

11249



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

"SINDROME DE PEPPER NEONATAL. PRESENTACION DE
UN CASO CLINICO Y REVISION DE LA BIBLIOGRAFIA"

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE LA

ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGIA

P R E S E N T A

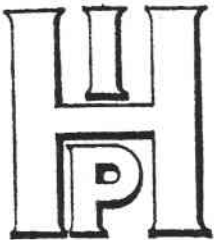
DRA. MARICRUZ SANDRA FERNANDEZ VIDAL

COMITE TUTORIAL:

DR. CARLOS ARMENTA SAN SEBASTIAN

DRA. PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL

DRA. ADRIANA VALENZUELA FLORES



MEXICO, D. F.

0351837

2005



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

**“SÍNDROME DE PEPPER NEONATAL.
PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO Y
REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA ”**

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN

N E O N A T O L O G Í A

P R E S E N T A

DRA. MARICRUZ SANDRA FERNÁNDEZ VIDAL

COMITÉ TUTORIAL

DR CARLOS ARMENTA SAN SEBASTIAN
DRA. PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL
DRA ADRIANA VALENZUELA FLORES



MÉXICO, D.F.

2006

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: _____

FECHA: _____

FIRMA: _____

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL PRIVADO**

**“SÍNDROME DE PEPPER NEONATAL . PRESENTACIÓN
DE UN CASO CLINICO Y REVISIÓN DE LA
BIBLIOGRAFÍA ”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PRESENTADO POR


DRA. MARICRUZ SANDRA FERNÁNDEZ VIDAL

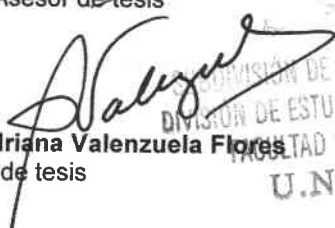
PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN

NEONATOLOGIA


Dr. Alfonso Copto Garcia
Director Médico
Hospital Infantil Privado


Dr. Carlos Armenta San Sebastian
Asesor de tesis


Dra. Patricia Saltigera Simental
Jefe de Enseñanza e Investigación
Asesor de tesis


Dra. Adriana Valenzuela Flores
Asesor de tesis






HOSPITAL INFANTIL PRIVADO
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO


**“SÍNDROME DE PEPPER NEONATAL . PRESENTACIÓN
DE UN CASO CLINICO Y REVISIÓN DE LA
BIBLIOGRAFÍA ”**

AUTOR (A):

DRA MARICRUZ SANDRA FERNÁNDEZ VIDAL
Residente de segundo año de Neonatología

COMITÉ TUTORIAL


Dr. Carlos Armenta San Sebastián
Asesor de Tesis


Dra. Patricia Saltigerá Simental
Jefe de Enseñanza e Investigación


Dra. Adriana Valenzuela Flores
Departamento de Estadística e Investigación

Hospital Infantil Privado
Viaducto Río Becerra No. 97
Colonia Nápoles
Delegación Benito Juárez
México, D.F.
Tel. 56 82 50 00 Ext. 269-270

INDICE

1. RESUMEN
2. ABSTRACT
3. ANTECEDENTES
4. JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
5. OBJETIVOS
6. CLASIFICACION DE LA INVESTIGACIÓN
7. DISEÑO DE ESTUDIO : MATERIAL Y METODOS
8. RESULTADOS
9. DISCUSIÓN
10. CONCLUSIONES
11. FIGURAS
12. BIBLIOGRAFÍA

1. Resumen

Objetivos:

Revisar un caso clínico de síndrome de Pepper en la edad neonatal.

Material y métodos

Estudio transversal, descriptivo, no analítico, retrospectivo de un paciente neonatal con síndrome de Pepper. Se revisó el caso de un paciente con diagnóstico de neuroblastoma con la forma clínica de síndrome de Pepper.

Los datos clínicos y resultados de los estudios paraclínicos se compararon con los reportes en la literatura.

Análisis estadístico: Los datos obtenidos se expresarán en porcentajes

Resultados

Se analiza el caso de un recién nacido, quien al nacer presentó nodulaciones testiculares. Acude a los 20 días con antecedentes de rechazo a la vía oral e incremento del volumen abdominal a expensas de hepatomegalia. Clínicamente con presencia de ganglios cervicales y retroauriculares, así como nodulaciones a nivel de pliegue glúteo. Los estudios confirman la presencia de neuroblastoma adrenal con metástasis hepática e infiltraciones cutánea y linfática. Se reseca el tumor por laparotomía y se inicia quimioterapia. El crecimiento hepático condiciona dificultad respiratoria progresiva (Síndrome de Pepper) e insuficiencia renal por compresión. El paciente fallece a pesar del tratamiento.

Conclusiones

Es importante la valoración clínica prenatal, así como el diagnóstico, seguimiento y manejo tempranos, que son determinantes para el pronóstico.

Palabras Clave: Síndrome de Pepper, neuroblastoma neonatal

2. Abstract

Objective:

To describe a clinical case of neonatal Pepper's syndrome.

Material and methods

This a transverse, descriptive, not analytical, retrospective study of neonatal patient with Pepper's syndrome. We reviewed the case patient with neuroblastoma, in clinical form of Pepper's Syndrome.

The clinical information and diagnostics test were compared with the reports from literature.

Statistical analysis: The information was expressing by percentages

Results

Male neonatal patient who presented testicular nodules from birth. After 20 days of birth he presented cervical and retroauricular lymphadenopathy as well as nodules at gluteal fold level. The patient exhibited hepatomegaly causing an increase in the abdominal volume and difficulty for nourishment. The studies confirmed an adrenal neuroblastoma with chemotherapy was applied. The hepatic growth caused progressive dysnea (pepper Syndrome) and renal insufficiency due to compression. Finally, patient died in spite of treatment .

Conclusions

The clinical prenatal evaluation, as well as the diagnosis are very important for the follow-up and early treatment , wich are determinants for the forecast .

Key Words: Pepper's Syndrome, neuroblastoma neonatal

3. Antecedentes

Se define Síndrome de Pepper al neuroblastoma originado en la glándula adrenal con metástasis hepática masiva que determina crecimiento abdominal importante con compromiso respiratorio progresivo⁽¹⁾ complicación propia de edades pediátricas y en estadios tardíos.

La forma congénita de neuroblastoma es poco común; esto implica la detección prenatal del compromiso de la glándula adrenal que en la mayoría de los casos son quísticos y de presentación clínica e histológica favorable; describiéndose en muchos casos una involución del tumor.⁽²⁾ La metástasis hepática (síndrome de Pepper) con los estadios clínicos avanzados son poco comunes.⁽³⁾

El neuroblastoma fue descrito por primera vez por Virchow en 1864, ocasión en que se le dio el nombre de glioma; en 1891 Marchand lo relaciona histológicamente con los ganglios simpáticos, es hasta 1914 cuando Herxheimer mostró que las fibrillas del tumor eran positivas a la tinción de plata.

En 1927 Cushing y Ewobach describieron la transformación a la forma benigna, ganglioneuroma. Everson y Cole describieron que este tipo de transformación era rara en mayores de 6 meses. En 1957 Mason publico reporte de paciente con aminas presoras halladas en su orina portador de neuroblastoma, lo que contribuyo a descubrir sus posibles orígenes neurales.

La regresión espontánea se observo de manera casi frecuente (neuroblastoma in situ), ya descrito en 1963 por Perrin y Beckwith. , esto aparentemente ocurría 40 veces mas frecuente entonces que ahora. (1)(2)(3)

Los tumores neonatales (Primeros 28 días de vida) son raros, con una incidencia de 1.58 a 3.65 por cada 100 000 nacidos vivos. En una unidad con 3000 partos al año se podría esperar un caso cada 10-20 años. Dentro de esta presentación los neuroblastomas son los mas comunes sumando 20% de tumores en este periodo con una incidencia estimada de 0.61 por cada 100 000 nacidos vivos. (4)(5)(6)(7)(8)

En dos hospitales pediátricos del IMSS de la ciudad de México , la incidencia de neuroblastoma para menores de 1 año fue de 11.4% (rangos dados por 106) ; estudio realizado en 5 distintos estados de la Republica Mexicana , siendo el estado de Guerrero el de mayor incidencia; sin embargo sobre la incidencia en la edad neonatal no existen reportes actuales. (9)(10)

La prevalencia es ligeramente superior en varones 1.3:1 en relación a las mujeres. La edad típica de diagnostico es menor que para los tumores de Wilms. Mas de un tercio de los casos (36%) son diagnosticados en niños menores de un año, 79% de los niños se diagnostican antes de los 4 años y 97% antes de los 10 años.(1)(2)(3)

Su presentación clínica varia según el sitio primario de presentación , metástasis y sus productos metabólicamente activos por lo que también se conoce como el gran mimetizador, originando

mimetizador, originando la descripción de muchos síndromes. A su vez es uno de los pocos tumores en los que se ha documentado una regresión espontánea. (1)

El pronóstico está influenciado por diferentes factores siendo los más importantes la edad y el grado de diseminación. La supervivencia para los menores de 12 meses es de 81% mientras a mayor edad disminuye a 31%. Según los estadios: El 1 y 2 tiene una supervivencia mayor del 85%, mientras que para el estadio 4 está alrededor de 50% en el primer año de vida y menos del 20% en los mayores de 1 año. Factores biológicos como la amplificación del N-myc (un oncogen localizado en el cromosoma 2) y la pérdida de partes del cromosoma 1 (1p36-) afectan el pronóstico de manera adversa. (1)(3)

Se describe el caso de un recién nacido con síndrome de Pepper estadio IV, con incremento del perímetro abdominal que condicionó tórax restrictivo e insuficiencia renal secundaria a crecimiento desproporcional de metástasis hepática; con mala evolución que falleció a pesar del tratamiento.

La forma de presentación originó una revisión no solo de síndrome de Pepper sino también de Neuroblastoma en recién nacidos; por lo que describiremos inicialmente las generalidades del neuroblastoma y posteriormente haremos especial hincapié en el Síndrome de Pepper y finalmente el resumen del caso.

NEUROBLASTOMA EN LA INFANCIA

Se caracteriza por una presentación clínica variada, dependiendo de su localización, esto es debido a que los tumores del sistema nervioso se diferencian en dos diferentes vías: ya sea feocromocitoma o simpatoblastoma. Los simpatoblastomas son también llamados neurocristopatías e incluyen los bien diferenciados ganglioneuromas, los moderadamente diferenciados ganglioneuromas y neuroblastoma maligno. Todos estos tumores se originan de las células de la cresta neural que se distribuye en la cadena simpática y la cadena de la medula adrenal (1) (2) (4)

Patofisiológicamente hablando la transformación maligna y el mantenimiento de su estado diferencial son el resultado de una falla en la respuesta a las señales de diferenciación morfológica de sus células. Los factores comprometidos en la cascada de eventos que se suceden son poco entendidos pero la mayoría de los autores concluye que compromete uno o más vías de receptoras a ligandos. Una de estas vías más estudiadas es el factor de crecimiento neural (NGF) y su receptor (NGFR). Este da origen a un estado poco diferenciado del neuroblastoma que da lugar a sus presentaciones variables que se observan comúnmente en los pacientes con neuroblastoma. (1) (4)

Acorde con Knudson y Stong (1972), 20% de los neuroblastomas cuentan con un patrón autosómico dominante; a su vez un 20% de esta cohorte son bilaterales o multifocales primarios. Una variedad de anomalías cariotípicas pueden estar presentes, pero la delección del cromosoma 1 se encuentra en un 70 a 80% de todos los pacientes con neuroblastoma. (1)(3)

La historia clínica completa y el examen físico son importantes para el diagnóstico y manejo adecuado posterior. Los antecedentes, la apariencia, trauma reciente, cambios en el apetito, el peso y dolor abdominal recurrente son importantes.

Comúnmente los síntomas se relacionan con masa abdominal o dolor óseo secundario a metástasis tumoral, fatiga, dolor óseo, cambios en los hábitos intestinales y en la vejiga. Los hallazgos físicos incluyen: hepatomegalia, nódulos subcutáneos blandos, irregulares y masa abdominal. (1)

Por lo general presentan síntomas sistémicos: fiebre, pérdida de peso, anorexia, falla en el crecimiento, mal estado general, irritabilidad, dolor óseo, el hallazgo más común es una masa no tensa, firme, irregular que sobrepasa la línea media, a nivel abdominal, es importante la diferenciación con tumor de Wilms donde la masa es móvil, localizada a nivel de flanco y generalmente no atraviesa la línea media.(1)(2) (4)

Al hacer el diagnóstico, el sitio de presentación se puede predecir según la edad, los lactantes con frecuencia presentan compresión de ganglios del sistema simpático en la región torácica resultando en un **síndrome de vena cava superior**, o **síndrome de Horner** (miosis, anhidrosis, ptosis), los niños mayores se presentan típicamente con complicaciones abdominales ya que más del 40% de los neuroblastomas son de origen adrenal, pero a la vez en niños preescolares son más los diagnósticos diferenciales de masa abdominal: linfoma, hepatoblastoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de células renales, neuroblastoma.

Más del 50% de los pacientes con neuroblastoma se presentan con enfermedad metastásica. El hecho de que otros síndromes se relacionen a un neuroblastoma es frecuente.

El **síndrome de Pepper**, por ejemplo se presenta en lactantes con metástasis hepática masiva que condiciona compromiso respiratorio, en estos casos se considera el hepatoblastoma como diagnóstico diferencial.

Los bebés con "granos azules muffin", tienen metástasis dispersas como nódulos subcutáneos. El diagnóstico se realiza al estimular los nódulos que cambian su color a rojo intenso y después de varios minutos palidecen. Esta respuesta es secundaria a la liberación de productos metabólicos vasoconstrictores del tumor; en estos niños se deben descartar infiltrados leucémicos con metástasis a la piel.

Síndrome de Hutchinson se presenta con diseminación a hueso. Se acompaña de dolor óseo con fracturas patológicas frecuentes. Los neuroblastomas que rodean los ganglios paraespinales, pueden invadir la foramina neural, comprimir el cordón espinal y causar parálisis.

Con menos frecuencia el neuroblastoma hace metástasis en la región **retrobulbar**, con proptosis unilateral rápidamente progresiva y dolorosa, edema periorbitario y equimosis de párpado superior. Esta lesión con frecuencia se confunde con un trauma por abuso de niños.

La mayoría de los neuroblastomas producen catecolaminas como productos metabólicos que resultan en las formas más frecuentemente observadas de los niños **síndrome de Kerner- Morrison** que causa una diarrea secretora, con hipovolemia

hipokalemia y postración, es secundario a producción de péptido intestinal vasoactivo secretado por el tumor. Este síndrome se asocia más comúnmente con ganglioneuroblastoma o ganglioneuroma, habitualmente se resuelve con la remoción del tumor.

En la quinta semana de embriogénesis los neuroblastos primitivos simpáticos migran de la cresta neural al sitio análogo adrenal dentro del embrión en desarrollo. Estos neuroblastos migran a lo largo de la cadena simpática; por eso los neuroblastos están en cualquier lugar a lo largo de sistema nervioso simpático. El nombre del neuroblastoma se deriva del hecho que las células se asemejan a neuroblastos primitivos.

Para el diagnóstico: En todo niño con sospecha se toman todos los laboratorios de rutina, recuento de glóbulos blancos para la determinación de anemia, que generalmente se presenta hasta la diseminación del tumor.

Una vez diseminado se presentan alteraciones de la coagulación tiempo de protrombina, PT, tiempo parcial de tromboplastina activado (aPTT), cuando hay compromiso hepático, la trombocitopenia es frecuente secundario a compromiso de médula ósea.

La VSG, reactante de fase aguda no específico se incrementa en neuroblastoma. (1)(3)

Laboratorios específicos como productos metabólicos activos del tumor: catecolaminas elevadas, se detectan por determinación urinaria como la fenilalanina y tirosina; que son precursores de las catecolaminas, los cuales son convertidos por medio de una secuencia de eventos enzimáticos en dihidrofenilalanina (DOPA), dopamina, norepinefrina y epinefrina. (1)(3)

La dopa y la dopamina son metabolizados en otros productos finales; ácido homovanílico (HVA) y la norepinefrina y epinefrina se metabolizan en ácido vanilmandélico (VMA), 90% de los neuroblastomas secretan estos productos; este hecho se hace más relevante porque los tumores poco diferenciados excretan niveles más elevados de HVA que de VMA; un bajo índice de VMA a HVA se considera de mal pronóstico.

Las células del neuroblastoma originan una enzima que convierte la norepinefrina en epinefrina. A pesar de ello es posible que niveles elevados de norepinefrina no se detecten en el plasma de los pacientes, este hecho se podría explicar por dos procesos: 1) la norepinefrina puede ser catabolizada dentro del tumor. 2) La tirosina hidrolasa, enzima inicial en la síntesis de catecolaminas, es sometida a una retroalimentación negativa por la norepinefrina ya sea por una o ambas razones, la norepinefrina no alcanza niveles séricos detectables.

Marcadores no específicos del tumor son: enolasa específica neuronal (NSE), deshidrogenasa láctica y ferritina son útiles para la identificación de una enfermedad activa así como pronósticos.

Aproximadamente el 96% de pacientes con neuroblastoma metastásico tienen niveles elevados de NSE los cuales se asocian con mal pronóstico.

Los estudios de imagen disponibles son radiografía de abdomen se recomienda para todos los niños con masa abdominal, para la valoración renal, uréteres, vejiga, USG renal. Una cintigrafía ósea para descartar metastasis , TAC o resonancia.

La metaiodobenzilguanidina (MBG), que es captada por las células catecolaminérgicas permite la detección de metastasis a huesos y tejidos blandos con gran sensibilidad y especificidad.

La biopsia es el estandard para el diagnostico, para la confirmación se requiere la evidencia histológica del origen o la diferenciación neural, las muestras del tejido tumoral pueden ser revisadas por microscopia electrónica o inmunohistoquímica, la medula ósea es un sitio frecuente de metástasis .

Actualmente se recomiendan dos muestras, de aspirado y dos biopsias, 1 de la cresta iliaca posterior. Sin embargo la Inmunocitología de aspirados de Médula es la que en los últimos tiempos ofrece la mejor información diagnostica.(1)(2)(3)

Histológicamente hay tres patrones de neurocristopatias: neuroblastoma, ganglioneuroblastoma y ganglioneuroma. Se clasifican según su un espectro de maduración y desdiferenciación .

Los criterios mínimos de diagnostico se han establecido por un grupo internacional de expertos : 1) Patología concordante 2) Médula ósea positiva (syncytia) y 3) Incremento del metabolismo de catecolaminas con la valoración de sus productos en orina. Por supuesto ambos criterios diagnósticos requieren diagnostico histopatológico.

CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS :

Existen dos sistemas principales de estadificación : (1)(2)(3)

I. Evans y D Anglo

Etapa	Definición
I	Tumor confinado al organo o estructura de origen
II	Tumor que se extiende por contiguidad mas allá del órgano o sitio de origen pero no cruza la línea media . Los ganglios linfáticos regionales del lado homolateral pueden estar infiltrados
III	Tumor que se extiende por contiguidad mas alla de la linea media . Los ganglios linfáticos regionales bilaterales pueden estar infiltrados
IV	Enfermedad a distancia afectando a hueso, órganos parenquimatosos, tejidos blandos o ganglios linfáticos distantes medula ósea
IV-S	pacientes con características de I y II, pero con enfermedad en los siguientes órganos : hígado, piel y medula y medula ósea. (sin afección ósea)

Estadificación según grupo pediátrico oncológico (POG)

Etapa	Definición
A	Resección completa del primario , márgenes histológicamente positivos o negativos . Los ganglios linfáticos intracavitarios no estan intimamente

adheridos y al ser resecados se encuentran histológicamente libres de tumor. Si el primario es abdominal (incluyendo pelvis) el hígado está libre de tumor.

- B Resección incompleta del primario. Los ganglios linfáticos y el Hígado estan libres de tumor como en la etapa A.
- C Resección completa o incompleta del primario. Los ganglios intracavitarios son positivos para la infiltración . El hígado esta histológicamente libre de tumor
- D Enfermedad diseminada mas allá de los ganglios linfáticos intracavitarios (ejemplo: Médula ósea, hueso, hígado, piel o ganglios linfáticos mas allá de la cavidad positivos para infiltración).

Estadio por estadio, los lactantes con neuroblastoma tiene un mejor pronostico comparado con niños mayores , las razones para esto son que 40% de los lactantes menores de 1 año tiene un neuroblastoma localizado , comparado con un 20 % niños mayores de un año . Adicionalmente cerca del 70% de niños, mayores de un año tienen neuroblastoma diseminado. Comparado con menos del 25% de lactantes menores .(1)

La terapia médica incluye múltiples agente quimioterápicos y es la convencional para los estadios avanzados. Sin embargo se han desarrollado tratamientos sintomáticos; como la hormona adrenocorticotrofica (ACTH) que se utilizó con resultados satisfactorios con el inconveniente que algunos pacientes fueron resistentes. La plasmáferesis y la gammaglobulina tambien se describen como parte del tratamiento, pero los quimioterápicos son los que proporcionan mejores resultados neurológicos. Los mas comunes : cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y la epipodopilotoxinas (tenoposido y etoposido), con la ventaja de sinergismo, a pesar de las varias combinaciones el porcentaje de curación es bajo. La sobrevida a largo plazo de estos pacientes es pobre, se cree que es por la presencia de un gran número de células tumorales proliferativas; sin embargo los agentes quimioterápicos usados en el manejo de neuroblastoma pueden disminuir el tamaño inicial del tumor, la esterilización de la médula ósea y ocasionalmente la maduración del neuroblastoma a un ganglioneuroma benigno.(1)

La quimioterapia para el manejo incluye: 1) Dosis masivas de quimioterapia intensa con posterior extirpación quirúrgica, 2) Terapia mieloablativa usando diferentes escalas quimioterápicas seguidas de infusión autóloga de medula ósea y 3)Modificación de la respuesta biológica que causa diferenciación tumoral y una reducción del tumor .Algunos de estos ensayos quimioterápicos, muestran resultados promisorios.

In vitro los cultivos demuestran que el neuroblastoma es radiosensible , pero los ensayos clínicos son controvesiales. La radioterapia no tiene un papel definido. Se puede usar en nódulos metastásicos con una secuencia de ciclofosfamida posterior. En el estadio 4 en lactantes con síndrome de Pepper (compromiso respiratorio), se sugiere la irradiación total corporal en combinación con transplante autólogo de medula ósea (ABMT).(1)

El tratamiento quirúrgico , se estandariza de la siguiente manera:

- 1) Debe ser en la fase aguda.
- 2) Remoción completa del tumor primario
- 3) Manejo quirúrgico temprano

Los manejos quirúrgicos son solo para estadios tempranos, para la enfermedad en estadio avanzado lo ideal es el tratamiento con múltiples agentes quimioterápicos.- e incluyen: 1) Dosis de quimioterapia con extirpación quirúrgica secundaria. 2) terapia mieloablativa con quimioterapia en escala seguida por trasplante autólogo de médula ósea 3) modificadores de la respuesta biológica que causen diferenciación tumoral y reducción del compromiso tumoral de la médula ósea.

A pesar de todo el tratamiento de Neuroblastoma sigue siendo frustrante en los niños, aunque el tumor se ha estudiado extensamente y los esfuerzos para alcanzar la cura han sido muchos, el Pronóstico en los últimos 20 años no ha cambiado mucho, adicionalmente siendo un tumor retroperitoneal la identificación preoperatoria temprana es difícil.

Estudios adicionales como VMA-a HVA, serotina férrica, y NSE; estudios específicos como el aspirado de medula ósea, copia del oncogen N-mic del tumor y estudios cromosómicos o análisis transketolasa, se están evaluando en niños.

La evaluación anestésica previa es importante, así como una preparación del intestino con cefalosporina de tercera generación, dependiendo del estadio clínico del tumor.

El manejo quirúrgico lo dicta el estadio de la laparotomía, si el tumor no puede ser removido de manera primaria se realiza una aconización del tumor para estudios histoquímicos, inmunoquímicos y genéticos, la resección en cuña puede dar lugar a sangrados y diseminación de tumor, por lo que se deben usar técnicas apropiadas para evitar esta complicación.

Si el estadio de la laparotomía revela una posibilidad de resección tumoral esta se realiza Se sabe que el tumor invade la capa adventicia de los grandes vasos por lo que la cirugía debe incluir vasos y se debe tener la precaución de obtener controles de vasos sanguíneos proximales y distales.

Después de la cirugía en un niño post laparotomizado el manejo depende del grado de resección, la duración de la cirugía y las posibles complicaciones intraoperatorias, las mas probables son las relacionadas con lesión vascular, la hipotensión puede dar lugar a falla renal aguda e isquemia de intestino.

Cuidados de seguimiento: Se sugiere que el manejo con múltiples agentes quimioterápicos que ha mejorado la superviven casi a 5 años en un 75% de pacientes menores de un año, la administración de radioterapia ha mostrado que mejora los resultados a largo plazo y mas cuando se administra sinérgicamente con quimioterapia, la cirugía es crucial en los estadios bajos y en los avanzados es controversial.

Resultados y pronostico:

Por mas de 30 años la edad al momento del diagnóstico y el estadio han sido variables independiente dominantes usadas como pronostico. En 1984, Shimada clasificó en categorías favorables y desfavorables al combinar la histopatología del tumor y la edad al momento

diagnóstico. A la fecha el índice de Shimada es el mas importante factor pronostico de neuroblastoma.(1)

Sin embargo hay otras variables biológicas asociadas: para identificar un pronostico favorable Ejemplo: aneuploidia del tumor DNA y la amplificación del oncogen N-myc. Un tumor hiperploide DNA se asocia con pronostico favorable. La amplificación del N-myc se vincula con la delección del cromosoma 17 en su rama 1p y una ganancia del brazo largo. Otras variables menos importantes son: sitio primario del tumor, niveles de ferritina sérica NSE y estado nutricional. (1)(3)(11)

In vitro los cultivos han demostrado que es radio sensible pero los ensayos clínicos son controversiales, como modalidad primaria de tratamiento. Hasta el momento se ha visto que la terapia de radiación se puede usar en nódulos regionales metastásicos seguido de una secuencia de ciclofosfamida, en aquellos niños con estadio 4 y síndrome de Pepper (para control de compromiso respiratorio) se puede agregar la radiación corporal total en combinación con transplante de medula autólogo .(1) (2)(3)

SINDROME DE PEPPER NEONATAL

En un estudio realizado en Francia en un periodo de 27 años se recabaron 83 casos de síndrome de Pepper de los cuales 22 eran neonatos (26%), con una sobrevivida sin reincidencia del 77% a 8 años de seguimiento demostrándose que a pesar de la elevada incidencia de formas graves , el pronóstico de esta enfermedad es favorable para los neonatos siempre y cuando el tratamiento adecuado se inicie en forma oportuna (4).

El síndrome de Pepper es una forma clínica particular de neuroblastoma metastásico que se caracteriza por hepatomegalia . Se localiza en el estadio IV-S de la clasificación de Evans : tumor primitivo pequeño con metástasis limitada en el mismo lado ya sea hígado, piel, medula , pero sin lesión ósea detectable radiológicamente . Se observa en los primeros 6 meses de vida , aunque puede estar presente desde el nacimiento

De los 22 pacientes 19 presentaron hepatomegalia manifestada por distensión abdominal progresiva , solo en tres de los casos se descubrió la masa tumoral primaria por palpación y las metástasis hepáticas se encontraron durante la exploración quirúrgica o mediante una ecografía, en todos se midieron catecolaminas en orina para la confirmación diagnóstica.

En cuanto al tratamiento la conducta se basó en tomar una actitud lo menos agresiva posible. Cuando la hepatomegalia era compresiva, se indicó radiación hepática. La quimioterapia se indicó en aquellos casos con diseminación difusa, o cuando la radioterapia falló y finalmente en todos los casos se realizó una extirpación del tumor primitivo con el fin de controlar las metástasis. Doce de los 22 casos se presentaron con un estado clínico grave con distensión abdominal importante con una piel lisa y brillante así como red venosa colateral . La compresión por el volumen hepático condiciona problemas respiratorios por sobredistensión del diafragma, además de problemas renales por compresión de la vena renal o de la cava inferior , problemas cardiacos con dificultad en el retorno venoso. Los restantes 10 presentaron formas simples de síndrome con hepatomegalia poco compresiva y buen estado general.

En cuanto al tratamiento de la metastasis: cinco de ellos presentaron la forma simple de sin requerir manejo; 8 pacientes requirieron radioterapia hepática. Dos recibieron quimioterapia por presentar una enfermedad maligna difusa evolutiva secundaria a crecimiento hepático. 7 requirieron radioterapia hepática secundaria después de quimioterapia .

El tratamiento del tumor primitivo : 6 requirieron cirugía, en 3 de los casos la extirpación se realizo de inmediato, en 13 después del control de la metástasis, la extirpación fue total en 12 y en uno fue incompleta debido a la forma del tumor (en reloj de arena) y en tres de los casos una vez en el acto quirúrgico no fue posible la identificación del tumor primitivo. La muerte temprana se presentó en 6 pacientes

Hubo 5 defunciones 4 de ellos presentaron una forma grave desde su nacimiento ameritando radio y quimioterapia : tres murieron por complicaciones : 17, 20 y 21 días después del diagnostico; el cuarto caso murió 6 meses después con muerte súbita sin reporte del neuroblastoma; uno de los casos que falleció al inició presentó una forma simple que no requirió tratamiento de metástasis , con posterior regresión espontánea comprobada y a pesar de la extirpación total del tumor, presento recaída un año después como estadio IV (con síndrome de Huchinson) antes de fallecer.

De los 17 sobrevivientes se tiene un seguimiento entre 18 a 17 años (media de 8 años) la regresión de la hepatomegalia y la normalidad biológica espontánea se vió en 4 casos y después del tratamiento en 13 casos, 16 aun continua vivos sin remisión y sin secuelas . Uno presento remisión después de reincidencia local con un seguimiento de 15 años, con secuelas neurológicas y ortopédicas.

La sobrevivencia demostrada sin reincidencia fue de un 77% con un seguimiento medio de 8 años. (4)

Como en los casos de síndrome de Pepper en niños mayores, el diagnostico se sospecha con la presencia de hepatomegalia voluminosa caracterizada por distensión abdominal y se confirma con dosificación de catecolaminas urinarias elevadas : Acidos homivanílico, vanilmandelico y dopamina (4)(5)

El tumor primitivo es esencialmente suprarenal, en 5 de los casos (23%) no se encontró el tumor primario, lo cual es menos frecuente en edades pediátricas. (5%)(4)

Se conocen dos formas clinicas de presentación con pronóstico diferente. Las formas que se define como inmediatamente graves, que requieren desde el inicio manejo en las unidades de cuidados intensivos, presentan ansarca, ademas de compresión debido al crecimiento hepático .

De esta manera cuando el volumen hepático influye en el pronóstico, el manejo a elegir es la radioterapia hepática cuya dosis varia según la gravedad del caso. La meta del tratamiento es inducir regresión hepática y también destruir la masa tumoral. (4) (12) (13).

El seguimiento se hace en forma clinica (crecimiento hepático) y biológica (niveles de catecolaminas)(1)(3)(4)

En todos los casos, la resección quirúrgica del tumor primitivo es preferible por el riesgo de las reincidencias locales .

A pesar de la presencia de una diseminación del estadio IV-S tiene buen pronóstico (84% de supervivencia) con regresión espontánea en un 50% de los casos. El reciente descubrimiento de marcadores biológicos (enolasa y ferritina) así como el oncogen N-mic presentes en cantidades elevadas en el estadio IV pero normales en el estadio IV-S, dan la confirmación de su individualidad.(1)(4)(11)

En cuanto al pronóstico del síndrome de Pepper neonatal es similar al de las edades pediátricas cuando se presenta en el estadio IV-S. La causa del deceso es mas secundaria a complicaciones mecánicas o biológicas de la enfermedad y menos común por la evolución propia de la enfermedad; por esta razón los decesos son generalmente precoces (4)(5)(8)

La revisión bibliográfica realizada en todos los casos fueron de casos aislados , el caso que presentamos pudo haber sido manejado mas tempranamente y de forma mas agresiva con opciones de terapia que pudieron limitar las complicaciones.

4. JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El diagnóstico de neuroblastoma en recién nacidos con estadio IV-S, cursando con síndrome de Pepper es raro, el abordaje, evolución, manejo y pronóstico son poco descritos en la literatura.

5. OBJETIVOS

GENERAL:

Revisar el caso clínico de un paciente con diagnóstico de Síndrome de Pepper

ESPECIFICOS:

Comparar las manifestaciones clínicas, la evolución, tratamiento y pronóstico del caso clínico con las referencias de la literatura médica.

Vigilancia de la evolución y valorar las opciones de tratamiento según las complicaciones que se presentaron.

Informar a la comunidad médica sobre la enfermedad y dar a conocer opciones de tratamiento para el manejo de Síndrome de Pepper.

6. CLASIFICACION DE LA INVESTIGACIÓN

TIPO DE ESTUDIO :

REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

DISEÑO DE ESTUDIO :

TANSVERSAL (DESCRIPTIVO , NO ANALITICO, RETROSPECTIVO

4. JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El diagnóstico de neuroblastoma en recién nacidos con estadio IV-S, cursando con síndrome de Pepper es raro, el abordaje, evolución, manejo y pronóstico son poco descritos en la literatura.

5. OBJETIVOS

GENERAL:

Revisar el caso clínico de un paciente con diagnóstico de Síndrome de Pepper

ESPECIFICOS:

Comparar las manifestaciones clínicas, la evolución, tratamiento y pronóstico del caso clínico con las referencias de la literatura médica.

Vigilancia de la evolución y valorar las opciones de tratamiento según las complicaciones que se presentaron.

Informar a la comunidad médica sobre la enfermedad y dar a conocer opciones de tratamiento para el manejo de Síndrome de Pepper.

6. CLASIFICACION DE LA INVESTIGACIÓN

TIPO DE ESTUDIO :

REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

DISEÑO DE ESTUDIO :

TANSVERSAL (DESCRIPTIVO , NO ANALITICO, RETROSPECTIVO

4. JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El diagnóstico de neuroblastoma en recién nacidos con estadio IV-S, cursando con síndrome de Pepper es raro, el abordaje, evolución, manejo y pronóstico son poco descritos en la literatura.

5. OBJETIVOS

GENERAL:

Revisar el caso clínico de un paciente con diagnóstico de Síndrome de Pepper

ESPECIFICOS:

Comparar las manifestaciones clínicas, la evolución, tratamiento y pronóstico del caso clínico con las referencias de la literatura médica.

Vigilancia de la evolución y valorar las opciones de tratamiento según las complicaciones que se presentaron.

Informar a la comunidad médica sobre la enfermedad y dar a conocer opciones de tratamiento para el manejo de Síndrome de Pepper.

6. CLASIFICACION DE LA INVESTIGACIÓN

TIPO DE ESTUDIO :

REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

DISEÑO DE ESTUDIO :

TANSVERSAL (DESCRIPTIVO , NO ANALITICO, RETROSPECTIVO

7. MATERIAL Y METODOS

La presente revisión se realizó en la unidad de cuidados neonatales del HOSPITAL INFANTIL PRIVADO, durante la hospitalización del paciente; así como la revisión de la literatura.

8. RESULTADOS

Descripción del caso clínico

Se trata de recién nacido masculino producto de gesta 2, aborto 1, con antecedente de control prenatal regular y ultrasonidos normales. Se obtiene por parto eutócico con un peso de 3230 gramos, apgar 9/9 con presencia de nodulaciones testiculares confluentes de 3mm. Se egresa al binomio a las 72 horas sin complicaciones.

Ingresa al servicio de neonatología a los 25 días de vida extrauterina, refiriendo la madre distensión abdominal progresiva desde el nacimiento, fatiga a la alimentación y constipación.

Al examen físico peso: 4050 gr con signos vitales estables, activo y reactivo con ictericia moderada, distensión abdominal con circulación colateral, cicatriz umbilical protruida, perímetro abdominal: 41 cm. hepatomegalia 6-6-6 matidez generalizada, peristálsis presente, adenopatías cervicales, axilares e inguinales bilaterales. Nodulaciones testiculares confluentes de 3 x 3 mm. Dentro de los estudios relevantes: Antígeno carcinoembrionario 3.4 UI(0-3) fracción B de gonadotropina corionica 0.62 UI (0-24) alfa fetoproteína : 23000 UI. TP:16, TPT:41, Fosfatasa alcalina :19990 UI; TAC abdominal de ingreso con importante proceso neoplásico de 44x53x50 mm que afecta a hígado y suprarrenal izquierda en forma difusa.(Fig1) Acido Homovanílico >200 mg/g creatinina (9.1-36) y Vanilmandelico >266 mgr/g creatinina (5.5-26) El reporte histopatológico postquirúrgico: neuroblastoma poco diferenciado. Biopsia hepática y tejidos blandos de pierna izquierda: neuroblastoma metastásico. Se inicia quimioterapia. Evoluciona con oliguria progresiva e insuficiencia renal, incremento de perímetro abdominal hasta 50 cm, patrón respiratorio restrictivo. La TAC de control al cuarto día postquirúrgico evidenció extirpación de masa suprarrenal con mayor crecimiento de metástasis hepática con compresión renal bilateral; la fase contrastada se observó exclusión renal. (Fig 2) Incremento progresivo de enzimas hepáticas: TGO:170 TGP:134, hiperbilirrubinemia directa: 10.5. Tiempos de coagulación que no coagulan. El paciente evoluciona con patrón respiratorio restrictivo que condiciona intubación endotraqueal.

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

7. MATERIAL Y METODOS

La presente revisión se realizó en la unidad de cuidados neonatales del HOSPITAL INFANTIL PRIVADO, durante la hospitalización del paciente; así como la revisión de la literatura.

8. RESULTADOS

Descripción del caso clínico

Se trata de recién nacido masculino producto de gesta 2, aborto 1, con antecedente de control prenatal regular y ultrasonidos normales. Se obtiene por parto eutósico con un peso de 3230 gramos, apgar 9/9 con presencia de nodulaciones testiculares confluentes de 3mm. Se egresa al binomio a las 72 horas sin complicaciones.

Ingresa al servicio de neonatología a los 25 días de vida extrauterina, refiriendo la madre distensión abdominal progresiva desde el nacimiento, fatiga a la alimentación y constipación.

Al examen físico peso: 4050 gr con signos vitales estables, activo y reactivo con ictericia moderada, distensión abdominal con circulación colateral, cicatriz umbilical protruida, perímetro abdominal: 41 cm. hepatomegalia 6-6-6 matidez generalizada, peristálsis presente, adenopatías cervicales, axilares e inguinales bilaterales. Nodulaciones testiculares confluentes de 3 x 3 mm. Dentro de los estudios relevantes: Antígeno carcinoembrionario 3.4 UI(0-3) fracción B de gonadotropina corionica 0.62 UI (0-24) alfa fetoproteína : 23000 UI. TP:16, TPT:41, Fosfatasa alcalina :19990 UI; TAC abdominal de ingreso con importante proceso neoplásico de 44x53x50 mm que afecta a hígado y suprarrenal izquierda en forma difusa.(Fig1) Acido Homovanílico >200 mg/g creatinina (9.1-36) y Vanilmandelico >266 mgr/g creatinina (5.5-26) El reporte histopatológico postquirúrgico: neuroblastoma poco diferenciado. Biopsia hepática y tejidos blandos de pierna izquierda: neuroblastoma metastásico. Se inicia quimioterapia. Evoluciona con oliguria progresiva e insuficiencia renal, incremento de perímetro abdominal hasta 50 cm, patrón respiratorio restrictivo. La TAC de control al cuarto día postquirúrgico evidenció extirpación de masa suprarrenal con mayor crecimiento de metástasis hepática con compresión renal bilateral; la fase contrastada se observó exclusión renal. (Fig 2) Incremento progresivo de enzimas hepáticas: TGO:170 TGP:134, hiperbilirrubinemia directa: 10.5. Tiempos de coagulación que no coagulan. El paciente evoluciona con patrón respiratorio restrictivo que condiciona intubación endotraqueal.

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

9. Discusión

El síndrome de Pepper, descrito originalmente por William Pepper (1901)⁽¹⁾, se refiere como el neuroblastoma del lactante, con metástasis hepática masiva que condiciona compromiso respiratorio; es característico de estadios avanzados como el IV y IV-S, presentándose como complicación de una metástasis diseminada y en edades por lo general fuera del periodo neonatal.⁽¹⁾⁽⁵⁾ Es el único tumor maligno en el que la edad juega un papel pronóstico esencial;⁽¹⁴⁾ también es la única neoplasia en la que se ha demostrado tanto involución espontánea como maduración a ganglioneuroblastoma y ganglioneuroma, inducida por la propia naturaleza de este.⁽²⁾ Es un tumor maligno que se desarrolla a partir de la cresta neural ectodérmica, que afecta el sistema nervioso simpático.⁽³⁾⁽²⁾ Cuentan con un patrón autosómico dominante y puede encontrarse una delección del cromosoma 1 en un 70-80% de los pacientes.⁽¹⁾ También se ha asociado a malformaciones cardiovasculares.⁽¹⁵⁾⁽¹³⁾ En la etapa neonatal los tumores malignos se presentan en un 2%, de este total, los neuroblastomas representan el (20%).⁽⁶⁾ La forma congénita es poco común y puede producir metástasis in útero (incluidos placenta y cordón umbilical).⁽⁵⁾⁽⁸⁾⁽⁶⁾ Esto implica que la detección debe ser mediante un estudio ultrasonográfico prenatal; por lo general se localiza a nivel de la glándula adrenal.⁽⁷⁾⁽⁵⁾ En la mayoría de los casos, las metástasis hepáticas se encuentran al momento del diagnóstico.⁽⁴⁾

Este caso presentó nodulaciones y ganglios desde el nacimiento, por otro lado la sintomatología presente de manera precoz y rápidamente progresiva permiten inferir que fue congénito, aún cuando no contamos para ello con el apoyo ultrasonográfico.

La incidencia del neuroblastoma varía según la serie, 1 por cada 10 000 a 3.65 por cada 100 000 nacidos vivos menores de 1 año de edad.⁽¹⁾⁽¹⁰⁾ Durante el periodo neonatal la incidencia se estima de 0.61 por cada 100 000 nacidos vivos.⁽⁵⁾ En 2 hospitales pediátricos del IMSS de la Ciudad de México, la incidencia fue de 11.4% en menores de 1 año de edad; en 5 distintos estado de la República Mexicana, se reporta una incidencia tan alta como la reportada en Europa y América del Norte, siendo el estado de Guerrero el de mayor incidencia.⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾ En México no se reportan datos de la incidencia de neuroblastoma en neonatos y mucho menos de la presentación de síndrome de Pepper a esta edad. En una revisión de síndrome de Pepper de 27 años (83 pacientes), realizada en Francia; se detectó una presentación en neonatos de 26% (22 pacientes), con mala evolución cuanto mas avanzado sea el estadio.⁽⁵⁾ Razones que mueven la presentación de este caso .

El neuroblastoma es más frecuente entre los blancos, con una relación masculino/femenino de 1.4:1, el sitio de presentación mas común es abdominal, su origen adrenal primario con carácter quístico, hacen que en muchos casos estos involucionen espontáneamente y degeneren, sobre todo en menores de un año.⁽¹⁾⁽⁴⁾⁽⁶⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾ Este caso coincide con la literatura en cuanto a su presentación en

sexo masculino y su origen adrenal; por el contrario no muestra la característica quística de involución sino una evolución rápida y fatalmente progresiva, caracterizándose desde su inicio por presentar 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.⁽⁴⁾ En el 2003 Japón realizó rastreos pre y postnatales por ley, buscando disminuir la morbi-mortalidad; tamizaje que se suspendió cuando tiempo después Alemania y Canadá mostraron conclusiones diferentes debido a la regresión espontánea de un buen porcentaje de los mismos, incluso con Síndrome de Pepper ⁽¹⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾ con pocos casos complicados, el Ministerio Japonés de Salud en agosto de 2003 concluyó que su método de rastreo conduce a un sobrediagnóstico y que no se reduce la mortalidad por la enfermedad.⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾

La presentación clínica del neuroblastoma varía según al sitio primario de presentación, la localización de la metástasis y a los productos metabólicos del tumor (producción de catecolaminas). Es necesario verificar antecedentes heredo-familiares. El examen físico inicial es muy importante, ya que al inicio, la mayoría de los niños presentan distensión abdominal y sensación de saciedad. En pacientes mayores, la presencia de dolor abdominal crónico y/o recurrente, sin causa aparente, parece ser el primer síntoma. Los datos sistémicos (fiebre, pérdida ponderal, anorexia, mal estado general) se presentan en etapas avanzadas. El dolor óseo se presenta cuando hay infiltración ósea (Síndrome de Huchinson). Uno de los hallazgos más comunes a cualquier edad, es la presencia de una masa tensa, firme, irregular que sobrepasa la línea media a nivel abdominal. En lactantes, la compresión de ganglios simpáticos en la región torácica puede producir un Síndrome de Horner e incluso un síndrome de Vena Cava Superior. Si invade y comprime la médula espinal, produce parálisis. En este caso de Síndrome de Pepper, la presentación es la de un neuroblastoma neonatal, que posteriormente, en su forma grave, determina distensión abdominal importante (piel lisa y brillante con abundante red venosa colateral) con compromiso respiratorio que determina tórax restrictivo y según su crecimiento desmedido, puede llegar a producir compresión renal, llevando a una insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca por disminución del retorno venoso, coagulación intravascular diseminada por infiltración medular y a anasarca por compromiso hepático y cardíaco; en las otras formas simples, los recién nacidos frecuentemente presentan una hepatomegalia poco o nada compresiva.⁽¹⁾⁽⁴⁾ Este paciente se caracterizó por un crecimiento metastásico rápido, que a pesar de manejo quimioterapéutico y extirpación tumoral, llevó a la falla renal y hepática con desenlace fatal. Durante la fase de crecimiento hepático, los pacientes presentan anemia progresiva. Presentan datos de falla hepática, alterando frecuentemente los tiempos de coagulación (TP y TTP) y elevación de las bilirrubinas. Estos datos se encontraron en el paciente paciente agregándose además la encefalopatía hepática secundaria. El compromiso de médula ósea puede condicionar trombocitopenia, por lo que no es infrecuente la presencia de hematomas o sitios de sangrado.

Las pruebas de laboratorio iniciales son las mismas que las de sospecha de tumor abdominal, e incluyen placas AP y laterales de abdomen (plano radiográfico de riñones, ureteres y vejiga), tomografía computadorizada y/o resonancia magnética, ultraecsonograma renal y de vejiga, gammagrama óseo (Tc^{99m}), biometría hemática y tiempos de coagulación. Los exámenes de laboratorio específicos están encaminados

a la detección de los metabolitos activos del tumor: determinación urinaria de fenilalanina, tirosina, ácido homovanílico y ácido vanilmandélico por técnica de A La Brosse (éstos 2 últimos secretados por el 90% de los neuroblastomas). Los niveles séricos de epinefrina son menos confiables. Otros marcadores menos específicos son la enolasa neuronal específica (niveles altos son de mal pronóstico), deshidrogenasa láctica y ferritina (determinan más una enfermedad activa).⁽¹⁾ La presencia en ampli-ficaciones del oncogén N-myc (principal predictor pronóstico) y de la pérdida del brazo corto del cromosoma 1 (1p36-) están relacionados en forma inversamente proporcional con el pronóstico.⁽²⁾⁽⁴⁾⁽¹¹⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾ La presencia de la proteína secre-tada por neuroblastoma (NDSP), que es un biomarcador proteico nuevo, habla de mal pronóstico en los estadios 3-4.⁽²¹⁾ En este caso el diagnóstico se realizó en base a la clínica, las tomografías y la determinación de catecolaminas urinarias, además de las biopsias: tumoral, hepática, nódulos cutáneos y ganglios contralaterales, lo que permitió estadificar al paciente. El estándar para el diagnóstico es la biopsia de tumor y de las metástasis hepáticas, principalmente para inmunocitología. 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-neutrófilos). Los criterios de diagnóstico deben abarcar el diagnóstico patológico y de médula ósea inequívocos; así como un metabolismo incrementado de catecolaminas. El estadio 4 de neuroblastoma de la clasificación De'Evans, es un tumor primario que puede cruzar la línea media, con diseminación ipsilateral y/o contralateral a piel, hígado y/o médula ósea, con elevación de la enolasa y ferritina y amplificación del oncogén 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 aproximadamente al 30% de pacientes, consta de un tumor primitivo pequeño con metástasis limitadas a hígado, piel o médula ósea ipsilaterales, sin lesión ósea detectable radiológicamente, no hay elevación de la enolasa o ferritina ni amplificación del oncogén N-myc.⁽²²⁾⁽⁴⁾

El tratamiento varía en recién nacidos, según las características de presentación y el seguimiento. En las formas simples, aunque controversial, está indicado el tratamiento expectante, por la posible regresión espontánea (aproximadamente de 6 a 15 meses), con vigilancia clínica y biológica (determinación de catecolaminas urinarias).⁽⁷⁾ En la forma grave, se recomienda la radiación de hígado con una dosis inicial de 4-5 Gy hasta 8-10 Gy en ausencia de estabilización, con el fin de una regresión hepática más que curativa del tumor primario.⁽²²⁾⁽⁴⁾ La quimioterapia es con frecuencia indispensable en estadios tardíos, está también indicada cuando se presentan metástasis subcutáneas y o falta de regresión del crecimiento hepático o del tumor primitivo o con la sospecha de infiltración medular. La dosis y los medicamentos se deben individualizar. Se han utilizado 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 por adrenalectomía laparoscópica (no hay reportes en neonatos).⁽²³⁾ Otros artículos refieren que para los estadios 3-4, el tratamiento debe ser extirpación quirúrgica extensa, seguida de radioterapia y/o quimioterapia, sin importar la forma de presentación.⁽²⁴⁾ La colocación de prótesis de politetrafluorotileno como expansores abdominales se utiliza cuando no hay regresión espontánea o en caso de falta de respuesta al tratamiento previo.⁽²⁵⁾

En este paciente se aplicó quimioterapia con ciclofosfamida mas adriamicina en 5 dosis (primer ciclo), sin embargo por las características en el incremento de los azoados, oligoanuria, dificultad respiratoria progresiva y falla hepática, no se pudo completar(Fig. 3 y 4) La oportunidad de colocar una malla sintética no fue posible, tanto por la cantidad de metástasis, como de las complicaciones renales y hematológicas.

Actualmente se utilizan en forma experimental, inhibidores sintéticos de la matriz de metalo-proteinasas específicas para neuroblastoma (MMP-2 y MMP-9), cuya función es la de disminuir las metástasis y la angiogénesis tumoral.⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾ El trasplante autólogo y la laminectomía se utilizan cuando hay infiltración a hueso y a la médula espinal respectivamente.⁽²²⁾⁽¹⁰⁾⁽⁵⁾

En general la sobrevida de neuroblastoma para los pacientes neonatales es mejor que para otros grupos de edad, sin embargo, el estadio 4 es de mal pronóstico.⁽⁵⁾⁽¹⁰⁾ La sobrevida general de los recién nacidos con Síndrome de Pepper es del 77% (30% fallecen con presentación grave).⁽⁴⁾ Las causas de muerte son más frecuentemente debidas a las complicaciones mecánicas y/o biológicas de la enfermedad más que por la evolución natural del tumor primario, lo que hace los decesos general-mente precoces.

El caso que se presenta en estadio IV, falleció por las complicaciones mecánicas ocasionadas por el desproporcionado crecimiento hepático metastásico: Síndrome de Pepper Neonatal.

10. CONCLUSIONES

El síndrome de Pepper, de presentación en menores de un año , es diagnosticado en un cuarto de los casos en el primer mes de vida. Corresponde a 30% de los neuroblastomas neonatales

El caso de los neonatos y lactantes mayores, su pronóstico es mejor al de las formas metastásicas óseas (66% de mortandad en el periodo neonatal), en comparación con las formas localizadas con 4% de mortandad neonatal

En muchos casos el síndrome de Pepper se caracteriza por tumor primario no identificable, pero sobre todo por la gran incidencia de las formas graves (50-80%) de los casos. Los problemas terapéuticos son muy complejos ya que uno de cada dos casos conlleva utilizar terapéuticas agresivas en un terreno particularmente frágil (recién nacido). La ecografía sistematizada durante el embarazo debería ayudar en el diagnóstico temprano así como ayudar a prever una intervención inmediata al nacer , bajo estas condiciones el pronóstico de la enfermedad pudiera mejorarse disminuyendo la incidencia de complicaciones mecánicas de la hepatomegalia.

12. Bibliografía

- 1) Neuroblastoma. Norman J Lacayo, MD, Neyssa Marina, MD. (serial online) February 10,2005 [11 screens]. Available from: URL:<http://www.emedicine.com>
- 2) Armando Martínez Ávalos. Neuroblastoma. En: Mosby/Doyma Libros, editores. Diagnóstico del Niño con Cáncer. 1994. p. 219-227
- 3) Neuroblastoma. Byron D Joyner, MD, Toby C Chai. (serial online) February 15,2005 (3 screens). Available from: URL:<http://www.emedicine.com>
- 4) C. Labreuve de Cervens, O. Hartmann. [Neonatal Pepper's syndrome. Apropos of a series of 22 cases]. [French] Archives Francaises de Pediatrie. 47(2):91-6, 1990 Feb.
- 5) Moppett J, Haddadin I, Foot A B M. Neonatal neuroblastoma. Arch Dis Child Fetal Neonatal 1999 Sept;81:F134-F137
- 6) Hae Juong Sul, Dae young Kang. Congenital Neuroblastoma With Multiple Metastases: A Case Report. J Korean Med Sci 2003; 18: 618-20
- 7) DeMarco, Romano T, Casale, Anthony J, Davis, Mary M, Yerkes, et al. Congenital Neuroblastoma:: a cystic retroperitoneal mass in a 34-week fetus. Pediatric Urology: society for fetal urology: 1999 sept; 81(2) : 134F-135F
- 8) S-Y Lee, MD, J-H Chuang, MD, C-B Huang, MD, C-C Hsiao, MD, Y-L Wan, MD, S-H, Ng, MD, et al. Congenital Bilateral Cystic Neuroblastoma With Liver Metastases Amd Massive Intracystic Haemorrhage. The British Journal Of Radiology, 1998 Nov; (71):1205-1207
- 9) Epidemiologia De Los Tumores Malignos Del Sistema Nervioso Simpatico En Niños Derechohabientes Del Imss En Cinco Estados (1996-2002). D. C. Virginia Palma Padilla, Juárez Ocaña Servando, González Miranda Guadalupe, Fajardo Gutiérrez Arturo. Jornadas (serial online) 2002: (1 screen). Available from: URL:<http://www.edumed.imss.gob.mx/pediatria/Jornadas/memorias05/resumenes/resumen28.htm>
- 10) Rendon-Macias, M E; Mejia-Arangure, J M; Juarez-Ocana, S; Fajardo-Gutierrez. Epidemiology Of Cancer In Children Under One Year Of Age In Mexico City. European Journal of Cancer Prevention. 2005 Apr; 14(2):85-89.

- 11) MYCN-Status In Neuroblastoma: Characteristics Of Tumours Showing Amplification, Gain, And Non-Amplification. Ruediger Spitz, B. Hero, M. Skowron. *European Journal of Cancer* 40 (2004) 2753-2759
- 12) 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(3) p219-21.
- 13) A Study Of Congenital Sarcoma Of The Liver And Suprarrenal, With Report Of A Case. *Am J Medical Sciences*, thorofores, N.J.(serial online),1901,121:287-299. Available from:
URL: <http://www.whonamedit.com/synd.cfm/1185.html>
- 14) Thomas W. Mclean, Samy S. Iskandar, Hiroyuki Shimada, M. Craig Hall. Neuroblastoma In An Adult. *Urology* 2004; 64 (Suppl 6):1232.e18-1232.e19.
- 15) George RE, Lipshultz SE, Lipsitz SR, Colan SD, Diller L. Association between congenital cardiovascular malformations and neuroblastoma. *J Pediatr* 2004;144:444-8.
- 16) Yoshitaka Tsubono, M.D.; Shigeru Hisamichi, M.D. A Halt to Neuroblastoma Screening in Japan. *N Engl J Med* 350;19 May 6 2004. Pp:2010-2011
- 17) Mark Bernstein, M.D., Sheila Wetzman, M.D. Screening Of Infants And Mortality Due To Neuroblastoma. *N Engl J Med*, Vol. 346, No. 14·April 4, 2002.pp1041-46
- 18) Freimut H. Schiling, M.D., Claudia Spix, Ph.D. Neuroblastoma Screening At One Year Of Age *N Engl J Med*, Vol. 346, No. 14 · April 4, 2002. Pp: 1047-53.
- 19) Massimo Luisa. Neuroblastoma: A Challenge for Pediatric Oncology of the Third Millenium. *Ann N Y Acad Sci*, 2002 (963): 59-62
- 20) Junghee Kang BS, Piotr Rychahou MD, Jingbo Qiao PhD. MYCN RNA Interference Decreases Anti-Apoptotic Gene Expression And Proliferation Of Neuroblastomas. *J AM Coll Surg*. Vol. 199 (Suppl 3): September 2004.pp:S53-S54
- 21) NDSP, A Novel Biomarker For High Risk Neuroblastoma. Sanjeev A Vasudevan MD, Susan Burlingame, Zhiyun Liu. *J AM Coll Surg*. Vol. 199 (Suppl 3): September 2004.pp:S53-S54
- 22) Kevin P. O'Brien, Robert A. Weisgrau, C. Thomas Black, Joshua Halpern. Neuroblastoma. In: Roberta A. Gottlieb, editors. *Handbook Pediatric Oncology*, University of Texas; 1989. p. 15-19
- 23) De Lagausie, Berrebl D, Michon J, Philippe-Chomette P, EL Ghoneimi A, et al. Laparoscopic Adrenal Surgery for Neuroblastomas in Children. *Pediatric Urology* 2003 sept ; 170 (3) : 932-935.

- 24) Daniel von Allmen, Stephan Grupp. Aggressive Surgical Therapy And Radiotherapy For Patients With High-Risk Neuroblastoma Treated With Rapid Sequence Tandem Transplant. *Journal of Pediatric Surgery* (2005) 40, 936– 941
- 25) Christophe F. Chantrain, Hiroyuki Shimada, Sonata Jodele, Susan Groshen, Wei Ye, David R. Shalinsky, et al. Stromal Matrix Metalloproteinase-9 regulates the Vascular Architecture in Neuroblastoma By Promoting Pericyte Recruitment. *Cancer Research* 2004, Mar (64):1675-1686.
- 26) Michelle A. Rudek, Pharm.D., Ph.D., Jürgen Venitz, M.D., Ph.D., and William D. Figg, Pharm.D. Matrix Metalloproteinase Inhibitors: Do They Have a Place in Anticancer Therapy? *Pharmacotherapy* 22(6):705-720, 2002.
- 27) Hoekstra R, Eskens FA, Verweij J. Matrix Metalloproteinase Inhibitors: Current Developments And Future Perspectives. *Oncologist*. 2001;6(5):415-27

