

## Secuelas endocrinológicas postratamiento de ependimoma hemisférico

### *Ependimoma hemisferikoaren tratamendu ondoko ondorio endokrinologikoak*

J.C. Hernando Mayor, J.L. Suárez Tomás,  
N. Haro de los Monteros, M.A. Martín  
García, J. Domínguez González

Servicio de Pediatría. Hospital San Agustín  
de Avilés. Asturias

*Correspondencia* J.C. Hernando Mayor,  
Hospital San Agustín de Avilés. Asturias.  
Camino de Heros. 4. 33400 Avilés. Asturias.

#### INTRODUCCIÓN

El cáncer es una patología frecuente en la infancia, que afecta a uno de cada 650 niños de edad inferior a los 15 años. Se ha calculado que en la década de los 90, al menos uno de cada 100 adultos jóvenes serán supervivientes de cánceres en la infancia.

El espectacular aumento de la supervivencia de estos pacientes en las últimas décadas ha incrementado el interés por el estudio de las secuelas del tratamiento<sup>(1)</sup>.

Entre los tumores de la infancia, los del sistema nervioso central ocupan un 18%<sup>(2)</sup>. Los niños afectados con este tipo de tumores son sometidos a regímenes de múltiples tratamientos que no están exentos de secuelas a largo plazo, destacando, entre ellas, las endocrinológicas.

#### CASO CLÍNICO

Niña de 6 años de edad, segunda de 2 hermanos. Entre los antecedentes familiares, el padre está afectado de espondilitis anquilopoyética. Entre los personales, destacar quiste óseo aneurismático en epífisis de húmero izquierdo, con fractura patológica, a los 5 años de edad.

Es vista por un cuadro de una semana de evolución, de cefalea intensa y vómitos esporádicos, acompañados de somnolencia. Presentaba un peso de 20 kg (P35) y una talla de 118 cm (P83). El fondo de ojo revela un edema de papila bilateral y la TAC «una tumoración parieto-occipital izquierda», de 5 cm de edema perilesional (Fig. 1).

Es enviada a centro oncológico e intervenida quirúrgicamente, apreciándose una tumoración muy vascularizada e infiltrante, en relación con la pared externa del atrio ventricular izquierdo. Evoluciona favorablemente en el postoperatorio inmediato, con una TAC postquirúrgica en que no se observan restos tumorales. El estudio histoló-

gico revela un ependimoma relativamente diferenciado, pero con algunos rasgos morfológicos de malignidad, grado III.

Se somete a tratamiento quimioterápico, régimen 8 x 1 (VCR, platino, ciclofosfamida, metilprednisona, CCNU, probacarbacina, citosina arabinósida), administrándose 2 ciclos preradioterapia y 6 ciclos postradioterapia.

El tratamiento radioterápico consistió en irradiación cráneo-espal con telecobalto terapia, administrándose una dosis sobre volumen holocraneal de 30 Gy, y sobre volumen espinal una dosis de 27 Gy. Sobre dosificación sobre volumen tumoral inicial con fotones de 18 Mev de acelerador lineal, alcanzándose una dosis total de 54 Gy.

A la finalización del tratamiento se realiza RNM cerebral y canal raquídeo sin evidencia de tumor, al igual que en controles posteriores.

A los 2 años de finalizado el tratamiento y 8 de edad, es vista para valoración de secuelas endocrinológicas. Presenta un peso de 28 kg (P75), talla de 122 cm (P28), índice peso/talla de 118, apreciándose un crecimiento durante el primer año de finalizado el tratamiento de 0,5 cm y de 3,5 cm durante el segundo año (Fig. 2). Presencia de pelo velloso en brazos, piernas y espalda; lentigo en hipogastrio; malposición dentaria y alguna caries; no presencia de caracteres sexuales secundarios.

Los estudios complementarios arrojaron los siguientes resultados:

- Eco abdominal y pélvico: Sin problemas y acorde con la edad del paciente. Edad ósea de 4 años y 6 meses para una cronológica de 8 años y 1 mes.
- Bioquímica: Glucemia, urea, Fe., transaminasas: dentro de cifras normales.
- Tiroideas: TSH de 20,30  $\mu$ UI/ml (normal 09 ng/ml (normales)).
- IgFI de 60 ng/ml (normal de 110 a 565). IgFBP3 de 2,40  $\mu$ g/ml. GH tras Propanolol esfuerzo: 2,80 ng/ml (normal 10 ng/ml).

- Cifras basales de FSH 5,4 U/l, LH: < 0,5 U/l, prolactina 12 ng/ml, estradiol 10 pg/ml, ACTH 30 pg/ml (cifras normales para la edad del paciente).
- Hemograma: Fórmula y recuento normales, Hb. 11,4 g/dl, Hto. 35%.
- Test combinado de exploración hipofisaria mediante la asociación de diferentes estímulos (hipoglucemia insulínica, TRH y LHRH):
  - GH 2,20 ng/ml.
  - FSH basal de 4,0 U/l y pico 19,0, LH basal < 0,5 U/l y pico 1,5 (prepuberal).
- TSH basal 15,66 uUI/ml con pico de 20 min. 85,20, con cifras T3 y T5 normales.
  - Testosterona: 0,14 ng/ml.
  - Estradiol: < 10ng/ml.
  - DHEA-S: 0,12 µg/ml.
  - Prolactina basal: 7,3ng/ml y pico de 29
  - Cortisol AM: 20,5 µg/dl y PM de 28.
 Tras test de supresión con dexametasona: 1,5 µg/dl (cifras normales)

Analizados los resultados obtenidos, observamos que hay un déficit de hormona de crecimiento tras 2 tests de estímulo, además de un hipotiroidismo primario ya puesto en evidencia con las cifras basales de TSH y confirmado tras la respuesta exagerada al test de TRH, útil, en caso de duda, en el diagnóstico de hipotiroidismo primario compensado (T4 normal, TSH basal discretamente elevada), como en el caso de la paciente<sup>(3)</sup>.

Con todo ello se inicia tratamiento con tiroxina y hormona de crecimiento a razón de 0,5 U/kg/semana.

## DISCUSIÓN

La irradiación craneal puede afectar al crecimiento a través de tres mecanismos: déficit de hormona de crecimiento, modificaciones de la pubertad, y a través de otras alteraciones endocrinológicas.

El déficit de hormona de crecimiento (GH) se produce por irradiación del área hi-

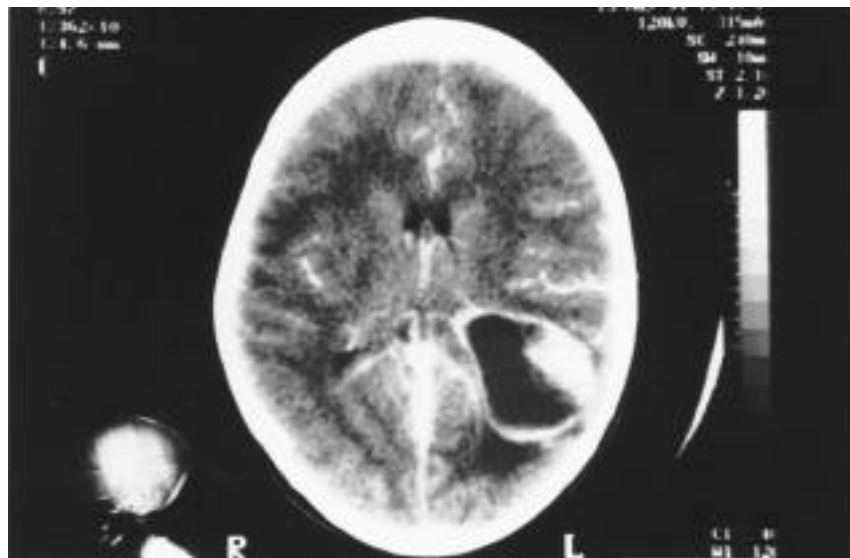


Figura 1. TAC craneal del endimoma hemisférico.

potálamo-hipofisaria. La GH es la más sensible, de todas las hormonas, a la radiación: La incidencia y la intensidad del daño son dosis dependientes y además va aumentando el porcentaje de afectados a lo largo del tiempo. A los 5 años de la irradiación, el 100% de los niños tratados con dosis superiores a 30 Gy, tienen déficit de GH, así como el 60% de los tratados con menos de 30 Gy<sup>(4)</sup>.

Los estudios sobre hormona de crecimiento en los pacientes que han recibido radioterapia han mostrado resultados discordantes, debido a la metodología empleada para su detección. Así, para algunos autores, el estudio de la secreción de GH a lo largo de las 24 horas es un indicador más sensible de las anomalías de GH que los tests de estímulos tradicionales. Las discrepancias entre la secreción de GH en 24 horas y los tests farmacológicos, podrían ser debidas a que reflejan distintas funciones hipotálamicas e hipofisarias, por lo que sería necesario combinar los diferentes métodos de estudio, así como recurrir a otros marcadores indirectos de la secreción de GH, como pueden ser los niveles plasmáticos de IGF-I y de la proteína transportadora IGFBP3<sup>(5,6)</sup>.

Se ha propuesto que los estudios sobre

hormona de crecimiento no se realicen hasta, al menos, dos años después de finalizada la radioterapia y que el tratamiento no sea considerado hasta entonces, basándose en el mayor riesgo de recurrencia tumoral que existe en este período.

La irradiación cerebral, por otra parte, puede producir un incremento significativo de aparición de pubertad adelantada y, en menor proporción de pubertad precoz. Las alteraciones más importantes se ven en pacientes que han sido irradiados a una edad más temprana<sup>(7)</sup>.

La pubertad precoz o adelantada, combinada con el déficit de GH puede llevar a una alteración importante de la talla final.

Todo ello hace que en estos niños sea necesario una estricta valoración de los parámetros auxológicos, vigilando estrechamente además de la velocidad de crecimiento y maduración ósea, la aparición de signos puberales. Los niños que reciben dosis altas de radioterapia craneal pueden presentar otros déficit endocrinológicos, además del déficit de GH. El más frecuente suele ser el de gonadotropinas, seguido del déficit de corticotropina y, con menos frecuencia, el de la hormona estimulante del tiroides.

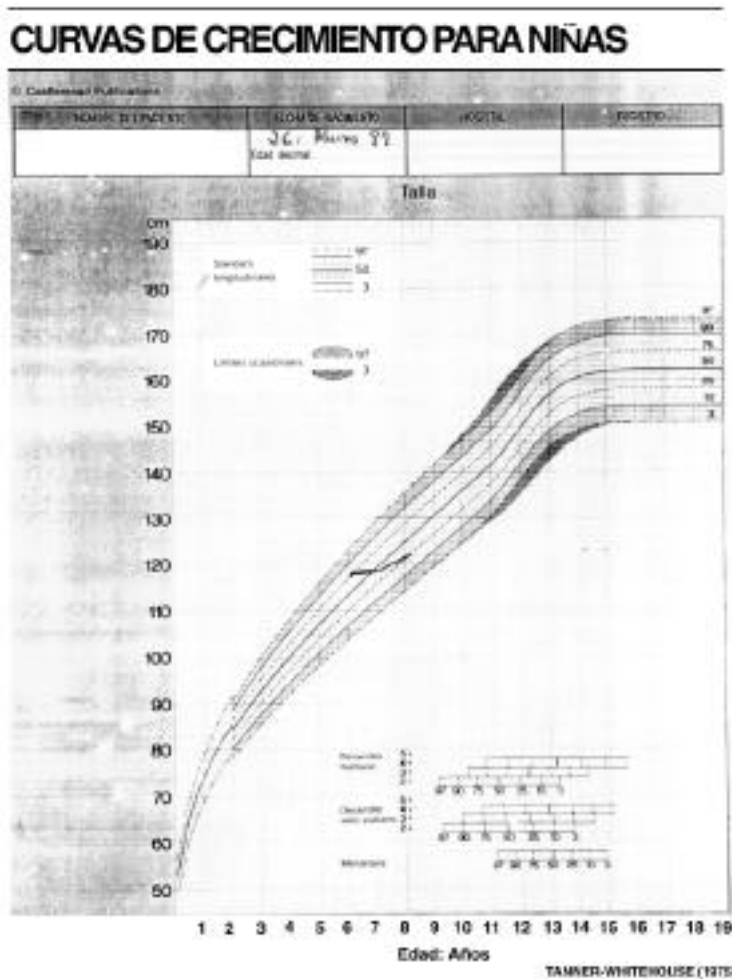


Figura 2. Gráfica de crecimiento tras tratamiento oncológico.

Los niños que han recibido irradiación cráneo-espinal muestran una prevalencia alta de disfunción tiroidea. El déficit de función tiroidea postirradiación puede presentarse con disminución de tetrayodotironina (T4) y TSH por afectación hipotálamo-hipofisaria, o con disminución de T4 y aumento de TSH por afectación tiroidea primaria. Este hipotiroidismo puede contribuir a la alteración del crecimiento y debe ser tratado precozmente<sup>(8,9)</sup>.

Por otra parte, el ependimoma tiene tendencia a metastatizar a través de la espina dorsal por lo que la irradiación de esta zona causa daño directo en el hueso y disminuye el crecimiento espinal, produciendo una des-

proporción corporal, con menor crecimiento del tronco que de miembros inferiores<sup>(2,10)</sup>.

El impacto en la talla final tras la irradiación espinal depende de la edad del niño y de la dosis de irradiación. Los niños menores de 6 años o los que recibieron más de 25 Gy, son los más afectados. La radioterapia espinal en el primer año de vida hace perder 9 cm de la talla final, el quinto año 7 cm, y el décimo año 5,5 cm<sup>(10,11)</sup>.

Para finalizar, hay pocas investigaciones sobre el efecto de la quimioterapia en el crecimiento. Estudios experimentales indican que pueden tener un efecto importante en la interacción de la GH-IGFs-condrocitos.

Los pacientes tratados, por tumores cerebrales con radioterapia y quimioterapia tienen un crecimiento significativamente menor que los tratados sólo con radioterapia<sup>(12)</sup>.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Birch JM, Marsden HB, Morris-Jones PH, Pearson D, Blair V. Improvements in survival from childhood cancer. Results of a population based survey over 30 years. *Br Med J*1988; **296**: 1372-1376.
2. Sklar A. The late effects of cancer therapy on endocrine function. In: *A current review of pediatric endocrinology*The Hyatt Regency Washington DC, 1993; Sero Symposium, USA.
3. *Exploraciones funcionales en Endocrinología Pediátrica*. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. 1º Curso de Farmacia de Postgrado, Salamanca 1995; 107-112.
4. Shalet SM. Disorders of the endocrine system due to radiation and cytotoxic chemotherapy. *Clin Endocrinol*1983; **18**: 637-659.
5. Hakami M, Mohammed A, Meyer JW. Growth and growth hormone of children following central nervous system prophylaxis with and without cranial radiation. *Am J Pediatr Hematol Oncol*1980; **2**: 311-316.
6. Kirk JA, Raphaopathy P, Stevens M. Growth failure and growth-hormone deficiency after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*1987; 190-193.
7. Brauner R, Rappaport R. Precocious puberty secondary to cranial irradiation for tumors distant from the hypothalamo-pituitary area. *Horm Res*1985; **22**: 78-82.
8. Constone LS, Woolf PD, Cann D, Mick G. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *M Engl J Med*1993; **328**: 8794.
9. Barrio R, Ros P, Alinsó M. Secuelas endocrinológicas del tratamiento oncológico. *Trat End Ped Adoles*1995; 1043-1051.
10. Shalet SM, Gibun B, Swindell R, Pearson D. Effect of spinal irradiation on growth. *Archiv Dis Chile*1987; **62**: 461-464.
11. Silber JH, Litturan PS, Meadow AT. Stature loss following skeletal irradiation for childhood cancer. *J Clin Oncol*1990; **8**: 304.
12. Olshan JS, Gubernick J, Parker RJ, D'angio GJ, Goldwin JW. The effects of adjuvant chemotherapy on growth in children with medulloblastoma. *Cancer*1992; **70**: 2013-2017.