Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo Vol 46 • No. 1
Copyright © 2009 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo

REVISIÓN

Secuelas Endocrinológicas del Tratamiento de las Enfermedades Oncológicas en la Infancia y Adolescencia

Departamento Infantojuvenil SAEM.

Coordinadores: Alicia Martínez[1], Martha Suárez[2] , Héctor Jasper[1]
Expertos invitados: Titania Pasqualini[3], Rodolfo Rey[1], Silvia Gottlieb[1]

*Participantes: Miriam Azarestzky2, Sonia Viviana Bengolea4, Susana Campeni 5, Marta Ciaccio 6, Graciela Falkon7, Patricia Ferrari8. **

Hospital Dr . Ricardo Gutiérrez 1, Hospital Dr Teodoro Álvarez 2, Hospital Italiano 3, Hospital J. A. Fernández 4, Policlínico Bancario 5, Hospital Prof. Dr. J. P. Garrahan 6, Hospital F. Santoanni 7, Hospital Materno Infantil de San Isidro

Resumen

Los avances en el tratamiento de las enfermedades oncológicas en la infancia y adolescencia han permitido que la tasa de sobrevida en niños tratados por cáncer aumente progresivamente. Alrededor del 70% de los pacientes pediátricos tratados por tumores del SNC, el 80% por leucemias linfoblásticas agudas y más del 90% por linfoma de Hodgkin sobreviven a los mismos. Los trastornos endocrinos de los diferentes ejes se observan en un alto porcentaje de los sobrevivientes, debido a afecciones producidas por la enfermedad de base, el tratamiento o intercurrencias. Muchas de estas anomalías pueden sobrevenir años o décadas luego del tratamiento.

La terapéutica de estas enfermedades comprende diferentes esquemas incluyendo cirugía, quimioterapia y radioterapia. Estos intensos esquemas de tratamiento pueden tener como consecuencia la aparición de diversas secuelas; 40% de los pacientes tratados por enfermedades oncológicas en la infancia va a tener alguna secuela endocrina relacionada con la enfermedad de base, la cirugía, la radio y/o quimioterapia; dependiente de la edad al inicio de la enfermedad y/o tratamiento, el género y el tiempo transcurrido desde la finalización del tratamiento. Postradioterapia craneal el orden de alteración de los ejes es 1) eje somatotrófico, 2) eje gonadotrófico, 3) eje adrenocorticotrófico y 4) eje tiroideo. La radio y quimioterapia pueden producir daño gonadal primario siendo el epitelio germinal del varón el más susceptible. La recuperación a medida que se aleja de la finalización del tratamiento es infrecuente, pero posible. Es de suma importancia

Correspondencia: Alicia Martínez - Centro de Investigaciones Endocrinológicas, División de Endocrinología, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Gallo 1330, C1425EFD Buenos Aires, Tel: (54-11) 4963-5931
Dirección Postal: amartinez@cedie.org.ar
Palabras clave: Enfermedades oncológicas – secuelas endocrinológicas
Key Words: Cancer therapy- Endocrine sequelae - pituitary hormone deficiencies.

conocer las posibles alteraciones con el objeto de realizar un adecuado control de los pacientes, durante su infancia y adolescencia y en la vida adulta. Con este fin se recomienda:

- Una observación semestral del crecimiento y desarrollo puberal, en todos los niños tratados por neoplasia maligna, hasta que alcancen su estatura adulta y completen su desarrollo sexual. Se deberá prestar especial atención al inicio precoz de los signos puberales y a la falta de aparición de los mismos dentro del rango de edad esperado.
- Un control anual de la función tiroidea, que incluya los valores de TSH y hormonas tiroideas, examen clínico con palpación de la glándula y ecografía.
- El nivel de cortisol matinal debe ser determinado anualmente por un período de hasta 15 años luego de la finalización del tratamiento oncológico.

Abstract

Most children diagnosed with a malignancy may now be expected to become long term survivors. The overall survival rate for childhood cancers is greater than 70% for pediatric central nervous system tumors, 80% for acute lymphoblastic leukemia and exceeds 90% for those diagnosed with Hodgkin´s disease.

Endocrine sequelae, ranging from 20 to 50%, have been documented in these children, related to the underlying condition, the nature and dosage of cytotoxic chemotherapy and the amount and schedule of irradiation. Long term effects affecting the endocrine system represent a frequent complication of treatment and many of these endocrine disturbances could develop several years after the completion of treatment schedules.

Several factors as age at which treatment was initiated, the length of time since treatment and gender modified these long term late effects.

There is a strong association between the total radiation doses and pituitary hormone deficiencies. The growth hormone axis is the most sensitive followed by the gonadotropic and thyrotropic axes. Radio and chemotherapy cause male and female gonadal dysfunction

Patients at risk of developing endocrinologic sequelae must be identified and monitored closely to assess the magnitude of any late effects in order to prevent associated morbidity.

The following are the recommendations of the Children´s Oncology Group for the surveillance of these group of patients:

- Semi-annual screening of growth in all children. Pubertal onset and tempo should be assessed to detect precocious, early, late puberty or gonadal failure.
- Annual screening including clinical examination and levels of T4 and TSH.
- Serum cortisol levels should be obtained yearly until 15 years off therapy.

Introducción

Los avances en el tratamiento de las enfermedades oncológicas en la infancia y adolescencia han permitido que alrededor del 70% de los pacientes pediátricos tratados por tumores del SNC, el 80% por leucemias linfoblásticas agudas y más del 90% por linfoma de Hodgkin sobrevivan a los mismos. La sobrevida al cáncer aumenta y en el año 2010 se supone que 1/715 adultos jóvenes (20-29años) va a ser un sobreviviente [1].

La terapéutica de estas enfermedades comprende diferentes esquemas incluyendo cirugía, quimioterapia y radioterapia. Estos intensos esquemas de tratamiento pueden tener como consecuencia la aparición de diversas secuelas; el 40% de los pacientes tratados por enfermedades oncológicas en la infancia va a tener alguna secuela endocrina relacionada con la enfermedad de base, la cirugía, la radio y/o quimioterapia, dependiente de la edad al inicio de la enfermedad y/o tratamiento, el género y el tiempo transcurrido desde la finalización del tratamiento. La reintegración a la sociedad con una normal calidad de vida y la fertilidad son objetivos muy importantes.

Es primordial detectar y mantener bajo control,

a largo plazo, los pacientes en riesgo de presentar alteraciones hormonales, por lo que para el adecuado seguimiento de los mismos es necesario conocer la incidencia de las posibles secuelas endocrinológicas.

Hemos agrupado los efectos del tratamiento en niños sobrevivientes a lesiones malignas oncohematológicas y tumores del SNC no endocrinos en:

I. Efectos sobre los ejes individuales

I. 1. Efectos del tratamiento sobre el eje somatotrófico

I. 2. Efectos del tratamiento sobre el eje gonadototrófico

I. 3. Efectos del tratamiento sobre el eje adrenocorticototrófico

I. 4. Efectos del tratamiento sobre el eje tirotrófico

I. 5. Efectos del tratamiento sobre otros ejes

II. Efectos que involucran a dos o más ejes

II. 1. Efectos del tratamiento sobre la pubertad

II.2. Efectos del tratamiento sobre el crecimiento

I. EFECTOS SOBRE LOS EJES INDIVIDUALES

I. 1. Efectos sobre el Eje Somatotrófico

I. 1. a. Radioterapia

La alteración del eje de la hormona de crecimiento (GH) es la primera y la más frecuente. Los niños son más vulnerables, dado que la alteración es dependiente de la edad la que se efectuó el tratamiento.

Clásicamente se ha descrito que la irradiación corporal total (7-12 Gy), puede provocar disfunción neurosecretoria de GH o insuficiencia aislada de GH, y que dosis de 18-24 Gy provocan disfunción neurosecretoria o insuficiencia aislada de GH en un 30% de los casos [2]. Sin embargo, recientemente el grupo de Darzy y col. [3] ha publicado un cuidadoso análisis de la secreción espontánea de GH en pacientes adultos que recibieron radioterapia craneal en la infancia (hasta 40 Gy) y en controles normales, concluyendo que la disfunción neurosecretoria sería muy rara o inexistente en la vida adulta

Cuando la dosis es mayor, entre 30-50 Gy, 50-100% de los pacientes presentan insuficiencia de GH, dependiendo del esquema de administración, la edad y el tiempo de seguimiento postradioterapia (80% se afectan dentro de los cinco años), mientras que con dosis de 50-70 Gy prácticamente el 100% de los pacientes presentan insuficiencia de GH a los cinco años de seguimiento [2, 4].

Para establecer el diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento post radioterapia es importante tener en cuenta que la respuesta a insulina es la primera que se altera siendo la respuesta a arginina más resistente y por lo tanto una prueba menos sensible [5].

La existencia de tumores del SNC se asoció con deficiencia de GH pre-radioterapia en 22% de los casos de tumores ubicados en fosa posterior, 33% en hemisferios cerebrales, 40% en tálamo, 50% en hipotálamo/vía óptica y 88% en región supraselar [6].

Se recomienda que hasta finalizar el crecimiento los niños deben ser controlados cada 6 meses, requiriendo una evaluación endocrinológica si la talla se ubica por debajo del percentilo 3 o si hay una disminución de la velocidad de crecimiento por debajo de la esperada para la edad [7]

I. 1. b. Quimioterapia

El tratamiento exclusivo con quimioterapia es responsable de una deficiencia de GH en aproximadamente 2% de los sobrevivientes de cáncer evaluados por baja velocidad de crecimiento [8].

I. 2. Efectos sobre el Eje Gonadotrófico

I. 2. a. Radioterapia

La afectación gonadotrófica es la segunda en frecuencia de las alteraciones hipotálamo-hipofisarias luego de la irradiación craneal [2]. La radiotoxicidad depende de la dosis total, el tamaño de la fracción y el tiempo entre fracciones permitido para reparar el tejido. La irradiación corporal total de 7-12 Gy, usada pretransplante de médula ósea, así como la irradiación craneal de 18-24 Gy usada en el tratamiento de enfermedades hematológicas malignas no parecen producir deficiencia gonadotrófica inmediata [9]. Sin embargo, se han observado ciclos anovulatorios a largo plazo en una baja proporción de mujeres [9]. Dosis superiores a 35 Gy pueden producir insuficiencia gonadotró-

fica en algunos casos a largo plazo [10, 11]. También alteraciones en el desarrollo puberal pueden observarse con estas dosis (ver Efectos sobre la pubertad). La tasa de deficiencia de LH/FSH fue de 66 a 85% de los casos en el rango de dosis de 35-40 Gy pero se observó una incidencia significativamente más baja (33%) en los tratados con 20 Gy [11].Los tratamientos con dosis superiores a 50 Gy típicamente resultan en deficiencia gonadotrófica [12]. En pacientes con tumores cerebrales que no comprometen la hipófisis, el hipogonadismo se eleva hasta 50% luego del tratamiento con altas dosis de radiación, comprobándose la hipofunción hipotálamo-hipofisaria por una disminución en la concentración sérica de estradiol o testosterona y bajos niveles de LH y FSH basales y postestímulo con GnRH [10, 13].

El daño gonadal primario provocado por la radioterapia depende del sexo y la edad. El epitelio germinal del varón es más sensible a los efectos de la radioterapia que el ovario o la célula de Leydig. Por lo tanto, la infertilidad es el efecto más frecuente observado a largo plazo en varones. Asimismo, el daño testicular está en relación con la dosis y el fraccionamiento. Si bien, se han observado alteraciones en la producción espermática en adultos con dosis tan bajas como 0,15 Gy, su recuperación es rápida. En cambio la recuperación puede requerir varios años o el daño ser permanente con dosis mayores. Se produce azoospermia con dosis de 1-4 Gy y alteración de las células de Leydig con 20 Gy en prepúberes y 30 Gy en adultos [5, 14]. La dosis de 24 Gy utilizada en la radioterapia por recaída testicular en la LLA lleva a la azoospermia irreversible. En pacientes que reciben radioterapia por leucemia testicular (24 Gy) durante la pubertad, también pueden afectarse las células de Leydig llevando a un hipoandrogenismo que requiere tratamiento sustitutivo [15, 16]. En cambio, si la dosis es fraccionada y menor de 20 Gy, los niveles de andrógenos son normales, aunque a expensas de un aumento de la LH [1, 17, 18]. La irradiación abdómino-pelviana por tumores de Wilms, enfermedad de Hodgkin o leucemia mieloide aguda puede provocar depleción de células germinales aún cuando el tratamiento se haya realizado antes de la pubertad [19-21]. Las dosis utilizadas en la irradiación corporal total previo al transplante de médula ósea llevan a pérdidas severas de las células germinales en niños; la recuperación de la fertilidad es pobre [22].

Los ovarios pueden encontrarse en el campo de irradiación espinal, abdominal o pelviana. Las dosis superiores a 20 Gy provocan falla ovárica completa a cualquier edad [14], con una disminución marcada del número de ovocitos [23]. En las niñas tratadas antes del desarrollo puberal, la función ovárica puede recuperarse [24], pero la evolución puede ser hacia la falla ovárica prematura [23]. La dosis que afecta el 50% de los ovocitos es < 2 Gy; contrariamente a lo que ocurre en el varón, la dosis fraccionada parece ser menos deletérea. La dosis efectiva esterilizante inmediata en 97.5% de las mujeres varía según la edad: en la recién nacida 20,3 Gy, a los 10 años 18,4 Gy, a los 20 años 16,5 Gy y a los 30 años 14,3 Gy [1].

Además, las mujeres que reciben radioterapia corporal total tienen mayor riesgo de abortos espontáneos 40%, partos prematuros (>80%) y niños con bajo peso al nacer. El tamaño uterino se afecta más en las más jóvenes con más dosis se altera la elasticidad muscular y los vasos uterinos [18].

I. 2. b. Quimioterapia

El impacto del tratamiento quimioterápico sobre la función del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal depende del sexo y del tipo y la dosis de las drogas utilizadas. La afectación ocurre mayoritariamente a nivel gonadal. El riesgo gonadal está en relación a la droga utilizada (Tabla I).

El ovario es menos vulnerable al tratamiento quimioterápico que el testículo en la infancia, pero el riesgo aumenta en la pubertad [25]. La mayoría de las niñas prepuberales o adolescentes que reciben quimioterapia combinada estándar mantienen o recuperan la función ovárica luego de varios años del tratamiento, si bien se ha encontrado un número disminuido de folículos en las biopsias ováricas [26]. El busulfán lleva a la falla ovárica en prácticamente la totalidad de las pacientes [25]. En una publicación del Childhood Cancer Survivor Study, Sklar y col. [27] refieren un riesgo relativo muy aumentado de falla ovárica precoz en mujeres que han recibido tratamiento oncológico en la

Tabla I. Clasificación de las drogas usadas en quimioterapia según el riesgo de afectación gonadal.

Alto riesgo	Mediano riesgo	Bajo riesgo
Ciclofosfamida Ifosfamida Clormetina Busulfán Melfalán Procarbacina Clorambucil	Cis-platino Carboplatino Doxorubicina	Vincristina Metotrexate Dactinomicina Bleomicina Mercaptopurina Vinblastina

infancia o adolescencia en comparación con sus hermanas normales. En niñas prepuberales la quimioterapia se asocia a supresión de Inhibina B, generalmente transitoria, que podría indicar una detención de la foliculogénesis.Una supresión sostenida de Inhibina B podría indicar daño ovárico permanente [28, 29]. La disminución en los niveles de hormona antimülleriana (AMH) también indica daño ovárico [29, 30]. El uso de agonistas de GnRH para poner en reposo el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal durante el tratamiento quimioterápico ha sido propuesto para proteger el daño ovárico [31].

En varones, de 10 a 57% de los tratados con agentes alquilantes tienen niveles de LH elevados. La mayoría de ellos cursa normalmente su pubertad y tiene niveles normales de testosterona [14]. Sin embargo el daño del epitelio germinal es frecuente con oligoazoospermia y elevación de FSH [32]. La quimioterapia también tendría efectos inmediatos sobre la producción de inhibina B y AMH por parte de las células de Sertoli [29]. El descenso del cociente InhibinaB/FSH es utilizado como marcador del funcionamiento de células de Sertoli (túbulos seminíferos), para detectar fallo gonadal [33].

I. 2. c. Miscelánea

La existencia de tumores en fosa posterior, hemisferios cerebrales o tálamo no se ha asociado con afectación del eje gonadotrófico antes del tratamiento; en cambio, se han detectado anomalías en la secreción de gonadotrofinas en 25 a 38% de pacientes con tumores supraselares o de la vía óptica [6]. La combinación de radioterapia y quimioterapia produce hipogonadismo tanto primario como secundario, y el aumento de gonadotrofinas podría ser inferior al esperado debido al daño de la neurona productora del GnRH [34]. Al comparar pacientes tratados sólo con radioterapia con aquellos que recibieron radioterapia y quimioterapia, en estos últimos se observan valores de LH y FSH más aumentados con inhibina B disminuida [13].

Tal como se observa en la Tabla II el riesgo de subfertilidad puede variar según la enfermedad de base y el tratamiento recibido.

La LLA presentó daño gonadal primario en un bajo porcentaje de varones evaluados 13 a 31 años luego del tratamiento [35], excepto en aquellos con antecedente de irradiación testicular por recaída. En mujeres fue más frecuente la pubertad precoz por radioterapia craneana, siendo excepcionales la falla ovárica y el hipogonadismo hipogonadotróficos [35].

La enfermedad de Hodgkin presenta daño gonadal en la mayoría de los varones tratados con procarbazina asociada a drogas alquilantes como clorambucil, clormetina y ciclofosfamida [36] mientras que 89% de los varones tratados con AVBD (doxorubicina, bleomicina, vimblastina y dacarba-

Tabla II : Riesgo de alteración de la fertilidad en relación con la enfermedad de base y el tratamiento recibido.

Bajo <20%	Mediano	Alto >80%
LLA Tumor de Wilms Sarcoma de tejido blando I Tumor de células germinales sin Radioterapia Retinoblastoma Tumor cerebral: cirugía y Radioterapia <24 Gy	LMA Hepatoblastoma Osteosarcoma Sarcoma de Ewing sin metástasis Sarcoma de tejido blando II y III Neuroblastoma Linfoma no Hodgkin Tumor cerebral: cirugía y Radioterapia >24 Gy	Rx corporal total Rx pelviana o testicular Quimioterapia corriente para Transplante de Médula Ósea Linfoma Hodgkin Sarcoma de tejido blando IV Sarcoma de Ewing sin metástasis

zina) presentan función gonadal normal [37]. Por otro lado, 50% de las mujeres > de 30 años pueden presentar función gonadal alterada [38].

En los transplantes de médula ósea, la afectación es del 64 y 68-100% respectivamente en niñas y niños prepuberales al momento del transplante y del 100% en puberales de ambos sexos al momento del transplante [18].

El epitelio germinal del varón es más sensible a los efectos de la quimioterapia y la radioterapia que la célula de Leydig o el ovario. Los mecanismos involucrados en la alteración testicular son la depleción de las células germinales (espermatogonias y "*stem cells*") y la alteración en la diferenciación de las stem cells que sobreviven. Se lesiona a cualquier edad, aún en la etapa prepuberal, siendo la manifestación tardía; las gonadotrofinas se elevan en la pubertad avanzada y la azoospermia se manifiesta al finalizar el desarrollo puberal [1, 18]. Por otro lado, el ovario humano tiene un número determinado de folículos primordiales que es máximo, a los 5 meses de vida fetal, la pérdida aumenta a partir de los 37 años llegando a la menopausia con aproximadamente 1000 folículos. La quimioterapia y la radioterapia aceleran la depleción de ovocitos. En las mujeres se afecta tanto la función hormonal como la fertilidad [39]. El daño ovárico dependería de la edad de tratamiento así como del tipo de terapéutica, a mayor edad y exposición a dosis más altas de agentes alquilantes y a irradiación ovárica mayor daño [39].

I. 3. Efectos sobre el Eje Adrenocorticotrófico

I. 3. a. Radioterapia

El eje hipotálamo-hipófiso-adrenal es relativamente radioresistente. La deficiencia de ACTH no se observa con dosis menores a 24Gy (41), es infrecuente (menos del 3-5%) en pacientes irradiados por tumores no hipofisarios cuando las dosis de radiación son bajas o moderadas y prácticamente inexistente en la irradiación corporal total, aumentando hasta 35% cuando la radiación supera 50 Gy [2, 3].Si el paciente presenta adenoma hipofisario con radioterapia entre 30-50 Gy, la incidencia de afectación del eje aumenta entre el 31-60% [2, 3]. Los controles deben realizarse durante tiempos prolongados de seguimiento, ya que la insuficiencia se instala tardíamente.

En resumen:

- El daño depende de la dosis de radioterapia (>24 Gy) y es progresivo, más frecuente a más tiempo transcurrido luego del tratamiento.
- Con dosis de radioterapia mayores de 40 Gy se recomienda: examen anual para detectar anorexia, deshidratación, hipoglucemia, letargia, hipotensión inexplicable, determinación de cortisol a las 8 horas durante 15 años.

La reserva de ACTH puede estar afectada de manera variable según el sitio del tumor primario antes del tratamiento desde un 4% de los casos de tumores en fosa posterior a 60% de los casos de ubicación talámica [6].

Los corticoides exógenos utilizados como terapia producen inhibición del eje. Con una dosis de 6 mg/m2/día de dexametasona administrada por un período de 28-42 días, sólo se observa una supresión transitoria del eje, que se recupera en alrededor de 4-8 semanas. Con dosis mayores y administraciones más largas, la supresión es mayor y puede verse en un 46% de los niños tratados a las dos semanas de suspender el tratamiento y persiste en un 38%, 29% y 13% a las 4, 8 y 20 semanas postsuspensión [42].

Durante el control y seguimiento de los pacientes, para detectar deficiencia del eje adrenocorticotrófico se sugiere determinar cortisol basal:

1- Si es ≥ 18 µg/dl (500 nmol/L), sólo se requiere control clínico.

2- Si es menor a 18 µg/dl, efectuar pruebas de estímulo:

- Prueba convencional con dosis de ACTH de 250 µg. La respuesta es normal si el cortisol ≥ 18 ug/dl;
- Prueba con baja dosis de ACTH (1 µg). La respuesta es normal si el cortisol es de 18 µg/dl, 20 µg/dl o 21 µg/dl, según diferentes autores [43-45];
- Prueba de hipoglucemia insulínica, que es la de mayor sensibilidad. Se considera como respuesta normal un valor de cortisol ≥ 18 µg/dl [4].

3- Pueden realizarse controles con cortisol salival, aunque aún no hay niveles de normalidad en población pediátrica.

I. 4. Efectos sobre el Eje Tiroideo

I. 4. a. Radioterapia

El eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo es el menos vulnerable [2]. La prevalencia de hipotiroidismo central inducido por radiación no es tan clara, existe discrepancia según las series, observándose que la misma es mayor a partir de dosis de 30 Gy [10, 46]. Rose y col. [47] encontraron que con la administración de 15-29 Gy en radiación craneal o cráneoespinal se observa una incidencia acumulativa de hipotiroidismo central del 8%, primario del 10% y mixto del 2%, diez años después del diagnóstico del tumor, de estos el 20% son hipotiroidismos leves. Con dosis de 30 Gy o más se encuentra una incidencia acumulativa de hipotiroidismo central del 39%, primario del 22% y mixto del 15%, el 76% son hipotiroidismos leves. Por su parte Darzy y Shalet [4] refieren que con dosis bajas de radiación (18-24 Gy) no se observa hipotiroidismo, mientras que con una dosis de 30-50 Gy se halla hipotiroidismo central en un 3 a 6%, y con dosis mayores a 50 Gy la incidencia llega a 60% a largo plazo.

En recientes estudios, se ha observado la disminución de la secreción nocturna de TSH en pacientes sobrevivientes de cáncer, reflejando una pérdida verdadera del rit mo diurno [46]. Darzy y col. [48] observaron lo mismo en pacientes adultos, interpretándolo como un cambio en el pico y/o el nadir de los niveles de TSH. Estas anormalidades en el patrón secretorio no se deben considerar patológicas por sí mismas, ya que a largo plazo el porcentaje de pacientes con hipotiroidismo manifiesto es bajo (3%) [46, 49].

El hipotiroidismo primario es común en pacientes tratados con irradiación craneoespinal. Se observa una mayor frecuencia entre los 2 y 4 años después del tratamiento, con dosis de más de 20 Gy, pero puede ocurrir hasta 25 años más tarde. Xu y col. [50] mostraron que con dosis espinal de 18 Gy en un grupo de meduloblastomas, sólo 1/17 pacientes desarrolló hipotiroidismo primario, mientras que con dosis mayores (de 23 a 39 Gy) 10/12 lo desarrollaron. La posibilidad, en estos pacientes, de desarrollo conjunto de hipotiroidismo central puede hacer que no se diagnostique el hipotiroidismo primario subclínico por no aumentar el nivel basal de TSH. Con la irradiación corporal total de 12 Gy, Matsumoto y col. [51] encontraron sólo 1/96 pacientes con hipotiroidismo primario, sin embargo otros estudios mostraron un 15 a 25% de incidencia de hipotiroidismo [52, 53].

I. 4. b. Quimioterapia

Los efectos de la quimioterapia sobre la fun-

ción tiroidea no están claramente establecidos. Algunos quimioterápicos, como la vincristina, las nitrosureas y el cisplatino, se han asociado con un efecto citotóxico sobre los tirocitos [54-56]. Algunos estudios en que se usaron CCNU y vincristina sin radioterapia tuvieron alta incidencia de hipotiroidismo primario [54].

I. 4. c. Miscelánea

Anomalías del eje tirotrófico se han observado por efecto del tumor, antes del tratamiento, entre un 17% de pacientes con tumores del hipotálamo/quiasma óptico hasta un 100% de pacientes con tumores supraselares [6].

El MIBG, marcado con I 131, usado para el tratamiento del neuroblastoma puede producir enfermedad tiroidea aun cuando se administre con lugol en forma preventiva [5].

Para el control y seguimiento de estos pacientes, se sugiere control clínico relacionado a síntomas de deficiencia tiroidea, poniendo hincapié en el crecimiento. Los controles de laboratorio son los siguientes:

- TSH normal y niveles de T4 libre ubicados en los 2/3 superiores del rango de normalidad: requieren control clínico y determinaciones hormonales anuales.
- TSH normal y niveles de T4 libre en 1/3 inferior del rango de normalidad: se indica prueba de TRH prolongado para diagnóstico de hipotiroidismo central de reciente comienzo.
- TSH normal o baja y T4 libre por debajo del rango de normalidad: hipotiroidismo central y/o mixto; se sugiere iniciar tratamiento.
- TSH alta y T4 libre baja; hipotiroidismo primario; iniciar tratamiento.

I. 4. d. Nódulos Tiroideos y Cáncer

La irradiación tiroidea previa es un importante factor de riesgo para desarrollar nódulos tiroideos que pueden transformarse en cáncer. La incidencia de nódulos tiroideos en sobrevivientes de Hodgkin varia de 2 a 65% dependiendo del tiempo de seguimiento y del método de evaluación [14]. Dos estudios de seguimiento en pacientes irradiados por Hodgkin mostraron anomalías en la ecografía en todos los niños 10 años después de la radioterapia, 37% tuvieron lesiones focales y 5,4% tuvieron cáncer [57, 58]. Resultados similares se observaron en el Childhood Cancer Survivor Study, en donde el riesgo de nódulos tiroideos fue 27 veces, el de hipotiroidismo 17 veces y el de hipertiroidismo 8 veces mayor que en hermanos [59]. En este estudio, se encontraron como factores de riesgo independientes al sexo femenino, la dosis de radiación de 25 Gy o mayor y el tiempo desde la radiación de 10 años o mayor.

Si bien en cualquier paciente irradiado en el cuello puede aparecer cáncer, por lo que es de suma importancia su seguimiento y control a largo plazo independiente de la dosis recibida, hay estudios que sugieren que con dosis entre 10 y 20 Gy hay mayor prevalencia de cáncer y con dosis mayores de 30 Gy hay mayor prevalencia de lesiones benignas [60, 61].

El riesgo relativo de desarrollar cáncer tiroideo post-radioterapia se estima en 0,6 a 14,9 dependiendo de la edad (más joven, más riesgo) y de la dosis [36]. Los niños y adolescentes son más sensibles a las radiaciones ionizantes que los adultos , esto podría deberse a que los tirocitos tienen una tasa de división muy baja en los adultos, por lo tanto las mutaciones producidas por las radiaciones tienen menos posibilidades de transmitirse a nuevas generaciones de células [62].

I. 5. Efectos sobre Otros Ejes

I. 5. a. Prolactina

La radiación con dosis superiores a 40 Gy induce hiperprolactinemia debido a la reducción en la inhibición del neurotransmisor dopamina. Si bien ha sido descripta en ambos sexos, es más frecuente en mujeres. En niños la elevación es leve y menos frecuente que en el adulto. En la gran mayoría de los casos, dicha hiperprolactinemia es subclínica y va disminuyendo paulatinamente debido, posiblemente, a la destrucción que la radiación produce sobre los lactotropos [2]. Los tratamientos radioterápicos dirigidos al hipotálamo con dosis > 50 Gy pueden producir hiperprolactinemia marcada, con galactorrea y supresión del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal [5].

La hiperprolactinemia puede ser hallada antes del tratamiento en 15% de los tumores supraselares [6].

I. 5. b. Hormona Antidiurética

La deficiencia en hormona anti-diurética, que lleva a una diabetes insípida, es infrecuente en sobrevivientes de cáncer sometidos a radio o quimioterapia [8]. Ocurre en general luego de la extirpación quirúrgica de masas tumorales situadas cercanas al hipotálamo. Es posible hallar un cuadro de diabetes insípida por efecto del tumor primario, antes del tratamiento, en los casos de disgerminoma, o también en las histiocitosis.

I. 5. c. Paratiroides

Varios estudios han mostrado un riesgo aumentado de hiperparatiroidismo por adenomas paratiroideos en pacientes que recibieron irradiación en la región del cuello. El tiempo de latencia puede ser muy prolongado, de 25 a 47 años [63, 64].

II. EFECTOS QUE INVOLUCRAN A DOS O MÁS EJES

II. 1. Efectos sobre la Pubertad

Las anomalías del desarrollo puberal que ocurren como consecuencia de la terapia oncológica en niños pueden llevar a una pubertad de desarrollo precoz o acelerado o a una pubertad retrasada. La pubertad precoz puede deberse al tumor "per se" o a la irradiación craneana, mientras que una progresión acelerada de la pubertad suele ocurrir como consecuencia de la irradiación. El retraso, la interrupción o la ausencia de la pubertad pueden ser consecuencia de una falla gonadal primaria, resultante del tratamiento quimioterápico o de la irradiación gonadal, de la enfermedad de base, del mal estado general con mal progreso ponderal, o de efectos indirectos por deficiencia gonadotrófica, de GH o por hipotiroidismo.

II.1. a. Radioterapia

La edad de comienzo puberal se relaciona con la edad de radioterapia [65, 66]. La irradiación craneal con dosis de 18-24 Gy administrada a un paciente prepuberal puede inducir pubertad precoz o temprana, particularmente en mujeres, probablemente como consecuencia de una reducción del tono inhibitorio GABAérgico [67]. En las niñas el comienzo puberal se presenta a los 10,2 años, vs. 11,2 años en la población control, mientras que en los varones el comienzo puberal es a los 11,6 años, vs. 12 años en los controles. La duración de las pubertad no se afecta con respecto a los normales [66, 68]. Existe también asociación entre la edad de comienzo puberal y la duración de la misma; es decir aquellos que inician su pubertad más temprano, tendrán mayor duración de la misma, similar a los niños normales que comienzan con la pubertad tempranamente. Dosis mayores, entre 25 y 40-50 Gy, afectan a ambos sexos por igual, provocando pubertad precoz [2, 66]. La evolución puede ser bifásica y llevar progresivamente a una deficiencia gonadotrófica a más largo plazo [66, 69]. Dosis superiores a 40-50 Gy suelen producir un hipogonadismo hipogonadotrófico y retraso puberal en 20-50% de los casos [2].

La irradiación en niñas y adolescentes lesiona también el útero, reduciendo la elasticidad muscular y la vascularización y puede ser causa futura de abortos y de retardo de crecimiento intrauterino.

- Dosis de 18-24 Gy (enfermedades malignas hematológicas): pueden provocar pubertad precoz, principalmente en niñas.
- Dosis 30-50 Gy (tumores cerebrales no pituitarios): pubertad precoz en ambos sexos, deficiencia de gonadotrofinas (infrecuente y usualmente como complicación tardía)
- Dosis 50-70 Gy (carcinomas nasofaríngeos y tumores de la base del cráneo): deficiencia de gonadotropinas (severidad variable en 20-50% , en largo plazo)
- Dosis 30-50 Gy (adenomas pituitarios más radioterapia convencional): deficiencia de gonadotrofinas, cuya severidad es variable, por encima del 60% después de 10 años.

II. 1. b. Quimioterapia

La quimioterapia parece no afectar al gonadotropo. En varones, si bien se suele afectar el epitelio germinal por acción directa de las drogas citotóxicas, las células de Leydig producen en general niveles normales de testosterona, aunque a expensas de una aumento de la LH, y la pubertad cursa normalmente [14]. El ovario, al ser menos

vulnerable al tratamiento quimioterápico que el testículo en la infancia, suele mantener una producción esteroidea suficiente como para guiar el desarrollo puberal. Sarafoglou y col. [22] encontraron un desarrollo puberal normal en el 56% de las niñas tratadas antes de la pubertad con radioterapia corporal total y quimioterapia por leucemia aguda, en algunas a pesar de tener niveles elevados de gonadotrofinas.

II. 1. c. Miscelánea

Las anomalías de la pubertad pueden ocurrir como consecuencia del efecto del tumor primario, siendo la pubertad precoz por tumores del sistema nervioso central (gliomas ópticos, hamartomas, astrocitomas, quiste aracnoideo supraselar, angioma cavernoso) más frecuente en varones [70]. El mecanismo responsable parece ser la secreción de sustancias estimulantes del inicio puberal por parte del tejido tumoral. Los craneofaringiomas se asocian raramente con pubertad precoz (71), mientras que los tumores productores de hCG lo hacen muy frecuentemente [70].

II. 2. Efectos sobre el Crecimiento

La alteración del crecimiento, que es muy frecuente en los pacientes sobrevivientes de cáncer durante la niñez, tiene un origen multifactorial. La deficiente producción de hormona de crecimiento, el hipotiroidismo y la deficiencia de esteroides sexuales son factores de importancia. La existencia de enfermedades intercurrentes, la inactividad y el mal estado general, con desnutrición secundaria también pueden jugar un rol. También las alteraciones en el timing puberal, pubertad precoz, temprana o retardo puberal por hipogonadismo, son causas posibles de baja talla adulta. Es importante en los pacientes con pubertad temprana que la transitoria buena velocidad de crecimiento inducida por los esteroides sexuales no enmascare una insuficiencia de GH subyacente. Finalmente, la radioterapia, la quimioterapia y el tratamiento con glucocorticoides tienen efectos deletéreos sobre el crecimiento y la masa ósea.

II. 2. a. Radioterapia

La radioterapia craneana puede afectar la secreción de GH, el eje gonadal y el tiroideo, llevando secundariamente a anomalías del crecimiento. La pubertad precoz o de progresión rápida pueden afectar la talla final, en tanto que el retraso puberal altera el crecimiento y la mineralización ósea. La radioterapia cráneoespinal ejerce su efecto no solamente sobre la función hipofisaria y tiroidea, sino que también lleva a un daño intrínseco de la columna que puede producir una reducción de la estatura por mal crecimiento de la misma, reflejándose en una deficiencia de la estatura sentada. La acción directa de la terapia radiante sobre los cartílagos epifisarios puede ocasionar alteraciones en el crecimiento de los huesos largos [8].

En resumen:

La radioterapia de la región hipotálamo-hipofisaria puede producir

7-12 Gy, (irradiación corporal total):

- disfunción neurosecretoria de GH en niños
- insuficiencia aislada de GH en niños

18-24 Gy (malignidad hematológica):

- disfunción neurosecretoria en niños
- insuficiencia puberal de GH
- insuficiencia aislada de GH (30%) postratamiento 2-5años
- pubertad precoz

30-50 Gy (tumores cerebrales no hipofisarios):

- Deficiencia de GH 50-100%, (80% dentro de los primeros 5 años)
- Pubertad precoz
- Deficiencia de gonadotrofinas (infrecuente)
- Deficiencia de TSH 3-6% a lo del largo seguimiento
- Anormalidades de la secreción de TSH (30%)
- Deficiencia de ACTH (3%)
- Hiperprolactinemia 5-20% de mujeres

50-70 Gy (carcinoma nasofaringeo y tumores de la base de cráneo):

- Deficiencia de GH 100% a los 5 años de seguimiento
- Deficiencia de gonadotrofinas 60% a los 10 años
- Deficiencia de TSH 60%
- Deficiencia de ACTH 27-35%
- Hiperprolactinemia 20-50% en mujeres

II. 2. b. Quimioterapia

La quimioterapia produce también alteración del crecimiento. Se ha observado en niños con diferentes patologías oncológicas que han recibido la misma dosis de radioterapia, que la afectación del crecimiento es mayor en los que debieron recibir además quimioterapia [72-75]. Los mecanismos potenciales de la acción de las drogas citotóxicas incluyen la potenciación del daño en el eje somatotrófico producido por la radiación [76], un efecto sobre la producción hepática de IGF-1 y una alteración de la acción de este factor a nivel del cartílago de crecimiento [77].

En una revisión del tema del Childhood Suvivor Study [78], se refiere la talla final de 2434 pacientes que han sobrevivido al menos 5 años a la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), tratados con diferentes dosis de terapia radiante. Todos ellos, y aun los tratados con quimioterapia sola, tenían menor talla comparados con su hermano más cercano en edad. Los que recibieron radioterapia tanto en dosis baja como alta tenían una menor estatura que los que recibieron quimioterapia solamente y los que recibieron irradiación cráneoespinal fueron los más bajos. El riesgo de ser bajo estaba en relación directa a la menor edad al diagnóstico y al sexo: la estatura fue menor en mujeres, en relación con un inicio puberal más temprano [78]. Se ha observado que la menor edad al tratamiento está relacionada con un peor pronóstico en la talla. Las explicaciones posibles serían que el eje hipotálamo-hipofisario es más sensible, que el período durante el cual se afecta el crecimiento es mayor y que la irradiación espinal en niños pequeños puede afectar más el crecimiento vertebral [79].

II. 2. c. Miscelánea

Osteoporosis, osteopenia, deformidades de la columna y otros cambios esqueléticos pueden ocurrir a consecuencia del tratamiento. Además, el riesgo asociado a hospitalizaciones prolongadas con inmovilización y de deficiencia nutricional, que conllevan a alteraciones del metabolismo fosfocálcico: bajos niveles de vitamina D, hipercalciuria, hiperfosfaturia. Los marcadores de resorción ósea suelen estar aumentados, en tanto que los de formación ósea están disminuidos [42].

También se ha encontrado sistemáticamente una disminución de la densidad mineral ósea en pacientes con LLA. Los factores de riesgo asociados son la invasión leucémica del hueso, el tratamiento con glucocorticoides y metotrexate, la irradiación local y craneal y las deficiencias de GH y esteroides sexuales.

Conclusiones

La tasa de sobrevida en niños tratados por cáncer aumenta progresivamente. Los trastornos endocrinos de los diferentes ejes se observan en un alto porcentaje de los sobrevivientes, debido a afecciones producidas por la enfermedad de base, el tratamiento o intercurrencias. Muchas de las anomalías pueden sobrevenir años o décadas luego del tratamiento. Post radioterapia craneal el orden de alteración de los ejes es 1) eje somatotrófico, 2) eje gonadotrófico, 3) eje adrenocorticotrófico y 4) eje tiroideo. La radio y quimioterapia pueden producir daño gonadal primario siendo el epitelio germinal del varón el más susceptible. La recuperación a medida que se aleja del fin del tratamiento es infrecuente pero posible.

De acuerdo a las recomendaciones sugeridas por el Children´s Oncology Group [7], los siguientes serían los controles adecuados y su frecuencia:

- Una observación semestral del crecimiento y desarrollo puberal, en todos los niños tratados por neoplasia maligna, hasta que alcancen su estatura adulta y completen su desarrollo sexual. Se deberá prestar especial atención al inicio precoz de los signos puberales y a la falta de aparición de los mismos dentro del rango de edad esperado.
- Un control anual de la función tiroidea, que incluya los valores de TSH y hormonas tiroideas, examen clínico con palpación de la glándula y ecografía.
- El nivel de cortisol matinal debe ser determinado anualmente por un período de hasta 15 años luego de la finalización del tratamiento oncológico.
- Determinar anualmente los niveles basales de prolactina.

- Una determinación del contenido mineral óseo (BMD) al inicio del seguimiento, basado en el mismo se adecuarán los controles posteriores.

Bibliografía

1. **Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS**. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? Lancet Oncol 6: 209-218, 2005.
2. **Darzy KH, Shalet SM**. Hypopituitarism as a consequence of brain tumours and radiotherapy. Pituitary 8: 203-211, 2005.
3. **Darzy KH, Pezzoli SS, Thorner MO y col**. Cranial Irradiation and Growth Hormone Neurosecretory Dysfunction: A Critical Appraisal. J Clin Endocrinol Metab 92: 1666-1672, 2007.
4. **Darzy KH, Shalet SM**. Hypopituitarism following radiotherapy. Pituitary .: 2008.
5. **Sklar CA**. Endocrine complications of the successful treatment of neoplastic diseases in childhood. Growth, Genetics and Hormones 17: 37-45, 2001.
6. **Merchant TE, Williams T, Smith JM y col**. Preirradiation endocrinopathies in pediatric brain tumor patients determined by dynamic tests of endocrine function. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 54: 45-50, 2002.
7. **Nandagopal R, Laverdiere C, Mulrooney D y col**. Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. Horm Res 69: 65-74, 2008.
8. **Rose SR**. Endocrinopathies in childhood cancer survivors. The Endocrinologist 13: 488-495, 2003.
9. **Bath LE, Anderson RA, Critchley HO y col**. Hypothalamic-pituitary-ovarian dysfunction after prepubertal chemotherapy and cranial irradiation for acute leukaemia. Hum Reprod 16: 1838-1844, 2001.
10. **Constine LS, Woolf PD, Cann D y col**. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. N Engl J Med 328: 87-94, 1993.
11. **Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG y col**. Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent. Clin Endocrinol (Oxf) 31: 363-373, 1989.
12. **Shalet SM, Brennan BM**. Growth and growth hormone status after a bone marrow transplant. Horm Res 58 Suppl 1:86-90.: 86-90, 2002.
13. **Schmiegelow M, Lassen S, Poulsen HS y col**. Gonadal status in male survivors following childhood brain tumors. J Clin Endocrinol Metab 86: 2446-2452, 2001.
14. **Gleeson HK, Shalet SM**. Endocrine complications of neoplastic diseases in children and adolescents. Curr Opin Pediatr 13: 346-351, 2001.
15. **Blatt J, Poplack DG, Sherins RJ**. Testicular function in boys after chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 304: 1121-1124, 1981.
16. **Brauner R, Czernichow P, Cramer P y col**. Leydig-cell function in children after direct testicular irradiation for acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 309: 25-28, 1983.
17. **Sklar C**. Reproductive physiology and treatment-related loss of sex hormone production. Med Pediatr Oncol 33: 2-8, 1999.
18. **Bakker B, Massa GG, Oostdijk W y col**. Pubertal development and growth after total-body irradiation and bone marrow transplantation for haematological malignancies. Eur J Pediatr 159: 31-37, 2000.
19. **Shalet SM, Beardwell CG, Jacobs HS y col**. Testicular function following irradiation of the human prepubertal testis. Clin Endocrinol (Oxf) 9: 483-490, 1978.
20. **Green DM, Brecher ML, Lindsay AN y col**. Gonadal function in pediatric patients following treatment for Hodgkin disease. Med Pediatr Oncol 9: 235-244, 1981.
21. **Liesner RJ, Leiper AD, Hann IM y col**. Late effects of intensive treatment for acute myeloid leukemia and myelodysplasia in childhood. J Clin Oncol 12: 916-924, 1994.
22. **Sarafoglou K, Boulad F, Gillio A y col**. Gonadal function after bone marrow transplantation for acute leukemia during childhood [see comments]. J Pediatr 130: 210-216, 1997.
23. **Wallace WH, Shalet SM, Hendry JH y col**. Ova-

rian failure following abdominal irradiation in childhood: the radiosensitivity of the human oocyte. Br J Radiol 62: 995-998, 1989.
24. **Wikstrom AM, Hovi L, Dunkel L y col**. Restoration of ovarian function after chemotherapy for osteosarcoma. Arch Dis Child 88: 428-431, 2003.
25. **Gleeson HK, Darzy K, Shalet SM**. Late endocrine, metabolic and skeletal sequelae following treatment of childhood cancer. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 16: 335-348, 2002.
26. **Nicosia SV, Matus-Ridley M, Meadows AT**. Gonadal effects of cancer therapy in girls. Cancer 55: 2364-2372, 1985.
27. **Sklar CA, Mertens AC, Mitby P y col**. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. J Natl Cancer Inst 98: 890-896, 2006.
28. **Crofton PM, Thomson AB, Evans AE y col**. Is inhibin B a potential marker of gonadotoxicity in prepubertal children treated for cancer? Clin Endocrinol (Oxf) 58: 296-301, 2003.
29. **Williams D, Crofton PM, Levitt G**. Does ifosfamide affect gonadal function? Pediatr Blood Cancer 50: 347-351, 2008.
30. **Lie FS, Lugtenburg PJ, Schipper I y col**. Antimullerian hormone as a marker of ovarian function in women after chemotherapy and radiotherapy for haematological malignancies. Hum Reprod .: 2008.
31. **Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A y col**. Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. Fertil Steril 89: 166-173, 2008.
32. **Damani MN, Master V, Meng MV y col**. Postchemotherapy ejaculatory azoospermia: fatherhood with sperm from testis tissue with intracytoplasmic sperm injection. J Clin Oncol 20: 930-936, 2002.
33. **Bordallo MA, Guimaraes MM, Pessoa CH y col**. Decreased serum inhibin B/FSH ratio as a marker of Sertoli cell function in male survivors after chemotherapy in childhood and adolescence. J Pediatr Endocrinol Metab 17: 879-887, 2004.
34. **Huang TS, Huang SC, Hsu MM**. A prospective study of hypothalamus pituitary function after cranial irradiation with or without radiosensitizing chemotherapy. J Endocrinol Invest 17: 615-623, 1994.
35. **Zaletel LZ, Bratanic N, Jereb B**. Gonadal function in patients treated for leukemia in childhood. Leuk Lymphoma 45: 1797-1802, 2004.
36. **Viviani S, Santoro A, Ragni G y col**. Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD. Eur J Cancer Clin Oncol 21: 601-605, 1985.
37. **Kulkarni SS, Sastry PS, Saikia TK y col**. Gonadal function following ABVD therapy for Hodgkin's disease. Am J Clin Oncol 20: 354-357, 1997.
38. **Mackie EJ, Radford M, Shalet SM**. Gonadal function following chemotherapy for childhood Hodgkin's disease. Med Pediatr Oncol 27: 74-78, 1996.
39. **Sklar C**. Maintenance of ovarian function and risk of premature menopause related to cancer treatment. J Natl Cancer Inst Monogr 25-27, 2005.
40. **Byrne J, Fears TR, Gail MH y col**. Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. Am J Obstet Gynecol 166: 788-793, 1992.
41. **Rose SR, Danish RK, Kearney NS y col**. ACTH deficiency in childhood cancer survivors. Pediatr Blood Cancer 45: 808-813, 2005.
42. **Cohen LE**. Endocrine late effects of cancer treatment. Endocrinol Metab Clin North Am 34: 769-89, xi, 2005.
43. **Abdu TAM, Elhadd TA, Neary R y col**. Comparison of the Low Dose Short Synacthen Test (1 {micro}g), the Conventional Dose Short Synacthen Test (250 {micro}g), and the Insulin Tolerance Test for Assessment of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis in Patients with Pituitary Disease. J Clin Endocrinol Metab 84: 838-843, 1999.
44. **Schmiegelow M, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK y col**. Assessment of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis in Patients Treated with Radiotherapy and Chemotherapy for Childhood Brain Tumor. J Clin Endocrinol Metab 88: 3149-3154, 2003.

45. **Maghnie M, Uga E, Temporini F y col**. Evaluation of adrenal function in patients with growth hormone deficiency and hypothalamic-pituitary disorders: comparison between insulin-induced hypoglycemia, low-dose ACTH, standard ACTH and CRH stimulation tests. Eur J Endocrinol 152: 735-741, 2005.
46. **Schmiegelow M, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK y col**. A Population-Based Study of Thyroid Function after Radiotherapy and Chemotherapy for a Childhood Brain Tumor. J Clin Endocrinol Metab 88: 136-140, 2003.
47. **Rose SR**. Cranial irradiation and central hypothyroidism. Trends Endocrinol Metab 12: 97-104, 2001.
48. **Darzy KH, Shalet SM**. Circadian and Stimulated Thyrotropin Secretion in Cranially Irradiated Adult Cancer Survivors. J Clin Endocrinol Metab 90: 6490-6497, 2005.
49. **Livesey EA, Hindmarsh PC, Brook CG y col**. Endocrine disorders following treatment of childhood brain tumours. Br J Cancer 61: 622-625, 1990.
50. **Xu W, Janss A, Packer RJ y col**. Endocrine outcome in children with medulloblastoma treated with 18 Gy of craniospinal radiation therapy. Neuro-oncol 6: 113-118, 2004.
51. **Matsumoto M, Ishiguro H, Tomita Y y col**. Changes in thyroid function after bone marrow transplant in young patients. Pediatr Int 46: 291-295, 2004.
52. **Boulad F, Bromley M, Black P y col**. Thyroid dysfunction following bone marrow transplantation using hyperfractionated radiation. Bone Marrow Transplant 15: 71-76, 1995.
53. **Vexiau P, Perez-Castiglioni P, Socie G y col**. The 'euthyroid sick syndrome': incidence, risk factors and prognostic value soon after allogeneic bone marrow transplantation. Br J Haematol 85: 778-782, 1993.
54. **Sutcliffe SB, Chapman R, Wrigley PF**. Cyclical combination chemotherapy and thyroid function in patients with advanced Hodgkin's disease. Med Pediatr Oncol 9: 439-448, 1981.
55. **Grenier G, Van SJ, Willems C y col**. Effects of microtubule inhibitors and cytochalasin B on thyroid metabolism in vitro. Biochimie 57: 337-341, 1975.
56. **Massart C, Le TC, Lucas C y col**. Effects of cisplatin on human thyrocytes in monolayer or follicle culture. J Mol Endocrinol 8: 243-248, 1992.
57. **Healy JC, Shafford EA, Reznek RH y col**. Sonographic abnormalities of the thyroid gland following radiotherapy in survivors of childhood Hodgkin's disease. Br J Radiol 69: 617-623, 1996.
58. **Shafford EA, Kingston JE, Healy JC y col**. Thyroid nodular disease after radiotherapy to the neck for childhood Hodgkin's disease. Br J Cancer 80: 808-814, 1999.
59. **Sklar C, Whitton J, Mertens A y col**. Abnormalities of the Thyroid in Survivors of Hodgkin's Disease: Data from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Endocrinol Metab 85: 3227-3232, 2000.
60. **Acharya S, Sarafoglou K, LaQuaglia M y col**. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence. Cancer 97: 2397-2403, 2003.
61. **Ronckers CM, Sigurdson AJ, Stovall M y col**. Thyroid cancer in childhood cancer survivors: a detailed evaluation of radiation dose response and its modifiers. Radiat Res 166: 618-628, 2006.
62. **Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J**. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. Endocr Relat Cancer 12: 773-803, 2005.
63. **Rao SD, Frame B, Miller MJ y col**. Hyperparathyroidism following head and neck irradiation. Arch Intern Med 140: 205-207, 1980.
64. **Russ JE, Scanlon EF, Sener SF**. Parathyroid adenomas following irradiation. Cancer 43: 1078-1083, 1979.
65. **Zrauner R, Czernichow P, Rappaport R**. Precocious puberty after hypothalamic and pituitary irradiation in young children. N Engl J Med 311: 920, 1984.
66. **Ogilvy-Stuart AL, Clayton PE, Shalet SM**. Cranial irradiation and early puberty. J Clin Endocrinol Metab 78: 1282-1286, 1994.
67. **Roth C, Schmidberger H, Lakomek M y col**. Reduction of gamma-aminobutyric acid-ergic neurotransmission as a putative mechanism of

radiation induced activation of the gonadotropin releasing-hormone-pulse generator leading to precocious puberty in female rats. Neurosci Lett 297: 45-48, 2001.

68. **Oberfield SE, Soranno D, Nirenberg A y col**. Age at onset of puberty following high-dose central nervous system radiation therapy. Arch Pediatr Adolesc Med 150: 589-592, 1996.
69. **Cicognani A, Pasini A, Pession A y col**. Gonadal function and pubertal development after treatment of a childhood malignancy. J Pediatr Endocrinol Metab 16 Suppl 2: 321-326, 2003.
70. **Chemaitilly W, Trivin C, Adan L y col**. Central precocious puberty: clinical and laboratory features. Clin Endocrinol (Oxf) 54: 289-294, 2001.
71. **Cheng WY, Chang CS, Shen CC y col**. Endoscope-assisted microsurgery for treatment of a suprasellar craniopharyngioma presenting precocious puberty. Pediatr Neurosurg 34: 247-251, 2001.
72. **Olshan JS, Gubernick J, Packer RJ y col**. The effects of adjuvant chemotherapy on growth in children with medulloblastoma. Cancer 70: 2013-2017, 1992.
73. **Willi SM, Cooke K, Goldwein J y col**. Growth in children after bone marrow transplantation for advanced neuroblastoma compared with growth after transplantation for leukemia or aplastic anemia. J Pediatr 120: 726-732, 1992.
74. **Shalet SM, Gibson B, Swindell R y col**. Effect of spinal irradiation on growth. Arch Dis Child 62: 461-464, 1987.
75. **Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM**. Growth and puberty after growth hormone treatment after irradiation for brain tumours. Arch Dis Child 73: 141-146, 1995.
76. **Spoudeas HA, Hindmarsh PC, Matthews DR y col**. Evolution of growth hormone neurosecretory disturbance after cranial irradiation for childhood brain tumours: a prospective study. J Endocrinol 150: 329-342, 1996.
77. **Nivot S, Benelli C, Clot JP y col**. Nonparallel changes of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, and GH-binding protein, after craniospinal irradiation and chemotherapy. J Clin Endocrinol Metab 78: 597-601, 1994.
78. **Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y y col**. Decreased adult height in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Pediatr 150: 370-5, 375, 2007.
79. **Gleeson HK, Stoeter R, Ogilvy-Stuart AL y col**. Improvements in final height over 25 years in growth hormone (GH)-deficient childhood survivors of brain tumors receiving GH replacement. J Clin Endocrinol Metab 88: 3682-3689, 2003.