndroms

Zur Differenzialdiagnose der fazialen Pigmentflecken-(Lentiginose-)Syndrome

The Labial and Oral Pigment Spots of Peutz-Jeghers Syndrome – Differential Diagnosis of Facial Lentiginosis Syndromes

Zusammenfassung

Pigmentflecken stellen insbesondere im Gesicht ganz charakteristische Veränderungen dar, die das Aussehen und auch das Selbsterleben der davon betroffenen Patienten unter Umständen erheblich beeinflussen oder gar stören, durch ihre exponierte Lokalisation jedoch relativ schnell und einfach diagnostisch erfasst werden können. Zu der bekanntesten Symptomkonstellation der insgesamt seltenen familiären fazialen Lentiginose-Syndrome gehört wohl die Assoziation von oralen und labialen Pigmentflecken mit Darmschleimhautpolypen beim Peutz-Jeghers-Syndrom, der so genannten „Pigmentflecken-Polypose“. Diese Kombination ist so einprägsam, dass die Diagnose eines Peutz-Jeghers-Syndroms (PJS) seit der Erstbeschreibung vor nunmehr 80 Jahren geradezu als Blickdiagnose bezeichnet werden konnte. Seit Anfang 1998 kennt man den genetischen Defekt, der dem PJS zugrunde liegt, und hat damit erweiterte molekulargenetische Möglichkeiten an der Hand, um die Diagnose eines PJS auf DNA-Ebene zu verifizieren. Das PJS teilt das Symptom der fazialen Pigmentflecken allerdings mit anderen – mittlerweile zum Teil ebenfalls genetisch entschlüsselten – Lentiginose-Syndromen. Die Erfahrungen unserer Arbeitsgruppe „Seltene Polypose-Erkrankungen“ in der Diagnostik und Behandlung dieser Erkrankungen bilden die Grundlage für eine synoptische Beschreibung und Darstellung dieser als charakteristisch geltenden Pigmentveränderungen und fasst die differenzialdiagnostisch bedeutsamen Befunde zusammen.

Abstract

Pigmentations and freckles of the facial skin are characteristic changes, which can alter the appearance and the self-assurance of affected persons significantly. But on the other hand facial pigmentations can be easily recognized as diagnostic signs. One of the best known associations among the group of familial facial lentiginosis syndromes probably is the occurrence of oral and labial pigment spots and polyps of the gut mucosa in patients with Peutz-Jeghers syndrome (the so-called „pigment spot polyposis“). This combination can be so impressive that the diagnosis of Peutz-Jeghers syndrome since its first description more than 80 years ago could be regarded as a „diagnosis at a glance“. The genetic defect underlying the Peutz-Jeghers syndrome has been discovered 4 years ago. Since 1998 molecular diagnostic tools are at hand to verify the diagnosis of Peutz-Jeghers syndrome. Peutz-Jeghers syndrome shares the facial pigment spots with other lentiginosis syndromes which at least partly have a deciphered genetic basis. The experiences of our study group „rare polyposis syndromes“ with the diagnosis and treatment of this disorder are fundamental for this synopsis of the mucocutaneous pigment alterations in Peutz-Jeghers syndrome.

Institutsangaben

- ¹Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Mannheim
²Kinderchirurgische Klinik, Universitätsklinikum Mannheim
³Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Mannheim
⁴Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Bonn
⁵MPI für Neurobiologie, München-Martinsried

Widmung

Herrn Prof. Dr. E. G. Jung zum 70. Geburtstag.

Korrespondenzadresse

Dr. med. W. Back · Pathologisches Institut · Universitätsklinikum Mannheim · Theodor-Kutzer-Ufer 1–3 · 68167 Mannheim · E-mail: walter.back@path.ma.uni-heidelberg.de

Bibliografie

Akt Dermatol 2002; 28: 156–160 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541



Abb. 1 Labiale (linke Bildhälfte) und bukkal-orale (rechte Bildhälfte) Pigmentflecken bei zwei nicht konsanguinen Patienten mit Peutz-Jeghers-Syndrom: **a** 32-jährige Patientin, leere Familienanamnese, gesicherte *STK11*-Mutation, massive enterale und kolische Polypose, sehr starke Pigmentierungen; **b** 17-jährige Patientin, positive Familienanamnese, gesicherte *STK11*-Mutation, ausgeprägte, vor allem enterale Polypose, weniger starke Pigmentierungen.

Definition

Familiäre Lentiginose-Syndrome, von denen im Folgenden die Rede ist, sind durch das Vorhandensein von multiplen, zumeist unscharf begrenzten und variabel geformten, braun-schwarzen Maculae gekennzeichnet, die zumeist kleiner als 6 Millimeter sind, manchmal jedoch auch 8 bis > 10 Millimeter erreichen können und vor allem im Gesicht, im Bereich der Haut-Schleimhautgrenzen oder auch in der Mundschleimhaut lokalisiert sein können. Der feingewebliche Aufbau dieser Pigmentflecken wird mit einem prominenten Reteleistenrelief, einer hyperpigmentierten Basalzellschicht und schließlich einer variablen Vermehrung von Melanozyten in der Epidermis [1] und auch Melanophagen in der Dermis beschrieben [2]. Eine definitive Unterscheidung der als Lentiginen (von lat. lentigo = Linse) bezeichneten Pigmentflecken von sog. Epheliden oder „Sommersprossen“, die keine Melanozytenvermehrung aufweisen sollen, ist nicht immer möglich. Neben den namensgebenden Pigmentveränderungen der Haut definieren sich die Lentiginose-Syndrome jedoch durch charakteristische weitere Befunde, von denen neben endokrinologischen Störungen insbesondere Tumoren der inneren Organe, aber auch der Haut eine wichtige Rolle spielen.

Das Peutz-Jeghers Syndrom (PJS)

Anfang der 20er Jahre des 20. Jahrhunderts berichtete der niederländische Arzt J. Peutz über ein merkwürdiges familiäres Krankheitsbild, das mit multiplen Schleimhautpolypen des Darms und der Nase sowie mit Pigmentflecken der perioralen Haut und Schleimhaut einherging [3]. Erst Ende der 40er Jahre wurde dieses Krankheitsbild von Jeghers und Kollegen bei weiteren Patienten wieder entdeckt und als familiäre Erkrankung definiert [4]. Hauptmerkmal und eigentlich sehr konstanter Befund

bei diesem familiären Syndrom mit autosomal dominantem Vererbungsmuster sind eine Vielzahl von unterschiedlich großen Schleimhautpolypen, die in der Darmschleimhaut entstehen und bereits bei Kindern, meistens jedoch bei Jugendlichen und jüngeren Erwachsenen, zu klinischen Symptomen wie Invaginationen oder rezidivierenden Darmblutungen führen. Bei einem Teil der Patienten entwickeln sich ebenfalls bereits im Kindes- oder Jugendalter Keimleistenstromatomen der Gonaden, von denen insbesondere die (ganz überwiegend gutartigen) Keimleistenstromatome der Ovarien mit einer Vielzahl annulärer Tubuli einprägsame, wenn auch manchmal nur diskrete histologische Befunde darstellen [5]. Schließlich haben mehrere Untersuchungen an verschiedenen großen Peutz-Jeghers-Familien gezeigt, dass das Risiko, an malignen Tumoren insbesondere des Gastrointestinaltrakts und des pankreatobiliären Systems zu erkranken, bei Peutz-Jeghers-Patienten größer als in der Durchschnittsbevölkerung ist (Peutz-Jeghers-Patienten im St. Mark's Polypose-Register: 22% [6]; Johns Hopkins Polypose-Register: 28% [7]; Familie von Peutz's Erstbeschreibung: 31% [8]). Es werden jedoch auch weitere Tumoren wie Schilddrüsenadenome, muzinöse Adenokarzinome der Zervix uteri und Endometriumkarzinome bei Peutz-Jeghers-Patienten vermehrt berichtet. Aus diesen Befunden resultiert die Empfehlung zu erweiterten Vorsorgeprogrammen zur Krebsfrüherkennung für Peutz-Jeghers-Patienten.

Das dermatologische Erkennungsmerkmal des Peutz-Jeghers-Syndroms sind unregelmäßige Pigmentflecken auf den Lippen und auf den Schleimhäuten der Mundhöhle, die bereits bei der Geburt vorhanden sein können, sich meistens aber im frühen Kindesalter entwickeln. Diese Flecken sind tiefbraun bis schwarz oder auch schwarzbläulich und 1 bis 12 mm im Durchmesser

groß. Die Form dieser Pigmentflecken kann rundlich-oval sein, meistens sind sie jedoch unregelmäßig konfiguriert und unscharf begrenzt. Diese Pigmentflecken finden sich beim Peutz-Jeghers-Syndrom direkt im Bereich des Lippenrots, daneben auch im perioralen Hautbereich und im Bereich der Wangenschleimhaut (Abb. 1). Vereinzelt Pigmentflecken können sich auch um die Nase und im übrigen Gesicht zeigen, sowie auf der palmaren und volaren Haut der Finger und Zehen. Die übrigen Hautzonen der Extremitäten und des Rumpfs hingegen tragen keine weiteren charakteristischen Pigmentflecken. Mit dem Alter können die labialen und phalangealen Pigmentflecken abblassen, die Flecken der Wangenschleimhaut persistieren jedoch durch das gesamte Leben [9]. Yamada u. Mitarb. untersuchten die Pigmentflecken von Lippen und Phalangen bei 3 Peutz-Jeghers-Patienten und konnten den uncharakteristischen Befund einer Pigmentvermehrung in der basalen Epidermis bei nur diskreter Melanozytenvermehrung und wenigen dermalen Melanophagen bestätigen, der bereits in den fünfziger Jahren beschrieben wurde [10].

Sowohl die lichtmikroskopischen als auch die elektronenmikroskopischen Befunde dieser Pigmentflecken entsprechen der histopathologischen Definition einer „Lentigo“. Damit handelt es sich bei diesen pigmentierten Hautflecken um Hautareale mit einem übermäßigen Pigmentgehalt der basalen Keratinozyten und der Melanozyten, so dass von einer Beeinträchtigung der Transportkapazität von Melanosomen, von einem zonal überschießenden Prozess der Pigmentbildung oder möglicherweise von beidem ausgegangen werden kann. Nach den Untersuchungen von Yamada u. Mitarb. unterscheiden sich die Pigmentflecken auf den Lippen dabei von den Melaninflecken der Phalangen. In den Hautveränderungen der Phalangen liegt nach diesen Untersuchungen ein so genannter Pigmentblock zwischen Melanozyten und Keratinozyten vor.

Die These von Banse-Kupin und Douglas [11], dass die Pigmentflecken und möglicherweise auch die Schleimhautpolypen an Orten von geweblichen Mikrotraumen oder von Entzündungsreaktionen entstehen, wird durch den Fall eines Peutz-Jeghers-Patienten mit gleichzeitig bestehender Psoriasis gestützt, bei dem die Pigmentflecken an den Stellen der psoriatischen Hautläsionen auftraten. Lokale Entzündungsreaktionen und Mikrotraumatisierungen können grundsätzlich Pigmentstörungen und Pigmentverschiebungen verursachen. Auch die Tatsache, dass die Flecken im Alter abblassen, ließe sich mit dieser These prinzipiell erklären. Störende labiale Pigmentmale können bei Peutz-

Jeghers-Patienten heute mit einem Rubin-Laser oder auch mit einem Argon-Laser mit sehr guten kosmetischen Ergebnissen behandelt oder wenigstens erheblich abgemildert werden [12, 13].

Die Entdeckung des genetischen Defekts brachte 1998 die Erforschung der pathogenetischen Zusammenhänge des PJS einen wesentlichen Schritt voran. Zwei Forschergruppen fanden gleichzeitig den genetischen Defekt in einem Gen, das den Namen Serin-Threonin-Kinase11 (*STK11*) trägt [14, 15], aber auch unter dem Namen *LKB1* bekannt ist. Es ist damit möglich geworden, die Diagnose eines Peutz-Jeghers-Syndroms auf eine molekulargenetische Basis zu stellen. Das Kinase-Gen *LKB1/STK11* ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 19 (#19p13.3) lokalisiert und weist bei der Mehrzahl der Peutz-Jeghers-Fälle Mutationen auf, die die Kinase-Domäne inaktivieren oder sogar zerstören [16, 17]. Vermutlich kommt es damit zu einer Inaktivierung der Funktion als Tumorsuppressorgen. Da man den genetischen Defekt kennt, der in den meisten Fällen dem PJS zugrunde liegt, wurde auch bereits vermutet, dass das defekte Gen *STK11* bei der Entwicklung und Differenzierung der Melanozyten eine wichtige Rolle spielen könnte [14]. Bei der Entwicklung von melanozytären Tumoren und insbesondere bei malignen Melanomen haben sich bislang allerdings keine signifikanten Veränderungen des *STK11*-Gens gezeigt [18]. Die genaue Rolle dieses Gens bei der Entstehung der Pigmentmale ist noch ungeklärt.

Weitere Lentiginose-Syndrome

Bei der Differenzialdiagnose von fazialen Pigmentflecken kommen vor allem die in Tab. 1 genannten familiären Syndrome in Betracht. Insbesondere das als Carney-Komplex bezeichnete Syndrom weist auffallende Pigmentmale im Gesicht auf. Es handelt sich dabei um multiple Pigmentflecken der Gesichtshaut, die relativ symmetrisch perioral, aber auch periokulär verteilt sind, nicht jedoch in der Mundschleimhaut und allenfalls diskret im Lippenbereich vorkommen [19]. Der Carney Komplex umfasst neben den zentrofazialen Pigmentflecken multiple Myxome im Bereich des Herzens, der Haut und anderer Organe sowie endokrine Tumoren der Nebennierenrinde, der Hypophyse und des Hodens mit entsprechender endokrinologischer Überfunktions-Symptomatik. Auch der Carney-Komplex wird autosomal dominant vererbt. In den meisten Fällen wird beim Carney-Komplex eine Mutation in dem Gen für die regulatorische Untereinheit 1-alpha der Proteinkinase A (*PRKARIA*) gefunden, das auf dem langen Arm des Chromosoms 17 lokalisiert ist (#17q22-24) [20].

Tab. 1 Differenzialdiagnose der fazialen Lentiginose-Syndrome

Syndrom	Hauptbefunde	Genetik
Peutz-Jeghers-Syndrom („Pigmentflecken-Polypose“)	orale und labiale Pigmentflecken, multiple hamartomatöse Schleimhautpolypen, Tumoren von Ovarien und Testes, erhöhtes Karzinomrisiko	autosomal dominant <i>STK11</i> (#19p13.3)
Carney-Komplex	periorale Pigmentflecken, multiple Myxome, endokrine Tumoren mit Überaktivität	autosomal dominant <i>PRKARIA</i> (#17q22-24) ?weiterer Locus #2p16?
Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom	mukokutane Pigmentflecken (Genitale), Schleimhautpolypen (juvenile Polypen), Entwicklungsstörungen, Makrozephalie	autosomal dominant <i>PTEN</i> (#10q22-23)
Laugier-Hunziker-Syndrom	orale und kutane Pigmentflecken, andere pigmentierte Hautläsionen, subunguale Pigmentierungen	unbekannt

Das Auftreten von Pigmentflecken und Darmschleimhautpolypen ist überdies für ein weiteres Syndrom charakteristisch, das Pigmentflecken vor allem in Form von Café-au-lait-Flecken aufweist: das Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom. Da die meistens relativ blassen Pigmentflecken auch im Gesicht auftreten und die klinische Symptomatik in ähnlicher Weise wie beim Peutz-Jeghers-Syndrom mit Komplikationen der Darmschleimhautpolypen einhergeht, insbesondere mit rezidivierenden Invaginationen oder Darmblutungen, ist eine Verwechslung mit dem Peutz-Jeghers-Syndrom sehr wohl möglich. Charakteristisch für das Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom, das daneben noch durch eine Makrozephalie, eine Entwicklungsretardierung, sowie durch multiple Lipome und Hämangiome ergänzt wird, ist jedoch das Vorhandensein von braunen Maculae im Bereich der äußeren Genitalien. Der molekulargenetische Defekt, der dem Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom zugrunde liegt, sind Mutationen im Tumorsuppressorgen *PTEN* („phosphatase and tensin homologue“), lokalisiert auf Chromosom 10 (#10q22–23). Keimbahnmutationen des *PTEN*-Gens sind auch für das Cowden-Syndrom verantwortlich, bei dem gelegentlich auch faciale Pigmentflecken vorhanden sein können. Diese Flecken sind beim Cowden-Syndrom jedoch unregelmäßig über die Gesichtshaut verteilt, relativ blass und nicht im Bereich der Mundschleimhaut nachweisbar [21,22].

Orale melanotische Schleimhautflecken stellen hingegen ein Merkmal des Laugier-Hunziker-Syndroms dar [23,24], das vom PJS differenzialdiagnostisch durch die hierbei in aller Regel vorhandenen subungualen Pigmentierungen abgegrenzt werden kann.

Es gibt noch eine Reihe von weiteren Syndromen und Assoziationen, die im Zusammenhang mit facialen Pigmentflecken erwähnt werden müssen. Dazu gehören das Leopard-Syndrom ebenso wie die Xeroderma-pigmentosum-Erkrankung und verschiedene nur zum Teil gesicherte familiäre segmentale oder lokalisierte Lentiginosen [1].

Ferner gibt es Einzelfallmitteilungen über faciale und orale Pigmentflecken bei Tumorerkrankungen, beispielsweise Peutz-Jeghers-artige Pigmentierungen bei einem Patienten mit einem Adenokarzinom des Ösophagus [25] sowie eine Eigenbeobachtung von symmetrischen perioralen Pigmentflecken bei einem älteren Patienten mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom (Abb. 2). Boardman und Mitarbeiter haben Patienten mit Peutz-Jeghers-artiger „isolierter mukokutaner melanotischer Pigmentierung“ über einen längeren Zeitraum nachuntersucht und über eine erhöhte Inzidenz von gynäkologischen Karzinomen und von Mammakarzinomen berichtet. Eine *STK11*-Mutation konnten die Autoren bei diesen Patienten nicht nachweisen [26].

Diskussion

Die Zahl der Syndrome, die faciale Pigmentflecken als Symptom beinhalten, ist in den letzten Jahren größer geworden. Mit zunehmender Kenntnis weiterer familiärer und auch sporadischer Pigmentflecken-Syndrome ist jedoch die Gewissheit der klinischen Diagnostik eines Peutz-Jeghers-Syndroms, allein basierend auf dem Befund der Pigmentflecken, geschwunden. Beispielhaft sei hier erwähnt, dass die Familie, bei der die Genmutati-



Abb. 2 Periorale strahlenkranzartige Pigmentflecken bei einem 74-jährigen Patienten mit der Anamnese eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms, kein PJS.

tion des Carney-Komplexes zuerst nachgewiesen werden konnte, primär als Peutz-Jeghers-Familie betrachtet wurde und erst im Laufe der Zeit weitere charakteristische Befunde des Carney-Komplexes auftraten, die dann die richtige Einordnung dieser Erkrankung ermöglichten [27]. Ein isoliertes klinisches Symptom kann für die Diagnostik von familiären Syndromen mit unter Umständen weit reichenden diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen heute keine hinreichende diagnostische Sicherheit mehr bieten. So charakteristisch die labialen und oralen Pigmentflecken für das PJS auf der einen Seite und die perioralen Lentiginen für den Carney-Komplex auf der anderen Seite auch sein mögen, so ergeben sich bei genauem Hinsehen doch immer wieder Überlappungen und differenzialdiagnostische Schwierigkeiten in der Abgrenzung voneinander und von anderen Erkrankungen mit lokalisierten Pigmentmalen. Ähnliches ist von der Abgrenzung der Schleimhautpolypen beim PJS von anderen Polyposesyndromen, z. B. der familiären juvenilen Polypose, zu berichten. Auch hier ist es notwendig, differenzialdiagnostische Überlegungen anzustellen, da die Einzelbefunde zwar charakteristisch und pathognomonisch sind, alleine aber das Vorliegen eines PJS nicht beweisen können. Zu der klinischen Diagnostik der Pigmentflecken-Polypose hat sich in den letzten Jahren zunehmend die molekulargenetische Suche nach dem konkreten Gendefekt in dem krankheitsauslösenden Gen *STK11* gesellt. Sie ermöglicht die Identifizierung von eindeutigen Syndromträgern und erweitert zugleich die Möglichkeiten der Patientenberatung.

Die Prima-vista-Erkennung und die klinische Klassifikation von zentrofazialen Pigmentflecken ist jedoch nach wie vor ein einfaches Mittel, um bislang unerkannte familiäre Syndrompatienten – und hier insbesondere Peutz-Jeghers-Patienten – zu erkennen. Dieser ersten Verdachtsdiagnose müssen dann allerdings weitere Befunderhebungen über die genaue Art und Ausdehnung der Pigmentflecken sowie der übrigen klinischen Befunde folgen. Die dabei auftretenden Schwierigkeiten können vielfältig sein:

1. Die Familiarität der Erkrankung kann sich manchmal nicht weiter eruieren lassen oder es kann sich bei den Patienten um die ersten Symptomträger, d. h. um neu aufgetretene Mutationen handeln [14].
2. Die Pigmentflecken können schon früh im Kin-

desalter vorhanden sein, die Polyposesymptomatik im Gastrointestinaltrakt allerdings erst im frühen Erwachsenenalter manifest werden, wenn die Pigmentflecken möglicherweise bereits wieder abgeblasst sind. 3. Eine Reihe von lokalisierten Lentiginose-Syndromen mit jeweils spezieller Symptomatik sind differenzialdiagnostisch abzugrenzen. 4. Selbst bei Befundkombinationen von perioralen Pigmentflecken mit einer Polypose des Darms sind Überlappungen mit dem Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom bzw. dem Cowden-Syndrom möglich [22].

Daher stellt die molekulargenetische Diagnostik eine sehr wertvolle Erweiterung des methodischen Repertoires der klinischen Medizin dar, um die klinischen Diagnosen zu präzisieren. Allein die Kenntnis der Zusammenhänge von Pigmentflecken mit verschiedenen Erkrankungen der inneren Organe gestattet jedoch bei aufmerksamer Beobachtung der sichtbaren Veränderungen bereits eine – wenn auch bescheidener gewordene – differenzialdiagnostische Beurteilung.

Literatur

- 1 Okulicz JF, Schwartz RA, Jozwiak S. Lentigo. *Cutis* 2001; 67: 367 – 370
- 2 Stratakis CA. Genetics of Carney complex and related familial lentiginoses, and other multiple tumor syndromes. *Front Biosci* 2000; 5: 353 – 366
- 3 Peutz J. Over een zeer merkwaardige, gecombineerde familiale polyposis van de slijmvliezen van de tractus intestinalis met die van de neuskeelholte en gepaard met eigenaardige pigmentaties van huid en slijmvliezen. *Nederl Maandschr Geneesk* 1921; 10: 134 – 146
- 4 Jeghers H, McKusick VA, Katz KH. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits. *New Eng J Med* 1949; 241: 993 – 1005
- 5 Young RH, Welch WR, Dickersin GR, Scully RE. Ovarian sex cord tumor with annular tubules: review of 74 cases including 27 with Peutz-Jeghers syndrome and four with adenoma malignum of the cervix. *Cancer* 1982; 50: 1384 – 1402
- 6 Spigelman AD, Murday V, Phillips RK. Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 1989; 30: 1588 – 1590
- 7 Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR, Offerhaus GJ, Gittelsohn AM, Booker SV, Krush AJ, Yardley JH, Luk GD. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316: 1511 – 1514
- 8 Westerman AM, Entius MM, de Baar E, Boor PP, Koole R, van Velthuisen ML, Offerhaus GJ, Lindhout D, de Rooij FW, Wilson JH. Peutz-Jeghers syndrome: 78-year follow-up of the original family. *Lancet* 1999; 353: 1211 – 1215
- 9 Lucky AW. Pigmentary abnormalities in genetic disorders. *Dermatol Clin* 1988; 6: 193 – 203
- 10 Yamada K, Matsukawa A, Hori Y, Kukita A. Ultrastructural studies on pigmented macules of Peutz-Jeghers syndrome. *J Dermatol* 1981; 8: 367 – 377
- 11 Banse-Kupin LA, Douglass MC. Localization of Peutz-Jeghers macules to psoriatic plaques. *Arch Dermatol* 1986; 122: 679 – 683
- 12 Kato S, Takeyama J, Tanita Y, Ebina K. Ruby laser therapy for labial lentiginoses in Peutz-Jeghers syndrome. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 622 – 624
- 13 Raulin C, Greve B, Hartschuh W, Werner S. Benigne Lippenmelanose. Entfernung durch den gütegeschalteten Rubinlaser. *Hautarzt* 2001; 52: 116 – 119
- 14 Jenne DE, Reimann H, Nezu J, Friedl W, Loff S, Jeschke R, Müller O, Back W, Zimmer M. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet* 1998; 18: 38 – 43
- 15 Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, Avizienyte E, Roth S, Loukola A, Bignell G, Warren W, Aminoff M, Höglund P, Järvinen H, Kristo P, Pelin K, Ridanpää M, Salovaara R, Toro T, Bodmer W, Olschwang S, Olsen AS, Stratton MR, de la Chapelle A, Aaltonen LA. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature* 1998; 114: 667 – 668
- 16 Kruse R, Uhlhaas S, Lamberti C, Keller KM, Jackisch C, Steinhard J, Knöpfle G, Loff S, Back W, Stolte M, Jungck M, Propping P, Friedl W, Jenne DE. Peutz-Jeghers syndrome: four novel inactivating germline mutations in the STK11 gene. *Mutations in brief no. 227. Hum Mutat* 1999; 13: 257 – 258
- 17 Wang ZJ, Churchman M, Avizienyte E, McKeown C, Davies S, Evans DG, Ferguson A, Ellis I, Xu WH, Yan ZY, Aaltonen LA, Tomlinson IP. Germ-line mutations of the LKB1 (STK11) gene in Peutz-Jeghers patients. *J Med Genet* 1999; 36: 365 – 368
- 18 Rowan A, Bataille V, MacKie R, Healy E, Bicknell D, Bodmer W, Tomlinson I. Somatic mutations in the Peutz-Jeghers (LKB1/STK11) gene in sporadic malignant melanomas. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 509 – 511
- 19 Carney JA. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Arch Intern Med* 1987; 147: 418 – 419
- 20 Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, Taymans SE, Giatzakis C, Cho YS, Cho-Chung YS, Stratakis CA. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat Genet* 2000; 26: 89 – 92
- 21 Eng C. Genetics of Cowden syndrome: through the looking glass of oncology. *Int J Oncol* 1998; 12: 701 – 710
- 22 Marsh DJ, Kum JB, Lunetta KL, Bennett MJ, Gorlin RJ, Ahmed SF, Bodurtha J, Crowe C, Curtis MA, Dasouki M, Dunn T, Feit H, Geraghty MT, Graham JM Jr, Hodgson SV, Hunter A, Korf BR, Manchester D, Miesfeldt S, Murday VA, Nathanson KL, Parisi M, Pober B, Romano C, Eng C. PTEN mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1461 – 1472
- 23 Veraldi S, Cavicchini S, Benelli C, Gasparini G. Laugier-Hunziker syndrome: a clinical, histopathologic, and ultrastructural study of four cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 632 – 636
- 24 Kanwar AJ, Kaur S, Kaur C, Thami GP. Laugier-Hunziker syndrome. *J Dermatol* 2001; 28: 54 – 57
- 25 Eng A, Armin A, Massa M, Gradini R. Peutz-Jeghers-like melanotic macules associated with esophageal adenocarcinoma. *Am J Dermatopathol* 1991; 13: 152 – 157
- 26 Boardman LA, Pittelkow MR, Couch FJ, Schaid DJ, McDonnell SK, Burgart LJ, Ahlquist DA, Carney JA, Schwartz DI, Thibodeau SN, Hartmann LC. Association of Peutz-Jeghers-like mucocutaneous pigmentation with breast and gynecologic carcinomas in women. *Medicine* 2000; 79: 293 – 298
- 27 Stratakis CA. Genetics of Peutz-Jeghers syndrome, Carney complex and other familial lentiginoses. *Horm Res* 2000; 54: 334 – 343