

Hipogonadismo hiper- hipogonadotropo y otras complicaciones endocrinológicas en superviviente de cáncer infantil

Hyper- hypogonadotropic hypogonadism, and other endocrine disorders in a pediatric cancer survivor

Sandra Marco Campos¹, Paloma Cabanas Rodríguez², Lidia Castro-Feijóo², Alexandra Regueiro García³, Celia Varela Pájaro⁴, Jesús Barreiro Conde²

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica, Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Hospital Universitario Francisco de Borja. Gandía, Valencia

²Unidad de Endocrinología Pediátrica, Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Santiago de Compostela, IDIS. Santiago de Compostela, A Coruña

³Unidad de Oncohematología Pediátrica, Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña

⁴Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña

Resumen

Introducción. Los efectos secundarios endocrinológicos son frecuentes en los supervivientes del cáncer infantil, siendo los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos los de mayor riesgo de secuelas por las altas dosis de radiación y quimioterapia que reciben. **Caso clínico.** Paciente con antecedente de leucemia linfoblástica aguda B de alto riesgo diagnosticada a los 8 años y 7 meses, con recaída medular precoz a los 11 años y 8 meses. Recibe tratamiento quimioterápico y trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos previo acondicionamiento con radioterapia corporal total. A los trece años la paciente presenta ausencia de desarrollo puberal, confirmándose en análisis hormonal y ecografía abdominal hipogonadismo hipergonadotropo e iniciando tratamiento con estrógenos transdérmicos. En posteriores aná-

lisis destaca un progresivo descenso de FSH y LH. Ante la sospecha de hipogonadismo hipogonadotropo se reevalúa el eje hipofisario evidenciando hipotiroidismo central e insuficiencia suprarrenal secundaria. **Conclusión.** Es importante considerar una posible alteración del eje hipotálamo-hipofisario en estos pacientes ante el hallazgo de un marcado descenso de gonadotropinas en período de inducción de pubertad en el hipogonadismo hipergonadotropo. Varios órganos del sistema endocrino pueden verse afectados en los supervivientes del cáncer infantil, incluso décadas después de finalizar el tratamiento, por lo que es necesario un seguimiento a largo plazo.

Palabras clave: Supervivientes, Quimioterapia, radioterapia, Sistema endocrino, Hipogonadismo

Abstract

Introduction. Endocrine disorders are common among childhood cancer survivors, being pediatric recipients of hematopoietic stem cell transplantation those who are at a greater risk for developing damage of the endocrine system as a result of exposure to high doses of chemotherapy and radiotherapy. **Clinical case.** Patient firstly diagnosed of

Correspondencia:

Sandra Marco Campos
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Departamento de Pediatría
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.
Hospital Universitario Francisco de Borja, Gandía, Valencia
E-mail: sandramarcocampos@gmail.com

high-risk B-cell acute lymphoblastic leukemia at the age of 8 years and 7 months, with early marrow relapse at the age of 11 years and 7 months. She was treated with chemotherapy and allogenic stem cell transplant after total body radiotherapy conditioning. At 13 years of age the patient presents no onset of puberty. Hormone analysis results and abdominal echography findings confirm hypergonadotropic hypogonadism, so transdermal estrogen therapy is started. Sequential screenings show considerably low levels of FSH and LH. Due to clinical suspicion of hypogonadotropic hypogonadism the hypothalamic-pituitary axis is tested and the results obtained show central hypothyroidism and secondary suprarenal failure. **Conclusion.** It is important to suspect a hypothalamic-pituitary axis dysfunction in these patients when finding gonadotropin deficiency during the induction of puberty in a hypergonadotropic hypogonadism. Several key organs of the endocrine system can be affected in childhood cancer survivors even decades after completing their treatment, which makes it necessary to provide them with long-term follow-up care.

Key words: *Survivors, Chemotherapy, Radiotherapy, Endocrine system, Hypogonadism*

Introducción

En los últimos años, los grandes avances en las técnicas diagnósticas y terapéuticas en la oncología pediátrica han supuesto un aumento de la supervivencia del cáncer infantil, alcanzando tasas cercanas al 80% a los 5 años⁽¹⁻³⁾. Este hecho, sin embargo, conlleva aparición de efectos secundarios a corto y largo plazo, siendo las secuelas endocrinológicas los trastornos más frecuentes observados tras los tratamientos oncológicos entre los supervivientes de cáncer infantil^(4,5).

Tanto la patología oncológica en sí, como los tratamientos a los que son expuestos estos pacientes, pueden dañar diferentes órganos del sistema endocrino. Frecuentemente aparecen alteraciones del crecimiento, tiroideas, de la función sexual y reproductiva, afectación ósea o aumento del riesgo cardiovascular^(1,6,7). Hasta un 40-60% de los supervivientes presentará problemas endocrinológicos⁽¹⁻⁸⁾.

Los efectos secundarios en supervivientes del cáncer infantil pueden aparecer incluso luego de más de diez años tras haber concluido el tratamiento oncológico. Esto hace necesario un seguimiento de por vida por parte de un equipo multidisciplinar que incluya entre otros especialistas a los endocrinólogos, con la finalidad de garantizar un diagnóstico y tratamiento precoz de las posibles complicaciones tardías^(2,6,7,9,10).

Caso clínico

Niña remitida del servicio de oncología pediátrica, a los 12 años, para control endocrinológico postratamiento, por leucemia linfoblástica aguda.

Antecedentes: embarazo y parto normal. Desarrollo psicomotor y escolaridad normal. Vacunación acorde a calendario vigente. No alergias conocidas. Curva pondero-estatural normal antes de su enfermedad. No antecedentes familiares de interés. Talla padre: 170 cm (p13; -1,16 DE). Talla madre: 159 cm (p20; -0,85 DE). Talla diana: 158 ± 5 cm (p16; -1,02 DE).

Proceso oncológico: a los 8 años y 7 meses es diagnosticada de leucemia linfoblástica aguda B de alto riesgo, recibe tratamiento según protocolo LAL/SHOP-2005, finalizando la terapia a los 10 años y 7 meses. A los 11 años y 8 meses se diagnostica de recaída medular precoz de leucemia linfoblástica aguda B por lesión lítica en tibia derecha, por lo cual recibe tratamiento quimioterápico según protocolo LAL-RECIDIVAS/SEHOP2008 y trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos de hermano HLA idéntico, previo acondicionamiento con quimioterapia con ciclofosfamida y tiotepa y radioterapia corporal total (dosis corporal total de 12 Gy, administrada en dos fracciones diarias de 2 Gy separadas 6 horas entre sí, en tres días consecutivos). Entre las complicaciones postrasplante presenta enfermedad de injerto contra huésped cutánea e intestinal aguda que fue tratada con prednisona oral y posteriormente beclometasona oral. Ante los intentos de descenso progresivo de terapia corticoide la paciente presenta de nuevo clínica digestiva y/o elevación de transaminasas, por lo que se mantiene dicho tratamiento hasta poder suprimirlo por completo a los 14 años y 4 meses. Entre los efectos secundarios al tratamiento con corticoides destacan hiperglucemia e hipertensión arterial, que se resolvieron tras finalizar la terapia, e infartos óseos múltiples que precisaron terapia con cámara hiperbárica hasta los 16 años.

Exploración física (12 años y 5 meses): peso: 42,3 kg (p31; -0,5 DE). Talla: 143,5 cm (p5; -1,66 DE). IMC: 20,54 % (p55; 0,15 DE). Superficie Corporal: 1,3 m². Panículo adiposo escaso. Estrías marcadas en caderas y extremidades inferiores. No bocio. Auscultación cardiopulmonar con buena entrada de aire bilateral, ruidos cardiacos rítmicos sin soplos audibles. Exploración abdominal sin masas ni megalias. Prepuberal: Tanner I (S1P1).

Exploraciones complementarias: análisis: FSH 19 UI/L (<0,3-3), LH 1,9 UI/L (0,2-2,1), estradiol indetectable, IGF-1 206 ng/mL (170-527), TSH 2,7 mUI/L (0,35-5,5), T4L 1,45 ng/dL (0,89-1,76), T3L 2,87 pg/mL (2,67-4,62), 25OH-vitamina D 9 ng/mL (20-100).

Edad ósea (Greulich-Pyle): 11 años para 12 años y 5 meses de edad cronológica. Test LHRH: LH basal 3 UI/L y FSH basal de 25 UI/L, y a los 60 minutos LH de 19 UI/L y FSH de 50 UI/L. Ecografía abdominal: ovarios $<1\text{ cm}^3$ y útero prepúber.

Evolución: Ante la sospecha de hipogonadismo hipogonadotrofo se inicia a los 13 años de edad tratamiento con estrógenos transdérmicos iniciando con 1/6 de parche cutáneo de 25 mcg/24h de estradiol cambiando cada 3 días. Se reevalúa edad ósea a los 13 años y 7 meses que resulta de 13 años y 6 meses (concordante). Durante el seguimiento, adaptándose a la situación clínica de la paciente y realizando determinaciones analíticas seriadas para control de transaminasas, se aumenta dosis de estrógenos progresivamente hasta alcanzar dosis de 1 parche de 50 mcg/24h de estradiol cambiando cada tres días a los 24 meses del inicio de tratamiento. La paciente presenta desarrollo puberal progresivo hasta alcanzar un Tanner III a los 15 años, por lo que se comienza fase de mantenimiento: se introduce acetato de medroxiprogesterona oral, 1 comprimido de 250 mg durante 10 días al mes. En este momento en ecografía pélvica persisten ovarios de muy pequeño tamaño sin folículos identificables y útero de aspecto puberal con línea endometrial de 1,7 mm, en la analítica: FSH $<0,3$ UI/L y LH $<0,1$ UI/L (Figura 1). Ante la sospecha de hipogonadismo hipogonadotrofo se reevalúa el eje hipofisario mediante test de hipoglucemia insulínica, descendiendo cifra de glucemia hasta 38 mg/dL, partiendo de glucemia inicial de 98 mg/dL. Se obtiene pico de cortisol de 15,9 mcg/dL con un valor basal de 15,6 mcg/dL (5,27-22,45) que nos hace sospechar de insuficiencia suprarrenal secundaria, por lo que se inicia tratamiento con hidrocortisona oral. Se obtiene en el test un valor de T4L de 0,81 ng/dL (0,89-1,76) con TSH de 7,71 mUI/L (0,35-

5,5), por lo que se decide inicio de tratamiento con levotiroxina oral. Presenta supresión de TSH en posteriores controles alcanzando valor mínimo de 0,07 mUI/L, lo cual resulta sugestivo de hipotiroidismo central. En el test de insulina presenta una respuesta de GH por debajo del límite de normalidad: GH basal 0,12 ng/mL (0-5), GH a los 60 minutos de 2,53 ng/mL (respuesta normal >7 ng/mL), pero ante valores en rango de IGF1 en todos los controles analíticos realizados y paciente oncológica de alto riesgo, se decide de forma consensuada con los padres no iniciar tratamiento con hormona de crecimiento. En la actualidad la paciente tiene 18 años de edad, peso de 46 kg (p11; -1,24 DE), talla 150 cm (-2,16 DE), IMC 20,44, presenta Tanner 4 (S4P3) y recibe tratamiento con tiroxina, hidrocortisona, estradiol, norgestrel y vitamina D.

Discusión

Los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, como el caso de nuestra paciente, son los de mayor riesgo de secuelas por las altas dosis de radiación y quimioterapia que reciben ^(3,5,6,11). Más de la mitad presentarán alteraciones endocrinológicas, siendo la secuela más frecuente el hipogonadismo (83%), seguido del hipotiroidismo (56%) y del déficit de GH (50%) ⁽³⁾.

La radioterapia es el principal factor de riesgo para el desarrollo de disfunción hormonal ^(7,9). Su impacto dependerá del lugar donde se haya recibido, la dosis total, la edad del paciente al someterse al tratamiento, el número de fracciones y la programación del tiempo de recuperación tisular entre dosis ^(1,2). La radiación corporal total puede comprometer la función ovárica y reproductiva, especialmente con dosis mayores de 10 Gy prepuberales o 5 Gy

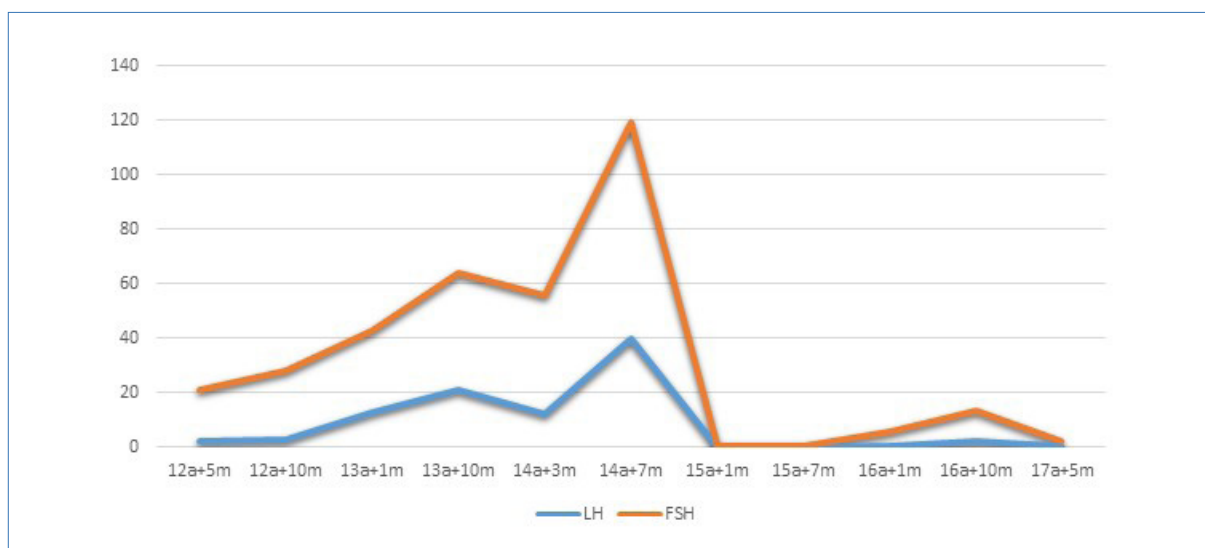


Figura 1. Gonadotropinas en análisis (UI/L).

postpuberales, y con más motivo si se asocia a TPH y/o a altas dosis de alquilantes como la ciclofosfamida, que se relaciona con disfunción gonadal en relación con la dosis administrada ^(3,6,7,9). Nuestra paciente recibió tratamiento con ciclofosfamida tanto en el protocolo LAL-SHOP/2005 como en el de LAL-RECIDIVAS/SEHOP2008 y también como acondicionamiento previo al trasplante asociado a radioterapia, lo que conlleva un alto riesgo de gonadotoxicidad. La disfunción gonadal en mujeres por quimioterapia se puede manifestar como pubertad retrasada como el caso de nuestra paciente, también como pubertad detenida, infertilidad o menopausia prematura ^(1,6).

La pubertad retrasada se describe como ausencia de telarquia en niñas mayores de 13 años y volumen testicular inferior a 4 cc en varones de 14 años ⁽⁷⁾. Puede ser funcional o secundaria a una lesión hipotálamo-hipofisaria o del órgano reproductor ⁽⁶⁾.

En el estudio endocrinológico inicial de nuestra paciente encontramos un retraso puberal con elevación de gonadotropinas basales (en rango puberal) y ovarios <1 cm³ en la ecografía pélvica. Sospechamos inicialmente un hipergonadismo hipogonadotropo secundario a lesión gonadal en probable relación con quimioterapia gonadotóxica y/o radiación en área ovárica, que se confirma mediante realización de test LHRH. Si bien la determinación basal de gonadotropinas ya orientaba al diagnóstico, dado la importante cantidad de tratamientos previos y consecuentes efectos secundarios registrados, se opta por asegurar el diagnóstico previo al inicio de tratamiento estrogénico.

El tratamiento de los pacientes con hipogonadismo se basa en administrar terapia hormonal sustitutiva con esteroides sexuales ^(4,6). En nuestro caso se inicia tratamiento con estrógenos transdérmicos y a los dos años se introduce acetato de medroxiprogesterona oral. En estos niños, será preciso realizar un seguimiento estrecho del desarrollo puberal (mediante la estadificación del Tanner), y de la velocidad de crecimiento ⁽⁷⁾.

En posteriores evaluaciones endocrinológicas, tras dos años de seguimiento, se obtienen determinaciones de gonadotropinas anormalmente bajas, en principio no justificables por el tratamiento sustitutivo, que hacen pensar en un fallo central asociado. El hipogonadismo hipogonadotrópico por lesión del hipotálamo es frecuente en pacientes que han sido sometidos a radiación craneal ⁽⁶⁾. Se evidencia una disminución de las hormonas gonadotropas (LH y FSH) secundarias a disminución de GnRh hipotalámica que puede dar lugar a una pubertad retrasada o detenida, aunque un menor porcentaje de casos pueden manifestarse con pubertad precoz central ^(4,7). En este punto, dado los antecedentes y afecta-

ción de los diferentes ejes, se opta por no repetir test de LHRH. Por otro lado, el tratamiento del hipogonadismo hipogonadotropo sería igualmente hormonoterapia sustitutiva, sin suponer un cambio en la actitud terapéutica.

Ante la sospecha de hipogonadismo hipogonadotropo y el hallazgo analítico de un valor anormalmente bajo de T4L se sospecha un fallo del eje hipotálamo hipofisario, por lo que se utiliza el test de hipoglucemia insulínica para su reevaluación. Se obtiene como resultado hipotiroidismo secundario, insuficiencia suprarrenal y se confirma el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotropo. El test de hipoglucemia insulínica es considerado el *gold standard* para evaluar la funcionalidad del eje hipotálamo hipofisario ⁽¹²⁾, aunque su realización conlleva un riesgo de hipoglucemia para el paciente. Otras indicaciones del test de hipoglucemia insulínica son establecer el diagnóstico de déficit de GH, sin embargo, existen otros tests de estimulación más seguros y eficientes, como el test de propanolol y ejercicio o el test de clonidina ⁽¹³⁾. Otra indicación mucho menos frecuente para la realización de este test es para la confirmación del diagnóstico de insuficiencia suprarrenal aislada, pudiendo utilizar como alternativa en este caso el test de estimulación con ACTH, cuya realización es más sencilla y proporciona información muy similar al test de hipoglucemia insulínica, sin riesgos significativos para el paciente ^(14,15).

Se estima que hasta un cuarto de los supervivientes de cáncer presentan alteraciones tiroideas principalmente asociadas con irradiación ⁽⁶⁾, por afectación del eje hipotálamo-hipofisario o por daño directo sobre la glándula ^(2,7). Los pacientes sometidos a radiación corporal total como el caso expuesto tienen hasta el 34% de prevalencia de hipotiroidismo de cualquier tipo ⁽⁶⁾, incrementándose el riesgo a mayor dosis de radiación recibida y cuanto más tiempo pasa después del tratamiento ⁽¹⁶⁾. El tratamiento del hipotiroidismo tanto primario como secundario consiste en terapia hormonal sustitutiva con tiroxina oral. En nuestra paciente se determinaron niveles por debajo del límite de normalidad de T4L, por lo que se inicia tratamiento con levotiroxina a los 15 años de edad que se mantiene hasta el momento actual.

La afectación del eje cortico-suprarrenal es más infrecuente y tardío en estos pacientes ^(3,7). Sin embargo, el déficit de ACTH puede tener serias consecuencias si no se diagnostica a tiempo, por lo que será necesario su reevaluación anual mediante control clínico y determinación de cortisol basal. Ante la sospecha de insuficiencia adrenal, se deberá valorar este eje previo al inicio de sustitución con hormonas tiroideas para no precipitar una crisis suprarrenal ⁽⁶⁾. Las manifestaciones clínicas de la in-

suficiencia suprarrenal incluyen cansancio, pérdida ponderal, náuseas, vómitos, dolor abdominal, hipoglucemia e hipotensión. En algunas ocasiones el paciente puede encontrarse asintomático, o los síntomas ser poco expresivos, siendo difícil realizar diagnóstico diferencial con reacciones adversas a otras terapias, especialmente en el paciente oncológico. Se debe realizar un test de estímulo para el diagnóstico definitivo, en nuestro caso, y con objetivo de reevaluar los demás ejes hipotalámico-hipofisarios, se realiza el test de hipoglucemia insulínica, en el cual se evidencia insuficiencia suprarrenal secundaria asintomática hasta el momento. Se pauta tratamiento con hidrocortisona oral previo al inicio de tratamiento con levotiroxina.

En cuanto al crecimiento de la paciente, adquiere una talla final de 150 cm (Figura 2), que se sitúa 1,14 DE por debajo de su talla genética. Pensamos que esto puede estar en relación con la terapia corticoide sistémica prolongada que recibió la paciente, así como con la potencial limitación del crecimiento de la columna vertebral por lesión de los núcleos de osificación secundaria a radioterapia^(1,2) y de la afectación del eje hipotalámico-hipofisario evidenciada.

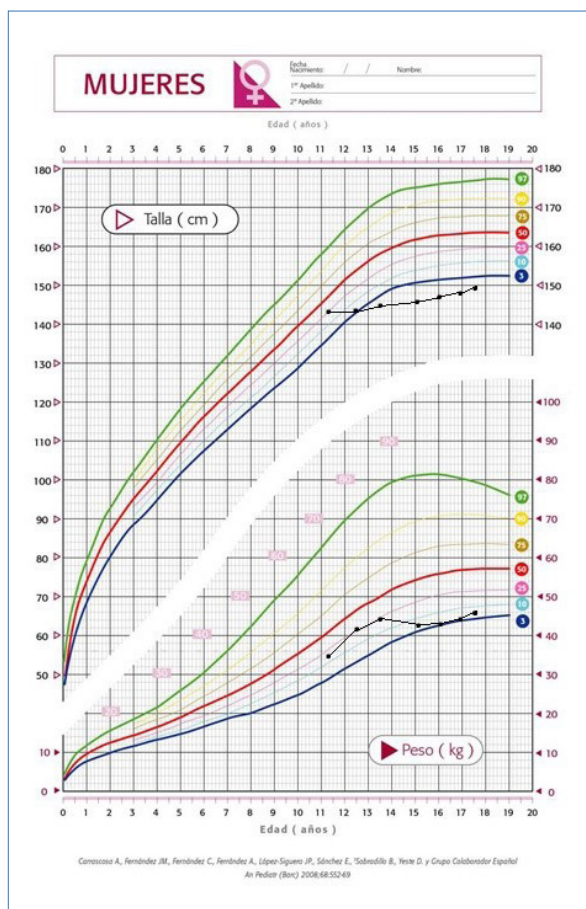


Figura 2. Gráfica de crecimiento desde el inicio de la enfermedad.

Las opciones actuales de preservación de la fertilidad en el paciente oncológico, tras haber finalizado la pubertad y previo a recibir tratamiento gonadotóxico, son la criopreservación del semen y de oocitos. La única alternativa disponible actualmente para preservación de la fertilidad en las pacientes prepúberes y púberes consiste en la criopreservación del tejido ovárico. Otras opciones prometedoras, como la criopreservación de oocitos tras maduración in vitro y el cultivo de folículos preantrales in vitro se encuentran todavía en fase experimental⁽¹⁷⁾. Actualmente, los análogos de la GnRH se pueden utilizar para frenar la activación del ovario durante el tratamiento con quimioterapia con objetivo de disminuir la gonadotoxicidad y con ello tratar de preservar la función ovárica y/o la fertilidad, aunque su eficacia es aún controvertida⁽⁹⁾. Las ventajas que presenta esta medida son su sencilla aplicación y la no necesidad de postonar el tratamiento oncológico⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Las secuelas en los supervivientes dependerán del tipo de cáncer, su localización, la edad al diagnóstico y el protocolo de tratamiento. El objetivo es encontrar un equilibrio entre el tratamiento de la enfermedad y las secuelas producidas por el mismo.

Conclusiones

El excesivo descenso de gonadotropinas en período de inducción de pubertad en el hipogonadismo hipergonadotrofo debe hacernos sospechar una posible asociación de la alteración en el eje hipotálamo-hipofisario. La evaluación hormonal debe repetirse periódicamente a lo largo de la evolución de estos pacientes, en especial aquellos sometidos a radiación craneal o total.

La exposición a radioterapia y quimioterapia puede afectar a varios órganos del sistema endocrino, incluso décadas después de finalizar el tratamiento, por lo asegurar un seguimiento multidisciplinar de los supervivientes del cáncer infantil es esencial para un diagnóstico temprano y adecuado tratamiento de las posibles secuelas^(21,22).

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias Bibliográficas

1. Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, et al. Hypothalamic-Pituitary and Growth Disorders in Survivors of Childhood Cancer: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(8):2761-84.
2. Chueca M, Berrade S, Oyarzábal M. Secuelas endocrinológicas del niño con cáncer: seguimiento. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2014;5 Suppl(1): 69-77. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Apr.227>.
3. Casano Sancho P. Endocrine sequelae in childhood cancer survivors. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(9):498-505. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.06.006>. Epub 2017 Oct 4.
4. Itza Martín N, Mora Palma C, González Casado I. Secuelas endocrinológicas del tratamiento oncológico en la infancia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2020;11 Suppl(1):63-70. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Aug.594>.
5. Patterson BC, Wasilewski-Masker K, Ryerson AB, Mertens A, Meacham L. Endocrine health problems detected in 519 patients evaluated in a pediatric cancer survivor program. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):810-8. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2104>. Epub 2011 Dec 21.
6. Castilla Peón MF. Secuelas endocrinológicas en sobrevivientes de cáncer en la edad pediátrica. *Elsevier. Bol Med Hosp Infant Mex.* 2014; 71(3):180-7.
7. Mora Palma C, Itza Martín N, González Casado I. Secuelas endocrinológicas del cáncer. *Pediatr Integral* 2020; XXIV (5): 276-83.
8. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA.* 2013;309(22):2371-81. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.6296>. Erratum in: *JAMA.* 2013;310(1):99.
9. Gebauer J, Higham C, Langer T, Denzer C, Brabant G. Long-Term Endocrine and Metabolic Consequences of Cancer Treatment: A Systematic Review. *Endocr Rev.* 2019;40(3):711-67. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00092>.
10. de Fine Licht S, Winther JF, Gudmundsdottir T, et al. Hospital contacts for endocrine disorders in Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia (ALiCCS): a population-based cohort study. *Lancet.* 2014;383(9933):1981-9. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62564-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62564-7). Epub 2014 Feb 18.
11. Chow EJ, Anderson L, Baker KS, et al. Late Effects Surveillance Recommendations among Survivors of Childhood Hematopoietic Cell Transplantation: A Children's Oncology Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(5):782-95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.01.023>. Epub 2016 Jan 21.
12. Nye EJ, Grice JE, Hockings GI, et al. The insulin hypoglycemia test: hypoglycemic criteria and reproducibility. *J Neuroendocrinol.* 2001;13(6): 524-30. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.2001.00664.x>.
13. Pombo M, Castro-Feijóo L. Hormona de crecimiento: dudas razonables después de más de tres décadas de experiencia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2010; 1 Suppl(1):41-7. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2010.Nov.11>.
14. Chanson P, Guignat L, Goichot B, et al. Group 2: Adrenal insufficiency: screening methods and confirmation of diagnosis. *Ann Endocrinol (Paris)* 2017; 78:495.
15. Simsek Y, Karaca Z, Tanriverdi F, et al. A comparison of low-dose ACTH, glucagon stimulation and insulin tolerance test in patients with pituitary disorders. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82:45.
16. Chow EJ, Friedman DL, Stovall M, Yasui Y, Whitton JA, Robison LL, Sklar CA. Risk of thyroid dysfunction and subsequent thyroid cancer among survivors of acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(3):432-7. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.22082>.
17. Skaznik-Wikiel ME, Babcock Gilbert S, Meacham R, Kondapalli LA. Fertility Preservation Options for Men and Women With Cancer. *Rev Urol.* 2015;17(4):211-19.
18. Blumenfeld Z, Evron A. Preserving fertility when choosing chemotherapy regimens - the role of gonadotropin-releasing hormone agonists. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(7):1009-20. doi: <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1031654>. Epub 2015 Mar 31.
19. Senra JC, Roque M, Talim MCT, Reis FM, Tavares RLC. Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian protection during cancer

- chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 51(1):77-86. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.18934>. Epub 2017 Dec 1.
20. González Juanmartí S, Godoy Barahona P, Tocino Díaz A. Quimioprofilaxis. En: Manau Trullás D, Díaz-García C. Recomendaciones sobre la preservación de la fertilidad en enfermedades hematológicas. Madrid. YOU & US, S.A; 2018. 63-9.
21. Blasco A, Caballero C. Toxicidad de los tratamientos oncológicos. SEOM. Dic 2019. <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/toxicidad-de-los-tratamientos-oncologicos>.
22. Chemaitilly W, Cohen LE. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Endocrine late-effects of childhood cancer and its treatments. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(4):R183-R203. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0054>. Epub 2017 Feb 2.