

Niveles de hormona de crecimiento en la acromegalia

Por los Dres.:

DAYSÍ NAVARRO DESPAIGNE*, RUBÉN PADRÓN DURÁN* y ANTONIO CLARO LÓPEZ*

Navarro Despaigne, D. y otros. *Niveles de hormona de crecimiento en la acromegalia*. Rev Cub Med 21: 4, 1982.

En 14 pacientes con acromegalia se analizó el tipo de respuesta en los niveles plasmáticos de hGH y glicemia a la sobrecarga de glucosa, hipoglicemia inducida por insulina regular y administración de L-dopa. No se encontró relación entre el tipo de respuesta a estos estímulos con el grado de actividad clínica ni con la localización de la lesión. Todos los pacientes presentaron niveles basales elevados de hGH. Las pruebas dinámicas realizadas tienen escaso valor en el diagnóstico positivo y el pronóstico de la acromegalia.

INTRODUCCION

Con la introducción del radioinmunoensayo de hormona de crecimiento (hGH),¹ hace aproximadamente dos décadas fue posible estudiar los mecanismos de control fisiológicos de la misma, y los cambios de la hormona durante diferentes enfermedades.^{1,3}

En la acromegalia han sido descritas alteraciones en la secreción de hGH, que van desde niveles basales ligeramente elevados, hasta la presencia de respuestas no adecuadas a diversos estímulos, tanto en pacientes con una enfermedad clínicamente activa, como en aquéllos con acromegalia no activa.^{4,7}

En este trabajo presentamos los resultados obtenidos al determinar los niveles de hGH basales y ante diferentes estímulos en un grupo de pacientes con acromegalia y analizamos el valor diagnóstico y pronóstico de las mismas.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron los 14 pacientes que presentaban acromegalia, ingresados en el Instituto Nacional de Endocrinología y Metabolismo durante los años 1979 y 1980. De estos pacientes, 7 eran del sexo femenino y 7 del masculino; 9 presentaban alteraciones radiológicas de la

* Especialista de I grado en endocrinología. INEM.

silla turca y 8 tenían manifestaciones clínicas de actividad endocrina y 7 no tenían estas manifestaciones.

A cada paciente se le determinaron los niveles de hGH en muestras de sangre extraídas de la vena antecubital en ayunas y después de los siguientes estímulos:

- a) Glucosa: se administraron 100 g de glucosa diluidos en 300 ml de agua por vía oral y se realizaron extracciones de sangre a los 30, 60 y 120 minutos postsobrecarga de glucosa.
- b) Hipoglicemia inducida por insulina: se administraron 0,03 U de insulina regular/kg de peso, en ayunas y se extrajo sangre a los 20, 30, 60, 90 y 120 minutos después.
- c) L-dopa: se extrajo sangre a los 20, 30, 90 y 120 minutos después de la administración oral de 500 mg de L-dopa.

En cada muestra de sangre se determinó glicemia por el método de glucosa-oxidasa⁸ y hGH por el método de doble anticuerpo de Randle y Haller.- La interpretación de los resultados se realizó siguiendo los criterios ya establecidos.^{10,11} Las características del grupo estudiado se muestran en el cuadro.

RESULTADOS

Niveles basales de hGH. En todos los pacientes los niveles de hGH basales fueron mayores de 5ng/ml.

Respuesta a la sobrecarga de glucosa: Se realizó en 13 pacientes, en cuatro los niveles de hGH aumentaron (respuesta paradójica), seis no mostraron cambios en los niveles de hGH (no respuesta) y en tres la respuesta fue normal. De los 10 pacientes con respuesta de la hGH anormal, en 4 se encontró una tolerancia a la glucosa alterada y actividad endocrina clínica en 6 casos.

Respuesta a la hipoglicemia inducida por insulina. De los 19 pacientes en que se realizó esta prueba; en 1 hubo disminución en los niveles plasmáticos de hGH (respuesta paradójica) en 2 no hubo respuesta y en los otros 6 se produjo un aumento de hGH (respuesta normal). En los 2 pacientes sin respuesta de hGH se comprobó hipoglicemia química durante la prueba, al igual que en los 6 que tuvieron una respuesta normal.

Respuesta a la L-dopa. Esta prueba se realizó en 11 pacientes, de los cuales 5 disminuyeron los niveles de hGH (respuesta paradójica), un paciente presentó una respuesta bifásica, otro no modificó los niveles de hGH (no respuesta) y 4 presentaron un aumento de los niveles de hGH (respuesta normal).

CUADRO

| Pac. | Sexo | Edad (años) | Tto. previo | Actividad endocrina | Silla turca | PTG glicemia | Respuesta de la hGH | | | |
|------|------|-------------|-----------------|---------------------|-------------|--------------|---------------------|----------------|------------------|----------------|
| | | | | | | | Basal mg/dl | Sobre* glucosa | Hipo* insulínica | Prueba* L-dopa |
| AGP | M | 55 | No | Inact | Pat | Pat | 16,9 | No resp | Normal | Normal |
| JSC | F | 51 | Cobaltoterap | Inact | Normal | Normal | 74 | Normal | — | — |
| JVP | M | 26 | Cobalto + Cirug | Act | Pat | Normal | 22 | Normal | Normal | Bifásica |
| BNH | F | 36 | Cobaltoterap | Inact | Pat | Normal | 78,2 | Normal | Normal | Normal |
| PGG | M | 59 | Cobaltoterap | Inact | Normal | Pat | 68,2 | No resp | Paradój | Paradój |
| MGG | F | 50 | No | Act | Normal | Pat | 8,2 | Paradój | Normal | Paradój |
| PLE | M | 60 | No | Act | Pat | Normal | 5,8 | Paradój | No resp | Normal |
| ERG | M | 31 | Cirugía | Inact | Pat | Normal | 166 | Paradój | — | Paradój |
| NLL | M | 50 | Cobaltoterap | Act | Normal | Normal | 19,8 | Paradój | Normal | Normal |
| BV | F | 65 | No | Inact | Pat | Pat | 13,9 | No resp | Normal | — |
| EMB | F | 45 | Cobaltoterap | Inact | Pat | Normal | 6,2 | No resp | — | Paradój |
| SR | F | 36 | No | Act | Pat | Pat | 92 | — | No resp | Paradój |
| AAP | M | 70 | Cobaltoterap | Act | Pat | Normal | 38 | No resp | — | — |
| JPA | M | 35 | No | Act | Normal | Normal | 29 | No resp | — | No resp |

* Tipo de respuesta

Abreviaturas: Inact-inactivo, Act-activo, Pat-patológico, Paradój-paradójica.

COMENTARIOS

Hace aproximadamente 80 años que se planteó la relación entre la acromegalia y las células eosinófilas de la hipófisis,¹²⁻¹⁴ pero sólo hace poco más de 20 años que fue posible demostrar la misma al confirmarse un aumento de hormona de crecimiento en estos pacientes; sin embargo, queda mucho que aclarar en cuanto al valor diagnóstico y evolutivo de los niveles de hGH durante la acromegalia.

Al igual que otros autores,¹¹ nuestros resultados confirman que un aumento en los niveles basales de hGH constituye uno de los hallazgos más constantes en la acromegalia, lo que le brinda un gran valor diagnóstico a este proceder, pero al persistir elevados en presencia de inactividad clínica esta determinación limita el valor pronóstico evolutivo.

Estos resultados han sugerido que en la acromegalia, además de estar alterados los mecanismos hipotálamo-hipofisarios de secreción de hGH, el efector periférico de la hormona también debe estar "dañado", o pudieran existir diferentes grados de actividad biológica de la hGH; ambos postulados han sido confirmados por *Gordon y colaboradores*¹¹ y *Luizzi y colaboradores*¹⁷ al encontrar el primero dos tipos de hGH, una pequeña "activa" y otra grande "poco activa" y que los niveles de la pequeña son los que disminuyen después del tratamiento, y el segundo hallar alteraciones de los receptores a la hGH en la acromegalia.

Un hecho definido en la fisiología de la secreción de hGH es que las variaciones de la glicemia al actuar a través del hipotálamo, son capaces de modificar los niveles de hGH plasmática; por eso se plantea que la hipoglicemia estimula su producción y la hiperglicemia la inhibe. El tipo de respuesta ante estos estímulos fue muy variada en nuestros pacientes y no parece guardar relación con los niveles de glicemia ni con el grado de actividad clínica de la acromegalia.

La respuesta de hGH de nuestros pacientes enfermos a la L-dopa también fue diversa y sin relación con la actividad clínica de la enfermedad.

La acromegalia para muchos autores^{4,5,18,22} es una enfermedad hipotalámica, donde inicialmente hay un aumento del factor estimulador de la producción de hGH o una inhibición del factor inhibidor de hGH, lo que se traducirá por una estimulación mantenida de las células adenohipofisarias productoras de GH y la formación de una hiperplasia inicial, luego un microadenoma y finalmente verdaderos adenomas hipofisarios. Hipotéticamente en aquellos pacientes donde se obtienen respuestas normales con las pruebas dinámicas los mecanismos reguladores de la secreción hipofisaria de hGH existen normalmente y la enfermedad estaría limitada a un trastorno hipotalámico, mientras que en aquéllos con respuestas anormales la causa de la enfermedad estaría localizada en la hipófisis, y por consiguiente el valor diagnóstico de estas pruebas estaría en que podrían ayudar a localizar el sitio de la lesión y por tanto, nos orientarían el tratamiento que se debe seguir. Sin embargo, nuestros pacientes con respuestas nor-

males en dichas pruebas presentaron en su mayoría alteraciones radiológicas de la silla turca y 4/5 pacientes presentaron respuestas *patológicas* a los estímulos realizados.

Hasta el presente todas estas pruebas son utilizadas para establecer con certeza el diagnóstico positivo de la enfermedad, pero como hemos señalado tienen un valor pronóstico limitado, por lo que aconsejamos seguir utilizando el criterio clínico (de la presencia de dos o más signos de actividad), como criterio de actividad endocrina y la determinación de los niveles basales de hGH para confirmar nuestro diagnóstico.

SUMMARY

Navarro Despaigne, D. et al. *Growth hormone levels in acromegaly*. Rev Cub Med 21: 4, 1982.

In 14 patients with acromegaly, type of response within hGH and glycemia plasma levels to glucose overload, hypoglycemia induced by normal insuline and L-dopa administration was analyzed. No relationship was found between type of response to these stimuli and clinical activity degree, neither to site of lesión. All the patients showed high hGH basal levels. Dynamic tests performed have deffective valué for positive diagnosis and for prognosis of acromegaly.

RESUME

Navarro Despaigne, D. et al. *Taux d'hormone de croissance dans l'acromégalie*. Rev Cub Med 21: 4, 1982.

Il est analysé, chez 14 patients atteints d'acromégalie, le type de reponse dans les taux plasmatiques d'hGH et la glycémie á la surcharge de glucose, hypoglycémie provoquée par insuline régulière et par administration de L-dopa. Il n'a pas été trouvé de rapport entre ie type de réponse á ces stimuli avec le degré d'activité clinique, ni avec la locali- sation de la lésion. Tous les patients ont présenté des niveaux de base d'hGH élevés. Les épreuves dynamiques réalisées ont une faible valeur dans le diagnostic positif et dans le pronostic de l'acromégalie.

PE3XME

HaBappo flecnaflrHe, 2L a.jp. YpoBHa ropMOHa pocTa npa aupo-
MaraJIHH. Rev Cub Med 21 s 4. 1982.

y 14 naimeHTOB c aKDOMerajmeM nnoBo,maTCH aHa^H3 Tmia oTBepa- Ha mia3MaTHHOCKBe ypoBHH hGH a
rjnmeMiw Ha nepeHarpy3Ky ivnD- K03H, ranorjmkEMMi, BH3Bamíom odHHHoro
HHcyjmHa h ajtMHHCTpa rcaeft L - dopa.He óimo oOHapyxeHo cbh3e Mesmy
tmíom OTBeTa Ha 9TH pa3jrpox0Tejra h cTeneHtro kjihhh^isckoíí aKTHBH0CTH,
hh c ^o- KajiH3aiiOefi nopajcena. Y bcsx nai iHeHTOB óujm noBHineHHMH Óa3a JILHH6
ypOBHH hGH. üp0Be^eHHKe ÍCHHaMHH6CKH6 HCnHTaHUH HMeJIH - Hetíojibffloe
3HaH8HHe b nocTaHOBKe nojioKHTe^BHoró jí HarH03a b - b nporaose aKpoMerajnu.

BIBLIOGRAFIA

1. *Luft, R. et al:* Human Growth hormone. The history of an hormone. *Lekantirninqen* 69: 3481, 1972.
2. *Cerasi, E. et al.:* Determination of human growth hormone in plasma by a double antibody radioimmunoassay. *Acta Endocr* 53: 101, 1966.
3. *Thomas, F. J. et al.:* Radioimmunoassay of human growth hormone: technique and applications to plasma, cerebrospinal fluid and pituitary extracts. *J Clin Path* 25: 774, 1972.
4. *Martin, J. B.:* Neural regulation of Growth hormone secretion. *New Engl J Med* 28: 1584, 1973.
5. *Werner, S.:* Regulation of growth hormone secretion during normal conditions and in patients with Acromegaly. *Acta Endocr (Suppl.)* 216 : 88, 179, 1978.
6. *Cryer, P. E.; W. H. Daug Haday:* Regulation of growth hormone secretion in Acromegaly. *J Clin Endocr Metab* 29: 386, 1969.
7. *Lowrence, A. M., et al.:* Growth hormone. Dynamics In Acromegaly. *J Clin Endocr Metab* 31: 239, 1970.
8. *González, R., et al.:* Estudio Metodológico de la glicemia por el analizador automático AC-60. *Actual Endocr* 1: 1, 1977. (Cuba).
9. *Navarro, D. et al.:* Niveles de hormona de crecimiento durante el test de L-dopa en pacientes acromegálicos. *Rev Cub Med* 19: 177, 1980.
10. *Navarro, D. et al.:* Respuesta de la hormona de crecimiento a la sobrecarga de glucosa en acromegálicos. *Rev Cub Med*.
11. *Normas de diagnóstico y tratamiento. INEM (Cuba). En: Endocrinología y Metabolismo 4ta. parte. (En prensa).*
12. *Gordon, D. et al.:* Acromegaly. A review of 100 cases. *Lancet* 2: 279, 1971.
13. *Christy, N. C.:* Hipófisis anterior. En: *Tratado de Medicina Interna. 14ta. ed. Ed-Berson-McDermott-Interamericana-México-Argentina-España-Venezuela, 1977. P. 1986.*
14. *Daughaday, W. H.:* The adenohipophysis. In: *Textbook of Endocrinology. R. H. Williams. 5ta. ed. Philadelphia London, Toronto, E. Saunders, Co. 1974. P. 76.*
15. *Cryer, P. E.; W. H. Daugday:* Growth hormone in: *Clinical Neuroendocrinology. Ed. Martin, L. and Besser, G. Academic Press. New York, San Francisco-London, 1977. P. 265.*
16. *Gordon, P. et al.:* Evidence for higher proportion of little growth hormone with radio-receptor activity in acromegale plasma. *J Clin Endocr Metab* 43 : 364, 1976.
17. *Luizzi, A. et al:* Growth hormone releasing activity of TRH and GH, lowering effect of dopaminergic drugs in Acromegaly. Homogeneity in two responses. *J Clin Endocr Metab* 39: 871, 1974.
18. *Winter, J.; D. Barwich:* Circadian rhythms of GH, ACTH and PrL plasma levels in patients with active, inactive and cured acromegaly. *Acta Endocr (Suppl.)* 225: 199, 1979.
19. *Mims, R., et al:* The effect of a single dose of L-dopa on pituitary hormones in Acromegaly obesity and in normal subjects. *J Clin Endocr Metab* 37: 34, 1973.
20. *Tolis, G. et al:* Dynamic evaluation of GH and PrL secretion in active acromegaly with high and low GH output. *Acta Endocr* 78: 251, 1975.
21. *Bech, J.C. et al:* Plasma biological and immunoreactive human growth hormone, like activity. *Endocrinology* 87: 506, 1970.