Rev Esp Endocrinol Pediatr 2025; Volumen 16 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.977

TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Secuelas endocrinas de tumores de sistema nervioso central en pediatría

Endocrine sequelae of central nervous system tumors in pediatrics

Marta Ciaccio[1], Ana Feller[1], Carmen Riu[1], Elisa Vaiani[1], Mariana Costanzo[1], Isabel Di Palma[1], Noelia Dujovne[1], Natalia Gazek[1], Juan Manuel Lazzati[1], Verónica Zaidman[1], Mónica Warman[1], Marco Rivarola[1], Alicia Belgorosky[1], Daniel Alderete[2], Natalia Pinto[3], Silvia Gil[1*], Gabriela Guercio[1*]

[1] Servicio de Endocrinología. Hospital Nacional de Pediatría Juan P. Garrahan. Buenos Aires. Argentina
[2] Servicio de Oncología. Hospital Nacional de Pediatría Juan P. Garrahan. Buenos Aires. Argentina
[3] Servicio de Radioterapia. Hospital Nacional de Pediatría Juan P. Garrahan. Buenos Aires. Argentina
** Comparten la última autoría*

Resumen

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) son los tumores sólidos más comunes en la infancia y representan un desafío significativo, debido a su impacto en la salud a largo plazo. A pesar de los avances en el diagnóstico temprano y en los tratamientos que han mejorado la tasa de supervivencia de estos tumores, persisten complicaciones significativas, especialmente endocrinas, que afectan a entre el 40 y el 50% de los sobrevivientes en la edad adulta. Este artículo describe la prevalencia, el tratamiento y las consecuencias endocrinas en pacientes pediátricos con tumores del SNC. Las alteraciones endocrinas, en particular la deficiencia de hormona de crecimiento, son comunes y están relacionadas con la localización del tumor y los tratamientos recibidos, como cirugía, radioterapia (RT) y quimioterapia. La deficiencia de hormona de crecimiento es la más frecuente y tempranamente observada en sobrevivientes de tumores del SNC, particularmente en los sometidos a RT craneal o craneoespinal. El tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento recombinante humana, consensuado con el oncólogo tratante, el paciente y su familia, ha demostrado ser seguro y efectivo en estos pacientes.

Otros ejes hormonales afectados incluyen el tirotropo, el corticotropo y el gonadotropo, con una incidencia variable dependiendo del tumor, el tipo y la dosis del tratamiento oncológico. La RT craneoespinal genera, además, riesgo de nódulos y cáncer diferenciado de tiroides. Es fundamental considerar medidas de preservación de la fertilidad adaptadas a la disponibilidad de recursos y al deseo de los pacientes y sus familias.

Si bien las secuelas endocrinas se presentan mayormente dentro de los primeros seis años post-RT, pueden surgir a lo largo de la vida, requiriendo un seguimiento continuo y evaluaciones regulares según las guías actuales. La planificación de procesos de transición adecuados entre la atención pediátrica y la de adultos es crucial para garantizar la continuidad en el cuidado de estos pacientes, dada la aparición tardía de algunas deficiencias hormonales, incluso más de 20 años después del tratamiento. El manejo interdisciplinario y la implementación de protocolos de seguimiento estandarizados son esenciales para mejorar la calidad de vida y los resultados clínicos de los sobrevivientes.

Introducción

Los tumores del SNC son los tumores sólidos más frecuentes en la infancia. Según el registro The Central Brain Tumor Registry of The US, la incidencia estimada de tumores primarios malignos y no malignos del sistema nervioso central (SNC) es de 5,9 casos anuales por cada 100.000 niños y adolescentes menores de 19 años[(1)]. Según datos del Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino, los gliomas son los tumores del SNC más frecuentes en niños, seguidos por los tumores embrionarios, entre los cuales el meduloblastoma es el más frecuente[(2)]. Un relevamiento realizado en nuestro hospital durante 15 años incluyó

a 309 pacientes con tumores de la zona selar y supraselar. Los tumores más frecuentes en niños prepúberes fueron los gliomas, los craneofaringiomas y los tumores germinales, mientras que en los pacientes púberes fueron los craneofaringiomas, los adenomas hipofisarios y los tumores germinales[3]. La sobrevida general de los pacientes con tumores del SNC ha mejorado en los últimos años, acercándose al 74%, debido a diagnósticos más tempranos y tratamientos más efectivos[4]. Sin embargo, esto se acompaña de un aumento en la incidencia de secuelas y de la morbilidad asociadas al tumor y a sus tratamientos. Dentro de éstas, las alteraciones endocrinas son las más frecuentes y afectan al 40-50% de los pacientes en la edad adulta[5]. Estas complicaciones se manifiestan, preferentemente, dentro de los primeros seis años post-RT[6]. Sin embargo, dado el variable período de latencia entre el diagnóstico del tumor y el comienzo de los efectos tardíos, se requieren evaluaciones repetidas y un seguimiento de por vida en la mayoría de los casos, según lo recomendado por las guías actuales[7]. Chemaitilly et al[8] han evidenciado la aparición de nuevas deficiencias hipofisarias en pacientes adultos más allá de los 20 años de seguimiento. Las alteraciones endocrinas presentan un origen multifactorial, dependiendo de la enfermedad subyacente y del tipo de intervención recibida, como cirugía, el tipo y la dosis acumulada de los fármacos quimioterápicos, así como la dosis y el campo de irradiación, entre otros. Las alteraciones hormonales pueden afectar a los sectores somatotropo, tirotropo, corticotropo y gonadotropo, y a la secreción de prolactina, por sus efectos a nivel del SNC, del órgano primario (tiroides, adrenal, gónadas, tejido óseo) o de ambos. En los tumores selares y supraselares pueden aparecer alteraciones hidroelectrolíticas: por la estirpe tumoral, diabetes insípida en tumores germinales, o como resultado de la cirugía, diabetes insípida, secreción inadecuada de hormona antidiurética o síndrome perdedor de sal, que están más allá del objetivo de este estudio. La patología endocrina puede ocurrir como consecuencia del tumor propiamente, cuando por su localización (generalmente selar-supraselar) afecta al sector hipotalámico-hipofisario. Sin embargo, también se describe afectación de la función endocrina en tumores del SNC localizados fuera de la región selar, como los tumores del hemisferio cerebral o de la fosa posterior. En este último caso, las manifestaciones endocrinas dependerán de la susceptibilidad a la RT de los diferentes ejes hipotalámico-hipofisarios, de la dosis que alcance la zona hipotalámico-hipofisaria, del intervalo de la fracción de radiación y de la edad del paciente. En el momento del diagnóstico (Tabla 1) pueden detectarse alteraciones endocrinas asociadas a los tumores selares/supraselares, ya sea por afectación del área hipotalámico-hipofisaria o por la producción de sustancias biológicas/hormonales inherentes a la estirpe (gonadotropina coriónica humana beta y alfafetoproteína en tumores germinales, e hiperfunción hormonal en adenomas hipofisarios).

Tabla 1. Manifestaciones endocrinas frecuentes al diagnóstico de tumores selares y supraselares.

Tipo de tumor	Manifestación endocrina
Craneofaringioma	DGH, hipogonadismo, hipotiroidismo central
Glioma del quiasma óptico	Pubertad precoz central
Adenoma hipofisario	Hiperprolactinemia
Germinoma supraselar	Pseudo pubertad precoz (BHCG) Diabetes insípida
Hamartoma hipotalámico	Pubertad precoz
Histiocitosis	Diabetes insípida

DGH: deficiencia de hormona de crecimiento.

Los tipos de RT que se utilizan actualmente son: a) haz externo de fotones en sus distintas modalidades: RT de intensidad modulada y terapia de arco volumétrico, que aumentan la cantidad de ángulos de radiación y reducen la radiación a los tejidos sanos; y b) haz externo de protones, que produciría menos daño al tejido sano, dado que sus efectos son más confinados a la lesión, sin embargo, no ha demostrado ser más efectiva que la RT convencional, y se requiere mayor seguimiento para evaluar y comparar los riesgos y efectos a largo plazo[9]. La deficiencia de hormona de crecimiento (DGH) es la más frecuentemente descrita, con dosis de RT a partir de 12 Gy, mientras que las deficiencias de tirotropina, corticotropina y gonadotropina aparecen con dosis superiores a 30 Gy[10-11]. El exceso de prolactina aparece con dosis mayores de 40 Gy.

Deficiencia de hormona de crecimiento

La DGH es la alteración endocrina más frecuente, asociada a dosis de radiación superiores a 12 Gy en esquemas fraccionados o 10 Gy en dosis única. Además, cuanto mayor es la dosis administrada, más temprana es la aparición del déficit[12]. En sobrevivientes de cáncer, el diagnóstico de DGH puede resultar desafiante. La prueba de estímulo con insulina se considera la más sensible en niños expuestos a RT, aunque su uso está limitado por el riesgo de hipoglucemias. Las pruebas de estímulo con arginina y los valores séricos basales de factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 (IGF-1) y proteína transportadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-3) pueden arrojar resultados normales, falsos negativos. La sensibilidad diagnóstica de un valor sérico basal de IGF-1 < –2 puntuaciones de desviación estándar (SDS) se ha notificado en un 31,9%, mientras que para la IGFBP-3 < –2 SDS alcanza apenas un 7,37%[13,14]. Estos datos resaltan la relevancia del criterio clínico, basado en la auxología y los antecedentes de daño hipotalámico-hipofisario para establecer la DGH en estos pacientes. Según la Guía de Práctica Clínica de Trastornos

Hipotálamo-Hipofisarios y de Crecimiento en Sobrevivientes de Cáncer Infantil[15], no es necesario realizar pruebas de estímulo de secreción de hormona de crecimiento en pacientes con tres o más deficiencias anterohipofisarias. En un estudio reciente realizado en Argentina, Clement et al[16] desarrollaron un modelo de predicción basado en 770 niños con DGH, validado posteriormente en una cohorte de 161 pacientes. Los datos de este estudio concluyen que, ante la presencia de criterios auxológicos de DGH junto con una deficiencia anterohipofisaria acompañada de tumor y/o irradiación en la región hipotalámico-hipofisaria, no es necesario realizar pruebas de estímulo de la hormona de crecimiento. Este enfoque es especialmente valioso en sobrevivientes de cáncer que han recibido tratamientos agresivos.

Existen situaciones en las cuales los pacientes pueden presentar una velocidad de crecimiento adecuada a pesar de presentar DGH. Esto puede observarse cuando coexiste una pubertad precoz central o temprana en gliomas, en los que el crecimiento puede ser estimulado por los esteroides sexuales. También, los pacientes pueden mantener un crecimiento linear normal debido a hiperinsulinismo, como se observa en los tumores supraselares, con importante aumento de peso. Esto se conoce como 'crecimiento sin hormona de crecimiento'[17]; en ambos casos es de capital importancia confirmar y tratar la DGH para preservar el potencial de talla adulta y optimizar la proporción de masa magra.

Recientemente, se publicó un análisis que evaluó las secuelas tempranas en pacientes pediátricos con tumores del SNC[18]. Este estudio incluyó una cohorte de 221 pacientes con un seguimiento de entre 3,5 y 30,9 años (mediana, 15,6 años). Los pacientes con tumores supraselares fueron evaluados tempranamente, con una mediana de 0,2 años tras el diagnóstico (rango: –1 a 6,7 años), mientras que los que tenían tumores de otras localizaciones tuvieron su primer control más tardíamente, con una mediana de 1,6 años (rango: 0,1 a 10,1 años). La DGH fue similar en frecuencia en ambos grupos (el 83% en tumores supraselares frente al 76,5% en no supraselares), pero el diagnóstico fue más temprano en pacientes con tumores supraselares. En los pacientes tratados con RT, la DGH se presentó antes y con mayor frecuencia con dosis más altas, como se ha descrito previamente[12].

Nuestro grupo describió, en una cohorte de pacientes sobrevivientes de meduloblastoma con DGH[19], que los tratados con hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) alcanzaron una talla adulta significativamente mayor (SDS –1,93 ± 0,54) comparados con los no tratados (SDS –3,34 ± 0,89). Si bien no se evidenció ganancia de talla en los pacientes tratados, se observó una significativa pérdida de SDS en el grupo no tratado, lo que sugiere que el tratamiento con rhGH puede favorecer el crecimiento incluso en pacientes que han recibido RT craneoespinal. La ganancia de talla se atribuyó al crecimiento de los miembros, pero no de la columna vertebral (Fig. 1). Los parámetros asociados con una mejor respuesta al tratamiento con rhGH, identificados mediante un análisis de regresión múltiple, fueron: edad ósea al inicio del tratamiento, talla diana y edad cronológica en el momento de la cirugía. Estos hallazgos destacan la importancia de no retrasar el inicio del tratamiento con rhGH, siempre bajo el consenso del oncólogo y la familia.

En otro estudio[20] comparamos la respuesta al tratamiento con rhGH en pacientes con DGH secundaria a meduloblastoma frente a craneofaringioma, y observamos que estos últimos presentaban una talla adulta (SDS –0,85 ± 0,88) significativamente más alta, alcanzando su potencial de talla. Dado que ambos grupos de pacientes tenían DGH, la diferente respuesta al tratamiento se debe al efecto deletéreo de la RT craneoespinal sobre el crecimiento de la columna en los pacientes con meduloblastoma[21]. La afectación de la columna es dependiente de la dosis y de la edad[22]. Además, incrementa la incidencia de escoliosis y cifosis, lo que agrega afectación de la talla adulta[23].

Si bien el tratamiento con rhGH y su seguridad trascienden esta revisión, la sobrevida libre de eventos a los 5 y 10 años analizada en nuestra cohorte de pacientes con meduloblastoma no fue significativamente diferente entre los pacientes tratados y no tratados con rhGH[20]. Estos resultados están en concordancia

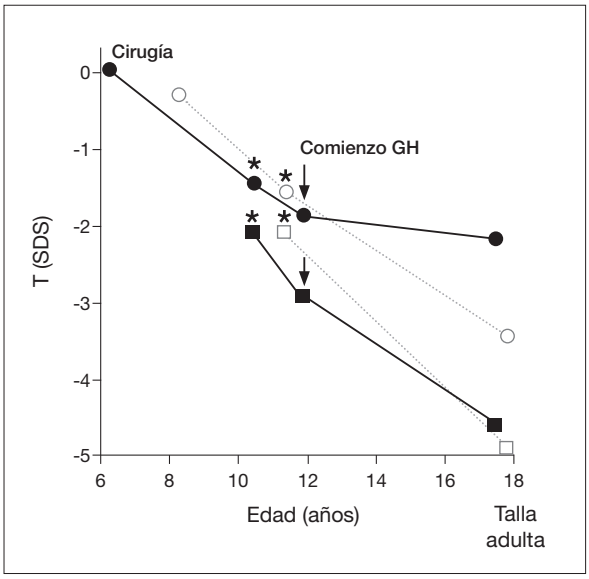


Figura 1. Altura de pie expresada en SDS en el grupo de pacientes con meduloblatomas tratados con GH (MGH Gr) (línea continua, circulo lleno) y sin tratamiento con GH (MCGr) (línea punteada, circulo blanco) así como la altura sentada, expresada en SDS (cuadrados llenos y línea continua) en MGHGr y (línea punteada y cuadrados blancos) en MCGr, en edades medias críticas durante el seguimiento: cirugía, diagnóstico de GHD (*), inicio del tratamiento con rhGH y AH[15].

con los datos más recientes de estudios multicéntricos, que sugieren que el uso de rhGH en pacientes sobrevivientes de cáncer es seguro y no debe retrasarse más allá del año de completar el tratamiento oncológico[15,24].

En el simposio se presentarán los resultados de una nueva cohorte que incluye a 264 pacientes diagnosticados con meduloblastoma entre 2010 y 2023, con un promedio anual de 19 nuevos casos. Tras excluir a los pacientes que no continuaron el seguimiento en el hospital, se incluyó en el análisis final a 171 pacientes. De este grupo, 69 fallecieron y 102 continuaron en seguimiento. No se observaron diferencias significativas en las secuelas endocrinas en comparación con la cohorte previa notificada[19], predominando la DGH y el hipotiroidismo. Además, se expondrán las tasas de supervivencia y la incidencia de segundos tumores en esta cohorte. En un segundo análisis, realizado sobre un total de 524 pacientes en el período 1990-2023, se presentarán datos comparativos de talla adulta y estatura sentada en pacientes con DGH, tratados frente a no tratados. Estos resultados confirman los hallazgos previos[19] y refuerzan que los pacientes con meduloblastoma se benefician de un tratamiento temprano con rhGH.

El consorcio Pediatric Normal Tissue Effects in the Clinic (PENTEC)[25] ha desarrollado modelos de probabilidad de complicaciones post-RT en tejidos normales para endocrinopatías de origen central. Estos mostraron que, para la DGH, la dosis que produce un 50% de daño (D_{50}) para todas las cohortes (540 pacientes) fue de 24,9 Gy, y para los mayores de 5 años, de 27,2 Gy. Esto concuerda con informes previos que indicaban la menor edad como factor de riesgo para una mayor sensibilidad a la RT. Este modelo sugiere un riesgo del 20% para DGH en niños que reciben 21 Gy en fracciones de 2 Gy, que llega al 94,6% de DGH con una dosis de 36 Gy. Para el hipotiroidismo central, la D_{50} fue de 39 Gy, con un 20% de riesgo con dosis de 22 Gy. Para la deficiencia de corticotropina, la D_{50} fue de 61 Gy, con un 20% de riesgo con dosis de 34 Gy.

Alteraciones del eje gonadotropo

Las alteraciones del eje gonadotropo abarcan la pubertad precoz central o temprana y el déficit parcial o total de función gonadotropa sin inicio y/o progresión puberal.

La pubertad precoz central puede presentarse en el diagnóstico (Tabla 1) en hamartomas y gliomas, y aumenta su frecuencia de aparición después de la radiación con dosis entre 18 y 50 Gy. Como señalamos previamente, ante la presencia de pubertad precoz central se debe descartar DGH y, de coexistir, instituir el tratamiento adecuado, análogo de gonadoliberina y rhGH. Al suspender el tratamiento con análogo de gonadoliberina, los controles de la función gonadótropa son obligatorios, ya que el efecto a largo plazo de la RT puede continuar con hipogonadismo hipogonadótropo, mixto o hipergonadótropo. Estos últimos pueden aparecer si se realizó también tratamiento quimioterápico, en especial con agentes alquilantes. González Briceño et al[18] demostraron la presencia de pubertad precoz central o temprana en el 16% de los pacientes con tumores supraselares y en el 12,2% con tumores no supraselares después de la RT.

Nuestro grupo[26] analizó la prevalencia de pubertad precoz en 115 niños menores de 8/9 años (mujeres/varones) portadores de tumores de las zonas supraselar o pineal. En el diagnóstico, 30 pacientes (26%) presentaron pubertad precoz. De ellos, el 18,7% en gliomas, el 66,6% en tumores derivados de células germinales (pubertad precoz periférica mediada por gonadotropina coriónica humana beta) y el 100% en hamartomas. Ninguno de los 36 pacientes con craneofaringioma presentó pubertad precoz. El análisis de la edad de presentación de la pubertad precoz mostró que los niños menores de 4 años presentaban hamartomas y los mayores de esa edad, el resto de las etiologías tumorales, por lo que la edad de presentación de la pubertad precoz es un orientador etiológico de la estirpe tumoral (Fig. 2).

En una evaluación preliminar se analizaron los datos de 122 pacientes portadores de gliomas hipotálamo-quiasmáticos seguidos y tratados en nuestra institución, en los cuales se observó una incidencia de pubertad precoz central de alrededor del 15%, acompañada frecuentemente de signos neurooftalmológicos (en prensa). Estos hallazgos son relevantes, ya que permiten alertar sobre una posible causa orgánica, sobre todo en niñas mayores de 6 años de edad

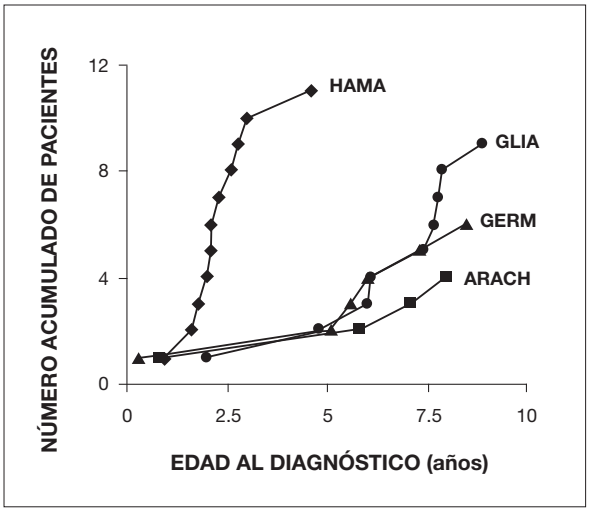


Figura 2. Número acumulado de pacientes organizado en función de la edad al momento del diagnóstico en pacientes con tumores de la glia (GLIA), tumores germinales (GERM), hamartomas (HAMA) y quistes aracnoides (ARAC)[21].

con pubertad precoz central, en las cuales se discute la realización de estudios por imagen[27].

El hipogonadismo hipogonadótropo puede producirse por la localización del tumor, los tratamientos indicados y/o la RT aplicada aun en tumores fuera de la región hipotalámico-hipofisaria. Este eje es relativamente resistente a la RT, y se afecta con dosis altas ≥ 30 Gy. González Briceño et al[18] mostraron que el hipogonadismo hipogonadótropo fue muy frecuente en pacientes con tumores supraselares (el 63,1% frente al 1,3% en los tumores no supraselares) y que la toxicidad gonadal fue del 2,8% frente al 29,6%, respectivamente. Todos los pacientes con toxicidad gonadal habían recibido quimioterapia de moderado o alto riesgo.

La quimioterapia con agentes alquilantes y metales pesados se asocia con un alto riesgo de falla ovárica prematura y daño a las células germinales testiculares, lo cual impacta directamente en el pronóstico de fertilidad. Es fundamental considerar medidas de preservación de la fertilidad adaptadas a la disponibilidad de recursos y al deseo de los pacientes y sus familias. Todos los casos deben ser abordados mediante asesoramiento integral proporcionado por un equipo multidisciplinario especializado en el tema[28].

Hipotiroidismo

El eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo es relativamente resistente a la RT, y son necesarias dosis ≥ 30 Gy para inducir hipotiroidismo central. En casos de RT craneoespinal, algunos pacientes pueden desarrollar hipotiroidismo primario o mixto. El diagnóstico de hipotiroidismo central se basa en niveles séricos persistentemente bajos de tiroxina libre, acompañados de valores de tirotropina por debajo del rango de referencia para la edad o inapropiadamente normal. En una cohorte de pacientes franceses[18], el hipotiroidismo central fue significativamente más frecuente en pacientes con tumores supraselares (el 76,4% frente al 33%) en pacientes con tumores no supraselares. La mediana del tiempo de aparición fue de 0,1 años tras el diagnóstico (rango: –0,4 a 12,5 años) en tumores supraselares frente a 2,3 años (rango: 0,5 a 9,4 años) en tumores no supraselares, con proporciones similares en estos últimos de formas centrales y periféricas.

El hipotiroidismo primario puede manifestarse años después de la RT craneoespinal, lo que subraya la importancia de realizar controles anuales de la función tiroidea[29]. Esto permite, de ser necesario, instaurar tratamientos tempranos y evitar valores séricos elevados de tirotropina, algo especialmente importante en pacientes que presentan un mayor riesgo de desarrollar nódulos tiroideos y/o cáncer tiroideo por haber recibido RT. La incidencia de cáncer de tiroides aumenta a partir de los cinco años posteriores a la RT que afecta la zona del cuello.

El consorcio PENTEC[30] describe una relación entre la dosis recibida de RT craneoespinal por la glándula tiroides y el desarrollo del hipotiroidismo primario. Dosis de 10, 20 y 30 Gy generan un 4, un 7 y un 13% de hipotiroidismo primario grave con repercusión clínica, respectivamente, mientras que las mismas dosis pueden generar hipotiroidismo subclínico en el un 12, un 25 y un 44% de los pacientes. González Briceño et al[18] notificaron, en 45 pacientes con tumores no supraselares evaluados con ecografía tiroidea, una prevalencia del 30% de nódulos tiroideos. El 10% de todos los pacientes evaluados desarrolló carcinoma diferenciado de tiroides después de una mediana de 8 años (rango: 4,1-12,8) de RT cervical. De acuerdo con las guías de seguimiento, es obligatorio hacer una evaluación clínica anual desde el diagnóstico y ecografías anuales desde los 4-5 años posteriores a la RT o antes en caso de nódulos palpables. En la casuística del Hospital Garrahan, aproximadamente el 10% de todos los carcinomas diferenciados de tiroides tuvo antecedentes oncológicos.

Deficiencia de corticotropina

El eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal es el más resistente al daño por RT. La afectación notificada es aproximadamente del 3% en pacientes que reciben dosis ≥ 30 Gy[19]. La deficiencia de corticotropina puede manifestarse en cualquier momento tras la exposición a la RT. La evaluación inicial debe incluir la medición de cortisol y corticotropina basal, y, en presencia de resultados dudosos, se recomienda realizar el test de Synacthen de dosis baja, que ha demostrado una alta sensibilidad. Este análisis puede complementarse con la evaluación de cortisol salival para obtener una mejor precisión diagnóstica, como describió recientemente nuestro grupo (Vaiani et al)[31]. La deficiencia de corticotropina se comunicó como muy frecuente en tumores supraselares (69,8%), pero rara en los tumores no supraselares (6,1%), asociándose esta última a dosis muy altas de RT[18].

Conclusión

Las secuelas endocrinas, tanto tempranas como tardías, derivadas de los tumores del SNC en la niñez son frecuentes y tienen un impacto significativo en la calidad de vida de los sobrevivientes. Su manejo exige un conocimiento detallado de los tratamientos oncológicos previos y un seguimiento multidisciplinario a lo largo de toda la vida, dado que las endocrinopatías pueden manifestarse incluso más allá de 20 años después del tratamiento inicial.

La planificación de procesos de transición adecuados entre la atención pediátrica y la de adultos es crucial

para garantizar la continuidad en el cuidado de estos pacientes.

Los avances en los tratamientos oncológicos, como el uso creciente de terapias *target,* hacen indispensable investigar los resultados en términos de secuelas endocrinas.

La implementación de protocolos de seguimiento estandarizados y la administración de terapias oportunas tienen el potencial de mejorar la calidad de vida como los desenlaces clínicos en esta población.

Bibliografía

1. Quinn T Ostrom, Mackenzie Price, Katherine Ryan, Jacob Edelson, Corey Neff, Gino Cioffi, Kristin A Waite, Carol Kruchko, Jill S Barnholtz-Sloan, CBTRUS Statistical Report: Pediatric Brain Tumor Foundation Childhood and Adolescent Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014–2018, *Neuro-Oncology*, Volume 24, Issue Supplement_3, September 2022, Pages iii1–iii38, https://doi.org/10.1093/neuonc/noac161.

2. http://datos.salud.gob.ar/dataset/roha-registro-oncopediatrico-hospitalario-de-argentina-de-personas-entre-0-a-14-anos-2000-2019.

3. Warman DM, Guercio G, Ciaccio M, Costanzo M, Di Palma MI, Gil S, et al. Tumores del sistema nervioso central de localización selar y supraselar. Alteraciones neurooftalmológicas y de la función endocrina al diagnóstico. Medicina Infantil 2010; XVII: 143-50.

4. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012–2016. Neuro-Oncology 2019; 21: v1-100.

5. Mostoufi-Moab S, Seidel K, Leisenring WM, Armstrong GT, Oeffinger KC, Stovall M, et al. Endocrine abnormalities in aging survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor study. J Clin Oncol. 2016; 34: 3240-7.

6. Lawson S, Horne V, Golekoh M, Hornung L, Burns KC, Fouladi M, et al Hypothalamic–pituitary function following childhood brain tumors: analysis of prospective annual endocrine screening. Pediatr Blood Cancer 2019; 66: e27631.

7. van Iersel L, Mulder RL, Denzer C, Cohen LE, Spoudeas HA, Meacham LR, et al. Hypothalamic-Pituitary and Other Endocrine Surveillance Among Childhood Cancer Survivors. Endocr Rev 2022; 43: 794-823.

8. Chemaitilly W, Li Z, Huang S, Ness KK, Clark KL, Green DM, et al. Anterior hypopituitarism in adult survivors of childhood cancers treated with cranial radiotherapy: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. J Clin Oncol 2015; 33: 492-500.

9. Wilson JS, Main C, Thorp N, Taylor RE, Majothi S, Kearns PR, et al. The effectiveness and safety of proton beam radiation therapy in children and young adults with Central Nervous System (CNS) tumours: a systematic review. J Neurooncol 2024; 167: 1-34.

10. Vatner RE, Niemierko A, Misra M, Weyman EA, Goebel CP, Ebb DH, et al. Endocrine deficiency as a function of radiation dose to the hypothalamus and pituitary in pediatric and young adult patients with brain tumors. J Clin Oncol 2018; 36: 2854-62.

11. Sklar CA, Constine LS. Chronic neuroendocrinological sequelae of radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31: 1113-21.

12. Clayton PE, Shalet SM. Dose dependency of time of onset of radiation-induced growth hormone deficiency. J Pediatr 1991; 118: 226-8.

13. Lissett CA, Saleem S, Rahim A, Brennan BMD, Shalet SM. The impact of irradiation on growth hormone responsiveness to provocative agents is stimulus dependent: results in 161 individuals with radiation damage to the somatotropic axis. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 663-8.

14. Cattoni A, Clarke E, Albanese A. The predictive value of insulin-like growth factor 1 in irradiation-dependent growth hormone deficiency in childhood cancer survivors. Horm Res Paediatr 2018; 90: 314-25.

15. Sklar C, Antal Z, Chemaitilly W, Cohen L, Follin C, Meacham L, et al. Hypothalamic-pituitary and growth disorders in survivors of hildhood cancer: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 2761-84.

16. Clement F, Grinspon RP, Yankelevich D, Martin Benitez S, De La Ossa Salgado M, Ropelato M, et al. Development and validation of a prediction rule for growth hormone deficiency without need for pharmacological stimulation tests in children with risk factors. Front Endocrinol 2021; 11: 624684.

17. Geffner ME. The growth without growth hormone. Endocrinol Metab Clin 1996; 25: 649-63.

18. González Briceño L, Kariyawasam D, Samara-Boustani D, Giani E, Beltrand J, Bolle S, et al. High prevalence of early endocrine disorders after childhood brain tumors in a large cohort. J Clin Endocrinol Metabol 2022; 107: e2156-66.

19. Ciaccio M, Gil S, Guercio G, Vaiani E, Alderete D, Palladino M, et al. Effectiveness of rhGH treatment on

adult height in gh-deficient childhood survivors of medulloblastoma. Horm Res Paediatr 2010; 73: 281-6.

20. Ciaccio M, Gil S, Guercio G, Vaiani E, Alderete D, Palladino M, et al. Evaluación de la talla final y sobrevida libre de eventos en pacientes sobrevivientes de meduloblastoma con deficiencia de hormona de crecimiento, tratados o no con hormona de crecimiento biosintética recombinante humana en la niñez. Comparación con pacientes con craneofaringioma tratados con RhGH. Medicina Infantil 2010; XVII: 121-8.

21. Mostoufi-Moab S, Grimberg A. Pediatric brain tumor treatment: growth consequences and their management. Pediatr Endocrinol Rev 2010; 8: 6-17.

22. Clayton PE, Shalet SM. The evolution of spinal growth after irradiation. Clin Oncol 1991; 3: 220-2.

23. Mostoufi-Moab S, Ward LM. Skeletal morbidity in children and adolescents during and following cancer therapy. Horm Res Paediatr 2019; 91: 137-51

24. Boguszewski MCS, Boguszewski CL, Chemaililly W, Cohen LE, Gebauer J, Higham C, et al. Safety of growth hormone replacement in survivors of cancer and intracranial and pituitary tumours: a consensus statement. Eur J Endocrinol 2022; 186: P35-52.

25. Wheeler G, Grassberger C, Samers J, Dwyer M, Wiltshire K, Daly P, et al. Central endocrine complications among childhood cancer survivors treated with radiation therapy: a PENTEC comprehensive review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2024; 119: 457-66.

26. Rivarola MA, Belgorosky A, Mendilaharzu H, Vidal G. Precocious puberty in children with tumours of the suprasellar and pineal areas: organic central precocious puberty. Acta Pediatr 2001; 90: 751-6.

27. Pedicelli S, Alessio P, Scirè G, Cappa M, Cianfarani S. Routine screening by brain magnetic resonance imaging is not indicated in every girl with onset of puberty between the ages of 6 and 8 years. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 4455-61.

28. van Santen HM, van den Heuvel-Eibrink MM, van de Wetering MD, Wallace WH. Hypogonadism in children with a previous history of cancer: endocrine management and follow-up. Horm Res Paediatr 2019; 91: 93-103.

29. Waguespack SG. Thyroid sequelae of pediatric cancer therapy. Horm Res Paediatr 2019; 91: 104-117.

30. Milano MT, Vargo JA, Yorke ED, Ronckers CM, Kremer LC, Chafe SMJ, et al. Primary hypothyroidism in childhood cancer survivors treated with radiation therapy: a PENTEC comprehensive review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2024; 119: 482-93.

31. Vaiani E, Lazzati JM, Ramirez P, Costanzo M, Gil S, Dratler G, et al. The low-dose ACTH test: usefulness of combined analysis of serum and salivary maximum cortisol response in pediatrics. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104: 4323-30.