

## SECUELAS ENDOCRINOLÓGICAS DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER EN LA INFANCIA

# Repercusión del tratamiento antitumoral en la masa ósea, de niños y adolescentes supervivientes de cáncer

Cristina Azcona<sup>1</sup>, Moira Garraus<sup>2</sup>, Luis Sierrasesúмага<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. <sup>2</sup>Unidad de Oncología Pediátrica.  
Departamento de Pediatría, Clínica Universidad de Navarra.

## Introducción

El desarrollo de nuevas pautas de tratamiento antitumoral más eficaces y agresivas ha provocado un aumento en la supervivencia de los niños y adolescentes afectados de cáncer, pero también ha aumentado los efectos secundarios<sup>(1)</sup>. Muchos de éstos, no se ponen de manifiesto hasta varios años después de haber recibido los tratamientos, por lo que es necesario realizar un seguimiento cercano.

Uno de estos posibles efectos secundarios es la repercusión sobre la masa ósea que puede, predisponerles a padecer osteopenia y/o osteoporosis. Las alteraciones de la masa ósea pueden aparecer tanto, tras el tratamiento de tumores sólidos como en leucemias<sup>(2-3)</sup>. Las alteraciones endocrinas son unas de las complicaciones más frecuentes en los niños supervivientes de cáncer, afectando al 20-50%<sup>(4)</sup> y tienen consecuencias sobre la masa ósea. Los pacientes sometidos a radioterapia y a dosis altas de agentes alquilantes y de metotrexate, presentan alto riesgo de desarrollar alteraciones metabólicas<sup>(5-9)</sup> que pueden estar implicadas en las alteraciones de la masa ósea. Los fármacos nefrotóxicos como la ifosfamida y el cisplatino, muy utilizados en el tratamiento de tumores óseos, pueden producir alteraciones en el metabolismo del calcio y vitamina D que junto al reposo prolongado y la nutrición deficiente pueden contribuir a la afectación de la masa ósea<sup>(10)</sup>. En estos pacientes, también se ha descrito osteoporosis y fracturas de huesos largos y de vértebras<sup>(11)</sup>. En diversos estudios se ha observado masa ósea disminuida tanto al final del tratamiento, como en supervivientes a largo plazo de leucemia linfoblástica aguda<sup>(12, 13)</sup>. También se ha descrito masa ósea disminuida durante y tras el tratamiento en pacientes afectados de tumores óseos<sup>(14, 15)</sup>.

## Alteraciones de la masa ósea y métodos para su valoración

La osteoporosis se define como una enfermedad caracterizada por masa ósea disminuida, tanto de la celularidad como de ambos componentes de la matriz extracelular de forma proporcional, así como por deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, que conduce a disminución de la resistencia y elasticidad del hueso y, por tanto, a un incremento del riesgo de fractura<sup>(16)</sup>. Osteopenia y osteoporosis son dos términos que definen la pérdida proporcional de la masa ósea en grados diferentes y se diferencian de la osteomalacia en que en ésta predomina la disminución del componente orgánico de la matriz osteoide.

Actualmente se dispone de métodos no invasivos, como la absorciometría dual de rayos X (DXA), que permiten cuantificar la masa ósea en diversas regiones anatómicas. Se calcula un *z-score* con un *software* basado en datos de referencia para la edad y el sexo. Aunque también depende del estadio puberal y de la talla, datos que no suelen estar incorporados en los *softwares*. La densidad se define como la masa por unidad de volumen. Los cálculos son por tanto basados en medidas areales ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) que no tienen en cuenta el espesor del hueso, dato que si es considerado en las medidas volumétricas ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ). Por lo tanto, en los niños con talla baja la DXA infraestima la densidad mineral ósea (DMO). La tomografía cuantitativa computadorizada permite una medición volumétrica más precisa que elimina los problemas de la talla baja y además, también valora el hueso trabecular.

Basándose en estos métodos, la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>(17-18)</sup> estableció una clasificación consensuada de los valores de densidad mineral ósea (DMO) de manera que valores

comprendidos entre -1 y -2,5 desviaciones estándar (DE) de los valores de la media referentes a una población adulta joven, corresponden a una situación clínica de osteopenia, y cuando son inferiores a -2,5 DE, corresponden a una situación de osteoporosis.

### Efectos del tratamiento antitumoral sobre la masa ósea

La etiología de las alteraciones de la masa ósea en niños afectos de cáncer es multifactorial e incluye efectos tanto directos como indirectos del cáncer en sí mismo y de su tratamiento, que producen pérdida ósea y disminución en la adquisición de la misma. La infiltración maligna y el efecto de determinados quimioterápicos como los glucocorticoides y metotrexate pueden interferir directamente con el metabolismo del hueso. Así mismo, la desnutrición y falta de actividad física pueden también contribuir. Además, efectos secundarios al tratamiento como son las alteraciones hipotálamo-hipofisarias y el hipogonadismo primario pueden conducir a deficiencia en la masa ósea.

Los efectos sobre la masa ósea más conocidos y publicados son en los pacientes afectos de leucemia linfoblástica. En estos pacientes, ya al diagnóstico se encuentra masa ósea disminuida con disminución también en los marcadores de formación ósea<sup>(10-20)</sup>. También han sido estudiados algunos tumores sólidos de la infancia y en concreto los tumores óseos<sup>(15)</sup> en los que también la masa ósea está disminuida.

A continuación, se describen los factores que pueden contribuir a las alteraciones de la masa ósea:

#### *Trastornos nutricionales:*

En los niños afectos de cáncer es muy frecuente encontrar trastornos nutricionales secundarios al efecto de la quimioterapia y radioterapia. Los quimioterápicos provocan vómitos y por tanto la ingesta nutricional se ve afectada. La radioterapia, quimioterapia y cirugía pueden provocar síndromes de malabsorción. Este grado de malnutrición se refleja en los niveles de proteínas séricas, factores de crecimiento, vitaminas y calcio, implicados en la disminución de la masa ósea.

#### *Inmovilización prolongada:*

Como consecuencia de la duración e intensidad de los tratamientos antitumorales los niños con cáncer permanecen largos periodos de tiempo hospitalizados y/o encamados. En el caso concreto de los tumores óseos de extremidades inferiores, a la hospitalización, se le suma la incapacidad relativa para la deambulación autónoma normal o la disminución de ejercicio físico activo por las complicaciones ortopédicas tan frecuentes.

#### *Trastornos hormonales:*

El déficit de GH constituye un trastorno frecuente en los niños con cáncer, fundamentalmente en aquellos que reciben radioterapia craneal como parte del tratamiento antitumoral cuando las dosis son iguales o superiores a 18 Gy. Dosis fraccionadas de radiación corporal total superiores a 12Gy, que son utilizadas en el trasplante de médula ósea, también producen déficit de GH. La terapia sustitutiva permite cierta recuperación de la masa ósea, aunque de forma tardía respecto a la de la velocidad de crecimiento<sup>(21)</sup>. Sin embargo no todo el déficit puede atribuirse a la radioterapia, la quimioterapia por sí sola puede también ocasionar déficit de GH<sup>(22, 23)</sup>.

El hipogonadismo es quizás el trastorno hormonal que se produce con mayor frecuencia en niños con cáncer y, en los tumores sólidos de la infancia, parece ser el mecanismo fundamental en la patogénesis de la osteoporosis. La repercusión del hipogonadismo en la masa ósea depende del momento en la que se establezca. Así, cuando se desarrolla a edad prepuberal, la menor masa ósea sería consecuencia de la interferencia en los procesos de adquisición mientras que, cuando se presenta una vez finalizado el desarrollo puberal, el grado de pérdida de dicha masa ósea dependerá del tiempo de duración de la amenorrea, del pico de masa ósea alcanzado previamente, del grado de actividad física y de la propia carga genética.

En las niñas, el hipogonadismo se debe fundamentalmente a dos causas: el déficit funcional en la secreción hipotalámica de hormonas estimuladoras de gonadotrofinas, generalmente en relación a estrés, desnutrición o tratamiento con radioterapia; o bien, la insuficiencia ovárica precoz por quimioterapia y las dosis acumulativas recibidas de determinados citostáticos, entre los cuales destaca la ciclofosfamida; una dosis igual o superior a 500 mg/kg (equivalente a 1.500 mg/m<sup>2</sup>) ocasiona toxicidad ovárica irreversible.

En los niños tratados con quimioterapia a edades prepuberales también se han descrito alteraciones de la función gonadal. Se distinguen dos tipos de afectaciones: el daño del epitelio germinal, caracterizado por reducción del volumen testicular, oligozoospermia y elevación de los niveles de hormona foliculo estimulante (FSH); y el daño de las células de Leydig, que se manifiesta por disminución de los niveles séricos de testosterona y aumento de la hormona luteinizante (LH), basales o tras estimulación. Por mecanismo poco conocido, la alteración de las células de Leydig se asocia a menor DMO en estos niños. Al igual que en las niñas, los citostáticos que con mayor frecuencia y gravedad afectan a la función gonadal son los agentes alquilantes.

#### *Corticosteroides:*

Entre los mecanismos etiopatogénicos de los cor-

ticoides, el efecto más importante es el descenso directo que producen en la formación ósea secundario a menor actividad osteoblástica. Existen otros efectos indirectos de los corticoides en el metabolismo óseo, mediados por la supresión suprarrenal y del eje hipotálamo-hipofisario gonadal y por otra parte, la disminución de la absorción de calcio intestinal y el aumento de la eliminación urinaria que ocasiona una mayor pérdida ósea. La dosis umbral de prednisona a partir de la cual aparece osteopenia se ha establecido en torno los 7,5 mg/día, produciéndose la mayor tasa de pérdida durante el primer año de tratamiento y con especial afectación del esqueleto axial.

#### *Quimioterapia:*

Aunque la alteración del metabolismo y de la mineralización ósea por la quimioterapia es un hecho, los protocolos actuales que combinan múltiples drogas junto con la severidad de la propia enfermedad, hacen difícil determinar los efectos específicos e individuales de cada citostático sobre el tejido óseo. Incluso se ha descrito una potenciación de los efectos óseos mediados por citocinas tumorales por la quimioterapia.

#### *El metotrexate:*

Constituye uno de los pilares fundamentales del tratamiento del osteosarcoma. Es un análogo del ácido fólico que inhibe, de forma competitiva, la enzima dehidrofolato reductasa e interfiere así en la síntesis de purinas y de ADN. La osteopatía por metotrexate fue descrita inicialmente en los pacientes afectos de LLA<sup>(24)</sup>, que durante el tratamiento presentaban síntomas óseos asociados a alteraciones radiológicas similares a las del escorbuto. En estudios en animales se ha descrito la afectación de la función osteoblástica que produce una disminución en la tasa de formación ósea.

#### *La ifosfamida y ciclofosfamida:*

Pertencen al grupo de las oxazofosforinas que a través de su unión a cadenas de ADN producen un efecto citotóxico directo y una inhibición de la proliferación celular. El efecto tóxico más importante de la ifosfamida es el daño tubular renal. Durante los dos primeros años de tratamiento, se han descrito formas subclínicas de tubulopatías originadas por una disminución en la reabsorción tubular de aminoácidos, y que suelen preceder a formas más graves como el síndrome de Fanconi que suele presentarse a partir de los tres años de tratamiento con ifosfamida y parece estar relacionado con una dosis acumulativa.

#### *El cisplatino:*

Es un compuesto inorgánico que, aunque forma enlaces covalentes, no se considera un verdadero agente alquilante. Actúa preferentemente sobre las bases de ADN inhibiendo su síntesis y provocando la muerte celular. El carboplatino posee un espectro

de actividad similar y, aunque presenta menor nefrotoxicidad e inducción de vómitos que el cisplatino, puede producir déficit de GH<sup>(25)</sup>.

#### *Otros quimioterápicos:*

Como la adriamicina parece disminuir en animales la tasa de formación ósea y la actinomicina D se ha asociado a déficit de GH<sup>(25)</sup>. Se ha descrito una afectación preferente de la DMO de hueso trabecular por metotrexate, ifosfamida y bleomicina y la de hueso cortical por cisplatino.

Los efectos óseos de la radioterapia fueron ya descritos por Perthes a principios del siglo pasado<sup>(26)</sup>. El aumento del número de supervivientes ha permitido un mejor conocimiento de sus mecanismos. La radioterapia craneal produce fundamentalmente una afectación del eje hipotálamo-hipofisario, que dependiendo de la dosis, puede manifestarse desde un déficit aislado de GH hasta un panhipopituitarismo<sup>(27)</sup>. La radioterapia ovárica por encima de 10 Gy en niñas prepuberales y de 5 Gy en puberales puede producir disfunción ovárica y menopausia prematura. En niños, dosis menores (1-6 Gy) sobre los testículos se asocian con daño germinal y dosis superiores a 20 Gy producen disfunción de las células de Leydig.

La glándula tiroidea es muy sensible a la radiación que puede producir nódulos tiroideos, hipotiroidismo y cáncer. Con dosis superiores a 40 Gy se puede provocar hipertiroidismo.

La radioterapia directa sobre el hueso forma parte del protocolo del sarcoma de Ewing y, en parte, del osteosarcoma (en el que se aplica de forma intraoperatoria en el lecho tumoral). Por un mecanismo directo e indirecto, secundario a hipovascularización, la radioterapia produce disminución en el crecimiento longitudinal del hueso y de su mineralización que conduce a deformidades óseas locales. Los efectos directos dependen no sólo de la dosis sino también de la edad del paciente siendo más pronunciados durante los periodos de máximo crecimiento.

#### *Trasplante de células hematopoyéticas (TCH):*

Los pacientes sometidos a TCH reciben múltiples agentes asociados con alteraciones del metabolismo óseo como son el metotrexate, esteroides, radiación corporal total y dosis elevadas de agentes alquilantes. No está muy claro si el trasplante en sí mismo puede suponer un riesgo óseo. Debido también al mayor número de complicaciones que presentan estos pacientes están expuestos a más riesgo de complicaciones nutricionales, menor actividad física y menos exposición solar.

#### **Medidas de prevención**

El estado nutricional y la actividad física son los factores más importantes para prevenir la osteopo-

rosis. Es necesario asegurar un aporte adecuado de calcio (100-1500 mg/día) y de vitamina D (200 UI/día) preferiblemente a través de la dieta y si no es posible habría que administrar suplementos. Es aconsejable evitar la ingesta de alcohol, tabaco y cafeína.

Se aconseja una deteminación basal de masa ósea dos años después de finalizar la terapia del cáncer en pacientes que hayan recibido tratamientos que puedan afectar la masa ósea. Si la masa ósea está por encima de -1SDS no se requiere seguimiento, ya que lo habitual es que mejore con el tiempo. Si el valor está por debajo de -2SDS se debe de enviar al paciente a consulta de endocrinología <sup>(28)</sup>.

## Bibliografía

1. Landier W, Wallace WH, Hudson MM. Long-term follow-up of pediatric cancer survivors: education, surveillance and screening. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 46 (2):149-158.
2. Aisenberg J, Hsieh K, Kalaitzoglou G *et al*. Bone mineral density in young adult survivors of childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1998; 20(3):241-245.
3. van der Sluis IM, van der Heuvel-Eibrink MM, Hahlen K, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density, body composition, and height in long term survivor of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Med Pediatr Oncol*. 2000;35(4):415-420.
4. Diller L, Chow EJ, Gurney GJ, HudsonMM, Kadin-Lottick NS, Kawashima TI, Leisenring WM, Meacham LR, Mertens AC, Mulrooney DA. Chronic disease in the childhood cancer survivors study cohort: a review of published findings. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27:2339-2355.
5. Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, Neglia JP, Sklar CA, Punyko JA, Stovall M, Yasui Y, Nicholson HS, Wolden S, *et al*. Endocrine cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2003;97:663-673.
6. Hows JM, Passweg JR, Tichelli A, Locasciulli A, Szydlo R, Bacigalupo A, Jacobson N, Ljungman P, Cornish J, Nunn A *et al*. Comparison of long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from matched sibling and unrelated donors. *Bone Marrow Transplantation*. 2006; 38:799-805.
7. Arikoski P, Komulainen J, Voutilainen R, *et al*. Reduced bone mineral density in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1998; 20(3): 234-240.
8. Nysom K, Holm K, Michaelsen KF, *et al*. Bone mass after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Oncol*. 1998; 16(12):3752-60.
9. Henderson R, Madsen C, Davis C, *et al*. Bone density in survivors of childhood malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1996; 18(4): 367-371.
10. Atkinson SA, Halton JM, Bradley C, *et al*. Bone and mineral abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia: influence of disease, drugs and nutrition. *Int J Cancer suppl*. 1998; 1135-9.
11. Schwartz AM, Leonidas JC. Methotrexate osteopathy. *Skeletal Radiol*. 1984; 11:13-16.
12. D'angelo P, Conter V, Di Chiara G *et al*. Severe osteoporosis and multiple vertebral collapses in a child during treatment for B ALL. *Acta Haematol*. 1993; 89:38-42.
13. Nysom K, Holm K, Michaelsen KF, *et al*. Bone mass after treatment of malignant lymphoma in childhood. *Med Pediatr Oncol*. 2001; 37:518-524.
14. Aisenberg J, Hsieh K, Kalaitzoglou G, *et al*. Bone mineral density in young adult survivors of childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1998; 20(3): 241-245.
15. Azcona C, Burghard E, Ruza E, Gimeno J, Sierrasesúmaga L. Reduced bone mineralization in adolescents survivors of bone tumours: Comparison of quantitative ultrasound (QUS) and dual energy X-ray absorptiometry (DEXA). *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003; 25(4):297-302.
16. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1991; 90:107-110.
17. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. TRS 843. *World Health Organization*. Ginebra 1994.
18. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994; 9:1137-1141.
19. Halton JM, Atkinson SA, Fraher L *et al*. Mineral homeostasis and bone mass at diagnosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr*. 1995; 126(4):557-564.
20. Arikoski P, Komulainen J, Rikonen P, Voutilainen R, Knip M, Kroger H. Alterations in bone turnover and impaired development of bone mineral

density in newly diagnosed children with cancer: a 1-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(9):3174-3181.

21. Shalet SM. Endocrine sequelae of cancer therapy. *Eur J Endocrinol.* 1996; 135:135-143.

22. Román J, Villaizán C, García-Foncillas J, Azcona C, Salvador J, Sierrasesúmaga L. Chemotherapy-induced growth hormone deficiency in children with cancer. *Medical Pediatric Oncology.* 1995; 25: 90-95.

23. Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocrine-Related Cancer.* 2010 ; 17:141-159.

24. Ragab AH, Frech RS, Viesti TJ. Osteoporotic fractures secondary to methotrexate therapy of acute leukaemia in remission. *Cancer.* 1970; 25:580-585.

25. Román J, Villaizán CJ, García-Foncillas J, Salvador J, Sierrasesúmaga L. Growth and growth hormone secretion in children with cancer treated with chemotherapy. *J Pediatr.* 1997; 131:105-112.

26. Perthes G. Über den einfluss der roentgenstrahlen auf epitheliale gewebe, insbesondere auf das carcinoma. *Arch Klin Chir.* 1903;79:955.

27. Barr RD, Simpson T, Webber CE *et al.* Osteopenia in children surviving brain tumors. *Eur J Cancer.* 1998;34:873-877.

28. Walsilewski-Masker K, Kaste SC, Hudson MM, Esiashvili N, Mattano LA, Meacham LR. Bone mineral density deficit in survivors of childhood cancer: long-term follow-up guidelines and review of the literature. *Pediatrics.* 2008; 121:705-713.