

SECUELAS ENDOCRINOLÓGICAS DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER EN LA INFANCIA

Crecimiento

José I. Labarta, Antonio de Arriba, Pilar Sanz de Miguel, José I. Perales, Sofía Congost, Esteban Mayayo, Ángel Ferrández

Unidad de Endocrinología. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza

La mejoría en el pronóstico y en la supervivencia de los niños afectados de cáncer ha llevado al conocimiento de una serie de secuelas a nivel de diferentes órganos y sistemas entre las que por su prevalencia hallamos los trastornos endocrinos que llegan a afectar al 20-50% de los niños supervivientes. En pediatría, se considera que la tasa de supervivencia general a 5 años es superior al 70% que en función del tipo pueden variar entre un 67% para todos los tumores del SNC, un 80% para la leucemia aguda linfoblástica y más del 90% para los adolescentes diagnosticados del enfermedad de Hodgkin. Aproximadamente 1 de cada 350 niños desarrolla un proceso canceroso antes de los 20 años y 1 de cada 900 adultos jóvenes es un superviviente de una neoplasia. El aumento de la supervivencia ha aumentado el interés por las consecuencias que dichos tratamiento tienen a largo plazo. El tipo de cáncer, su localización, el protocolo de tratamiento, tipo y dosis de quimioterapia, dosis total de radioterapia y su tipo de fraccionamiento, edad, estadio puberal, el tiempo evolutivo de seguimiento desde la finalización de la terapia oncológica, así como la idiosincrasia del paciente, son factores que modulan e intervienen en el grado de secuela endocrina ^(1,2).

Etiopatogenia de la afectación del crecimiento

La alteración del crecimiento, que es muy frecuente en los pacientes sobrevivientes de cáncer durante la niñez, tiene un origen multifactorial (Tabla 1). La deficiente producción de hormona de crecimiento, el hipotiroidismo y la deficiencia de esteroides sexuales son factores de importancia. La existencia de enfermedades intercurrentes, la inactividad y el mal estado general, con desnutrición secundaria también pueden influir. También las alteraciones en el *timing* puberal, pubertad precoz, temprana o retardo puberal por hipogonadismo, son causas posibles de baja talla adulta. Es importante en los

pacientes con pubertad temprana que la transitoria buena velocidad de crecimiento inducida por los esteroides sexuales no enmascare una insuficiencia de GH subyacente. Finalmente, la radioterapia, la quimioterapia y el tratamiento con glucocorticoides tienen efectos deletéreos sobre el crecimiento y la masa ósea ⁽³⁻⁸⁾.

La radioterapia craneal puede dañar directamente el hipotálamo y la hipófisis determinando la aparición de un hipopituitarismo, además de modificar el curso de la pubertad, y todo ello contribuir negativamente a la talla. La falta de producción de GH puede ser consecuencia directa de un déficit establecido de GH o consecuencia indirecta de un estado de un hipotiroidismo o de hipogonadismo. Se ha demostrado una correlación negativa entre la talla adulta y la presencia concomitante de otras endocrinopatías asociadas, de modo que no solamente interviene el déficit de GH. El uso de la radioterapia craneal (RC) en las leucemias ha cambiado radicalmente en los últimos años. Antes de los años 80 el tratamiento de la LLA siempre incluía QT y RC profiláctica de diseminación del SNC en todos los pacientes. A partir de entonces la RC quedó restringida únicamente a pacientes de riesgo, e incluso en ese grupo individualizando cada caso. Inicialmente las dosis profilácticas eran de 24 Gy, disminuyéndose posteriormente a 18 Gy e incluso 12 Gy para lactantes. El patrón de crecimiento sigue un patrón específico, que se cumple independientemente del protocolo empleado, siendo más marcado en aquellas pautas más intensivas. La talla disminuye significativamente durante los primeros 6 meses tras el diagnóstico tanto en irradiados como en no irradiados. Durante el tratamiento de mantenimiento persiste el descenso en el grupo de RC, estabilizándose en los no irradiados. Con respecto a la talla final en la edad adulta se encuentran déficit de talla en todos los subgrupos pero con diferencias. Los pa-

Tabla 1. Endocrinopatías en pacientes oncológicos y factores asociados

Baja talla	RT craneal / RT espinal / ICT Déficit de GH Déficit nutricional Quimioterapia/ corticoides Edad temprana al diagnóstico Pubertad precoz / adelantada / acelerada
Hipopituitarismo	RT superior a 50 Gy Tumores hipotalámicos / hipofisarios Tumores nasofaríngeos Se incrementa con el seguimiento prolongado
Déficit de GH	Dosis altas de RT, muy frecuente con dosis > 30 Gy RT craneal / ICT Se incrementa con el seguimiento prolongado Edad temprana al diagnóstico Quimioterapia adyuvante
Daño tiroideo	RT craneoespinal / ICT Si dosis RT > 30 Gy hipotiroidismo central Se incrementa con el seguimiento prolongado Disfunción tiroidea primaria / Nódulos tiroideos Mujer Edad temprana al diagnóstico
Pubertad precoz	Mujer Edad temprana al diagnóstico
Daño gonadal	Hipogonadismo central con dosis RT > 30 Gy Mujer (ICT – edad adulta – agentes alquilantes) RT craneoespinal Quimioterapia Se incrementa con el seguimiento prolongado
Insuficiencia adrenal	Se incrementa con el seguimiento prolongado Dosis de RT > 30 Gy Poco frecuente
Obesidad	Mujer Edad temprana al diagnóstico Daño hipotalámico RT hipotalámica dosis > 51 Gy Inactividad física Endocrinopatías asociadas
Osteoporosis	Endocrinopatías (hipogonadismo, déficit de GH) Quimioterapia (metotrexate) / Corticoides Inactividad física / déficit nutricional

cientes que han recibido RC (24 Gy) presentan mayor déficit de altura, con pérdidas superiores a 1 SDS desde el diagnóstico. Los que no han recibido RC pero sí tratamiento QT intensivo o moderado, se observa una pérdida de aproximadamente 0,5 SDS y los que han recibido QT no intensivo no se han encontrado diferencias en la talla final ⁽⁹⁻¹²⁾.

La irradiación espinal afecta directamente al crecimiento de la columna vertebral y aunque el tratamiento con GH mejora la talla adulta en estos pacientes, la talla sentada no mejora significativamente demostrando un daño directo de la radioterapia a este nivel. Tras la radioterapia craneoespinal (RCE) es frecuente y común observar un crecimiento desproporcionado que conduce a una

talla adulta baja. La posibilidad de adquirir una talla adulta inferior al percentil 3 aumenta 6 veces si se recibe radioterapia craneoespinal y la talla sentada se sitúa entre -3.0 y -3.4 SDS. La irradiación espinal causa daño de los cartílagos de crecimiento con mayor intensidad que la radioterapia craneal (RC) ya que los pacientes que reciben RCE son más bajos que aquellos que solamente reciben RC independientemente del tratamiento con GH. La RCE se acompaña de un menor crecimiento de la columna que se manifiesta por una disminución de la relación entre el segmento superior / segmento inferior con una menor respuesta al tratamiento con GH. A pesar de que el tratamiento con GH mejora el crecimiento, la talla adulta es menor de lo esperado para su talla familiar, especialmente si la RCE se combi-

na con quimioterapia. El daño de la RCE sobre los cuerpos vertebrales depende tanto de la dosis de radioterapia como de la edad del paciente con una mayor afectación en los niños tratados a edades tempranas. La afectación de la columna vertebral tiene una mayor repercusión en varones que en mujeres; ello puede traducir una diferencia de sexos en el crecimiento de la columna ya que las curvas de crecimiento de la talla sentada muestran a cualquier edad un mayor crecimiento residual hasta talla adulta en niños que en niñas⁽¹³⁻¹⁵⁾.

La quimioterapia (QT) puede también afectar al crecimiento. Se ha observado un efecto potenciador de la quimioterapia y en estudios retrospectivos se ha demostrado cómo los niños afectados de tumores del SNC que reciben quimioterapia adyuvante, además de la radioterapia, tienen mayor afectación de la talla adulta y del crecimiento que aquéllos que sólo recibieron radioterapia. Los mecanismos involucrados en el retraso del crecimiento de la quimioterapia serían dobles, por un lado una menor producción hepática de IGF-I (*insulin-like growth factor* o factor de crecimiento similar a la insulina tipo I) y por otro una resistencia a nivel del cartílago de crecimiento a los factores estimulantes del crecimiento. Otros factores que inciden directamente en el crecimiento son el déficit nutricional, evidenciado por la pérdida de peso que pueden presentar estos pacientes en el curso del tratamiento, o el tratamiento concomitante con glucocorticoides. El factor edad es también importante, de modo que cuanto más joven sea el paciente en el momento del diagnóstico y del tratamiento oncológico, peor es el resultado de su crecimiento y ello está asociado fundamentalmente a tres factores como son la mayor sensibilidad del eje hipotálamo hipofisario al daño radioterápico, el mayor tiempo de evolución post tratamiento y la mayor afectación de la talla sentada, por afectación directa de la columna vertebral, cuanto más precoz sea la radioterapia espinal. Durante la pubertad existe un mayor crecimiento relativo de la columna vertebral que de las extremidades inferiores y es en este periodo cuando más se pone de manifiesto el acortamiento de la columna vertebral y la desproporción entre el segmento inferior y el segmento superior; dicho efecto negativo de la radioterapia espinal es dosis dependiente. Aproximadamente el 40% de los niños afectados de un tumor del SNC presentan una talla adulta inferior al percentil 10 y hay una clara asociación entre edad al diagnóstico y talla adulta; los niños diagnosticados antes de los 5 años tienen un riesgo 5 veces superior de alcanzar una talla adulta baja en comparación con los diagnosticados por encima de los 9 años⁽¹⁶⁻²⁰⁾.

Afectación del eje hipotálamo hipofisario

La RT del SNC, órbita, región facial o nasofaríngea o la secundaria a la irradiación corporal total (ICT) pro-

duce con frecuencia un hipopituitarismo (Tabla 2). Los factores involucrados son dosis total, modo y número de fraccionamiento de la dosis, tiempo de exposición a la RT, edad e intervalo de seguimiento desde que se administró la RT. La irradiación de la zona hipotálamo hipofisaria provoca con gran frecuencia un *déficit de GH*, siendo este eje el más vulnerable, ya que es el que más frecuentemente y más precozmente se afecta. Dosis tan bajas como 10-12 Gy pueden ya producir una menor respuesta hipofisaria a los test de estimulación que con el tiempo podría ser recuperada evidenciando un efecto deletéreo transitorio; dosis de 18 - 24 Gy producen un déficit de GH que puede aparecer a los 10 años evidenciado por una menor secreción espontánea de GH y no por los test de estimulación; dosis superiores a 27 Gy afectan tanto a la secreción espontánea como a la respuesta de GH a los test farmacológicos de estimulación y dosis superiores a 30 Gy producen un déficit de GH evidente ya en los primeros 5 años de seguimiento. La disfunción neurosecretora de GH es un trastorno específico y especialmente estudiado tras la radioterapia de la unidad hipotálamo hipofisaria. Se sugiere un daño hipotalámico relacionado con el control de la secreción espontánea de GH. Esta situación se pone especialmente de manifiesto durante la pubertad que es cuando se produce un incremento de la secreción de GH. Esta disfunción neurosecretora de GH es habitualmente dosis dependiente y es frecuente encontrarla en niños con leucemia que reciben radioterapia craneal profiláctica y/o irradiación corporal total⁽²¹⁻²⁵⁾.

El segundo eje en afectarse es el gonadotropo. Dosis superiores a 35 Gy pueden producir un *déficit de gonadotropinas* (hipogonadismo hipogonadotropo central) que aparecerá con mucha probabilidad cuando la dosis de RT supere los 50 Gy. La incidencia de *hipotiroidismo central* hipotálamo-hipofisario es muy variable en función de las series analizadas y del modo de valorar la respuesta tirotrópica; aproximadamente un 4-6% de pacientes desarrollan un hipotiroidismo central tras una dosis de 48 Gy en un periodo evolutivo de 10 años. El *déficit de ACTH* es, en general, poco frecuente; la prevalencia de la insuficiencia suprarrenal de origen hipofisario varía en función de cuál es el tipo de test utilizado para su valoración (test de hipoglucemia insulínica vs test corto de estimulación suprarrenal con Synacten) y del tiempo evolutivo. Aproximadamente el 19% de los pacientes sometidos tratados con RT craneal presentan una alteración del eje ACTH-cortisol a los 15 años de evolución y se ha demostrado una correlación lineal entre secreción de cortisol y tiempo evolutivo de observación de manera que todos los autores están de acuerdo en su valoración (cortisol a las 8.00 am) cuando el intervalo postratamiento supere los 10 años. Dosis altas de RT craneal pueden producir una *hiperpro-*

Tabla 2. Principales secuelas de la radioterapia sobre el hipotálamo-hipófisis.

7-12 Gy (irradiación corporal total):
<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción neurosecretora de GH en niños • Insuficiencia aislada de GH en niños
18-24 Gy (malignidad hematológica):
<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción neurosecretora en niños • Insuficiencia puberal de GH • Insuficiencia aislada de GH (30%) postratamiento 2-5 años • Pubertad precoz
30-50 Gy (tumores cerebrales no hipofisarios):
<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia de GH 50-100%, (80% dentro de los primeros 5 años) • Pubertad precoz • Deficiencia de gonadotropinas (infrecuente) • Deficiencia de TSH 3-6% a lo del largo seguimiento • Anormalidades de la secreción de TSH (30%) • Deficiencia de ACTH (3%) • Hiperprolactinemia 5-20% de mujeres
50-70 Gy (carcinoma nasofaríngeo y tumores de la base de cráneo):
<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia de GH 100% a los 5 años de seguimiento • Deficiencia de gonadotropinas 60% a los 10 años • Deficiencia de TSH 60% • Deficiencia de ACTH 27-35% • Hiperprolactinemia 20-50% en mujeres

lactinemia (especialmente las superiores a 50 Gy). Los niveles elevados de prolactina pueden causar galactorrea en las mujeres e interferir negativamente con el eje gonadotropo en los dos sexos y ser un factor potenciador del hipogonadismo ⁽²⁶⁻²⁹⁾.

Trastornos de la pubertad

Los mecanismos implicados en la aparición de una pubertad adelantada tras la RT craneal se relacionan con una desinhibición de las influencias corticales frenadoras sobre el gonadostato ya que se produce un incremento en la frecuencia y en la amplitud de los pulsos secretores de GnRH a nivel hipotalámico. Las dosis bajas empleadas clásicamente en las leucemias agudas linfoblásticas se asocian con una pubertad adelantada, especialmente en las mujeres y no tanto en los varones. Por el contrario, dosis altas empleadas en los tumores cerebrales (25-50 Gy) afectan por igual a ambos sexos y pueden causar pubertad precoz tanto en varones como en mujeres con una asociación directa entre edad de radioterapia y edad de inicio de pubertad. En un estudio de 46 niños con déficit de GH tras radioterapia craneal (25-47.5 Gy) para el tratamiento de tumores cerebrales se documentó un inicio adelantado de la pubertad en ambos sexos con una edad media de inicio de 8.5 años para las niñas y de 9.2 años para los niños. El desarrollo de una pubertad precoz en el contexto de un déficit de GH es relativamente frecuente en niños sometidos a radioterapia craneal, mientras que los niños que presentan déficit de GH no asociado a radioterapia tienen con frecuencia pubertad retra-

sada por la existencia concomitante de deficiencia de gonadotropinas ⁽³⁰⁻³²⁾.

Se ha demostrado una relación entre la edad de administración de la RT y la edad de inicio de la pubertad de modo que cuanto más joven sea el/la niño/a en el momento del tratamiento más pronto empezará la pubertad. Es importante conocer que determinados tumores cerebrales se pueden presentar como un cuadro de pubertad precoz, como es el caso de los gliomas ópticos, astrocitomas y hamartomas por afectación directa hipotalámica; en otras ocasiones, como en los tumores de células germinales en el varón, puede ser a través de la producción de β -hCG o de péptidos β -hCG *like*.

Obesidad y síndrome metabólico

La *obesidad* es una secuela frecuente de los tumores de la región hipotalámica y del tratamiento con cirugía y/o RT a dicho nivel ^(33,34,35). Los factores que se asocian con una mayor ganancia de peso son edad joven al diagnóstico, dosis de RT superior a 50 Gy, presencia de endocrinopatía asociada, localización tumoral en el área hipotalámica, histología tumoral (craneofaringioma, astrocitoma pilocítico, meduloblastoma) y el grado de extensión de la cirugía. Se piensa que el daño del núcleo ventromedial hipotalámico conlleva la aparición de hiperfagia, disminución del metabolismo basal y *disbalance* autonómico y todo ello conduce a la obesidad. El tratamiento con corticoides (dexametasona) perioperatorio influye de manera determinante en la ganancia de peso a corto plazo pero no tanto a

largo plazo. El craneofaringioma es el prototipo de tumor que se asocia con obesidad a largo plazo y entre los factores implicados se encuentran los siguientes: IMC al diagnóstico, tamaño grande del tumor (>3.5 cm), hidrocefalia que requiere derivación, manipulación hipotalámica quirúrgica para intentar hacer una cirugía lo más radical posible, *disbalance* de la producción de melatonina lo que conlleva mayores horas de sueño durante el día, y por consiguiente más inactividad, déficit neurológicos y visuales y todos los factores dependientes del tratamiento plurihormonal sustitutivo (dosis, cumplimiento, severidad del defecto hormonal).

Son muchos los factores hormonales y los neuropéptidos que regulan el apetito y el metabolismo y que tienen su acción en el núcleo ventromedial hipotalámico (leptina, ghrelina, insulina, hormona melanocitoestimulante, neuropéptido Y y transcritos de las endorfinas). Se ha hipotetizado que el daño del núcleo ventromedial produciría una denervación vagal y por consiguiente una mayor liberación de insulina lo que potenciaría la ganancia de peso. Se ha descrito una mayor presencia de obesidad, más en las mujeres que en los varones, en los pacientes que han superado una LAL en comparación con otras malignopatías y con la población control intrafamiliar (sus hermanos/as); este hecho se ha relacionado con la RT craneal y con el tratamiento corticoideo, pero no se conoce muy bien el mecanismo responsable de esta obesidad permanente. ⁽³⁶⁾

Evaluando los efectos de la *radiación craneal* (RC) sobre la composición corporal se encuentran resultados dispares, si bien las cohortes estudiadas en los diferentes estudios son pequeñas. Los resultados del CCSS (*Childhood Cancer Survivor Study*) que es un estudio multiinstitucional que engloba pacientes supervivientes tras más de 5 años después del tratamiento de un cáncer diagnosticado durante la infancia o la adolescencia, muestran que la prevalencia de obesidad tanto en varones como en mujeres que habían recibido CRT se ve incrementada (*odds ratios*, respectivamente, 1,3 ($p=0,02$) y 1,9 ($p<0,001$)). Estudios que evalúan la composición corporal empleando el DEXA muestran una mayor concentración de masa grasa en pacientes supervivientes que habían recibido RC. Incluso en aquellos casos con idéntico IMC se ha visto un mayor porcentaje de masa grasa en aquellos que han recibido RC frente a aquellos tratados únicamente con quimioterapia. Existen dos hipótesis para explicar la asociación entre la RC y el mayor riesgo de sobrepeso y obesidad; insensibilidad a la leptina y déficit de GH. En el grupo de pacientes supervivientes a LLA que habían recibido RC con dosis >20 Gy, se han visto niveles de leptina significativamente mayores por unidad de masa grasa, con respecto a grupos de control con idéntico IMC.

En las últimas décadas en pacientes adultos con cáncer, se han publicado varios artículos que relacionan la obesidad al diagnóstico con una menor supervivencia global y de supervivencia libre de síntomas en comparación con el grupo homólogo no obeso.

El *síndrome metabólico* asociado a la obesidad y los factores de riesgos cardiovasculares (elevación de la tensión arterial, incremento del cociente cintura/cadera, dislipidemia) está presente con frecuencia en los pacientes con antecedentes de tumor cerebral como consecuencia de la RT craneal y del hipopituitarismo asociado. La quimioterapia con carboplatino y cisplatino pueden producir dislipidemia, especialmente en aquellos sujetos con antecedentes familiares positivos y obesidad concomitante. Entre los pacientes que superan un TMO es frecuente encontrar los hallazgos propios del síndrome metabólico (insulinorresistencia, hipertensión e hiperlipidemia) que se asocia con la ICT, el tratamiento corticoideo y la terapia hormonal sustitutiva. En los supervivientes a un cáncer infantil se ha demostrado un incremento del riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular. En estudios de supervivencia a largo plazo de pacientes supervivientes a un cáncer (en general), se describe un riesgo cinco veces superior de muerte por causa cardiovascular, incluyendo el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular, así como una edad más temprana para estos acontecimientos, en torno a los 23-45 años. El síndrome metabólico cobra aún mayor importancia en esta población de supervivientes, debido a la mayor predisposición a la evolución temprana de la enfermedad cardiovascular por la existencia de daño cardiovascular previo, provocado por las diferentes pautas de tratamiento empleadas durante su enfermedad. El trasplante de precursores hematopoyéticos es el mayor factor predictor de riesgo para el desarrollo de hiperinsulinismo, intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2, aunque no están claros los factores predisponentes se postulan varias hipótesis. También es importante la irradiación corporal total que actúa bien de forma directa sobre las células β pancreáticas o bien de forma indirecta provocando alteraciones mitocondriales a nivel del músculo, el hígado y el páncreas desarrollando resistencia a la insulina. Otras hipótesis son el hipogonadismo, déficit de GH o el mayor depósito de grasa a nivel abdominal. Todos estos hallazgos abogan a la necesidad de la realización de controles seriados del perfil glucídico en estos pacientes de riesgo. La mortalidad a largo plazo es mayor que en la población general en los pacientes que han recibido trasplante, en parte debido a patología cardiovascular, aunque la frecuencia real de morbimortalidad por esta causa no es conocida. Incluso se han descrito casos de aterosclerosis acelerada tras 12 años del trasplante. La frecuencia de insulinorresistencia aumenta a medida que pa-

san los años desde el trasplante, así a mayor edad mayor probabilidad ⁽³⁵⁻⁴¹⁾.

Seguimiento y tratamiento

Los pacientes oncológicos requieren un seguimiento endocrino a largo plazo que incluya la evaluación del crecimiento y pubertad, eje hipofisario completo, función tiroidea, función gonadal, obesidad, metabolismo lipídico, riesgo cardiovascular y densidad mineral ósea (osteoporosis). El diagnóstico del déficit de GH en pacientes sometidos a radioterapia craneal presenta dificultades ya que no siempre existe una correlación entre los datos clínicos, la secreción de GH valorada por los test de estimulación y los niveles de IGF-I e IGFBP-3. Los niveles de IGF-I pueden ser normales y no excluyen un déficit de GH. El déficit de GH requiere tratamiento con rhGH a una dosis entre 0.18-0.3 mg/kg/semana. Entre los factores que se asocian con una peor respuesta al tratamiento se encuentran la edad de inicio tardía y retraso en el inicio del tratamiento, dosis bajas y pubertad acelerada. En los casos en los que exista una pubertad precoz / adelantada / acelerada que comprometa la talla adulta se asociará tratamiento con análogos de LHRH. Independientemente de la etiología, aquellos pacientes que hayan recibido RT espinal tienen una peor respuesta al tratamiento por menor crecimiento del tronco ^(42,43,44).

El *tratamiento con rhGH* debe completarse hasta alcanzar la talla adulta y los pacientes con déficit de GH secundarios a RT craneal deben reevaluarse en la adolescencia ya que hasta un 50% de los casos presentan una secreción de GH normalizada y no cumplen los criterios de déficit de GH de la edad adulta. El seguimiento a largo plazo de los supervivientes de un proceso canceroso en la infancia no ha demostrado que el uso de GH se asocie con un mayor riesgo de recidiva de tumores sólidos ni de tumores del SNC ni con el desarrollo de leucemias. Es conocido como los pacientes con antecedentes de un tumor previo en la infancia tienen un mayor riesgo de desarrollar una segunda neoplasia como consecuencia de la exposición a terapias específicas como radioterapia o agentes alquilantes. Un tema de controversia es el posible potencial onco-

génico del uso de la rhGH. Los estudios de farmacovigilancia aportan tranquilidad y no existen evidencias que indiquen que el tratamiento con rhGH suponga un incremento del riesgo de recidivas o recurrencias del primer tumor. Sin embargo el riesgo relativo de una segunda neoplasia parece ser ligeramente superior a los no tratados si bien dicho incremento se amortigua y desciende con el paso del tiempo; este aumento de un segundo tumor se observó especialmente para sarcoma osteogénico y para meningiomas. El meningioma es el tipo de tumor más frecuentemente encontrado en este grupo de pacientes y todos ellos tenían en común que habían recibido radioterapia craneal. Un dato importante a destacar es que el tiempo de latencia entre la radioterapia y el desarrollo de un segundo tumor es más corto en aquellos pacientes tratados con GH sugiriendo la posibilidad de un efecto directo de la GH en el desarrollo de los meningiomas. Debido a que los meningiomas se manifiestan clínicamente tras un largo periodo asintomático y debido a que pueden aparecer tras la radioterapia craneal tanto de tumores benignos como malignos no se puede descartar un cierto sesgo en el sentido de que los pacientes que han recibido GH hayan llevado un seguimiento más intenso que aquellos pacientes que no han recibido GH. El bajo número de casos publicados y la metodología retrospectiva de los estudios hacen que estos datos sean tomados con cautela y que todavía sean necesarios más estudios de seguimiento que confirmen estas observaciones. No obstante sí que es necesario el control evolutivo a largo plazo de todos los pacientes que hayan recibido rhGH. Habitualmente se recomienda esperar dos años antes de iniciar el tratamiento con rhGH, tras la finalización del tratamiento oncológico, excepto en aquellos casos severos con déficit absoluto de GH que requieran un inicio del tratamiento más precoz. La mejoría de la talla adulta en este tipo de pacientes pasa por un abordaje a diferentes niveles (Tabla 3). El resto de endocrinopatías requieren un tratamiento y seguimiento especializado para conseguir disminuir las secuelas a largo plazo. El correcto seguimiento de estos pacientes se sustentará en una coordinación estrecha entre los equipos de oncología y endocrinología ⁽⁴²⁻⁴⁷⁾.

Tabla 3. Factores que asocian un mejor pronóstico de crecimiento en pacientes con tumores cerebrales.

Mayor edad de tratamiento del tumor cerebral
Optimizar el estado nutricional y metabólico durante el tratamiento del tumor cerebral
En relación con la radioterapia
Menor dosis total
Dosis fraccionada
Evitar en lo posible la irradiación espinal
Tratamiento sustitutivo hormonal
GH
Tiroxina
Uso de análogos de LHRH en los casos de pubertad precoz / adelantada

Bibliografía

1. Gleeson HK, Shalet SM. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of the childhood brain tumors. *Endocr Rel Cancer*. 2004; 11: 589-602.
2. Nandagopal R, Laverdiere C, Mulrooney D, Hudson MM, Meacham L. Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Horm Res*. 2008; 69: 65-74.
3. Haller MJ, Schatz DA. Endocrine complications of childhood cancer therapy: evaluation and management. *Pediatr Endocr Rev*. 2007; 4: 196-204.
4. Shalet SM. Endocrine sequelae of cancer therapy. *Eur J Endocrinol*. 1996; 135: 135-143.
5. Rutter MM, Rose SR. Long-term endocrine sequelae of childhood cancer. *Curr Opin Pediatr*. 2007; 19 (4): 480-487.
6. Ben Arush MW, Elhasid R. Effects of radiotherapy on the growth of children with leukaemia. *Pediatr Endocr Rev*. 2008; 5: 785-788.
7. Cohen LE. Endocrine late effects of cancer treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005; 34: 769-789.
8. Dickerman JD. The late effects of childhood cancer therapy. *Pediatrics*. 2007; 119: 554-568.
9. Brownstein CM, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, Qin J. Factors that affect final height and change in height standard deviation scores in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 4422-4427.
10. Gleeson HK, Stoeter R, Ogilvy-Stuart AL. Improvements in final height over 25 years in growth hormone (GH)-deficient childhood survivors of brain tumors receiving GH replacement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 3682-3689.
11. Gleeson HK, Gattameni HR, Smethurst L, Brennan BM, Shalet SM. Reassessment of growth hormone status is required at final height in children treated with growth hormone replacement after radiation therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 662-666.
12. Gurney JG, Ness KK, Stovall M, Wolden S. Final height and body mass index among adult survivors of childhood brain cancer: Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 4731-4739.
13. Shalet SM, Gibson B, Swindell R, Pearson D. Effect of spinal irradiation on growth. *Arch Dis Child*. 1987; 62: 461-464.
14. Xu W, Janss A, Moshang T. Adult height and adult sitting height in childhood medulloblastoma survivors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 4677-4681.
15. Mostoufi-Moab S, Grimberg A. Pediatric brain tumor treatment: growth consequences and their management. *Pediatr Endocr Rev*. 2010; 8 (1): 6-17.
16. Sklar C, Mertens A, Walter A, Mitchell D, Nesbit M. Final height after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of no cranial irradiation with 1800 and 2400 centigrays of cranial irradiation. *J Pediatr*. 1993; 123 (1): 59-64.
17. Jaruratanasitikul S, Owasith K, Wongchanchaiert M, Sriplung H. Growth patterns and final height of survivors of childhood leukemia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004; 17: 719-726.
18. Bernard F, Bordigoni P, Simeoni MC, Barlogis V, Contet A, Loundou A, Thuret I, et al. Height growth during adolescence and final height after hematopoietic SCT for childhood acute leukemia: the impact of a conditioning regimen with BU or TBI. *Bone Marrow Transplantation*. 2009; 43: 637-642.
19. Beckers D, Thomas M, Jamart J, Francois I, Maes M, Lebrethon MC, et al. Adult final height after GH therapy for irradiation-induced GH deficiency in childhood survivors of brain tumors: the Belgian experience. *Eur J Endocr*. 2010; 162: 483-490.
20. Viana MB, Vilela MI. Height deficit during and many years after treatment for acute lymphoblastic leukemia in children: a review. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50 (2 suppl): 509-516.
21. Schmiegelow M, Lassen S, Poulsen HS. Cranial radiotherapy of childhood brain tumors: growth hormone deficiency and its relation to the biological effective dose of irradiation in a large population based study. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 2000; 53 (2): 191-197.
22. Schmiegelow M, Feldt-Rasmussen U, Ramussen AK, Poulsen HS, Muller J. A population based study of thyroid function after radiotherapy and chemotherapy for childhood brain tumor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 136-140.
23. Schmiegelow M, Feldt-Rasmussen U, Ramussen AK, Lange M, Poulsen HS, Muller J. Assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients

- treated with radiotherapy and chemotherapy for childhood brain tumor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 3149-3154.
24. Darzy KH. Radiation-induced hypopituitarism after cancer therapy: who, how and when to test. *Nat Clin Pract Endocr Metab.* 2009; 5 (2): 88-99.
25. Bjarmason JM, Lannering B. Young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: spontaneous GH secretion in relation to CNS radiation. *Pediatr Blood Cancer.* 2004; 42 (7): 582-588.
26. Hata M, Ogino I, Aida N, Saito K, Omura M. Prophylactic cranial irradiation of acute lymphoblastic leukemia in childhood: outcomes of late effects on pituitary function and growth in long-term survivors. *Int J Cancer.* 2001; 96 suppl: 117-124.
27. Loughton SJ, Merchant TE, Sklar CA, Kun LE. Endocrine outcomes for children with embryonal brain tumors after risk-adapted craniospinal and conformal primary-site irradiation and high-dose chemotherapy with stem-cell rescue on the SJMB-96 trial. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (7): 1112-1118.
28. Mulder RL, Kremer LC, Van Santen HM, Ket JL, Van Trotsenburg AS, Koning CC. Prevalence and risk factors of radiation induced growth hormone deficiency in childhood cancer survivors: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2009; 35 (7): 616-632.
29. Vilela MI, Viana MB. Longitudinal growth and risk factors for growth deficiency in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 48:86-92.
30. Didcock E, Davies HA, Didi M, Ogilvy Stuart AL, Wales JK, Shalet SM. Pubertal growth in young adults survivors of childhood leukemia. *J Clin Oncol.* 1995; 13 (10): 2503-2507.
31. Rohrer TR, Beck JD, Grabenbauer GC. Late endocrine sequelae after radiotherapy of pediatric brain tumors are independent of tumor location. *J Endocrinol Invest.* 2009; 32 (4): 294-297.
32. Hokken-Koelega A, Van Doorn J, Hälen K. Long term effects of treatment for acute lymphoblastic leukemia with cranial irradiation on growth and puberty: A comparative study. *Pediatr Res* 1993; 33: 577-572.
33. Didi M, Didcock E, Davies H, Ogilvy-Stuart A, Wales J, Shalet SM. High incidence of obesity in young adults after treatment of acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *J Pediatr.* 1995; 127: 63-67.
34. Lustig RH, Post SR, Srivannaboon K, Rose SR, Danish RK. Risk factors for the development of obesity in children surviving brain tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 611-616.
35. Cohen A, Bekassy AN, Gaiero A, Faraci M, Zecca S, Tichelli A, Dini G. Endocrinological late complications after hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplantation.* 2008; 41: S43-S48.
36. Garmey EG, Liu Q, Sklar CA, Meacham LR, Mertens AC, Stowall MA. Longitudinal changes in obesity and body mass index among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4639-4645.
37. Link K, Moëll C, Garwicz S, Cavallin-Stahl E, Bjork J. Growth hormone deficiency predicts cardiovascular risk in young adults treated for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 5003-5012.
38. Talvensaaari K, Lanning M, Tapanainen P, Knip M. Long-term survivors of childhood cancer have an increased risk of manifesting the metabolic syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1996; 81: 3051-3055.
39. Taskinen M, Saarinen-Pihkala U, Hovi L, Lipsanen-Nyman M. Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. *Lancet.* 2000;356: 993-997.
40. Neville K, Cohn R, Steinbeck K, Johnston K, Walker J. Hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, and diabetes mellitus in survivors of childhood cancer: Prevalence and risk factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 4401-4407.
41. Chow E, Pihoker C, Hunt K, Wilkinson K, Friedman D. Obesity and hypertension among children after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2007; 110: 2313-20.
42. Jenkins PJ, Mukherjee A, Shalet SM. Does growth hormone cause cancer?. *Clin Endocrinol.* 2006; 64: 115-121.
43. Ogilvy-Stuart A, Gleeson H. Cancer risk following growth hormone use in childhood. Implications for current practice. *Drug Safety.* 2004; 27 (6): 369-382.
44. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Occhiogrosso G, Qin J, et al. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 3136-3141.
45. Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P, Qin J, Heller G. Growth hormone treatment and risk of se-

cond neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91; 3494-3498.

46. Leung W, Rose SR, Zhou Y, Hancock ML, Burstein S. Outcomes of growth hormone replacement therapy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Am J Clin Oncol.* 2002; 20: 2959-2964.

47. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 167-177.