

Efectos endocrinológicos tardíos del tratamiento oncológico en supervivientes de meduloblastoma

Endocrinological late effects of oncologic treatment on survivors of medulloblastoma

Antonio David Hidalgo Santos^a, María del Carmen de Mingo Alemany^a, Francisca Moreno Macián^a, Sara León Cariñena^a, Erika Collado Ballesteros^b, Adela Cañete Nieto^c

^aUnidad de Endocrinología Infantil, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. España

^bServicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. España

^cUnidad de Oncología Infantil. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. España

Recibido: 28 de noviembre de 2018; Aceptado: 23 de mayo de 2019

Resumen

La radioterapia, quimioterapia y la cirugía empleada en el tratamiento de los tumores cerebrales tienen efectos en el eje hipotálamo-hipofisario y pueden resultar en disfunción endocrina hasta en el 96% de los casos. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo y descriptivo en pacientes diagnosticados de meduloblastoma sometidos a tratamiento con quimio y radioterapia en los últimos 20 años en un hospital terciario. Se analizan variables edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal (IMC) al final del seguimiento, estadio de maduración sexual, niveles séricos de TSH y T4 libre, ACTH/cortisol e IGF-1, FSH, LH, estradiol, testosterona, perfil lipídico (colesterol total) y prueba de función dinámica de hormona de crecimiento. **Resultados:** Muestra total de 23 pacientes. El déficit de hormona de crecimiento es la secuela más frecuente (82 %) seguido de disfunción tiroidea (44,8%) y disfunción puberal (24,1%). Solo se diagnosticó un caso de diabetes insípida y 2 casos de déficit de corticotrofina. **Conclusiones:** El seguimiento a largo plazo de los supervivientes de meduloblastoma tratados con quimio y radioterapia revela una prevalencia muy alta de disfunción endocrina, particularmente de deficiencia de hormona del crecimiento y de hipotiroidismo. Creemos oportuna la monitorización y el seguimiento a largo plazo de estos pacientes con el fin de garantizar un manejo terapéutico adecuado de aquellas disfunciones tratables.

Palabras clave:

Tumores del sistema nervioso central en la infancia; enfermedades del sistema endocrino; radioterapia; déficit de hormona de crecimiento; hipotiroidismo

Correspondencia:

Antonio David Hidalgo Santos
davidhidalgosantos@yahoo.es

Como citar este artículo: Rev Chil Pediatr 2019;90(6):598-605. DOI: 10.32641/rchped.v90i6.994

Abstract

Radiation therapy, chemotherapy, and surgery used to treat brain tumors have effects on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and can result in endocrine dysfunction in up to 96% of cases. **Patients and Method:** Retrospective and descriptive study in patients diagnosed with medulloblastoma who underwent treatment with chemo and radiotherapy in the last 20 years in a tertiary hospital. The variables analyzed were age, sex, weight, height, body mass index (BMI) at the end of follow-up, sexual maturity stage, serum levels of TSH and free T4, ACTH/cortisol and IGF-1, FSH, LH, estradiol, testosterone, lipid profile (total cholesterol), and growth hormone dynamic function test. **Results:** Total sample of 23 patients. Growth hormone deficiency is the most frequent sequelae (82%) followed by thyroid dysfunction (44.8%), and disorders of puberty (24.1%). Only one case of diabetes insipidus and two cases of corticotropin deficiency were diagnosed. **Conclusions:** Long-term follow-up of medulloblastoma survivors treated with chemo and radiotherapy reveals a very high prevalence of endocrine dysfunction, especially growth hormone deficiency and hypothyroidism. We believe that monitoring and long-term follow-up of these patients is necessary in order to ensure adequate therapeutic management of those treatable dysfunctions.

Keywords:

Childhood central nervous system tumors; endocrine system diseases; radiation therapy; growth hormone deficiency; hypothyroidism

Introducción

Los tumores cerebrales son las neoplasias sólidas más frecuentes en la infancia¹. De entre ellos los tipos histológicos más frecuentes son astrocitoma (24%), glioma (22%), meduloblastoma (MB)/tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) (10%), tumores hipofisarios y craneofaringioma (10%), ependimoma (6%) y tumores de células germinales (4%)^{1,2}. La supervivencia ha mejorado sustancialmente en las últimas décadas, siendo de aproximadamente del 65% a los 5 años, sin embargo la mejoría en el pronóstico no está exenta de efectos adversos médicos, neurocognitivos y psicosociales tardíos³.

La radioterapia (RT), quimioterapia (QT) y la cirugía empleada en el tratamiento de los tumores cerebrales tienen efectos en el eje hipotálamo-hipofisario y pueden resultar en disfunción endocrina hasta el 96% de los casos⁴. Entre ellas se encuentra el déficit de hormona del crecimiento (GH), el hipotiroidismo, trastornos en el desarrollo puberal, la insuficiencia suprarrenal central, hiperprolactinemia y diabetes insípida. Además algunos adultos con historia de tumor del sistema nervioso central durante la infancia a menudo desarrollan sobrepeso u obesidad, dislipemia, síndrome metabólico y baja densidad mineral ósea^{3,5}. Todo esto requiere un seguimiento endocrinológico prolongado y estrecho en este tipo de pacientes⁶.

El objetivo de este estudio es determinar la frecuencia de los trastornos endocrinos en niños con MB sometidos a QT y RT y analizar el tiempo de su desarrollo tras la finalización de la terapia.

Pacientes y Método

Diseño del estudio

Estudio descriptivo y retrospectivo. Los criterios de inclusión son los siguientes: pacientes diagnosticados

de MB durante la edad pediátrica (hasta los 14 años de edad), tratados con QT y RT en el Hospital La Fe de Valencia, en el periodo comprendido entre enero 1997 y diciembre de 2016. De acuerdo a los diferentes protocolos de tratamiento han recibido QT y RT, no presentan déficits hormonales previos y son controlados al menos durante 5 años en la sección de Endocrinología pediátrica del hospital.

Se excluyen los pacientes no remitidos para seguimiento a nuestra unidad, los fallecidos, aquellos con déficits hormonales previos al diagnóstico del tumor y los que no han sido tratados conjuntamente con QT y RT de acuerdo a nuestros protocolos vigentes cuando se realizó el diagnóstico del tumor.

La primera valoración clínica y analítica de los pacientes por la unidad de endocrinología pediátrica se realiza al año de finalización del tratamiento oncológico. Posteriormente el seguimiento se realiza cada 6 meses hasta los 18 años.

Se analizan las siguientes variables: edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal (IMC) al final del seguimiento⁷, estadio de maduración sexual por Tanner- Whitehouse, niveles séricos de hormona estimulante del tiroides (TSH) y tiroxina libre (T4 libre), hormona adrenocorticotropa (ACTH)/cortisol, Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1), hormona folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH), estradiol, testosterona, perfil lipídico (colesterol total) y prueba de función dinámica de hormona de crecimiento en aquellos casos en los que se ha requerido.

Definiciones

Déficit de hormona del crecimiento (GH) aquellos pacientes con una velocidad de crecimiento por debajo del percentil 25 o velocidad de crecimiento inferior a -1,5 DE (percentil 10) de la que corresponde a su sexo, edad y estadio puberal más una prueba de función di-

námica/estimulación (test de clonidina o hipoglucemia insulínica) con pico de hormona de crecimiento inferior a 7 ng/ml. El diagnóstico de déficit de GH se basó en los datos de velocidad de crecimiento y niveles bajos de GH en dos pruebas de estimulación, o en niveles bajos de GH en una prueba de estimulación en aquellos que fueron tratados previamente con RT y presentaban algún déficit hormonal hipofisario más asociado.⁸⁻¹⁰

Déficit de ACTH demostrando que los niveles séricos de cortisol no aumentan por encima de 18-20 µg/dl en respuesta a un test de estímulo con dosis baja de ACTH (1µg) o test estándar (250 µg)^{11,12}.

Hipotiroidismo central si los niveles de T4 libre se encuentran en el límite inferior de la normalidad o por debajo del rango de referencia junto con niveles de TSH bajo, normal o ligeramente elevado y que no parece apropiado para los niveles de T4 libre. Hipotiroidismo primario si presentan niveles elevados de TSH y niveles de T4 bajo. Un nivel elevado de TSH y un nivel normal de T4 indican hipotiroidismo subclínico. La presencia de bocio y/o niveles positivos de anticuerpos tiroideos, en particular antiperoxidasa, se asocia con un mayor riesgo de progresión a hipotiroidismo (niveles tirotrópica superior a 10 mUI/L)¹³.

Pubertad precoz a la aparición de botón mamario (telarquia grado II) en niñas menores de 8 años de edad y volumen testicular mayor o igual de 4 ml en niños menores de 9 años, según el método Tanner-Whitehouse de evaluación del desarrollo puberal. Si se sospecha, el test de estimulación de GnRH es el *gold standard* para el diagnóstico de pubertad precoz siendo considerado puberal un pico máximo de LH de entre 4-6 mUI/L o una relación LH/FSH > 0,66.^{14,15} Pubertad tardía como la falta de telarquia grado II en las niñas de más de 13 años, y un volumen testicular inferior a 4 ml en los niños de más de 14 años¹⁶. El examen físico fue realizado por un endocrinólogo pediátrico.

Hipogonadismo hipogonadotropo cuando los niveles de testosterona en suero son no detectables, bajos o en disminución (hombres) o niveles de estradiol no detectables o bajos (mujeres) en el contexto de niveles bajos o inadecuadamente normales de gonadotropinas para mayores de 13 años en las niñas y 14 años en los niños¹². Los niveles de testosterona o estradiol bajos en presencia de gonadotropinas elevadas son indicativo de hipogonadismo primario¹⁷. Por otro lado, en la evaluación de la función gonadal en los hombres la inhibina B, producida principalmente por las células de Sertoli del testículo bajo la influencia de la FSH, es un marcador de la espermatogénesis ya que está correlacionada positivamente con el recuento y la concentración de espermatozoides en la edad adulta. En las mujeres, la hormona antimülleriana (AMH) es producida por las células de la granulosa de los folículos preantrales

y antrales pequeños en los ovarios y refleja el estado cuantitativo de la reserva ovárica en mujeres adultas. Si bien no se ha realizado la determinación de inhibina B en nuestros pacientes dado que no está disponible en nuestro laboratorio, se ha demostrado la utilidad de la inhibina B y la AMH en la evaluación de la fertilidad en pacientes sometidos a tratamiento oncológico^{18,19}.

Hiperprolactinemia si el nivel de prolactina es superior a 20 ng/mL²⁰.

Análisis de datos

Se realiza un estudio descriptivo en el cual las variables cuantitativas se presentan en media y desviación estándar, mientras que las variables cualitativas se presentan en frecuencia absoluta y relativa porcentual.

El presente estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

Resultados

Desde enero de 1997 a diciembre de 2016 son tratados en el hospital La Fe 267 niños por tumores del sistema nervioso central de los que 53 corresponden a MB. De todos ellos se excluyen a 30 pacientes: la mitad (15) recaen o se encuentran en progresión de la enfermedad, 12 no han finalizado el tratamiento oncológico o son remitidos recientemente para seguimiento en consultas de endocrino (< 5 años) y el resto (3) se encuentran en seguimiento en otros centros. Un total de 23 han sido incluidos en nuestro trabajo por reunir los criterios de inclusión y no los de exclusión.

14 pacientes son varones (60%) y 9 mujeres (40%). La edad media al debut tumoral es 6,4 años (tabla 1).

En relación a los factores pronósticos de los 23 pacientes: 11 se corresponden con MB de alto riesgo (presentan al menos una de estas características: menor de 3 años, diseminación al diagnóstico o resto tumoral posquirúrgico mayor de 1,5 cm²) y los restantes a riesgo estándar (mayor de 3 años, sin diseminación metastásica inicial (M0) y con resección total o casi total (resto tumoral menor de 1,5 cm)^{21,22}.

El régimen de tratamiento empleado en estos pacientes es HART (*Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy*) para MB de alto riesgo en 8 casos, PNET IV para MB de riesgo estándar en 8, HEAD start para menores de 3 años en 2, PNET III en 4 casos y SIOP I en un caso (tabla 2).

La duración media de tratamiento hasta completar el fin de la RT es de 8,4 meses desde el diagnóstico. El régimen de RT más frecuente es el hiperfraccionado acelerado –HART– mediante acelerador lineal con fotones de 6 MV siendo la radioterapia craneoespinal la

más utilizada en todos los casos de MB. La dosis media acumulada de RT craneal (boost en fosa posterior) es de 55,7 Gy y craneoespinal 29,2 Gy.

La secuela endocrinológica más frecuente es el déficit de GH, presente en el 82 % de los casos (19 pacientes). El tiempo medio hasta que la velocidad de crecimiento es inferior a -1,5 DE (menor de percentil 10) tras finalización de tratamiento con radioterapia fue de 37,7 meses. El valor medio de GH máximo tras la prueba de estímulo es de 2,9 ng/mL (rango entre 0,05-8,9). De los 19 casos con déficit de GH se inicia tratamiento con GH humana recombinante en 11 (57 %). Todos los pacientes en el momento del diagnóstico del déficit presentan niveles de IGF-1 en rango normal para su edad y sexo. La duración media de tratamiento es de 12,1 meses (rango entre 2,9-73,9 meses). La talla media en el momento del diagnóstico del déficit es -1,6 DS (rango entre -3,5-0,6 DS) (tabla 3).

Disponemos de talla final en 11 pacientes de la muestra, 4 tratados con GH (tabla 3) y 7 no tratados (tabla 4). Sola una paciente con déficit de GH alcanza una talla final acorde a su diana. La diferencia de talla final con respecto a su talla diana es similar entre ambos grupos de pacientes varones deficitarios no tratados y aquellos tratados con GH.

El segundo déficit endocrinológico más frecuente corresponde a la disfunción tiroidea presente hasta en 10 casos (43,4%). El debut aparece con una media de 63,1 meses tras la finalización del tratamiento con RT. El hipotiroidismo central es el más frecuente, presente en 6 casos (26%) y el primario en 4 casos (17%). Un paciente presenta hipotiroidismo tras tiroidectomía por carcinoma papilar de tiroides. En otro paciente se detecta un nódulo tiroideo que tras punción aspiración con aguja fina es compatible con quiste coloideo. Ninguno de los pacientes desarrolla tirotoxicosis.

La disfunción puberal se detecta en 6 casos (26%). Por frecuencia destaca el hipogonadismo hipogonadotropo en 3 pacientes (13%), seguido de pubertad pre-

Tabla 1. Características de los pacientes en función del sexo, edad, histología tumoral, régimen terapéutico recibido, efectos endocrinológicos tardíos y tiempo medio hasta aparición de la complicación

Características	n (%)	
Sexo	Hombres	14 (60%)
	Mujeres	9 (40%)
Edad al diagnóstico (años)	3-12	
Tiempo de seguimiento (años)	5-13,5	
Grupo de riesgo	MB alto riesgo	11
	MB bajo riesgo	12
Efectos tardíos	n (%)	Tiempo medio hasta aparición (meses)
Déficit GH	19 (82%)	37,7
Hipotiroidismo central	6 (26%)	63,1
Hipotiroidismo primario	4 (17%)	
Pubertad precoz	2 (8,6%)	ND*
Hipogonadismo hipergonadotropo	1 (4,3%)	
Hipogonadismo hipogonadotropo	3 (13%)	
Déficit ACTH	2 (8,6%)	
Sobrepeso	15 (65%)	
Obesidad	2 (8,6%)	

ND*: Dado el escaso seguimiento de estos pacientes probablemente muchos serán diagnosticados de algún tipo de disfunción puberal en la edad adulta. MB: Meduloblastoma; GH: hormona de crecimiento.

coz en 2 (8,6%) e hipogonadismo hipergonadotropo en un caso (4,3%).

La insuficiencia suprarrenal secundaria está presente en 2 casos (8,6%). No hay ningún caso de hiperprolactinemia, y solo uno con diabetes insípida central al diagnóstico.

Tabla 2. Esquema de tratamiento según protocolo

Tipo	n	Régimen terapéutico
HART para MB de alto riesgo	8	QT altas dosis (metotrexato, vincristina, etopósido, ciclofosfamida, carboplatino) + RT HART + doble megaterapia (tiotepa) con trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo
HIT- SIOP PNET IV MB riesgo estándar	8	Cirugía + RT + 8 ciclos QT (cisplatino, lomustina, vincristina).
Esquema HEAD Start I/II	2	QT 3 ciclos (vincristina, etopósido, ciclofosfamida, cisplatino +/- metotrexato) ± RT + 3 ciclos megaterapia (tiotepa, carboplatino) con trasplante autólogo
SIOP PNET III	4	MB riesgo estándar: cirugía +/- QT (vincristina, carboplatino, etopósido, ciclofosfamida) + RT MB alto riesgo: cirugía + QT (vincristina, carboplatino, etopósido, ciclofosfamida) + RT
SIOP 1	1	Cirugía + RT ± QT (lomustina, vincristina)

QT: Quimioterapia; RT: radioterapia. MB: meduloblastoma. HART: *Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy*. PNET: tumor neuroectodérmico primitivo.

Tabla 3. Talla diana y talla final en pacientes con déficit de hormona de crecimiento tratados con GH

Varones	Talla diana (cm) (DE)	Talla final (cm) (DE)	Diferencia talla diana – talla final (DE)
1	163,1 (-2,24)	151,5 (-4)	1,76
2	165,8 (-1,79)	159,9 (-1,06)	-0,73
3	167,6 (-1,37)	163,8 (-1,11)	-0,26
Media	165,5 (± 2,26 cm)	158,4 (± 6,28)	
Mujeres	Talla diana (cm) (DE)	Talla final (cm) (DE)	Diferencia talla diana – talla final (DE)
1	155,8 (-1,23)	147 (-1,91)	0,68

Tabla 4. Talla diana y talla final en pacientes con déficit de hormona de crecimiento NO tratados con GH

Varones	Talla diana (cm) (DE)	Talla final (cm) (DE)	Diferencia talla diana – talla final (DE)
1	179,7 (0,32)	164,5 (-0,91)	1,23
2	185 (1,21)	173 (0,44)	0,77
3	164,7 (-2,02)	159 (-2,88)	0,86
4	177,3 (-0,07)	154 (-1,7)	1,63
Media	176,67 (± 8,60 cm)	162,62 (± 8,13 cm)	
Mujeres	Talla diana (cm) (DE)	Talla final (cm) (DE)	Diferencia talla diana – talla final (DE)
1	160,1 (-0,69)	158,8 (-0,66)	-0,03
2	157,4 (-1,19)	159,3 (-0,6)	-0,59
3	158,3 (-0,6)	157,9 (-0,6)	0
Media	158,6 (± 1,37 cm)	158,66 (± 0,70)	

Con respecto al índice de masa corporal 4 pacientes se encuentran en normopeso (17%), 2 presentan bajo peso (8%), 2 obesidad (8%) y 15 sobrepeso (65%). Una paciente con obesidad asocia síndrome metabólico y sigue tratamiento con estatinas y metformina.

Discusión

Los resultados de este trabajo recogen algunas de las alteraciones endocrinológicas tardías que pueden aparecer en los niños afectados de MB sometidos a tratamiento oncológico.

Existe una fuerte correlación entre la dosis total de radiación y el desarrollo de los déficits hormonales, así pues dosis bajas de radiación (18-24 Gy) pueden causar déficit aislado de hormona de crecimiento, mientras que las dosis más altas (> 60 Gy) causan déficit múltiple de hormonas hipofisarias. La atrofia hipofisaria secundaria a la radiación resulta en una mayor frecuencia y gravedad de los déficits hormonales a mayor largo plazo tras el tratamiento con RT²⁴.

La deficiencia predominante hallada en nuestro trabajo es la de GH. La evidencia actual sugiere que hasta casi el 100% de los niños tratados con dosis de radiación mayor de 30 Gy en algún momento presentan un déficit parcial de hormona de crecimiento². La mayoría de los estudios se realizaron dentro de los 10 años después del diagnóstico, por lo que es posible que tras un seguimiento a más largo plazo se detecte mayor incidencia de deficiencia de hormona de crecimiento^{3,5,23}.

En nuestra serie el déficit de GH es además el primero en establecerse con una media de 37,7 meses. Varios estudios han demostrado que la mayoría de los pacientes tratados por tumores cerebrales se convierten en deficitarios entre 3 meses y 5 años después de la RT²⁴. Las observaciones clínicas revelan que las células secretoras de GH son las más radiosensibles, seguidas de las secretoras de gonadotropinas y adrenocorticotropina. La tirotrofina suele ser la última hormona afectada, aunque pueden ocurrir variaciones en este orden³. Se recomienda la realización de los mismos test de provocación ante la sospecha de déficit de GH que en niños previamente no sometidos a tratamiento

oncológico, sin embargo el test con GHRH y arginina puede presentar falsos negativos^{8,12}. Dado que el déficit de GH es el primero en presentarse es posible realizar el diagnóstico sin test de provocación en pacientes que no tienen un adecuado crecimiento lineal para su edad y estadio puberal y además existen tres déficits hormonales hipofisarios más asociados¹². En nuestra serie a todos los pacientes con hipoprecimiento y sospecha del déficit se les realizó test de provocación dado que ninguno presentaba otro déficit hipofisario más previamente asociado.

Algunos autores realizan el diagnóstico de déficit de GH en función de la disminución del valor IGF-1 para el rango de edad y estadio puberal⁵, sin embargo los pacientes de nuestra muestra no presentan valores de IGF1 muy bajos. Valores de IGF1 normales también han sido detectados en otros estudios de pacientes con MB e hipoprecimiento²³. Tanto el IGF1 como el IGFBP3 ofrecen la ventaja sobre la GH de presentar concentraciones en suero relativamente constantes durante todo el día, lo que permite realizar mediciones aleatorias en lugar de una prueba de provocación. Con respecto al IGF1 se ha sugerido una alta especificidad (> 90%) pero también una baja sensibilidad (50-70%) especialmente en niños menores de 5 años, por lo que una concentración baja de IGF1 es altamente predictiva de déficit de GH, pero niveles normales no excluyen esta entidad^{12,25}. Por otro lado aunque la concentración de IGFBP-3 se encuentra menos afectada por el estado nutricional y la edad, se han sugerido valores predictivos similares a los del IGF-1 y que no ofrece mayores ventajas diagnósticas^{25,26}.

En nuestra serie tanto los pacientes con déficit de GH no tratados como los varones deficitarios que recibieron tratamiento con GH quedan con una talla final inferior a su diana. Dichos hallazgos junto con los valores de IGF1 normales en estos pacientes demuestra que el crecimiento subóptimo de los supervivientes de estos tumores tiene un origen multifactorial. Si bien existen algunos factores que desconocemos y que pueden afectar a la talla final de estos pacientes además del déficit de GH, se ha postulado que la radiación sobre el eje espinal retrasa el crecimiento de los cartílagos de crecimiento vertebrales y médula espinal, conduciendo a un tronco corto para unas desproporcionadamente largas extremidades (talla sentado más afectada que talla de pie), por ende la quimioterapia podría afectar a la producción hepática de IGF1 y/o impedir su acción sobre la placa de crecimiento^{27,28}. Por otro lado, el diagnóstico de pubertad precoz en estos pacientes puede influir negativamente en la altura final al limitar la duración del brote de crecimiento puberal y el cierre prematuro de las placas de crecimiento epifisario.

El segundo déficit endocrinológico más frecuente corresponde a la disfunción tiroidea. La aparición

tanto de hipotiroidismo primario como central puede aparecer tras el tratamiento con RT especialmente cuando el eje de hipotálamo-hipofisario está dentro de los campos de irradiación^{4,24}. Por otra parte la irradiación craneoespinal puede proporcionar irradiación a la glándula tiroidea si la glándula está dentro de los campos de irradiación o como irradiación dispersa. No obstante la radiación craneal exclusiva también puede causar una pequeña dosis dispersa a la glándula tiroidea, cuyo impacto ha sido menos documentado³.

Se aprecian alteraciones en el desarrollo puberal en 6 pacientes. Este trastorno ocurre con mayor frecuencia debido al daño de la radiación en el eje hipotálamo-pituitario gonadal y con menor frecuencia debido a la QT empleada^{2,3}. La alteración más frecuente detectada es el hipogonadismo hipogonadotropo, seguido de pubertad precoz y corresponden a 4 mujeres frente a 2 varones. Algunos citostáticos empleados en los regímenes de tratamiento como la lomustina, busulfán así como dosis altas de cisplatino presentan efectos gonadotóxicos²³.

Se cree que la pubertad precoz tras el tratamiento con RT es producida por la pérdida de inhibición que ejerce la corteza cerebral sobre el hipotálamo. Con dosis de radiación baja y elevada (25-50 Gy) algunos autores describen una incidencia de pubertad precoz mayor en las niñas en comparación con los niños, aunque para otros la incidencia es similar entre hombres y mujeres^{3,23}.

La diabetes insípida solo está presente en un caso y aparece al diagnóstico del tumor. En general la diabetes insípida central ocurre con frecuencia en presencia de tumores en la región de la hipófisis o hipotálamo o después de un tratamiento quirúrgico en estas regiones. Rara vez se ha reportado tras la irradiación craneal.

La obesidad es causada por el daño hipotalámico, ya sea por la participación directa del tumor o por el efecto de la cirugía y la RT³. El daño al hipotálamo ventromedial puede causar hiperfagia y obesidad por un efecto directo sobre los centros de control del apetito o por desinhibición del tono vagal a nivel de la célula beta pancreática, lo que conduce a la hipersecreción de insulina y obesidad. La hipersecreción de insulina se ha demostrado en pacientes con obesidad causada por un tumor cerebral o irradiación craneal²⁹.

Se ha demostrado que el déficit de ACTH requiere dosis de elevadas de radiación (por encima de 30-40 Gy) y es poco frecuente cuando es por debajo de 24 Gy, además su presentación también es tiempo dependiente por lo que cuando se sospecha suelen existir otros déficits hipofisarios asociados. Por este motivo no se realizó prueba de estimulación en los dos pacientes con sospecha de dicho déficit. Sin embargo independientemente de la causa subyacente al déficit de ACTH, existe consenso en la realización de test diagnósticos.¹²

Actualmente el test de estimulación con dosis baja de ACTH (250 µg) presenta un alto grado de validación. Otra variación utiliza una dosis baja de 1 µg para la estimulación suprarrenal pero, según los datos disponibles, esta última no proporciona una mejor precisión diagnóstica que la prueba con 250 µg¹¹.

Conclusiones

El seguimiento a largo plazo de los supervivientes de tumores del sistema nervioso central tratados con QT y RT revela una prevalencia elevada de disfunción endocrina. La frecuencia y severidad de los déficits hormonales aumentan con el tiempo transcurrido desde la finalización del tratamiento especialmente el déficit de GH, el primero que suele presentarse, si bien es posible que exista un origen multifactorial del hipocrecimiento de estos pacientes. Dado que nuestro tamaño muestral es pequeño no se pueden extraer conclusiones en términos de talla final con respecto al tratamiento con GH en aquellos pacientes deficitarios, sin embargo, dada la elevada prevalencia conocida de déficit hormonales hipofisarios en los pacientes sometidos a QT y RT consideramos imprescindible el se-

guimiento a largo plazo dadas las complicaciones que pueden aparecer.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Stiller CA, Bayne AM, Chakrabarty A, Kenny T, Chumas P. Incidence of childhood CNS tumours in Britain and variation in rates by definition of malignant behaviour: population-based study. *BMC Cancer*. 2019;19:139.
2. Shalitin S, Laur E, Leventhal Y, Ash S, Yaniv I, Phillip M. Endocrine complications and components of the metabolic syndrome in survivors of childhood malignant non-brain solid tumors. *Horm Res Paediatr*. 2014;81:32-42.
3. Gleeson HK, Shalet SM. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2004;11:589-602.
4. Schmiegelow M, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK, Poulsen HS, Müller J. A population-based study of thyroid function after radiotherapy and chemotherapy for a childhood brain tumor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:136-40.
5. Ramanauskienė E, Labanauskas L, Verkauskienė R, Sileikienė R. Early development of endocrine and metabolic consequences after treatment of central nervous system tumors in children. *Medicina (Kaunas)*. 2014;50:275-80.
6. Follin C, Erfurth EM. Long-Term Effect of Cranial Radiotherapy on Pituitary-Hypothalamus Area in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *Curr Treat Options Oncol*. 2016;17:50.
7. Carrascosa A, Ferrández A, Yeste D, et al. Spanish cross-sectional growth study 2008. Part II. Height, weight and body mass index values from birth to adulthood. *An. Pediatr (Barc)*. 2008;68:552-69.
8. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2016;86:361-97.
9. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:3888-3921.
10. Wagner IV, Paetzold C, Gausche R, et al. Clinical evidence-based cutoff limits for GH stimulation tests in children with a backup of results with reference to mass spectrometry. *Eur J Endocrinol*. 2014;171:389-97.
11. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency_An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:364-89.
12. 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;103:2761-84.
13. Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid Disorders in Children and Adolescents A Review. *JAMA Pediatr*. 2016;170:1008-19.
14. Cantas-Orsdemir S, Eugster EA. Update on central precocious puberty: from etiologies to outcomes. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019;12:1-8.
15. Carretto F, Salinas-Vert I, Granada-Yvern ML, et al. The usefulness of the leuprolide stimulation test as a diagnostic method of idiopathic central precocious puberty in girls. *Horm Metab Res*. 2014;46:959-63.
16. 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;31:1-11.
17. Bozzola M, Bozzola E, Montalbano C, Stamati FA, Ferrara P, Villani A. Delayed puberty versus hypogonadism: a challenge for the pediatrician. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;23:57-61.

18. Van der Kooi ALF, Van den Heuvel-Eibrink MM, Van den Berg SAA, Van Dorp W, Pluijm SMF, Laven JSE. Changes in Anti-Müllerian Hormone and Inhibin B in Children Treated for Cancer. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2019;31.
19. Nyström A, Mörse H, Nordlöf H, et al. Anti-müllerian hormone compared with other ovarian markers after childhood cancer treatment. *Acta Oncol*. 2019;58:218-24.
20. Eren E, Törel Ergür A, İşgüven ŞP, et al. Clinical and Laboratory Characteristics of Hyperprolactinemia in Children and Adolescents: National Survey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;5.
21. Igual Estellés L, Berlanga Charriel P, Cañete Nieto A. Medulloblastoma: improved survival in recent decades. Unicentric experience. *An Pediatr (Barc)*. 2017;86:4-10.
22. Adamski J, Ramaswamy V, Huang A, Bouffet E. Advances in managing medulloblastoma and intracranial primitive neuro-ectodermal tumors. *F1000Prime Rep*. 2014;6:56.
23. Uday S, Murray RD, Picton S, et al. Endocrine sequelae beyond 10 years in survivors of medulloblastoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83:663-70.
24. Heikens J, Michiels EM, Behrendt H, Endert E, Bakker PJ, Fliers E. Long-term neuro-endocrine sequelae after treatment for childhood medulloblastoma. *Eur J Cancer*. 1998;34:1592-7.
25. Chinoy A, Murray PG. Diagnosis of growth hormone deficiency in the paediatric and transicional age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30:737-47.
26. Murray PG, Dattani MT, Clayton PE. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Arch Dis Child*. 2016;101:96-100.
27. Güemes Hidalgo M, Muñoz Calvo MT, Fuente Blanco L, Villalba Castaño C, Martos Moreno GA, Argente J. Endocrinological outcome in children and adolescents survivors of central nervous system tumours after a 5 year follow-up. *An Pediatr (Barc)*. 2014;80:357-64.
28. Nivot S, Benelli C, Clot JP, et al. Nonparallel changes of growth hormone (GH) and insulinlike growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, and GH-binding protein, after craniospinal irradiation and chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78:597-601.
29. Anderson NE. Late complications in childhood central nervous system tumour survivors. *Curr Opin Neurol*. 2003;16:677-83.