

06.81.03

C. I. E. A. F. I. S. T. A. R. I. A.	
ARCHIVO PUBLICACIONES	
Nº	AÑO
1	1981

Valoración de la prueba TRH-hGH con respecto al criterio de evolutividad en el postoperatorio de pacientes acromegálicos

ROSA ARTESE

Osvaldo Jorre

O. J. DUGROSSI
Gerencia de Aplicaciones,
Dirección de Radiaciones,
Com. Nac. de Energía Atómica.I. MOLOCCZNIK
Paraguay 2201 - Buenos Aires.

JUAN (ayb)

J. C. SCORNAVACCHI

L. CARNEIRO

J. RAZUMNY

A. RAIDA

Centro de Medicina Nuclear,
Hosp. de Clínicos J. de San Martín,
Fac. de Medicina (UBA) y Com. Nac.
de Energía Atómica.Presentada en el Congreso Argentino de Endocrinología de Bariloche
(Relato). 1979, Argentina.

En 29 pacientes acromegálicos, sometidos a cirugía transeptoestomical y radioterapia se realizaron diversos estudios comparativos. Los resultados con distintos parámetros permitieron observar 5 tipos de respuesta que se analizan en el trabajo. De acuerdo a las observaciones realizadas se detalla la actividad tumoral, la función somatotrófica y las implicancias hormonales.

Introducción

La hormona liberadora de tirotrófina (TRH) actúa estimulando la secreción de tirotrófina (TSH) y prolactina (PRL) en el sujeto normal, no teniendo acción sobre las demás trofinas hipofisarias; sin embargo en el enfermo con acromegalia evolutiva, según lo demostraron Faglia,¹ Jaquet,² Carneiro y col.³ o Iria⁴ el TRH es capaz de estimular la secreción de hGH (human growth hormone) en forma significativa, interpretándose esta acción por la presencia de receptores anómalos en el tumor hipofisario. Este posible mecanismo fue demostrado *in vitro* mediante cultivos de tumores somatotropos.⁵

En el postoperatorio de dichos pacientes, la respuesta positiva de la hGH al estímulo con TRH podría indicar, según Giovanelli,⁶ Leavens,⁷ Faglia,⁸ persistencia tumoral.

Esta interpretación ha hecho que surjan discrepancias referentes a la importancia que se le debe conceder a la normalización de las pruebas dinámicas para poder afirmar que la enfermedad ha sido o no curada.

El motivo de este trabajo es presentar las diferentes respuestas de hGH al estímulo con TRH observadas a través del tiempo en el postoperatorio de acromegálicos, en relación con la clínica y los valores de hGH basales como criterio de curación.

Material y métodos

Se presentan 29 pacientes acromegálicos evolutivos, 17 de sexo femenino y 12 de sexo masculino, cuyos

edades oscilan entre 16 y 69 años, operados por vía transeptoestomical (T.S.E.) e irradiados a posteriori con ⁶⁰Co 4500 rads. De acuerdo con el tamaño del tumor se los clasificó en 4 subgrupos, A, B, C y D:

- A) Microadenoma.
- B) Adenoma grande intrasellar.
- C) Adenoma intra y suprasellar.
- D) Sin tumor visible.

En el postoperatorio todos los enfermos fueron controlados semestralmente o anualmente mediante examen clínico, estudios radiológicos, endocrinológicos y metabólicos por un período que varió entre uno y nueve años.

En todos ellos se determinó en forma periódica hGH basal y se efectuó la prueba de estímulo con TRH, dosando hGH.

Se utilizó TRH¹, 200 µg i.v. en bolo único⁹ con determinaciones de hGH basal y a los 15, 30, 60 y 120 minutos. La determinación de hGH se efectuó por radioinmunoanálisis, empleándose para la separación carbon-dextrano.¹⁰ Los valores normales de hGH para el método son inferiores a 5 ng/ml de suero. Se consideró respuesta negativa de hGH al TRH cuando los valores post estimulación no superaron en 5 ng las cifras basales,

¹ Cátedra de Neurofisiología, Depto. de Neuroendocrinología, Instituto "Costa Bruto", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Nº	NyA	E	S	Oper. Año	Tamaño Aden. Subgrupo	Control Años	B	15'	30'	60'	120'
1	K.M.	43	F	1974	A	1978 1977 1973	2,5 3 1,5	20 2,8 1,5	10 2 1	10 2 1	— 2 1
2	F.V.	19	M	1975	C	1978 1978 1979	60 5 2,8	62 4,5 2	90 4 3,7	62 5 3	100 4 —
3	P.E.	41	M	1977	B	1977 1978	1 1	9 1,5	10 1,5	10 1,4	9 1,2
4	M.R.	43	F	1976	B	1977 1978	12,5 1	— 5	17 2	35 4,5	10 8
5	S.F.	42	F	1978	B	1978 1979	1,25 1,3	0,5 2	6,5 1,3	1,8 1	1,5 —

Tamaño del adenoma: A: Microadenoma, B: T. Grande Intras. C: T. Intra y Supras.

TABLA 1 (Grupo 1)

Prueba de TRH-hGH en 5 pacientes (grupo 1) que muestran respuestas positivas en el post-operatorio inmediato y se normalizan posteriormente (ver texto)

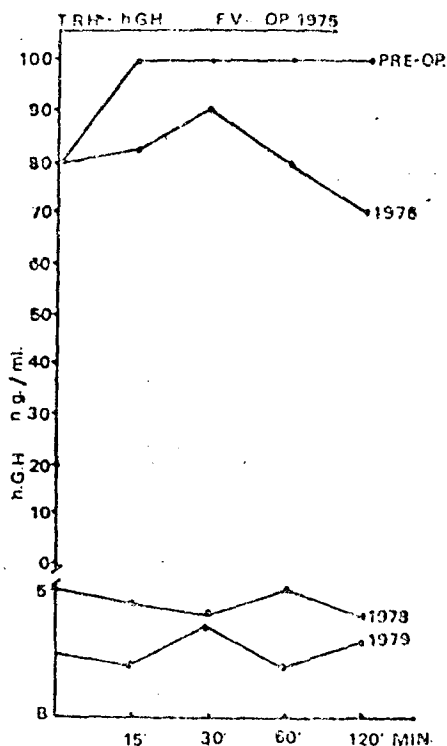
en por lo menos uno de los tiempos considerados.

Resultados

Para interpretar los resultados se dividieron los pacientes en 5 grupos de acuerdo a los distintos tipos de respuesta de la hGH al TRH en relación con parámetros clínicos, radiológicos y cifras de hGH basal.

Grupo 1: 5 pacientes (uno operado por microadenoma, subgrupo A y cuatro, de grandes adenomas intraselares, subgrupo B) no evolutivos demostrados por la clínica y la radiología; seguidos en el post-operatorio por un período que varió entre uno y cuatro años, según los casos, mostraron al principio respuestas anormales de la hormona de crecimiento al TRH y luego normalización de las mismas (tabla 1). De este grupo merece destacarse el caso 2, F.V. de 19 años con un cuadro de acromegalia que en el postoperatorio inmediato presentó cifras de hGH basal muy elevada, con respuesta anormal al TRH similar a la obtenida en el preoperatorio; sin embargo, los controles efectuados durante dos años no sólo mostraron normalización de la hGH basal sino también normalización de la prueba de TRH-hGH efectuada en forma reiterada. El estudio de los demás parámetros confirmó detención de la enfermedad (fig. 1).

Fig. 1: Paciente N° 2 del grupo 1. Se observa la prueba de TRH-hGH, positiva en el preoperatorio y en el postoperatorio inmediato, que se normaliza dos años después coincidiendo con las evidencias clínico-metabólico-radiológicas de normalización de la secreción somatotrófica.



Nº	NyA	E	S	Oper. Año	Tamaño Aden. Subgrupo	Control Años	B	15'	30'	60'	120'
1	A.J.	30	M	1974	B	1977	4	12	22	14	10
2	B.O.	50	F	1973	B	1978	5	7	45	40	45
						1979	5	10	40	50	14
						1979	6	40	70	60	60
3	R.E.	42	F	1970	D	1979	10	16	11	9	8

Tamaño Adenoma: B: T. Grande Intras. D: Silla vacía.

TABLA 2 (Grupo 2)

Prueba de TRH-hGH en 3 pacientes (grupo 2) que presentan respuestas positivas en contraposición a las observaciones clínicas, metabólicas y radiológicas.

TABLA 3 (Grupo 3)

Prueba de TRH-hGH en 16 pacientes en los que la respuesta negativa corresponde a los hallazgos clínicos, radiológicos y metabólicos.

Nº	NyA	E	S	Oper. Año	Tamaño Aden. Subgrupo	Control Años	B	15'	30'	60'	120'
1	M.G.	30	M	1975	A	1970	1,3	1,5	1,7	2,6	—
						1978	3	2,5	1	1	—
2	S.O.	41	M	1975	A	1978	2,3	1,25	1	2	3
						1979	1	1	1	1	1
3	B.M.	16	F	1970	A	1978	4	2,5	2	1,5	—
4	A.V.	38	F	1976	A	1977	1,5	1,5	1,5	1,5	1
						1979	3	1	1	1	1
5	P. de C.	56	F	1970	B	1979	3	2,5	2	2	1
6	G.A.	45	M	1976	A	1979	1,75	1,25	1,25	1,50	1,35
7	P.S.	54	F	1978	C	1978	5	5	6	6	7
8	G.E.	25	F	1977	B	1978	2,5	3	2,5	2	2
9	C.A.	48	F	1978	D	1978	4	7	7	—	—
						1979	3	2,5	3	3	3
10	D.D.	40	F	1969	D	1978	2,5	2	2,5	1,5	1,5
11	C.V.	39	M	1973	A	1978	2	1,2	1,2	1,8	1,2
						1979	1,3	1	1,3	1,3	1,2
12	O.E.	48	F	1969	A	1970	2,7	2,5	1,5	1	1
13	M.E.	50	M	1977	B	1978	2,8	3,2	2,9	2,6	2,4
14	P. de S.	49	F	1977	B	1978	2,5	2	2	4	4,5
						1979	3,4	2	2,5	3,5	—
15	L.D.	34	M	1978	C	1979	1	2,5	3,5	2,8	2,4
16	A.N.	34	F	1979	C	1979	2,5	3	2,5	2	—

TAMARO DEL TUMOR: A: Microadenoma. B: T. Intras. Grande. C: T. Intra y Supras. D: Silla vacía.

TABLA 4 (Grupo 4)

Prueba de TRH-hGH en 1 paciente en que la respuesta positiva coincide con la actividad tumoral.

Nº	NyA	E	S	Oper. Año	Tamaño Aden. Subgrupo	Control Años	B	15'	30'	60'	120'
	R.A.	23	M	1974	B	1975	50	60	62	100	—

TAMARO ADENOMA: B: Tumor grande Intrasolar.

Nº	NyA	E	S	Oper. Año	Tamaño Acón. Subgrupo	Control Años	B	15'	30'	60'	120'
1	R.D.	39	M	1978	C	1978	7	8	8	7	7
2	C.G.	69	F	1978	C	1978	9	12	12	9	10
						1979	4	8	6	6,5	4
3	A.S.	43	F	1970	A	1977	8	8	9	—	7
						1979	17	19	6,6	13	—
4	T.E.	53	M	1978	C	1979	40	40	40	40	40

TABLA 5 (Grupo 5)

Prueba de TRH-hGH en 4 pacientes con signos clínicos y radiológicos de actividad tumoral, cifras basales de hGH elevadas y respuesta negativa a la prueba de TRH.

Grupo 2: Tres pacientes, dos de ellos operados por adenomas grandes intraselares (subgrupo B) y uno por un cuadro de acromegalia evolutiva y silla turca vacía (subgrupo D) (tabla 2). Los tres clínica y radiológicamente no evolutivos demostrados por controles periódicos efectuados de hasta cinco años en un caso; sin embargo, la hGH siguió respondiendo en forma anormal al TRH. Dentro de este grupo merece destacarse el caso 2 (B.O.) operada hace cinco años presentando en el preoperatorio una diabetes insulinoinsensible; actualmente su diabetes está normalizada con 250 mg diarios de clorpropamida; las cifras de hGH, que durante el primer año posterior a la operación permanecieron elevadas y con respuesta negativa a la curva de tolerancia a la glucosa, actualmente se encuentra normalizada la hGH basal y la respuesta de la hGH a la curva de tolerancia a la glucosa; sin embargo, persiste respuesta anómala de la hGH al TRH.

Grupo 3: Dieciséis pacientes, siete de los cuales fueron operados por microadenomas (subgrupo A), cuatro por grandes tumores intraselares (subgrupo B), tres con expansión supraselar (subgrupo C) y dos con silla turca vacía (subgrupo D). Los dieciséis enfermos mostraron no evolutividad mediante la clínica y radiología, coincidiendo con la no respuesta de la hGH al TRH.

Grupo 4: un paciente con cuadro de acromegalismo operado de un adenoma intraselar (subgrupo B) siguió con sintomatología clínica y radiología de evolutividad, por posible persistencia tumoral; la respuesta anormal de la hGH al TRH, partiendo de cifras basales elevadas coincidió en este caso con los otros parámetros.

Grupo 5: cuatro pacientes, tres de ellos operados por adenomas intra y supraselares.

TABLA 6

Valor de la prueba de TRH-hGH en el diagnóstico de actividad tumoral en acromegálicos tratados

DIAGNOSTICO FINAL			
	Aumento de actividad somatotrófica	Actividad normal	Total casos
PRUEBA DE TRH-hGH	Aumento de actividad somatotrófica	1	3
	Actividad normal	4	21
Total de casos			29
SENSIBILIDAD: 20 % ESPECIFICIDAD: 84 % PRECISION: 76 % PREDICTIBILIDAD: 25 %			

DIAGNOSTICO FINAL			
	Actividad somatotrófica normal	Aumento de actividad somatotrófica	casos Total
PRUEBA DE TRH-hGH	Actividad somatotrófica normal	21	4
	Aumento de actividad somatotrófica	3	1
Total de casos			25
SENSIBILIDAD: 83 % ESPECIFICIDAD: 25 % PRECISION: 76 % PREDICTIBILIDAD: 84 %			

TABLA 7

Valor de la prueba de TRH-hGH en el diagnóstico de restitución funcional somatotrófica en acromegálicos tratados

lares y uno por adenocarcinoma, con controles postoperatorios, la hasta nueve años en un caso. Todo este grupo tuvo respuesta negativa de la hGH al TRH, partiendo de basales en general ligeramente elevados o muy altos como en el caso T.L. donde por la clínica, la radiología y la tomografía computada se demostró persistencia tumoral.

Finalmente los hallazgos obtenidos por la prueba de TRH-hGH se compararon a través del diagnóstico final de restitución funcional o persistencia de actividad tumoral. Así (tabla 6) la prueba dinámica de TRH-hGH tiene adecuada especificidad y precisión para establecer la persistencia de actividad tumoral, mientras que a la sensibilidad y predictibilidad es baja. Por el contrario en lo que respecta a la restitución funcional, la prueba aparece como de adecuada sensibilidad, predictibilidad y precisión, pero de baja especificidad (tabla 7).¹¹

Discusión

Consideramos que el criterio de evolutividad o no de la enfermedad en el postoperatorio no puede determinarse exclusivamente por los resultados de las pruebas dinámicas, sino que deben tenerse en cuenta parámetros clínicos (normalización de los síntomas y signos), radiológicos y metabólicos (normalización de las cifras basales de hormonas del crecimiento en forma reiterada) para poder afirmar detención de la enfermedad.¹²

Sin embargo, la respuesta anómala de la hGH al TRH en el postoperatorio de pacientes acromegálicos, significa, según la mayoría de los autores persistencia de tejido tumoral.

Leavens¹³ insiste en que la estimulación paradójica de la hGH por el TRH es evidencia de un adenoma residual, aun partiendo de cifras basales normales, criterio compartido por Faglia¹⁴ a través de un estudio de 13 acromegálicos operados por vía T.S.E.; en el postoperatorio 10 no respondieron al TRH, no observándose en ellos recurrencia de la enfermedad en un seguimiento efectuado durante 15 a 80 meses; mientras que uno que respondió al TRH en el postoperatorio recidivó a los 10 meses, por lo que se concluyó que la respuesta anormal probablemente indicaría tratamiento insatisfactorio del mismo, por persistencia del adenoma y no por distúrbios hipotalámicos.

En apoyo de esta hipótesis están los trabajos efectuados en cultivos de tumores somatotropos; Matsukura¹⁵ en

un estudio efectuado sobre la adeniliclasa de tumores productores de hGH frente al TRH y su correlación con la respuesta de la hGH al TRH en el preoperatorio de esos mismos pacientes a quienes luego se les extirpó el tumor y en los estudios *in vitro*, encontró relación entre la respuesta paradójica de la hGH al TRH en el preoperatorio y la respuesta de la adeniliclasa del tumor del mismo paciente frente al TRH; esto indicaría, según el autor, una alteración de los receptores de las membranas celulares de los adenomas hipofisarios.

Ishihashi¹⁶ estudiando la perfusión de tejidos de adenomas acromegálicos demostró que el TRH tiene una acción directa sobre las células de dichos tumores aumentando la hGH, no siendo inhibida esta respuesta por la bromocriptina, explicando dicha acción de igual manera que Matsukura, es decir por alteración de los receptores a nivel del tumor.

En nuestro grupo de pacientes hemos observado, sin embargo, que la respuesta anormal de hGH al TRH en el postoperatorio no siempre significa persistencia tumoral, de acuerdo a lo expuesto en resultados. En el grupo 1 hemos observado a través del seguimiento prolongado, normalización de la prueba, coincidiendo con clínica, radiología y estudios metabólicos no evolutivos.

El hecho de que muchas respuestas anómalas de hGH al TRH se pueden normalizar con el tiempo en el postoperatorio creemos que es de real importancia y debemos enfatizarlo, pues no hay referencias sobre estas observaciones en la literatura consultada, y una posible explicación sería a través de una persistencia de la disregulación hipodlámico-hipofisaria; que podría normalizarse con el tiempo como ocurrió en el grupo 1, o no, como lo observado en el grupo 2, donde a pesar de la normalización de los otros parámetros, continúan con respuestas atípicas de la hGH al TRH. Collú¹⁷ efectúa consideraciones sobre una hipótesis que indica que en sujetos normales, el TRH actúa preferentemente a través del S.N.C. intacto por caminos monoaminérgicos que inhiben la liberación de la hGH inducida por la arginina, insulina o l-dopa. En los sujetos donde estos caminos son funcionalmente anormales como en el caso de la acromegalia, anorexia nerviosa, hipotiroidismo, depresión y posiblemente falla renal, la TRH induciría a un aumento de la

hormona de crecimiento por acción directa sobre receptores de la hipófisis.

En nuestras manos la prueba de TRH-hGH mostró 75 % de resultados falsos positivos y 16 % de falsos negativos; aparece como de mayores posibilidades para determinar la restitución funcional somatotrófica, mientras que tiende a sobreestimar una actividad somatotrófica aumentada, en pacientes seguidos durante lapsos de más de 5 años en el post-operatorio.

Conclusiones

Las observaciones realizadas llevan a considerar que:

1) No siempre una prueba patológica de hGH-TRH es índice de certeza, de persistencia o recidiva tumoral (grupo 2).

2) Una prueba patológica en el postoperatorio inmediato puede normalizarse con el tiempo, presumiblemente por acción tardía de la cobaltoterapia (grupo 1).

3) Una prueba de TRH-hGH negativa en más de una determinación coincidente con la clínica y radiología normal, confirmaría curación de la afección y normalización funcional somatotrófica.

Por lo tanto consideramos que el criterio de evolutividad de la enfermedad no se puede determinar exclusivamente por los resultados de las pruebas dinámicas de la hormona de crecimiento, sino que deben tomarse en consideración todos los parámetros, siendo los de mayor importancia, a nuestro criterio, la normalización de los signos y síntomas clínicos y de las cifras basales séricas de hGH en forma reiterada.

RESUMEN

En 20 pacientes acromegálicos, sometidos a cirugía transeptoescenoidal y radioterapia (⁶⁰Co: 4500 rads) se realizaron estudios cada 6 a 12 meses, durante lapsos variables de entre 1 a 9 años. Se determinó la hGH basal y la respuesta anómala de esta hormona al estímulo con TRH (200 µg via i.v.), comparándose los resultados con los hallazgos clínicos, radiológicos, oftalmométricos y metabólicos. Los pacientes se clasificaron en 4 subgrupos de acuerdo al tamaño del tumor. La prueba de TRH-hGH se consideró positiva cuando se obtuvo por lo menos un incremento de 5 ng/ml de hGH; los valores normales de hGH para el

método utilizado están por debajo de los 5 ng/ml de suero.

Los resultados de la prueba de TRH y su comparación con los otros parámetros considerados permitió observar 5 tipos de respuesta: en 16 pacientes hubo coincidencia entre la prueba de TRH-hGH negativa y la normalidad clínica radiológica (tabla 2); en 5 pacientes la respuesta al TRH fue positiva en los controles postoperatorios inmediatos y se transformó en negativa posteriormente, concordando con los otros parámetros en la falta de actividad tumoral (tabla 1); en 3 casos, el estudio con TRH mostró positiva respuesta aun 5 años

después del tratamiento, mientras que los demás parámetros indicaban falta de actividad tumoral; en 1 caso se observó correcta correlación entre la prueba de TRH positiva y los restantes hallazgos (tabla 4); en 4 pacientes con actividad tumoral demostrada y valores basales elevados de hGH, no se observó respuesta al estímulo con TRH (tabla 5). Para todos los grupos se observó un 75.6 % de correlación positiva entre la prueba de TRH y los restantes parámetros.

Las observaciones realizadas llevan a considerar que una prueba positiva de TRH y hGH no siempre es indicio de actividad tumoral (tabla 2); una prue-

ba patológica de TRH-hGH puede transformarse en una respuesta normal, con el tiempo, como posible efecto tardío de la radioterapia sobre el tejido remanente tumoral; una prueba de TRH-hGH con respuesta negativa y observaciones clínicas y de laboratorio normales en más de un período de observación, aseguran la restitución funcional somatotrófica. El criterio de presencia de hiperactividad somatotrófica no debe depender solamente de las respuestas observadas en pruebas clínicas de hGH; todos los parámetros deben ser tenidos en cuenta, incluyendo en primer lugar a los clínicos.

SUMMARY

The different responses of hGH to the stimulus by means of TRH observed in the postoperative period of acromegaly patients are presented, in relation with clinical studies and the basal values of hGH as criterion of recovery. These findings led the authors to consider: a) a positive TRH-hGH test does not always indicate tumor activity; b) that pathological TRH-hGH test with time could return to normal as a possible delayed response to irradiation; c) a normal TRH-hGH test concomitantly with normal clinical and laboratory findings observed in more than one determination assures the restoration of hGH secretion.

REFERENCIAS

1. ARTESE R.; PARDAL E.; MOLODZNIK J.; LAWSEWITZ J.; PARDAL C.; MARTINEZ MONTES E.; YARDELA J.; de LA TORRE A.: Acromegalia (concepto actual). Primera parte. *Señal Médica*, 33: 529, 1977.
2. ARTESE R.; PARDAL E.; MOLODZNIK J.; LAWSEWITZ J.; PARDAL C.; MARTINEZ MONTES E.; YARDELA J.; de LA TORRE A.: Acromegalia (concepto actual). Segunda parte. *Señal Médica*, 33: 563, 1977.
3. CARMELLO C.; ARTESE R.; SPORN R.; MOLODZNIK J.; DEGRASSE D.; SCHONOVACHI J. C. y NATERA E.: Respuesta de la hormona del crecimiento y de la Greteopina al TRH en pacientes con patología hipotálamo-hipofisaria. *Tratamiento Argent.*, 64: 435-435, 1977.
4. COLAU R.; LEBOEUF G.; LETANTE J.; RAYMOND DUTHARME J.: Increase in plasma growth hormone levels following thyrotrophin-releasing hormone injection in children with primary hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 44: 743-746, 1977.
5. PAGLIA G.; BECK-PECCOR P.; FERRARI C.; TRAVACINI P.; AMERIGHI B.; SPADA A.: Plasma growth hormone response to thyrotrophin-releasing hormone in patients with active acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 32: 1253-1262, 1973.
6. PAGLIA G.; PARACCHI A.; FERRARI C.; BECK-PECCOR P.: Evaluation of the results of transphenoidal surgery in acromegaly by assessment of the growth hormone response to thyrotrophin-releasing hormone. *Clin. Endocr.*, 8: 373, 1978.
7. GIOVANELLI M.; MOTTI E. D. F.; PARACCHI A.: Treatment of acromegaly by trans sphenoidal microsurgery. *J. Neurosurg.*, 44: 677-686, 1976.
8. IRIGORRI M.; BUSHINA T.: Increase of serum growth hormone concentration following thyrotrophin-releasing hormone injection in patients with acromegaly or gigantism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 35: 97, 1972.
9. ISHIBASHI M.; YAMAZI T.: Effect of thyrotrophin-releasing hormone and bromocriptine on growth hormone and prolactin secretion in perfused pituitary adenoma tissues of acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 37: 1251-1255, 1973.
10. JAQUET Ph.; CODACCIONI J. L.; OLIVER Ch.; VAGUE Ph.; CARLON N.; VAGUE J.: Effets de l'injection I.V. de TRH synthétique en Pathologie hypophysaire. *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 33: 331-339, 1972.
11. LEAVESS M.; SAMAN N. A.; JENSEN R.; BYRNS R.: Clinical and endocrinological evaluation of 15 acromegalic patients treated by transphenoidal microsurgery. *J. Neurosurg.*, 47: 556, 1977.
12. MATSUNURA S.; KAMATA T.; HIRATA Y.; YOSHIMIZU I.; FUKASE M.; IWASAKI Y.; KATO Y.; INURA H.: Adenyate cyclase of GH and ACTH producing tumors of human activation by non specific hormones and other bioactive substances. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 44: 322-366, 1977.
13. McNEIL, R. J.; ADLSTON S. J.: Determining the value of diagnostic and screening test. *J. Fam. Med.*, 17: 439, 1976.