



CAPÍTULO
27

SECUELAS ENDOCRINAS
DE LA QUIMIO/RADIOTERAPIA

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

SECUELAS ENDOCRINAS DE LA QUIMIO/RADIOTERAPIA

El empleo de la quimioterapia (QT) y la radioterapia (RT) para el tratamiento de las neoplasias en el niño han aumentado significativamente los índices de supervivencia. Aunque curados de su cáncer, muchos de estos niños están a riesgo de desarrollar complicaciones tardías. De ellas, una proporción importante son de tipo endocrino.

A) SECUELAS A NIVEL HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO (H-H)

Son la consecuencia de la irradiación de la región hipotálamo-hipofisaria, que actúa como centro regulador de todo el sistema endocrino. Los tumores cerebrales son la causa más frecuente de irradiación del sistema nervioso central (SNC) en la infancia. La acción de las radiaciones tiene numerosas secuelas a medio y largo plazo, sobre todo en los pacientes más jóvenes. Al no aparecer de forma inmediata y no ser siempre definitivas, se hace obligado el seguimiento a largo plazo, más allá de la adolescencia y a lo largo de toda la vida. Como suelen ser dosis-dependientes, en la actualidad estos niños son tratados con la mínima dosis efectiva de radiación, al tiempo que se irradia el menor campo posible, se fracciona la dosis total en varias etapas y, en el caso de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), que es el cáncer más frecuente en la infancia, si no hay afectación del SNC se ha eliminado la RT craneal profiláctica de los protocolos de tratamiento en edad pediátrica. El retinoblastoma es la causa más frecuente de RT craneal en el lactante.

I. Déficit de hormona de crecimiento (GH).

La afectación hipotálamo-hipofisaria es la complicación más frecuente de la RT craneal, y el déficit de GH su manifestación y mejor conocida. En las neoplasias del SNC puede deberse al efecto directo del tumor cerebral, si está en la región hipotálamo-hipofisaria, o como consecuencia de la cirugía, o secundario a la RT.

Evidencia en edad pediátrica

Autor	Tipo de cáncer	n	Dosis de RT	Test y frecuencia de déficit de GH
Shalet SM 1975	SNC no H-H	27	No consta	Insulina 10/27
Bajorunas 1980	Cabeza y cuello	12	25-72 Gy	Insulina 11/12 L-Dopa 5/6
Rappaport 1982	Cabeza y cuello	45	25-50 Gy	Arginina-Insulina 24/43
Rappaport 1989	LLA	94	18-24 Gy	Arginina-Insulina 52%
	Cabeza y cuello	56	25-45 Gy	Arginina-Insulina 68%
	Meduloblastoma	59	25-45 Gy	Arginina-Insulina 76%
	Glioma óptico	39	45-55 Gy	Arginina-Insulina 100%
Sulmont 1990	LLA,cara-cuello,SNC	100	24-50 Gy	Arginina-Insulina 83%

Localización del defecto

La disfunción suele ser a nivel del hipotálamo, más sensible a la irradiación que la hipófisis. La respuesta a GRF es normal, mientras la respuesta a estímulos o la secreción de 24 horas son patológicas. Suele deberse a la afectación de los mecanismos de contrarregulación gobernados por el sistema GHRH/somatostatina.

Riesgo

Depende sobre todo de la dosis de irradiación. Dos años y medio después de la RT, hay déficit de GH en 33% de los casos si la dosis es < 37.5 Gy, aumentando al 87% si es > 37.5 Gy. A los 5 años el déficit de GH afecta al 100% de pacientes irradiados, y suele ser irreversible. No se aconseja la RT craneal en menores de tres años, por su mayor riesgo. La dosimetría de la región H-H permite calcular exactamente la dosis a administrar, reduciéndose el riesgo de déficit de GH.

En los tumores de cara y cuello, y en los meduloblastomas y gliomas ópticos el riesgo de déficit de GH es muy elevado, ya que las dosis empleadas son elevadas.

El trasplante de médula ósea (TMO) o de precursores hematopoyéticos (TPH) constituye un caso particular. Asociado a irradiación corporal total (ICT) y QT, se emplea en diversas neoplasias. Después de ICT, hasta un 63% de pacientes exhiben una secreción disminuida de GH, y si se administran 10 Gy en dosis única es seguro el déficit de GH, por lo que es una práctica ya en desuso. Ocasionalmente, este déficit no es permanente. El TMO, por otra parte, produce una alteración del crecimiento de origen multifactorial. Junto al déficit de GH secundario a RT craneal (que a veces se aplica en el TMO) tienen gran importancia también la lesión del cartílago de crecimiento, la hiponutrición, disfunción tiroidea y la enfermedad injerto contra huésped.

Pruebas diagnósticas

Los trabajos iniciales recurrieron a estimulación conjunta con arginina e insulina y otros estímulos, pero hoy se considera suficiente con una sola prueba de provocación. Se emplea la respuesta a la hipoglucemia insulínica, aislada o dentro de un test de reserva hipofisaria (Megatest: insulina, LHRH y TRH , valorando la respuesta de GH, FSH, LH, TSH, cortisol y PRL). Otros prefieren la clonidina como estímulo. Hay que medir además IGF-I y ACTH. Si la respuesta de GH es normal, puede ser necesario valorar la secreción nocturna espontánea de GH o repetir la prueba al cabo de varios meses. Los niveles de IGF-I pueden ser, paradójicamente, normales, debido al sobrepeso de estos niños y la regulación nutricional de sus valores. En todos los casos se aconseja reevaluar la secreción de GH al iniciar el desarrollo puberal, sea cual sea la edad a que se presente.

Síntomas asociados al déficit de hormona de crecimiento (según Murray 1999)

A largo plazo, además de la disminución de la velocidad de crecimiento y talla baja definitiva inferior a la genética, pueden presentarse otras manifestaciones relacionadas con el déficit de GH: obesidad, con disminución de masa magra y aumento de grasa, disminución de fuerza y de la tolerancia al ejercicio, déficit de masa mineral ósea, menor calidad de vida y escaso rendimiento académico. El tratamiento con GH reduce estos efectos secundarios.

Tratamiento

La GH se administra a dosis de 25-35 mcg/kg/día. Hay que postponer el tratamiento hasta 2 años después de acabar el tratamiento del cáncer. La respuesta es buena, salvo en el meduloblastoma y ependimoma, tratados mediante RT espinal, que produce un daño vertebral directo irrecuperable.

Otras causas de alteración del crecimiento

El déficit de GH no es la única causa de talla baja final en los niños con cáncer. Otros factores que también pueden alterar el crecimiento son: el daño directo de la RT sobre la columna o los huesos largos, la malnutrición por disminución de la ingesta, la recidiva del tumor, las drogas citotóxicas, el tratamiento con corticoides y la aparición de pubertad precoz. Como hemos indicado, en algunos casos (meduloblastoma y ependimoma) la irradiación sobre la columna juega un papel muy importante, y condiciona pérdidas de hasta 9-10 cm. si la irradiación ocurre al año de edad, y de 7 cm. si se produce a los 5 años. Esta pérdida de talla puede ser inmediata, es severa y precede al déficit de GH, aunque otras veces no se manifiesta hasta la pubertad, con independencia de la edad de irradiación. También en los tumores abdominales (tumor de Wilms) y en la enfermedad de Hodgkin la lesión de las vértebras desempeña un papel importante en la pérdida de talla, ocasionando deformidades de la columna hasta en un 70% de los casos. Ello ha motivado que se reduzcan los campos a irradiar, a fin de reducir las secuelas, y que se haya abandonado por completo la irradiación abdominal total.

Los efectos de la quimioterapia sobre el crecimiento no se conocen muy bien, pero no deben ser importantes. La talla adulta de los niños con leucemia tratados únicamente con QT suele ser normal. Incluso se ha observado recuperación del crecimiento en niños inmunodeficientes tratados con QT intensiva en la fase previa al TMO.

II. Déficit de gonadotropinas.

El retraso puberal que se observa en los niños y niñas tratados por cáncer suele deberse a menudo a la afectación directa de las gónadas por los efectos de la quimioterapia o de la radioterapia localizada o corporal total, con aumento de FSH y LH. Pero cuando se recurre a la RT craneal (por encima de 18 Gy) pueden observarse amenorrea secundaria o progresión puberal escasa o retardada, debida a afectación hipotalámica (LHRH) y consiguiente déficit de gonadotropinas. A veces la ausencia de signos puberales se debe a fallo mixto, central y periférico.

Evidencia en edad pediátrica

Autor	Tipo de cáncer	n	Dosis de RT	Déficit gonadotropinas
Rappaport 1982	Cabeza y cuello	45	25-50 Gy	Déficit 5/14
Rappaport 1989	LLA	94	18-24 Gy	Déficit 3/86
	Cabeza y cuello	56	25-45 Gy	16%
	Meduloblastoma	59	25-45 Gy	20%
	Glioma óptico	39	45-55 Gy	40%
Leung 2000	LMA	33	RT+QT* ICT	13%

Diagnóstico

Se basa en la ausencia de signos puberales (desarrollo mamario S1 , volumen testicular < 4 ml.), niveles bajos/normales de E2 y T y FSH/ LH,y falta de respuesta de FSH y LH a LHRH.

Tratamiento

Se efectúa mediante administración sustitutiva de esteroides gonadales: estrógenos/progestágenos en niñas y testosterona en niños. Suele retrasarse respecto a la edad habitual de la pubertad, pero - sobre todo en niñas- conviene no diferirlo demasiado, a fin de evitar la desmineralización ósea que acompaña al hipopostrogenismo.

III. Déficit de TSH: Hipotiroidismo central

Se debe a alteración hipotálamo-hipofisaria como consecuencia de la RT craneal. Es mucho menos frecuente que el hipotiroidismo primario, causado por la quimioterapia o radioterapia sobre la región cérvico-torácica o la irradiación tóraco-abdominal (ITA) empleadas en los linfomas.

Evidencia en edad pediátrica

Autor	Tipo de cáncer	n	RT	Déficit TSH
Bajorunas 1980	Cabeza y cuello	12	25-72 Gy	1/12 (prob)
Constine 1987	SNC	19		1%
Rappaport 1989	LLA	94	18-24 Gy	Infrecuente
	Cara y cuello	56	25-45 Gy	Infrecuente
	Meduloblastoma	59	25-45 Gy	Infrecuente
	Glioma óptico	39	45-55 Gy	Infrecuente
Birkebaek 1998	LLA	30	En 18/30	0
Legault 1999	Diversos,TMO	87	No/ITA/ICT	0

Diagnóstico

Se caracteriza por niveles bajos de hormonas tiroideas (T4 libre sobre todo) y normales o disminuidos de TSH. La respuesta a TRH permite conocer si se trata de un defecto hipotalámico o hipofisario. Muy pocos de estos pacientes manifiestan signos clínicos evidentes de hipotiroidismo.

Tratamiento

Como en el caso del hipotiroidismo primario, se administra l-tiroxina a la dosis suficiente para normalizar los niveles de T4 libre, usualmente de 3 a 5 mcg/kg/día.

IV Hiperprolactinemia

Aunque es un hallazgo característico de los tumores hipofisarios (particularmente prolactinomas) u otros que interfieren con el transporte de dopamina del hipotálamo a la hipófisis, puede observarse ocasionalmente, asociada o no a déficit de gonadotropinas, en pacientes sometidos a RT craneal. No suele producir síntomas per se, y se detecta mediante controles analíticos rutinarios.

Los niveles de prolactina están elevados en 3/9 (33%) de pacientes pediátricos varones y en 4/15 (26.6%) niñas, según Constine, todos con dosis superiores a 45 Gy. La elevación suele ser moderada (< 100 ng/mL). Si es importante hay que tratarla, ya que puede afectar la fisiología reproductiva en edades posteriores; en todo caso, hay que vigilarla a lo largo de la evolución.

Tratamiento

No siempre es necesario tratamiento médico, si los niveles están moderadamente elevados y no hay clínica. Cuando se decida iniciarlo puede emplearse la bromocriptina (Parlodel), comenzando por dosis bajas (1.25 mg) y aumentando gradualmente. Otros agonistas dopaminérgicos, como la cabergolina, la lisurida o la pergolida, pueden ser una buena alternativa en caso de intolerancia.

V. Pubertad precoz

Se observa frecuentemente en niños sometidos a irradiación craneal (>25 Gy) por tumores del SNC y antes, cuando se hacía profilaxis de las recaídas en la LLA con irradiación craneal a dosis bajas (24 Gy), sobre todo en niñas. Existe una correlación positiva entre la edad de inicio de la pubertad y la edad en el momento de la RT, de modo que los niños irradiados a edad muy temprana tienden a un desarrollo sexual más precoz. En estos casos la pubertad precoz verdadera se asocia casi siempre a un déficit de GH. Hay que vigilar muy de cerca a estos pacientes, para detectar precozmente la aparición de signos puberales, ya que de no ser así puede retrasarse el diagnóstico del déficit de GH – porque la velocidad de crecimiento puede parecer normal - y con ello se comprometería aún más la talla final. En estos casos siempre hay que efectuar tratamiento combinado con GH y agonistas de LHRH.

B) ALTERACIONES PRIMARIAS DEL TIROIDES

Siguen a la alteración directa del tiroides, casi siempre por la radioterapia, raramente por la quimioterapia. También se observan tras la ICT para el trasplante de médula ósea o tras RT cráneo-espinal en la LLA o tumores de SNC. En el manejo de los niños curados de cáncer es obligado monitorizar anualmente la función tiroidea (T4 libre y TSH) y valorar la aparición de nódulos, hiperplasia global de la glándula, signos de hipotiroidismo o cáncer de tiroides por la exploración física y por ecografía.

Radioterapia

Ha sido bien estudiada desde que se comprobó la asociación entre su empleo en procesos benignos de cabeza y cuello (por ej. hiperplasia de amígdalas y adenoides) y el cáncer de tiroides.

El **riesgo** de desarrollar un cáncer de tiroides tras la irradiación de la región tiroidea depende de diversos factores: 1) Irradiación sobre el cuello 2) Régimen y dosis de irradiación 3) Dosis superiores a 0.09 Gy sobre el tiroides 4) Tiempo transcurrido desde la irradiación y 5) Edad del paciente en el momento de la irradiación.

En la enfermedad de Hodgkin, en la que se emplean dosis de 30 a 50 Gy sobre la región cervical, el riesgo de cáncer de tiroides es alto, pero también existe un riesgo elevado en los tumores del SNC sometidos a radioterapia craneoespinal y en los niños sometidos a irradiación corporal total (ICT). La RT craneal no suele afectar la función tiroidea, pero sí la RT espinal (Livesey, 1989).

Además del riesgo de cáncer, la irradiación puede ocasionar otras anomalías tiroideas :

- Hiperplasia focal
- Adenomas solitarios
- Fibrosis
- Nódulos coloides
- Adenomas múltiples
- Tiroiditis autoinmune (Hashimoto)

Los nódulos tiroideos son benignos, y se observan después de más de 10 años de la irradiación. Se dan en un 20-30% de casos, mientras que su incidencia en no irradiados es del 1-5%. La frecuencia de hipotiroidismo depende de la forma de RT empleada, oscilando entre el 7 y 25% . La mayor incidencia se observa en la enfermedad de Hodgkin y después de ICT. El cáncer de tiroides suele aparecer entre 6 y 50 años después, en función de la dosis de RT aplicada , pero se debe evitar mediante tratamiento supresor con I - T₄ , ya que es TSH dependiente.

Quimioterapia y disfunción tiroidea. La quimioterapia , en combinación con radioterapia, puede aumentar el riesgo de hipotiroidismo. La droga más comúnmente implicada es el busulfán. En los pacientes tratados sólo con quimioterapia la función tiroidea suele ser normal

Hipotiroidismo primario: sus manifestaciones. La manifestación inicial de hipofunción tiroidea es una respuesta exagerada de TSH al TRH; más tarde, se observa aumento de TSH con T₄ normal, asintomático. Finalmente hay > TSH y < T₄ con clínica de hipotiroidismo. Casi todos los pacientes sometidos a irradiación del cuello sufren algún grado de disfunción tiroidea, e igualmente los tumores de SNC tratados con RT. La ICT previa al transplante de médula ósea o la RT cráneo-espinal pueden producir hipofunción tiroidea. En la enfermedad de Hodgkin la dosis usual de irradiación (30-50 Gy) se fracciona a lo largo de varias semanas; 40-50 Gy sobre el cuello producen hipotiroidismo en 20-25% de los casos, casi siempre en los primeros 12 meses; al cabo de 6 años la incidencia es del 66%. Algunos autores aconsejan dosis más bajas (de 20 Gy), tras buena respuesta a la QT, en el lugar de inicio de la enfermedad, para reducir las secuelas.

Evidencia en edad pediátrica

Autor	Tumor	n	Dosis de RT	QT	>TSH
Bajorunas 1980	Cabeza y cuello	12	25-52 Gy	Sí	25%
Constine 1987	SNC no H-H	19	No especificada	Sí	16%
Livesey 1989	SNC no H-H	119	Cran 47 Gy, esp 31 Gy	Sí	Cran 0%, 23%
Rappaport 1989	LLA	94	18-24 Gy	Sí	2%
	Cara y cuello	56	25-45 Gy	Sí	35%
	Meduloblastoma	59	25-45 Gy	Sí	47%
	Glioma óptico	39	45-55 Gy	Sí	46%
Birkebaek 1998	LLA	30	18/30, dosis no espec	Sí	0%
Legault 1999	Varios, con TMO	26	ICT, ITA	Sí	15%
Leung 2000	LMA	77	12-24 Gy	Sí	6%

Sintomatología

Las anomalías en la función tiroidea pueden presentarse después de un intervalo de latencia muy prolongado. Es obligado, por ello, el seguimiento y la práctica sistemática de controles analíticos con objeto de diagnosticar el hipotiroidismo antes de que aparezcan los síntomas clásicos (piel seca, palidez y frialdad cutáneas, edemas, estreñimiento, etc).

Diagnóstico

- Elevación de TSH , el hallazgo inicial en el caso de hipotiroidismo
- Disminución de T4 libre y T4 total, más tardío e infrecuente
- Respuesta exagerada de TSH al estímulo con TRH
- Ecografía tiroidea
- PAAF
- Gammagrafía de tiroides. Causa irradiación, y sólo ocasionalmente debe efectuarse; con Tc ^{99M} la dosis de irradiación es mínima.

Seguimiento

Al menos una vez al año, con examen clínico, ecografía y niveles de T4 libre, TSH y anticuerpos tiroideos TPO.

Tratamiento

L-T4 a la dosis suficiente para mantener suprimida la TSH.

Hipertiroidismo

Muy raro, se ha observado en pacientes sometidos a TMO, en relación con una reacción de injerto contra huésped. Su presentación clínica es la habitual, siendo fácil el diagnóstico si se sospecha, confirmándose por niveles altos de hormonas tiroideas, TSH suprimida y aumento de TSI.

C) ALTERACIONES PRIMARIAS DE LAS GÓNADAS

La radioterapia y la quimioterapia afectan frecuentemente el ovario y el testículo, siendo el daño diferente según la edad y el sexo. En general la afectación es mayor en el varón. Muchas veces es transitoria, y la evolución imprevisible; de ahí la necesidad de un seguimiento a largo plazo.

Es bien conocida la toxicidad gonadal de los siguientes fármacos antineoplásicos:

- Agentes alquilantes: ciclofosfamida (CF) , ifosfamida, busulfán, melfalán
- Nitrosoureas: carmustina (BCNU) , lomustina(CCNU) , semustina(metil-CCNU)
- Otros agentes: citosina arabinósido (Ara-C), cisplatino, vincristina, procarbina, adriamicina

La radioterapia directa, bien mediante irradiación abdominal o como parte de la ICT, causa daño a las gónadas. A veces se trata de un daño irreversible, tanto para un desarrollo puberal normal como para la fertilidad. Leung (2000) ha encontrado infertilidad en el 25% de supervivientes de LMA , cifra inferior a la real, ya que debe tenerse en cuenta sólo 28 de los pacientes estudiados habían intentado tener hijos; la mayoría (49/77) rechazaron tener descendencia.

Daño testicular

Tiene dos tipos de repercusiones : a) sobre la espermatogénesis b) sobre la producción de andrógenos. Las células germinales son las más sensibles; dosis de irradiación inferiores a 10 Gy producen un daño germinal transitorio, pudiendo ser permanente entre 12 y 15 Gy, sin alteración de la función hormonal; dosis de 24 Gy producen atrofia germinal irreversible, que suele asociarse a afectación de las células de Leydig. La producción de testosterona sólo se altera a dosis >20 Gy. Entre las drogas las más nocivas para el testículo están los agentes alquilantes (CF , busulfán), que a dosis altas causan lesiones permanentes. Muchas veces el daño es dosis- dependiente; así dosis por encima de 200 mg/kg de CF son siempre tóxicas para el testículo.

Evidencia en edad pediátrica

Autor	Tumor	n	Fármaco	Otros	Azoo/Oligospermia	Testosterona	> FSH	> LH
Shalet 1981	LLA	44	CF, ARA-C	N.E.	Ind.Fertil.Tub: 51%	nl 100%	41%	33%
Aubier 1989	Diversos	30	Alquilantes	N.E.	NI 33%, azoosp 66%		82%	
Siimes 1990	Diversos	66	QT, varios	RT	De 46: 20 azoo/17oligos		42%	
Shafford 1993	Hodgkin	40	QT, varios	RT	Azoos 84%	nl 100%	88%	55%
Ben Arush 2000	Linfomas	20	QT, varios	RT	Azoo 40%/Oligo 40%	nl 100%	50%	0%
Kenney 2001	Sarcoma	17	Adria-VAC	No RT	Azoo 59%/Oligo 29%	nl 94%	71%	40%

Manifestaciones clínicas

- Disminución del volumen testicular, que guarda una relación directa con el diámetro de los tubos seminíferos y el número de espermatogonias.
- Infertilidad, que se traduce en oligo/azoospermia en el espermiograma
- Escaso desarrollo sexual e impotencia cuando se afecta la síntesis de testosterona

El desarrollo puede parecer normal, por el aspecto de los genitales externos , pero un volumen testicular disminuido respecto al estadio puberal debe servir como índice de sospecha.

Protocolo diagnóstico

Se deben valorar las dos funciones del testículo, la hormonal y la espermatogénesis.

La función hormonal se valora mediante:

- Desarrollo de caracteres sexuales secundarios : estadios puberales de Tanner
- Actividad sexual y libido
- Niveles de testosterona
- Niveles de FSH y LH
- Si es prepuberal: test de HCG

Si el tratamiento se realizó en edad prepuberal pueden no llegarse a desarrollar por completo los caracteres sexuales secundarios. En los tratados durante la pubertad se observa disminución de los niveles de testosterona y de la respuesta sexual, y puede aumentar la LH basal o bien únicamente después del estímulo con LHRH, lo cual refleja una insuficiencia relativa de las células de Leydig.

La espermatogénesis, a su vez, se evalúa por :

- Volumen testicular
- Niveles de inhibina B, producida por las células de Sertoli, a menudo disminuídos
- Niveles de FSH basal, que con frecuencia están elevados y aumentan en exceso tras estímulo con LHRH
- Espermiograma, que refleja la fertilidad más directamente que el resto de pruebas
- Biopsia testicular, que muestra una disminución del diámetro de los tubos seminíferos, del índice de fertilidad tubular, del número de espermatogonias y fibrosis.

Tratamiento

Si existe fallo gonadal severo, terapia sustitutiva con testosterona. Se suele recurrir a la administración de testosterona enantato por vía intramuscular, una vez cada mes, a las dosis habituales.

Daño ovárico

La irradiación directa del ovario a dosis inferior a 7 Gy no produce daño detectable. Dosis superiores a 20 Gy, a cualquier edad, producen siempre insuficiencia ovárica permanente. El daño empeora con la edad. La irradiación cráneo-espinal de los tumores cerebrales puede producir insuficiencia ovárica, la irradiación abdominal la produce prácticamente en 100% de los casos, pero el trasplante preventivo de ovario fuera del campo de irradiación puede evitarlo. Tanto una como otra pueden producir alteración de la vascularización y fibrosis uterina, con riesgo de infertilidad, partos prematuros o niños de bajo peso o mortinatos. Puede producirse fallo ovárico permanente si se emplean dosis elevadas de CF o busulfán, aunque el ovario prepuberal suele ser relativamente resistente a la quimioterapia, en ausencia de irradiación .

Evidencia en edad pediátrica

Pese a lo dicho, es escasa comparada con la testicular y - en general - reversible. Müller (1996) refiere una función gonadal normal en 21 mujeres supervivientes de cáncer durante la infancia al cabo de 2-18 años. También fueron normales la evaluación ginecológica y la ecografía ovárica.

Manifestaciones clínicas

Si el tratamiento se hace en edad prepuberal puede fallar la adquisición de los caracteres sexuales secundarios, pero es raro. Puede atrasarse la menarquia, o presentar irregularidades menstruales, amenorrea o falta de ovulación. Si se trata después de la pubertad suele observarse amenorrea transitoria. A veces hay fallo ovárico con menopausia precoz, sobre todo con el uso de agentes alquilantes. No se ha observado una mayor incidencia de cáncer ni anomalías congénitas en la descendencia de estas pacientes, pese a que los tratamientos recibidos dañan el DNA.

Protocolo diagnóstico

La valoración de la función ovárica se hará por medio de :

- Historia menstrual
- Caracteres sexuales secundarios: estadios puberales de Tanner
- Niveles basales de FSH, LH y prolactina
- Niveles basales de 17b-estradiol
- Ecografía uterina
- Niveles de progesterona (fase lútea)

Tratamiento

El único tratamiento preventivo demostrado es el trasplante de los ovarios fuera del campo de radiación, siempre que se vaya a efectuar irradiación abdominal o cráneo-espinal. Puede ser útil la criopreservación de oocitos antes de los tratamientos con riesgo elevado, como el trasplante de médula ósea.

Seguimiento de la función gonadal en ambos sexos

Dada la frecuencia con que se presentan alteraciones, hay que advertir previamente a los pacientes y sus familias del riesgo que comportan la RT y, sobre todo, el uso de fármacos gonadotóxicos, resaltando la necesidad de un seguimiento continuado de por vida. En las niñas hay que vigilar hasta que aparecen las primeras reglas y se instauran ciclos menstruales normales. En el niños se hace preciso un seguimiento aún más largo, por la frecuente afectación del epitelio germinal.

D) HIPERPARATIROIDISMO

Se ha descrito una mayor incidencia de hiperparatiroidismo, relacionado con adenomas secundarios a la irradiación de cabeza y cuello en edad pediátrica. El intervalo libre entre la radiación y el hiperparatiroidismo es amplio, entre 5 años y varias décadas. Se describió en niños irradiados por procesos benignos (práctica abandonada en nuestros días) o después de tratamiento con I131 por hipertiroidismo. Es, por ello, obligado monitorizar la calcemia después de RT cervical; de lo contrario es muy difícil el diagnóstico, ya que los síntomas suelen ser escasos.

E) OTRAS SECUELAS ENDOCRINO-METABÓLICAS

Diabetes insípida

Se ha descrito a consecuencia de la irradiación craneal con dosis superiores a 45 Gy, aunque es muy rara. Es, en cambio, una manifestación frecuente en los tumores hipotalámicos o de silla turca, por el tumor mismo o a consecuencia del tratamiento quirúrgico. Si aparece tiempo después de finalizado el tratamiento habrá que descartar una recidiva tumoral H-H.

Déficit de ACTH

La radioterapia craneal, a dosis altas (> 50 Gy), puede producir alteración en la secreción de ACTH, capaz de ocasionar hipocortisolismo, con o sin repercusiones clínicas. Es también una secuela frecuente de la cirugía del craneofaringioma y tumores paraselares.

El diagnóstico se establecerá por niveles bajos de cortisol y ACTH, con respuesta insuficiente a la hipoglucemia insulínica y al CRF. El tratamiento consiste en hidrocortisona oral, a dosis más bajas que en la insuficiencia suprarrenal (8 mg/m²/día).

Alteraciones de la composición corporal: obesidad.

Se han descrito obesidad (hasta un 38% de pacientes curados de LLA) y disminución de la masa muscular en los supervivientes al cáncer en la infancia, al llegar a los 18 años

Osteoporosis

La densidad mineral ósea está disminuída en los niños con LLA que fueron tratados mediante RT craneal, y también en linfomas y otros tumores sólidos. Es indudable que tras la radioterapia craneal puede deberse a déficit de GH, siendo en otros casos secundaria al déficit de estrógenos, bien por déficit de gonadotropinas, bien directamente a causa de una alteración primaria ovárica. De no corregirse, puede causar graves repercusiones en edades posteriores, sobre todo en la vejez..

Alteraciones del metabolismo lipídico

Se han descrito hipercolesterolemia, con disminución de HDL-colesterol, hipertrigliceridemia e hiperinsulinemia, factores implicados en un mayor riesgo de muerte por cardiopatía isquémica.

Ginecomastia

Ha sido descrita en niños tratados de enfermedad de Hodgkin tratados con múltiples agentes alquilantes.

**F) COMPLICACIONES DEL TRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSEA (TMO) ◦
TRANSPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)**

El TMO o TPH – como se denomina actualmente – ha experimentado en las dos últimas décadas una notable expansión y perfeccionamiento, con aumentos notables en la supervivencia de los pacientes con cáncer. Todos los protocolos incluyen preparación con quimioterapia (CF, busulfán, procarbina, BCNU, Ara-C), sola o bien con radioterapia (craneal, tóraco-abdominal o ICT).

Legault (1999) ha revisado las complicaciones endocrinas en 43 pacientes pediátricos sometidos a TMO. Se incluían sobre todo linfomas y leucemias, aunque también aplasias medulares debidos a otras causas. El 65% de los casos presentaron una o más complicaciones endocrinas, atribuídas a la quimioterapia, radioterapia, o combinación de ambas. La disminución en el crecimiento es la más frecuente y la mejor estudiada. Contribuyen a ella el déficit de GH, la lesión de los cartílagos y las placas de crecimiento epifisarias de los huesos, las alteraciones gonadales, el hipotiroidismo, la enfermedad de injerto contra huésped y la desnutrición. La ICT fraccionada reduce el riesgo de déficit de GH. Se presenta insuficiencia tiroidea en un 15%, causada por la RT y, en menor grado, por la QT (busulfán), mientras el 70% de las niñas y 47% de los niños sufren afectación gonadal (por CF, busulfán y Ara-C). Hay retraso puberal o daño ovárico en casi todas las niñas tratadas en edad puberal con busulfán y CF; en los demás casos, la mayoría de niños transplantados completan su maduración sexual con normalidad, y no requieren tratamiento sustitutivo.

La irradiación craneal previa al TMO, a dosis de 18 Gy, puede a veces originar disfunciones en el eje hipotálamo-hipofisario, con déficit de GnRH y/o gonadotropinas y retraso puberal.

RECOMENDACIONES PARA EL SEGUIMIENTO DE LOS NIÑOS TRATADOS DE CÁNCER

Para una correcta valoración de las secuelas endocrinas de estos niños se requiere un elaborado plan de actuación, que debe iniciarse ya en el momento del diagnóstico de la neoplasia. Se requiere una estrecha colaboración entre las Unidades de Oncología y Endocrinología Pediátricas, con un seguimiento conjunto de estos pacientes, lo cual no siempre resulta fácil a causa de los frecuentes altibajos en la evolución de la enfermedad de base.

El plan de seguimiento debe incluir:

A) En todos los casos:

- Evaluación del crecimiento: peso y talla en el momento del diagnóstico y crecimiento previo, y a intervalos regulares (4, 12, 18 y 24 meses).
- Exploración física inicial y a lo largo del curso de la enfermedad, con especial atención al estadio de desarrollo puberal, exploración de los genitales y palpación tiroidea.
- Determinación de los parámetros bioquímicos básicos: IGF-I, T4 libre, TSH, FSH, LH, testosterona o 17 β -estradiol y prolactina .
- Edad ósea cada 6-12 meses.

B) En caso de cirugía hipotálamo-hipofisaria hay que practicar un estudio de reserva hipofisaria (Megatest) inicial , antes o poco después de la cirugía, que servirá de referencia. Si posteriormente se alteran el crecimiento o el desarrollo puberal se repetirá el Megatest. A los 24 meses deben evaluarse nuevamente todos los ejes hipotálamo-hipofisarios. Las pruebas de imagen (edad ósea, TAC, RM craneal , densidad mineral ósea) se efectuarán periódicamente en función del diagnóstico, los tratamientos efectuados y la evolución clínica.

C) En caso de RT craneal, craneoespinal, abdominal, ICT, además del Megatest cada 24 meses, se practicarán estudios de función tiroidea y ecografía tiroidea anual , y estudio detallado de la función gonadal .

Dado que muchas de las secuelas endocrinas del tratamiento de las neoplasias del niño pueden presentarse más allá de la adolescencia, e incluso en edad avanzada, es imprescindible que se efectue una transferencia coordinada entre los equipos de Oncología y Endocrinología Pediátricas y los Servicios correspondientes de adultos. De esta forma, y a la edad que se considere más conveniente según los casos, se facilitará un seguimiento correcto, a la vez que mejorará la atención de los supervivientes.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Wallace H .Late endocrine effects of cancer treatment in childhood.1994, Colwood House Medical Publications Ltd, Reading,Berkshire, UK
- 2.- Thibaud E, Rappaport R. Secuelas endocrinológicas del tratamiento oncológico, en Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia, Ed. Doyma, 2ª edición, 2000. Barcelona, págs. 1385-94
- 3.- Shalet SM, Morris-Jones PH, Beardwell CG, Pearson D. Pituitary function after treatment of intracranial tumours in children. *Lancet* 1975 ; 2: 104-11
- 4.- Bajorunas DR, Ghavimi F, Jereb B, Sonenberg M. Endocrine sequelae of antineoplastic therapy in childhood head and neck malignancies *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:329-35
- 5.- Rappaport R, Brauner R, Czernichow P, Thibaud E, Renier D, Zucker JM, Lemerle J. Effect of hypothalamic and pituitary irradiation on pubertal development in children with cranial tumors
J Clin Endocrinol Metab 1982; 54: 1164-8
- 6.- Rappaport R, Brauner R Growth and endocrine disorders secondary to cranial irradiation .*Pediatr Res* 1989; 25: 561-7
- 7.- Sulmont V, Brauner R, Fontoura M, Rappaport R. Response to growth hormone treatment and final height after cranial or craniospinal irradiation. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 542-9
- 8.- Murray RD, Brennan BM, Rahim A, Shalet SM. Survivors of childhood cancer: long-term endocrine and metabolic problems dwarf the growth disturbance 1999; *Acta Paediatr suppl*; 88: 5-12
- 9.- Constine LS, Rubin P, Woolf PD; Doane K, Lush CM. Hyperprolactinemia and hypothyroidism following cytotoxic therapy for central nervous system malignancies. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1841-51
- 10.- Livesey EA y Brook CDG Thyroid dysfunction after radiotherapy and chemotherapy of brain tumors *Arch Dis Child* 1989; 64: 593-595
- 11.- Birkebaek NH, Fisker S, Clausen N, Tuovinen V, Sindet-Pedersen S, Christiansen JS. *Med Pediatr Oncol* 1998; 30: 351-6
- 12.- Legault LL, Bonny Y. Endocrine complications of bone marrow transplantation in children. *Pediatr Transplantation* 1999; 3: 60-6
- 13.- Leung W, Hudson MM, Strickland DK, Phipps S, Srivastava DK, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Sandlund JT, Kun LE, Bowman LC, Razzouk BI, Mathew P; Shearer P; Evans WE, Pui CH Late effects of treatment in survivors of childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3273-9
- 14.- Shalet SM, Hann IM, Lendon M, Morris Jones PH, Beardwell CG. Testicular function after combination chemotherapy in childhood for acute lymphoblastic leukaemia . *Arch Dis Child* 1981; 56: 275-8

- 15.- Aubier F, Flamant , Brauner R, Caillaud JM, Chaussain JM, Lemerle J. Male gonadal function after chemotherapy for solid tumors in childhood J Clin Oncol 1989; 7: 304-9
- 16.- Siimes MA, Rautonen J. Small testicles with impaired production of sperm in adult male survivors of childhood malignancies Cancer 1990; 65: 1303-6
- 17.- Shafford EA, Kingston JE, Malpas JS, Plowman PN, Pritchard J, Savage MO, Eden OB. Br J Cancer 1993; 68: 1199-204
- 18.- Ben Arush MW, Solt I, Lightman A, Linn S, Kuten A. Male gonadal function in survivors of childhood Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. Pediatr Hematol Oncol 2000; 17: 239-45
- 19.- Kenney LB, Laufer MR, Grant FD, Grier H, Diller L. High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood Cancer 2001; 91: 613-21
- 20.- Müller HL, Klinkhammer-Schalke M, Seelbach-Göbel B, Hartmann AA, Kühl J. Gonadal function of young adults after therapy of malignancies during childhood or adolescence Eur J Pediatr 1996; 155: 763-9

Emilio José García García

M^a Francisca Moreno Macián

Carmen Temboury Molina

Coordinador del Capítulo: Juan Ferragut Martí

