

ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



CASO CLÍNICO

Síndrome de Nelson: una causa infrecuente de hiperpigmentación cutánea generalizada

R. Barabash*, F.G. Moreno-Suárez, L. Rodríguez, A.M. Molina y J. Conejo-Mir

Servicio de Dermatología, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla

Recibido el 3 de febrero de 2009; aceptado el 30 de abril de 2009

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Nelson;
Hiperpigmentación;
Suprarrenalectomía

KEYWORDS

Nelson syndrome;
Hyperpigmentation;
Adrenalectomy

Resumen

El síndrome de Nelson (SN) supone una causa infrecuente de hiperpigmentación mucocutánea generalizada, cuyas manifestaciones clínicas se derivan de la secreción excesiva de corticotropina por un adenoma hipofisario secundario a la realización de una suprarrenalectomía bilateral terapéutica. Debido a que esta intervención quirúrgica ha caído en desuso en la actualidad, su presentación es hoy sumamente rara y poco reconocible. Presentamos un caso muy grave de hiperpigmentación generalizada por SN en una paciente de 37 años.

© 2009 Elsevier España, S.L., y AEDV. Todos los derechos reservados.

Nelson syndrome: A rare cause of generalized hyperpigmentation of the skin

Abstract

Nelson syndrome is a rare cause of generalized mucocutaneous hyperpigmentation. Its clinical manifestations are due to excessive secretion of adrenocorticotrophic hormone from a pituitary adenoma, which develops after bilateral therapeutic adrenalectomy. As this operation has fallen into disuse, Nelson syndrome is now extremely rare and difficult to recognize. We present a very severe case of generalized hyperpigmentation due to Nelson syndrome in a 37-year-old woman.

© 2009 Elsevier España, S.L., and AEDV. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de Nelson (SN) engloba el conjunto de manifestaciones clínicas derivadas de la secreción exagerada de

corticotropina (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*) por un adenoma hipofisario desarrollado tras la realización de una suprarrenalectomía bilateral terapéutica (SBT) como tratamiento de la enfermedad de Cushing^{3,4}. Nelson describió el primer caso de esta entidad en 1958^{1,2}, y supone una causa muy infrecuente de hiperpigmentación cutánea generalizada.

Clínicamente, se caracteriza por una hiperpigmentación de la piel y las mucosas producida por la hormona estimulante de

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: romanbarabash@hotmail.com (R. Barabash).

los melanocitos (MSH, *melanocyte-stimulating hormone*) tipo α . La elevación de los niveles de esta hormona y de la ACTH ocurre simultáneamente, ya que ambas derivan de un péptido precursor común denominado proopiomelanocortina (POMC).

Como la suprarrenalectomía bilateral es la última opción terapéutica en pacientes con enfermedad de Cushing que no han respondido a otras medidas, el SN es hoy una entidad rara^{5,17}. Se describe un caso excepcional y muy grave de SN en una mujer de 37 años.

Caso clínico

Se trata de una mujer caucásica de 37 años de edad que se envió a nuestras consultas debido a un aumento generalizado, progresivo y muy acusado de la pigmentación cutánea y mucosa, hasta el punto de aparentar ser una persona de raza negra. No existían antecedentes personales ni familiares de interés.

Inició a los 27 años con un cuadro de cefalea intensa y diplopía atribuido, tras estudio, a la apoplejía de un macroadenoma hipofisario. Tras una hipofisectomía transfenoidal la paciente mantuvo niveles hormonales normales y como única clínica destacó una amenorrea secundaria de origen hipofisario.

A los 30 años de edad se le realizó un tratamiento de fertilidad, y desarrolló un síndrome de Cushing muy evidente con hiperglucemia, hipertensión arterial y fenotipo característico. Los niveles de ACTH aumentaron al mismo tiempo (1.000 pg/ml). Se realizó un cateterismo de los senos petrosos que determinó que la secreción anómala de ACTH era de origen hipofisario, y se confirmó el diagnóstico de enfermedad de Cushing.

El servicio de Neurocirugía desestimó la reintervención quirúrgica, y los intentos terapéuticos mediante radioterapia estereotáctica o tratamiento hormonal sustitutivo fueron en vano a la hora de controlar la secreción exagerada de ACTH por parte del tumor.

A la edad de 31 años se optó por realizar una SBT para eliminar el efecto de la ACTH sobre las glándulas suprarrenales. Desapareció la clínica propia de la enfermedad de Cushing de forma progresiva y aumentaron los niveles de ACTH (1.500–1.800 pg/ml).

Dos meses después de la SBT, comenzó la clínica propia del SN. A la exploración física se evidenciaba una hiperpigmentación generalizada muy intensa, aún más acusada en áreas fotoexpuestas, como la cara, los brazos y la región del escote (fig. 1). Además, presentaba una coloración pardonegruzca en todas las mucosas, y era más llamativa en la semimucosa labial, las encías y el paladar duro, donde incluso aparecieron máculas marronáceas independientes (fig. 2). También había pigmentación ungueal (fig. 3).

Se realizó una biopsia escisional de la zona abdominal que mostraba, al estudio histopatológico, hiperpigmentación



Figura 2 Mácula hiperpigmentada en la mucosa del paladar. Hiperpigmentación de la mucosa gingival.



Figura 1 Hiperpigmentación facial.



Figura 3 Hiperpigmentación ungueal y del dorso de las manos.

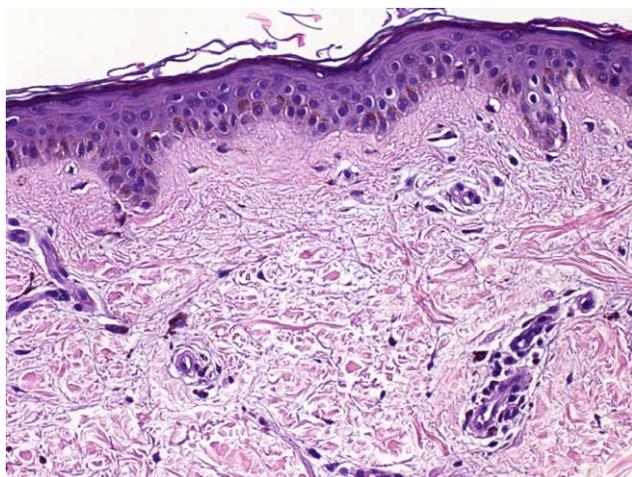


Figura 4 En el estudio histopatológico se observa una hiperpigmentación de la capa basal de la epidermis y presencia de numerosos melanófagos dérmicos (hematoxilina-eosina \times 100).

basal acentuada y presencia de abundantes melanófagos dérmicos (fig. 4).

Al tratamiento hormonal sustitutivo con hidrocortisona (20 mg/12 h), levotiroxina (50 μ g/24 h), cabergolina (2 mg/7 días) y lantreótido (120 mg/mes), se añadió entonces una fotoprotección solar extrema adecuada y cápsulas de ácido azelaico (AA) (500 mg/8 h). A los 7 meses de tratamiento, la paciente experimentó una discreta disminución de la hiperpigmentación generalizada. A pesar del tratamiento hormonal sustitutivo y de las sesiones de radioterapia estereotáctica hipofisaria que se le han realizado, los niveles de ACTH se mantuvieron en cifras superiores a 1.000 pg/ml y, como consecuencia, la MSH permaneció elevada.

Discusión

El SN es una entidad extremadamente infrecuente (con una incidencia entre el 8 y el 42% de los pacientes suprarrenalectomizados^{5,7}) debido a que la suprarrenalectomía bilateral se practica hoy sólo en contadas ocasiones. Es más frecuente en mujeres en la tercera y en la cuarta décadas de la vida⁶. El SN suele ocurrir entre uno y 4 años después de la SBT^{8,3}, y se trata de una enfermedad originada por yatrogenia.

Supone una causa poco común de hiperpigmentación difusa de la piel y es necesario hacer el diagnóstico diferencial con otras entidades que provocan una clínica cutánea similar, especialmente con aquellas que tienen implicación hormonal (tabla 1).

Su fisiopatología está bien identificada. La ACTH deriva de la POMC, que se produce en la hipófisis por la estimulación realizada sobre esta glándula por la hormona liberadora de corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) hipotalámica. Es un péptido precursor común, además, de la MSH, la hormona beta-lipotropina y la beta-endorfina^{17,9}. Al aumentar la POMC, también lo hacen todas las hormonas derivadas y, por tanto, sus efectos sobre la piel. Tanto la ACTH como la MSH (α , β y γ) incrementan la melanogénesis en los humanos. La ACTH, por contener en su molécula la

secuencia de aminoácidos de la MSH, estimula la pigmentación cutánea. La MSH tipo α realiza su mecanismo de acción al unirse a los receptores de la membrana de los melanocitos, y su función biológica consiste en estimular el crecimiento y la proliferación de los melanocitos, a la vez que favorece la síntesis de melanina y la dispersión de sus gránulos, y aumenta así la pigmentación. Las otras melanocortinas, MSH tipos β y γ , poseen actividad melánica mucho más débil que la MSH tipo α .

Previamente a la SBT, el cortisol producido por las glándulas suprarrenales realiza una función supresora sobre la secreción de la CRH hipotalámica y, consecuentemente, sobre la de ACTH por la hipófisis, lo que mantiene los niveles séricos de esta hormona y de sus péptidos precursores dentro de los límites de la normalidad o ligeramente aumentados¹⁰. Al eliminarse la secreción suprarrenal mediante la cirugía, se elimina también este efecto inhibitorio sobre el hipotálamo y la hipófisis, y aumentan tanto la CRH y la ACTH como sus efectos. El resultado será una hiperpigmentación generalizada y evidente del paciente no limitada a zonas fotoexpuestas, aunque será más intensa en éstas. El grado de pigmentación dependerá de los niveles de MSH tipo α y de la raza del paciente. Es importante resaltar que la hiperpigmentación tarda en aparecer y que va a estar presente tan sólo en el 42% de los casos de las series actuales⁷. Son características la pigmentación lineal desde el pubis al ombligo (*linea nigra*) y la pigmentación exagerada de las aréolas mamarias, la mucosa gingival, la superficie de extensión de los miembros y la de las cicatrices previas.

El diagnóstico se basa en la clínica cutánea, los niveles séricos elevados de ACTH y las pruebas de imagen. Los niveles de ACTH superiores a 200 pg/ml se consideran diagnósticos de SN^{11,12}.

El tratamiento actualmente es muy diverso. Como las modernas técnicas de imagen y de medición de niveles de ACTH detectan de forma temprana adenomas de tamaño pequeño, la cirugía va a suponer el primer escalón terapéutico y a la vez el más efectivo. Ya sea vía transesfenoidal o por craneotomía, su éxito dependerá del tamaño tumoral y de su extensión a estructuras vecinas (parénquima cerebral, aparato óptico, etc.). La desaparición completa del tumor con recuperación de la pigmentación normal en la mayoría de los casos se consigue en el 70-80% de las intervenciones⁷. Un tipo de radiocirugía estereotáctica llamada "*gamma knife*" ha demostrado éxito en adenomas hipofisarios refractarios a otras técnicas quirúrgicas. La radioterapia transesfenoidal también ha revelado su utilidad en el tratamiento de pacientes que tenían contraindicada la cirugía^{11,13}. El tratamiento farmacológico eficaz no existe. Se han utilizado fármacos para disminuir los niveles plasmáticos de ACTH, como los agonistas de la dopamina (bromocriptina y cabergolina) y los análogos de la somatostatina^{14,15} (octeótrido y lanreótido), para reducir el tamaño tumoral, como el ácido valproico¹⁴ o la rosiglitazona, y para no alterar el ritmo circadiano¹⁶, como la hidrocortisona en 4 tomas.

El tratamiento estrictamente dermatológico es desesperanzador. En nuestro caso se optó por la administración de AA (500 mg cada 8 h) por existir antecedentes de su uso en la literatura médica^{18,19}. El AA es un ácido dicarboxílico de 9 átomos de carbono que se obtiene por la oxidación del ácido

Tabla 1 Hiperpigmentación cutánea difusa: diagnóstico diferencial

	Clínica cutánea	Clínica sistémica	Tipo de pigmento	Localización histológica	Laboratorio
Enfermedad de Addison	Pigmentación generalizada. Acentuada en zonas fotoexpuestas, pliegues palmoplantares, mucosas, uñas, cicatrices recientes y áreas de roce. En ocasiones vitiligo o alopecia areata	Anorexia. Pérdida de peso. Hipotensión ortostática. Dolor abdominal	Melanina	↑Melanina en capa basal de la epidermis. Melanófagos en la dermis superficial	↓Cortisol plasmático. ↑ACTH. ↑MSH. Hipoglucemia. Hiponatremia. Hiperpotasemia
Enfermedad de Cushing	Similar a enfermedad de Addison pero menos acentuada. Atrofia cutánea. Estrías. Hipertrichosis	Obesidad, hipertensión, osteoporosis, atrofia muscular e hipogonadismo	Melanina	Sin aumento de melanocitos. ↑Melanina en capa basal de la epidermis. Melanófagos en la dermis superficial	↑Cortisol plasmático. ↑ACTH. ↑MSH. Hiperglucemia
Síndrome de Nelson	Similar a enfermedad de Addison pero más acentuada	Ausente debido al tratamiento hormonal sustitutivo	Melanina	Sin aumento de melanocitos. ↑Melanina en capa basal de la epidermis. Melanófagos en la dermis superficial	↓Cortisol plasmático. ↑↑ACTH. ↑↑MSH. Hipoglucemia. Hiponatremia. Hiperpotasemia
Hipertiroidismo (enfermedad de Graves)	Similar a enfermedad de Addison pero menos acentuada y en fototipos altos. Piel caliente y húmeda. Alopecia difusa	Pérdida de peso. Ansiedad. Debilidad. Intolerancia al calor	Melanina.	Sin aumento de melanocitos.	↑T3 y T4 ↓TSH
Hemocromatosis	Pigmentación grisácea. Rara afectación de las mucosas. Sin relación con fotoexposición	Pérdida de peso. Cirrosis hepática. Diabetes mellitus. Hipogonadismo	Hemosiderina	Depósitos en capa basal, macrófagos dérmicos y matriz extracelular en la dermis	

ACTH: *adrenocorticotropic hormone* 'corticotropina'; MSH: *melanocyte-stimulating hormone* 'hormona estimulante de los melanocitos'; T3: triiodotironina; T4: tiroxina; TSH: *thyroid-stimulating hormone* 'tirotropina'.

oleico con ácido nítrico. Se ha empleado en el tratamiento de los trastornos de la hiperpigmentación desde que el fármaco demostró ser, *in vitro*, un inhibidor competitivo de la tirosinasa, la enzima fundamental en la melanogénesis. Tiene la ventaja de carecer de toxicidad. Se ha utilizado de forma tópica y oral en diferentes entidades hiperpigmentarias, como el melasma, el lentigo maligno o el melanoma²⁰. En nuestra paciente ha sido el único tratamiento que ha demostrado eficacia en la reducción de la pigmentación del SN sin presentar, hasta el momento, ningún tipo de efecto secundario, por lo que proponemos su consideración en estos casos y en otros cuadros de hiperpigmentación cutánea generalizada.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Nelson DH, Meakin JW, Dealy Jr JB, Matson DD, Emerson Jr K, Thorn GW. ACTH-producing tumor of the pituitary gland. *N Engl J Med.* 1958;259:161-4.
- Hornyak M, Weiss MH, Nelson DH, Couldwell WT. Nelson syndrome: Historical perspectives and current concepts. *Neurosurg Focus.* 2007;23:E12.
- Nagesser SK, Van Seters AP, Kievit J, Hermans J, Krans HM, Van de Velde CJ. Long-term results of total adrenalectomy for Cushing's disease. *World J Surg.* 2000;24:108-13.
- Van Aken MO, Pereira AM, Van den Berg G, Romijn JA, Veldhuis JD, Roelfsema F. Profound amplification of secretory-burst mass and anomalous regularity of ACTH secretory process in patients with Nelson's syndrome compared with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60:765-72.
- Chapuis Y, Pitre J, Conti F, Abboud B, Pras-Jude N, Luton JP. Role and operative risk of bilateral adrenalectomy in hypercortisolism. *World J Surg.* 1996;20:775-80.
- Tsigos C, Papanicolaou DA, Chrousos GP. Advances in the diagnosis and treatment of Cushing's syndrome. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1995;9:315-36.
- Kelly PA, Samandouras G, Grossman AB, Afshar F, Besser GM, Jenkins PJ. Neurosurgical treatment of Nelson's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5465-9.
- Gil-Cárdenas A, Herrera MF, Díaz-Polanco A, Ríos JM, Pantoja JP. Nelson's syndrome after bilateral adrenalectomy for Cushing's disease. *Surgery.* 2007;141:147-52.
- Mains RE, Eipper BA, Ling N. Common precursor to corticotropins and endorphins. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1977;74:3014-8.

10. Pereira MA, Halpern A, Salgado LR, Mendonça BB, Nery M, Liberman B, et al. A study of patients with Nelson's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49:533–9.
11. Höybye C, Grenbäck E, Rahn T, Degerblad M, Thorén M, Hulting AL. Adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary tumors: 12- to 22-year follow-up after treatment with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*. 2001;49:284–92.
12. Buchfelder M, Nistor R, Fahlbusch R, Huk WJ. The accuracy of CT and MR evaluation of the sella turcica for detection of adrenocorticotrophic hormone-secreting adenomas in Cushing disease. *Am J Neuroradiol*. 1993;14:1183–90.
13. Estrada J, Boronat M, Mielgo M, Magallón R, Millan I, Díez S, et al. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med*. 1997;336:172–7.
14. Kasperlik-Zaluska AA, Zgliczynski W, Jeske W, Zdunowski P. ACTH responses to somatostatin, valproic acid and dexamethasone in Nelson's syndrome. *Neuro Endocrinol Lett*. 2005;26:709–12.
15. Kelestimur F, Utas C, Ozbakir O, Selcuklu A, Kandemir O, Ozcan N. The effects of octreotide in a patient with Nelson's syndrome. *Postgrad Med J*. 1996;72:53–4.
16. Kasperlik-Zaluska AA, Bonicki W, Jeske W, Janik J, Zgliczynski W, Czernicki Z. Nelson's syndrome—46 years later: Clinical experience with 37 patients. *Zentralbl Neurochir*. 2006;67:14–20.
17. Assié G, Baharel H, Coste J, Silvera S, Kujas M, Dugué MA, et al. Corticotroph tumor progression after adrenalectomy in Cushing's disease: A reappraisal of Nelson's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:172–9.
18. Schallreuter KU, Pittelkow MR, Wood JM. Azelaic acid as a competitive inhibitor of thioredoxin reductase in human melanoma cells. *J Invest Dermatol*. 1987;88:516.
19. Nazzaro-Porro M, Passi S, Zina G, Breathnach AS. Ten years' experience of treating lentigo maligna with topical azelaic acid. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1989;143:49–57.
20. Leibl H, Stingl G, Pehamberger H, Korschan H, Konrad K, Wolff K. Inhibition of DNA synthesis of melanoma cells by azelaic acid. *J Invest Dermatol*. 1985;85:417–22.