

Síndrome de Pepper en un neonato

(The Pepper's syndrome in a neonate)

Maricruz Fernández,* Carlos Armenta,** Iván Camarena*

RESUMEN

Se presenta el caso clínico de un neonato de 25 días de edad que mostró, desde su nacimiento, una evolución progresiva de distensión abdominal, fatiga (cada vez más evidente) al ser alimentado y constipación. Al examen clínico se confirmó su distensión abdominal, con circulación colateral, gran hepatomegalia, adenopatías y dificultad respiratoria. Los estudios permitieron hacer el diagnóstico de neuroblastoma con metástasis masiva al hígado, identificándolo como síndrome de Pepper en estadio IV. A pesar de la extirpación del tumor y de iniciar su manejo con quimioterapia falleció. En este reporte se informa de los aspectos relacionados con el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de este padecimiento.

Palabras clave: Neuroblastoma, síndrome de Pepper, tumores abdominales.

SUMMARY

It is presented the clinical case of a neonate of 25 days of age. Since he was born he showed a progressive clinical evolution with abdominal distension, fatigue at feeding and constipation. The clinical exam show the abdominal distension with vascularity and a great hepatomegaly and breathing with difficulty when he was feed. By the studies done and the clinical data, the final diagnosis was a neuroblastoma tumor with massive metastasis to the liver which was identified as a Pepper Syndrome. In spite of the tumor was extirpated and he started to received chemotherapy, he died. In this report it is informed some issues related to the diagnosis, prognosis and treatment of this patients.

Key words: Neuroblastoma, Pepper syndrome, abdominal tumors.

Se conoce como síndrome de Pepper al neuroblastoma originado en la glándula adrenal con metástasis masiva en el hígado que da lugar a crecimiento abdominal y compromiso respiratorio progresivo:¹ complicaciones propias de edades tempranas en estadios tardíos.

La forma congénita de neuroblastoma es poco común; esto implica la necesidad de detección prenatal del compromiso de la glándula adrenal, que en la mayoría de los casos son de naturaleza quística, y de presentación clínica e histológica favorables, pues el tumor en la mayoría de los casos involuciona.² La metástasis hepática (síndrome de Pepper) en estadios clínicos avanzados, son poco comunes.³

Se describe el caso de un recién nacido con síndrome de Pepper, estadio IV, con incremento del perímetro abdominal que dio lugar a un tórax restrictivo e insuficiencia renal secundaria al crecimiento desproporcionado de las metástasis hepáticas.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Recién nacido masculino de 25 días de vida extrauterina con distensión abdominal progresiva desde su nacimiento, fatiga al ser alimentado y constipación. Producto de la segunda gestación obtenido por parto eutócico de madre con control prenatal regular y antecedente de un aborto. Peso al nacer de 3,230 g, Apgar 9/9 y con nodulaciones testiculares. Egresó a los tres días de vida sin complicaciones. Al examen físico: peso, 4,050 g con signos vitales estables, activo y reactivo, con ictericia moderada, distensión abdominal con circulación colateral, cicatriz umbilical protruida, perímetro abdominal de 41 cm, hepatomegalia a 6-6-6, matidez generalizada, peris-

* Residente en Neonatología.

** Jefe del Servicio de Neonatología.

Hospital Infantil Privado.

talsis presente; adenopatías cervicales, axilares y glúteas bilaterales. Nodulaciones testiculares confluentes de 3 x 3 mm. Entre los estudios relevantes: antígeno carcinoembrionario 3.4 UI (0-3) fracción B de gonadotropina coriónica 0.62 UI (0-24) alfafetoproteína: 23,000 UI, TP:16, TPT:41, fosfatasa alcalina: 19,990 UI. Tomografía abdominal de ingreso con importante proceso neoplásico de 44 x 53 x 50 mm, que afectaba a hígado y la suprarrenal izquierda, en forma difusa (*Figura 1*). Ácido homovainílico > 200 mg/g, creatinina (9.1-36) y vainillilmandélico > 266 mg/g, creatinina (5.5-26 mg/dL). El reporte histopatológico posquirúrgico fue: neuroblastoma poco diferenciado. Biopsia hepática y de tejidos blandos de la pierna izquierda: neuroblastoma metastásico. Se inicia quimioterapia.

Evoluciona con oliguria progresiva e insuficiencia renal, incrementa su perímetro abdominal hasta 50 cm y continúa con patrón respiratorio restrictivo. La tomografía de control al cuarto día posquirúrgico, evidenció extirpación de la masa suprarrenal con mayor crecimiento de las metástasis hepáticas y compresión renal bilateral; la fase contrastada mostró exclusión renal (*Figura 2*). Incremento progresivo de enzimas hepáticas: TGO:170, TGP:134, hiperbilirrubinemia directa de 10.5 mg/dL. Tiempos de coagulación: sin coagular. El paciente evolucionaba con el patrón respiratorio restrictivo con intubación endotraqueal.

Se descarta la infiltración a la médula ósea y al sistema nervioso central. Fallece por falla multiorgánica después de 24 días de hospitalizado.

DISCUSIÓN

El síndrome de Pepper, descrito por William Pepper⁴ se conoce también como neuroblastoma del lactante, con metástasis hepática masiva que da lugar a serio compromiso respiratorio en estadios avanzados (IV y IV-S) en edades por lo general fuera de la etapa neonatal.^{1,5} Es el único tumor maligno en el que la edad tiene un papel pronóstico esencial⁶ y es la única neoplasia que involucre espontáneamente como madura a ganglioneuroblastoma y ganglioneuroma.⁷ Es un tumor maligno que se desarrolla a partir de la cresta neural ectodérmica y afecta el sistema nervioso simpático.^{2,8} Cuenta con un patrón autosómico dominante y puede encontrarse una delección del cromosoma 1 en 70-80% de los pacientes;¹ también se asocia a malformaciones cardiovasculares.^{4,9} Del 2% de los tumores malignos de la etapa neonatal, los neuroblastomas representan el 20%.² La forma congénita es poco común y puede producir metástasis en útero, placenta y cordón umbilical,^{2,10,11} por lo que su detección puede hacerse mediante ultrasono-

grafía prenatal; por lo general se localiza a nivel de la glándula adrenal.^{3,10} En la mayoría de los casos las metástasis hepáticas se encuentran ya al momento del diagnóstico;⁵ en el presente caso había ya nodulaciones y gangliosis desde el nacimiento y la sintomatología se hizo presente de manera precoz y rápidamente progresiva, lo que permite inferir que fue de origen congénito, aun cuando no se hizo estudio ultrasonográfico.

La incidencia del neuroblastoma varía entre 1 por 10,000 a 3.65 x 100,000 menores de 1 año de edad^{1,10} y se estima que en el periodo neonatal la incidencia es de 0.61 por cada 100,000 nacidos vivos.¹⁰ En dos hospitales pediátricos del IMSS de la Ciudad de México, la frecuencia de este tumor en menores de 1 año es de 11.4% y en cinco estados de la República Mexicana, se reporta una frecuencia tan alta como la reportada en Europa y América del Norte.^{12,13} En México no se ha registrado la incidencia del neuroblastoma ni del síndrome de Pepper pero en Francia, en una revisión del neuroblastoma en 83 pacientes se reporta que 22 (26%) tenían este síndrome, con evolución desfavorable cuanto más avanzado era el estadio.⁵

El neuroblastoma es más frecuente en personas blancas, con una razón masculino/femenino de 1.4:1; el sitio de presentación más común es el abdominal. Por su origen adrenal primario, con carácter quístico, muchos casos involucionan espontáneamente y degeneran, sobre todo en los menores de un año.^{1,2,5,12,13} Este caso coincide con la literatura, en cuanto a su presentación en sexo masculino y su origen adrenal; por el contrario no mostró la característica quística de involución, sino una evolución rápida y, progresivamente fatal, caracterizándose desde su inicio por distensión abdominal y tórax restrictivo. Se describen otros sitios de localización del tumor primitivo asociado con síndrome de Pepper, como son: torácico, lumbar alto, intrarraquídeo o no localizado.⁵ En el 2003 en Japón, por ley se hicieron rastreos pre y posnatales buscando disminuir la morbilidad y mortalidad; el tamizaje se suspendió cuando en Alemania y Canadá mostraron la regresión espontánea de la enfermedad en un porcentaje alto de casos con el síndrome de Pepper;^{1,5,10} el Ministerio Japonés de Salud concluyó que el rastreo conduce a un sobrediagnóstico y que no se reduce la morbilidad por esta enfermedad.¹⁴⁻¹⁶

Las manifestaciones clínicas del neuroblastoma varían según su localización primaria y los órganos implicados en las metástasis y los productos metabólicos del tumor (producción de catecolaminas). Es necesario verificar los antecedentes heredofamiliares; el examen físico inicial es muy importante, ya que la mayoría de los niños presentan tempranamente distensión abdominal y sensación de saciedad.

En pacientes mayores, la presencia de dolor abdominal crónico o recurrente, sin causa aparente, parece ser el primer síntoma. Los datos sistémicos (fiebre, pérdida ponderal, anorexia, mal estado general) aparecen en etapas más avanzadas. El dolor óseo se presenta cuando hay infiltración de este tejido (síndrome de Hutchison). Un hallazgo común a cualquier edad, es la presencia de



Figura 1. Tomografía contrastada donde se observa al neuroblastoma y la hepatomegalia. Observe la compresión renal.



Figura 2. Tomografía contrastada posterior a la resección del neuroblastoma. Observe cómo incrementó la hepatomegalia.

una masa tensa, firme e irregular que sobrepasa la línea media a nivel abdominal. En lactantes, la compresión de ganglios simpáticos, en la región torácica, puede dar lugar al síndrome de Homer e incluso al síndrome de la vena cava superior y si invade y comprime la médula espinal, produce parálisis. En este caso la presentación corresponde a un neuroblastoma neonatal en un estadio grave, con distensión abdominal importante: piel lisa y brillante y abundante red venosa colateral con compromiso respiratorio por tórax restrictivo; cuando el crecimiento es desmedido, puede llegar a producir compresión renal, llevando al enfermo a insuficiencia renal y cardíaca, por disminución del retorno venoso; a coagulación intravascular diseminada, por infiltración medular; y a anasarca, por compromiso hepático y cardíaco; en otras formas, menos graves, los recién nacidos presentan una hepatomegalia poco o nada compresiva.^{1,5}

Este niño se caracterizó por un crecimiento metastático rápido, que a pesar de manejo quimioterapéutico y la extirpación tumoral presentó falla renal y hepática con desenlace fatal. Es importante señalar que durante la fase de crecimiento hepático, los enfermos presentan anemia progresiva y falla hepática, alterando los tiempos de coagulación (TP y TTP) y elevándose las bilirrubinas, datos que estuvieron presentes en este caso, además de la encefalopatía hepática secundaria. El compromiso de médula ósea puede provocar trombocitopenia, por lo que no es infrecuente la presencia de hematomas y evidencias de sangrado. En cuanto a las pruebas de laboratorio, se emplean las mismas usadas ante la sospecha de un tumor abdominal, además de las pruebas de rutina; los estudios de gabinete incluyen placas AP y laterales del abdomen (plano radiográfico de riñones, uréteres y vejiga), tomografía computarizada y/o resonancia magnética, ultraecsonograma renal y de la vejiga, gammagrama óseo (Tc^{99}) y tiempos de coagulación. Los exámenes de laboratorio específicos están encaminados a la búsqueda de metabolitos activos del tumor, la determinación urinaria de fenilalanina, tirosina, ácido homovainílico y ácido vainillilmandélico, por técnica de A. La Brosse (estos dos últimos secretados en el 90% de los enfermos con neuroblastomas). La concentración sérica de epinefrina es menos confiable. Otros marcadores menos específicos son la enolasa neuronal específica (concentraciones altas son de mal pronóstico), deshidrogenasa láctica y ferritina (indican más una enfermedad activa).¹ La presencia en amplificaciones del oncogen N-myc (principal predictor pronóstico) y la pérdida del brazo corto del cromosoma 1 (1p36-), están relacionados en forma inversamente con el pronóstico.^{5,7,17-19} La presencia de la proteína secretada por el

neuroblastoma (NDSP) es un biomarcador proteico nuevo: habla de mal pronóstico en estadios 3-4.¹⁹ En este niño el diagnóstico se realizó en base a la clínica, los datos de las tomografías y las catecolaminas urinarias, además de las biopsias: tumoral, hepática, de nódulos cutáneos y ganglios contralaterales, lo que permitió conocer el estadio de la enfermedad. El estándar de oro para el diagnóstico es la biopsia del tumor y de las metástasis hepáticas para inmunología. El neuroblastoma clásico se caracteriza por células uniformes pequeñas que contienen densos núcleos hipercrómicos con citoplasma y/o pseudorosetes (inclusiones de neuroblastos que rodean áreas de eosinófilos y neutrófilos). Los criterios de diagnóstico deben abarcar el diagnóstico patológico y de médula ósea, así como un metabolismo incrementado de catecolaminas.

El estadio cuatro de neuroblastoma, de la clasificación d'Evans, es un tumor primario que puede cruzar la línea media, con diseminación ipsilateral y/o contralateral a la piel, hígado y/o médula ósea, con elevación de la enolasa y ferritina y amplificación del oncogen N-myc, con muy mal pronóstico. Este caso mostró metástasis contralateral de ganglios y de piel. El estadio 4-S es poco frecuente y compromete a cerca de 30% de los pacientes; consta de un tumor primitivo pequeño con metástasis limitadas al hígado, piel o la médula ósea ipsilateral, sin lesión ósea detectable radiológicamente, no hay elevación de la enolasa o ferritina ni amplificación del oncogen N-myc.^{5,20} En los neonatos el tratamiento varía según el tipo de presentación clínica, el estadio de ésta y el seguimiento del paciente. En las formas clínicas simples, aunque hay controversia, está indicado un tratamiento expectante: por regresión espontánea del tumor, por 6 a 15 meses, con estrecha vigilancia y la determinación de catecolaminas urinarias.³ En la forma grave, se recomienda irradiación de hígado con una dosis inicial total de 4-5 Gy, o hasta 8-10 Gy en ausencia de estabilización con el fin de lograr una regresión hepática, más que la curación del tumor.^{5,21} La quimioterapia es indispensable en estadios tardíos, pero está también indicada cuando hay metástasis subcutáneas o falta de regresión del crecimiento hepático, o del tumor primitivo con sospecha de infiltración medular. La dosis y los medicamentos deben ser individualizados; se han usado con buenos resultados: combinaciones de cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y epipodopilotoxinas (tenopósido y etopósido).¹ La técnica de extirpación quirúrgica del tumor primario depende del estadio, ya sea por laparotomía o, actualmente, por adrenalectomía laparoscópica (pero no hay reportes en neonatos).²¹ Otros refieren que para los estadios 3-4, debe hacerse una extirpación quirúrgica amplia, seguida de

radioterapia y quimioterapia, sin importar la forma de presentación clínica.²² La colocación de prótesis de politetrafluoroetileno como expansores abdominales se usa cuando no hay regresión espontánea o en caso de falta de respuesta al tratamiento previo.²³

En este paciente se aplicó quimioterapia con ciclofosfamida más adriamicina por cinco dosis (primer ciclo); sin embargo, por el aumento de los compuestos azoados, la oligoanuria, la dificultad respiratoria progresiva y la falla hepática, no se pudo completar. La oportunidad de colocar una malla sintética no fue posible, tanto por la cantidad de metástasis, como por las complicaciones renales y hematológicas.

Actualmente se utiliza, en forma experimental, inhibidores sintéticos de la matriz de metaloproteinasas específicas para neuroblastoma (MMP-2 y MMP-9), cuya función es la de disminuir las metástasis y la angiogénesis tumoral.²⁴⁻²⁶ El trasplante autólogo y la laminectomía se usan cuando hay infiltración a los huesos y la médula espinal.^{10,13,22}

En general, la sobrevida por el neuroblastoma en neonatos es mejor que en otros grupos de edad, pero el estadio 4 es de mal pronóstico.^{10,13} La sobrevida general de los recién nacidos con síndrome de Pepper, es del 77% (30% fallecen con una presentación grave).⁵ La causa de muerte más frecuente es debido a las complicaciones mecánicas y/o biológicas ocasionadas por la enfermedad (más que por la evolución natural del tumor primario) lo que hace que ocurran decesos precozmente. El presente caso falleció en estadio 4, por las complicaciones mecánicas ocasionadas por el desproporcionado crecimiento hepático, debido a las metástasis, característico del síndrome de Pepper neonatal.

AGRADECIMIENTOS

Un especial agradecimiento a los familiares que hicieron posible este trabajo, a la Dirección Médica y de Enseñanza del Hospital Infantil Privado por el apoyo brindado y a Laboratorios Lilly de México por su valiosa colaboración.

Referencias

1. Lacayo NJ, Marina N. Neuroblastoma. URL: <http://www.emedicine.com> 2005.
2. Kang DV. Congenital neuroblastoma with multiple metastases: A case report. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 618-20.
3. Romano T de M, Casale AJ, Davis M, Yerkes M et al. Congenital neuroblastoma: a cystic retroperitoneal mass in a 34-week fetus. *Pediatric Urology* 1999; 81: 134F-135F.
4. A study of congenital sarcoma of the liver and suprarenal, with report of a case. *Am J Med Sci* URL: <http://www.whonamedit.com/synd.cfm/1185.html> 1901; 121: 287-299.

5. De Cervens CL, Hartmann O. Neonatal Pepper's syndrome. Apropos of a series of 22 cases. *Arch Francais Pédiatrie* 1990; 47: 91-6.
6. Mclean TW, Iskandar SS, Hiroyuki S, Craig HM. Neuroblastoma in an adult. *Urology* 2004; 64 (Suppl 6): 1232.e.18-1232.e.19).
7. Martínez AA. *Neuroblastoma*. En: Diagnóstico del niño con cáncer. Mosby/Doyma Libros, editores. Barcelona 1994: 219-227.
8. Joyner BD, Chai TC. *Neuroblastoma*. URL: <http://www.emedicine.com> (febrero 15, 2005).
9. George RE, Lipshultz SE, Lipsitz SR, Colan SD, Diller L. Association between congenital cardiovascular malformations and neuroblastoma. *J Pediatr* 2004; 144: 444-8.
10. Moppett J, Haddadin I, Foot ABM. Neonatal neuroblastoma. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1999; 81: F134-F137.
11. Lee SY, Chuang JH, Huang CB et al. Congenital bilateral cystic neuroblastoma with liver metastases and massive intracystic haemorrhage. *Brit J Radiol* 1998; 71: 1205-7.
12. Palma PV, Juárez OS, González MG, Fajardo GA. Epidemiología de los tumores malignos del sistema nervioso simpático en niños derechohabientes del IMSS en cinco estados (1996-2002). Jornadas 2002: URL: <http://www.edumed.imss.gob.mx/pediatrica/Jornadas/memorias05/resumen/resumen28.htm>
13. Rendón-Macías ME, Mejía-Arangure JM, Juárez-Ocaña S, Fajardo-Gutiérrez A. Epidemiology of cancer in children under one year of age in Mexico City. *Europ J Cancer Prevention* 2005; 14: 85-9.
14. Tsubono Y, Hisamichi S. A halt to neuroblastoma screening in Japan. *N Engl J Med* 2004; 350: 2010-11.
15. Bernstein M, Wetzman S. Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *E Engl J Med* 2002; 346: 1041-46.
16. Schiling FH, Spix C. Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* 2002; 346: 1047-53.
17. Massimo L. Neuroblastoma: A challenge for pediatric oncology of the third millenium. *Ann NY Acad Sci* 2002; 963: 59-62.
18. Spitz BR, Skown HM. MYCN-Status In Neuroblastoma: Characteristics of Tumours Showing amplification, Gain, and Non-amplification. *Europ J Cancer* 2004; 2753-9.
19. Kang J, Rychahou P, Qiao J. MYCN RNA interference decreases anti-apoptotic gene expression and proliferation of neuroblastomas. *J Am Coll Surg* 2004; 199(Suppl 3): S53-S54.
20. O'Brien KP, Weisgrau RA, Black T, Halpem J. *Neuroblastoma*. In: Gottlieb RA ed. Handbook Pediatric Oncology. Dallas: University of Texas 1999: 15-9.
21. Lagausie D, Berrebl D, Michon J, Philippe-Chomette P, Ghoneimi A. Laparoscopic adrenal surgery for neuroblastomas in children. *Pediatr Urology* 2003; 170: 932-5.
22. von Allmen D, Grupp S. Aggressive surgical therapy and radiotherapy for patients with high-risk neuroblastoma treated with rapid sequence tandem transplant. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 936-41.
23. Mabrut JY, Dubois R, Pelizzo G et al. Abdominal expansion using a polytetrafluoroethylene prosthesis in the treatment of Pepper syndrome. *Pediatr Surg Int* (Germany). 2000; 16: 219-21.
24. Chantrain CF, Shimada H, Jodele S, Groshen S, Wei Ye W, Shalinsky DR et al. Stromal matrix metalloproteinase-9 regulates the vascular architecture in neuroblastoma by promoting pericyte recruitment. *Cancer Res* 2004; 64: 1675-86.
25. Rudek MA, Jürgen VJ, Figg WD. Matrix metalloproteinase inhibitors: Do they have a place in anticancer therapy? *Pharmacotherapy* 2002; 22: 705-20.
26. Hoekstra R, Eskens FA, Verweij J. Matrix metalloproteinase inhibitors: current developments and future perspectives. *Oncologist* 2001; 6: 415-27.