



Universidad Internacional de La Rioja  
Facultad de Ciencias de la Salud

Máster en Universitario en Avances en Oncología y  
Hematología Pediátricas

## Estudio descriptivo sobre el paciente pediátrico oncológico con endocrinopatía en un hospital de tercer nivel

Trabajo fin de estudio presentado por:	Cristina Jiménez Cobo
Tipo de trabajo:	Estudio observacional
Director/a:	Dr. Luis Madero
Co-tutor:	Dr. José Ignacio Gutiérrez
Fecha:	11/09/2022

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar la aparición de endocrinopatías en los supervivientes de tumores sólidos infantiles e identificar los factores de riesgo relacionados.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo mediante revisión de historias clínicas de pacientes con tumores sólidos en seguimiento Oncología pediátrica. La disfunción endocrina se determinó mediante pruebas clínicas y de laboratorio realizadas semestralmente. Pruebas estadísticas: chi cuadrado y regresión logística múltiple.

**Resultados:** Se incluyeron 34 pacientes con una edad media de  $7,73\pm 3,76$  años en el momento del diagnóstico. La media de seguimiento fue  $6,97\pm 4,37$  años. 20 pacientes presentaron alguna endocrinopatía (8 mujeres). La aparición de los trastornos endocrinológicos se asoció de forma no significativa a la irradiación craneal y significativamente a la edad al diagnóstico.

**Conclusiones:** Los pacientes oncológicos presentan mayor riesgo de alteraciones endocrinas, particularmente si debutaron en edad temprana y recibieron radiación craneal. La evaluación endocrina debe iniciarse de forma precoz y mantenerse de forma prolongada en el tiempo.

**Palabras clave:** tumores craneales, alteraciones endocrinológicas, hipopituitarismo, oncología pediátrica, supervivientes cáncer.

## Abstract

**Aim:** To assess the occurrence of endocrinopathies in childhood craneal tumor survivors and to identify related risk factors.

**Material and methods:** Retrospective study by review medical records of patients with solid tumors under follow-up Pediatric Oncology. Endocrine dysfunction was defined by clinical and laboratory tests performed biannually. Statistical tests: chi square and multiple logistic regression.

**Results:** 34 patients with a mean age of  $7,73 \pm 3,76$  years at the time of diagnosis were included. The follow-up nobody was  $6.97 \pm 4.37$  years. 20 patients presented some endocrinopathy (8 women and 12 men). The occurrence of endocrine disorders was significantly associated with cranial irradiation and age at diagnosis.

**Conclusions:** Oncology patients have a higher risk of endocrine dysfunctions, particularly if the diagnosis was made at early age and received cranial radiation. Endocrine evaluation should be started early and continued over time.

**Keywords:** craneal tumors, endocrine dysfunction, hypopituitarism, pediatric oncology, cancer survivors.

## Índice de contenidos

1. INTRODUCCIÓN .....	8
1.1. Fisiopatología .....	11
1.1.1. Eje somatotropo .....	11
1.1.2. Eje corticotropo .....	12
1.1.3. Eje gonadotropo .....	13
1.1.4. Eje tirotrpo.....	13
1.1.5. Hiperprolactinemia.....	14
1.1.6. Déficit de hormona antidiurética (ADH).....	14
1.1.7. Alteraciones óseas y metabólicas.....	14
1.2. Justificación.....	15
2. OBJETIVOS .....	16
2.1. Objetivo principal.....	16
2.2. Objetivo secundario.....	16
3. MATERIAL Y MÉTODOS .....	17
3.1. Población de estudio.....	17
3.1.1. Criterios de inclusión .....	17
3.1.2. Criterios de exclusión .....	17
3.2. Método de recogida de datos.....	18
3.2.1. Definiciones: .....	19
3.3. Análisis de los datos.....	19
4. RESULTADOS .....	21
4.1. Análisis de los datos poblacionales.....	21
5. DISCUSION.....	26
6. CONCLUSIONES .....	31

7. LIMITACIONES Y PROSPECTIVA .....	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33
ÍNDICE DE SIGLAS Y ACROMIOS.....	37

## Índice de figuras

Figura 1. Fisiología eje hipotálamo-hipofisario. (Nature).....	12
Figura 2. Naturaleza de las neoplasias. ....	22
Figura 3. Localización de las neoplasias. ....	22

## Índice de tablas

Tabla 1. Efectos secundarios endocrinológicos de la terapia oncológica. ....	10
Tabla 2. Alteración del eje hipotálamo hipofisario. ....	15
Tabla 3. Alteración del eje hipotálamo hipofisario .....	21
Tabla 4. Variables de tratamiento según grupos de neoplasias. ....	24
Tabla 5. Presencia de endocrinopatías.....	25
Tabla 6. Endocrinopatías en relación con otras variables. ....	25

## 1. INTRODUCCIÓN

La esperanza de vida de los pacientes oncológicos ha aumentado significativamente en las últimas décadas coincidiendo con los avances diagnósticos y la aparición de nuevas opciones terapéuticas. Este aumento de la supervivencia ha llevado a una mayor morbilidad y, por tanto, a un amplio abanico de secuelas a largo plazo en el superviviente de cáncer infantil. Las complicaciones endocrinológicas son los trastornos más comúnmente observados, afectando a un 40-60% de los supervivientes a largo plazo <sup>(1)</sup>. El North American Childhood Cancer Survivor Study (CCSS), estimó que hasta dos tercios de los pacientes supervivientes experimentaron al menos un efecto tardío, a menudo en el sistema endocrino debido a la disfunción del eje hipotálamo-hipofisario o al daño directo de las glándulas endocrinas <sup>(2)</sup>. Entre las afectaciones más frecuentes encontramos la alteración del eje somatotropo, la disfunción gonadal primaria, las alteraciones de la glándula tiroidea o las complicaciones óseas y metabólicas. Las manifestaciones son múltiples dependiendo en gran medida del tratamiento recibido (quimioterapia, radioterapia, cirugía, inmunoterapia, etc.) y pueden aparecer desde los primeros años tras fin de tratamiento, aumentando su incidencia de forma progresiva a lo largo del tiempo <sup>(3)</sup>. Estudios como el de De Fine Licht S et al. comprobaron que los supervivientes de cancer infantil menores de 20 años presentaban un riesgo relativo mayor de endocrinopatías respecto a la población sana <sup>(2)</sup>.

Las **alteraciones endocrinológicas** se pueden clasificar en función de la localización del daño, ya sea a nivel central (eje hipotálamo-hipofisario), o periférico (glándulas endocrinas), siendo la radioterapia craneal el principal causante de disfunción hormonal en el eje hipotálamo-hipofisario, sobre todo en los efectos a largo plazo <sup>(4)</sup>. La gravedad y la frecuencia de los trastornos secundarios a radioterapia se correlacionan con la dosis de radiación total, pudiendo provocar el déficit de una hormona ( $\geq 18-30$  Gy) o de varias hormonas asociadas ( $\geq 30$  Gy). El daño inducido por radiación en los órganos endocrinos es multifactorial. La hipófisis anterior, en concreto el eje somatotrópico, es la más vulnerable al daño por radiación, siendo el déficit de GH la endocrinopatía más frecuente <sup>(5)</sup>. Por otro lado, la cirugía del área hipotalámico-hipofisaria induce la aparición de déficits hormonales que se presentarán en un breve periodo de tiempo tras realización de ésta. El crecimiento de tumores localizados en la glándula pineal también puede ser responsable de dicha disfunción. En el caso de la quimioterapia, la eficacia terapéutica se asocia en parte al daño

del ADN de las células tumorales. Este daño también puede provocar la muerte o alteraciones en el tejido endocrino, provocando una disfunción glandular. Aunque no está claro el papel de la quimioterapia en la disfunción hipofisaria, publicaciones como la de Gan et al. han descrito déficits aislados de hormonas (GH, TSH) posiblemente secundarios a quimioterapia, siendo rara la aparición de panhipopituitarismo <sup>(6)</sup>. Los avances en el diagnóstico molecular han llevado al desarrollo de terapias dirigidas, capaces de mejorar la respuesta inmunológica contra la célula tumoral mediante el bloqueo de los puntos de control inmunitario. Estos fármacos, aun siendo bien tolerados, tienen un perfil de efectos adversos inmunorrelacionados que pueden afectar a varios sistemas, incluyendo las glándulas endocrinas. La disfunción tiroidea, la insuficiencia hipofisaria, la diabetes mellitus autoinmune y la insuficiencia suprarrenal primaria son las endocrinopatías más frecuentes asociadas a inmunoterapia. Aunque la presencia de estas alteraciones manejadas adecuadamente no conlleva la suspensión del tratamiento, suele ser necesario el manejo a largo plazo de estos pacientes debido a la irreversibilidad de algunos de sus efectos <sup>(7)</sup>.

(Tabla1)

El **hipopituitarismo** es una afección secundaria a la pérdida parcial o total de la función del lóbulo anterior de la hipófisis. Los síntomas presentados vendrán determinados en función del déficit hormonal, pudiendo presentar talla baja, obesidad, hipoglucemia, hipotensión, astenia y problemas para la fertilidad. La etiología es variada, pudiendo ser secundaria a la aparición de una lesión tumoral a nivel de la hipófisis o cerca de ella, infecciones, accidentes cerebrovasculares, traumatismos, cirugía o radioterapia. El diagnóstico se realiza mediante la determinación basal de hormonas hipofisarias, test de estimulación y pruebas de imagen. El tratamiento dependerá de la etiología, siendo la base principal el abordaje de la causa subyacente y el tratamiento sustitutivo hormonal.

Dentro de los pacientes oncológicos, aquellos con más riesgo de desarrollar alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario son los niños con neoplasias sólidas que afectan a cabeza y cuello, como son los tumores del SNC, el carcinoma de cavum o el rhabdomioma, debido al tratamiento mediante cirugía, radioterapia craneal y quimioterapia a altas dosis. En concreto, los pacientes pediátricos con **tumores del sistema nervioso central (SNC)** van a presentar una elevada morbi-mortalidad con una afectación endocrinológica importante asociada como consecuencia de su localización, comportamiento y tratamiento. Los tumores

del SNC representan la segunda causa más frecuente de tumores malignos, por detrás de la leucemia, y se consideran los tumores sólidos más frecuentes en la edad pediátrica con una incidencia anual en niños de 2-5 casos por cada 100.000, siendo más frecuentes en varones de raza blanca <sup>(8)</sup>. Según su localización, los tumores infratentoriales (astrocitomas cerebelosos, gliomas troncoencefálicos, meduloblastomas y ependimomas) predominan sobre los supratentoriales (astrocitomas) con una frecuencia del 45 y 55% respectivamente. Actualmente, a pesar de las mejoras en el abordaje de estos pacientes, la tasa de supervivencia varía entre el 35% y el 65% en función de diferentes factores, como son la histología del tumor, su localización y la edad de presentación <sup>(8-10)</sup>.

**Tabla 1. Efectos secundarios endocrinológicos de la terapia oncológica.**

	RT intracraneal	RT total	RT local	Alquilantes	Metales pesados	Antimetabolitos	Corticoides	TMO
DÉFICIT DE GH	+	+						
HIPOTIROIDISMO	+	+	+	+				
HIPERTIROIDISMO			+	+				
NÓDULO TIROIDEO/CÁNCER	+	+	+	+				
INSUFICIENCIA ADRENAL CENTRAL	+							
PUBERTAD PRECOZ	+			+				
HIPOGONADISMO	+	+	+	+	+			
INFERTILIDAD	+	+	+	+	+			
BAJA DMO						+	+	+
OBESIDAD	+	+		+				
SM	+			+				

Tabla adaptada de C. Mora Palma et al. Secuelas endocrinológicas del cancer <sup>(5)</sup>

Por todas estas causas, es esencial identificar a los pacientes de riesgo, así como realizar un seguimiento por un equipo multidisciplinar de oncólogos, endocrinólogos y otros especialistas, para garantizar un diagnóstico precoz oportuno y un tratamiento adecuado, ya que un retraso en la detección de estas disfunciones puede afectar negativamente en el desarrollo de estos pacientes. Debido a la importancia del seguimiento y el control de las funciones endocrinológicas, grupos internacionales han publicado guías de práctica clínica para el seguimiento a largo plazo de estos pacientes, como la guía elaborada por el Children Oncology Group (COG) en el que se incluye información sobre las posibles alteraciones que pueden aparecer y como realizar su seguimiento <sup>(11)</sup>.

### 1.1. FISIOPATOLOGÍA

El eje hipotálamo-hipofisario es un sistema cuya función es mantener la regulación y equilibrio de los niveles hormonales hipofisarios, los cuales a su vez coordinan otras funciones del organismo tales como el crecimiento somático, la maduración gonadal, cambios de adaptación al estrés, lactancia, liberación de hormonas tiroideas o la cantidad de agua excretada por el riñón. El mecanismo por el que se mantiene este equilibrio está definido por la acción estimulante o inhibidora que ejerce el hipotálamo sobre la hipófisis a través de la liberación de hormonas. Éstas, a su vez, son reguladas mediante un proceso de retroalimentación por los productos finales generados en el tejido diana de cada una de las hormonas hipofisarias o por medio de ritmos pulsátiles circadianos o por influencia del sistema nervioso central (Figura 1).

En función del tratamiento recibido y el daño producido a nivel del eje hipotálamo-hipofisario podemos distinguir distintas alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario para las que será necesario la realización de un correcto seguimiento (Tabla 1):

#### 1.1.1. Eje somatotropo

La alteración del eje somatotropo se debe sospechar en los pacientes que hayan recibido radioterapia o con antecedente de cirugía del área hipotálamo-hipofisaria que presenten talla baja y/o velocidad de crecimiento disminuida. La causa más frecuente es el déficit de GH secundario a dosis de radiación de más de 18Gy. Con dosis bajas de radiación (<30 Gy), la deficiencia de GH suele ocurrir aisladamente en un 30% de los pacientes, mientras que, con dosis de radiación de 30 a 50 Gy, la incidencia asciende al 50-100%. El

trastorno puede aparecer de forma precoz, en los 12 meses tras tratamiento. El diagnóstico se hará mediante un test de estímulo para la producción de GH. Aunque se recomienda iniciar la terapia con rhGH al menos un año tras el fin de tratamiento oncológico, debido al riesgo de recurrencia precoz de la enfermedad asociado principalmente a radioterapia, estudios recientes no han demostrado mayor riesgo de recurrencia asociado al empleo de rhGh.

### 1.1.2. Eje corticotropo

La alteración del eje corticotropo se debe sospechar ante la presencia de náuseas, niveles de glucemia bajos y pérdida de peso en pacientes que hayan recibido radioterapia o corticoterapia a altas dosis o durante un largo periodo de tiempo debido al bloqueo secundario del eje. Es poco frecuente (30%) y puede aparecer tras varios años de haber finalizado el tratamiento. El diagnóstico se hace mediante la determinación de cortisol en sangre por la mañana y se debe de confirmar mediante un test de estímulo. El tratamiento se realiza con dosis sustitutivas de hidrocortisona.

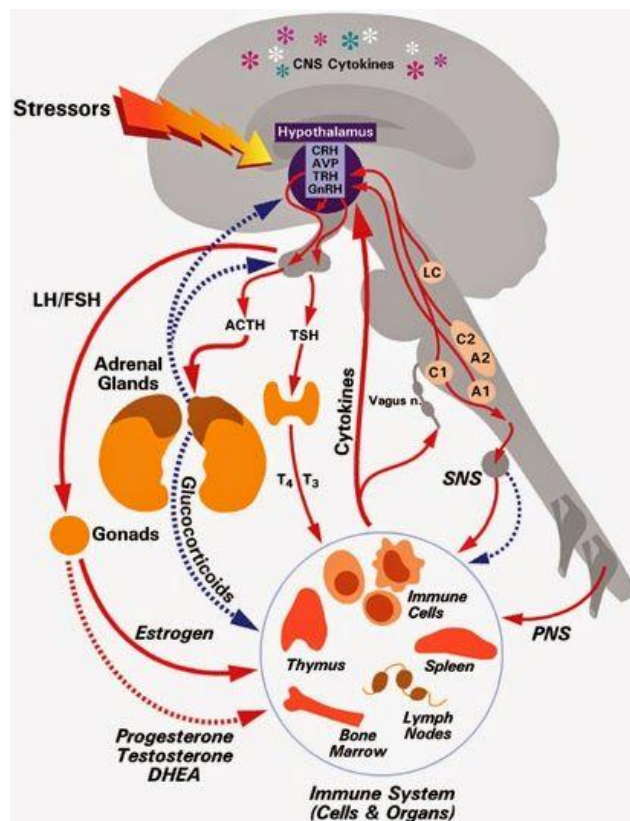


Figura 1. Fisiología eje hipotálamo-hipofisario. (Nature)

### 1.1.3. Eje gonadotropo

La alteración del eje gonadotropo se debe sospechar en pacientes que han recibido radioterapia craneal de >30 Gy o con daño secundario a la cirugía en el área hipofisaria y que presentan una pubertad retrasada o, por el contrario, una pubertad precoz central por una activación temprana del eje. Se puede manifestar en un 35% de los pacientes, siendo la forma de presentación tardía la más frecuente, lo que determina la aparición de alteraciones en la edad adulta. El diagnóstico se hará mediante la exploración del desarrollo puberal y la determinación de la velocidad de crecimiento, así como por la determinación hormonal de LH y FSH. El tratamiento se basará en la terapia hormonal sustitutiva con esteroides en el caso del hipogonadismo central. En los pacientes con pubertad precoz se administrarán análogos de GnRH como bloqueo. Estos niños también pueden presentar disfunción gonadal primaria por daño testicular u ovárico. La mayoría de las insuficiencias gonadales primarias en varones se deben al tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia, produciendo un déficit en la producción de andrógenos y, por tanto, afectando a la inducción y al mantenimiento de la pubertad <sup>(4)</sup>.

### 1.1.4. Eje tirotrópico

La alteración del eje tirotrópico es muy poco frecuente y no se suele presentar de forma aislada. Se suele presentar en un 10% de pacientes tras la radiación craneal <sup>(3)</sup>. Se debe sospechar en pacientes que tras dosis de radioterapia de >30 Gy presentan disminución de T4 y TSH normal o baja. El tratamiento se hará mediante la administración de levotiroxina en aquellos pacientes con niveles bajos de TSH. La función tiroidea también se puede ver afectada por daño directo de la glándula tiroidea, pudiendo producir hipo/hipertiroidismo primario y nódulos tiroideos. La entidad más frecuente en pacientes que han recibido radiación > 10 Gy intracraneal, cervical y/o de tórax, es el hipotiroidismo, siendo mayor el riesgo cuanto mayor es la radiación recibida y más tiempo ha transcurrido tras el tratamiento <sup>(12)</sup>. Los inhibidores de la tirosin kinasa, la quimioterapia de inducción previa a TPH, el sexo femenino, la raza blanca y la mayor edad al diagnóstico suponen un aumento del riesgo <sup>(4)</sup>. La aparición de nódulos tiroideos y/o cáncer de tiroides se asocia con dosis bajas de RT (<30 Gy), debido a que dosis mayores producen la destrucción celular, y pueden aparecer tras 1-20 años después del tratamiento.

### 1.1.5. Hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia se define por unos niveles elevados de PRL ocasionados por una disminución del inhibidor de dopamina en pacientes con dosis altas de radioterapia, debido al daño hipotalámico. Se observa principalmente en mujeres jóvenes después de dosis altas de irradiación craneal y suele ser subclínica.

### 1.1.6. Déficit de hormona antidiurética (ADH)

Se presenta en pacientes con clínica compatible con diabetes insípida (poliuria y polidipsia) con antecedente de expansión tumoral hipotalámica al tallo hipofisario y/o tratamiento con cirugía, más que con radioterapia o quimioterapia. Ante la sospecha clínica se debe de realizar una bioquímica sanguínea y urinaria para valorar la natremia y la osmolaridad plasmática y urinaria mediante pruebas de restricción hídrica. El tratamiento se basa en la administración de desmopresina.

### 1.1.7. Alteraciones óseas y metabólicas.

Los tratamientos oncológicos como la corticoterapia, el metotrexato o el TPH van a contribuir junto con otros factores como la edad, el sedentarismo y la malnutrición, a una disminución de la densidad mineral ósea (DMO). El seguimiento de los pacientes en riesgo se hará mediante la realización de una densitometría. Por otro lado, los pacientes de riesgo para el desarrollo de alteraciones metabólicas van a ser las mujeres menores de 4 años que hayan sido irradiadas. Un cambio en el estilo de vida de estos niños va a ser parte esencial en el tratamiento de estos pacientes llegando incluso a evitar el empleo de fármacos.

**Tabla 2. Alteración del eje hipotálamo hipofisario.**

EFFECTO SECUNDARIO	LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DEL DAÑO	TRATAMIENTO	TEST DE SCREENING Y FRECUENCIA
Déficit de GH	Eje HH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiación <math>\geq 18</math> Gy</li> <li>• Cirugía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediciones de talla c/6 meses</li> <li>• Test estímulo de GH</li> </ul>
Déficit de LH/FSH		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiación 30-40 Gy</li> <li>• Cirugía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exploración física (talla y Turner)</li> <li>• Niveles en niños (<math>\geq 14</math> años) y niñas (<math>\geq 13</math> años) de LH, FSH, estradiol/testosterona</li> </ul>
Pubertad precoz		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiación <math>\geq 18</math> Gy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exploración física (Turner) c/6 meses</li> </ul>
Hipotiroidismo central		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiación 30-40 Gy</li> <li>• Cirugía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TSH y T4 anual. Cada 6 meses si rápido crecimiento</li> </ul>
Déficit de ACTH		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiación 30-40 Gy</li> <li>• Cirugía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medición basal anual de cortisol o test ACTH/CRH</li> </ul>
Diabetes insípida		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirugía</li> <li>• Tumores infiltrantes hipotálamo-hipofisario</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudiar si clínica</li> </ul>

Tabla adaptada de C. Mora Palma et al. Secuelas endocrinológicas del cancer <sup>(4)</sup>

## 1.2. JUSTIFICACIÓN

Es de relevancia conocer la prevalencia de las alteraciones endocrinológicas en el superviviente de cáncer infantil, así como sus manifestaciones más frecuentes para poder realizar un diagnóstico precoz e inicio de tratamiento adecuado con el fin de evitar las secuelas ocasionadas. En nuestro medio, los estudios sobre el hipopituitarismo en este grupo de población son escasos.

Por ello, nos planteamos conocer las manifestaciones clínicas asociadas a endocrinopatías en los niños con cáncer y su asociación con factores relacionados con la enfermedad, con el objetivo de optimizar su seguimiento y mejorar su supervivencia a largo plazo.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo de este estudio es conocer la prevalencia de endocrinopatías presentadas en pacientes pediátricos con neoplasias sólidas durante el seguimiento tras fin de tratamiento en un hospital de tercer nivel.

### 2.2. OBJETIVO SECUNDARIO

- Analizar las posibles variables relacionadas con la aparición de alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario.
- Describir las características y las primeras manifestaciones de los pacientes con hipopituitarismo.
- Definir la población de riesgo y brindar recomendaciones sobre el manejo clínico, terapéutico, seguimiento y screening de tales endocrinopatías.

## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

### 3.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Presentamos un estudio descriptivo retrospectivo en el que se incluyeron un total de 34 pacientes supervivientes oncológicos de entre 0 y 29 años en el momento actual, diagnosticados de una neoplasia sólida en la infancia y/o adolescencia en la Unidad de Oncología pediátrica adscrita al Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla entre enero 1999-diciembre 2021. Todos los pacientes incluidos en este estudio fueron remitidos para seguimiento a la Unidad de Endocrinología pediátrica del mismo hospital.

De los registros obtuvimos información sobre el tipo de cáncer y la fecha de diagnóstico, asignando a los pacientes en grupos según diagnóstico y localización del tumor primario. Se informó sobre el estudio a los representantes legales de los pacientes que afirmaron su deseo de participación y firmaron el consentimiento informado. En los casos de pacientes entre 12 y 17 años, se obtuvo su deseo de participación y firmaron el asentimiento informado correspondiente.

#### 3.1.1. criterios de inclusión

Se incluyeron aquellos pacientes oncológicos que cumplieron los siguientes criterios:

- Edad al diagnóstico <18 años.
- Diagnóstico de una neoplasia sólida con afectación de cabeza y cuello.
- Supervivencia tras fin de tratamiento de más de dos años.
- Seguimiento en consulta de endocrinología pediátrica tras fin de tratamiento, durante el cual han podido o no presentar alguna alteración en el sistema endocrino definida por criterios clínicos y analíticos.

#### 3.1.2. criterios de exclusión

Se excluyeron aquellos pacientes no tratados en nuestro centro, así como craneofaringiomas y tumores originados en las propias glándulas pituitaria, debido a su asociación con una alta incidencia de disfunciones endocrinas. También se descartaron aquellos pacientes cuyo diagnóstico de endocrinopatía pudiera ser secundario a otros motivos no relacionados con la enfermedad oncológica.

### 3.2. MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS

Para cada paciente se recogieron de la historia clínica digital (Diraya®) las siguientes variables:

- **Variables demográficas:** Edad actual y al diagnóstico de la neoplasia, sexo.
- **Variables clínicas:** Diagnóstico oncológico, localización del tumor primario (Supraselar, infraselar vs otras localizaciones), dosis, duración y tipo de tratamiento recibido: neurocirugía (si/no), radiación craneal o espinal (si/no) y quimioterapia (si/no). Detección de endocrinopatías durante el período de seguimiento y momento de su presentación, tiempo transcurrido desde el diagnóstico y/o fin del tratamiento, necesidad de tratamiento hormonal sustitutivo y estado actual (recaída, remisión de la clínica o tratamiento activo).
- **Variables de laboratorio:** cifras al diagnóstico de los distintos déficits hormonales y evolución de estas tras establecer el tratamiento.

Los datos recopilados relacionados con el paciente, la enfermedad y el tratamiento fueron recogidos de las historias clínicas digital de los pacientes (Diraya®). En todos los casos las derivaciones a Endocrinología se realizaron sistemáticamente después de finalizar el tratamiento oncológico o durante el período de tratamiento si aparecía algún signo o síntoma que requiriera una intervención más temprana. La disfunción endocrina se determinó por medio de las manifestaciones clínicas y los hallazgos de laboratorio. Dentro de las endocrinopatías se incluyeron las alteraciones por exceso y por defecto de alguna de las hormonas. Con respecto a la RT, en función de la dosis de RT total recibida los pacientes fueron clasificados en 3 categorías:  $\leq 30$  Gy, 30-50 Gy y  $\geq 60$  Gy. El seguimiento de los pacientes se realizó según las recomendaciones de las guías internacionales mediante evaluaciones clínica y analíticas semestrales con control de variables antropométricas (talla, peso y estadio puberal) y determinación del perfil glucémico, lipídico y hormonal (gonadotropinas, testosterona/estradiol, perfil tiroideo, cortisol y prolactina). Las pruebas de estimulación para la determinación de la hormona de crecimiento, ACTH y gonadotropinas se realizaron ante la sospecha de alguno de estos déficits. En el caso del déficit de GH la terapia con somatropina se inició al menos 1 año después de finalizar el tratamiento en ausencia de signos de recurrencia.

### 3.2.1. Definiciones:

- **Talla baja:** talla por debajo de  $-2$  DE ( $p3$ ) o velocidad de crecimiento durante 2-3 años inferior a  $-1$  DE ( $p25$ ) para la edad y sexo respecto a la media de la población de referencia.
- **Pubertad retrasada:** ausencia de desarrollo mamario en niñas a la edad de 13 años y un volumen testicular de 4 ml a los 14 años en niños.
- **Pubertad precoz:** Aparición de signos puberales antes de los 8 años en mujeres (desarrollo mamario) y 9 años en el varón (aumento de volumen testicular)
- **Déficit de GH:** niveles de GH  $< 10$ ng/ml tras test de estimulación con clonidina o glucagón en pacientes con talla baja
- **Hipogonadismo:** Signos clínicos de pubertad retrasada junto con datos analíticos. El hipogonadismo primario se diagnosticó por valores altos de gonadotropinas junto con niveles bajos de estradiol y testosterona. El hipogonadismo hipogonadotrópico se definió por niveles bajos de gonadotropinas y estradiol/testosterona y niveles de testosterona.
- **Hipocortisolismo:** La deficiencia de cortisol se definió como niveles matutinos de cortisol basal  $< 8-10$   $\mu$ g/dl y tras pruebas de estimulación con ACTH  $< 18$   $\mu$ g/dl.
- **Hipotiroidismo:** Se definió por niveles de tiroxina libre (T4) bajos con TSH normal o disminuida si hipotiroidismo hipotalamohipofisario o elevada en el caso del hipotiroidismo primario.

### 3.3. ANALISIS DE LOS DATOS

El paquete estadístico utilizado para el análisis fue SPSS Statistics 25th (IBM®, EE. UU.). Las variables cuantitativas se expresaron mediante la media y desviación estándar, mientras que las cualitativas con frecuencias absolutas (n) y relativas (%). Para comparar las variables cuantitativas entre 2 grupos que seguían una distribución normal se utilizó el test paramétrico t de Student, mientras que la comparación de variables cualitativas se realizó mediante el test chi-cuadrado. La búsqueda de relaciones entre las variables recogidas de la historia clínica de los pacientes y su posible influencia en la presencia de endocrinopatías se

comprobó mediante modelos de regresión logística. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustaron a la ley Orgánica 3/2018, de protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo del 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

## 4. RESULTADOS

### 4.1. ANALISIS DE LOS DATOS POBLACIONALES

En nuestro estudio se incluyeron un total de 34 pacientes, 15 eran mujeres y 19 hombres. El rango de edad en el momento del diagnóstico del tumor fue de 0 a 16 años (media  $7,73 \pm 3,76$  años) y un tiempo de seguimiento de  $6,97 \pm 4,37$  años (rango 2-19 años). Todos los pacientes fueron remitidos a consulta por protocolo para cribado de endocrinopatías o derivados por sus oncólogos por sospecha clínica de las mismas. Tabla 3.

**Tabla 3. Alteración del eje hipotálamo hipofisario**

<b>N = 35</b>		
<b>Edad al diagnóstico (años)</b>	7.73+/- 3.76	rango 0,0 -12
<b>Sexo</b>	Hombres 19 (54.3%)	Mujeres 15 (42.9%)
<b>Tiempo de seguimiento (años)</b>	6.97 +/- 4.37	rango 2-19 años
<b>Recaídas</b>	6 (17.64%)	
<b>Éxitus</b>	7 (20%)	
<b>Causa de exitus</b>	Progresión 5 (71.4%)	Insf. Respiratoria 2 (28.6%)
<b>Estado actual</b>	Perdidos (3)	En seguimiento (17) Alta (7)

La naturaleza de las neoplasias se representa en la figura 2. Se agruparon en 2 grupos: tumores intracraneales (meduloblastoma, ependimoma, glioma, cordoma de clivus, tumor teratoide rabdoide y germinoma pineal) y otras neoplasias sólidas (neuroblastoma parameningeo, rhabdomyosarcoma parameningeo, tumor neuroectodérmico primitivo con afectación cortical, carcinoma nasofaríngeo). El meduloblastoma fue la neoplasia más frecuente (n= 11, 55%) seguido del ependimoma y el carcinoma nasofaríngeo (n=2, 10%). En función de su localización, los más frecuentes fueron los tumores en fosa posterior (n=11, 55%), seguidos de los tumores diencefálicos y aquellos con enfermedad diseminada (n=3, 15%). Estos últimos fueron pacientes con un ependimoma, PNET y un meduloblastoma. La afectación facial (n=2, 10%) correspondió a a los pacientes con diagnóstico de carcinoma nasofaríngeo y la afectación parameningea al PNET (n=1, 5%). (Figura 3).

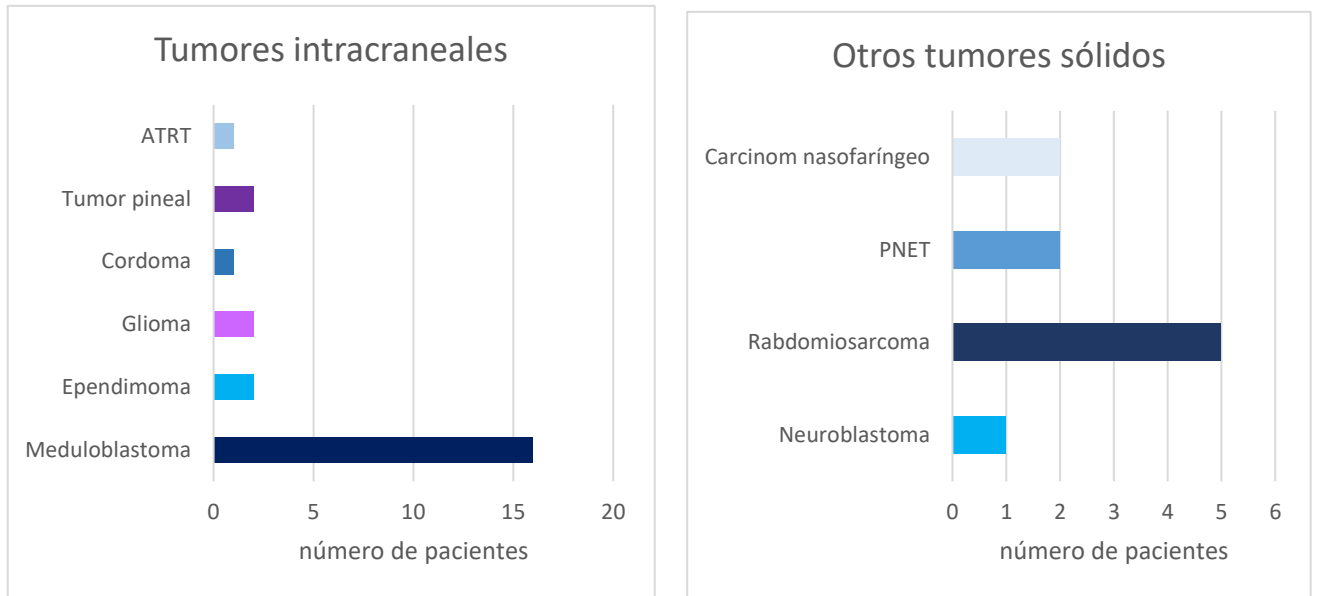


Figura 2. Naturaleza de las neoplasias.

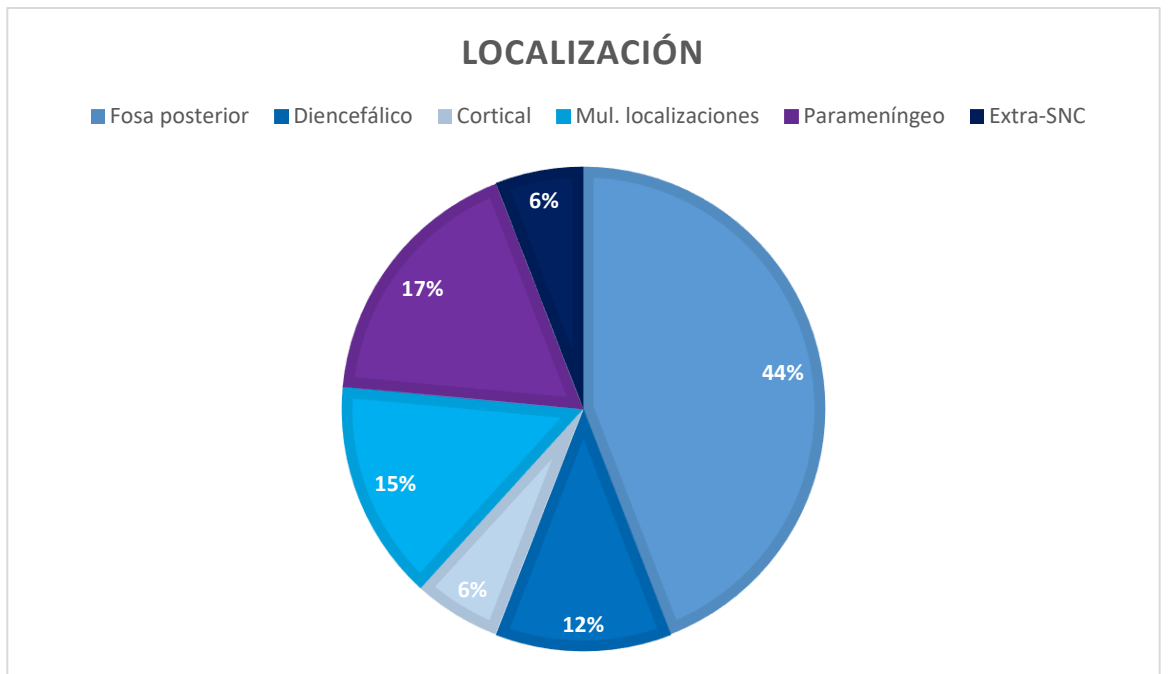


Figura 3. Localización de las neoplasias.

En cuanto al tratamiento de la enfermedad oncológica, en la mayoría de los casos recibieron terapia combinada, destacando la serie que recibió cirugía junto con radioterapia y quimioterapia (n=23, 67.6%). En general, 30 pacientes recibieron QT (88%), 31 RT (91%), 27 cirugía de la lesión (79.4%), 2 TPH (5.88%) y 1 inmunoterapia (2.9%). La técnica de radiación utilizada en la mayoría de los niños fue radioterapia de intensidad modulada (IMRT) con una dosis media de RT craneal de  $52,78 \pm 21.33$  (rango de 36-59Gy) y de RT espinal fue de  $32,66 \pm 8.56$ Gy (rango 23-36 Gy). Los regímenes de quimioterapia incluyeron platinos, vincristina, ciclofosfamida y etopósido. En la tabla 4 se especifican estos tratamientos en cada uno de los grupos diagnósticos.

La mediana de edad de los pacientes en la primera evaluación endocrina fue de 9 (1-19) años. El tiempo medio entre la edad al diagnóstico de tumor y último seguimiento endocrino fue de 2,02 (0-9) años. Durante todo el período de seguimiento 20 pacientes (58.8%) fueron diagnosticados con al menos una complicación endocrina, de los cuales el 50% presentó más de un déficit asociado. En total se diagnosticaron 41 endocrinopatías, siendo de carácter permanente el 92% de ellas. Al año de evolución ya se había diagnosticado 1 déficit hipofisario aislado de TSH, mientras que a los 5 años ya sumaban 11 (1 hipogonadismo primario, 6 hipotiroidismos primarios y 3 déficits hipofisarios aislados: 1 de GH, uno de TSH y otro de gonadotropinas). La Tabla 5 demuestra las endocrinopatías desarrolladas. La disfunción endocrina más frecuente fue el hipotiroidismo, que ocurrió en 14 (70%) pacientes. Si tenemos en cuenta solo los trastornos hipofisarios, el más frecuente fue el déficit de GH presente en 8 pacientes (40%). De los tratados con RT craneal (n = 161), el 67,1% (n = 108) tenía déficit de GH.

En el grupo de los pacientes expuestos a RT cerebral, 18 (52,94%) presentaron al menos una complicación endocrina (vs. 29.4%, n = 10 en el grupo sin RT, p > 0,05). La mayor prevalencia de endocrinopatías se observó en niños con tumores de fosa posterior (n = 11, 32.3%); seguido por tumores diencefálicos (n = 3, 8.8%). Las proporciones de pacientes con endocrinopatía en diferentes subgrupos se muestran en la tabla 6, donde vemos que las alteraciones hormonales fueron más frecuentes en los hombres y, aunque de forma no significativa, en los pacientes tratados con RT. Solo 2 pacientes presentaron hipogonadismo primario, siendo ambas mujeres. Ningún paciente recibió quimioterapia de forma aislada. Dos pacientes habían sido trasplantados.

El tiempo de seguimiento en el momento del diagnóstico del hipogonadismo fue de  $7,5 \pm 3,01$  años (con un amplio rango de 3-12 años). La variable relacionada con su aparición fue la RT pélvica, aunque no se obtuvo un resultado significativo. Los 13 pacientes que presentaron algún trastorno hipofisario suponen el 38% de la cohorte, once de ellos recibieron RT craneal. El tiempo hasta al diagnóstico de déficit GH fue de  $6 \pm 2,9$  años (rango 5-10 años) y la variable relacionada con su aparición fue la RT cerebral ( $p = 0,03$ ). Nueve pacientes, que suponen el 45% de los casos, presentaron hipotiroidismo primario. Los 9 habían recibido radioterapia craneal. No se diagnosticó durante el período de seguimiento ninguna alteración paratiroidea ni nódulo tiroideo.

**Tabla 4. Variables de tratamiento según grupos de neoplasias.**

N=34		Tumores SNC	Otor tumores	Total
Tratamiento oncológico	Cirugía	2	0	2
	Quimioterapia	0	0	0
	Cirugía + Radioterapia	0	1	1
	Cirugía + Quimioterapia	1	0	1
	Radioterapia + Quimioterapia	0	7	7
	Cirugía + Quimioterapia + Radioterapia	20	3	23
Total		23	11	34
Tipo Radioterapia	Holocraneal	5 (14.3%)		
	Craneoespinal	13 (37.1%)		
	Craneal y espinal localizada	2 (5.7%)		
	Protonterapia	2 (5.7%)		
	Tomoterapia	3 (8.6%)		
	Craneal localizada	6 (17.1%)		
Dosis total de RT	30-60 Gy	8 (30.8%)		
	>60 Gy	18 (69.2%)		

Tabla 5. Presencia de endocrinopatías

Endocrinopatías		Edad media al diagnóstico
<b>Hipotiroidismo</b>	14 (70%)	13,92 ± 2,62
Secundario	5 (25%)	
Primario	9 (45%)	
<b>Déficit de GH</b>	8 (40%)	13,29 ± 3,09
<b>Trastorno de la pubertad</b>	7 (25%)	9,20 ± 1,78
Adelantada	1 (5%)	
Retrasada	4 (20%)	
<b>Hipogonadismo</b>	7 (35%)	15,17 ± 1,60
Secundario	4 (20%)	
Primario	2 (10%)	
Mixto	1 (5%)	
<b>Diabetes insípida</b>	1 (5%)	15
<b>Insuficiencia suprarrenal</b>	4 (20%)	12,75 ± 4,28
Transitoria	3 (15%)	
Permanente	1 (5%)	
<b>Número de endocrinopatías diagnosticadas</b>		
<b>Al año de seguimiento</b>		1
<b>A los 5 años de seguimiento</b>		5
<b>Al final del seguimiento (10 años)</b>		41

Tabla 6. Endocrinopatías en relación con otras variables.

	Endocrinopatía	Hipogonadismo primario	Trastorno hipofisario	Hipotiroidismo primario
<b>Tipo de neoplasia</b>	p= 0,15	p=0,51	p=0,52	p=0,76
Intracraneal	16/24	1/24	10/24	6/24
Otras Sólidas	4/10	1/10	3/10	3/10
<b>Radioterapia</b>	p=0,77	p=0,65	p=0,28	p=0,27
Si	18/31	2/31	11/31	9/31
No	2/3	0/3	2/3	0/3
<b>Trasplante</b>	p=0,79	p=0,006	p=0,72	p=0,38
Si	1/2	1/2	1/2	0/2
No	19/32	1/32	12/32	9/32
<b>Sexo</b>	p= 0,56	p=0,10	p=0,61	p=0,43
Mujer	8/15	2/15	5/15	5/15
Varón	12/19	0/19	8/19	4/19
<b>Edad</b>	p=0,012	p=0,93	p=0,006	p=0,031
Menor de 7 años	7/18	1/18	3/18	2/18
Mayor de 7 años	13/16	1/16	10/16	7/16

## 5. DISCUSION

En este estudio, presentamos los resultados sobre los trastornos endocrinos de una cohorte de supervivientes de tumores craneales que fueron seguidos de cerca tras completar su tratamiento oncológico. El carácter retrospectivo de nuestro estudio hizo que contáramos con un registro de 34 niños en el que se perdió el seguimiento de tres pacientes y fallecieron siete, uno de ellos al año de iniciar el seguimiento por Endocrinología. Comprobamos que, de todos ellos, el 58.8% desarrollaron al menos una disfunción endocrina. Esta prevalencia es similar a la observada en la literatura donde varían del 50 al 65,7% <sup>(13)</sup>, lo que probablemente se pueda atribuir al seguimiento de un protocolo establecido acorde a las guías internacionales, según el cual, los pacientes son derivados desde las unidades de Oncología pediátrica a consultas de Endocrinología para su control. También observamos que esta prevalencia aumenta si seleccionamos sólo a aquellos pacientes expuestos a RT. Como se observa en los estudios referidos, los trastornos gonadales, hipofisarios y tiroideos fueron las afecciones más frecuentes, pudiendo presentarse de forma precoz en los 2 primeros años de supervivencia tras fin de tratamiento <sup>(3)</sup>. Debido a que la mayoría de las endocrinopatías se desarrollan dentro del primeros 5 años después del diagnóstico del tumor, estaría indicado realizar un seguimiento cercano de estos pacientes en los primeros años tras el debut de la enfermedad.

Con respecto a los tratamientos, alrededor del 5.7% de los pacientes fueron tratados con neurocirugía, 2.9% con neurocirugía más radiación y 65.7% con neurocirugía, radiación y quimioterapia. Aunque la RT es la intervención más relacionada con la aparición de endocrinopatías, debemos tener en cuenta el hecho de que la QT sola también podría estar asociada <sup>(14-16)</sup>. La RT es el factor de riesgo principal asociado de forma significativa a la afectación del eje hipotálamo-hipofisario, seguido de la edad al debut de la enfermedad y la dosis administrada. La afectación del eje somatotropo y la pubertad precoz pueden aparecer con dosis  $\geq 18$  Gy, mientras que, paradójicamente para la presentación de hipogonadismo, hipocortisolismo y la alteración del eje tiroideo serán necesarias dosis más altas ( $> 30$  Gy) <sup>(16-17)</sup>. En nuestra cohorte, todos los pacientes salvo dos recibieron radiación craneal. Los pacientes que recibieron más radiación presentaron más de un déficit asociado apareciendo alguno de ellos tras varios años de finalizar el tratamiento, lo que podría ser debido a los

efectos tardíos de la radioterapia, de ahí la importancia de mantener el seguimiento y cribado de la función hipofisaria de manera continuada en la edad adulta <sup>(2)</sup>.

El papel de la quimioterapia en relación a la aparición de secuelas a nivel hipofisario no está claro <sup>(18)</sup>. Estudios como el de Bansan et al. han observado la asociación del déficit prepuberal de GH con el uso de inhibidores de la tirosin kinasa, enzima esencial para la secreción de GH <sup>(19-20)</sup>. Aunque este tipo de déficits suele ser reversible tras la suspensión del tratamiento, debemos de tenerlos en cuenta a la hora de introducir nuevos fármacos, como la inmunoterapia. La influencia de la quimioterapia no se ha podido estudiar en nuestra cohorte debido a que ningún paciente recibió quimioterapia sin otras intervenciones asociadas. Los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos van a presentar las mayores tasas de trastornos endocrinológicos debido a la alta intensidad de los tratamientos quimioterápicos y radioterápicos administrados, siendo la afectación gonadal la más frecuente <sup>(21)</sup>. En nuestro estudio no se pudo obtener un resultado significativo debido a que solo uno de los dos pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos presentó déficits endocrinológicos.

De entre los 6 diagnósticos de disfunción endocrina investigados, predominó la hipofunción hipofisaria, con una proporción importante de pacientes afectados durante los primeros años de seguimiento, representando el 53.6% (22 de 41) de todos los trastornos endocrinos. Otras alteraciones endocrinológicas comunes en los sobrevivientes fueron el hipotiroidismo y la disfunción gonadal. Si nos centramos únicamente en los trastornos hipofisarios, destacó el déficit de GH como el más prevalente, diagnosticado en el 22.9% de nuestros pacientes, lo que corresponde con la literatura publicada, debido a la conocida susceptibilidad de los somatotrofos a la radiación <sup>(22)</sup>. La mayoría de ellos habían recibido radiación craneal a una dosis de 30-50 Gy. La disfunción neurosecretora de GH descrita tras la lesión del eje hipotálamo-hipofisario por radiación, se caracteriza por una disminución inicial de los niveles de GH con una pérdida de respuesta posterior a las pruebas de provocación <sup>(18-19)</sup>. En nuestra cohorte, solo uno de los supervivientes que no había recibido irradiación craneal presentó déficit de GH, habiendo sido tratado este paciente mediante neurocirugía. El diagnóstico y tratamiento temprano de GHD son cruciales, ya que el inicio más temprano de la terapia con somatotropina conlleva a una mejoría en la velocidad de crecimiento. Hay que tener en cuenta que la etiología de la talla baja en supervivientes de

tumores craneales es multifactorial, abarca tanto la malnutrición como el deterioro del crecimiento espinal debido a la RT espinal y la pubertad precoz. Parece que la RT craneoespinal tiene un impacto importante en la altura final de los pacientes al compararlos con aquellos que han sido tratados solo con RT <sup>(23)</sup>. Así lo exponen algunos estudios como el de Beckers et al. <sup>(24)</sup>. Estos hallazgos no pudieron ser estudiados en nuestra serie debido a la falta de algunos datos antropométricos registrados en las historias clínicas.

Aunque el eje tiroideo parece ser el menos vulnerable al daño por radiación, éste se puede manifestar en forma de hipotiroidismo, nódulos tiroideos e hipertiroidismo en los supervivientes de tumores craneales <sup>(25)</sup>. La afectación endocrinológica más frecuente en la cohorte fue el hipotiroidismo (50%). Esto podría ser debido a que la función tiroidea es muy sensible tanto a la QT como a la RT. Esta relación es dosis dependiente, aumentando el riesgo de aparición a más tiempo transcurrido tras la RT. Su frecuencia oscila entre el 7 y el 25% en los niños irradiados que reciben más de 25 Gy sobre el cuello en los primeros 3 años de vida <sup>(3)</sup>. Los diagnósticos de hipotiroidismo se realizaron mediante pruebas de función tiroidea basal (T4 y TSH), observando que hasta en un 14.3% de los pacientes la etiología fue de origen central, similar a la descrita en el estudio de Shalitin et al. <sup>(26)</sup>. El resto de los pacientes (25.7%) presentaban un daño tiroideo primario, siendo por tanto la endocrinopatía más común descrita en esta cohorte. Este porcentaje fue mayor al reflejado en la literatura <sup>(27)</sup> y podría deberse al corto periodo de seguimiento de nuestra serie, ya que parte de los trastornos podrían tener un carácter transitorio. En la mayoría de los pacientes con hipotiroidismo periférico el tratamiento administrado fue la radiación craneoespinal. Esta incidencia se ha visto disminuida mediante el uso de protones <sup>(28)</sup>, debido a la menor exposición de la glándula tiroidea al salir del campo espinal. Este hecho refuerza la importancia de la implementación de nuevas técnicas que disminuyan las complicaciones a largo plazo. Por otro lado, la RT de cabeza y cuello también se asocia a la aparición de nódulos tiroideos y/o cáncer de tiroides, los cuales no suelen diagnosticarse antes de los 5-10 años tras el fin del tratamiento, existiendo un aumento del riesgo progresivo con el paso de los años <sup>(29)</sup>. Por todo ello, es de importancia seguir de cerca a estos pacientes mediante la palpación del cuello y la evaluación ecográfica de la glándula tiroidea si fuera necesario. El pequeño tamaño muestral de nuestra cohorte y la media de años de seguimiento podrían explicar que no se haya detectado ningún caso.

Con respecto al desarrollo puberal un 20% de los pacientes se vio afectado, presentando pubertad precoz el 8.6% de los casos. El desarrollo de hipogonadismo fue la tercera endocrinopatía más frecuente (26.9%). Se diagnosticó hipogonadismo hipogonadotrópico en el 20% de los pacientes. Esta incidencia fue similar a la reportada por otros estudios como el de Chemaitilli et al. en el que se incluyeron 114 niños diagnosticados de tumores del SNC en seguimiento a largo plazo <sup>(30)</sup>. Como es bien sabido, a medida que avanza el tiempo después de la irradiación, aumenta la probabilidad de aparición de déficit de gonadotropina (20-50%). La edad media al diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrópico en nuestro grupo fue de 15.4 años, realizándose después de los 13 años en mujeres y de los 14 en varones, siendo difícil determinar el tiempo entre el diagnóstico de la enfermedad oncológica y el desarrollo de la alteración endocrina. Dos de nuestros pacientes fueron diagnosticados de insuficiencia gonadal primaria. Ambos casos presentaban enfermedad oncológica diseminada y habían recibido radiación craneoespinal. La dispersión de la radiación con afectación del campo gonadal podría ser responsable del déficit. Uno de ellos además precisó de trasplante de progenitores hematopoyéticos, sabiendo que el Busulfán empleado durante el régimen de acondicionamiento es un agente altamente gonadotóxico, podríamos explicar el daño gonadal <sup>(31)</sup>. Por tanto, vemos como el eje hipotálamo-pituitario-gonadal puede verse alterado tanto por radioterapia como por quimioterapia.

La deficiencia de ACTH se diagnosticó en un 11.4% de nuestros pacientes, siendo en la mayoría de ellos de carácter transitorio (8.6%). La incidencia notificada de déficit de adrenocorticotropina en los supervivientes de tumores cerebrales es del 3 al 6% <sup>(5)</sup>. En un estudio de 73 pacientes pediátricos con tumores cerebrales que habían recibido radiación craneal se detectó afectación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal en el 19% de los casos a los 15 años de seguimiento, con una asociación dosis-respuesta significativa <sup>(32)</sup>, lo que demuestra una afectación relativamente tardía del eje por la radiación.

Con respecto a la diabetes insípida solo uno de nuestros pacientes presentó dicha alteración, no siendo posible obtener resultados significativos.

También debemos señalar como factores de riesgo de disfunción endocrina, la menor edad al diagnóstico. Esta última observación podría deberse a que los pacientes diagnosticados a una edad más temprana recibirán el tratamiento con radioterapia a una edad joven, siendo los niños más radiosensibles que los adultos. En nuestro estudio, la

media de edad al debut de la enfermedad oncológica en pacientes que presentaron pubertad precoz fue de 3 años. El estadio prepuberal en el momento del diagnóstico se ha asociado de forma significativa en algunos estudios a mayor prevalencia de talla baja, déficit de GH e hipogonadismo <sup>(25)</sup>.

Los tumores varían considerablemente en función de su histología y clasificación, por lo que tanto su comportamiento biológico como los protocolos de tratamiento aplicados van a ser diferentes. Igualmente, la aparición de secuelas también vendrá determinada según el tumor presente un patrón diseminado o localizado. Nuestra cohorte fue muy heterogénea en cuanto a la enfermedad oncológica primaria, tanto a nivel diagnóstico como respecto a su localización. El tumor más frecuente fue el meduloblastoma (16%), mientras que según localización destacan los tumores de fosa posterior. Encontramos una prevalencia mayor de deficiencia de GH e hipotiroidismo en pacientes con meduloblastoma en comparación con pacientes con otros tipos histológicos de tumor. No hubo diferencia significativa en la prevalencia de las diferentes endocrinopatías entre pacientes con tumores del SNC y aquellos con tumores en otras localizaciones.

Finalmente señalar que, algunos de los resultados obtenidos podrían haber sido atribuidos a los efectos secundarios del tratamiento para recaídas. Estas diferencias deberán de tenerse en cuenta a la hora de comparar nuestro estudio con otras series.

## 6. CONCLUSIONES

Las conclusiones de nuestro estudio en relación con los objetivos planteados y al trabajo desarrollado fueron:

- La valoración clínica y analítica permitieron el diagnóstico de endocrinopatías en un 57.14% de los supervivientes de cáncer de cabeza y cuello, pudiendo aparecer dichas alteraciones desde los primeros años tras finalizar el tratamiento oncológico hasta varios años después.
- Entre los factores de riesgo de desarrollar alteraciones hormonales destacó la radioterapia craneal como factor principal, sin olvidar, la posible influencia de otros tratamientos como la quimioterapia y la cirugía. Factores como la localización y la edad al debut de la enfermedad oncológica también repercutieron en la aparición de secuelas endocrinas en los supervivientes de cáncer infantil.
- La disfunción gonadal, tiroidea y las alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario fueron los trastornos más frecuentemente observados. Dentro de las manifestaciones de hipopituitarismo, el déficit de GH fue la alteración más presentada en nuestro estudio.
- Es de gran importancia la detección precoz de las distintas endocrinopatías para poder establecer un tratamiento anticipado, evitando así las secuelas y los posibles efectos secundarios asociados. Un abordaje multidisciplinar, así como un seguimiento sistemático iniciado de manera precoz y mantenido en la edad adulta van a ayudar a la disminución de la morbimortalidad de estos pacientes.

## 7. LIMITACIONES Y PROSPECTIVA

Entre las limitaciones de nuestro estudio destaca su carácter retrospectivo además de una cohorte pequeña de pacientes limitada a aquellos con tumores craneales derivados a la consulta de Endocrinología. Esto podría originar un sesgo de muestra debido a la pérdida de los casos que no fueron remitidos o cuyas alteraciones no fueron detectadas. Además, el seguimiento de los pacientes fue variable, desde uno hasta 12 años tras fin de tratamiento, lo que podría subestimar las patologías diagnosticadas. Así mismo, algunos datos no se han estudiado como la aparición de obesidad o la asociación entre el tipo de quimioterapia y la prevalencia de endocrinopatías, debido al amplio espectro de protocolos utilizados en este caso y la falta de información en algunos informes clínicos sobre el tiempo y las dosis empleadas. Por otro lado, este estudio refleja la experiencia de un solo centro, por lo que los resultados no podrían ser extrapolados de manera universal.

Con respecto a la perspectiva futura, el conocimiento de los efectos tardíos en el seguimiento del paciente a largo plazo continúa desarrollándose. La aparición de tratamientos dirigidos contra el cáncer como la irradiación con protones, la inmunoterapia y la disminución de dosis de quimioterápicos busca disminuir las secuelas en el paciente oncológico pediátrico, lo que puede conllevar a un cambio de paradigma en el desarrollo de endocrinopatías. Por tanto, es necesario el desarrollo de más estudios que abarquen estas cuestiones debido a la importancia de la comprensión de las alteraciones para poder predecir qué niños van a tener mayor riesgo de desarrollar efectos adversos y mejorar la calidad de vida de los pacientes mediante la creación de nuevas estrategias de seguimiento.

## Referencias bibliográficas

1. Casano Sancho P. Secuelas endocrinológicas en supervivientes de cáncer infantil. *EndocrinolDiabetesNutr.* 2017; 64: 498-505.
2. De Fine Licht S, Winther JF, Gudmundsdottir T, Holmqvist AS, Bonnesen TG, Asdahl PH, et al., ALiCCS study group. 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. Sánchez González C, Andrades Toledo M, Cárdeno Morales A, Gutiérrez Carrasco I, Ramírez Villar G, Pérez Hurtado J. M., García García E. *Med Clin (Barc).* 2016;147(8):329–333
4. Mora Palma C, Itza Martín N, González Casado I. Secuelas endocrinológicas del cancer. *Pediatría Integral* 2020; XXIV (5): 276 – 283
5. Darzy K, Shalet S. Hypopituitarism following Radiotherapy Revisited. *Endocr Dev.* Basel, Karger. 2009; 15:1–24
6. 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.
7. Scheinfeld E, Lovazzano S, Ramajo M. Endocrinopatías por inmunoterapia oncológica. *Rev. Hosp. Ital. B.Aires.* 2020; 40(3): 95-104.
8. Reynolds R, Grant G. General approaches and considerations for pediatric brain tumor. Elsevier. 2011; 2040-46.
9. Otth M, Wyss J, Scheinemann K. Long-Term Follow- Up of Pediatric CNS Tumor Survivors—A Selection of Relevant Long-Term Issues. *Children.* 2022; 9: 447.
10. Maciel J, Dias D, Cavaco D, Donato S, Pereira MC, Simões-Pereira J. Growth hormone deficiency and other endocrinopathies after childhood brain tumors: results from a close follow-up in a cohort of 242 patient. *Journal of Endocrinological Investigation.* 2021.
11. Landier W, Bhatia S, Eshelman DA, Forte KJ, Sweeney T, Hester AL, et al. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: The Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2019;22:4979–90.9.

12. 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.
13. Armstrong GT, Conklin HM, Huang S, Srivastava D, Sanford R, Ellison DW et al. Survival and long-term health and cognitive outcomes after low-grade glioma. *Neuro oncol*. 2011; 13:223–234. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noq178>
14. Tonorezos ES, Hudson MM, Edgar AB, Kremer LC, Sklar CA, Wallace WH, et al. Screening and management of adverse endocrine outcomes in adult survivors of childhood and adolescent cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3:545–55.4.
15. Chemaitilly W, Cohen LE. Diagnosis of endocrine disease: endocrine late effects of childhood cancer and its treatments. *Eur J Endocrinol*. 2017; 176: R183–R203.
16. 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; 97:810–8.
17. Crowne E, Gleeson H, Benghiat H, Sanghera P, Toogood A. Effect of cancer treatment on hypothalamic-pituitary function. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3:568–76.18.
18. Merchant, T.E.; Conklin, H.M.; Wu, S.; Lustig, R.H.; Xiong, X. Late effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma: Prospective evaluation of cognitive, endocrine, and hearing deficits. *J. Clin. Oncol*. 2009, 27, 3691–3697.
19. Bansal D, Shava U, Varma N, Trehan A, Marwaha RK. Imatinib has adverse effect on growth in children with chronic myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 59:481–4.24.
20. Millot F, Guilhot J, Baruchel A, Petit A, Leblanc T, Bertrand Y, et al. Growth deceleration in children treated with imatinib for chronic myeloid leukaemia. *Eur J Cancer*. 2014; 50:3206–11.25.
21. Inaba H, Yang J, Kaste SC, Hartford CM, Motosue MS, Chemaitilly W, et al. Longitudinal changes in body mass and composition in survivors of childhood hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2012; 30:3991–7.
22. Picariello S, Cerbone M, D'Arco F, Gan H-W, O'Hare P, Aquilina K, Opocher E, Hargrave D, Spoudeas H.A. A 40-Year Cohort Study of Evolving Hypothalamic

- Dysfunction in Infants and Young Children (<3 years) with Optic Pathway Gliomas. *Cancers* 2022, 14, 747. <https://doi.org/10.3390/cancers14030747>
23. Lerner SE, Huang GJM, McMahon D, Sklar CA, Oberfield SE. Growth hormone therapy in children after cranial/craniospinal radiation therapy: sexually dimorphic outcomes. *JCEM*. 2015; 89:6100–6104. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1515>
24. Beckers D, Thomas M, Jamart J, Francois I, Maes M, Lebrethn MC et al. Adult final height after GH therapy for irradiation-induced GH deficiency in childhood survivors of brain tumors: the Belgian experience. *Eur J Endocrinol*. 2010. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0690>
25. Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N, Greffe B, Wolden S, Robison LL: A population-based study of thyroid function after radiotherapy and chemotherapy for a childhood brain tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 136–140.
26. Shalitin S, Gal M, Goshen Y, Cohen I, Yaniv I, Phillip M. Endocrine Outcome in Long-Term Survivors of Childhood Brain Tumors. *Horm Res Paediatr*. 2011; 76:113–122
27. Aslan IR, Cheung CC. Early and late endocrine effects in pediatric central nervous system diseases. *J Pediatr Rehabil Med*. 2014; 7:281–294. <https://doi.org/10.3233/PRM-140299>
28. Clement SC, Meeteren SM, Boot AM, Grinten HLC, Granzen B, Han KS et al. Prevalence and risk factors of early endocrine disorders in childhood brain tumor survivors: a nationwide, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2016; 34:4362–4370. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.5025>
29. Agrawal C, Guthrie L, Sturm MS, Stanek J, Martin L, Henwood-Finley M. Comparison of thyroid nodule prevalence by ultrasound in childhood cancer survivors with and without thyroid radiation exposure. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016; 38:43–8. 27.
30. Chemaitilly W, Merchant T, Li Z, Barnes N, Armstrong G, Ness K et al. Central precocious puberty following the diagnosis and treatment of pediatric cancer and central nervous system tumors: presentation and long-term outcomes. *Clin Endocrinol*. 2016; 84:361–371. <https://doi.org/10.1111/cen.12964>

31. Schmiegelow M, Lassen S, Poulsen HS, Schmiegelow K, Hertz H, Andersson AM, Skakkebaek NE, Muller J. Gonadal status in male survivors following childhood brain tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2446–2452.
32. Schmiegelow M, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK, Lange M, Poulsen HS, Muller J. Assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients treated with radiotherapy and chemotherapy for childhood brain tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3149–3154.

## ÍNDICE DE SIGLAS Y ACROMIOS

### A

**ACTH:** hormona corticotropa

**ATRT:** Tumor teratoide rabdoide

### B

### C

**CRH:** hormona hipotalámica estimulante de la liberación

### D

**DMO:** densidad mineral ósea

### E

### F

**FSH:** hormona foliculoestimulante

### G

**GH:** hormona de crecimiento

### H

### I

### J

### K

### L

**LH:** hormona luteinizante

### M

### N

### Ñ

### O

### P

**PNET:** Tumor neuroectodérmico primitivo

### Q

### R

**RT:** Radioterapia

### S

**SNC:** Sistema nervioso central

### T

**T4L:** tiroxina libre

**TSH:** hormona estimulante de tiroides

**TPH:** Trasplante de progenitores hematopoyéticos

### U

### V

### W

### X

### Y

### Z

