

Déficit de hormona de crecimiento adquirido y su evolución con la aplicación de hormona de crecimiento en un Golden Retriever adulto

Acquired growth hormone deficiency and its evolution with the application of growth hormone in an adult Golden Retriever

María Carolina Ghersevich¹  Víctor Alejandro Castillo² 

1. Universidad Católica de Córdoba, Facultad de Ciencias Agropecuarias

2. Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Veterinarias, Cat Clín Med Peq Animales, H. Escuela-U Endocrinología

Correspondencia: María Carolina Ghersevich. Email: 9703547@ucc.edu.ar

Resumen

El déficit de hormona de crecimiento (GH) es una endocrinopatía de baja prevalencia y aún menos frecuente, en el perro adulto (adquirida). Se reporta el caso de un canino hembra, de raza Golden retriever, de 7 años, castrada. El motivo de consulta es la pérdida severa de pelo. El pelo remanente, estaba reseco y decolorado. Asimismo, esta perra presentaba atrofia de los músculos temporales y el propietario refería un estado de apatía.

Al momento de la consulta, estaba siendo tratada con levotiroxina 600 µg cada 12 h por un período de 6 meses sin resultados y pese a que las concentraciones de TSH y T4 total estaban dentro del rango de referencia. Se volvieron a reevaluar las hormonas del eje tiroideo y se solicitaron también las hormonas del eje adrenal (ACTH, cortisol y relación cortisol: creatinina en orina); todas dentro del rango de referencia. Así mismo se solicitó ecografía de la glándula tiroidea y de las glándulas adrenales, siendo sus morfologías y tamaños normales. Antes estos resultados, se decidió evaluar el eje somatotropo por medio de la medición de IGF-1, estimulación con xilacina y tomografía axial computada de la región selar (hipófisis). La concentración de IGF-1 fue <15 ng/mL (200-400 ng/mL) y no hubo respuesta al estímulo con la xilacina, lo que es indicativo de déficit de GH. La tomografía informó de la presencia de un adenoma de 5,25 x 4,86 mm (P/B=1,1). Se indicó el tratamiento con hormona de crecimiento y a los 2 meses ya se hacía notable el crecimiento del pelo, la mejora en la actitud cognitiva, y un aumento de las concentraciones del IGF-1 a 95,4 ng/mL.

CONCLUSION: Este caso ejemplifica la importancia de una aproximación diagnóstica integral, la consideración de diagnósticos menos comunes y la necesidad de una atención veterinaria especializada para abordar eficazmente problemas de salud complejos en animales. El éxito del tratamiento de la deficiencia de GH en este caso destaca la importancia de la identificación precisa de la causa subyacente de los síntomas, lo que lleva a una mejora significativa en la calidad de vida del paciente canino.

Palabras claves: hormona de crecimiento; déficit de hormona de crecimiento; IGF-1; eje somatotropo; insuficiencia hipofisaria.

Abstract

Growth hormone (GH) deficiency is an endocrinopathy of low prevalence and even less frequent, in the adult dog (acquired). The case of a 7-year-old neutered female Golden retriever breed is reported. The reason for consultation is severe hair loss. The remaining hair was dry and discolored. Also, this bitch presented atrophy of the temporal muscles and the owner reported a state of apathy.

At the time of the consultation, she was being treated with levothyroxine 600 µg every 12h for a period of 6 months without results and despite the fact that the concentrations of TSH and total T4 were within the reference range. The thyroid axis hormones were reassessed and the adrenal axis hormones (ACTH, cortisol, and cortisol: creatinine ratio in urine) were also requested; all within the reference range. Likewise, an ultrasound of the thyroid gland and the adrenal glands was requested, their morphologies and sizes being normal. Before these results, it was decided to evaluate the somatotrophic axis by measuring IGF-1, stimulation with xylazine and computed tomography of the sellar region (hypophysis). IGF-1 concentration was <15 ng/mL (200-400 ng/mL) and there was no response to xylazine stimulation, which is indicative of GH deficiency. The tomography revealed the presence of an adenoma measuring 5.25 x 4.86 mm (P/B=1.1). Treatment with growth hormone was indicated and at 2 months hair growth, improvement in cognitive attitude, and an increase in IGF-1 concentrations to 95.4 ng/mL were already noticeable.

CONCLUSION: This case exemplifies the importance of a comprehensive diagnostic approach, considering less common diagnoses, and the necessity of specialized veterinary care to effectively address complex health issues in animals. The success of the growth hormone deficiency treatment in this case underscores the significance of accurately identifying the underlying cause of the symptoms, leading to a significant improvement in the quality of life of the canine patient.

Keywords: growth hormone; growth hormone deficiency; IGF-1; somatotrophic axis; pituitary insufficiency.

Caso

El déficit de hormona de crecimiento (GHD) es una endocrinopatía de baja prevalencia, representando el 1% de casos atendidos en el Hospital de Veterinaria de la Fac de Ciencias Veterinarias-UBA. Si bien es esperable que dicha deficiencia se manifieste durante la etapa de crecimiento, provocando retraso en el desarrollo proporcionado; es decir, a diferencia de la falta de desarrollo por deficiencia de otras hormonas (hormonas tiroideas), en este caso no se alteran las proporciones corporales. Al llegar a la edad adulta, la deficiencia de GH se manifiesta, entre otros signos, en alteraciones dermatológicas¹. Si bien esta deficiencia en el adulto es continuidad de la etapa de cachorro, el GHD puede adquirirse en la adultez por causas diversas siendo la principal etiología reportada la hipofisectomía², pudiendo también deberse a la hipofisitis linfocítica³. Las alteraciones dermatológicas que se describen en el GHD se deben a que tanto la hormona de crecimiento (GH) como su mediador, el factor insulino similar-1 (IGF-1) actúan en el folículo piloso favoreciendo el crecimiento del pelo, y en la piel regulando su actividad y crecimiento celular de la dermis y epidermis. Por otra parte, la GH es necesaria para el correcto funcionamiento del linfocito T, por lo que su deficiencia cursa con falla inmunitaria inmunomediada, siendo

individuos inmunocomprometidos⁴. A nivel de la piel este problema se expresa con dermatitis infecciosa reiterada. Otros eventos observados han sido el envejecimiento precoz y cierto grado de letargo o disfunción cognitiva^{5,6}.

El presente caso se trata de una Golden retriever de 7 años, castrada al año de edad, y de 27 Kg. El propietario refiere que el cuadro había comenzado dos años atrás del momento de la consulta, con pérdida progresiva del pelo, hasta llegar a una grave pérdida de pelo (caída de mechones completos de pelo). Se le practicaron estudios dermatológicos: raspaje de piel y cultivo micológico, ambos arrojaron resultados negativos. Aportaba un estudio de hormonas tiroideas, donde la T4 total y la TSH se hallaban en su rango de referencia (1,7 µg/dL y 0,07 ng/mL respectivamente), y ningún otro estudio de laboratorio. A pesar de estos resultados, le habían indicado la suplementación con 600 µg/totales diarios de levotiroxina, que no resolvió el motivo original de la consulta, luego de 6 meses de tratamiento. La paciente continuaba con un empeoramiento del cuadro clínico: mala calidad del pelo e incremento de su caída.

Al examen clínico (Figura 1), el pelo carece de brillo, seco al tacto, habiendo áreas de alopecia en las 4 extremidades, cadera, cola (aspecto de

cola de rata) flancos y abdomen. Presenta leve atrofia de los músculos temporales. La piel impresiona inelástica, pero de grosor normal. No refería poliuria, polidipsia ni polifagia. El dueño lo notaba con poca actividad y ánimo.



Figura 1. A Golden retriever antes del tratamiento con hormona de crecimiento. Nótese el aspecto del pelo, alopecia y atrofia de temporales. B A los 2 meses de recibir la hormona de crecimiento, donde puede observarse el crecimiento de pelo nuevo.

La frecuencia cardíaca y respiratoria eran normales al momento de la inspección, al igual que la auscultación del tórax. Se solicitó un nuevo laboratorio general y repetición de hormonas tiroideas, cortisol plasmático, ACTH plasmática, relación cortisol: creatinina en orina (método de quimioluminiscencia) junto con ecografía de tiroides y abdomen, puntualizando en las glándulas adrenales. Los resultados de laboratorio (Tabla 1) mostraron todas las determinaciones dentro del rango de referencia.

Tabla 1. Valores de laboratorio hallados en la Golden retriever al momento del diagnóstico y a los dos meses de tratamiento.

Valores de referencia de las hormonas: TSH: 0,02-0,35 ng/ml; T4 total: 1,5-4 µg/dl; T4 libre: 0,7-2,5 ng/ml; ACTH: 10-65 pg/ml; Cortisol: 0,8-5 µg/dl; RC/C: $<20 \times 10^{-6}$; IGF-1: 100-400 ng/mL.

	Al diagnóstico	2 meses de tratamiento
TSH (ng/ml)	0,07	-----
T4 total (µg/dl)	1,9	-----
T4 Libre (ng/dl)	2,3	-----
Colesterol total (mg/dl)	240	233
Triglicéridos (mg/dl)	120	108
Glucosa (mg/dl)	84	81
Fosfatasa Alcalina (UI)	150	187
GPT/ALT (UI)	40	52
GOT/AST (UI)	32	43
ACTH plasmática (pg/ml)	35	-----
Cortisol plasmático (µg/dl)	5,2	-----
RC/C	8×10^{-6}	-----
IGF-1 (ng/ml)	< 15	95,5

La ecografía de tiroides y glándulas adrenales informó de morfología, aspecto y tamaño normal (lóbulos tiroideos y glándulas adrenales).

Se consideró como posibles diagnósticos el déficit de GH o insuficiencia hipofisaria adquirida, teniendo en cuenta las concentraciones de TSH hacia el límite de detección inferior en las dos mediciones aportadas. Se procedió a solicitar tomografía computada (TC) de la región selar, medición de IGF-1 (método por quimioluminiscencia) y test de estimulación con xilacina (200 µg/kg/EV con medición de glucosa en tiempos basal, 15,30,45 y 60 minutos)⁶.

La TC informó de la presencia de un adenoma de 5,25 x 4,86 mm, siendo la relación hipófisis/cerebro (P/B ratio) de 1, 1 (referencia <0,3) (Figura 2).

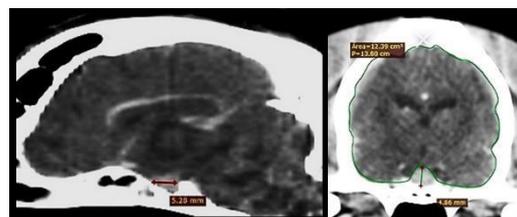


Figura 2. Tomografía computada de la Golden retriever. Corte sagital (izquierda) y axial (derecha) donde puede verse el adenoma de hipófisis y sus medidas (marcadas con flechas), en tanto que la relación P/B fue de 1,1.

Las concentraciones de IGF-1 fueron < 15 ng/mL (ref: 100-400 ng/mL), no habiendo incremento de la glucosa en los tiempos evaluados (referencia: incremento de la glucemia >50% respecto del valor basal), lo cual indica, junto al valor de IGF-1, déficit secretorio de GH (Figura 3). Estos estudios confirmaron la deficiencia de GH pudiendo ser causada por la presencia del posible adenoma.

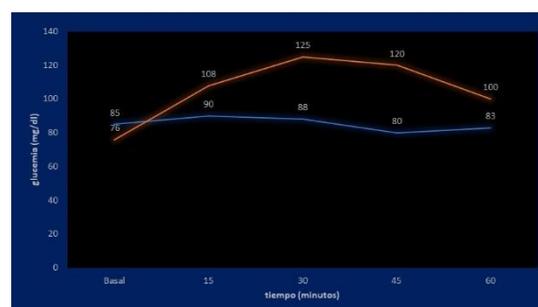


Figura 3. Test de estimulación con xilacina (200 µg/kg EV) con medición de la glucemia en tiempos Basal (0), 15, 30, 45, 60 minutos. Nótese que la glucemia no se incrementa a lo largo de la curva (línea azul). En caso testigo que hay secreción de GH, la glucosa aumenta en más del 50 % del valor basal, sea en forma lineal (como se muestra en líneas roja) o en un pico. Se muestran los valores obtenidos de glucosa tanto en el caso problema como en el testigo.

Se indicó tratamiento con GH (HHT Somatotropina 4 UI (1,33 mg/ml, Biosidus.), aplicando 0,5 ml cada 7 días. A los 60 días de recibir la GH se repitió la medición de IGF-1, Estando su valor en 95,5 ng/ml. Clínicamente se notaba crecimiento de pelo nuevo en las zonas con alopecia, de color y aspecto normal (Fig 1). Por otra parte, recuperó masa muscular y el propietario lo notaba de buen ánimo y activa. Se indicó continuar con las aplicaciones de GH por otros dos meses y realizar una nueva medición de IGF-1, evento que será posterior de la presentación presente, junto con una nueva TC de la región selar.

Discusión

El caso presentado, además de ser extremadamente raro, demuestra la necesidad de tener en consideración la deficiencia de GH como causa de alopecia, alteraciones en el grosor de la piel, deterioro cognitivo y pérdida de masa muscular. Si bien son signos que pueden hacer pensar en hipotiroidismo, las concentraciones de TSH y T4 (total y libre) y valores del lipidograma, descartaron esta enfermedad, además de hallarse la glándula tiroidea normal al estudio ecográfico. Podría pensarse en un cuadro de Síndrome de Cushing atípico, sin embargo, las hormonas evaluadas como la morfología de las glándulas adrenales y datos del laboratorio general (enzimograma hepático y lipidograma) nos llevaron a descartar dicha patología. Sabiendo que el déficit de GH puede ser causa de alopecia, como también alterar el metabolismo de la piel y músculos dado sus acciones anabólicas¹⁻², teniendo además efecto en el metabolismo neuronal⁴⁻⁷, es importante considerar la GHD como causa del cuadro comentado. El hecho que sea un perro adulto y de talla normal, hace pensar en un cuadro adquirido de dicho déficit, siendo una de las causas el adenoma no funcional de hipófisis. La TC realizada confirmó esta sospecha, si bien sería útil el estudio inmunohistoquímico e histológico del adenoma informado. Con la aplicación de la GH el cuadro clínico comienza a revertir, incrementándose las concentraciones del mediador de la GH, el IGF-1.

Conclusión

Este caso ejemplifica la importancia de una aproximación diagnóstica integral, la consideración de diagnósticos menos comunes y

la necesidad de una atención veterinaria especializada para abordar eficazmente problemas de salud complejos en animales. El éxito del tratamiento de la deficiencia de GH en este caso destaca la importancia de la identificación precisa de la causa subyacente de los síntomas, lo que lleva a una mejora significativa en la calidad de vida del paciente canino.

Bibliografía

1. Frank L. (2005) Growth hormone-responsive alopecia in dogs. *JAVMA* 22: 1494-1497
2. Melmed S. (2019) Pathogenesis and diagnosis of Growth Hormone deficiency in adults. *N Engl J Med* [Internet] 380:2551-2562. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1817346>
3. Fukuoka H. (2015). Hypophysitis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 44: 143-149
4. Colon G, Saccon T, Schneider A, Cavalcante MB, Huffman DM, Berryman D. (2019) The enigmatic role of growth hormone in age-related diseases, cognition, and longevity. *Gero Science* [Internet]. 41:759-774. <http://link.springer.com/10.1007/s11357-019-00096-w>
5. Waters MJ, Brooks AJ. (2015) JAK2 activation by growth hormone and other cytokines. *Biochem J* 466:1-11
6. Corrada Y, Goya R, Gobello, C. (2001). Growth hormone reference range and stimulation tests in intact dogs. *Revista InVet.* 3: 107-111.
7. Martínez-Moreno CG, Arámburo C. (2020). Growth hormone (GH) and synaptogenesis. p. 91-123. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S008367292030025X>

