

# Anhidrosis segmentaria asociada a pupila de Adie: un caso de síndrome de Ross incompleto

Enric Piqué<sup>a</sup>, Francisco Hernández-Ramos<sup>b</sup>, Zaraida Santana<sup>c</sup> y Juan A. Pérez-Cejudo<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Sección de Dermatología. Hospital General de Lanzarote. Las Palmas. España.

<sup>b</sup>Sección de Neurología. Hospital General de Lanzarote. Las Palmas. España.

<sup>c</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Lanzarote. Las Palmas. España.

**Resumen.**—Se presenta un caso de una mujer de 43 años que presentaba una zona de anhidrosis localizada en la parte superior izquierda del tronco y extremidad superior ipsilateral. Se asociaba a una pupila tónica de Adie y a una zona de hiperhidrosis compensatoria en el lado contralateral. Tras 9 años de seguimiento, las alteraciones han permanecido estables. Estas alteraciones del sistema nervioso autónomo corresponden a un síndrome de Ross con expresión incompleta.

**Palabras clave:** síndrome de Ross, anhidrosis segmentaria.

## SEGMENTAL ANHIDROSIS ASSOCIATED WITH ADIE'S PUPIL: AN INCOMPLETE CASE OF ROSS SYNDROME

**Abstract.**—We present the case of a 43-year-old woman who presented with a localized area of anhidrosis on the upper left trunk and ipsilateral upper limb. It was associated with Adie's tonic pupil and an area of compensatory hyperhidrosis on the contralateral side. After 9 years of follow up, the alterations have remained stable. These alterations of the autonomous nervous system correspond to an incompletely expressed Ross syndrome.

**Key words:** Ross syndrome, segmental anhidrosis.

## INTRODUCCIÓN

El control de la sudoración depende del hipotálamo, que transmite los estímulos a través de nervios que viajan, tras cruzarse, por el cuerno lateral contralateral de la médula espinal. A nivel periférico pasa por el ganglio simpático del que parten las fibras C posganglionares que inervan las glándulas sudoríparas ecquinas<sup>1</sup>. Curiosamente, a pesar de pertenecer al sistema nervioso simpático, el neurotransmisor que utilizan estas fibras C posganglionares es primordialmente la acetilcolina, en lugar de las catecolaminas, que son los neurotransmisores habituales del sistema nervioso simpático<sup>1</sup>.

La hipohidrosis o anhidrosis puede ser secundaria a alteraciones que se produzcan a lo largo de toda la vía neurológica del sudor o a trastornos en las propias glándulas ecquinas. Así, alteraciones del sistema nervioso central (SNC) como una enfermedad cerebrovascular, o una esclerosis múltiple, pueden cursar con hipohidrosis. Enfermedades que afectan al sistema nervioso periférico también pueden ser causa de hipohidrosis como por ejemplo la diabetes mellitus, u otras causas de neuropatía; dentro de este grupo cabe destacar enferme-

dades como la lepra o la enfermedad de Fabry, en las que el diagnóstico dermatológico tiene un papel importante. Finalmente, la alteración de la sudoración puede deberse a trastornos de las propias glándulas ecquinas, como ocurre en la psoriasis, o cicatrices con destrucción de las glándulas sudoríparas<sup>2</sup>. En la tabla 1 se exponen los principales trastornos de interés dermatológico que pueden cursar con hipohidrosis.

Se expone el caso de una mujer con hipohidrosis estable en la mitad izquierda del tronco y en la extremidad superior ipsilateral, que como única alteración acompañante presentaba una pupila tónica de Adie.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Una mujer de 43 años acudió en octubre de 1995 quejándose de una hiperhidrosis de la mitad derecha del tronco que presentaba desde los 18 años y que había permanecido estable en cuanto a extensión e intensidad durante este tiempo. La hiperhidrosis se desencadenaba sólo con la actividad física, y no guardaba relación ni con la ingesta, ni con los estados emocionales, ni con la temperatura exterior o los cambios bruscos de la misma; tampoco presentaba periodo refractario. La paciente no seguía ningún tratamiento, ni había tomado medicaciones durante largos periodos de tiempo. Tenía antecedentes de asma, artrosis y fiebre tifoidea, y negaba hábitos tóxicos, así como alergias medicamentosas. No refería antecedentes familiares de interés.

### Correspondencia:

Enric Piqué. Sección de Dermatología. Hospital General de Lanzarote. Ctra. Arrecife-Tinajo, km 1,3. 35500 Arrecife. Las Palmas. España. epiqued@medynet.com

Recibido el 8 de febrero de 2005.

Aceptado el 15 de junio de 2005.

**TABLA 1.** PRINCIPALES ALTERACIONES DE INTERÉS DERMATOLÓGICO QUE PUEDEN CURSAR CON ANHIDROSIS O HIPOHIDROSIS*Por alteración del sistema nervioso periférico:*

Diabetes  
 Amiloidosis  
 Enfermedad de Fabry\*  
 Enfermedad de Tangier  
 Porfiria  
 Síndrome de Sjögren\*  
 Lepra  
 Síndrome de Ross  
 Vitiligo (?)

*Por alteraciones de las glándulas sudoríparas (incluida trastornos oclusivos)*

Traumatismo local (quemaduras, cicatrices, etc.)  
 Necrosis cutáneas (por anticoagulantes, por barbitúricos, etc.)  
 Displasia ectodérmica anhidrótica  
 Psoriasis  
 Liquen escleroso  
 Ictiosis  
 Miliaria  
*Incontinentia pigmenti*  
 Astenia anhidrótica tropical  
 Enfermedad de Grover  
 Síndrome de Sjögren\*  
 Síndrome de Bazex  
 Morfea/esclerodermia  
 Hidradenitis ecrina neutrofilica (idiopática y secundaria a quimioterapia)  
 Enfermedad de Fabry\*

\*Estas enfermedades es posible que tengan una alteración mixta, afectando las glándulas y/o los nervios periféricos. Algunas enfermedades pueden ser reversibles, recuperando la funcionalidad tras la resolución o mejoría del cuadro.

La exploración física fue rigurosamente normal. La exploración neurológica mostró una fuerza y unos reflejos osteotendinosos conservados, con un reflejo plantar indiferente de forma bilateral. La marcha y la exploración cerebelosa fueron normales, así como la sensibilidad nociceptiva y vibratoria. Los pares craneales fueron normales salvo una midriasis en el ojo derecho que resultó arreactiva a la luz, a la acomodación y lentamente reactiva a la convergencia. No presentaba hipotensión ortostática, ni cambios electrocardiográficos (incluida frecuencia cardiaca) con la bipedestación o con la maniobra de Valsalva.

Se realizaron análisis que incluyeron hemograma y bioquímica general, orina elemental, proteínas en orina de 24 h, hormonas tiroideas, proteinograma, valores de inmunoglobulinas, prolactina, gonadotropina, cortisol en sangre y orina,  $\alpha$ -fetoproteína, antígeno carcinoembrionario (CEA), anticuerpos antinucleares (ANA) y serología luética que fueron normales o negativos salvo una leve proteinuria de 260 y 210 mg en orina de 24 h (normal hasta 200) y una hormona tiroestimulante (TSH) de 5,57  $\mu$ U/ml (normal: 0,32-5) que se normalizó en otras determinaciones, siendo la

tiroxina libre siempre normal. Una tomografía computarizada (TC) craneal no halló ninguna alteración.

Para estudiar la alteración de la sudoración se realizaron varias pruebas. Se aplicó una fuente de calor de 100 W a 10 cm de distancia de la espalda en una habitación caldeada, que no desencadenó sudoración. Se inyectaron 0,1 ml de acetilcolina subcutánea en ambas áreas escapulares y deltoideas sin desencadenar sudoración. Se realizó una prueba de esfuerzo, en un intento de desencadenar la sudoración mediante la actividad física, lo que puso de manifiesto eritema y sudoración en la mitad derecha y superior del tronco y extremidad superior ipsolateral, mientras que, la mitad izquierda no presentaba sudoración ni eritema (fig. 1). En función de estos resultados se interpretó que en realidad la alteración era una hipohidrosis de la mitad izquierda del cuerpo. Se realizó una biopsia comparativa de ambas áreas deltoideas, en las que no se observaban diferencias significativas, aunque en la biopsia de la zona derecha las glándulas presentaban una leve hipertrofia en comparación con las del lado izquierdo.

La paciente dejó de acudir a las revisiones. Sin embargo, fue recuperada en marzo de 2004, cuando se repitió tanto la exploración como la mayoría de los estudios. La exploración física, incluida la neurológica, no mostró cambios con respecto a la realizada en 1995. En esta ocasión se realizó un estudio mediante resonancia magnética (RM) que resultó normal.

Se practicó una prueba de esfuerzo con el test de yodo-almidón para valorar la extensión del área anhidrótica. El resultado fue idéntico que en la prueba realizada 9 años antes (fig. 2). Se propuso el tratamiento con toxina botulínica para el área de hiperhidrosis, que la paciente denegó.

## DISCUSIÓN

Aunque el primer caso fue descrito por Mosier et al en 1953<sup>3</sup>, es el artículo anglosajón de Ross<sup>4</sup> publicado 5 años después el que ha tenido mayor trascendencia. Desde entonces se han descrito alrededor de 40 casos que han definido este síndrome<sup>2-32</sup>. Probablemente no sea una enfermedad tan infrecuente como hace pensar el escaso número de casos comunicados, pues el artículo de Díaz-Barrero et al<sup>24</sup> provocó la comunicación de 2 casos nuevos en sendas cartas al director<sup>25,26</sup>. Estos 3 casos, junto a una comunicación reciente<sup>32</sup> constituyen la casuística española de la que tenemos conocimiento.

El síndrome de Ross se clasifica como una enfermedad del sistema nervioso autónomo caracterizado por la tríada de hipohidrosis/anhidrosis segmentaria, arreflexia y pupila tónica. La extensión y la distribución del área de hipohidrosis son variables, si bien suelen quedar localizadas en un hemicuerpo. Aunque se ha descrito progresión del área hipohidrotica, existen múltiples casos en los que permanece estable a lo

Fig 1.—Aspecto de la paciente tras realizar la prueba de esfuerzo en 1995. Se aprecia claramente un área en parte superior izquierda de la espalda que se extiende por extremidad superior izquierda que no presenta eritema ni sudoración.

largo del tiempo. Como sintomatología asociada, la zona de hipohidrosis puede presentar además una falta de reactividad vascular<sup>16,18</sup>, como nuestro caso, en el que era evidente la falta de eritema en la zona afectada. Esta alteración del sudor suele ser asintomática, aunque es frecuente que el paciente se queje de una hiperhidrosis compensatoria. En los casos graves puede asociarse a una intolerancia al calor, en forma de disnea, palpitaciones o síncope<sup>8,16,17,19</sup>.

Esta hipohidrosis se debe a una alteración de las fibras C posganglionares. Ello puede demostrarse mediante la instilación subcutánea de pilocarpina o metacolina al 0,1 %, ya que si la alteración de la vía nerviosa es preganglionar, provocará sudoración tras la inyección, mientras que si es posganglionar, no se obtendrá respuesta. Esta diferencia desaparece a los 2 años de evolución, tras los cuales la falta de respuesta se unifica<sup>1</sup>. Mediante estudios inmunohistoquímicos con un marcador de fibras nerviosas (*panneuronal marker protein gene product 9,5*), y marcadores de fibras colinérgicas (péptido intestinal vasoactivo [VIP]) se ha demostrado una alteración de las fibras C posganglionares de la zona hipohidrotica, pero no así en la piel sana<sup>28,31</sup>.

La arreflexia puede ser generalizada o afectar sólo a alguno de los reflejos osteotendinosos. Su etiopatogenia no está clara, pero podría tratarse de una alteración del ganglio de la raíz dorsal<sup>18</sup>, sin que haya podido demostrarse fehacientemente. La tríada se completa con la pupila tónica o pupila de Adie, que puede ser uni o bilateral<sup>19</sup>. Esta se caracteriza por una deservación de las fibras parasimpáticas colinérgicas, con una posterior reinervación parcial<sup>17</sup>. Esta alteración provoca una midriasis, inicialmente arreactiva a la acomodación y a la luz, pero que con el tiempo recupera el reflejo de la acomodación y convergencia, aunque en ocasiones esta respuesta es lenta; sin embargo, el reflejo fotomotor no suele recuperarse. La midriasis en es-

Fig 2.—Aspecto de la paciente tras realizar la prueba de esfuerzo en 2004, previa aplicación de yodo-almidón. Se observa claramente la delimitación neta entre la zona anhidrotica y el área hiperhidrotica. No había cambiado la extensión con respecto a las pruebas realizadas en 1995.

**TABLA 2. SÍNDROMES DISAUTONÓMICOS**

Entidad	Alteraciones
Síndrome del arlequín	Hipohidrosis circunscrita
Síndrome de Holmes-Adie	Arreflexia más pupila tónica
Síndrome de Ross	Hipohidrosis circunscrita más arreflexia más pupila tónica

\*Probablemente estos tres síndromes sean variantes de la misma entidad con distinta expresión clínica.

tadios avanzados se puede reducir en parte, y no llega a ser tan acusada como en las fases iniciales.

El diagnóstico diferencial con otros síndromes autonómicos no siempre es fácil<sup>30,31</sup>, pues existe mucha interrelación entre ellos (tabla 2), y lo más probable es que se trate de variantes de la misma entidad. Así, el síndrome de Holmes-Adie asocia arreflexia con pupila tónica (sin hipohidrosis), pero en un estudio de 30 pacientes con este síndrome se encontraron áreas de hipohidrosis en 17 de los mismos, lo que los reclasificaría como síndrome de Ross<sup>33</sup>. Del mismo modo, hablamos de síndrome del arlequín ante una hipohidrosis/anhidrosis segmentaria progresiva sin otras

alteraciones asociadas, pero la patocronía del síndrome de Ross es variable, y puede iniciarse con la alteración de la sudoración, por lo que algunos síndromes del arlequín con el tiempo podrían desarrollar otras alteraciones que los reclasificarían como un síndrome de Ross<sup>7,8</sup>. A pesar que algunos casos de síndrome de Ross presenten en alguna ocasión otra sintomatología vegetativa como hipotensión ortostática o impotencia, su distinción con otros síndromes disautonómicos más complejos, como el síndrome de Shy-Drager o una pandiasautonomía aguda, no suele ofrecer dificultad. Finalmente, hay casos que padecen un síndrome disautonómico pero que, como el nuestro, en el que los reflejos eran normales, no cumplen estrictamente los criterios del síndrome de Ross<sup>31</sup>. Sin embargo, no creemos que deban clasificarse como una entidad aparte, sino como un síndrome de Ross de expresión incompleta.

Habitualmente los pacientes con síndrome de Ross no precisan tratamiento, salvo evitar situaciones que desencadenen crisis de intolerancia al calor en los casos en los que eso ocurra. La hiperhidrosis compensatoria en los casos que sea intensa puede tratarse con iontoforesis<sup>21</sup> o toxina botulínica<sup>28</sup>, consiguiéndose una reducción del sudor sin que se desencadenen síntomas de intolerancia al calor.

## BIBLIOGRAFÍA

- Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT. Biology of sweat glands and their disorders. I Normal sweat gland function. *J Am Acad Dermatol*. 1989;20:537-63.
- Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, McNeely BU. Case 29-1994. *N Eng J Med*. 1994;331:259-65.
- Morsier G, Franceschetti A. Deux cas de syndrome Weill-Reys-Adie, don l'un avec migraines et dysfonctions thyroïdiennes et l'autre avec narcolepsie et hémianhidrose facio-brachiale. *Rev Oto-Neuro-Ophthalmol*. 1953;25:5-11.
- Ross AT. Progressive selective sudomotor denervation. *Neurology*. 1958;8:809-17.
- Bonin M, Skinner SL, Whelan RF. Holmes-Adie syndrome with progressive autonomic degeneration. *Aust NZ J Med*. 1961;10:304-7.
- Petajan JH, Danforth RC, D'Allesio DD, Lucas GL. Progressive sudomotor denervation and Adie's syndrome. *Neurology*. 1965;15:172-6.
- Hardin WB, Gay AJ. The phenomenon of benign areflexia. *Neurology*. 1965;15:613-21.
- Lucy DD, Van Allen MW, Thompson HS. Holmes-Adie syndrome with segmental hypohidrosis. *Neurology*. 1967;17:763-9.
- Esterly NB, Catalino SJ, Alter BP. Pupillonia, hyporeflexia and segmental hypohidrosis. *Neurology*. 1968;73:852-69.
- Frewin DB, Gilmore HR, Ho JQ, Scroop GC. Clinical, physiological and pathological observations in a case of progressive autonomic nervous system degeneration associated with Holmes-Adie syndrome and peripheral neuropathy. *Aust Ann Med*. 1968;17:141-7.
- Vanesse N, Molina-Negro P, Saint-Hilaire JM. Syndrome d'Adie associé à une hypohidrose segmentaire: étude clinique et neurophysiologique. *Rev Neurol*. 1974;130:237-44.
- Hoshino S, Oashi M, Sasada K, Yasue T. Anhidrosis combined with Adie syndrome. *Jpn J Dermatol*. 1974;84:473-80.
- Hedges TR, Gerner EW. Ross' syndrome (tonic pupil plus). *Br J Ophthalmol*. 1975;59:387-91.
- Glötzner FL, Grüniger W, Gail M. Adie-syndrom und autonomedysfunktion. *Fortschr Med*. 1977;37:2215-22.
- Horodencsy A, Horodencsy J. Ross' syndrome. *Klin Oczna*. 1978;48:603-4.
- Heath PD, Moss C, Cartlidge NEF. Ross syndrome and skin changes. *Neurology*. 1982;32:1041-2.
- Spector RH, Bachman DL. Bilateral Adie's tonic pupil with anhidrosis and hypothermia. *Arch Neurol*. 1984;41:342-3.
- Drummond PD, Edis RH. Loss of facial sweating and flushing in Holmes-Adie syndrome. *Neurology*. 1990;40:847-9.
- Bartin RH, Schmutz JL, Cuny JF, Vespignani H, Weber M, Beury J. Le syndrome de Ross. A propos d'une observation. *Ann Dermatol Venereol*. 1990;117:113-4.
- Weller M, Wilhelm H, Sommer N, Dichgans J, Wiethölter H. Tonic pupil, areflexia, and segmental anhidrosis: two additional cases of Ross syndrome and review of the literature. *J Neurol*. 1992;239:231-4.
- Reinauer S, Schauf G, Hölzle E. Ross syndrome: treatment of segmental compensatory hyperhidrosis by a modified iontophoretic device. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28:308-12.
- Bacon PJ, Smith SE. Cardiovascular and sweating dysfunction in a patient with Holmes-Adie syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56:1096-102.
- Peron Y, De Ferron E, Feve JR, Marion JL, Guiheumeuc P. Electrophysiological study of a case of diffuse loss of sweating with segmental hyperhidrosis associated with areflexia. *Neurophysiol Clin*. 1993;346:613-25.
- Díaz-Barrero M, Carretero G, Hernández-Gallego J. Hiperhidrosis hemicorporal compensatoria asociada a pupila de Adie (síndrome de Ross). *Neurología*. 1995;10:53-5.
- Olive JM. Observaciones acerca del síndrome de Ross. *Neurología*. 1995;10:185.
- Hernández-Gallego J. Observaciones acerca del síndrome de Ross. *Neurología*. 1995;10:186.
- Wolfe GI, Galeta SL, Teener JW, Katz JS, Bird SJ. Site of autonomic dysfunction in a patient with Ross' syndrome and postganglionic Horner's syndrome. *Neurology*. 1995;45:2094-6.
- Bergmann I, Duphin M, Naumann M, et al. Selective degeneration of sudomotor fibers in Ross syndrome and successful treatment of compensatory hyperhidrosis with botulinum toxin. *Muscle & Nerve*. 1998;21:1790-3.
- Shin RK, Galetta SL, Ting TY, Armstrong K, Bird SJ. Ross syndrome plus: beyond Horner, Holmes-Adie and harlequin. *Neurology*. 2000;55:1841-6.
- Chakravarty A, Mukherjee A, Roy D. Ross syndrome – a case documentation. *Acta Neurol Scand*. 2003;107:72-3.
- Sommer C, Lindenlaub T, Zillikens D, Toyka KV, Naumann M. Selective loss of cholinergic sudomotor fibers causes anhidrosis in Ross syndrome. *Ann Neurol*. 2002;52:247-50. *Ann Neurol*. 2002;52:247-50.
- Ballesteros M, García I, Daudén E, Ríos L, García A. Síndrome de Ross. *Actas Dermosifiliogr*. 2004;95:24s.
- Hallermann W. Schweißsekretionsstörungen beim Adie-Syndrom. Eine neuropathia multiplex der peripheren autonomen Nerven? *Aktuel Neurol*. 1990;17:179-83.