

Cartas al Director

Respuesta paradójica de GH tras sobrecarga oral de glucosa en paciente sin acromegalia

Sr. Director:

La falta de supresión de los valores de GH tras la sobrecarga oral de glucosa (SOG) se ha considerado tradicionalmente como la herramienta fundamental en el diagnóstico de acromegalia^{1,2}, así como el mejor medio para diferenciar la hipersecreción de GH patológica de aquella debida a causas fisiológicas como el estrés. La utilidad de este test ha sido también reconocida en el Documento de Consenso de los Criterios de Curación de Acromegalia³.

Se han descrito casos de falta de supresión asociada a ciertas patologías, como reconoce el citado consenso. Sin embargo, no hemos encontrado en la bibliografía ningún caso publicado de respuesta paradójica en adultos sanos. Por ello, consideramos de interés la presentación de esta paciente, que constituye un caso de falso positivo para dicho test funcional sin patología asociada que lo justificase.

Paciente de 20 años de edad, sin antecedentes de interés, remitida por su médico de atención primaria que en estudio de hirsutismo detecta prolactina basal de 56,7 y 64 ng/ml (rango normalidad, 2-20). La paciente refería hirsutismo desde la adolescencia, menarquia a los 14 años con reglas normales, sin galactorrea. No tomaba ningún tipo de medicación. En la exploración física se evidenció: peso 52 kg, talla 153 cm, presión arterial de 130/65 mmHg. Sin galactorrea. Hirsutismo, 12 puntos (clasificación Ferriman-Gallwey); el resto de la exploración era normal. En la analítica se observa: bioquímica de sangre y orina: normal, TSH: 0,93 µU/ml (rango normalidad, 0,32-5), prolactina: 29,5 y 19,5 ng/ml, IGF-I, 225 ng/ml (rango normalidad, 71-290), GH, 10,7 ng/ml (normal < 5), A4-androstenediona, 3,5 ng/ml (rango normalidad, 0,3-3,1), DHEAS, 282 µg/dl (rango normalidad, 120-360), 17-OH-progesterona, 1,4 ng/ml (rango normalidad, 0,1-1,4), FSH en fase folicular, 5,4 µU/ml (rango normalidad, 2-10), LH en fase folicular: 3,7 µU/ml (rango normalidad, 2-14), testosterona plasmática libre, 2,4 pg/ml (rango normalidad, 0,9-2,5). Estradiol en fase folicular, 37 pg/ml (rango normalidad, 20-220).

Ante el hallazgo de valores elevados de GH (determinados por radioinmunoanálisis) se determinó la GH tras una sobrecarga oral de glucosa (SOG) (75 g por vía oral), que se repitió en una segunda ocasión al no disponer en un primer momento de los datos de glucemia y del valor de GH a los 120 min por problemas técnicos (tabla 1). Estímulo de GH con TRH (500 µg/i.v.): basal 8,8; máximo 2,2, estímulo de GH con GRF (1 µg/kg peso i.v.) basal 16,5, máximo > 50. Se determinó nuevamente IGF-I, 257 ng/ml, IGFBP-3, 3,5 µg/ml (rango normalidad, 2-4), y prolactina, 17,8.

TABLA 1. Valores de GH (ng/ml) y glucemia (mg/dl) tras sobrecarga oral de glucosa

Tiempo (min)	0	30	60	90	120
GH	0,6	42,5	56,1	34,4	
GH	0,9	34,2	50	18,3	6,3
Glucemia	67	138	116	111	79

La bioquímica general, Ca y P se mantuvieron normales. Se realizó resonancia magnética nuclear de silla turca con contraste, sin encontrarse anomalías en el área hipofisaria.

Durante el seguimiento de la paciente (18 meses) nunca se detectó ningún signo o síntoma compatible con acromegalia, las reglas se mantuvieron normales, el hirsutismo estable y nunca presentó galactorrea. Fue diagnosticada de hiperprolactinemia idiopática resuelta espontáneamente e hirsutismo idiopático, y recibió tratamiento combinado de acetato de ciproterona y estrógenos-progestágenos.

En esta paciente, el aumento de los valores de GH basales se detectó dentro del proceso de diagnóstico diferencial de la hiperprolactinemia, una de cuyas causas es el tumor mixto secretor de GH y PRL. Como es bien conocido, la GH es una hormona de estrés y el aumento aislado de su valor basal no es diagnóstico de hipersecreción de GH. Por este motivo, el test de supresión tras SOG se ha considerado el estudio definitivo para el diagnóstico de acromegalia⁴. En el caso que presentamos, dicho test no sólo no suprimió los valores de GH por debajo de 1 ng/dl como se considera normal³, sino que evidenció un enorme aumento de GH, con un pico máximo a los 60 min en los dos estudios realizados, como ocurre en el 10% de las acromegalias⁵. Las dos SOG realizadas mostraban resultados de GH equiparables, lo que descarta cualquier posibilidad de error en la metodología del estudio.

No obstante lo anterior, la paciente no presentó en ningún momento rasgo clínico alguno compatible con acromegalia y mantuvo en todo momento valores de IGF-I e IGFBP-3 dentro de la normalidad; tampoco se observó aumento de GH tras TRH como ocurre hasta en el 75% de los acromegálicos⁶. La ausencia de imágenes patológicas en silla turca en la exploración de RMN es otro dato en contra del diagnóstico de acromegalia, y si bien existen casos de tumores ectópicos secretores de GRF, en estos casos no suele haber respuesta al estímulo con GRF², a diferencia del caso descrito.

Nos encontramos, por tanto, ante una mujer que presenta un aumento paradójico de GH tras SOG sin acromegalia. Aunque se han descrito previamente respuestas de este tipo en sujetos no acromegálicos, siempre han sido asociadas a diversas patologías, como diabetes mellitus, malnutrición proteica, insuficiencia renal, anorexia nerviosa, síndrome de Turner, porfiria aguda intermitente, hepatopatía crónica e hipertiroidismo^{3,7}; ninguna de ellas estaba presente en esta paciente. También se han publicado respuestas anómalas de GH a SOG en adolescentes, especial-

mente de talla elevada⁸⁻¹⁰, que tampoco es el caso de la paciente presentada. Por otro lado, la enferma no se encontraba bajo el efecto de ninguna medicación que pudiera justificar su hiperprolactinemia inicial o influir en sus valores de GH; sobre este aspecto, la paciente fue reiteradamente interrogada. Finalmente, el hirsutismo idiopático con valores androgénicos normales que presentaba este caso no se ha descrito como una causa de aumento secundario de GH.

La paciente descrita es, por consiguiente, un caso de respuesta paradójica de GH a SOG en una mujer no adolescente sin patología asociada (exceptuando su hirsutismo idiopático), del que no hemos encontrado precedente en la literatura médica (Medline 1975-2002, palabras clave: *oral glucose, growth hormone*), y que cuestiona la especificidad de este test en el diagnóstico de acromegalia. Este hallazgo confirma la necesidad de tener muy presentes los valores de IGF-I, además de los resultados del test de SOG, antes de establecer este diagnóstico, tal y como recomienda el Documento de Consenso de los Criterios de Curación de Acromegalia³.

M.A. Gargallo^a y A.I. Jiménez^b

^aUnidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Torre.

^bUnidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gsponer J, De Tribolet N, Deruaz JP, Janzer R, Uske A, Mirmanoff RO, et al. Diagnosis, treatment, and outcome of pituitary tumors and other abnormal intrasellar masses. Retrospective analysis of 353 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:236-69.
2. Ezzat S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:703-23.
3. Guistina A, Barkan A, Casanueva F, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:526-9.
4. Stoffel-Wagner B, Springer W, Bidlingmaier F, Klingmüller D. A comparison of different methods for diagnosing acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:531-7.
5. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:565-83.
6. De Marinis L, Mancini A, Zuppi P, Anile C, Maira G. Paradoxical growth hormone response to thyrotropin releasing hormone in active acromegaly: clinical correlations and prognostic value. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990;122:433.
7. Lucas T. Acromegalia. Gigantismo. En: Tresguerres JAF, Aguilar Benítez de Lugo E, Devesa Mugica J, Moreno Esteban B, editores. *Tratado de endocrinología básica y Clínica*. Madrid: Editorial Síntesis, 2000; p. 447-75.
8. Holl RW, Bucher P, Sorgo W, Heinze E, Homoki J, Debatin KM. Suppression of growth hormone by oral glucose in the evaluation of tall stature. *Horm Res* 1999;51:20-4.
9. Pieters GFFM, Smals AGM, Kloppenborg PWC. Defective suppression of growth hormone after oral glucose loading in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51:265-70.
10. Brion DEB, Garnier P, Schimpff RM, Chaussain LJ, Job JC. Growth hormone response to thyrotropin releasing hormone and oral glucose loading test in tall children and adolescent. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:429-31.

¿Adenoma o carcinoma suprarrenal virilizante?

Sr. Director:

Hemos leído atentamente la carta de Rodríguez et al¹ y quisiéramos hacer algunas puntualizaciones. La paciente descrita presentaba un tumor virilizante. Lo que nos parece más difícil de precisar es que fuera un carcinoma y no un adenoma suprarrenal. La radiología puede ayudarnos en esta diferenciación. La resonancia magnética suele mostrar, en el carcinoma, un aumento de la intensidad de señal en T2 debido a su alto contenido en agua². La densidad del tumor en la TC suele ser superior a 10 unidades Hounsfield (UH) que se incrementa a más de 40 UH a los 30 min de administrar contraste³. Los bordes del tumor suelen ser irregulares y mal definidos.

Aunque en el caso presentado estaban elevadas la testosterona, la androstendiona y la DHEA-S, eran las dos primeras hormonas las que presentaban mayores elevaciones. Los adenomas suprarrenales virilizantes secretan con frecuencia todas estas hormonas⁴. Algunos de estos adenomas no responden a la ACTH, pero sí lo hacen a la LH. El carcinoma adrenal virilizante secreta en la mayoría de los casos andrógenos con actividad biológica escasa como la DHEA-S y otros esteroides⁴ Δ⁵.

Aunque el tumor presentado podría tratarse de un carcinoma en estadio II (tumor mayor de 5 cm confinado a la suprarrenal)⁵, sorprende el estudio citológico. Era un tumor escasamente pleomórfico y sin mitosis. Las células del cáncer suprarrenal presentan en general mitosis abundantes, citoplasma escaso y gran pleomorfismo⁶. Las zonas de hemorragia y también de necrosis son frecuentes⁶.

Concluimos haciendo hincapié en la dificultad que entraña diferenciar en la suprarrenal, como en otras glándulas endocrinas, un tumor benigno de otros malignos. Sólo la invasión vascular y capsular es indicativa de malignidad. En otras ocasiones, el diagnóstico está claro al demostrarse invasión de órganos vecinos o metástasis a distancia.

V. Estopiñán^a, J.A. Martínez^b, M. Galindo^b y P. Majó^b

^aUnidad de Endocrinología. Hospital Obispo Polanco. Teruel. ^bUnidad de Urgencias. Hospital Obispo Polanco. Teruel. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez I, Páramo C, Luna R, Sierra JM, García-Mayor RV. Carcinoma suprarrenal virilizante: a propósito de un caso. *Endocrinología* 2003;50:149-50.
2. Stratakis CA, Chrousos GP. Endocrine tumors. En: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia: Lippincott, Raven-Publishers, 1997; p. 947.
3. Young Jr WF. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:159-85.
4. Vermeulen A, Rubens R. Adrenal virilism. En: Virian HT James, editor. *The adrenal gland*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1992; p. 413-40.
5. Stratakis CA, Chrousos GP. Adrenal cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29:15-25.
6. Weiss LM. Comparative histologia study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 1984;8:163-9.