

Síndrome de Nelson. Reporte de un caso

Nelson's Syndrome. Report of one case

Patricia Chang¹, Víctor Román², María Alejandra Monterroso³, María Lisette Castro Benincasa³, Carlos Córdón⁴, Silvia Rivera⁵

¹ Dermatóloga

² Endocrinólogo

³ Electivas, Servicio Dermatología

⁴ Cirujano Endocrinológico

⁵ Residente II, Medicina Interna

Hospital General de Enfermedades, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

RESUMEN

Se reporta el caso de un paciente femenino de 27 años de edad con Síndrome de Cushing, quien después de adrenalectomía bilateral desarrolló hiperpigmentación generalizada y un tumor hipofisiario, criterios para diagnosticar síndrome de Nelson. Debido a la rareza del padecimiento en la actualidad, consideramos interesante el caso.

PALABRAS CLAVES: Melanodermia, melanoniquia, tumor hipofisiario, Síndrome de Cushing

ABSTRACT

We report a 27 year-old woman with Cushing Syndrome, after bilateral adrenalectomy, develop generalized hyperpigmentation and pituitary adenoma, (Nelson's Syndrome) due to rarity of the disease in the present time and the remarkable clinic presentation we consider an interesting case.

KEYWORDS: melanodermia, melanonychia, pituitary adenoma, Cushing Syndrome

Caso clínico

Paciente femenina, 27 años de edad, ingresada a emergencias del Hospital General de Enfermedades, IGSS por alteración del estado de alerta de 12 horas de evolución y cuadro clínico de insuficiencia suprarrenal. Debido a la coloración de la piel y sus anexos se realizó interconsulta al Servicio de Dermatología.

Presenta dermatosis diseminada a cara, miembros superiores e inferiores, de cara respeta el área peri ocular semejando un antifaz (Figura 1), de miembros superiores afecta dorso, palma de manos (Figura 2), región periungueal y de miembros inferiores las rodillas; constituidas por coloración negruzca.

Resto de piel y anexos: Hiperpigmentación negruzca de encías del maxilar superior e inferior, paladar blando y duro (Figura 3), melanoniquia de las 20 uñas (Figura 4) y onicomicosis distal lateral sub ungueal. El resto del examen físico se encontró dentro de límites normales.

Antecedentes heredofamiliares sin importancia, antecedentes patológicos personales: adrenalectomía bilateral por síndrome de Cushing hace 4 años.

La paciente consultó en marzo de 2005 con cuadro clínico de síndrome de Cushing, documentándose hipercortisolismo. Las prueba de supresión con dosis bajas y dosis altas de dexametasona fueron inespecíficas, resonancia magnética nuclear de silla turca fue normal y tomografía axial computarizada de suprarrenales imagen de adenoma en suprarrenal izquierda. En julio de 2005 vía laparoscópica se resecó la glándula con un diagnóstico patológico de hiperplasia pero la paciente persistió con hipercortisolismo por lo que en diciembre 2005 se resecó la suprarrenal derecha con diagnóstico de hiperplasia. Seis meses posterior a la cirugía inicia cambio de coloración de la piel a nivel de cara, manos, uñas de manos y pies de color negruzco hasta llegar a su estado actual; un mes antes de reingresar al hospital, Resonancia Magnética Nuclear demostró un tumor hipofisiario, de 3 mm (Figura 5) por lo que se indicó radioterapia y se inició prednisona 5 mg al día. Con estos datos clínicos se estableció el diagnóstico de Síndrome de Nelson.

A su ingreso se le realizaron estudios de laboratorio de hematología completa, glucemia, química sanguínea, pruebas tiroideas y cortisol.

CORRESPONDENCIA

Dra. Patricia Chang ■ pchang2622@gmail.com

Paseo Plaza Clinic Center, Oficina 404, Hospital los Ángeles, 3ª Av. 12-38, zona 10, CP 01001, Guatemala, C.A.

Teléfono: (502) 2375-7363 y 2375-7364.



Figura 1. Vista panorámica de la pigmentación facial y dorso de manos.



Figura 2. Pigmentación negruzca de los pliegues palmares.



Figura 4. Melanoniquia de las 20 uñas.



Figura 3. Pigmentación negruzca de encía, maxilar superior, inferior y paladar duro.

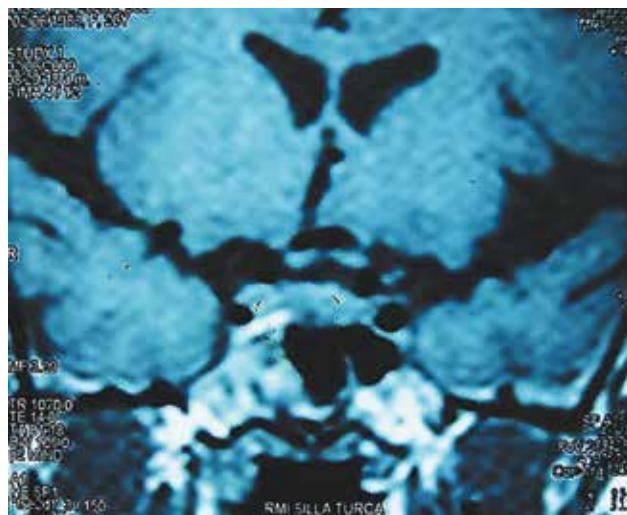


Figura 5. La resonancia magnética muestra una imagen pequeña a la derecha de la glándula hipofisiaria no mayor de 2 mm que provoca asimetría del piso selar esta es hipointensa en T1 y con contraste se hace evidente.

Los niveles de hemoglobina-hematocrito y pruebas hepáticas dentro de límites normales, leucocitos $26.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ (5.0-10.0), polimorfonucleares 80% (40.0-74.0), Na 132 mmol/L (137-145), K 4.2 mmol/L (3.6-5.0), Ca 9.3 mg/dl (8.4-10.2), GLU 45 mg/dl (70.0-110.0), BUN 34 mg/dl (7.0-18.0), Creatinina 1.5 mg/dL (0.6-1.3), cortisol a las 6:00 a.m. 175 nmol/L (123-626 nmol/L), T_3 0.77 ng/mL (1.45-3.48), T_4 0.47 $\mu\text{g/mL}$ (0.71-1.85), TSH 0.61 UI (0.47-4.64), Punción Lumbar con crenocitos ++, xantocromía +, eritrocitos +++, glucosa 30 mg/100ml (50 a 80 mg/100 mL), proteínas 10 mg/100 mL (15-60 mg/100 mL).

Lo que está entre paréntesis son los valores normales que toma el laboratorio.

La paciente fue enviada a UCI con reposición de líquidos y uso de hidrocortisona IV, presenta mejoría de su estado de conciencia y de hipovolemia asociada a insuficiencia suprarrenal y luego de 7 días se considera resuelto el cuadro, es egresada luego de 10 días de hospitalización. Actualmente continua en tratamiento con radioterapia, prednisona y en control por el Servicio de Endocrinología sin mejoría del cuadro clínico dermatológico.

El síndrome de Nelson, también conocido como tumor hipofisario post-adrenalectomía es un desorden que se desarrolla debido a la asociación entre un adenoma hipofisario secretor de adrenocorticotropina (ACTH) y adrenalectomía bilateral previa por Síndrome de Cushing.¹

Fue descrito por primera vez en 1958 por el endocrinólogo Don Nelson. Se desarrolla en 5-10% de pacientes con extirpación de ambas glándulas suprarrenales, pudiendo manifestarse hasta 10 años después de la intervención. Es más frecuente en mujeres y en jóvenes, no hay distinción

racial y el embarazo puede ser considerado como factor de riesgo. Actualmente se considera como una entidad del siglo pasado.^{2,3}

Se manifiesta clínicamente por hiperpigmentación de piel, anexos y mucosas, tumor en la silla turca y niveles de ACTH elevados en plasma.

A nivel cutáneo se produce pigmentación negruzca en cicatrices, línea alba, escroto y areolas; en anexos melanoniquia longitudinal de uñas de manos y pies, y en mucosas melanosis de paladar y encías. Otro tipo de manifestaciones responden al crecimiento progresivo del tumor y la compresión de estructuras vecinas como son los pares craneales II, IV y VI, hipotálamo, quiasma óptico, meningitis y tercer ventrículo, provocando síntomas como cefalea, pérdida de la visión, hemianopsia o cuadrantanopsia.^{4,5} La invasión tumoral al tejido hipofisario sano resulta en alteraciones hormonales que pueden dar origen a hipotiroidismo, detención del crecimiento y desarrollo en adolescentes, hiperprolactinemia, diabetes, amenorrea y otros trastornos (cuadro I).

El diagnóstico de síndrome de Nelson debe basarse en el antecedente de adrenalectomía bilateral por síndrome de Cushing, un tumor hipofisario, pigmentación cutánea y niveles elevados de corticotropina. Además puede encontrarse altos niveles de prolactina, pruebas tiroideas por debajo de lo normal y alteraciones electrolíticas. Los estudios de imagen resultan efectivos para la detección de una masa en silla turca, sin embargo, en algunas ocasiones los microadenomas pasan desapercibidos. El diagnóstico diferencial de las manifestaciones cutáneas debe hacerse con insuficiencia renal primaria, enfermedad de Addison,

Cuadro I. Síndrome de Nelson.

TRIADA CLÍNICA	MANIFESTACIONES
Alteración de la piel y mucosas	Hiperpigmentación café, café-negruzca, negruzca de la piel, principalmente en cicatrices, línea alba, encías, paladar, escroto, areolas. Melanoniquia de manos y pies No afecta escleras. Aparece a los 154 $\mu\text{g/mL}$
Compresión o invasión del tumor	Cefalea Pérdida de la visión Alteraciones en campimetría: hemianopsia, cuadrantanopsia, Alteración de pares craneales: oculomotor, troclear, abducens
Disminución de hormonas hipofisarias	Hipotiroidismo Detención del crecimiento y desarrollo en adolescentes Hiperprolactinemia Diabetes Amenorrea

tumor ectópico secretor de ACTH o insuficiencia renal crónica, en las que el paciente presenta hiperpigmentación pero carece del antecedente quirúrgico mencionado.

En la actualidad es una entidad rara debido a nuevas formas de manejar el Síndrome de Cushing y el diagnóstico temprano de los tumores hipofisarios con técnicas modernas de imagenología que hacen innecesario el tratamiento quirúrgico.

El tratamiento se basa en el tratamiento tumoral, que puede ser quirúrgico, por radioterapia/radiocirugía o farmacológico. Y en la sustitución hormonal de mineralocorticoides, glucocorticoides y demás hormonas hipofisarias.

El tratamiento quirúrgico seguido de radioterapia es el tratamiento de elección, e incluye técnicas como microcirugía transesfenoidal o radiocirugía estereotática (cirugía con bisturí de rayos gamma). La terapia farmacológica es útil en pacientes con enfermedad post operatoria persistente o recidivante, el objetivo es disminuir la progresión del tumor y modular los niveles de ACTH. Los medicamentos utilizados incluyen agonistas de la dopamina como carbegolina, bromocriptina, ritanserina y valproato de sodio, análogos de la somatostatina como ocreótido y lanreótido, e inhibidores de la replicación del ADN como la temozolomida. Algunos autores proponen el uso de inhibidores de las síntesis esteroides adrenocorticales como metirapona y aminoglutetimida como terapia preventiva antes de realizar la adrenalectomía. La radioterapia se ha utilizado tradicionalmente para prevenir la progresión o recidiva del crecimiento tumoral, principalmente posterior a cirugía, tumores invasores o de extirpación incompleta, que con el advenimiento de nuevas técnicas ha reducido al mínimo las complicaciones por afección de tejido circundante.^{8, 9, 10, 11, 12}

BIBLIOGRAFÍA

1. Assié G, Bahurel H, Bertherat J, Kujas M, Legmann P, Bertagna X. "The Nelson's syndrome revisited". *Pituitary* 2004; 7(4): 209-215.
2. Nelson DH, Meakin JW, Dealy JB, et al. "ACTH-producing tumor of the pituitary gland". *N Engl J Med* 1958; 259(4): 161-164.
3. Munir A, Newell-Price J. "Nelson's Syndrome". *Arg Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51(8): 1392-1396.
4. Casulari LA, Naves LA, Mello PA, Pereira Neto A, Papadia C. "Nelson's syndrome: complete remission with cabergoline but not with bromocriptine or cyproheptadine treatment". *Horm Res* 2004; 62(6): 300-305.
5. Tosti A, Baran R, Dawber RPR. "The nail in systemic diseases and drug-induced changes", In: Baran R, Dawber RPR, *Diseases of the Nails and Their Management*. Blackwell Science, 1996.
6. Wilson T, Desikan V, Chrousos G, Lafferty A. "Nelson's Syndrome Article". *EJournal of Medicine Specialists*, Medscape. Mar 2009: endocrinology section. (<http://emedicine.medscape.com>)
7. Weismann K, Graham RM. "Systemic Disease and the skin". In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, *Text Book of Dermatology*. Blackwell Science, 1998.
8. Pivonello R, Faggiano A, Di Salle F, Filippella M, Lombardi G, Colao A. "Complete remission of Nelson's syndrome after 1-year treatment with cabergoline". *J Endocrinol Invest*. 1999; 22(11): 860-865.
9. Kobayashi T, Kida Y, Mori Y. "Gamma knife radiosurgery in the treatment of Cushing disease: long-term results". *J Neurosurg* 2002; 97(5): 422-428.
10. Vik-Mo EO, Oksnes M, Pedersen PH, Wentzel-Larsen T, Rodahl E, Thorsen F, Schreiner T, Aanderud S, Lund-Johansen M. "Gamma knife Stereotactic radiosurgery of Nelson syndrome". *Eur J Endocrinol* 2009; 160(2): 143-148.
11. Moyes VJ, Alusi G, Sabin HI, Evanson J, Berney DM, Kovacs K, Monson JP, Plowman PN, Drake WM. "Treatment of Nelson's syndrome with temozolomide". *Eur J Endocrinol* 2009; 160(1): 115-119.
12. Jadresic A. "Tratamiento médico de los tumores hipofisarios productores de corticotrofina y tirotropina". *Rev chil neuro-psiquiatr* 1997; 35(1): 63-67.