

Secuelas endocrinológicas del cáncer

C. Mora Palma*, N. Itza Martín*,
I. González Casado**

*Facultativo Especialista Endocrinología Pediátrica.
Hospital Universitario La Paz. Madrid.

**Jefe de Servicio Endocrinología Pediátrica.
Hospital Universitario La Paz. Madrid



Resumen

Entre las complicaciones que presentan los niños/as y adolescentes supervivientes al cáncer infantil tras las terapias oncológicas, las alteraciones endocrinológicas son las más frecuentes (afectan al 40-60% de los supervivientes). Pueden aparecer años tras finalizar el tratamiento.

La disfunción gonadal primaria, las alteraciones del crecimiento de la glándula tiroidea o alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario (Tabla I), son algunos de los trastornos más frecuentemente observados.

Los grupos de riesgo, son aquellos que han recibido tratamientos con radioterapia o altas dosis de agentes alquilantes. La identificación de estos pacientes, así como la realización de un correcto *screening* (Tabla II) para detectar posibles efectos secundarios tardíos, confiere una gran importancia para realizar un diagnóstico y tratamiento adecuados.

Abstract

Among the complications presented by children and adolescents who are survivors of childhood cancer after cancer therapies, endocrinological alterations are the most frequent (they affect 40-60% of survivors). They can appear years after finishing treatment.

Primary gonadal dysfunction, growth disorders, thyroid gland abnormalities and hypothalamus-pituitary axis disorders are some of the most frequently observed late effects.

At-risk patients are those who have received treatments with radiotherapy or high doses of alkylating agents. The identification of these patients, as well as the performance of a correct screening to detect possible late side effects, confers great importance to carry out an adequate diagnosis and treatment.

Palabras clave: Tratamientos citotóxicos; Retraso de crecimiento; Disfunción tiroidea; Infertilidad; Enfermedad metabólica.

Key words: *Cytotoxic treatments; Growth delay; Thyroid dysfunction; Infertility; Metabolic disease.*

Introducción

Las alteraciones endocrinológicas son muy frecuentes entre los supervivientes al cáncer infantil y aparecen como consecuencia de los tratamientos recibidos (cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, etc.).

Gracias al avance del tratamiento oncológico en la infancia, la supervivencia del cáncer infantil se ha incrementado de manera significativa en los últimos años. El aumento de la esperanza de vida ha permitido

identificar morbilidades que aparecen a largo plazo, como consecuencia del tratamiento recibido (cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, etc.)⁽¹⁾.

Las alteraciones endocrinológicas se encuentran entre los efectos secundarios tardíos más comunes, afectando al 40-60% de los pacientes oncológicos que sobreviven a la enfermedad⁽²⁾. Principalmente, se afecta el eje hipotálamo-hipofisario, la glándula tiroidea y la función gonadal, aunque se han descrito complicaciones metabólicas y óseas tardías en pacientes expuestos a ciertos regímenes terapéuticos⁽¹⁾.

Entre las opciones de tratamiento, la radioterapia es el principal factor de riesgo para el desarrollo de disfunción hormonal y para la aparición de neoplasias secundarias en la glándula irradiada⁽¹⁾.

Las directrices internacionales recomiendan una vigilancia de por vida de las funciones endocrinológicas en los supervivientes al cáncer infantil. Además, en estos casos, se requiere de un equipo multidisciplinar que incluya: oncólogos, endocrinólogos y otros especialistas, con el fin de garantizar el diagnóstico y el tratamiento precoz de los posibles efectos tardíos^(1,2).

Tabla I. Alteración del eje hipotálamo-hipofisario en pacientes que han recibido tratamientos oncológicos

Efecto secundario	Localización anatómica del daño	Tratamiento oncológico	Test de screening y frecuencia
Déficit de GH	Eje HH	– Radiación del eje HH \geq 18 Gy – Cirugía en región HH	– Mediciones de talla según curvas de crecimiento cada 6 meses – Test único de estímulo de GH
Déficit de LH/FSH	Eje HH	– Radiación del eje HH de 30-40 Gy – Cirugía en región HH	– Exploración física con estadio de Tanner – Niveles basales en niños (\geq 14 años): LH, FSH y testosterona. En niñas (\geq 13 años): LH, FSH y estradiol
Pubertad precoz	Eje HH	– Radiación del eje HH \geq 18 Gy	– Exploración física con estadio de Tanner cada 6 meses
Hipotiroidismo central	Eje HH	– Radiación del eje HH de 30-40 Gy – Cirugía en región HH	– Medición anual de TSH y T4L – Considerar monitorizar cada 6 meses, en periodos de rápido crecimiento
Déficit de ACTH	Eje HH	– Radiación del eje HH de 30-40 Gy – Terapia glucocorticoidea crónica	– Medición basal anual de cortisol a las 08:00 am o realizar test de ACTH/CRH
Diabetes insípida	Eje HH	– Cirugía en región HH – Tumores que infiltran el área HH	– Si clínicamente está indicado: medición de sodio en plasma y orina, osmolaridad plasmática. Test de privación de agua

HH: hipotálamo-hipofisario. GH: hormona de crecimiento. LH: hormona luteinizante. FSH: hormona foliculoestimulante. TSH: hormona estimulante del tiroides; T4L: tiroxina libre. ACTH: hormona corticotropa. CRH hormona hipotalámica estimulante de la liberación de ACTH.

Tabla II. Screening de posibles alteraciones endocrinológicas secundarias a tratamiento oncológico

Efecto secundario	Localización anatómica del daño	Tratamiento oncológico	Test de screening y frecuencia
Disfunción tiroidea	Glándula tiroidea	– Radiación sobre la glándula (incluyendo I-131) – Inhibidores de la tirosina quinasa	– Medición anual de TSH y T4L – Considerar monitorizar cada 6 meses, en periodos de rápido crecimiento
Disfunción ovárica	Ovarios	– Radiación sobre la glándula – Efectos secundarios del tratamiento con: agentes alquilantes, cisplatino y nitrosoureas	– Exploración física con estadio de Tanner – Niveles basales de LH/FSH en pubertad y, posteriormente, si indicación clínica
Disfunción testicular	Testículos	– Radiación sobre la glándula. – Efectos secundarios (altas dosis) del tratamiento con: agentes alquilantes, cisplatino y nitrosoureas	– Exploración física con estadio de Tanner – Niveles basales de LH/FSH en pubertad y, posteriormente, si indicación clínica
Osteoporosis	Hueso	– Radioterapia intracraneal – Efectos secundarios del tratamiento con: metotrexate o glucocorticoides	– DXA basal y, posteriormente, en el seguimiento a largo plazo
Síndrome metabólico	Otros	– Radiación intracraneal o corporal total	– Medición de la glucosa plasmática y perfil lipoproteico cada 1-2 años

TSH: hormona estimulante del tiroides; T4L: tiroxina libre. LH: hormona luteinizante. FSH: hormona foliculoestimulante. DXA: densitometría ósea.

El “*Childhood Oncology Group*” (COG) publica en 2003, una guía clínica (COG-LTFU *Guidelines*) sobre los posibles efectos secundarios a largo plazo en los

supervivientes de cánceres infantiles. La última versión de esta guía se publica en 2018 (http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/COG_LTFU_Guidelines_

v5.pdf). Recoge también recomendaciones específicas para el seguimiento de estos pacientes, incluyendo un apartado específico sobre secuelas endocrinológicas⁽¹⁻³⁾.

Función del pediatra de Atención Primaria

Las complicaciones endocrinológicas que pueden presentar los niños/as y adolescentes supervivientes al cáncer infantil son múltiples, dependiendo en gran medida del tratamiento recibido. El papel del Pediatra es fundamental, pues debe conocerlas y ser capaz de detectar dichas alteraciones (como son la disfunción gonadal primaria, las alteraciones del crecimiento o de la glándula tiroidea entre otras) a lo largo de la evolución del paciente y derivar, en el caso de que no realice seguimiento, a la consulta de Endocrinología Pediátrica. También, debe ser participe en la instauración de unas adecuadas normas higiénico-dietéticas con el fin de evitar la aparición de obesidad y de síndrome metabólico, así como promover medidas que fomenten la salud ósea.

Secuelas endocrinológicas en los supervivientes del cáncer infantil

La mayoría de las alteraciones endocrinológicas se pueden clasificar en función de la localización del daño: a nivel del eje hipotálamo-hipofisario o a nivel periférico, en las distintas glándulas endocrinas.

Alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario

Dosis de radiación craneal bajas ($\geq 18-30$ Gy) se asocian con déficit aislado de GH o pubertad precoz. Mientras que dosis ≥ 30 Gy pueden provocar, además, déficit asociados de otras hormonas hipofisarias (LH, FSH, TSH y ACTH). En casos de histiocitosis, germinomas o trauma quirúrgico en la región hipotalámica o en la neurohipófisis, puede asociarse diabetes insípida secundaria a una deficiencia de hormona antidiurética/vasopresina (ADH).

El tratamiento contra el cáncer puede provocar deficiencia de una o más hormonas sintetizadas y/o liberadas por el hipotálamo o la hipófisis. Los pacientes que más frecuentemente presentan disfunción del eje hipotálamo-hipofisario son aquellos que han recibido radioterapia craneal o se han sometido a cirugía

del área hipotálamo hipofisaria. Por el contrario, no está claro si la quimioterapia es una causa de disfunción hipofisaria. Hay estudios que recogen que pudiera afectar a la secreción de GH (hormona de crecimiento) y TSH (hormona tirotrópica), pero rara vez induce panhipopituitarismo⁽⁴⁾.

La radioterapia craneal (RC) es el factor de riesgo predominante para los efectos tardíos de la función hipotalámica-hipofisaria⁽⁵⁾. Tras la RC⁽⁶⁾, pueden quedar deficitarias todas las hormonas secretadas por la hipófisis anterior, siendo más rara la afectación de la hipófisis posterior. La hiperprolactinemia y la pubertad precoz en los niños también pueden aparecer, pero en este caso, por una hiperactividad hipofisaria.

Tumores localizados en el hipotálamo y/o la hipófisis pueden provocar un deterioro de la función hipotalámica-hipofisaria como resultado de los efectos locales, del crecimiento tumoral o de los procedimientos quirúrgicos⁽⁷⁾.

Eje somatotropo

El eje somatotropo es el más vulnerable al daño por radiación, siendo el déficit de GH el trastorno más frecuente y precoz en pacientes tratados con RC. Se observa tras dosis superiores a 18 Gy y puede aparecer ya en los 12 meses posteriores al tratamiento.

Diagnóstico: se debe sospechar déficit de GH en niños con una velocidad de crecimiento disminuida. En los pacientes que han recibido RC o con daño hipotálamo-hipofisario secundario a la expansión tumoral, los niveles de IGF1 (factor de crecimiento semejante a la insulina número 1) e IGFBP3 (proteína de transporte número 3 de los factores de crecimiento semejantes a la insulina) no son buenos indicadores de la deficiencia de GH⁽⁸⁾. En estos casos, un único test patológico es suficiente para el diagnóstico de déficit de GH⁽³⁾.

En los adultos con antecedente de RC y tratados con hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) en la infancia, se recomienda repetir un test de estímulo para reevaluarlos en la transición a adultos⁽⁹⁾.

Tratamiento: el tratamiento para el déficit de GH consiste en la administración de rhGH. Estudios recientes ponen de manifiesto que no existe un mayor riesgo de recurrencia en los supervivien-

tes al cáncer infantil que reciben este tratamiento. Sí que existe, en este grupo, un riesgo aumentado de segundas neoplasias en relación principalmente con el antecedente de RC e independiente al tratamiento con rhGH⁽³⁾. Actualmente, los documentos de consenso, recomiendan un tiempo de espera mínimo de un año entre la remisión de la enfermedad y el inicio de la terapia con rhGH, para confirmar que no existe una recurrencia temprana⁽¹⁾.

Eje corticotropo

El déficit de ACTH (hormona corticotropa) es menos frecuente y más tardío. Aparece hasta en el 30% de los pacientes con antecedente de RC, pudiendo ocurrir hasta décadas después de la irradiación. Se asocia con dosis de radiación superiores a 30 Gy⁽¹⁾. También puede aparecer tras un tratamiento corticoideo crónico o a dosis altas.

Diagnóstico: los pacientes con déficit de ACTH pueden presentar síntomas de fatiga, disminución de la ganancia ponderal y/o hipoglucemia. Los niveles plasmáticos altos o normales de cortisol por la mañana (08:00 am) pueden ayudar a excluir un déficit de ACTH, pero si existe una clínica de déficit de ACTH, es necesario un test de estímulo para confirmar el diagnóstico⁽¹⁾.

Tratamiento: en casos de déficit de ACTH, es necesario iniciar tratamiento con hidrocortisona a dosis de 8-10 mg/m²/día.

Eje gonadotropo

En la infancia, la alteración de este eje no ocurre hasta la pubertad. La afectación de las gonadotropinas tras la RC puede manifestarse como un hipogonadismo central (déficit de FSH –hormona folículo-estimulante– y de LH –hormona luteinizante–), dando lugar a una pubertad retrasada o detenida. También puede ocurrir una activación precoz del eje, produciendo una pubertad precoz central.

El 35% de los pacientes con antecedente de RC pueden presentar hipogonadismo central hasta décadas después del tratamiento⁽⁵⁾, principalmente si recibieron dosis de radiación intracraneal superiores a 30-40 Gy⁽¹⁰⁾. Los pacientes con antecedente de cirugía del área hipotálamo-hipofisaria también tiene riesgo de hipogonadismo hipogonadotropo.

Diagnóstico: en estos niños, es preciso realizar un seguimiento cuidadoso del desarrollo puberal (mediante la estadiificación de Tanner), así como de la velocidad de crecimiento.

La pubertad precoz central se debe sospechar en niñas que han iniciado el desarrollo puberal antes de los 8 años y en niños antes de los 9 años. Por el contrario, se debe descartar deficiencia de FSH/LH (hipogonadismo hipogonadotropo) en niñas que no han iniciado la telarquia con 13 años y en niños con un volumen testicular inferior a 4 cc con 14 años.

Los adultos que han alcanzado la madurez sexual pueden desarrollar también alteraciones secundarias al tratamiento oncológico en la infancia por déficit de LH/FSH. En las mujeres, puede aparecer amenorrea secundaria y, en los varones, disminución de la libido o disfunción eréctil. El diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotropo, en adultos debe sospecharse en pacientes de riesgo con niveles de testosterona <200 ng/dl y niveles bajos o normales de LH y FSH, así como en mujeres con amenorrea secundaria y niveles de estradiol bajos con FSH normal o disminuida. Los pacientes que han recibido radiación intracraneal mayor de 30 Gy precisan controles de por vida.

Tratamiento: en los casos de pubertad precoz, se debe bloquear la pubertad mediante la administración de análogos de la GnRH de forma intramuscular, preferiblemente cada 28 días. En el hipogonadismo central, el tratamiento consiste en la terapia sustitutiva con esteroides sexuales, en los casos en los que sea necesario. También, se debe valorar en varones, la necesidad o no de tratamiento con FSH/LH.

Eje tirotrópico

La afectación del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo es la más rara. El hipotiroidismo central (producido por déficit de TSH –hormona tirotrópica–) casi siempre se presenta como parte de otras deficiencias hipofisarias⁽¹⁾. Se diagnostica en aproximadamente el 10% de pacientes después de la irradiación craneal⁽¹¹⁾, sobre todo, tras dosis de radiación superiores a los 30-40 Gy.

Diagnóstico: se establece por la presencia de una T4L (tiroxina libre) baja con niveles bajos o normales de TSH⁽¹⁰⁾; por lo tanto, para su diagnóstico, se debe

realizar la determinación de ambos parámetros.

Tratamiento: en los casos en los que se detecte déficit de TSH, es necesario iniciar tratamiento con levotiroxina a dosis sustitutiva, en función de los niveles de T4 libre.

Hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia responde a una liberación hipotalámica reducida del neurotransmisor inhibidor dopamina y se observa con mayor frecuencia tras el antecedente de RC a dosis altas (>40 Gy)⁽³⁾.

Diagnóstico: se recomienda realizar medición de prolactina (PRL) ante sospecha clínica (p. ej.: aparición de galactorrea, alteraciones menstruales...).

Déficit de hormona antidiurética (ADH)

La deficiencia de ADH o diabetes insípida central es infrecuente en estos pacientes. Está asociada generalmente a lesiones tumorales infiltrantes o al trauma secundario a las intervenciones quirúrgicas en el área hipotalámica y neurohipófisis, más que al tratamiento con radioterapia o quimioterapia⁽¹⁾.

Diagnóstico: los pacientes con diabetes insípida presentan: poliuria, nicturia, enuresis y, secundariamente, polidipsia. No se recomienda realizar test de *screening* en asintomáticos; aunque si existe sospecha clínica, se debe realizar un test diagnóstico y determinar la concentración plasmática de sodio y la osmolaridad plasmática y urinaria⁽²⁾.

Tratamiento: en casos de déficit de ADH, es necesario iniciar tratamiento con desmopresina.

Alteraciones tiroideas

Las alteraciones de la función tiroidea también pueden ser secundarias al daño directo de la glándula tiroidea. El hipotiroidismo, el hipertiroidismo primario y los nódulos tiroideos son las entidades más frecuentes.

La irradiación directa de la glándula tiroidea puede inducir lesiones agudas y/o cambios funcionales crónicos. Entre ellos, encontramos los que se citan a continuación.

Hipotiroidismo primario (HP)

Es la alteración tiroidea que aparece con mayor frecuencia. Los pacientes que han recibido radiación directamente

sobre la cabeza y/o el cuello, o sobre la región supraclavicular o torácica, tienen riesgo de padecer HP y disfunción tiroidea secundaria⁽¹⁾.

El principal factor de riesgo lo constituye la radiación corporal total, intracraneal o cervical a dosis superiores a 10 Gy⁽¹²⁾. El riesgo se incrementa a mayor dosis de radiación recibida y cuanto más tiempo pasa después del tratamiento⁽¹⁾.

Otros factores de riesgo incluyen: tratamientos con: inhibidores de la tirosina quinasa, radiomarcadores, trasplante de médula ósea precedido de quimioterapia intensiva, sexo femenino, raza blanca y mayor edad al diagnóstico.

Seguimiento: se han descrito latencias de hasta 94 meses para la aparición de HP, por lo que es necesario realizar a largo plazo, niveles de TSH y T4L anualmente en el grupo de pacientes de riesgo^(1,3).

Hipertiroidismo

Es mucho menos frecuente que el hipotiroidismo primario en pacientes que han recibido tratamiento oncológico en la infancia. El factor de riesgo principal es la radiación de la glándula tiroidea.

Nódulos tiroideos

Los pacientes tratados con radioterapia corporal total, cráneo-espinal o localizada en cabeza y cuello, tienen más riesgo de desarrollar nódulos tiroideos, tanto benignos como malignos.

La aparición de nódulos tiroideos y/o cáncer de tiroides se asocia con dosis de 20 a 29 Gy, disminuyendo el riesgo con dosis superiores a 30 Gy, debido al efecto de destrucción celular. El riesgo es mayor para los niños menores de 5 años⁽¹⁾.

Seguimiento: los nódulos pueden aparecer tras 10-20 años de recibir la radioterapia, por lo que el seguimiento debe prolongarse a largo plazo. No existe un consenso, pero se recomienda realizar un examen físico anual con palpación cuidadosa de la glándula tiroidea en todos los pacientes que han recibido tratamiento oncológico en la infancia, con realización de ecografía cervical para los casos en los que la exploración física sea dudosa o esté alterada⁽¹⁾. No obstante, existen autores que recomiendan realizar ecografía cervical de forma

Tabla III. Efectos secundarios endocrinológicos de la terapia oncológica en supervivientes de cáncer infantil⁽³⁾

	<i>Déficit de GH</i>	<i>Hipo-tiroidismo</i>	<i>Hiper-tiroidismo</i>	<i>Nódulo tiroideo/cáncer</i>	<i>Insuficiencia adrenal central</i>	<i>Pubertad precoz</i>	<i>Hipo-gonadismo</i>	<i>Infer-tilidad</i>	<i>Baja DMO Osteoporosis</i>	<i>Obesidad</i>	<i>SM</i>
RT intracraneal*	+	+		+	+	+	+	+		+	+
RT total	+	+		+			+	+		+	+
RT local**: - Tiroides - Gónadas		+	+	+			+	+			
Agentes alquilantes							+	+			
Metales pesados							+	+		+	(dislipemia)
Anti-metabolitos									+		
Corticoides									+		
TPH									+		

RT: radioterapia; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; SM: síndrome metabólico; GH: hormona de crecimiento; DMO: densidad mineral ósea.
*La RT intracraneal incluye: craneal, orbitaria, infratemporal y nasofaríngea. **La RT tiroidea incluye: tiroides, cuello, columna cervical, orofaríngea y supraclavicular. La RT local en gónadas incluye: región espinal lumbosacra, abdomen, pelvis en mujeres y pelvis y testículos en varones.

seriada cada dos años en las personas que ha recibido irradiación de la tiroides durante la infancia, independientemente de la exploración física⁽³⁾.

Disfunción gonadal primaria

Los niños/as supervivientes de cáncer infantil (Tabla III) pueden presentar disfunción gonadal primaria por fallo ovárico o testicular tras: la cirugía, la quimioterapia o la radioterapia.

Disfunción testicular

Tras el **tratamiento quirúrgico** puede aparecer daño testicular en grado variable, desde una alteración total de la función testicular tras una orquidectomía bilateral hasta una deficiencia androgénica leve tras una intervención unilateral.

No obstante, la mayoría de las insuficiencias gonadales tardías se deben al tratamiento con **quimioterapia y/o radioterapia⁽³⁾**, pudiéndose afectar las células de Leydig, las de Sertoli o ambas:

- **Disfunción de las células de Leydig:** el daño a las células de Leydig produce deficiencia de andrógenos y afecta a la inducción y al mantenimiento de la pubertad en la infancia, impidiendo el desarrollo de las características sexuales secundarias masculinas y alterando la función sexual⁽¹⁾. Las células de Leydig son propensas al daño por radiación, aunque toleran dosis de radiación más altas que las de Sertoli. Sin embargo, durante el avance de la pubertad, la sensibilidad a la radiación cambia, estando el riesgo directamente relacionado con la dosis de radiación recibida y siendo inversamente proporcional a la edad de inicio del tratamiento, de tal manera que:
 - Las dosis de radioterapia testicular menores de 20 Gy no conllevan a alteración en la síntesis de testosterona⁽²⁷⁾.
 - En prepuberales, la radiación testicular a dosis de >24 Gy produce

frecuentemente alteraciones en las células de Leydig.

- Durante la pubertad, este umbral aumenta a 30 Gy. Pese a ello, el fallo parcial de las células de Leydig puede aparecer con dosis más bajas, manifestándose durante la edad adulta, como una disminución fisiológica temprana de la función testicular endocrina.

La función de la célula de Leydig generalmente no se ve afectada después de la exposición a la **quimioterapia gonadotóxica** (sin exposición simultánea a la radiación testicular), tal como: ciclofosfamida, altas dosis de procarbazona, clorambucilo o cisplatino⁽¹⁴⁾. Sin embargo, puede aparecer la deficiencia subclínica leve de testosterona tras regímenes de tratamiento a dosis altas. Se debe tener en cuenta que el tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia reduce el umbral (de la dosis de radioterapia) para el daño de las células de Leydig⁽¹⁾.

- **Disfunción de las células de Sertoli:** son células ubicadas en los túbulos seminíferos, que brindan soporte estructural y metabólico durante la espermatogénesis. El daño de estas células puede producir oligospermia o azoospermia.

La sensibilidad de las células de Sertoli a la **radioterapia** es muy alta, por lo que defectos de la espermatogénesis pueden generarse tras radiaciones testiculares a dosis bajas (0,1 Gy).

La toxicidad de las células de Sertoli inducida por la **quimioterapia** se debe especialmente al uso de agentes alquilantes en la etapa puberal⁽¹⁾. El daño aparece con determinadas dosis acumulativas. No obstante, la mayor afectación se observa tras la combinación de radioterapia con quimioterapia⁽¹⁵⁾.

Seguimiento: en los niños supervivientes que recibieron tratamiento antes de la pubertad, se recomienda la evaluación (cada 6-12 meses) del desarrollo puberal hasta su madurez sexual, mediante la estadificación de Tanner y la determinación del volumen testicular⁽¹⁾.

Diagnóstico:

- La alteración de la función de las **células de Leydig** se debe sospechar en niños con: pubertad retrasada o enlentecimiento puberal, o en adultos, si aparece: disminución de la libido, disfunción eréctil o disminución de la densidad mineral ósea y/o de la masa muscular. Se debe realizar análisis de testosterona, LH y FSH en los casos de sospecha clínica y al inicio de la pubertad en todos los varones que han recibido dosis de radioterapia testicular y en regiones próximas, superiores a 20 Gy. Un nivel bajo de testosterona por la mañana es diagnóstico de deficiencia de andrógenos. Si se asocia a una elevación de gonadotropinas (principalmente de LH), indica fallo gonadal primario; mientras que si las gonadotropinas están bajas o inapropiadamente normales, sugieren hipogonadismo central, debiendo descartar hiperprolactinemia.
- En los pacientes de riesgo, mayores de edad, es preciso realizar un seminograma para valorar la fertilidad y la función de las **células de Sertoli**⁽¹⁶⁾.

Disfunción ovárica

La función ovárica y reproductiva puede afectarse tras la cirugía (ooforectomía), aunque la mayor afectación aparece tras los efectos tóxicos de la radioterapia, la quimioterapia o su combinación⁽¹⁾. Como consecuencia, pueden aparecer: trastornos del desarrollo puberal, fallo ovárico prematuro (FOP), infertilidad y/o afectación de la función uterina a largo plazo.

El fallo ovárico primario (FOP) resulta en un fracaso en la producción de estrógenos y en la alteración de la maduración de ovocitos. La incidencia acumulada del FOP en supervivientes a los 40 años es del 8%⁽³⁾.

El tratamiento con **fármacos citotóxicos** inhibe el crecimiento de los folículos ováricos⁽¹⁷⁾. Se conoce que el riesgo del daño ovárico tras la quimioterapia (principalmente con: agentes alquilantes, cisplatino y nitrosoureas) es directamente proporcional a la dosis acumulada y a una mayor edad en el momento del tratamiento, aunque algunos autores describen que el riesgo no cambia entre las pacientes tratadas pre o pospubertad⁽²⁾.

La **radioterapia** ovárica o en regiones próximas como: médula, pelvis, abdomen, vagina, vejiga o ganglios linfáticos inguinales, incrementa el riesgo de FOP. El posible daño también es mayor, dependiendo de la dosis y edad en la que se recibe la terapia inicial⁽¹⁾.

Seguimiento: es preciso monitorizar los niveles de estradiol, LH y FSH durante el periodo puberal, así como la progresión de los estadios de Tanner en todas las niñas que han recibido tratamientos oncológicos susceptibles de producir disfunción ovárica. En adolescentes y adultas, la medición de los niveles de progesterona en la fase lútea permite la evaluación de los ciclos ovulatorios.

Diagnóstico: se debe sospechar disfunción ovárica en casos de retraso puberal, amenorrea primaria o secundaria o ciclos irregulares. En estos casos, los estudios analíticos (estradiol, LH y FSH) son necesarios para confirmar el diagnóstico.

Las supervivientes al tratamiento con quimioterapia, aún con ciclos regulares, están en riesgo de tener una menor reserva ovárica y, por tanto, una vida reproductiva más corta. En estos casos, podría ser útil la determinación de la

hormona antimülleriana, no obstante, su correlación con la fertilidad/fecundidad futura no está bien establecida⁽²⁾.

Tratamiento: los adolescentes y adultos con hipogonadismo confirmado deben recibir tratamiento sustitutivo con estradiol o testosterona, usando regímenes de tratamiento estándar. Asimismo, los pacientes deben conocer los riesgos sobre la fertilidad futura y deben ofrecerse, antes del tratamiento, opciones para conservarla, como es la posibilidad de criopreservación de ovocitos o espermatozoides. En niños prepúberes, a nivel experimental, se podría realizar la criopreservación del tejido testicular inmaduro y de la corteza ovárica, con posterior maduración *in vitro/in vivo*.

Alteraciones del crecimiento

El crecimiento lineal de los niños que han tenido neoplasias en la infancia, está influenciado por una serie de factores endocrinológicos y otros secundarios, por efecto directo del tratamiento oncológico sobre el hueso.

Factores de riesgo no endocrinológicos: la radioterapia induce un daño directo sobre el cartílago de crecimiento, sobre todo, sobre el cartílago vertebral⁽¹²⁾. Los pacientes que han recibido radioterapia abdominal, espinal o corporal total presentan un crecimiento vertebral anómalo, que se hace más manifiesto en el periodo puberal. También, varios estudios constatan, una disminución del crecimiento durante el tratamiento quimioterápico con talla final disminuida, en los pacientes con antecedente de leucemia linfoblástica aguda^(1,3).

Factores de riesgo endocrinológicos: entre las causas endocrinológicas de talla baja se encuentran: el déficit de GH, la pubertad precoz central no tratada (en pacientes tratados con dosis de radioterapia sobre la región hipotálamo-hipofisaria ≥ 18 Gy) y el hipotiroidismo no tratado.

Seguimiento: se recomienda controlar el peso y la talla cada 6 meses en todos los pacientes que han recibido tratamiento oncológico en la infancia, teniendo en cuenta las gráficas de crecimiento de referencia⁽¹⁸⁾.

Tratamiento: el tratamiento con rhGH ha quedado expuesto anteriormente.

Alteraciones del metabolismo fosfocálcico

Existe una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) en los supervivientes del cáncer en la infancia como consecuencia de: los tratamientos oncológicos recibidos, los posibles déficits hormonales asociados y el estado nutricional.

Los factores de riesgo más frecuentes que producen una DMO baja son: la infiltración tumoral ósea, los tratamientos que interfieren en el metabolismo óseo, como los glucocorticoides o el metotrexate, el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), el déficit de GH y de hormonas sexuales, la mayor edad, el estilo de vida sedentario y la malnutrición que suelen presentar estos pacientes^(19,3).

Seguimiento: en los pacientes con riesgo de presentar baja DMO (densidad mineral ósea), deben realizarse estudios densitométricos (DEXA: *Dual energy x-ray absorptiometry*) al entrar en el programa de seguimiento (aproximadamente 2 años después de la finalización de la terapia contra el cáncer) y repetirlos en el caso de que presenten clínica asociada a una DMO baja⁽³⁾.

Tratamiento: en la mayoría de los niños, la DMO se normaliza sin intervenciones específicas. La actividad física regular y la optimización de la ingesta de calcio y de los valores de vitamina D son suficientes en pacientes con DMO límite o baja.

Sobrepeso, obesidad y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado

La prevalencia de la obesidad es variable en los supervivientes del cáncer infantil; sin embargo, sí que existe mayor riesgo de síndrome metabólico.

La obesidad se asocia a un incremento de recurrencia de tumores primarios y a un aumento de mortalidad en los supervivientes de neoplasias en la infancia.

Su causa es multifactorial y su prevalencia variable. Los pacientes que han recibido RC a dosis >20 Gy, mujeres o irradiados menores de 4 años de edad tienen mayor riesgo de presentarla⁽³⁾.

El déficit de GH y la radioterapia total, intracraneal o abdominal, predisponen a presentar un síndrome metabó-

lico (hipertensión, dislipemia y obesidad central), lo que, a su vez, incrementa el riesgo de diabetes tipo 2 y aterosclerosis.

Seguimiento: las guías clínicas de seguimiento, a largo plazo, de los pacientes pediátricos oncológicos, recomiendan evaluar la glucemia en ayunas y el perfil lipoproteico cada dos años en los pacientes que han recibido radioterapia total o intracraneal⁽²⁰⁾.

Tratamiento: se basa en modificar el estilo de vida, incrementando la actividad física y realizando una dieta hipocalórica. La terapia farmacológica está reservada para casos de resistencia a la insulina o diabetes tipo 2.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

- 1.*** Gebauer J, Higham C, Langer T, Denzer C, Brabant G. Long-Term Endocrine and Metabolic Consequences of Cancer Treatment: A Systematic Review. *Endocrine Reviews*, 2019; 40: 711-67.
- 2.* De Fine Licht S, Winther JF, Gudmundsdottir T, Holmqvist AS, Bonnesen TG, Asdahl PH, et al. Hospital contacts for endocrine disorders in Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia (ALiCCS): a population-based cohort study. *Lancet*.2014; 383: 1981-9..
- 3.*** Casano Sancho P. Secuelas endocrinológicas en supervivientes de cáncer infantil. *EndocrinolDiabetesNutr*. 2017; 64: 498-505.
- 4.* Gan HW, Phipps K, Aquilina K, Gaze MN, Hayward R, Spoudeas HA. Neuroendocrine morbidity after pediatric optic gliomas: a longitudinal analysis of 166 children over 30 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100: 3787-99.
- 5.** Kyriakakis N, Lynch J, Orme SM, Gerrard G, Hatfield P, Loughrey C, et al. Pituitary dysfunction following cranial radiotherapy for adult-onset nonpituitary brain tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016; 84: 372-9.
- 6.** Clement SC, Schouten-van Meeteren AY, Boot AM, Claahsen-van der Grinten HL, Granzen B, Sen Han K, et al. Prevalence and risk factors of early endocrine disorders in childhood brain tumor survivors: a nationwide, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 4362-70.
- 7.* Müller HL. Consequences of craniopharyngioma surgery in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 1981-91.
- 8.* Weinzimer SA, Homan SA, Ferry RJ, Moshang T. Serum IGF-I and IGFBP-3 concentrations do not accurately predict growth hormone deficiency in children with brain tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51(3):339-345.
- 9.*** Chemaitilly W, Cohen LE. Diagnosis of endocrine disease: endocrine late-effects of childhood cancer and its treatments. *Eur J Endocrinol*. 2017; 176: R183-R203.
- 10.** Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med*. 1993;328(2):87-94.
- 11.* Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, O'Leary M, Dengel DR, Lee JM, et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006; 107: 1303-12.
- 12.* Chow EJ, Friedman DL, Stovall M, Eric J, Yasui Y, Whitton JA, et al. 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: 432-7..
- 13.** Kenney LB, Cohen LE, Shnorhavorian M, Metzger ML, Lockart B, Hijiya N, et al. Male reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 3408-16.
- 14.** Tromp K, Claessens JJ, Knijnenburg SL, van der Pal HJ, van Leeuwen FE, Caron HN, et al. Reproductive status in adult male longterm survivors of childhood cancer. *Hum Reprod*. 2011; 26: 1775-83.
- 15.* Howell SJ, Shalet SM. Fertility preservation and management of gonadal failure associated with lymphoma therapy. *Curr Oncol Rep*. 2002; 4: 443-52.
16. Sklar C. Reproductive physiology and treatment-related loss of sex hormone production. *Med Pediatr Oncol*. 1999; 33: 2-8.
17. Johnson J, Bagley J, Skaznik-Wikiel M, Lee HJ, Adams GB, Niikura Y, et al. Oocyte generation in adult mammalian ovaries by putative germ cells in bone marrow and peripheral blood. *Cell*. 2005; 122: 303-15.
- 18.** Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocr Relat Cancer*. 2010; 17: R141.
- 19.* Mäkitie O, Heikkinen R, Toiviainen-Salo S, Henriksson M, Puukko-Viertomies LR, Jahnukainen K. Long-term skeletal consequences of childhood acute lymphoblastic leukemia in adult males: a cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2013; 168: 281-8.
- 20.** Van Waas M, Neggess SJ, van der Lelij AJ, Aart-Jan, Pieters Rob, van den Heuvel-Eibrink, Marry M. The metabolic syndrome in adult survivors of childhood cancer, a review. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010; 32: 171-9.

Bibliografía recomendada

- Gebauer J, Higham C, Langer T, Denzer C, Brabant G. Long-Term Endocrine and Metabolic Consequences of Cancer Treatment: A Systematic Review. *Endocrine Reviews*. 2019; 40: 711-67. Completo y muy reciente artículo de revisión sobre los efectos endocrinológicos y metabólicos de los pacientes sometidos a tratamientos oncológicos.

Caso clínico

Adolescente de 14 años y 10 meses que acude a la consulta de Endocrinología Pediátrica por presentar retraso puberal.

Antecedentes personales: diagnosticada a los 5 años de Sarcoma de Ewing. Recibió tratamiento (finalizado a los 7 años de edad) con:

- Quimioterapia con: vincristina, ciclofosfamida, adriamicina y actinomicina.
- Radioterapia local (región ilíaca derecha y pélvica) a dosis total de 50 Gy.
- Auto-trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Antecedentes familiares: sin interés.

Exploración física: peso: 54,3 kg (p44); talla: 149 cm (p3); IMC: 24,4 kg/m² (p79); Talla diana: 154,5 cm. Buen estado general. No bocio. ACP: normal. Abdomen: normal. Desarrollo puberal: pubarquia II, telarquia I, axilarquia 0. Estadio de Tanner I.

Pruebas complementarias:

- Analítica:
 - Sistema hipófiso-gonadal: FSH: 55,3 mUI/ml (2-10,3); LH: 22,2 mUI/ml (1,6-10,3); PRL: 12,1 ng/ml (<20), estradiol: 4 pg/ml (0-40).

- Hormonas tiroideas: TSH: 2,02 UI/ml (0,5-5,4); T4L: 1,16 ng/dl (0,89-1,76).

- Metabolismo fosfocálcico: calcio total: 9 mg/dl; fosfato: 4 mmol/L; PTHi: 24 pg/ml; vitamina D (calcidiol): 10 ng/ml.

- Densitometría ósea lumbar L2-L4: parámetros densitométricos por debajo del rango de dispersión normal para la edad de la paciente (Z-Score: -2,7 DE).

- Edad ósea: 13 años (retrasada).

- Ecografía tiroidea: normal.

- Ecografía pélvica: no se observan anejos. Marcada atrofia uterina.

Evolución: la paciente es diagnosticada de hipogonadismo hipergonadotropo secundaria a los tratamientos recibidos en la infancia. También se objetiva hipovitaminosis D.

Se inicia terapia hormonal sustitutiva con parches transdérmicos de 17-beta-estradiol y vitamina D, además se le recomienda la práctica de actividad física regular.

**Cuestionario de Acreditación**

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Secuelas endocrinológicas del cáncer

33. De las siguientes afirmaciones que se describen a continuación, señale la opción INCORRECTA:

- El tratamiento con radioterapia, así como el uso de altas dosis de agentes alquilantes confieren los principales factores de riesgo para desarrollar alteraciones endocrinológicas.
- La diabetes insípida se desencadena al disminuir la síntesis de ADH (hormona antidiurética), y es el trastorno hipofisario que se observa con mayor frecuencia después del tratamiento con radioterapia intracraneal.
- En todos los pacientes que han recibido tratamiento oncológico en la infancia, se debe registrar el peso y la talla cada 6 meses, teniendo en cuenta las gráficas de crecimiento de referencia.
- La obesidad se asocia a un incremento de recurrencia de tumores primarios y a un aumento de mortalidad en los supervivientes de neoplasias en la infancia.
- Los tratamientos oncológicos pueden generar alteraciones de la mineralización ósea.

34. Señale cuál de las siguientes patologías o tratamientos NO se asocia a talla baja en niños/as:

- Radioterapia intracraneal a dosis >18 Gy.

- Radioterapia espinal.
- Hipotiroidismo primario o central que no es tratado correctamente.
- Pubertad precoz central no tratada.
- Todas son correctas.

35. El RIESGO más elevado de presentar cáncer de tiroides tras un tratamiento oncológico lo encontramos tras:

- Tratamiento con quimioterapia.
- Tratamiento con radioterapia intracraneal a dosis de 8 Gy.
- Tratamiento con radioterapia intracraneal a dosis de 25 Gy.
- Tratamiento con radioterapia cervical a dosis de 15 Gy.
- Tratamiento con radioterapia total a dosis de 35 Gy.

36. En relación con la afectación gonadal primaria en niños, señale la respuesta CORRECTA:

- Las células de Leydig, en el varón, son las encargadas de producir el esperma y son las que se afectan con mayor frecuencia, produciendo situaciones de oligo-azoospermia.
- Las células de Leydig son propensas al daño por radiación, aunque toleran dosis de radiación más altas que las de Sertoli.
- Las células de Sertoli, necesitan dosis más altas de radiación

para alterarse, generalmente >16 Gy.

- La alteración de la función de las células de Sertoli se debe sospechar en niños con pubertad retrasada o enlentecimiento puberal.
- Se debe realizar análisis de testosterona, LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona folículo-estimulante) en los casos de sospecha clínica y al inicio de la pubertad en todos los varones que han recibido dosis de radioterapia testicular y en regiones próximas, inferiores a 20 Gy.

37. Señale cuáles son los PRINCIPALES factores de riesgo de disminución de la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes que han recibido tratamiento oncológico en la infancia:

- Infiltración tumoral ósea.
- Tratamiento con metotrexate.
- Tratamiento con glucocorticoides.
- Malnutrición.
- Todas son correctas.

Caso clínico

38. En relación al caso clínico, señale cuál de las siguientes afirmaciones es CORRECTA:

- La paciente tiene riesgo de presentar hipogonadismo hipogonadotropo.

- b. No es necesario llevar a cabo la realización de pruebas complementarias.
- c. Los tratamientos recibidos se asocian con un alto riesgo de producir hipogonadismo hipergonadotropo.
- d. El desarrollo puberal de la paciente sigue un curso habitual.
- e. Ninguna es correcta.

39. En cuanto a la exploración física y la realización de pruebas complementarias realizadas a la paciente, señale la afirmación INCORRECTA entre las siguientes opciones:

- a. La realización de la densitometría ósea no está correctamente indicada.

- b. Se recomienda controlar el peso y la talla cada 6 meses, teniendo en cuenta las gráficas de crecimiento de referencia.
- c. La solicitud de edad ósea y ecografía ginecológica deben incluirse dentro del estudio de la pubertad retrasada.
- d. El estudio del metabolismo fosfocálcico nos orienta sobre la posible necesidad de suplementos de vitamina D y calcio en este caso.
- e. El perfil de hormonas tiroideas pudiera estar alterado en el grupo de pacientes de riesgo, recomendándose control anual.

40. Todos los datos clínicos, analíticos y de pruebas complementarias recogidos en el caso, son compatibles

con disfunción ovárica. Señale la respuesta CORRECTA:

- a. La elevación de gonadotropinas con nivel de estradiol bajo es indicativa de hipogonadismo hipergonadotropo.
- b. La radioterapia pélvica probablemente ha tenido un efecto directo sobre el tejido ovárico y el útero.
- c. El tratamiento sustitutivo con estrógenos debe iniciarse a dosis bajas con incrementos progresivos de la dosis. Posteriormente, se debe modificar a terapia combinada de estrógenos con progesterona.
- d. Probablemente dicho tratamiento sea necesario de por vida.
- e. Todas son correctas.