

REVISÃO/REVIEW

REVISITANDO A SÍNDROME DE NELSON

REVISITING NELSON'S SYNDROME

Sthefanie Giovanna Pallone¹, Felipe Wolff Schwambach¹, Karina Zanlorenzi Basso Manosso¹, Caio César Cervi Lagana¹, Débora Cristina Besen¹, Marcela Robl¹, Cesar Luiz Boguszewski²

RESUMO

A síndrome de Nelson é caracterizada pela tríade de hiperpigmentação cutânea, níveis elevados de ACTH e expansão do tumor hipofisário após adrenalectomia bilateral como terapia para Doença de Cushing. Apresenta taxas de incidência que variam de 0 a 47% e tem como principais fatores preditivos para o seu surgimento os níveis de ACTH plasmático no primeiro ano após a adrenalectomia, duração da doença de Cushing até a retirada das adrenais e tratamento prévio com radioterapia para o tratamento da doença de Cushing. Os critérios diagnósticos para essa doença consistem na adrenalectomia bilateral em pacientes com doença de Cushing associada à elevação nos níveis de ACTH (acima de 500 ng/L ou aumento de pelo menos 30% do valor em três amostras consecutivas) e/ou imagem hipofisária com lesão tumoral. O tratamento de primeira linha é a ressecção da lesão através da cirurgia transesfenoidal, porém radioterapia e tratamento farmacológico com cabergolina, pasireotida ou temozolamida podem ser necessários em alguns casos.

Descritores: Síndrome de Nelson, doença de Cushing, ACTH, adenoma hipofisário, adrenalectomia bilateral.

ABSTRACT

The Nelson syndrome is characterized by the triad of cutaneous hyperpigmentation, high levels of ACTH and increase of a pituitary tumor after bilateral adrenalectomy for treatment of Cushing's disease. It presents an incidence rate from 0-47%, and the main predictive factors for its emergence is ACTH plasma levels in the first year after adrenalectomy, duration of Cushing's disease before removal of adrenal glands and previous treatment with radiotherapy. The diagnostic criteria for Nelson syndrome is adrenalectomy in patients with Cushing's disease associated with elevated levels of ACTH (higher than 500 ng/L or an increase of at least 30% in three consecutive samples) and/or pituitary imaging with tumor lesion. Resection of tumor by transsphenoidal surgery is the first-line treatment, but radiotherapy and pharmacological therapy with cabergoline, pasireotide or temozolomide may be used in some cases.

Keywords: Nelson's Syndrome, Cushing's disease, ACTH, pituitary adenoma, bilateral adrenalectomy.

- 1- Médico residente em Endocrinologia e Metabologia do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
- 2- Professor de Endocrinologia e Metabologia do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Contato do Autor / Mail to:

Sthefanie Giovanna Pallone

Rua Agostinho Leão Junior 285 – Alto da Glória. Curitiba/PR CEP 80030-110

INTRODUÇÃO

O tratamento de primeira linha para a Doença de Cushing é a cirurgia transesfenoidal, que pode alcançar taxas de remissão em até 70% dos pacientes¹. Entretanto, recorrência da doença pode ocorrer em até 30% dos pacientes após remissão inicial. Nos casos de hipercortisolemia por doença persistente ou recorrente, as opções terapêuticas incluem uma nova cirurgia transesfenoidal, radioterapia, tratamento farmacológico com drogas que bloqueiam secreção hipofisária de ACTH e a produção ou ação do cortisol e adrenalectomia bilateral². A adrenalectomia bilateral, que na década de 50 foi o tratamento de escolha para Doença de Cushing³, é reservada para os casos em que houve falha das outras opções terapêuticas, quando é necessária a rápida redução do cortisol sérico devido a graves consequências clínicas do hipercortisolismo ou em pacientes jovens com desejo de fertilidade⁴. Estudos recentes evidenciaram que a adrenalectomia bilateral é necessária em 18% dos pacientes com Doença de Cushing⁵, ocorrendo em média 1,8 a 6,8 anos após o diagnóstico^{6,7}.

Em 1955, Siebenmann reportou o caso de um paciente que desenvolveu hiperpigmentação cutânea, hiperfagia, diabetes insípido e sinais sugestivos de compressão quiasmática após adrenalectomia bilateral para tratamento da doença de Cushing⁸. Em 1958 Don H Nelson relatou um caso com o quadro clínico semelhante ao anterior, submetida à adrenalectomia bilateral por doença de Cushing três anos antes, com altos níveis de ACTH e massa selar evidenciada na radiografia de crânio⁹. Dois anos após, Nelson e colegas determinaram a concentração sérica de ACTH em dez pacientes com doença de Cushing após adrenalectomia bilateral que desenvolveram hiperpigmentação e crescimento de tumor hipofisário, associando o surgimento dos sintomas ao crescimento de uma lesão pré-existente à retirada das adrenais¹⁰. Em 1966, em uma série de casos, esse mesmo autor acompanhou os níveis de ACTH antes e após adrenalectomia em pacientes com Doença de Cushing¹¹ e foi a partir de então que a síndrome de hiperpigmentação cutânea, níveis elevados de ACTH e expansão de tumor hipofisário (corticotropinoma) após adrenalectomia bilateral por Doença de Cushing passou a ser denominada síndrome de Nelson.

INCIDÊNCIA

A incidência de síndrome de Nelson na literatura é extremamente variada. Em uma revisão de 24 estudos com 768 pacientes publicada em 2013, Ritzel e colaboradores mostraram taxas de incidência de 0 a 47%, com mediana de 21%⁵. A grande variação nesses números se deve principalmente à falta de um critério diagnóstico único e bem determinado da doença, além do aprimoramento dos métodos de imagem ao longo dos anos, essenciais para a investigação da lesão tumoral hipofisária. Em 2007, Assié e colaboradores publicaram um estudo prospectivo que acompanhou 53 pacientes com

doença de Cushing submetidos à adrenalectomia obtendo uma taxa de incidência de 40%¹², muito próxima que a incidência do nosso serviço que é de 33% (dados não publicados). Na população pediátrica as taxas variam de 25% - 55%^{13,14}.

PATOGÊNESE

O seguimento detalhado dos pacientes adrenalectomizados mostrou que a síndrome de Nelson, anteriormente definida como o surgimento de um novo tumor hipofisário, consiste, na verdade, do mesmo adenoma corticotrófico da doença de Cushing que cresce após a desinibição provocada pela queda nos níveis de cortisol. A análise desses adenomas mostram achados moleculares idênticos aos dos corticotropinomas da doença de Cushing: ambos são tumores monoclonais; a transcrição do gene da proopiomelanocortina (POMC) é inalterada gerando um RNA mensageiro normal, que é normalmente processado em um ACTH intacto; os receptores CRH-R1 e V3 (vasopressina) são altamente responsivos; e há expressão de fatores nucleares do fenótipo corticotrófico como Ptx1, Tpit, Neuro D e Nurr¹⁵. Outra característica em comum é a supressão inadequada do ACTH após a administração de glicocorticoide, evidenciando uma resistência parcial ao mecanismo de feedback desse hormônio, similar ao observado no corticotropinoma da Doença de Cushing¹⁶. Com a adrenalectomia bilateral, ocorre suspensão do excesso de cortisol, restaurando a secreção de CRH pelo hipotálamo, que é outro mecanismo de estímulo para o crescimento das células hipofisárias tumorais. Embora especulativo, acredita-se que esse mecanismo também ocorra em humanos¹².

Em muitos pacientes, apesar da dose adequada de glicocorticoides, a reposição é descontinuada durante a noite. Especula-se que o CRH consiga exercer seu efeito proliferativo na ausência da oposição do corticoide nesse período¹⁵.

O cortisol age reduzindo a proliferação das células tumorais. Estudos em roedores adrenalectomizados mostraram que o uso da dexametasona levou a apoptose de células hipofisárias que expandiram após a cirurgia¹⁷. Com a adrenalectomia ocorre o desbloqueio da supressão que o cortisol exercia sobre a proliferação das células tumorais.

Foi demonstrado também o aumento da expressão de Arginina Vasopressina (AVP) pelo hipotálamo em estudos em ratos²⁰, além da expressão abundante de receptores V3 em adenomas corticotróficos²¹. In vitro, AVP induz à proliferação de células hipofisárias²².

Outro fator importante em relação à patogênese refere-se à agressividade do tumor original. Pacientes com adenomas mais invasivos evidenciados na cirurgia transesfenoidal para o tratamento da doença de Cushing apresentam um maior risco de desenvolver a Síndrome de Nelson após a adrenalectomia bilateral^{18,19}.

FATORES PREDITIVOS

Nem todos os pacientes que são submetidos à adrenalectomia para o tratamento da doença de Cushing desenvolvem a síndrome de Nelson.

É sabido que sexo, níveis de ACTH plasmático antes da adrenalectomia, níveis de cortisol livre urinário pré adrenalectomia^{2,12} e gestação²³ não influenciam na progressão tumoral.

Os fatores preditivos com maior evidência para o desenvolvimento da síndrome de Nelson são ACTH plasmático no primeiro ano após a adrenalectomia, duração da doença de Cushing até a retirada das adrenais e tratamento prévio com radioterapia para o tratamento da doença de Cushing.

O ACTH no primeiro ano após a adrenalectomia é o fator preditor mais consistente e os níveis desse hormônio têm relação direta com o volume tumoral^{2,5}. Sugere-se que elevações superiores a 100 ng/ml sejam sugestivas de crescimento tumoral¹².

Quanto mais precoce for a necessidade da adrenalectomia bilateral para controle da doença de Cushing maior a chance do desenvolvimento da síndrome de Nelson, pois a precocidade sugere maior agressividade tumoral¹².

A radioterapia para o tratamento da doença de Cushing pode atrasar ou prevenir o surgimento da síndrome de Nelson¹⁸. Mehta e colaboradores acompanharam 20 pacientes com doença de Cushing que realizaram cirurgia transesfenoidal para exérese tumoral e posteriormente radiocirurgia estereotáctica Gamma Knife. Esses pacientes persistiram com hipercortisolemia e foi necessária adrenalectomia bilateral para controle da

doença. A incidência de síndrome de Nelson nessa população em sete anos foi de 5,3%, sugerindo que a radioterapia exerce uma ação protetora importante contra a progressão tumoral²⁴. Apesar desse efeito, a radioterapia deve ser indicada com parcimônia pois nem todos os pacientes desenvolverão a síndrome de Nelson e a radioterapia não é um procedimento isento de riscos²⁵. Assim, recomenda-se a radioterapia para os pacientes que possuam remanescentes tumorais e serão submetidos à adrenalectomia bilateral².

Outros fatores preditores descritos, mas com menor impacto, são: idade no momento da adrenalectomia - quanto mais jovem maior a agressividade tumoral^{26,27}, presença de resíduos adrenais², reposição insuficiente de glicocorticoides^{28,29} e evidência de tumor hipofisário residual antes da adrenalectomia^{30,31}.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

A definição de Síndrome de Nelson é extremamente variável. A doença foi descrita em uma época em que os radioimunoensaios, CRH, ressonância magnética e cirurgia transesfenoidal não existiam. Antigamente a evidência de um tumor hipofisário ou o crescimento do mesmo eram vistos através de radiografias selares, alteração de campo visual ou raramente por tomografia computadorizada. A elevação do ACTH era sugerida pela hiperpigmentação cutânea e analisada por bioensaios ou imunoensaios com baixa acurácia. A evolução dos ensaios e dos métodos de imagem alterou radicalmente os conhecimentos a respeito do paciente com síndrome de Nelson.

A Tabela 1 ilustra a heterogeneidade dos critérios diagnósticos utilizados no decorrer dos anos. Observa-se que em trabalhos mais recentes a

Tabela 1: Critérios diagnósticos utilizados no decorrer dos anos

Estudo	Hiperpigmentação	ACTH	Imagem
Hopwood NJ et al, 1977 [13]	+		Aumento da sela túrcica
Kasperlik-Zaluska AA et al, 1983 [32]	+		Evidência radiológica de tumor ou alteração visual
Kelly WF et al, 1983 [33]	+	+	Aumento hipofisário
Imai T et al, 1996 [27]	+		
Pereira MA et al, 1998 [34]	+	+	Aumento hipofisário
Nagesser SK et al, 2000 [35]	+	+	Alterações visuais
Gil-Cardenas A et al, 2007 [18]	+	+	Crescimento tumoral <u>pré</u> existente ou novo tumor
Assie G et al, 2007 [12]		+	Crescimento tumoral <u>pré</u> existente ou novo tumor

hiperpigmentação cutânea deixou de ser um critério já que a intenção é que seja feito o diagnóstico antes que ela ocorra.

Os critérios diagnósticos utilizados atualmente para a síndrome de Nelson são estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2: Critérios diagnósticos da síndrome de Nelson

Adrenalectomia em paciente com doença de Cushing associada a pelo menos um dos seguintes:

Aumento do ACTH

Imagem hipofisária com lesão tumoral

Sugere-se que ACTH acima de 500 ng/L ou aumento de pelo menos 30% do valor em três amostras consecutivas sejam significativos para o diagnóstico. Esse segundo ponto foi colocado levando em conta a incerteza que existe em relação ao valor de corte do ACTH e incorpora o que se acredita ser mais importante: a sua elevação progressiva. Para análise adequada, a amostra de sangue para a dosagem do ACTH plasmático deve ser coletada às 08h, 20h após a administração da última dose de glicocorticoide²

A imagem hipofisária deve evidenciar o surgimento ou a expansão da lesão selar quando se compara exames de ressonância magnética antes e após a adrenalectomia bilateral. Mais do que a simples presença de remanescente, é necessário evidenciar a expansão selar, definida como o surgimento de um novo adenoma na imagem de controle ou a progressão do adenoma existente em pelo menos dois milímetros em uma das três dimensões associado ao aumento do desvio da haste, da convexidade do diafragma selar ou à assimetria do assoalho selar¹².

RECOMENDAÇÕES DE SEGUIMENTO

No acompanhamento do paciente adrenalectomizado por doença de Cushing o desafio é atentar para uma evidência precoce de crescimento tumoral.

Na maioria dos pacientes a síndrome de Nelson é diagnosticada nos primeiros três anos após a adrenalectomia bilateral, mas há descrições do diagnóstico após 24 anos da cirurgia. Portanto o paciente deve ser acompanhado por toda a vida¹².

O acompanhamento deve ser realizado periodicamente com dosagens de ACTH plasmático e ressonância magnética de hipófise. A primeira dosagem do ACTH deve ser obtida imediatamente após a cirurgia, posteriormente com três meses de pós-operatório, a cada seis meses nos primeiros dois anos e após esse período, anualmente². O aumento de 100 ng/L no ACTH apresenta

uma razão de chance (OR) de 1,055 para o desenvolvimento da síndrome de Nelson¹². A ressonância magnética de hipófise deve ser realizada após três meses da cirurgia, repetida a cada seis meses nos primeiros dois anos e posteriormente uma vez por ano².

QUADRO CLÍNICO

Nos casos iniciais mais antigos, a síndrome de Nelson se apresentava com manifestações da expansão tumoral mas atualmente o diagnóstico é mais frequentemente feito antes que haja uma expansão muito grande do tumor.

A hiperpigmentação de pele e mucosas ainda é uma manifestação clínica importante, presente em 42% dos pacientes². Ocorre de forma generalizada porém mais facilmente observada no exame clínico principalmente nas regiões flexoras e extensoras, aréola mamária, palato e sobre cicatrizes.

Os efeitos locais do tumor se manifestam principalmente através de defeitos visuais, como compressão quiasmática e oftalmoplegia, numa frequência que varia entre 10% e 57% dos pacientes³⁶. Outros achados incluem cefaleia, paralisia de nervos cranianos, invasão de estruturas vizinhas a sela túrcica, apoplexia hipofisária, hipertensão craniana e, menos frequentemente, diabetes insípida e hipopituitarismo

Tumores gonadais constituídos de restos adrenais podem sofrer aumento pela estimulação do ACTH, levando à cínica de crescimento tumoral, dor e infertilidade³⁷. As metástases são incomuns^{38,39}.

TRATAMENTO

Tratamento cirúrgico

É o tratamento de primeira linha para a síndrome de Nelson^{1,40}. Enquanto a radioterapia e o tratamento farmacológico também apresentam o potencial de reduzir o ACTH plasmático, somente a cirurgia obtém a resolução imediata do efeito de massa.

A via de acesso de escolha é a transesfenoidal e raramente o acesso transcraniano é necessário^{36,40,41}. A taxa de sucesso varia de 10% - 70%^{42,43}, que é definida por remissão em longo prazo e mínimas complicações com níveis de ACTH entre 68 - 500 ng/L, incluindo ou não a presença do tumor³⁶. É maior em tumores menores e mais localizados.

Radioterapia

A progressão tumoral pode ocorrer apesar da cirurgia e a radioterapia adjuvante torna-se necessária em 20-30% dos pacientes^{2,40,44}.

Não se recomenda a radioterapia fracionada convencional pela baixa taxa de sucesso e muitos efeitos colaterais, principalmente o hipopituitarismo.

As três modalidades principais de radioterapia indicadas para o tratamento da síndrome de Nelson são: radioterapia estereotática fracionada ou radiocirurgia estereotática com acelerador linear – através Raios X de alta energia obtém o controle da doença em cerca de 60% dos pacientes²⁵; terapia de feixe de prótons – utiliza feixe de partículas, com taxa de controle de 63%⁴⁵ e radiocirurgia Gamma Knife com taxas de controle entre 82 e 91%⁴⁷.

A radiocirurgia Gamma Knife utiliza o Cobalto 60 como fonte de raios γ . É menos efetiva para a síndrome de Nelson do que para a doença de Cushing, provavelmente pela maior agressividade tumoral da primeira⁴⁶. Obtém o controle do crescimento tumoral em 82 - 93% dos casos e normalização do ACTH em 14% dos pacientes⁴⁷. Os efeitos colaterais também são mais prevalentes na síndrome de Nelson em relação à doença de Cushing: nova deficiência hormonal hipofisária (7 - 40%), paralisias transitórias de III e VI pares cranianos (20%), defeitos visuais ou de pares cranianos permanentes (5 - 7%)^{47,48}.

Tratamento farmacológico

Existe o interesse em encontrar uma medicação que efetivamente controle os sintomas, os níveis de ACTH e o crescimento tumoral na síndrome de Nelson, porém os dados são obtidos principalmente de relatos de casos ou de séries pequenas, resultando em dados não conclusivos sobre eficácia e segurança do tratamento farmacológico. Atualmente nenhuma droga é considerada padrão ouro para o tratamento dessa doença.

O ácido valpróico atua inibindo a recaptção do ácido gama amino butírico (GABA), o que aumenta seus níveis hipotalâmicos e reduz a liberação do CRH. Porém não foi efetivo em reduzir o ACTH em pacientes com síndrome de Nelson^{49,50}.

O agente anti-histamínico ciproheptadina apresenta ação anticolinérgica e antiserotoninérgica, com resultados também insatisfatórios⁵¹.

A rosiglitazona é um ligante seletivo do PPAR gama (peroxisome proliferator-activated receptor gama), receptores presentes de forma abundante em corticotropinomas. In vitro, essa droga impediu o ciclo celular e levou a apoptose da célula tumoral com supressão da produção hormonal, por isso não foi reproduzido in vivo^{52,54}.

Tumores corticotróficos expressam receptores dopaminérgicos (D2). Não foi demonstrado efeito

importante na redução do ACTH com a bromocriptina, porém a remissão clínica e bioquímica e de imagem foi evidenciada com a cabergolina em doses de até 2 mg por semana^{51,55,56}.

Análogos de somatostatina como octreotida e lanreotida foram inefetivos no tratamento de tumores produtores de ACTH. Isso se deve ao fato de que nesses tumores os receptores SSTR5 tenham maior importância que os receptores SSTR2, aos quais essas drogas têm maior afinidade. O pasireotida se liga aos receptores SSTR1, 2, 3 e 5 e mostrou ser efetivo em reduzir os níveis de ACTH, volume tumoral e sintomas. Como efeito colateral pode apresentar hiperglicemia por inibir a secreção de insulina pelas células β pancreáticas⁵⁷.

A temozolamida é um agente alquilante via oral capaz de cruzar a barreira hematoencefálica. Ela depleta a O6 metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT), uma enzima reparadora do DNA, levando ao pareamento incorreto das bases que continuado leva à apoptose da célula. Quanto menores os níveis de MGMT, melhor tende a ser a resposta à medicação. A dose padrão é 150-200 mg/m² por cinco dias em um ciclo de 28 dias⁵⁸.

CONCLUSÃO

A síndrome de Nelson atualmente é uma entidade clínica diferente daquela descrita na década de 50, em que os sinais e sintomas eram exuberantes. Hoje o acompanhamento da progressão do tumor corticotrófico permite o diagnóstico mais precoce, antes do início dos sintomas e da expansão significativa do tumor.

Os principais fatores preditivos para o desenvolvimento da síndrome de Nelson são os níveis de ACTH no primeiro ano após a adrenalectomia, duração da doença de Cushing até a exérese das adrenais e a radioterapia para o tratamento da doença de Cushing. As modalidades terapêuticas incluem cirurgia, como primeira linha, radioterapia e tratamento medicamentoso.

A progressão do tumor corticotrófico não é certa, mas ocorre precocemente e é previsível. Mais do que esperar o surgimento da síndrome de Nelson, devemos monitorar o paciente para a possível ocorrência de crescimento tumoral.

REFERÊNCIAS

1. Patel J, Eloy JA, Liu JK (2015) Nelson's syndrome: a review of the clinical manifestations, pathophysiology, and treatment strategies. *Neurosurgical Focus* 38(2):E14
2. Barber TM, Adams E, Ansong O, Byrne JV, Karavitaki N, Wass JAH (2010) Nelson's syndrome. *Eur J Endocrinol* 163: 495-507
3. Wong A, Eloy JA, Liu JK (2015) The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of

- refractory Cushing's disease. *Neurosurgical Focus* 38(2): E9
4. Katznelson L (2015) Bilateral adrenalectomy for Cushing's disease. *Pituitary* 18:269-273
 5. Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, Osswald A, Schneider HJ, Schopohl J, Reincke M (2013) Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's Syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 98(10):3939-3948
 6. Hawn MT, Cook D, Deveney C, Sheppard BC (2002) Quality of life after laparoscopic bilateral adrenalectomy for Cushing's disease. *Surgery* 132:1064-1068
 7. Osswald A, Plomer E, Dimopoulou C, Milian M, Blaser R, Ritzel K, Mickisch A, Knerr F, Stanojevic M, Hallfeldt K, Schopohl J, Khun KA, Stalla G, Beuschlein F, Reincke M (2014) Favorable long-term outcomes of bilateral adrenalectomy in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 171:209-2015
 8. Siebenmann RE (1955) Metastazing, predominantly basophilic adenoma of the anterior pituitary with recurrent Cushing disease after subtotal adrenalectomy. *Schweiz Z PatholBakteriol* 18(6):1189-1197
 9. Nelson DH, Meakin JW, Thorn GW, Dealy JB et al (1958) ACTH-producing tumor of the pituitary gland. *N Engl J Med* 259(4):161-164
 10. Nelson DH, Maeking JW, Thorn GW (1960) ACTH-producing pituitary tumors following adrenalectomy for Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 52:260-269
 11. Nelson DH, Sprunt JG, Mims RB (1966) Plasma ACTH determinations in 58 patients before or after adrenalectomy for Cushing's syndrome. *J Clin EndocrinolMetab* 26(7):722-728
 12. Assié G, Bahurel H, Coste J, Silvera S, Kujas M, Dangué MA, Karray F, Dousset B, Bertherat P, Legmann P, Bertagna X (2007) Corticotroph tumor progression after adrenalectomy in Cushing's Disease: a reappraisal of Nelson's syndrome. *J Clin EndocrinolMetab* 92(1):172-179
 13. Hopwood NJ, Kenny FM (1977) Incidence of Nelson's syndrome after adrenalectomy for Cushin's disease in children: results of a nationwide survey. *Am J Dis Child* 131:309-323
 14. Thomas CG Jr, Smith AT, Benson M, Griffith J (1984) Nelson's syndrome after Cushing's disease in childhood: a continuing problem. *Surgery* 96:1067-1077
 15. Assié G, Bahurel H, Bertherat J, Kujas M, Legmann P, Bertagna X (2004) The Nelson's syndrome... revisited. *Pituitary* 7:209-2015
 16. Wofsen AR, Odell WD (1980) The dose-response relationship of ACTH and cortisol in Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 12(6) 557-568
 17. Nolan LA, Levy A (2003) Temporally sensitive trophic responsiveness of the adrenalectomized rat anterior pituitary to dexamethasone challenge: relationship between mitotic activity and apoptotic sensitivity. *Endocrinology* 144(1) 212-219
 18. Gil-Cárdenas A, Herrera MF, Diaz-Polanco A, Rios JM, Pantoja JP (2007) Nelson's syndrome after bilateral adrenalectomy for Cushing's disease. *Surgery* 141:147-152
 19. Nagesser SK, van Seters AP, Kievit J, Hermans J, Krans HM, van de Velde CJ (2000) Long-term results of total adrenalectomy for Cushing's disease. *World J Surg* 24: 108-113
 20. McNicol AM, Carbajo-Perez E (1999) Aspects of anterior pituitary growth, with special reference to corticotrophs. *Pituitary* (34)257-268
 21. De Keyzer Y, Rene P, Beldjord C, Lenne F, Bertagna X (1998) Overexpression of vasopressin (V3) and corticotrophin-releasing hormone receptor genes in corticotroph tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 49(4):475-482
 22. van Wijik PA, van Neck, Rijnberk A, Crougus RJ, Mol JA (1995) Proliferation of the murine corticotroph tumour cell line AtT20 is affected by hypophysiotrophic hormones, growth factors and glucocorticoids. *Mol Cell Endocrinol* 111(1):13-19
 23. Jornayvaz FR, Assié G, Bienvenu-Perrard M, Coste J, Guignat L, Bertherat J, Silvera S, Bertagna X, Legmann P (2011) Pregnancy does not accelerate corticotroph tumor progression in Nelson's syndrome. *J Clin EndocrinolMetab* 96(4):658-662
 24. Mehta GU, Sheehan JP, Vance ML (2013) Effect of stereotatic radiosurgery before bilateral adrenalectomy for Cushing's disease on the incidence of Nelson's syndrome. *J Neurosurg* 119: 1493-1497
 25. Wilson PJ, Williams JR, Smee RI (2014) Nelson's syndrome: single centre experience using the linear accelerator (LINAC) for stereotatic radiosurgery and fractionated stereotatic radiotherapy. *Journal of Clinical Neuroscience* 21:1520-1524
 26. Kemink L, Pieters G, Hermus A, Smals A, Kloppenborg P (1994) Patient's age is a simple predictive factor for the development of Nelson's syndrome after total adrenalectomy for Cushing's disease. *J Clin EndocrinolMetab* 79:887-889
 27. Imai T, Funahashi H, Tanaka Y, Tobinaga J, Wada M, Morita-Matsuyama T, Ohiso Y, Takagi H (1996) Adrenalectomy for treatment of Cushing's syndrome: results in 122 patients and long-term follow-up studies. *World J Surgery* 20: 781-787
 28. Pollock BE, Young WF (2002) Stereotatic radiosurgery for patients with ACTH-producing pituitary adenomas after prior adrenalectomy. *International J of Radioation Oncology, Biology, Physics* 54: 839-841
 29. Kasperlik-Zaluska AA, Bonicki W, Jeske W, Janik J, Zgliczynski W, Czernicki Z (2006) Nelson's syndrome - 46 years later: clinical experience with 37 patients. *Zentralblatt fur Neurochirurgie* 67:14-20

30. Sonino N, Zielesny M, Fava GA, Fallo F, Coscaro M (1996) Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *J ClinEndocrinolMetab* 81:2647-2652
31. Hawn MT, Cook D, Deveney C, Sheppard BC (2002) Quality of life after laparoscopic bilateral adrenalectomy for Cushing's disease. *Surgery* 8:374-387
32. Kasperlik-Zaluska AA, Nielubowicz J, Wislaeski J, Hartwig W, Zaluska J, Jeske W, Midalska B (1983) Nelson's syndrome incidence and prognosis. *Clinical Endocrinology* 19:963-968
33. Kelly WF, MacFarlane IA, Longson D, Davies D, Sutcliffe H (1983) Cushing's disease treated by total adrenalectomy: long term observations of 437 patients. *Quarterly J of Medicine* 52:224-231
34. Pereira MA, Halpem A, Salgado LR, Mendonça BB, Nery M, Liberman B, Streeten DH, Wajchenberg BI (1998) A study of patients with Nelson's syndrome. *Clinical Endocrinology* 49:533-539
35. Nagesser SK, van Seters AP, Kievit J, Hermans J, Krans HM, van de Velde CJ (2000) Long-term results of total adrenalectomy for Cushing's disease. *World Journal of Surgery* 24:108-113
36. Banasiak MJ, Malek AR (2007) Nelson's syndrome: comprehensive review of pathophysiology, diagnosis and management. *Neurosurgical focus* 23 E13
37. Sheikarriz M, Schneier C, Sabanegh E, Kempter F, Waldherr R (1996) Excessive testosterone production in a patient with Nelson syndrome and bilateral testicular tumors. *Urologia Internationalis* 56:200-203
38. Panicone PJ, Scheithauer BW, Sebo TJ, Kovacs KT, Horvath E, Young WF, Lloyd RV, Davis DH, Guthrie BL, Schoene WC (1997) Pituitary carcinoma: a clinicopathologic study of 15 cases. *Cancer* 79:804-812
39. Garcia C, Bordier L, Garcia Heijl C, Ceppia F, Mayaudon H, Dupuy O, Bauduceau B (2007) Nelson's syndrome management: current knowledge. *La Rvue de Médecine Interne* 28:766-769
40. Kelly PA, Samandouras G, Grossman AB, Afshar F, Besser GM, Jenkins PJ (2002) Neurosurgical treatment of Nelson's syndrome. *J ClinEndocrinolMetab* 87(12):5465-5469
41. De Tommasi C, Vance ML, Okonkwo DO, Diallo A, Laws ER Jr (2005) Surgical management of adrenocorticotropic hormone-secreting macroadenomas: outcome and challenges in patients with Cushing's disease or Nelson's syndrome. *J Neurosurg* 103:825-830
42. Burke CW, Adams CBT, Esiri MM, Morris B, Bevan JS (1990) Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: does what is removed determine the endocrine outcome? *ClinEndocrinol (Oxf)* 33: 525-537
43. Fukushima T (1985) Transsphenoidal microsurgical treatment of Nelson's syndrome. *Neurosurg Rev* 8:185-194
44. Kemink SA, Grotenhuis JA, De Vries J, Pieters GF, Hermus AR, Smals AG (2001) Management of Nelson's syndrome: observations in fifteen patients. *Clinical Endocrinology* 54:45-52
45. Wattson DA, Tanguturi SK, Spiegel DY, Niemierko A, Biller BM, Nachtigall LB, Bussiere MR, Swearingen B, Chapman PH, Loeffler JS, Shih HA (2014) Outcomes of proton therapy for patients with functional pituitary adenomas. *Int J RadiatOncolBiol Phys* 90:532-539
46. Kim W, Clelland C, Yang I, Poratian N (2012) Comprehensive review of stereotactic radiosurgery for medically and surgically refractory pituitary adenomas. *SurgNeurolInt* 3:79-89
47. Marek J, Jezková J, Hána V, Krsek M, Liskak R, Vladyka V, Pecan L (2015) Gamma Knife radiosurgery for Cushing's disease and Nelson's syndrome. *Pituitary* 18:376-384
48. Mauermann WJ, Sheehan JP, Chernavsky DR, Laws ER, Steiner L, Vance ML (2007) Gamma knife surgery for adrenocorticotropic hormone-producing pituitary adenomas after bilateral adrenalectomy. *J Neurosurg* 106:988-993
49. Batista DL, Zhang X, Gejman R, Ansell PJ, Zhou Y, Johnson SA, Swearingen B, Hedley-Whyte ET, Stratakis CA, Klibanski A (2006) The effects of SOM 230 on cell proliferation and adrenocorticotropin secretion in human corticotroph pituitary adenomas. *J ClinEndocrinolMetab* 91:4482-4488
50. Kasperlik-Zaluska AA, Zgliczynski W, Jesse W, Zdunowski P (2005) ACTH responses to somatostatin, valproic acid and dexamethasone in Nelson's syndrome. *Neuroendocrinology Letters* 26:709-712
51. Casulari LA, Naves L, Mello P, Neto AP, Papadia C (2004) Nelson's syndrome: complete remission with cabergoline but not with bromocriptine or cyproheptadine treatment. *Horm Res* 62:300-305
52. Heaney AP, Fernando M, Melmed S (2003) PPAR-gamma receptor ligands: novel therapy for pituitary adenomas. *J Clin Invest* 111:1381-1388
53. Heaney AP, Fernando M, Young WH, Melmed S (2002) Functional PPAR-gamma receptor is a novel therapeutic target for ACTH-secreting pituitary adenomas. *Nat Med* 8:1281-1287
54. Mullan KR, Leslie H, McCance DR, Sheridan B, Atkinson AB (2006) The PPAR-gamma activator rosiglitazone fails to lower plasma ACTH levels in patients with Nelson's syndrome. *ClinEndocrinol* 64:519-522
55. Pivonello R, Faggiano A, Di Salle F, Filipella M, Lombardi G, Colao A (1999) Complete remission of Nelson's syndrome after 1-year treatment with cabergoline. *J Endocrinol Invest* 22:860-865
56. Shraga-Slutzky I, Shimon I, Weinshtein R (2006) Clinical and biochemical stabilization of Nelson's

- syndrome with long-term low-dose cabergoline treatment. *Pituitary* 9:151-154
57. Katznelson L (2013) Sustained improvements in plasma ACTH and clinical status in a patient with Nelson's syndrome treated with Pasireotide LAR, a multireceptor somatostatin analog. *J ClinEndocrinolMetab* 98(5):1803-1807
58. Moyes VJ, Alusi G, Sabin HI, Evanson J, Berney DM, Kovacs K, Monson JP, Plowman PN, Drake W (2009) Treatment of Nelson's syndrome with temozolomide. *European J of Endocrinology* 160:115-119