



OLGU SUNUMU / CASE REPORT

Pepper sendromu: 2 olgu sunumu

Pepper syndrome: 2 case reports

Kübra Yılmaz¹, Eray Akay², Serhan Küpeli²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Pediyatrik Onkoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi 2022;2(1):27-29

Abstract

Pepper syndrome is a Stage-IVS tumor of neuroblastoma with skin/ liver metastasis and bone marrow involvement. It emerges more in children younger than 1 years and it better responses when treated early. We will present two patients who has pepper syndrome younger than 1 year old with abdominal swelling, red urination and rash-like symptoms in pediatric oncology department. Similar chemotherapy courses were applied to both of our patients, and a good response was obtained in the case who applied earlier.

Keywords: Neuroblastoma, neonatal, metastases, liver, stage-IVS

Öz

Pepper sendromu, nöroblastomun cilt/karaciğer metastazı ve kemik iliği tutulumu gösteren Evre-IVS tümörüdür. Çoğunlukla 1 yaşından küçüklerde görülür ve erken dönemde tedavisi yapıldığında daha iyi cevap alınır. Burada Pediyatrik Onkoloji bölümünde görülen karın şişliği, kırmızı idrar yapma, döküntü benzeri belirtilerle başvuran, 1 yaşından küçük iki Pepper sendromlu hastamızın sunumu yapılmıştır. Her iki hastamıza da benzer kemoterapi kürleri uygulandı ve daha erken dönemde başvuran olguda iyi yanıt alındı.

Anahtar kelimeler: Nöroblastom, yenidoğan, metastaz, karaciğer, evre-IVS

GİRİŞ

Nöroblastom (NBL), çocuklarda en sık görülen ekstrakraniyal solid tümördür. Pediyatrik tümörlerin %7-10'unu oluşturur¹. Sempatik sinir sisteminin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilen nöroendokrin tümör olmakla birlikte en yaygın olarak adrenal bezlerden birinde bulunmaktadırlar. Primer tümör bölgesi ve metastaz yaptığı alana bağlı olarak hastalığın fenotipi değişkenlik göstermektedir. Lenf düğümleri, kemik ve kemik iliğine daha sıklıkla, akciğer, karaciğer ve santral sinir sistemine ise daha az oranda metastaz yapmakta ve bu metastaz bölgeleri hem klinik semptomlar hem de sağkalım üzerinde önemli etken olmaktadır². Nöroblastomun Uluslararası evrelemesi (INSS/INRC), lezyonların başvuru sırasındaki lokalizasyonuna göre 5 evredir³.

Pepper sendromu, genellikle Evre-IVS bir nöroblastomdur. Hassas olmayan, mavimsi 'yabanmersinli çörek' görünümlü deri altı nodülleriyle³ veya karaciğer metastazının ilerlemesi

sonucu hastalarda diyaframın yukarı itilmesi ve abdominal gerginliğin oluşması solunum sıkıntısı gibi bulgularla kendini gösterir¹. Laboratuvarında trombositopeni, koagülopati, karaciğer enzimlerinde bozukluk, AFP, NSE, VMA gibi belirteçlerde yükselme görülebilir. Görüntüleme karaciğerin diffüz ekojenite artışı veya nodüler ekojenik görünümü olabilir³. Genel olarak 1 yaşından küçük bebekleri etkiler. Kendiliğinden gerileyebilir ve vakaların %80'inde olumlu bir prognoz ile ilişkilidir³. Bu vaka sunumunda nadir görülen, hızla müdahale edilmediği takdirde ölümcül seyredabilen bir hastalık olan Pepper sendromuna farkındalık oluşturmak için iki olgu sunulmuştur. Her iki olguda da ailelerin aydınlatılmış onamı alınmıştır.

OLGULAR

Olgu 1

52 günlük kız hasta yaklaşık bir ay önce karın şişliği ve vücudunda annesinin kızarıklık diye tarif ettiği

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Kübra Yılmaz, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye
E-mail: ky394627495@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 25.03.2022 Kabul tarihi/Accepted: 22.05.2022

döküntüler ile dış merkezde değerlendirilmiş. Ardından gaza bağlı batın distansiyonu düşünülüp hastamıza lavman uygulanmış. Birkaç gün rahatlasa da şikayetleri yenilenince ve kanlı dışkılama şikâyeti eklenince çekilen batın USG'sinde hepatomegali ve parankiminde hiperekoik alan görülmesi üzerine kliniğimize ayaktan başvuru yaptı. Başvurusunda patolojik fizik muayenesi olarak karaciğer sağ kot yayı altında yaklaşık 10 cm kadar ele gelmekteydi. Traube alanı kapalı ve dalak yaklaşık 3 cm ele gelmekteydi. Bunlara ek olarak vücudundan basmakla solmayan yaygın döküntüleri vardı. Anne ve baba arasında akrabalık olmayan ve ailesinde kanser öyküsü olmayan hasta, 1 haftalıkken sarılık tanısı almış ancak hastaneye yatışı olmadan düzelmiş. Bu bulgular ile hastamıza merkezimizde Batın USG incelemesi yapıldı. Lezyonların öncelikle hemangioendotelioma ile uyumlu olabileceği, ayırıcı tanıda nöroblastomun karaciğer tutulumunun ekarte edilemediği belirtildi. Abdominal BT incelemesinde karaciğer parankiminde 3cm'ye ulaşan şüpheli nodüller alanlar olduğu rapor edildi. Hastamızdan enfeksiyonu dışlamak için gönderilen enfeksiyon tetkiklerinin tümü negatif geldi. Nöroblastomun dışlanması amacıyla hastamıza merkezimizde kemik iliği aspirasyonu yapıldı ve kemik iliği aspirasyonu yaymasında eritroid ve miyeloid seri normal oranda olup hafif diseritropoez görüldü. %3-4 civarında blast görüldü. Kemik iliği preparatında rozetvari bir kümelenme gözlemlendi. Hastadan alınan kemik iliği biyopsisi ise merkezimiz patoloji bölümünde malign yuvarlak hücreli tümör metastazi olarak raporlandı. Bu nedenle hastamıza Evre-IVS nöroblastom kabul edilip vinkristin (0,05mg/kg) etoposid (5mg/kg) karboplatin (6mg/kg)'den oluşan kemoterapi protokolü çizildi. Hastamızda 1. kürünü alıp 2. kür öncesinde 70 günlük iken batın distansiyonu ve solunum sıkıntısı meydana geldi. Hastanın solunum sıkıntısını dışlayacak tetkikleri yapıldıktan sonra Pepper sendromu kabul edilip. 3 gün radyoterapi almasına karar verildi. Bu 3 günlük tedavinin ardından solunum sıkıntısı düzelen hasta tekrar kemoterapi programına alındı. Kemoterapi protokolü tamamlanan hastanın I-123-metaiodobenzilguanidin (MIBG) tetkikinde radyofarmasötik maddenin dağılımının fizyolojik sınırdan olması nedeniyle kemoterapisi sonlandırıldı. Hasta remisyonunda takip edilmektedir.

Olgu 2

Hasta kliniğimize başvurduğunda 4 aylık kız hastaydı.

Yaklaşık 15 gün önce kırmızı renkte idrar yapma nedeni ile dış merkezde değerlendirilmiş ve USG'de en büyüğü 14x15 mm boyutlarında karaciğer segment 8'de değişik boyut ve yerleşimde yaygın yerleşimli periferinde hipoekoik haloları bulunan çok sayıda izoekoik solid kitlesel lezyonlar saptanması ve sol böbrek üst polde 34x27 mm boyutlarında birkaç adet kalsifikasyonu olan bir adet düzgün konturlu hiperekojen solid kitle olması nedeniyle kliniğimize yönlendirildi. Fizik muayenesinde patolojik olarak ele gelen sağ kot altı 2 cm palpe edilen karaciğeri mevcuttu. Diğer sistem muayenelerinde pozitif bulgu yoktu. Abdominal MRG ile USG bulgularının desteklendiği raporlandı. Hastadan gönderilen NSE:155mg/dl, VMA:435mg/gün geldi. Yapılan kemik iliği aspirasyonu yaymasında eritroid ve miyeloid seri doğal. Megakaryositler yeterli. Şüpheli rozet formasyonu görüldü şeklinde raporlandı. Hastamız bu nedenle Evre-IVS nöroblastom kabul edilip. Vinkristin (0,05 mg/kg), etoposid (5 mg/kg), karboplatin (6mg/kg)'den oluşan kemoterapi protokolü çizildi. Hasta ilk kürünü aldıktan sonra batın içi kitlesinde gerileme olmadı. Solunum sıkıntısı meydana geldi. Solunum sıkıntısının diğer nedenleri ekarte edildikten sonra radyoterapi almasına karar verildi. Hastanın solunum sıkıntısı radyoterapi ile gerilemedi. Ardından koagülopatisi ve trombositopenisi gelişen hasta kanamaya bağlı komplikasyonlar nedeni ile 5 aylık iken exitus oldu.

TARTIŞMA

Prevalansına baktığımızda Evre-IVS, tüm nöroblastomun %10,4'ünü oluştururken Pepper sendromu da %3,5'ini oluşturur ve Evre-IVS ile gelen hastaların %25'i Pepper sendromudur¹. Cervens ve ark. yaptığı çalışmada Pepper sendromu alan bebeklerin %25'i yenidoğandır ve çoğunlukla 1 yaş altında görülür⁵. Genellikle dispne, kusma, solukluk, karın ağrısı¹, karın hacminde artış⁴ problemleri ile başvurulur. Yaklaşık %50'si hızlı gelişir ve acil agresif tedavi gerektirir⁵. Sunduğumuz vakalar da 1 yaşın altındadır ve biri karın şişliği ve döküntülerle diğeri de kırmızı renkli idrar yapma şikayeti ile başvurmuştur. İkisi de yavaş gelişmiştir.

Tanı karaciğer USG'de çoğunlukla ekojenik, heterojen katı lezyon³, idrar katekolamin testinde yükseklik⁴, MR'da hepatik metastatik tutulum ya yaygın infiltratif bir patern ya da fokal kiteller ile konulabilir³. Ayrıca görüntüleme çalışmalarına ek olarak, tümör tutulumunu belirlemek için genellikle

en az iki bağımsız bölgeden kemik iliği aspire edilerek biyopsiler elde edilebilir. Nihai tanı; klinik, histopatolojik tanı ile tümör dokusu biyopsisi, yüksek idrar veya serum katekolamin seviyeleri, kemik iliği aspiratı ya da saptanabilir tümör hücreleriyle biyopsi kombinasyonu ile doğrulanabilir⁷.

Nöroblastom tedavisi hastalığın evresine bağlıdır. Ameliyat, radyasyon tedavisi, kemoterapi ya da bunların herhangi bir kombinasyonunu içerebilir. İleri dönemlerde cerrahi rezeksiyon yanında kemoterapi; hayatı tehdit edici semptomlar görüldüğünde radyoterapi eklenmesi gibi şekilde çeşitli tedavi seçenekleri vardır⁹. Farklı ardışık tedavi yaklaşımlarıyla gözlemlenen sonuç, Evre-IVS nöroblastomlu bebeklerin tedaviye ihtiyacı varsa, daha yoğun bir kemoterapinin daha faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Bir çalışmada, CE rejimi (karboplatin ve etoposid) ile daha yoğun bir tedavi, sadece iki kemoterapi kür gerektirmiştir. Bu rejiminin, ikinci basamak veya birinci basamak tedavi olarak kullanıldığında yüksek yanıt oranı ve iyi klinik toleransla ilişkili olduğu kanıtlanmıştır; program, lokalize, çıkarılmayan nöroblastomlu bebeklerde de iyi yanıt oranları ve klinik tolerans göstermiştir³. Bizde de benzer bir protokol olan vinkristin, etoposid, karboplatin kullanılmıştır. Semptomların ilerlemesi sonucunda da radyoterapi tedavisi de başlanmıştır.

Prognosa baktığımızda hızlı gelişen hastalıkların yaklaşık üçte biri exitus olurken; yavaş gelişen hastaların yarısında remisyon gelişti⁵. Bunun nedeni tam olarak bilinmese de epigenetik olayların rol aldığı düşünülmektedir⁹. Ortalama takip süresi 8 yıl olan hastalıkta relaps olmaksızın hayatta kalma oranı %77'dir. Bu nedenle, hızlı ilerleyen formların yüksek insidansına rağmen, bu hastalığın prognozu, erken başlanan doğru bir tedavi şartıyla yenidoğanlarda olumlu gitmektedir⁵. Olgularımızda da erken tanı alan

hastamız tedaviyle remisyona girerken, daha ileri dönemde gelen hasta tedaviye rağmen exitus olmuştur.

KAYNAKLAR

1. Sevinir B, Demirkaya M, Güler S, Hekim H, Akaltun F. Nöroblastomlu çocukların klinik özellikleri. *Güncel Pediatri*. 2013;11:6-12.
2. Yıldız B, Şahin Bölükbaşı S, Şahin N. Kloro[1-(2-Metil-2-Propenil)-3-(2-Klorobenzil) Benzimidazol-2-İliden] Ag(I) bileşiğinin SH-SY5Y nöroblastom hücrelerindeki antiproliferatif aktivitesinin araştırılması. *Bartın University International Journal of Natural and Applied Sciences*. 2020;3:73-83.
3. Chaturvedi A, Katzman P, Franco A. Neonatal neuroblastoma 4s with diffuse liver metastases (Pepper syndrome) without an adrenal/extrarenal primary identified on imaging. *J Radiol Case Rep*. 2018;12:18–27.
4. Kam M, Douamba S, Nagalo K, Dao L, Kouéta F, Lougué C et al. Pepper's syndrome: Report of two cases at the Charles De Gaulle University Pediatric Hospital Center, Ouagadougou (Burkina Faso). *Pan Afr Med J*. 2017;28:189.
5. Labreuve de Cervens C, Hartmann O, Valteau D, Brugières L, de Cervens T, Kalifa C et al. Neonatal Pepper's syndrome. apropos of a series of 22 cases. *Arch Fr Pediatr*. 1990;47:91-6.
6. Yıldırım Ekin Z, Tosun Yıldırım H, Demirdağ B, Sayar C, Ekin RG, Aktaş S et al. Nöroblastom olgularımızın dokümantasyonu. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi*. 2016;6:109-12.
7. Whittle SB, Smith V, Doherty E, Zhao S, McCarty S, Zage PE. Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17:369-86.
8. Brodeur GM. Spontaneous regression of neuroblastoma. *Cell Tissue Res*. 2018;372:277-86.
9. Swift CC, Eklund MJ, Kravaka JM, Alazraki AL. Updates in diagnosis, management, and treatment of neuroblastoma. *RadioGraphics*. 2018;38:566–80.