

Zespół Nelsona — opis przypadku

Nelson's syndrome — a case report

**Marcin Gierach,
Joanna Gierach,
Małgorzata Redmerska,
Karolina Łabuś,
Agnieszka Skowrońska,
Roman Junik**

Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu,
Collegium Medicum w Bydgoszczy

STRESZCZENIE

Zespół Nelsona jest rzadką jednostką chorobową występującą u 10–15% pacjentów z chorobą Cushinga po obustronnej adrenalectomii. Charakteryzuje się wysokim stężeniem ACTH w surowicy, nadmierną pigmentacją skóry, błon śluzowych oraz występowaniem objawów neurologicznych.

Autorzy przedstawiają opis przypadku 44-letniej kobiety z rozpoznaniem zespołem Nelsona, porównując metody leczenia, jakie mogą być wykorzystane w leczeniu przedstawionej jednostki chorobowej.

Forum Medycyny Rodzinnej 2014, tom 8, nr 4, 181–184

słowa kluczowe: zespół Nelsona, adrenalectomia, zespół Cushinga

ABSTRACT

Nelson's syndrome is a rare disease that occurs in 10–15% of patients with Cushing's disease after bilateral adrenalectomy. It is characterized by high levels of ACTH in the serum, hyperpigmentation of the skin and mucous membranes, and the occurrence of neurological symptoms.

The authors present a case of 44-year-old woman diagnosed with Nelson's syndrome. They compare methods of treatment that can be used to treat Nelson's syndrome.

Forum Medycyny Rodzinnej 2014, vol 8, no 4, 181–184

key words: Nelson's syndrome, adrenalectomy, Cushing's disease

WSTĘP

Zespół Nelsona jest rzadką jednostką chorobową występującą u 10–15% pacjentów z chorobą Cushinga po obustronnej adrenalectomii [1]. Rozwój medycyny pozwolił w ostatnich latach na udoskonalenie metod obrazowania przysadki i w związku z tym ograniczenie zabiegów obustronnej adrenalectomii. U około 30% pacjentów z rozpozna-

ną chorobą Cushinga, u których wykonano obustronną adrenalectomię, dochodzi do rozrostu pozostawionego guza przysadki, pomimo substytucyjnego stosowania glikokortykosteroidów. Spowodowane jest to zniesieniem hamującego wpływu kortyzolu na komórki kortykotropowe i charakteryzuje się wysokim stężeniem hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic*

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marcin Gierach
Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu,
Collegium Medicum w Bydgoszczy
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz
tel./faks: 052 585 42 40
e-mail: marcin_gierach@wp.pl

Tabela 1

Wyniki badań przedstawionej pacjentki

Wskaźnik	Wynik/jednostka
fT4	0,41 ng/dl
TSH	0,0599 μ IU [jm.]/ml
ACTH	448,4 pg/ml (7,2–63,3)
Dobowa utrata kortyzolu z moczem	778,0 μ g/dobę (32–243)
Prolaktyna	0,00 μ IU [jm.]/ml (33,0–580,00)

fT4 (*free thyroxine*) — wolna frakcja tyroksyny; TSH (*thyroid-stimulating hormone*) — hormon tyreotropowy; ACTH (*adrenocorticotrophic hormone*) — hormon adrenokortykotropowy

hormone) w surowicy, nadmierną pigmentacją skóry, błon śluzowych oraz występowaniem objawów neurologicznych.

Rozpoznanie zespołu Nelsona opiera się na stwierdzeniu typowego przebiegu klinicznego, uwidocznieniu rozrastającego się guza przysadki (> 10 mm) oraz podwyższonego stężenia ACTH w surowicy [> 220 pmol/l (1000 ng/l)].

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie opisu przypadku pacjentki z rozpoznaniem zespołem Nelsona.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka w wieku 44 lat została przyjęta do Kliniki Endokrynologii i Diabetologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy z powodu narastającego od kilku tygodni osłabienia mięśniowego oraz zwiększonej męczliwości obserwowanej przy niewielkim wysiłku fizycznym. W wywiadzie choroba Cushinga rozpoznana w roku 1988 z powodu typowych dolegliwości. Historia choroby:

- obustronna adrenalectomia — 1990 rok;
- usunięcie gruczolaka przysadki — 2004 rok;
- reoperacja gruczolaka przysadki — 2006 rok.

W badaniu przedmiotowym z odchyłami stwierdza się:

- nadmierne owłosienie na twarzy oraz w obrębie kresy białej i po wewnętrznej stronie obu ud;
- otyłość brzuszna;
- hiperpigmentację skóry i błony śluzowej.

W badaniach dodatkowych, w tym w badaniach hormonalnych, stwierdza się:

- hipogonadyzm hipogonadotropowy;
- wtórną niedoczynność tarczycy.

Wyniki przedstawiono w tabeli 1.

DYSKUSJA

Zespół Nelsona po raz pierwszy został opisany w roku 1958 jako konstelacja wydzielanego pod wpływem istniejącego makrogruczolaka przysadki mózgowej ACTH oraz nadmiernej pigmentacji skóry u pacjenta z chorobą Cushinga po obustronnej adrenalectomii. Zespół rozwija się u 10–15% pacjentów z chorobą Cushinga, którzy przechodzą dwustronną adrenalectomię. Zachorowalność jest znacznie większa u osób młodszych, u których znacznie wcześniej wdrożono leczenie. Pomimo licznych raportów i doniesień nie ustalono typowej definicji zespołu Nelsona [1, 2].

Niektórzy określają tę jednostkę chorobową na podstawie klasycznego opisu cech wynikających z rozwijającej się masy przysadki po obustronnej adrenalectomii [3], podczas gdy inni autorzy polegają na badaniach biochemicznych (zwiększone stężenie ACTH w surowicy) [4]. Spektrum objawów klinicznych jest spowodowane uciskiem rosnącego guza na otaczające struktury oraz wpływem wysokich wartości ACTH w surowicy krwi. Występują częste bóle głowy wynikające z rozciągania opony twardej oraz zaburzenia widzenia wynikające z ucisku na nerwy III, IV i VI. Zaburzenia hormonalne powodują



Pomimo licznych raportów i doniesień nie ustalono typowej definicji zespołu Nelsona

natomiast nadmierną pigmentację skóry oraz błon śluzowych [5].

Obecnie dostępne metody leczenia obejmują metodę chirurgiczną, radioterapię i terapię farmakologiczną. Ważne jest, aby rozważyć wszystkie z dostępnych opcji i wybrać tę, która jest najbardziej odpowiednia dla danego przypadku [6].

W literaturze można spotkać wiele prac badawczych dowodzących skuteczności leczenia zespołu Nelsona kabergoliną — agonistą receptora dopaminowego. Działa na receptory dopaminy, z wysokim powinowactwem do receptora D2. Hamuje wydzielanie GH i ma wiele innych hormonalnych efektów, w tym hamowanie glukagonu. Podczas leczenia kabergoliną zaobserwowano spadek i normalizację stężenia ACTH w osoczu [7]. Do innych leków, które zostały użyte w próbie badawczej ze zmiennym powodzeniem, można zaliczyć oktreotyd — agonistę somatostatyny oraz cyproheptydynę. Wykazano, że oktreotyd może być przydatny do kontrolowania stężenia ACTH, ale nie wpływa on na wielkość guza. Stosowanie analogów somatostany, takich jak oktreotyd, może doprowadzić do zaburzeń gospodarki węglowodanowej [8].

Radioterapia może być korzystnym rozwiązaniem dla pacjentów, którzy nie mogą zostać poddani operacji. Nowoczesne techniki z użyciem akceleratorów liniowych powodują mniejsze rozproszenie promieniowania, skupiają wiązkę promieni w konkretnym dla lekarza, a co istotniejsze, dla pacjenta miejscu. Należy jednak pamiętać, iż radioterapia wią-

że się z licznymi powikłaniami: mogą pojawić się problemy z uczeniem, zapamiętywaniem, uszkodzenie wzroku. Trzeba się również liczyć ze zwiększonym ryzykiem powstawania wtórnie nowotworów, a nawet zgonów [9–11].

Chirurgia nadal oferuje najlepsze szanse wyleczenia nowotworów, szczególnie jeśli naciekają otaczające struktury. Transsfenoidalna chirurgia daje najniższe ryzyko obrażeń podwzgórza. Jeżeli usunięcie jest niekompletne lub jeżeli istnieje inwazja, powinno się zastosować wspomagające naświetlanie, które zmniejsza częstość nawrotów i poprawia rokowanie [12–14].

U prezentowanej pacjentki zastosowano terapię hydrokortyzonem w dawce 30–20 mg/dobę, gdyż pacjentka nie wyraziła zgody na dalsze inwazyjne metody leczenia. Hydrokortyzon jest głównym kortykosteroidem kory nadnerczy otrzymywanym syntetycznie. W stężeniu fizjologicznym zapewnia równowagę metaboliczną gospodarki białkowo-węglowodanowej, zwiększa wytwarzanie glikogenu i rozpad białek w wątrobie, a także powoduje mobilizację tłuszczów i zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu. Działanie lecznicze utrzymuje się przez 6 godzin, a t_{1/2} wynosi 1,5 godziny. Hydrokortyzon nie przenika przez łożysko i barierę krew–mózg. Wydalany jest głównie z moczem [15, 16]. Zespół Nelsona staje się coraz rzadziej spotykaną jednostką chorobową z powodu znaczących udoskonaleń we wszystkich aspektach diagnostyki biochemicznej, radiologicznej oraz chirurgicznej metody leczenia.



Radioterapia może być korzystnym rozwiązaniem dla pacjentów, którzy nie mogą zostać poddani operacji, ale wiąże się z licznymi powikłaniami

PIŚMIENNICTWO

1. Oldfield E.H., Schulte H.M., Chrousos G.P. i wsp. Corticotropin-releasing hormone (CRH) stimulation in Nelson's syndrome: response of adrenocorticotropin secretion to pulse injection and continuous infusion of CRH. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986; 62: 1020–1026.
2. Misra D., Kapur M.M., Gupta D.K. Incidence of Nelson's syndrome and residual adrenocortical function in patients of Cushing's disease after bilateral adrenalectomy. *J. Assoc. Physicians India* 1994; 42: 304–308.
3. Munir A., Newell-Price J. Nelson's Syndrome. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2007; 51: 1392–1396.
4. Biller B.M., Grossman A.B., Stewart P.M. i wsp. Treatment of ACTH-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 2454–2462.

5. Li N., Liu R., Zhang H. i wsp. Seven novel DAX1 mutations with loss of function identified in Chinese patients with congenital adrenal hypoplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: E104–E111.
6. Tiyadath B.N., Kalavampara S.V., Sukumar S. i wsp. Bilateral Simultaneous Laparoscopic Adrenalectomy in Cushing's Syndrome: Safe, Effective, and Curative. *J. Endourol.* 2012; 26: 157–163.
7. Shraga-Slutsky I., Shimon I., Weinshtein R. Clinical and biochemical stabilization of Nelson's syndrome with long-term low-dose cabergoline treatment. *Pituitary* 2006; 9: 151–154.
8. Petit J.H., Biller B.M., Yock T.I. i wsp. Proton stereotactic radiotherapy for persistent adrenocorticotropin-producing adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 393–399.
9. Kobayashi T., Kida Y., Mori Y. Gamma knife radiosurgery in the treatment of Cushing disease: long-term results. *J. Neurosurg.* 2002; 97: 422–428.
10. Wolffenbuttel B.H., Kitz K., Beuls E.M. Beneficial gamma-knife radiosurgery in a patient with Nelson's syndrome. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1998; 100: 60–63.
11. Mauermann W.J., Sheehan J.P., Chernavsky D.R. i wsp. Gamma Knife surgery for adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary adenomas after bilateral adrenalectomy. *J. Neurosurg.* 2007; 106: 988–993.
12. Assie G., Bahurel H., Coste J. i wsp. Corticotroph tumor progression after adrenalectomy in Cushing's Disease: A reappraisal of Nelson's Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 172–179.
13. Vik-Mo E.O., Oksnes M., Pedersen P.H. i wsp. Gamma knife stereotactic radiosurgery of Nelson syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2009; 160: 143–148.
14. Chapuis Y., Pitre J., Conti F. i wsp. Role and operative risk of bilateral adrenalectomy in hypercortisolism. *World J. Surg.* 1996; 20: 775–779.
15. Sonino N., Zielesny M., Fava G.A. i wsp. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 2647–2652.
16. Moshang T. Jr. Cushing's disease, 70 years later. and the beat goes on. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 31–33.