

Caracterización de manifestaciones endocrinológicas de pacientes pediátricos con tumores cerebrales en Clínica Infantil Colsubsidio entre 2008 - 2014

Dra. Adelaida Andrea Reino Escobar

Residente de pediatría Universidad del Rosario

Investigador Principal

Dra. Sandra Maricela Roa Rodríguez

Endocrinóloga Pediatra

Asesor Temático

Dr. Richard Giovanni Buendía Godoy

Epidemiólogo - Endocrinólogo

Asesor Metodológico

Tesis para optar al título de

Especialista en pediatría

Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario

Escuela de medicina y ciencias de la salud

Bogotá, D.C. 2017



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Tabla de contenidos

1. Introducción
2. Planteamiento del problema
3. Justificación
4. Pregunta de investigación
5. Marco teórico
 - 5.1 Tumores cerebrales en niños
 - 5.1.1 Meduloblastomas
 - 5.1.2 Tumores Neuroectodérmicos Primitivos
 - 5.1.3 Astrocitomas
 - 5.1.4 Gliomas
 - 5.1.5 Ependimomas
 - 5.1.6 Craneofaringiomas
 - 5.1.7 Tumores del parénquima pineal
 - 5.1.8 Tumores del plexo coroideo
 - 5.2 Manifestaciones endocrinas de tumores cerebrales
 - 5.2.1 Hipopituitarismo
 - 5.2.2 Déficit de hormona de crecimiento y baja estatura
 - 5.2.3 Hiperprolactinemia
 - 5.2.4 Trastornos de la función tiroidea
 - 5.2.5 Deficiencia de hormona adrenocorticotropa
 - 5.2.6 Trastornos de LH/FSH
 - 5.2.6.1 Pubertad precoz
 - 5.2.6.2 Hipogonadismo hipogonadotrófico

- 5.2.7 Trastornos gonadales
- 5.2.8 Trastornos de mineralización ósea
- 5.2.9 Complicaciones metabólicas
 - 5.2.9.1 Diabetes insípida
- 6. Objetivos
 - 6.1 Objetivos principal
 - 6.2 Objetivos específicos
- 7. Metodología
- 8. Muestreo
- 9. Criterios de inclusión
- 10. Criterios de exclusión
- 11. Tabla de Variables
- 12. Recolección de información
- 13. Análisis Estadístico
- 14. Limitaciones y Sesgos
- 15. Consideraciones éticas
- 16. Cronograma
- 17. Presupuesto
- 18. Resultados
- 19. Discusión
- 20. Conclusiones
- 21. Bibliografía

Índice de tablas

Tabla 1. Descripción de Variables

Tabla 2. Variables Hormonales

Tabla 3. Valores normales hormonales

Tabla 4. Cronograma de Actividades

Tabla 5. Presupuesto

Tabla 6. Características de base de la población estudiada

Tabla 7. Talla y talla medio parental de la población estudiada

Tabla 8. Tumores cerebrales y manifestación endocrinas

Tabla 9. Pacientes con manifestaciones endocrinas que recibieron o no tratamiento

Tabla 10. Relación entre pacientes que presentaron manifestación endocrina, con los que no presentaron manifestación.

Índice de figuras

Figura 1. Asociación entre la dosis de irradiación craneal en la hipófisis anterior y el déficit hormonal.

Figura 2. Tipo de tumor cerebral distribuido por géneros

Figura 3. Tipo de tratamiento recibido distribuido por género

Figura 4. Tiempo de evolución de enfermedad a la primera valoración endocrinología pediátrica

Figura 5. Principales manifestaciones endocrinas, encontradas en el estudio.

Figura 6. Relación de tipo de tumor cerebral con manifestación endocrina

Resumen

Introducción

Debido a nuevas terapias para el tratamiento del cáncer en niños, son más los sobrevivientes. Presentan frecuentemente efectos secundarios a agentes específicos. Los pacientes con tumores cerebrales, por las terapias dirigidas al sistema nervioso central, tienen mayor riesgo de presentar manifestaciones endocrinas que de no recibir un diagnóstico oportuno y manejo adecuado pueden aumentar la morbi-mortalidad en la evolución del paciente.

Este estudio pretende caracterizar las manifestaciones endocrinas en sobrevivientes de tumores cerebrales, que acudieron a la consulta de endocrinología pediátrica en la Clínica Infantil Colsubsidio, Bogotá.

Metodología

Estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal. Se estableció la correlación entre el antecedente de tumor cerebral y alteraciones hormonales, que determinarían la presencia o no de manifestaciones endocrinas con otros factores asociados mediante un análisis multivariado.

Resultados

Se incluyeron 30 pacientes, 18 niñas (60%) y 12 niños (40%) y se encontró que de estos, 13 y 10 respectivamente, presentaron alguna manifestación endocrina. Algunos tumores cerebrales, no presentaron manifestación, otros una o varias manifestaciones endocrinas, las más frecuentes fueron baja talla, diabetes insípida, obesidad, hipotiroidismo central y pubertad precoz. Hubo valoración tardía por endocrinología pediátrica, después de la enfermedad 14.9 +/- 23,57 meses.

Conclusión

Los niños sobrevivientes a tumores cerebrales, pueden tener varias manifestaciones endocrinas. Se desconoce el momento exacto, en el cual presentarían alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis por lo que deben tener un seguimiento multidisciplinario, guiado desde el punto de vista hormonal por el endocrinólogo pediatra, vigilando repercusiones sobre órganos endocrinos que pueden tener a su vez repercusiones sistémicas.

Palabras clave:

Tumor cerebral, manifestación endocrina, sobrevivientes al cáncer, niños.

Summary

Introduction

Because of new therapies for the treatment of cancer in children, more survivors. They often have side effects to specific agents. Patients with brain tumors, due to therapies directed to the central nervous system, are at increased risk of endocrine manifestations, which, if not promptly diagnosed and adequately managed, may increase morbidity and mortality in patient evolution.

This study aims to characterize endocrine manifestations in survivors of brain tumors, who attended the pediatric endocrinology consultation at the Colsubsidio Children's Clinic in Bogotá.

Methodology

Descriptive, retrospective cross-sectional study. The correlation between the antecedent of brain tumor and hormonal alterations was established, which would determine the presence or not of endocrine manifestations with other associated factors through a multivariate analysis.

Results

We included 30 patients, 18 girls (60%) and 12 children (40%), and found that of these, 13 and 10 respectively, presented some endocrine manifestation. Some brain tumors showed no manifestation, others one or more endocrine manifestations, the most frequent were low stature, diabetes insipidus, obesity, central hypothyroidism and precocious puberty. There was a late evaluation by pediatric endocrinology, after the disease 14.9 ± 23.57 months.

Conclusion

Children surviving brain tumors may have several endocrine manifestations. The exact moment in which they present alterations of the hypothalamus-pituitary axis is unknown, so they must have a multidisciplinary follow-up, guided from the hormonal point of view by the pediatric endocrinologist, monitoring repercussions on endocrine organs that may have systemic repercussions

Keywords:

Brain tumor, endocrine manifestation, cancer survivors, children.

Introducción

Planteamiento del problema

Los pacientes oncológicos cada vez presentan mayor tasa de supervivencia por la presencia de nuevas terapias. En Estados Unidos se estima que uno de cada 530 adultos en su segunda o tercera década de la vida son sobrevivientes al cáncer infantil (56). Sin embargo son muchos los efectos secundarios tardíos que pueden presentarse; 75% de todos los pacientes oncológicos y hasta 95% de los pacientes tratados para tumores del sistema nervioso central desarrollan un efecto tardío; un tercio de ellos desarrollan dos o más complicaciones (3). Se encuentra mayor número de estas en el sistema endocrino hasta el 96% (4) de los casos, debido a los tipos de tratamiento para controlar estos tumores cirugía, radioterapia, quimioterapia. Entre las complicaciones más frecuentes están la deficiencia de hormona de crecimiento, insuficiencia de hormona adrenocorticotropa y tirotrópica, trastornos de desarrollo sexual, hiperprolactinemia, hiperparatiroidismo, otros menos frecuentes como osteopenia y osteoporosis relacionadas con uso de agentes quimiotácticos y glucocorticoides (5). En pacientes con antecedentes de tumores del sistema nervioso central en la edad pediátrica, en la adultez se han documentado sobrepeso, obesidad, dislipidemia y síndrome metabólico e infertilidad (6, 7).

Es por este motivo importante realizar un seguimiento estricto a los pacientes sobrevivientes de tumores de sistema nervioso central, ya que se desconoce el momento en el cual se manifiesten las diferentes alteraciones a nivel sistémico y principalmente endocrino, que pueden afectar el desarrollo normal y la calidad de vida de nuestros pacientes pediátricos. Se desconoce el tiempo en el que desarrollan los trastornos endocrinos, existen diferentes estudios donde se documentan estos posterior a los 5 años de realizados los tratamientos para el cáncer. En este estudio se quiere describir la evolución de las manifestaciones endocrinas en la población de la Clínica Infantil Colsubsidio durante los últimos 6 años en el seguimiento de los pacientes sobrevivientes a diferentes tipos de tumores cerebrales.

Justificación

Con el advenimiento de nuevas terapias y perfeccionamiento de técnicas quirúrgicas la supervivencia del cáncer en los niños ha mejorado considerablemente. Esto genera una nueva necesidad de evaluar y anticipar la corrección de los posibles efectos adversos posteriores a la enfermedad y derivados del tratamiento para la misma. Las anormalidades endocrinológicas son uno de los problemas más comunes y requieren una intervención temprana para evitar la repercusión en el desarrollo normal de los niños y las consecuencias que estas pueden tener a nivel sistémico y sobre la calidad de vida de estos pacientes.

En la consulta externa de endocrinología pediátrica de la Clínica Infantil Colsubsidio, se han detectado pacientes con antecedentes de tumores cerebrales receptores de diferentes terapias ya sean abordajes quirúrgicos, quimioterapia y /o radioterapia localizada o corporal total, con secuelas que se han manifestado como alteraciones endocrinológicas, dadas por alteraciones que pueden comprometer los diferentes ejes hormonales.

Estas manifestaciones dependerán de la edad al diagnóstico, el tipo de tratamiento, dosis y duración del mismo; por lo que es importante realizar una detección temprana, seguimiento y tratamiento oportuno para tratar correctamente las alteraciones hormonales que se presentan (trastornos del desarrollo, pubertad precoz o retardada, compromiso de la velocidad de crecimiento y talla final, trastornos tiroideos, obesidad, diabetes insípida, trastornos gonadales) y lograr así una evolución adecuada.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las manifestaciones endocrinológicas de los pacientes menores de 18 años con tumores cerebrales atendidos en la Clínica Infantil Colsubsidio entre los años 2008 y 2014?

Marco teórico

Tumores cerebrales en niños

La incidencia de cáncer en niños en los países desarrollados ha aumentado constantemente; pero esta a su vez viene acompañada de una marcada mejoría en el pronóstico. De acuerdo con datos europeos, de Estados Unidos y a la clasificación de cáncer infantil las leucemias en el 34%, los tumores cerebrales en el 23% y los linfomas en el 12%, representan los grupos diagnósticos más grandes en menores de 15 años de edad. El grupo heterogéneo de los tumores del sistema nervioso central incluye los morfológicamente malignos, semi-malignos y no malignos. Los astrocitomas (10,5%), los tumores embrionarios (5%), especialmente los meduloblastomas y tumores cerebrales neuroectodérmicos primitivos) y los ependimomas (2.2%), son los diagnósticos individuales más frecuentes. En general los niños se ven más frecuentemente afectados que las niñas (8).

Los tumores cerebrales en niños son la segunda neoplasia maligna en esta población. La causa de la mayoría de estos tumores es desconocida, pero existen una serie de condiciones predisponentes que dan lugar a ciertos tipos de tumores cerebrales.

El manejo de estos pacientes debe ser de forma multidisciplinaria, dada la complejidad de la patología, el tratamiento específico, las secuelas, posibles complicaciones y efectos adversos que se puedan presentar secundarios al tratamiento determinado para cada paciente.

Meduloblastomas

El meduloblastoma es el tumor maligno más frecuente en los niños y representa aproximadamente el 20% de los tumores que afectan a los niños entre los 0 y 14 años, existe un pico de distribución entre los 3 y 4 años y entre los 8 y 10 años de edad. Se puede presentar en adolescentes y adultos jóvenes pero con menor frecuencia. La causa es desconocida; se ha relacionado con síndromes familiares como el Síndrome de Gorlin, Síndrome de Turcot y el Síndrome de Li-Fraumeni que tienen predisposición genética para el desarrollo de meduloblastoma. En general la tasa de supervivencia de los pacientes han llegado al 70 – 80% a través de protocolos de tratamiento que incluyen combinación de

cirugía, radioterapia cráneo – espinal (niños > de 3 años) y quimioterapia (9). La estratificación de riesgo está basada en características clínicas; edad al momento del diagnóstico, extensión de la resección quirúrgica, estado metastásico y características histológicas. Es así como niños < de 3 años, pacientes con residuo tumoral > a 1.5 cm², después de neurocirugía y difusión leptomenígea al momento del diagnóstico se consideran de alto riesgo y los que no riesgo promedio.

Los síntomas están relacionados con la obstrucción del líquido cefalorraquídeo y la participación directa del cerebelo y el tronco cerebral. La cefalea y vómitos causados por el aumento de la presión intracraneal son inespecíficos durante las primeras etapas. Se puede presentar inestabilidad en un 50 a 80% de los pacientes, esotropía uni o bilateral y papiledema, torpeza, disminución del rendimiento académico son otros síntomas que pueden indicar lesión cerebelosa. La macrocefalia, letargo inexplicable y la inclinación de la cabeza son más comunes en los bebés.

El diagnóstico de meduloblastoma se sospecha con base a estudios imagenológicos. Una presentación típica es la presencia de masa en sólida en la fosa posterior en la línea media que parece surgir del cerebelo y ocupa el IV ventrículo. Ocasionalmente puede surgir de la cara lateral del hemisferio cerebeloso. Más del 75% de los tumores surgen de forma centralizada desde el vermis cerebeloso, aunque en niños mayores hay una mayor incidencia de tumores dentro de los hemisferios de forma lateral. El diagnóstico diferencial se realiza con ependimoma, astrocitoma pilocítico; en niños pequeños tumor rabdoide atípico teratoideo que puede mostrar la participación del ángulo pontocerebeloso.

La intervención inicial es la remoción completa del tumor primario. La radiación espinal es un componente importante de la terapia adyuvante, mostrando mejoría en la supervivencia y el éxito de tratamiento, seguida de quimioterapia a base de platino. Estos enfoques en tratamiento han mejorado la supervivencia libre de tumor a 5 años por encima del 80% en pacientes con riesgo promedio. Pero tiene un alto costo en los sobrevivientes, se han observado efectos adversos a nivel neurocognitivo; que conlleva a disfunción intelectual y social, sordera neurosensorial, envejecimiento prematuro, aumento del riesgo de eventos cerebro vasculares, cáncer secundario, trastornos endocrinos; el 90% de los pacientes

desarrollan deficiencia de hormona de crecimiento y muchos desarrollan deficiencias de otras hormonas que requieren suplementación durante toda la vida.

Tumores Neuroectodérmicos Primitivos

Los tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET) son tumores de células primitivas indiferenciadas de origen neuroectodérmico. Constituyen aproximadamente el 2.5% de los tumores cerebrales en niños. Se presenta principalmente en niños y adolescentes. Aunque están situados sobre todo en los hemisferios cerebrales; pueden encontrarse en cualquier lugar del sistema nervioso central incluyendo fosa posterior, tronco cerebral y médula espinal.

Debido a la similitud histológica con el meduloblastoma, los niños con PNET han sido tratados en protocolos con resección quirúrgica, radiación espinal y quimioterapia. El tratamiento se basa en la edad y grupo de riesgo. Los niños mayores de 3 - 4 años se tratan con cirugía, radioterapia y quimioterapia, en función del riesgo definido por enfermedad metastásica, histología o enfermedad residual. Los bebés y niños pequeños son tratados con radiación y quimioterapia intensiva.

Astrocitomas

Los astrocitomas de bajo grado surgen en todo el sistema nervioso central, se encuentran más frecuentemente en cerebelo seguido por cerebro, estructuras de la línea media profundas, vías ópticas, tronco cerebral y médula espinal. Los astrocitomas pilocíticos son los segundos tumores cerebrales en niños más frecuentes después de tumores embrionarios en pacientes de 0 – 4 años de edad, los primeros de 5 – 14 años de edad y los segundos más comunes después de tumores hipofisarios en jóvenes de 15 – 19 años (10). Los resultados en este grupo de tumores en general son buenos dependen de la extensión de resección quirúrgica y la clasificación histopatológica.

Son generalmente tumores de crecimiento lento, bien circunscritos. Comprende el 21% de los tumores en niños de 0 a 14 años, 16% de los tumores en niños de 15 a 19 años (11). Su localización más frecuente es en los hemisferios cerebelosos, aunque también se puede presentar en la vía óptica hipotalámica, región del tálamo y ganglios basales, hemisferios

cerebrales y tallo cerebral, inclusive en la médula espinal. La presentación de estos tumores presenta una asociación con neurofibromatosis tipo I.

Al conseguir una escisión completa del tumor no se requiere tratamiento adicional y la recaída es rara. Sin embargo si hay tumor residual debido al tamaño, localización o el efecto provocado por la escisión completa del mismo, regímenes de quimioterapia y radioterapia son eficaces aunque no son curativos y lleva a efectos secundarios a estos. La radioterapia se reserva para pacientes que han agotado tratamiento quimioterapéutico y opciones quirúrgicas.

Gliomas

Glioma óptico

Los gliomas de la vía óptica representan entre el 3 – 5% de los tumores cerebrales infantiles. Generalmente en la primera década de la vida 75% y 60% son diagnosticados antes de los 5 años, se relaciona entre un 11 – 33% con neurofibromatosis tipo 1, esta asociación tiene un curso más benigno pueden ser bilaterales y multifocales; por lo general dentro de los nervios ópticos, pero pueden aparecer en cualquier lugar a lo largo de la vía óptica. Los gliomas quiasmáticos en su mayoría no se asocian a neurofibromatosis tipo 1, tiene un curso más agresivo y se relacionan con síndrome diencefálico (hipersomnias y caquexia). Generalmente son gliomas de bajo grado pero su curso clínico y la historia natural de la enfermedad son muy variables; lo que hace que su tratamiento sea difícil (12). En imágenes diagnósticas un 25% están en el disco óptico y los nervios, 40 – 75% involucra al quiasma, de estos 33 – 60% se consideran lesiones posteriores que también implican al hipotálamo o al III ventrículo (12).

Los pacientes pueden estar asintomáticos o con síntomas que varían de acuerdo a la ubicación. Los pacientes con tumores intraorbitarios pueden presentar proptosis, estrabismo o pérdida de visión; mientras que pacientes con tumores intracraneales pueden presentar pérdida visual, alteraciones hipotalámicas, endocrinas e hidrocefalia obstructiva.

El diagnóstico se confirma con imágenes, el hallazgo característico en radiografías simples es el agrandamiento de los canales ópticos y una silla turca en forma de J, presentado en los

pacientes entre un 65 – 85%, en la tomografía computarizada cuando el tumor está en los nervios se evidencia una delimitada tortuosidad de estos, si está a nivel quiasmático se puede evidenciar una imagen supraselar calcificada. La imagen diagnóstica de elección es la resonancia magnética los hallazgos típicos incluyen una lesión iso o hipointensa en T1 con hiperintensidad en T2 y con el medio de contraste presenta un realce homogéneo. El seguimiento de progresión y respuesta al tratamiento de los tumores se puede realizar con resonancia magnética o con tomografía por emisión de positrones que puede llegar a presentar cambios incluso antes que la resonancia.

La quimioterapia se realiza como primera línea para tumores progresivos y radioterapia para progresivos en pacientes entre 5 – 7 años. El procedimiento quirúrgico tiene indicación en tumores que causen efecto de masa o hidrocefalia y tumores confinados a la órbita o nervio óptico unilateral. El tratamiento se divide en observación, cirugía, radioterapia, quimioterapia. Pacientes asintomáticos, con tumores pequeños pueden ser observados, si por el contrario presentan síntomas pérdida de la agudeza visual, alteraciones endocrinas o hidrocefalia pueden requerir intervención quirúrgica agresiva. La radioterapia era la terapia de elección sin embargo a caído en desuso debido a alteraciones secundarias a esta, endocrinas, cognitivas, desarrollo de nuevos tumores cerebrales y la enfermedad de moyamoya en pacientes con neurofibromatosis tipo 1(12). La cirugía se realiza en pacientes cuando el tumor está limitado al nervio óptico porque genera ceguera. Aunque no se ha encontrado que la citoreducción quirúrgica pueda afectar la supervivencia global, la disminución del volumen tumoral puede solucionar síntomas como la hidrocefalia obstructiva o el efecto de masa. Las indicaciones quirúrgicas actuales comprenden afectación del nervio progresiva, proptosis, ceguera, tumores quiasmáticos bilaterales que generen efecto de masa o hidrocefalia. Se encuentra contraindicada en tumores infiltrantes. En pacientes con neurofibromatosis tipo 1 el manejo quirúrgico puede fallar ya que se trata de una enfermedad difusa, por lo que de acuerdo al paciente y las manifestaciones que presente se realiza. La quimioterapia se considera tratamiento de primera línea en pacientes < de 3 años con enfermedad progresiva o sintomática. La radioterapia se realiza en pacientes con gliomas del nervio óptico progresivos, sintomáticos en > de 5 – 7 años de edad. Las nuevas técnicas de radioterapia, radiocirugía estereotáctica, radioterapia conformacional se ha asociado con un 79% de tasa de supervivencia a un año sin que se

presenten tantas alteraciones endocrinas y cognitivas (12). Las recomendaciones actuales sugieren que niños < de 7 años de edad deben recibir quimioterapia como tratamiento de primera línea, los niños entre 7 y 10 años de edad se encuentran en una zona gris de los pacientes que pueden o no justificar la radioterapia y > de 10 años recibirán 45 – 50 Gy en fracciones de 160 – 200 cGy cada uno (12).

Glioma pontino intrínseco

De los tumores cerebrales pediátricos los tumores del tronco encefálico representan entre un 10 a 20% de los casos de estos el glioma pontino intrínseco representa el 80% de todos los tumores del tronco cerebral. Este es uno de los tumores más letales con tasas de supervivencia entre el 5 al 10%. El pico de incidencia es entre los 5 y 10 años y el diagnóstico puede realizarse con base a la historia clínica y hallazgos en la resonancia magnética. La mayoría de estos tumores se clasifican de acuerdo a la clasificación histológica de OMS como fibrilar grado II o gliomas de alto grado III – IV (11).

El tratamiento de elección es la radioterapia con buena respuesta inicial; sin embargo la progresión del tumor es inevitable, con adición de quimioterapia no se ha logrado mejoría en la supervivencia global.

Gliomas de alto grado

Se definen como tumores de origen glial con un grado III o IV de histología según OMS. Los más comunes son el astrocitoma anaplásico (OMS grado III), glioblastoma multiforme (OMS grado IV), hay otros menos frecuentes clasificación OMS III oligodendroglioma anaplásico, oligoastrocitoma anaplásico, astrocitoma anaplásico pilocítico y grado IV glioblastoma de células gigantes y gliosarcoma, otros tumores gliales que tienen histología OMS grado II a IV, pero presentan mala evolución clínica como gliomas intrínsecos pontinos, gliomatosis cerebri (13).

Es común a este tipo de tumores que son difíciles de tratar y no responde igual a la terapia agresiva, la radiación y la cirugía son los manejos de elección, presentando una mejor respuesta los niños que los adultos. A pesar de las mejoras de los tratamientos existentes para tratar estos tipos de tumores estos pacientes presentan un pobre pronóstico.

Glioblastoma Multiforme

El glioblastoma multiforme es el tumor cerebral más común y maligno en adultos, es poco común en los niños; representa aproximadamente 7 - 9% de los tumores del sistema nervioso central y 0.6 – 7.9% de todos los glioblastomas (14). En los niños el pronóstico es mejor. Se pueden definir de acuerdo a la morfología y a la clínica 2 subtipos de glioblastoma. Glioblastoma primario se caracteriza por un tiempo de aparición < de 3 meses y ausencia de una lesión pre-existente, siendo este menos maligno, el glioblastoma secundario con crecimiento más lento, de varios años, se encuentran variantes histológicas poco frecuentes de glioblastoma, el subtipo de células gigantes y el gliosarcoma (15).

Entre los factores de riesgo para desarrollar glioblastoma multiforme están síndromes tumorales hereditarios; síndrome de Turcot o síndrome Li-Fraumeni, antecedentes de radioterapia previa. Pero muchos se originan de forma esporádica sin ningún tipo de predisposición genética conocida.

Los signos y síntomas neurológicos dependen de la ubicación del tumor y de su tasa de crecimiento. Los glioblastomas con frecuencia se presentan síntomas generalizados causados por la infiltración difusa del tumor, edema cerebral y aumento de la presión intracraneal como lo son dolor de cabeza, convulsiones, alteraciones mentales, náuseas y vómitos (14).

El tratamiento de glioblastoma es una combinación de escisión, radioterapia y quimioterapia. El objetivo de la operación inicial es la eliminación máxima del tumor, seguida de radioterapia y quimioterapia. La mediana de supervivencia de los pacientes pediátricos es de aproximadamente 50 semanas. Sin embargo, aproximadamente 3 - 5 % de los pacientes viven más de 5 años (14).

Ependimomas

Los ependimomas son de crecimiento lento, bien circunscritos, son aproximadamente el 10% de todos los tumores primarios del sistema nervioso central en niños. Surgen del revestimiento ependimal del sistema ventricular o el canal central de la médula espinal. El 90% son intracraneal y hasta dos tercios de ellos se producen en la fosa posterior. Hay 2 picos de incidencia uno los 7 primeros años de vida y el segundo entre la tercera y quinta

década de la vida. La relación hombre a mujer es entre 1.3 y 2.0. Dentro de la fosa posterior los ependimomas representan el cuarto tumor más común en niños, después de meduloblastoma, astrocitoma cerebeloso y glioma del tronco encefálico. Por lo general crecen fuera del IV ventrículo a través de los agujeros de Luschka y Magendie hacia el ángulo pontocerebeloso y a través del agujero occipital en el canal cervical superior alrededor de la médula espinal. En la resonancia magnética son heterogéneos, irregulares, contienen quistes, calcificaciones y hemorragia ocasional. Los ependimomas varían desde tumores bien diferenciados sin anaplasia, mitosis raras o ausentes, pleomorfismo leve hasta lesiones altamente celulares con actividad mitótica, anaplasia, proliferación microvascular y necrosis pseudoempalizada. Generando así diferentes grados de tumores de acuerdo a la estadificación de la OMS, para clasificar su tratamiento, pronóstico y riesgo de recaída.

El único factor pronóstico en el manejo del ependimoma es la extensión de la resección del tumor; ya que mejora la tasa de supervivencia. Depende del grado, compromiso y localización del tumor. Procedimientos quirúrgicos agresivos pueden dar buen pronóstico pero generar parálisis de los nervios craneales inferiores con los efectos secundarios propios de la misma. La radioterapia postoperatoria local aumenta la supervivencia global de los pacientes aproximadamente de 60 a 85%. Aunque tienen buena respuesta a la quimioterapia, su contribución a la supervivencia global, no se ha demostrado.

Craneofaringioma

Los craneofaringiomas son tumores benignos de crecimiento lento, localizados en la región selar y paraselar del sistema nervioso central. Presenta una incidencia entre 0.13 hasta 2 por 100.000 habitantes por año con una prevalencia de 1 a 3 /100000 habitantes, no se presenta variación en cuanto al sexo o la raza. La distribución por edad presenta 2 picos en niños de 5 a 14 años y en adultos de 65 – 74 años de edad, en los niños representa el 5% de todos los tumores cerebrales y el 50% de los tumores de la silla turca (16).

Presenta síntomas como cefaleas, alteraciones visuales y a nivel endocrinológico se puede evidenciar alteraciones en el crecimiento, hipotiroidismo, diabetes insípida, amenorrea, alteraciones puberales y obesidad. En general se presenta un retraso de 1 – 2 años entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico. El diagnóstico neuroradiológico se basa en 3

componentes del tumor (quística, sólida y calcificada) y su localización en la silla turca. El diagnóstico definitivo por el reporte patológico de la muestra quirúrgica. El tratamiento actual es la escisión total macroscópica del tumor; si no hay invasión hipotalámica, si está presente se realiza una colectomía subtotal con radioterapia postoperatoria. Los pacientes con antecedente de este tumor presentan una supervivencia en promedio de 5 años, asociado a morbilidad dada por alteraciones neurológicas y disfunciones endocrinas (16).

Tumores del parénquima pineal

Los tumores del parénquima pineal son los tumores malignos más comunes después de los tumores de células germinales que se producen en la región pineal. Estos incluyen Pineoblastoma, que se produce principalmente en la infancia, Pineocitoma, y los Tumores del Parénquima Pineal Mixtos.

El enfoque terapéutico es multimodal. Se puede realizar biopsia estereotáctica para establecer el diagnóstico.

El Pineoblastoma es la variante más maligna, se considera un subgrupo de los tumores neuroectodermicos primitivos. Los datos han demostrado que los resultados de supervivencia de la terapia combinada de quimioterapia y radiación en la región pineal se acercan al 70% a los 5 años, similar al observado para el meduloblastoma.

El abordaje del Pineocitoma generalmente es quirúrgico (17).

Tumor del plexo coroideo

Los tumores del plexo coroideo representan el 2 - 4% de los tumores del SNC en niños. Son el tumor más frecuente del SNC en menores de 1 año de edad y representan el 10 - 20% de los tumores del sistema nervioso central en los niños. Son neoplasias epiteliales intraventriculares que surgen del plexo coroideo; se presentan predominantemente en la región supratentorial en los ventrículos laterales. Los signos y síntomas se presentan debido al aumento de la presión intracraneana; los bebés pueden presentar macrocefalia y déficits neurológicos focales.

Entre las lesiones tumorales pertenecientes a este grupo se encuentra el Papiloma del plexo coroideo (grado I de la OMS), el más común de este grupo, el cual es una lesión bien circunscrita en neuroimagen. Carcinoma del Plexo coroideo (OMS grado III) es un tumor

maligno con potencial metastásico que se puede diseminar a través del líquido cefalorraquídeo; se caracteriza por presentar: pleomorfismo nuclear, de alto índice mitótico, y el aumento de la densidad celular. Los tumores se asocian con el síndrome de Li-Fraumeni. El Virus de simio 40 (SV40) puede jugar un papel etiológico en los tumores del plexo coroideo.

Después de la resección quirúrgica completa, el porcentaje de curación para el papiloma del plexo coroideo se acerca al 100%, mientras que para el carcinoma del plexo coroideo se aproxima al 20-40%.

Estos pacientes se benefician de la terapia de radiación y / o quimioterapia para un mejor control de la enfermedad especialmente para el carcinoma del plexo coroideo (17).

Manifestaciones endocrinas de tumores cerebrales

El eje hipotálamo hipofisiario es altamente sensible a modificaciones que se hagan a este nivel o cercano a este, es así como en los pacientes con tumores cerebrales, se presentan diversas alteraciones, secundarias al tratamiento. La localización del tumor y el área extirpada, edad de aparición, histología del tumor, uso de esteroides después del diagnóstico, asociación con quimioterapia, endocrinopatías previas y la radioterapia, pueden generar alteraciones en la producción hormonal normal, el compromiso secundario a la radioterapia dependerá de las dosis acumuladas y su progresión en el tiempo. Así mismo también se pueden ver afectadas la glándula tiroidea y las gónadas. El riesgo de presentar disfunción endocrina se incrementa cuando existe la combinación de quimioterapia y radioterapia (19).

En el estudio de sobrevivientes de cáncer en la niñez, realizado en Estados Unidos, una corte multiinstitucional de 14,290 pacientes en 5 años, se analizaron las diferentes manifestaciones endocrinas que podrían tener estos pacientes con diferentes tipos de cáncer infantil, encontraron que el 44% de los pacientes tenían una anomalía endocrina, el 16,7% tenían dos y el 6,6% tenían tres o más. De todos los tipos de cáncer, los sobrevivientes de linfoma de Hodgkin tuvieron los niveles más altos de anomalías endocrinas (60,1%), seguidos por los que presentaron neoplasias malignas del SNC (54%). Las alteraciones hormonales inician por déficit de hormona de crecimiento, seguido por deficiencia de hormona tiroestimulante, gonadotrofinas y hormona adrenocorticotropa. Estos hallazgos destacan la necesidad de un monitoreo endocrino a largo plazo de estos pacientes (49).

Los pacientes con tumores cerebrales, dependiendo del tipo que presenten, reciben como tratamiento, cirugías, quimioterapia y radiación craneal, los cuales se pueden utilizar como terapia única o combinación de varias de ellas. Es así como dependiendo de estos pueden presentar las diversas manifestaciones endocrinas.

Si el tratamiento recibido fue radiación craneal. El impacto que genera dependerá del campo afectado, la dosis total, y el horario. Además debe tenerse en cuenta que de acuerdo a la radiación total recibida, se presentará el desarrollo de deficiencias hormonales de la pituitaria. El eje más sensible a la radiación es el de la hormona de crecimiento y puede ser afectada a dosis de 18 Gy. A dosis hipotalámicas de radiación > 40 Gy, pueden verse comprometidas la secreción de gonadotropina, corticotropina, y tirotropina. La edad del paciente en el momento que recibió la radiación puede afectar el grado de daño

hipotalámico-hipofisario, entre más joven lo reciba mayor efecto nocivo y presentará más pronto los déficit hormonales que generarán las manifestaciones endocrinas (55).

Los efectos de los agentes quimioterapéuticos sobre el sistema endocrino son menos extensos que los efectos de la radiación. Los agentes alquilantes, metales pesados, y alquilantes no clásicos causan disfunción gonadal masculina y femenina. La ciclofosfamida es uno de los agentes alquilantes más comúnmente utilizados en los protocolos de tratamiento para cánceres pediátricos; hombres tratados con dosis acumulativas $> 7,5 \text{ g / m}^2$ están en mayor riesgo de toxicidad gonadal. La disfunción gonadal femenina como resultado de agentes alquilantes puede resultar en la pubertad retardada o detenida, menopausia prematura, o infertilidad. El uso de agentes antimetabolitos (metotrexate) y corticosteroides (prednisona y dexametasona), altera el metabolismo óseo porque dificulta la adquisición de la masa ósea máxima y aumenta el riesgo de aparición precoz de osteopenia (55).

La sensibilidad a la radiación es diferente para cada eje hipotalámico-hipofisario (Figura 1). El eje somatotrópico es el más sensible, seguido por el eje FSH-LH, mientras que el ACTH y el TSH, sus células productoras son las más resistentes. Se ha demostrado que una dosis única de 3 Gy puede perjudicar in vitro la secreción de GH y prolactina por las células de la pituitaria, mientras que las células secretoras de TSH eran resistentes a dosis superiores a 10 Gy (51).

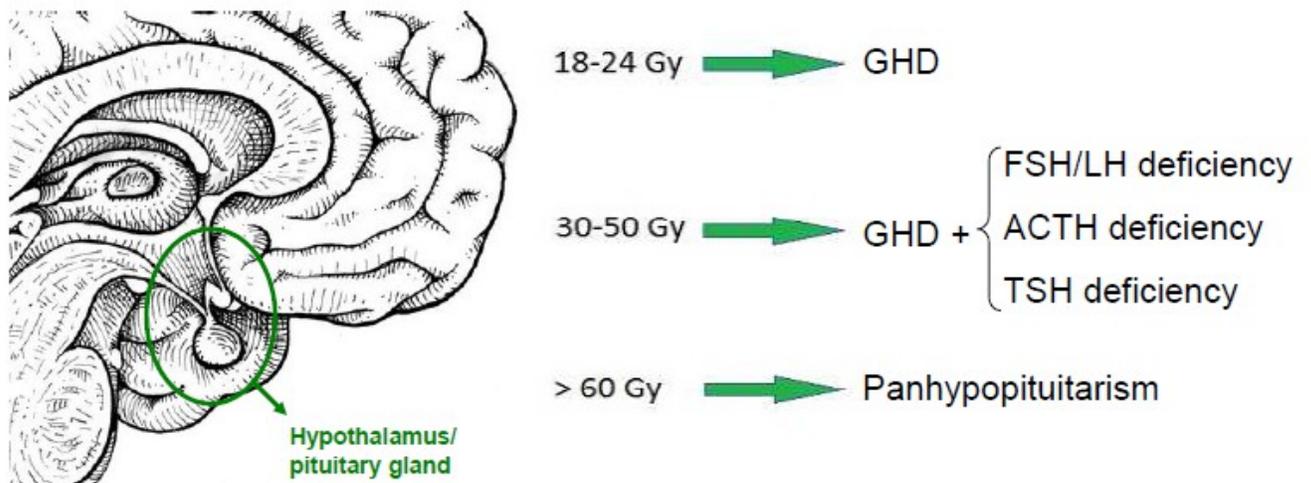


Figura 1. Asociación entre la dosis de irradiación craneal en la hipófisis anterior y el déficit hormonal. Modificada de Rutter et al 2007 (50, 51)

Deben tenerse en cuenta los siguientes síntomas, para referir de manera oportuna a evaluación endocrina; tasa de crecimiento lenta, fracaso en la recuperación del

crecimiento, alteración puberal, obesidad, fatiga persistente, polidipsia o poliuria, piel seca, cabello quebradizo, galactorrea; menstruación anormal, disfunción sexual, fracturas de fragilidad. Los pacientes asintomáticos con riesgo de endocrinopatía por el tipo de cáncer presentado y la terapia que recibieron para el mismo, deben tener un seguimiento anual. Este debe incluir una revisión para los síntomas endocrinos; valoración antropométrica y velocidad de crecimiento, peso, IMC, evaluación nutricional, incluyendo los niveles de calcio y vitamina D, evaluación de la etapa puberal, volumen testicular y ritmo de la pubertad, medición (a los 11 años) de los niveles de LH, FSH y testosterona o estradiol, medición de los niveles de TSH y T4 libre (52).

Hipopituitarismo

El hipopituitarismo se caracteriza por la pérdida de función de la glándula hipófisis anterior: la cual se encarga de la producción de la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) (conocidas como gonadotropinas), la hormona del crecimiento (GH), corticotropina, tirotropina, y la prolactina. El lóbulo posterior es responsable de la liberación de dos hormonas, la vasopresina (hormona antidiurética) y la oxitocina, que son importantes sobre todo para la regulación del balance de agua y el parto, respectivamente.

El término, hipopituitarismo, describe la deficiencia de una o más de las hormonas de la hipófisis anterior o posterior. Panhipopituitarismo indica la pérdida de todas las hormonas hipofisarias, pero se utiliza en la práctica clínica para describir a los pacientes con deficiencia de GH, gonadotropinas, corticotropina, y tirotropina en los cuales la función hipofisaria posterior se mantiene intacta. El impacto clínico de hipopituitarismo puede variar y está determinado por la edad en que la condición ocurre, su rapidez de inicio, el sexo del paciente, la causa subyacente, y el patrón de deficiencias hormonales (20).

El hipotálamo es más sensible a la radiación y se ve afectado por dosis más bajas de radiación craneal que la hipófisis. Con dosis de irradiación craneal menores a 50 Gy; el sitio primario de daño de la radiación es el hipotálamo, y por lo general se asocia con déficit de hormona de crecimiento aislado, dosis más altas también pueden producir daño directo en la región anterior de la hipófisis que lleva de forma temprana a deficiencias hipofisarias múltiples (21).

El hipopituitarismo puede desarrollarse de meses a años, es documentada entre el 20 al 50% después de 5 años de haber recibido radiación directa en la región hipofisaria. De acuerdo con un estudio desarrollado por Minniti et al el hipopituitarismo de novo se desarrolló con dosis de 45 – 50 Gy con una tasa de 57% a los 5 años, 78% a los 10 años y 85% a los 15 años, distribuido en alteraciones gonadales, tiroideas e insuficiencia de cortisol. Datos retrospectivos sugieren que el hipopituitarismo presentado por la radiación se relaciona a su vez con la dosis y el sitio de radiación, si esta es a nivel de tallo hipofisario o el hipotálamo aumenta el riesgo para desarrollar alteración endocrina (19).

La disfunción hipotálamo-hipofisaria secundaria a la radiación es también dependiente del tiempo. Hay un aumento en la frecuencia y severidad de los déficits hormonales con un intervalo de tiempo más largo después de la radioterapia. Es un proceso progresivo que puede ser atribuido a los efectos retardados de la radioterapia sobre el eje o el desarrollo de la atrofia hipofisaria secundaria. Es por esto que los pacientes requieren un seguimiento continuo con pruebas anuales de la función hipofisaria en pacientes tratados con radiación craneal para tratamiento de tumores cerebrales (21).

Déficit de hormona de crecimiento y baja estatura

El trastorno que aparece más frecuente y de forma más temprana es el déficit de hormona de crecimiento, determinado por la medición de las concentraciones de IGF-I. La causa de la alteración en el crecimiento es multifactorial, déficit de hormona de crecimiento, nutrición inadecuada, hipotiroidismo, insuficiencia en la ganancia de altura en la pubertad debido al hipogonadismo, terapia con corticoesteroides, daño directo de radioterapia sobre la columna o los huesos largos, drogas citotóxicas.

Tiene una prevalencia de alrededor del 12,5 %, aumentando esta en pacientes expuestos a radiación craneal en dosis altas, como se encuentra en los pacientes con antecedente de meduloblastoma quienes pueden presentar una incidencia acumulada de déficit de hormona de crecimiento mayor al 90 % a los 4 años de seguimiento (56).

La deficiencia de hormona de crecimiento genera en los niños retraso en el crecimiento, pero si se manifiesta en etapas más tardías los pacientes pueden presentar disminución de la

masa muscular y de la fuerza, obesidad visceral, fatiga, deterioro de la atención y la memoria, disminución de la calidad de vida, adicionalmente podrían presentar dislipidemia y aterosclerosis prematura(22).

La baja talla se relaciona con bajas concentraciones de IGF-I, sin embargo esta varía de acuerdo a la edad del paciente al momento del diagnóstico del tumor. La deficiencia de la hormona de crecimiento se debe a un daño directo del hipotálamo debido a la localización del tumor, o del tipo de tratamiento realizado, cirugía o radioterapia. Aproximadamente el 40% de los adultos tratados en la infancia por un tumor cerebral presentaron baja altura (por debajo de percentil 10) (23). La baja talla es una consecuencia tardía al déficit de hormona de crecimiento, se debe detectar desde antes por una desviación en el comportamiento de la talla del niño y la velocidad de crecimiento. En caso de retraso del crecimiento se utilizan pruebas de concentración y la estimulación de hormona de crecimiento IGF-I (5, 24,25).

La radioterapia craneal especialmente en la zona hipotálamo hipofisiaria y la radiación en la zona espinal son factores de riesgo para la restricción del crecimiento y la baja estatura (23). Una dosis acumulativa de 16,1 Gy en el hipotálamo sería considerada la dosis media de radiación para lograr un 50% de riesgo de déficit de hormona de crecimiento a los 5 años (26). Este déficit también se puede observar dentro de los 5 años con la radioterapia externa, cuando las dosis exceden 30 Gy, sin embargo después de dosis bajas entre 18 y 24 Gy, puede no desarrollar alteración a los 10 o más años (25). Según un estudio realizado por Darzy y col se realizó un análisis de la secreción espontánea de hormona de crecimiento en adultos que recibieron radioterapia craneal en la infancia hasta 40 Gy y en controles normales y concluyeron que la disfunción neurosecretora era muy rara incluso inexistente en los adultos (27). Cuando se administraron dosis mayores entre 30 – 50 Gy, aproximadamente del 50 – 100% de los pacientes presentan insuficiencia de hormona de crecimiento, en relación con la edad el esquema administrado y el tiempo transcurrido post radioterapia 80 % se afectan dentro de los 5 años, dosis mayores 50 – 70 Gy el 100% de los pacientes a los 5 años de seguimiento presentan insuficiencia de hormona de crecimiento (28,29)

En algunos pacientes con antecedentes de meduloblastoma y ependimoma la irradiación sobre la columna tiene un papel importante, porque condiciona a pérdidas de hasta 9 – 10 cm, si la irradiación ocurre al año de edad y de 7 cm, si se produce a los 5 años (30). En el estudio realizado por Ogilvy-Stuart y Shalet evidenciaron que los pacientes diagnosticados con meduloblastoma y que recibieron como tratamiento radioterapia craneoespinal, pueden tener un crecimiento desproporcionado, en el cual la columna vertebral es más corta que las piernas. Tanto las piernas como la columna vertebral responden al tratamiento con hormona de crecimiento, sin embargo la columna vertebral responde menos por el daño en el crecimiento causado por la irradiación (46).

El antecedente de tumor cerebral en la infancia se asoció con deficiencia de hormona de crecimiento pre radioterapia en 22% de los casos de tumores ubicados en la fosa posterior, 33% en hemisferios cerebrales, 40% en tálamo, 50% en hipotálamo/ vía óptica y 88% en la región selar (31).

Dada la complejidad de la endocrinología en niños, se recomienda que niños que reciben irradiación craneal deban someterse a evaluación del crecimiento y estado puberal cada 6 meses. Si se observa una disminución en la velocidad de crecimiento o evidencia de la pubertad precoz, el niño debe ser referido a un endocrinólogo para que la evaluación formal de la función hipofisaria puede llevarse a cabo (20).

Pacientes sobrevivientes que recibieron exclusivamente quimioterapia presentan aproximadamente 2% deficiencia de hormona de crecimiento evidenciada por baja velocidad de crecimiento (31).

Se debe realizar una adecuada evaluación antropométrica del paciente, la cual se puede completar con exámenes, como lo son la edad ósea, para evaluar la madurez esquelética y comparar con su edad cronológica. Una edad ósea retardada puede indicar que hay un crecimiento más lento, mientras que una edad ósea avanzada puede indicar que ha ocurrido un crecimiento significativo, por lo que se puede comprometer el crecimiento y la altura final del niño (45).

El Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (NICE) (2015), apoya el uso de Hormona de crecimiento en supervivientes de cáncer infantil, en cuyos casos y después de una valoración y pruebas dinámicas apropiadas y reconocidas, se demuestre deficiencia. A diferencia de los niños sin antecedentes clínicos de cáncer, este grupo de pacientes debe someterse a una prueba de estimulación (45).

Los niños pueden beneficiarse de terapia de reemplazo de hormona de crecimiento, para corregir el deterioro del crecimiento y de la talla final; sin embargo el tratamiento no elimina el riesgo de baja talla en la edad adulta (23).

Existe un riesgo teórico que la terapia de reemplazo con hormona de crecimiento puede aumentar el riesgo de recaída tumoral, o en el desarrollo de un cáncer secundario.

En el meta-análisis realizado por Wang, Zhi-Feng et al, indicaron que la terapia con hormona de crecimiento no está asociada con un mayor riesgo de recurrencia para los tumores cerebrales pediátricos, con un RR combinado de 0,470 (IC del 95% 0,372-0,593). Además encontraron que al parecer la terapia con hormona de crecimiento puede reducir el riesgo de reaparición tumoral, sin embargo los mecanismos relacionados con esto, no están completamente entendidos, por lo que debe seguirse investigando. En este mismo estudio se realizó el análisis de subgrupos para los diferentes tipos de tumores cerebrales, encontrando así que en los pacientes con antecedente de meduloblastoma y de astrocitoma, la terapia con hormona de crecimiento disminuyó la recurrencia tumoral, mientras que en pacientes con ependimomas, no se encontró ningún efecto. Describen también que la terapia con hormona de crecimiento, está asociada con un mayor riesgo de neoplasia secundaria para tumores cerebrales pediátricos, con un RR combinado de 1,838 (IC del 95%: 1,053-3,209). Sin embargo, sólo fueron tres estudios los que proporcionaron esta información, los cuales tenían un tamaño de muestra pequeño, y las conclusiones no eran ciertas, según lo referido por los autores, por lo que son necesarias otras cohortes prospectivas (47). Esto también ha sido corroborado en las bases de datos KIGS y NCGS quienes realizan un monitoreo exhaustivo de la seguridad y la eficacia de la hormona de crecimiento recombinante en los pacientes que la reciben y este seguimiento ha proporcionado una evidencia de que ni la recidiva tumoral de leucemia (de novo o recaída), o neoplásicas extracraneales no leucémicas están asociados con la terapia de hormona de crecimiento (48).

Hiperprolactinemia

Los pacientes con tumores supraselares antes de recibir tratamiento pueden presentar hiperprolactinemia en un 15% (32). Puede afectar hasta el 30% de los sobrevivientes de tumores cerebrales en niños tratados con dosis altas de radioterapia craneal (56).

La prolactina es inhibida predominantemente por la dopamina, los niveles de prolactina con frecuencia se elevan en presencia de enfermedad hipotálamo - hipofisaria debido a la compresión o transección del tallo hipofisario (20).

Es un hallazgo característico de tumores hipofisarios especialmente los prolactinomas y otros tipos de tumores que alteran el transporte de la dopamina del hipotálamo a la hipófisis, también se puede asociar de forma ocasional a déficit de gonadotrofinas en pacientes que recibieron radiación craneal. La hiperprolactinemia generalmente es asintomática y se detecta mediante laboratorios rutinarios, si se presentan niveles elevados debe tratarse porque puede alterar la fisiología reproductiva posteriormente (31).

Dosis altas de irradiación hipotalámica alrededor de los 50 Gy se han relacionado con la aparición de hiperprolactinemia (25); debido a la reducción en la inhibición de la dopamina.

En niños la elevación es leve y menos frecuente que en el adulto. En la mayoría de los casos, es una hiperprolactinemia subclínica con disminución paulatina posiblemente por destrucción generada por la radiación sobre los lactotrofos (28). Cuando el tratamiento es dirigido al hipotálamo y las dosis son mayores a 50 Gy se puede producir una hiperprolactinemia marcada con síntomas como galactorrea y supresión del eje hipotálamo hipófisis gonadal (30)

Trastorno de la función tiroidea

Las anomalías tiroideas se han observado por efecto del tumor antes del tratamiento, pacientes con tumores hipotalámicos o del quiasma óptico pueden presentarlo en un 17% y si son de localización supraselar hasta un 100% (32). La prevalencia de trastornos de la función tiroidea se ha informado en 7.5 a 9.2% en los sobrevivientes de tumores del sistema nervioso central y los tratados con radioterapia craneal (56).

Los trastornos tiroideos son frecuentes después del tratamiento oncológico en los niños. La deficiencia de la hormona tiroidea no se ve influenciada por el tipo de tumor, edad de

aparición, ni sexo, pero si por el tipo de tratamiento realizado, pudiéndose presentar hipotiroidismo central y primario.

El hipotiroidismo se diagnostica en el 20% de los casos después del tratamiento del cáncer infantil (5), y hasta un 65% después del tratamiento combinado para los tumores cerebrales embrionarios (24). La prevalencia de hipotiroidismo se determina por la dosis total de radiación a la tiroides y por el seguimiento. La deficiencia de la hormona tiroestimulante (hipotiroidismo central) se produce en el 23% de los pacientes a los 4 años de haber recibido radioterapia craneal (25).

En el estudio de sobrevivientes de cáncer en la niñez, encontraron que los pacientes expuestos a terapias de alto riesgo, estaban en mayor riesgo de desarrollar una insuficiencia tiroidea (hipotiroidismo primario: HR, 6,6; IC del 95 %, 5,6 a 7,8; hipotiroidismo central: HR, 3,9; IC del 95% 02/09 a 05/02, tiroides hiperactiva HR: 1,8; IC del 95 %, 1.2 a 2.8, nódulos tiroideos HR: 6,3; IC del 95 %, 5,2 a 7,5 y cáncer de tiroides HR : 9,2; IC del 95 %, 6.2 a 13.7 en comparación con los supervivientes no tan expuestos (49).

El hipotiroidismo primario se diagnostica si T4L se encuentra menor de 8 ng/l y TSH elevada, si presenta anticuerpos antiperoxidasa positivos, se considera que la causa fue una tiroiditis autoinmune, de lo contrario fue causada por la quimioterapia o la radiación (14). El hipotiroidismo primario se ve con mayor frecuencia en los pacientes que fueron tratados con radioterapia que en aquellos que no la requirieron; ya que se conoce que la radioterapia craneal y/o espinal es un factor de riesgo para desarrollar hipotiroidismo primario. En estudios realizados se ha documentado mayor prevalencia de hipotiroidismo primario que central (33). Son factores de riesgo para desarrollar hipotiroidismo primario sexo femenino, raza blanca, ser mayor a 15 años en el momento del diagnóstico. Pacientes que recibieron dosis mayores a 20 Gy de radiación craneal más cualquier radioterapia de médula tienen mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo (25).

El hipotiroidismo secundario se define como bajas concentraciones de T4L menores a 8 ng/l con concentraciones de TSH normales o bajas (14). El hipotiroidismo central ocurre cuando los mecanismos de señalización en el sistema hipotalámico-hipofisiario-tiroideos están dañados por radiación a la cabeza, en lugar de daño directo a la glándula tiroides en el

cuello. Hay un pequeño pero significativo aumento teórico del riesgo secundario de malignidad tiroidea en un tiroides irradiado, por lo que debe hacer seguimiento a una TSH elevada ya que puede ocurrir malignidad entre 5-26 años después tratamiento (45).

El eje hipotálamo hipófisis tiroideo es el menos vulnerable a la radioterapia (28). No está clara la prevalencia de hipotiroidismo central inducido por radiación, se ha encontrado diferencias en algunos estudios, encontrándose que es mayor a partir de dosis de 30 Gy (34). Rose y col (35), describieron la asociación de radiación craneal o cráneo espinal a dosis de 15 – 29 Gy con una incidencia acumulativa de hipotiroidismo central en un 8%, primario del 10% y mixto del 2%, diez años después de diagnosticado el tumor, de los cuales el 20% son hipotiroidismos leves. Dosis mayores a 30 Gy generan una dosis acumulativa de hipotiroidismo central del 39%, primario del 22% y mixto del 15%, siendo estos el 76% hipotiroidismos leves. Otros estudios como los realizados por Darzy y Shalet (29) reportan que con dosis bajas de radiación 18 – 24 Gy no se observa hipotiroidismo y con dosis mayores 30 – 50 Gy los pacientes presenta hipotiroidismo central en un 3 – 6% y dosis mayores a 50 Gy a largo plazo puede tener una incidencia de 60%.

La sintomatología presentada por los pacientes con deficiencia de tirotrópina está dada por cansancio, intolerancia al frío, estreñimiento, pérdida de cabello, piel seca, ronquera, enlentecimiento cognitivo, también estudios han mostrado aumento de peso, bradicardia e hipotensión. En los niños se ha documentado retraso en el desarrollo y del crecimiento (22).

No se ha encontrado una relación directa entre quimioterapia y desarrollo de hipotiroidismo central, ni primario.

En el seguimiento y control de los pacientes que presenten síntomas asociados a deficiencia tiroidea, entre los cuales es muy importante valorar el crecimiento deben realizarse laboratorios de rutina para detectarlas entre los que se incluyen (31):

- ✓ Control clínico y determinaciones anuales: TSH normal y T4 Libre ubicada en los 2/3 superiores del rango de normalidad.
- ✓ Prueba de TRH prolongado para diagnóstico de hipotiroidismo central de reciente comienzo: TSH normal y niveles de T4 Libre en 1/3 inferior del rango de normalidad

- ✓ Hipotiroidismo central y/o mixto: TSH normal o baja y T4 Libre por debajo del rango de normalidad; se sugiere iniciar tratamiento.
- ✓ Hipotiroidismo primario: TSH alta y T4 libre baja; iniciar tratamiento

Deficiencia de hormona adrenocorticotropa

Las concentraciones de hormona adrenocorticotropa pueden estar afectadas de diferente manera de acuerdo al sitio de localización del tumor primario antes del tratamiento, en tumores de la fosa posterior en un 4%, y 60% cuando se encuentran ubicados en el tálamo (32).

Se deben realizar determinaciones de cortisol basal durante el seguimiento y control de los pacientes con antecedente de tumor cerebral y radiación para detectar si se presenta deficiencia del eje adrenocorticotropo. Si se detectan concentraciones de cortisol basal $>$ a 18 ug/dl (500 nmol/L), solo se requiere control clínico, pero si las concentraciones son menores, se deben realizar pruebas de estímulo: Administrar dosis de ACTH a dosis convencionales de 250 ug, cuya respuesta normal se presenta si el cortisol es mayor a 18 ug/dl; prueba con bajas dosis de ACTH (1ug) con respuesta normal si el cortisol es de 18, 20 o 21 ug/dl , según diferentes autores(36,37); y la prueba de hipoglicemia insulínica que tiene una mayor sensibilidad, con respuesta normal con un valor de cortisol mayor a 18 ug/dl (29).

La deficiencia de corticotropina de forma aguda puede llevar a debilidad, náuseas, mareos, vómitos, colapso circulatorio, fiebre y shock, y de forma crónica fatiga, palidez, anorexia, pérdida de peso; y en niños específicamente retraso en la pubertad y en el crecimiento. Adicionalmente también se ha documentado anemia, hiponatremia, hipoglicemia, hipotensión, anemia, linfocitosis, eosinofilia (22).

El eje hipotálamo hipófisis adrenal es relativamente radioresistente. La deficiencia de hormona adrenocorticotropa no se observa con dosis menores a 24 Gy es infrecuente $<$ 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 es superior a 50 Gy. Si el antecedente es de un

adenoma hipofisiario que haya recibido dosis de 30 – 50 Gy, la incidencia de alteración del eje aumenta entre el 31 al 60% (27,28).

La insuficiencia del eje hipotálamo hipofisiario – suprarrenal se ha descrito hasta en un 29% de pacientes tratados con irradiación craneal por tumores cerebrales (25). Esta también se relaciona con dosis de inmunosupresión recibidas con corticoides de forma crónica. Pacientes que recibieron dosis de 6 mg/m²/día de dexametasona durante 28 – 42 días, presentan una supresión del eje transitoria, que vuelve a la normalidad entre 4 – 8 semanas. Dosis mayores y prolongadas de corticoides generan mayor supresión y puede presentarse hasta en el 46% de los niños tratados a las dos semanas de suspender el tratamiento y persiste en un 38% a las 4 semanas, 29% a las 8 semanas y 13% a las 20 semanas postsuspensión (36).

En pacientes quienes recibieron dosis de radioterapia mayores de 40 Gy, es recomendable realizar un examen anual para determinar si existe sintomatología debida a la alteración de la producción de la hormona adrenocorticotropa, y realizar una medición de cortisol a las 8 horas durante 15 años (31).

Trastornos de LH/FSH

Antes de realizar un diagnóstico de déficit de LH/FSH, se debe descartar que no exista un exceso en la producción de prolactina que puede estar presente debido a la inhibición hipotalámica de la liberación de prolactina. El diagnóstico de deficiencia de LH/FSH debe hacerse de acuerdo a hallazgos clínicos apoyado en niveles de laboratorio.

El retraso puberal que se observa en los niños tratados por cáncer se debe por el daño directo de las gónadas por efectos de quimioterapia o radioterapia localizada o corporal total, con aumento de FSH y LH. Pacientes con radiación craneal > de 18 Gy pueden presentar amenorrea secundaria o progresión puberal escasa o retrasada por alteración hipotalámica y el déficit de gonadotrofinas secundario (30).

Pacientes con antecedentes de tumor cerebral que no compromete la hipófisis, pueden presentar hipogonadismo hasta en un 50% después de dosis altas de radiación, se evidencia

hipofunción hipotálamo hipofisiaria por disminución de la concentración sérica de estradiol o testosterona y bajos niveles de LH y FSH postestímulo con GnRH (38).

Tumores de la fosa posterior, hemisferios cerebrales o tálamo no se han asociado con afectación del eje gonadotrófico antes del tratamiento; en cambio se detectaron alteraciones en la secreción de gonadotrofinas en 25 – 38% de pacientes con tumores supraselares o de la vía óptica (32).

Pubertad precoz central

La prevalencia de pubertad precoz central, en sobrevivientes de tumores del sistema nervioso central, se ha informado entre el 12,2 al 15,2%, puede ser mayor en los pacientes con tumores localizados en la región hipotalámico hipofisiaria 26 al 29% (56).

Se define como pubertad precoz el inicio de la pubertad antes de los 8 años en niñas y antes de los 9 años en niños, se debe a la activación prematura del eje hipotálamo hipófisis gonadal, generando la aparición temprana de ciclos menstruales y características sexuales secundarias. Si se permite que la pubertad avance, las epífisis en un niño afectado se fusionarán antes de lo habitual. Esto tiene un efecto negativo significativo en la talla final del niño y, cuando la pubertad precoz se combina con déficit de hormona de crecimiento, hay un mayor deterioro del crecimiento. Al realizarse tratamiento para la pubertad precoz con un análogo de GnRH, que suprime el desarrollo puberal y por lo tanto el potencial para la fusión temprana de epífisis, permite una ventana más larga si se combina con terapia de reemplazo con hormona de crecimiento (45).

El comienzo del desarrollo puberal se relaciona con la edad de la radioterapia (31). La irradiación craneal a dosis entre 18 - 35 Gy y dosis mayores a 35 Gy se relacionan con pubertad precoz central por alteración de la influencia cortical inhibitoria del hipotálamo. Otros estudios han mostrado que si un paciente prepuberal recibe irradiación craneal con dosis de 18 – 24 Gy puede inducir pubertad precoz especialmente en mujeres por reducción del tono inhibitorio GABAérgico (39). Dosis mayores entre 25 y 50 Gy afectan a ambos sexos por igual generando pubertad precoz y se asocian a hipogonadismo hipogonadotrófico (31).

Son factores de riesgo para desarrollar pubertad precoz central sexo femenino, hidrocefalia, edad temprana de tratamiento y el aumento del índice de masa corporal (25).

La menarquía precoz es cuando se presentan los ciclos menstruales antes de los 10 años, son factores de riesgo para que esta se presente las radiaciones antes de los 5 años a dosis mayores a 50 Gy.

Cuando se presenta una secreción inadecuada de esteroides sexuales para la edad puede causar una rápida progresión en la edad ósea y reducir la velocidad y el potencial de crecimiento de los niños (25).

Se debe estar realizando de forma seriada un adecuado examen físico de los pacientes con antecedentes de tumores cerebrales y que hayan recibido radiación valorando velocidad de crecimiento, medidas antropométricas, escala de Tanner, que se pueden unir a imágenes diagnósticas como lo son la edad ósea por rayos X (carpograma) según las tablas de Greulich y Pyle. Si se evidencia avance de la edad ósea más de 2 desviaciones estándar para la edad cronológica es un hallazgo compatible con pubertad precoz. En niñas con pubertad precoz central cuando se evidencia ecográficamente aumento del tamaño uterino es una señal de estimulación estrogénica, y es un hallazgo más temprano que el aumento bilateral de los ovarios (25).

Hipogonadismo Hipogonadotrófico

El déficit de secreción de hormona luteinizante y folículo estimulante, son menos frecuentes que el déficit de hormona de crecimiento. Esta alteración se produce cuando el paciente ha sido expuesto a dosis de radiación en la región sellar mayores a 30 – 40 Gy (25).

La menarquía tardía se define como la presentación del primer ciclo menstrual posterior a los 16 años, como un marcador para hipogonadismo hipogonadotrófico. Se asocia con dosis de radiación mayores a 50 Gy, el tratamiento después de los 10 años y el diagnóstico de meduloblastoma (25).

La combinación de radioterapia y quimioterapia produce hipogonadismo tanto primario como secundario y el aumento de las gonadotropinas podría ser inferior al esperado debido al daño de la neurona productora de GnRH (31). Si se comparan estos pacientes con los que

solo recibieron radioterapia en los pacientes con terapia combinada se observan valores de LH y FSH mas aumentados con Inhibina B disminuida (38).

Mujeres sobrevivientes de cáncer infantil y que recibieron dosis de radiación en la región hipotálamo hipofisiaria mayores a 30 Gy tienen menor probabilidad de quedar en embarazo.

Los pacientes que recibieron dosis de radiación mayores a 40 - 50 Gy pueden tener hipogonadismo hipogonadotrófico y retraso puberal en 20 – 50% de los casos (28).

No está claro si la quimioterapia sola puede alterar la producción normal de gonadotrofinas.

Alteraciones gonadales

Cuando los pacientes presentan deficiencia de gonadotrofinas en edad pediátrica pueden presentar retraso de la pubertad; teniendo mayores alteraciones en la edad adulta, si no se detecta y corrige la deficiencia a tiempo es así como en las mujeres se puede presentar oligomenorreas, pérdida de la libido, dispareunia e infertilidad y más adelante osteoporosis, en los hombres se presenta pérdida de la libido, deficiencia en la función sexual, alteraciones en el ánimo y pérdida de vello en cara, tronco y región escrotal, sumado a disminución de la masa muscular documentada en algunos estudios (22).

La insuficiencia gonadal puede presentarse secundario a la radiación craneal. La función de las células de Sertoli se ve mayormente afectada a dosis más bajas de medicamentos en comparación con el deterioro que presentan las células de Leydig. La alteración gonadal tiene relación directa con la edad de presentación de la neoplasia, tratamientos instaurados, dosis de radiación o quimioterapia. Los pacientes adolescentes y prepuberales son más resistentes al fracaso inducido por la radiación debido a un mayor número de folículos. La mayoría de los pacientes jóvenes tratados con quimioterapia estándar conservan la función ovárica. En niñas prepúberes dosis mayores a 20 – 30 Gy pueden producir un desarrollo incompleto puberal (18).

En los hombres, la espermatogénesis es más sensible a los daños secundarios a la terapia del cáncer de la función de las células de Leydig, por lo tanto los hombres pueden ser infértiles aun con niveles normales de testosterona. La irradiación craneoespinal no afecta

la función de las células de Leydig, no se ha visto deterioro de la gametogénesis; pero si se ha observado secundario a la quimioterapia sola y en combinación con la irradiación de la médula. 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 (31).

Agentes quimioterapéuticos, específicamente agentes alquilantes, (por ejemplo, ciclofosfamida, Bisulfan) son gonadotóxicos en una dosis-dependiente, la ciclofosfamida es particularmente gonadotóxica, afectando tanto a las células en reposo como a las que se dividen, dosis $> 7,5 \text{ g / m}^2$ se asocian con insuficiencia gonadal primaria en varones y se asocian con una menor fertilidad y azoospermia, la producción de testosterona se mantiene, a menos que las exposiciones de dosis excedan de 20 g / m^2 . En mujeres, pero no los hombres, la edad de la exposición a la quimioterapia afecta el riesgo de insuficiencia gonadal primaria, ya que mujeres que son tratadas después de los 6 meses de edad pero antes pubertad están en menor riesgo debido a la quiescencia ovárica, disminución de la perfusión ovárica y la exposición a agentes quimioterapéuticos (54).

Es importante tener en cuenta que muchos sobrevivientes al cáncer infantil, pueden tener una pubertad normal, incluyendo el desarrollo de características sexuales secundarias. Sin embargo, esto no equivale necesariamente a salud, y, como tal, el hipogonadismo y el estado de fertilidad debe ser evaluado por separado (54).

Trastornos de mineralización ósea

Los niños con antecedente de tumores cerebrales tienen varios factores de riesgo para desarrollar alteración de la mineralización ósea, entre estos disminución de la actividad física, menor masa corporal magra, uso de glucocorticoides, hipogonadismo y déficit de hormona de crecimiento. La baja mineralización ósea puede ser vista en diferentes pacientes esta se determina mediante densitometría ósea (DEXA) pudiéndose documentar osteopenia y osteoporosis. Se puede encontrar una relación de la baja mineralización ósea con hipotiroidismo y bajas concentraciones de IGF-I. La osteopenia y osteoporosis se desarrollan en el 30 – 40% de los pacientes en promedio a los 6.8 años de seguimiento después del tratamiento de tumores cerebrales, relacionados con el uso frecuente de glucocorticoides, quimioterapia con metrotexate y disfunción endocrinológica (5, 40)

Los efectos indirectos de los tratamientos contra el cáncer incluyen pubertad o hipogonadismo, fracaso o deficiencia de gonadotropina, deficiencia de hormona de crecimiento, hipertiroidismo, tratamiento a largo plazo con corticosteroides (52).

Las guías clínicas del grupo de oncología infantil, recomiendan la detección a lo largo de toda la vida y vigilancia de los pacientes tratados con agentes que predisponen a la reducción de la DMO (corticosteroides a largo plazo, radiación craneal o craneoespinal de más de 24 Gy y metotrexate) (53).

El diagnóstico de la osteoporosis, no debe hacerse con base de la densitometría sola, requiere la presencia de fracturas clínicamente significativas. La osteoporosis en niños, se define como la presencia de una o más fracturas vertebrales o fractura clínicamente significativa, historia (≥ 2 fracturas de hueso largo a los 10 años o ≥ 3 fracturas óseas a los 19 años de edad) y baja puntuación Z de la DMO. La salud ósea debe preservarse, tratando los factores del estilo de vida, incluyendo calcio dietético y vitamina D adecuados, ejercicio regular, peso adecuado, evitar fumar, disminución del consumo de sodio en la dieta y bebidas que contienen fosfato (52).

Complicaciones metabólicas

En pacientes con antecedente de tumor cerebral en la infancia; especialmente aquellos con antecedente de déficit de hormona de crecimiento presentan mayor riesgo de desarrollar dislipidemia, obesidad central, elevación de la presión arterial sistólica y síndrome metabólico.

La presentación de complicaciones metabólicas dependen de varios factores, alteraciones hormonales presentadas, actividad física, alimentación, predisposición familiar y el tipo de tratamiento recibido para la enfermedad oncológica preexistente. También se puede ver modificado por ciertos medicamentos citostáticos que pueden dañar directamente en el endotelio vascular, reducir la elasticidad de la pared y promover la aterogénesis lo que incrementa el riesgo cardiovascular en edades avanzadas. En estudios realizados se ha

encontrado que un 25% de los pacientes sobrevivientes a cánceres cerebrales desarrollaron dislipidemia, y hasta un 10% diabetes, hiperinsulinismo y síndrome metabólico (6).

Los pacientes posteriores a tratamientos de tumores cerebrales especialmente los localizados en el cerebro medio, se relacionan con un aumento progresivo de peso comparado con otras localizaciones del tumor pudiendo desarrollar principalmente problemas de sobrepeso. La radioterapia cerebral asociado a deficiencia hipotálamo hipofisiaria y de hormona de crecimiento incrementa el riesgo de desarrollar obesidad (6).

En el estudio de los supervivientes del cáncer, encontraron que los pacientes que fueron tratados con irradiación craneal con 18 Gy o mayor tenían mayor riesgo de desarrollar obesidad (RR, 1,4: IC del 95 %, 1,3 a 1,5) (49).

La obesidad en parte se ha postulado que es debido a los daños sufridos en el hipotálamo en la región ventromedial, la cual normalmente integra la información transmitida por las hormonas leptina, grelina y la insulina a nivel periférico, esta región también se encarga de traducir la información y regular el balance energético, es así como la disfunción presentada genera exceso de la ingesta calórica y disminución del gasto calórico, resultando en el aumento de peso. Existen dos hipótesis, uno propone que el daño en la región ventromedial del hipotálamo genera hiperfagia, con la obesidad secundaria e hiperinsulinemia compensatoria, la otra que el daño a este nivel altera la salida eferente del nervio vago, que actúa sobre las células β pancreáticas y promueve un exceso de la secreción de insulina (21).

La obesidad hipotalámica es un fenotipo único de la obesidad se presenta por tumores hipotalámicos o lesiones relacionadas con la cirugía en la región hipotalámica; 30 a 77% de los pacientes con antecedente de craneofaringioma pueden desarrollar este tipo de obesidad. Otros factores de riesgo incluyen accidente cerebrovascular, irradiación craneal > 50 Gy y la presencia de otras deficiencias de la pituitaria, particularmente diabetes insípida. La obesidad hipotalámica se caracteriza por aumento exponencial de peso después del daño en regiones ventromedial y lateral del hipotálamo, núcleos paraventriculares, núcleo arqueado que genera la pérdida de adipocina, incretina, insulina y trastornos retroalimentación y señalización hipotalámica. El desarrollo de la obesidad en pacientes con obesidad

hipotalámica es generalmente rápida, dentro de los primeros 6 -12 meses después de la terapia tumoral. Los pacientes requieren identificación temprana, el control dietético calórico y el mantenimiento del ejercicio, la sustitución hormonal optimizada de otras deficiencias (Tiroides, GH, diabetes insípida) y evitar el exceso de uso de esteroides para la deficiencia de ACTH (52).

Diabetes Insípida

Se define diabetes insípida como la presencia de gran volumen de orina diluida (mayor a 2.5 – 3 l/24 h) con una baja osmolaridad de la orina (menor a 300 mmol/kg) (14).

En el estudio de supervivientes al cáncer se encontró una prevalencia de diabetes insípida de 0,8% (IC del 95 %, 0,5 a 1,2), la cual se mantuvo sin cambios con respecto a la edad (49).

En pacientes con antecedentes de tumores supraselares puede ser la manifestación clínica inicial de la patología aún sin presentarse alteraciones neurológicas, ni en neuroimágenes, también puede presentarse durante el curso de la enfermedad.

La deficiencia de hormona antidiurética que lleva a que los pacientes presenten diabetes insípida es infrecuente en pacientes sobrevivientes al cáncer que recibieron radio o quimioterapia. Se presenta como consecuencia de la resección quirúrgica de tumores cercanos al hipotálamo o por efecto de un tumor primario antes del tratamiento como se presenta en pacientes con antecedentes de disgerminomas o histiocitosis (31).

Objetivos

Objetivo General

Describir y clasificar las manifestaciones endocrinológicas propias de los tumores cerebrales y posteriores a su tratamiento, presentados en los niños que acudieron a consulta externa en la Clínica Infantil de Colsubsidio.

Objetivos específicos

Describir la evolución de trastornos endocrinológicos en pacientes con tumores del sistema nervioso central según el tipo histológico y el tratamiento recibido, en los pacientes en la Clínica Infantil Colsubsidio.

Valorar las manifestaciones endocrinológicas presentadas en los pacientes sobrevivientes a tumores cerebrales infantiles.

Diseño Metodológico

Tipo de estudio

Estudio descriptivo de corte transversal.

Muestreo

En el presente estudio se utilizó un muestreo por conveniencia. Se estudió la población de Clínica Infantil de Colsubsidio desde Enero del 2008 hasta Diciembre de 2014, a quienes se les diagnosticó un tumor del sistema nervioso central y que cumplieron con los criterios de inclusión y de exclusión.

Criterios de inclusión

Pacientes menores de 18 años a quienes se les realizó diagnóstico de tumor cerebral atendidos en la Clínica infantil Colsubsidio entre 2008 y 2014

Criterios de exclusión

- Pacientes en los que no se dispone de datos relacionados con el sistema endocrino

- Pacientes a los que no se pudo confirmar alteración endocrina por medio de estudio correspondiente

Tabla 1. Variables

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición	Valores y codificación
Edad al diagnóstico	Años cumplidos al momento del diagnóstico	Cuantitativa	Continua	Años
Género	Sexo del paciente	Cualitativa	Nominal	0) Masculino 1) Femenino
Talla	Medición de la estatura al momento de la consulta	Cuantitativa	Continua	Centímetros
Peso	Medición del peso al momento de la consulta	Cuantitativa	Continua	Kilogramos
Índice de Masa Corporal	Medida de asociación entre el peso y la talla	Cuantitativa	Continua	Kilogramos/ m ²
Talla materna	Medición de la estatura de la madre al momento de la consulta	Cuantitativa	Continua	Centímetros
Talla paterna	Medición de la estatura del padre al momento de la consulta	Cuantitativa	Continua	Centímetros
Talla medio parental	Promedio de la talla de ambos padres	Cuantitativa	Continua	Centímetros
Tipo de tumor	Diagnostico	Cualitativa	Nominal	0) Meduloblastomas

cerebral	determinado de acuerdo al reporte de patología			<ol style="list-style-type: none"> 1) Tumores Neuroectodérmicos Primitivos 2) Astrocitomas 3) Gliomas 4) Ependimomas 5) Craneofaringiomas 6) Tumor pineal 7) Tumores del plexo coroideo 8) Sarcoma 9) Glioneuronal 10) Germinoma 11) Teratoide/rabdoide 12) Meningioma 13) Macroadenoma
Compresión por imagen	Descripción del tumor de acuerdo a imagen diagnóstica, valorando, si existe o no características compresivas a sitios adyacentes	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1) Si 2) No 3) Desconocido
Localización del tumor	Sitio anatómico en la región craneal donde se localizó el tumor	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 0) Selar 1) Paraselar 2) Supraselar 3) Hipotalámico 4) Hipofisario

				<ul style="list-style-type: none"> 5) Fosa posterior 6) Selar y supraselar 7) Difusa 8) Intraparenquimatososa 9) Intraventricular 10) Extraaxial
Tamaño de la lesión tumoral	Medida determinada de acuerdo a diagnóstico histopatológico	Cuantitativa	Continua	Centímetros
Fecha de intervención quirúrgica	Fecha en la que se realizó el procedimiento quirúrgico	Cualitativa	Nominal	Año
% de resección tumoral	Cantidad de tumor resecado	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> 1) Completo 2) Incompleto 3) Desconocido
Imágenes post intervención quirúrgica	Imagen diagnóstica obtenida posterior a la intervención quirúrgica	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> 1) Con evidencia de tumor 2) Sin evidencia de tumor 3) Desconocido
Tipo de tratamiento	Manejo realizado para lograr control del tumor cerebral	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> 0) Sólo cirugía 1) Cirugía y la radiación craneal 2) Cirugía y la radiación craneoespinal 3) Cirugía, radiación craneal y quimioterapia 4) Cirugía, radiación craneoespinal y quimioterapia

				<p>5) Sólo quimioterapia</p> <p>6) Cirugía y quimioterapia</p> <p>7) Quimioterapia y radioterapia</p> <p>8) Ninguno</p>
Tiempo de evolución de la enfermedad al momento de la primera evaluación endocrinológica	Tiempo transcurrido entre el momento del diagnóstico y primera consulta de endocrinología pediátrica	Cuantitativa	Continua	Días, meses, años
Síntoma endocrinológico inicial	Primer síntoma secundario presentado posterior a recibir tratamiento para el tumor del SNC	Cualitativa	Nominal	<p>1) Detención del crecimiento</p> <p>2) Poliuria</p> <p>3) Polidipsia</p> <p>4) Disminución en la agudeza visual</p> <p>5) Trastornos del comportamiento</p> <p>6) Disminución en el rendimiento escolar</p> <p>7) Pubertad precoz</p> <p>8) Pubertad retrasada</p> <p>9) Trastorno electrolítico</p>
Manifestación endocrinológica	Alteraciones secundarias a nivel del sistema endocrino	Cualitativa	Nominal	<p>1) Si</p> <p>2) No</p>

	presentadas secundarias al tratamiento del tumor cerebral			
Baja talla	Cuando la medición de la talla se sitúa por debajo 1 SD DE LA TMP o 2 sd de la medio poblacional o hay descenso en la velocidad de crecimiento	Cualitativa	Nominal	1) Si 2) No
Déficit de hormona de crecimiento	Deficiente producción de hormona de crecimiento	Cualitativa	Nominal	1) Si 2) No
Trastorno tiroideo	Alteración del funcionamiento normal de la producción de hormonas tiroideas	Cualitativa	Nominal	1) Ninguno 2) Hipotiroidismo primario 3) Hipotiroidismo central 4) Hipotiroidismo mixto 5) Desconocido
Déficit de cortisol	Bajas concentraciones de cortisol determinadas en una medición de sangre a las 8 am, si es central se consideraran a	Cualitativa	Nominal	1) Si 2) No

	demás bajos niveles de ACTH			
Baja mineralización ósea	Disminución de la masa ósea normal determinada por densitometría ósea	Cualitativa	Nominal	1) Si 2) No
Diabetes insípida	Hipostenuria, poliuria, hipernatremia	Cualitativa	Nominal	1) Si 2) No
Obesidad	Medición del índice de masa corporal mayor al percentil 95 para sexo y edad	Cualitativa	Nominal	1) Si 2) No
Sobrepeso	Medición del índice de masa corporal mayor al percentil 85 para sexo y edad	Cualitativa	Nominal	1) Si 2) No
Pubertad Precoz	Desarrollo de caracteres sexuales secundarios antes de: Niñas: 8 años Niños: 9 años	Cualitativa	Nominal	1) Si 2) No
Síndrome perdedor de sal	Trastorno hidroelectrolítico, causado por lesión cerebral, donde se encuentran bajas	Cualitativa	Nominal	1) Si 2) No

	<p>concentraciones séricas de sodio, elevadas</p> <p>concentraciones de sodio urinario, hipovolemia</p>			
Hipogonadismo	<p>Trastorno en el que los testículos u ovarios, no son funcionales o hay incapacidad del hipotálamo para secretar cantidades normales de hormona liberadora de gonadotrofinas</p>	Cualitativa	Nominal	<p>1) Si</p> <p>2) No</p>
Síndrome metabólico	<p>Síndrome caracterizado por obesidad de predominio central o abdominal, hipertensión, hipertrigliceridemia, hiperglucemia y descenso del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.</p>	Cualitativa	Nominal	<p>1) Si</p> <p>2) No</p>
Hiperprolactine	Aumento de los	Cualitativa	Nominal	<p>1) Si</p>

mia	niveles de la hormona prolactina en sangre			2) No
Acromegalia	Enfermedad causada por una secreción excesiva de hormona de crecimiento	Cualitativa	Nominal	1) Si 2) No
Estadio puberal al diagnóstico tumoral	Desarrollo puberal presentado por el paciente de acuerdo a la valoración de Tanner al momento del diagnóstico tumoral	Cualitativa	Nominal	1) Estadio 1 2) Estadio 2 3) Estadio 3 4) Estadio 4 5) Estadio 5 6) Desconocido
Tratamiento	Manejo recibido para la manifestación endocrina presentada	Cualitativa	Nominal	1) Si 2) No
Estado del paciente al terminar el seguimiento	Condición clínica al terminar el seguimiento de los pacientes durante el período 2008 y 2014	Cuantitativa	Continua	0) Vivo 1) Muerto

Tabla 2. Variables Hormonales

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición	Valores y codificación
ACTH	Hormona adrenocorticotrópica Hormona que regula la secreción de cortisol	Cuantitativa	Continua	1) Normal 2) Baja 3) Alta 4) Desconocido
ADH	Hormona antidiurética Hormona que regula la homeóstasis de fluidos corporales	Cuantitativa	Continua	1) Normal 2) Baja 3) Alta 4) Desconocido
Cortisol	Hormona esteroidea producida por la corteza de las glándulas suprarrenales	Cuantitativa	Continua	1) Normal 2) Baja 3) Alta 4) Desconocido
Estradiol	Hormona esteroide sexual femenina, de la familia de los estrógenos, que permite la fertilidad y el desarrollo de características sexuales femeninas	Cuantitativa	Continua	1) Normal 2) Baja 3) Alta 4) Desconocido
FSH	Hormona Folículo Estimulante Hormona que estimula la producción de óvulos y espermatozoides	Cuantitativa	Continua	1) Normal 2) Baja 3) Alta 4) Desconocido
LH	Hormona Luteinizante Hormona que induce la maduración final del folículo, la secreción de estrógenos, la ovulación, la formación del cuerpo lúteo y la secreción de progesterona. En el sexo masculino induce la producción de testosterona a partir de las	Cuantitativa	Continua	1) Normal 2) Baja 3) Alta 4) Desconocido

	células de Leydig			
GH	Hormona de crecimiento Hormona peptídica , que estimula el crecimiento y síntesis de proteínas celular	Cuantitativa	Continua	1) Normal 2) Baja 3) Alta 4) Desconocido
IGF – 1	Factor de crecimiento insulínico tipo 1 Proteína que participa en la regulación del crecimiento	Cuantitativa	Continua	1) Normal 2) Baja 3) Alta 4) Desconocido
Prolactina	Hormona que estimula las células lactotropas para la producción de leche	Cuantitativa	Continua	1) Normal 2) Baja 3) Alta 4) Desconocido
Testosterona total	Hormona esteroidea que produce los cambios sexuales secundarios principalmente en el sexo masculino	Cuantitativa	Continua	0) Normal 1) Baja 2) Alta 3) Desconocido
TSH	Hormona estimulante de la tiroides Hormona que regula el funcionamiento tiroideo	Cuantitativa	Continua	1) Normal 2) Baja 3) Alta 4) Desconocido
T4L	Tiroxina libre Forma activa de la tiroxina	Cuantitativa	Continua	1) Normal 2) Baja 3) Alta 4) Desconocido
Sodio sérico	Determinación en sangre del sodio	Cuantitativa	Continua	1) Normal 2) Baja 3) Alta 4) Desconocido
Sodio urinario	Determinación en orina de niveles de sodio	Cuantitativa	Continua	1) Normal 2) Baja 3) Alta 4) Desconocido
Carpograma	Radiografía que permite detectar edad ósea y compararla con la cronológica	Cualitativa	Continua	1) Concordancia entre edad ósea y

				cronológica 2) Menor 3) Mayor 4) Desconocido
Densitometría ósea	Prueba para determinar la densidad mineral ósea	Cualitativa	Continua	1) Normal 2) Osteopenia 3) Osteoporosis 4) Desconocido
Ecografía pélvica	Método utilizado para evaluar, útero y ovarios, y el grado de madurez de estos	Cualitativa	Continua	1) Infantiles 2) Prepuberales 3) Puberales 4) Desconocido

Tabla 3. Valores normales hormonales (44)

Tipo de hormona	Valor normal																								
ACTH	Hormona adrenocorticotrófica VN: 6 – 48 pg/ml																								
ADH	Hormona antidiurética VN: 0.7 – 3.8 pg/ml																								
Cortisol	VN: 8:00 AM 3.0 – 21 ug/dl																								
Estradiol	Prepuberal. VN: < 15 pg/ml Pubertad Hombres <table border="1" data-bbox="782 1329 1260 1883"> <thead> <tr> <th>Escala de Tanner</th> <th>Edad (años)</th> <th>Rango (pg/ml)</th> <th>Media (pg/ml)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>< 9.8</td> <td>5.0- 11</td> <td>8.0</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>9.8 – 14.5</td> <td>5.0 –16</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>10.7 – 15.4</td> <td>5.0- 25</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>11.8 – 16.2</td> <td>10 - 36</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>12.8 – 17.3</td> <td>10 - 36</td> <td>21</td> </tr> </tbody> </table>	Escala de Tanner	Edad (años)	Rango (pg/ml)	Media (pg/ml)	1	< 9.8	5.0- 11	8.0	2	9.8 – 14.5	5.0 –16	11	3	10.7 – 15.4	5.0- 25	16	4	11.8 – 16.2	10 - 36	22	5	12.8 – 17.3	10 - 36	21
Escala de Tanner	Edad (años)	Rango (pg/ml)	Media (pg/ml)																						
1	< 9.8	5.0- 11	8.0																						
2	9.8 – 14.5	5.0 –16	11																						
3	10.7 – 15.4	5.0- 25	16																						
4	11.8 – 16.2	10 - 36	22																						
5	12.8 – 17.3	10 - 36	21																						

	<p>Mujeres</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Escala de Tanner</th> <th>Edad (años)</th> <th>Rango (pg/ml)</th> <th>Media (pg/ml)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>< 9.2</td> <td>5.0- 20</td> <td>8.0</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>9.2 – 13.7</td> <td>10 –24</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>10.0 – 14.4</td> <td>7.0- 60</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>10.7 – 15.6</td> <td>21 - 85</td> <td>47</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>11.8 – 18.6</td> <td>34 – 170</td> <td>110</td> </tr> </tbody> </table>	Escala de Tanner	Edad (años)	Rango (pg/ml)	Media (pg/ml)	1	< 9.2	5.0- 20	8.0	2	9.2 – 13.7	10 –24	16	3	10.0 – 14.4	7.0- 60	25	4	10.7 – 15.6	21 - 85	47	5	11.8 – 18.6	34 – 170	110				
Escala de Tanner	Edad (años)	Rango (pg/ml)	Media (pg/ml)																										
1	< 9.2	5.0- 20	8.0																										
2	9.2 – 13.7	10 –24	16																										
3	10.0 – 14.4	7.0- 60	25																										
4	10.7 – 15.6	21 - 85	47																										
5	11.8 – 18.6	34 – 170	110																										
FSH	<p>Hormona Folículo Estimulante</p> <p>Prepuberal</p> <p>Hombres: 0.26 – 3.0 mIU/ml</p> <p>Mujeres: 1.0 – 4.2 mIU/ml</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Escala de Tanner</th> <th>Edad (años)</th> <th>Rango (mIU/ml)</th> <th>Media (mIU/ml)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>< 9.8</td> <td>0.26- 3.0</td> <td>0.98</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>9.8 – 14.5</td> <td>1.8 – 3.2</td> <td>2.5</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>10.7 – 15.4</td> <td>1.2 – 5.8</td> <td>2.9</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>11.8 – 16.2</td> <td>2.0 – 9.2</td> <td>4.4</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>12.8 – 17.3</td> <td>2.6 - 11</td> <td>6.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>Mujeres</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Escala de</th> <th>Edad (años)</th> <th>Rango (mIU/ml)</th> <th>Media (mIU/ml)</th> </tr> </thead> <tbody> </tbody> </table>	Escala de Tanner	Edad (años)	Rango (mIU/ml)	Media (mIU/ml)	1	< 9.8	0.26- 3.0	0.98	2	9.8 – 14.5	1.8 – 3.2	2.5	3	10.7 – 15.4	1.2 – 5.8	2.9	4	11.8 – 16.2	2.0 – 9.2	4.4	5	12.8 – 17.3	2.6 - 11	6.1	Escala de	Edad (años)	Rango (mIU/ml)	Media (mIU/ml)
Escala de Tanner	Edad (años)	Rango (mIU/ml)	Media (mIU/ml)																										
1	< 9.8	0.26- 3.0	0.98																										
2	9.8 – 14.5	1.8 – 3.2	2.5																										
3	10.7 – 15.4	1.2 – 5.8	2.9																										
4	11.8 – 16.2	2.0 – 9.2	4.4																										
5	12.8 – 17.3	2.6 - 11	6.1																										
Escala de	Edad (años)	Rango (mIU/ml)	Media (mIU/ml)																										

	Tanner			
	1	< 9.2	1.0- 4.2	2.1
	2	9.2 – 13.7	1.0 –10.8	4.0
	3	10.0 – 14.4	1. 5- 12.8	5.1
	4	10.7 – 15.6	1.5– 11.7	6.4
	5	11.8 – 18.6	1.0 – 9.2	4.9

LH

Hormona Luteinizante

12 meses – 8 años

VN: 0,02 – 0,3 (mIU/ml)

Pubertad

Hombres

Escala de Tanner	Edad (años)	Rango (mIU/ml)	Media (mIU/ml)
1	< 9.8	0.02- 0.3	0.09
2	9.8 – 14.5	0.2 – 4.9	1.8
3	10.7 – 15.4	0.2- 5.0	1.9
4 – 5	11.8 – 17.3	0.4 – 7.0	2.6

Mujeres

Escala de Tanner	Edad (años)	Rango (mIU/ml)	Media (mIU/ml)
1	< 9.2	0.02- 0.18	0.06
2	9.2 – 13.7	0.02 –4.7	0.72

	3	10.0 – 14.4	0.10- 12	2.3	
	4 – 5	10.7 – 18.6	0.4 – 11.7	3.3	
GH	Hormona de crecimiento VN: < 6 ng/ml				
IGF – 1	Edad Años	Hombre ng/ml	Media ng/ml	Mujer ng/ml	Media ng/ml
	1 – 2	30 - 122	76	56 - 144	100
	3 – 4	54 - 178	116	74 - 202	138
	5 – 6	60 - 228	144	82 - 262	172
	7 – 8	113 - 261	187	112 - 276	194
	9 – 10	123 - 275	199	140 - 308	224
	11 – 12	139 - 395	267	132 - 376	254
	13 – 14	152 - 540	346	192 - 640	416
	15 – 16	257 - 601	429	217 - 589	403
	17 – 18	236 - 524	380	176 - 452	314
	19 – 20	281 - 510	371	217 - 475	323
Prolactina	Hombres: 3 – 18 ng/ml Mujeres: 3 – 24 ng/ml				
Testosterona total	Prepuberal Hombres 1 – 10 años: < 2.5 – 10 ng/dl Mujeres: 1 – 9 años: < 2.5 – 10 ng/dl Pubertad Hombres				
	Escala	Edad	Rango	Media	

	de Tanner	(años)	ng/dl	ng/dl
	1	< 9.8	< 2.5- 10	4.9
	2	9.8 – 14.5	18 – 150	42
	3	10.7 – 15.4	100- 320	190
	4	11.8 – 16.2	200 – 620	372
	5	12.8 – 17.3	350 - 970	546
	Mujeres			
	Escala de Tanner	Edad (años)	Rango ng/dl	Media ng/dl
	1	< 9.2	<2.5 - 10	4.9
	2	9.2 – 13.7	7 –28	18
	3	10.0 – 14.4	15- 35	25
	4	10.7 – 15.6	13 – 32	22
	5	11.8 – 18.6	20 - 38	28
TSH	Prepuberal 0.6 – 5.5 uU/ml , media 1.9 uU/ml Puberales. 0.5 – 4.8 uU/ml , media 1.6 uU/ml			
T4L	1 – 11 años 0.65 – 1.9 ng/dl Puberales 0.8 – 1.7 ng/dl			
Sodio sérico	VN: 135 – 145 meq/l			
Sodio urinario	VN: 20 – 40 meq/l			

Recolección de la información

Búsqueda de pacientes con diagnóstico de tumor cerebral en la Clínica Infantil de Colsubsidio durante los años 2008 a 2014 mediante la base de datos del programa de oncología y del reporte de patología. Una vez que cumplan los criterios de inclusión y exclusión para recoger una base de datos en Excel.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se definirá de la siguiente forma:

- Se realizará una descripción de variables demográficas y clínicas, las variables categóricas por medio de proporciones o distribuciones de frecuencia y las variables continuas con medidas de tendencia central y dispersión.
- Los resultados se darán en tablas utilizando descriptores estadísticos como promedios y mediana con sus rango intercuartilico o promedio y desviación estándar según la naturaleza de cada variable.
- Análisis univariado, para conocer la distribución de todas las variables del estudio.
- Los análisis se harán en el programa estadístico STATA versión 12.0

Limitaciones

La Clínica Infantil Colsubsidio es centro de referencia para pacientes de la red y fuera de ella; por lo que existen limitaciones para determinar si realmente el paciente tiene antecedente de tumor cerebral o fue otro tipo de alteración o malformación cerebral que genere la manifestación endocrina.

Sesgos

Sesgos de información

Pueden existir sesgos del observador en la recolección de los datos. Para controlar este sesgo se utilizara un instrumento estandarizado para la recolección de datos.

Sesgos de selección

Pueden existir sesgos de selección para controlar este sesgo los pacientes deben cumplir los criterios de inclusión y exclusión

Consideraciones Éticas

El presente estudio respetara la norma internacional de la Declaración de Helsinki y las normas nacionales decretadas por la resolución 008430 de 1993. El estudio se llevara a cabo cuando se obtenga la autorización del representante legal de la institución, la aprobación por el comité de ética y la firma del consentimiento informado por parte de los participantes. Esta es una investigación sin riesgo ya que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, Psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio. Se revisan historias clínicas de pacientes con diagnóstico de tumor cerebral, se realizaran entrevistas y se llenara formato de recolección de datos para completar la información necesaria (Capítulo I, título II artículo 11, parágrafo primero de la resolución 008430 de 1983).

Se protegerá la privacidad del individuo y se respetara la confidencialidad de los datos para lo cual no se registraran datos que permitan la identificación plena de los pacientes.

Tabla 4. Cronograma de Actividades

Actividad	Tiempo estimado	Fecha
Diseño del protocolo de investigación	6 Meses	Octubre 2014 – Abril 2015
Reunión centro de investigación Colsubsidio	1 día	26 de Mayo de 2016

Presentación y aprobación dirección de la Clínica Infantil Colsubsidio	1 Mes	31 de Mayo de 2016
Presentación y aprobación por el comité de bioética	1 Día	31 de Mayo de 2016
Recolección de la información	3 Meses	Junio 2016 – Septiembre 2016
Procesamiento de la información	1 Mes	Octubre 2016
Análisis de la información	2 Meses	Noviembre 2016
Realización de informe	2 Meses	Enero 2017
Revisión y entrega final	2 Meses	Marzo 2017
Envío para publicación	1 Mes	Pendiente

Tabla 5. Presupuesto

Presupuesto	Valor
Recursos humanos: Investigadores	\$ 10.000.000
Recursos técnicos	\$ 5.000.000
Gastos administrativos	\$ 2.000.000
Costos de preciación	\$ 3.000.000
Total	\$20.0000

Resultados

De 55 pacientes que estaban registrados con diagnóstico de tumor cerebral, menores de 18 años en la Clínica Infantil Colsubsidio en el período de tiempo comprendido entre 2008 y 2014, solamente 30 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y exclusión planteados para nuestro estudio, siendo así nuestra muestra con 18 niñas que correspondían al 60 % de la población y 12 niños, el 40 %.

Centraremos nuestros resultados en la comparación de las diferentes variables por género. La tabla 1 contiene las características de base de los pacientes incluidos.

Tabla 1. Características de base de la población estudiada N= 30

Variab les	Mujeres N (%) 18 (60)	Hombres N (%) 12 (40)
Edad al diagnóstico (años) (ds)	8,28 (5,38)	8 (4,2)
Talla (cms) (ds)	112 (18,78)	128,8 (15,26)
Peso (kgs) (ds)	24,5 (12,69)	36,87 (11,96)
Índice de Masa Corporal (kg/m2) (ds)	17,98 (2,66)	21,14 (3,63)
Talla materna (cms) (ds)	162,33 (2,52)	158 (2,83)
Talla paterna(cms) (ds)	162,57 (2,52)	171 (1,41)
Talla medio parental (cms) (ds)	156 (2,52)	171 (0,71)
Tipo de tumor cerebral (Número de pacientes (%))		
Meduloblastomas	3 (16,66)	1 (8,33)
Tumores Neuroectodérmicos Primitivos	1 (3,33)	0
Astrocitomas	5 (27,77)	4 (33,33)
Gliomas	2 (11,11)	1 (8,33)
Craneofaringiomas	2 (11,11)	2 (16,66)
Sarcoma	0	2 (16,66)
Germinoma	2 (11,11)	2 (16,66)
Teratoide/rabdoide	1 (3,33)	0
Meningioma	1 (3,33)	0
Macroadenoma	1 (3,33)	0
Localización del tumor (Número de pacientes (%))		
Selar	0	1 (8,33)
Supraselar	3 (16,66)	5 (41,66)
Hipotalámico	3 (16,66)	1 (8,33)
Hipofisario	1 (3,33)	1 (8,33)

Fosa posterior	3 (16,66)	4 (33,33)
Selar y supraselar	1 (3,33)	1 (8,33)
Difusa	2 (11,11)	0
Intraparenquimatosa	3 (16,66)	1 (8,33)
Intraventricular	2 (11,11)	0
Porcentaje de resección tumoral (%)		
Completo	4 (22,22)	4 (33,33)
Incompleto	11 (61,11)	8 (66,66)
Desconocido	3 (16,66)	0
Imágenes post intervención quirúrgica %		
Con evidencia de tumor	10 (55,55)	10 (83,33)
Sin evidencia de tumor	4 (22,22)	2 (16,66)
Desconocido	4 (22,22)	0
Tipo de tratamiento (%)		
Sólo cirugía	3 (16,66)	3 (25)
Cirugía y radiación craneal	1 (3,33)	2 (16,66)
Cirugía y radiación craneoespinal	0	1 (8,33)
Cirugía, radiación craneal y quimioterapia	4 (22,22)	4 (33,33)
Cirugía, radiación craneoespinal y quimioterapia	5 (27,77)	0
Cirugía y quimioterapia	1 (3,33)	0
Ninguno	4 (22,22)	0
Tiempo de evolución de la enfermedad al momento de la primera evaluación endocrinológica		
Meses (ds)	10 (7,19)	20,8 (30,10)
Síntoma endocrinológico inicial %		
Detención del crecimiento	2 (11,11)	1 (8,33)
Poliuria	1 (5,55)	0
Pubertad precoz	1 (5,55)	0

Trastorno electrolítico	0	1 (8,33)
Manifestación endocrinológica (Número de pacientes (%))		
Si	13 (72,22)	10 (83,33)
No	5 (27,77)	2 (16,66)
Baja talla (Número de pacientes (%))		
Si	5 (27,77)	5 (41,66)
No	13 (72,22)	7 (58,33)
Déficit de hormona de crecimiento (Número de pacientes (%))		
Si	3 (16,66)	1 (8,33)
No	15 (83,33)	11 (91,66)
Trastorno tiroideo (Número de pacientes (%))		
Ninguno	5 (27,77)	1 (8,33)
Hipotiroidismo primario	1 (3,33)	0
Hipotiroidismo central	4 (22,22)	1 (8,33)
Desconocido	8 (44,44)	1 (8,33)
Déficit de cortisol (Número de pacientes (%))		
Si	1 (5,55)	3 (25)
No	17 (94,44)	9 (75)
Baja mineralización ósea (Número de pacientes (%))		
Si	1 (5,55)	0
No	17 (94,44)	12 (100)
Diabetes insípida (Número de pacientes (%))		
Si	4 (22,22)	3 (25)
No	14 (77,77)	9 (75)
Obesidad (Número de pacientes (%))		
Si	4 (22,22)	3 (25)
No	14 (77,77)	9 (75)
Sobrepeso (Número de pacientes (%))		
Si	2 (11,11)	2 (16,66)
No	16 (88,88)	10 (83,33)

Pubertad Precoz (Número de pacientes (%))		
Si	4 (22,22)	1 (8,33)
No	14 (77,77)	11 (91,66)
Síndrome perdedor de sal (Número de pacientes (%))		
Si	2 (11,11)	0
No	16 (88,88)	12 (100)
Hipogonadismo (Número de pacientes (%))		
Si	1 (5,55)	1 (8,33)
No	17 (94,44)	11 (91,66)
Síndrome metabólico (Número de pacientes (%))		
Si	1 (5,55)	0
No	17 (94,44)	12 (100)
Hiperprolactinemia (Número de pacientes (%))		
Si	1 (5,55)	1 (8,33)
No	17 (94,44)	11 (91,66)
Acromegalia (Número de pacientes (%))		
Si	1 (5,55)	0
No	17 (94,44)	12 (100)
Estadio puberal al diagnóstico tumoral (Número de pacientes (%))		
Estadio 1	4 (22,22)	3 (25)
Estadio 2	0	1 (8,33)
Estadio 3	1 (3,33)	1 (8,33)
Estadio 4	1 (3,33)	0
Estadio 5	1 (3,33)	0
Desconocido	11 (61,10)	7 (58,33)

Tratamiento (Número de pacientes (%))		
Si	10 (55,55)	4 (33,33)
No	8 (44,44)	8 (66,66)
Estado del paciente al terminar el seguimiento (Número de pacientes (%))		
Vivo	15 (83,33)	11 (91,66)
Muerto	3 (16,66)	1 (8,33)

La edad al diagnóstico correspondió entre 8,28; +/- 5,38 años para el grupo de las niñas y 8 +/- 4,2 años para los niños, siendo muy similar en ambos grupos, lo que permitirá un seguimiento equitativo en toda la muestra.

Si bien es importante en la población pediátrica la valoración antropométrica, tanto en pacientes sanos como enfermos, encontramos que estas variables desafortunadamente no fueron tomadas en todos los pacientes y son determinantes importantes para establecer diagnósticos de posibles manifestaciones como lo son baja talla, sobrepeso, obesidad y estado de desarrollo sexual.

La estatura se encontró reportada en 8 de las 18 pacientes femeninas con tallas entre 112 cm +/- 18,78 ds, y en la población masculina en 4 de los 12 pacientes la cual oscila entre 128,8 cm +/- 15,26 ds, presentándose mayor compromiso en el sexo femenino, en relación con el género al cual pertenecen. Al correlacionar nuestros pacientes con la medio poblacional de acuerdo a las curvas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de los pacientes con los que contamos medición solamente dos niñas presentaban baja talla que estaban entre -3.34 ds y - 2.2 ds, el resto de pacientes en los que se encontró baja talla, no contamos con la medición específica en el momento que se estableció el diagnóstico (tabla 2).

Tabla 2. Talla y talla medio parental de la población estudiada

Género	Talla (cm)	Desviaciones estándar	Talla medio parental (cm)	Desviaciones estándar
Femenino	105	-3.34	156	-1.0
Femenino	107	-0.82		
Femenino	100	-2.20		
Femenino	82	-0,73		
Femenino	148,5	-1.31		
Femenino	133			
Femenino	131	-0.08	158.5	0 – (-1)

Femenino	126	-1.20	153,3	-1.0
Masculino	136,5	-0.63	170,5	0 – (-1)
Masculino	146	-0.28		
Masculino	112	-1.31		
Masculino	121	-1,23	171,5	0 – (-1)

La talla medio parenteral presentada en este grupo, la cual fue registrada solo en 3 niñas oscilaba entre 156 cm +/- 2,52 ds, mientras que la del grupo contrario registrada en 2 pacientes fue de 171 cm +/- 1,41 ds. De los datos obtenidos y al compararlas con la media poblacional por curvas de OMS, se encontraban entre 0 y – 1 ds (tabla 2). Sin embargo en una paciente de cada género había antecedente de talla baja familiar, la cual, no se pudo comprobar por no realizar la medición a los dos padres.

En cuanto al peso registrado para igual número de pacientes en ambos grupos presentaron mayor peso el grupo de los niños, en el cual encontramos en el 25 % de los pacientes obesidad y en el 16,66 % sobrepeso, mientras que en el grupo de las niñas, encontramos 22,22 % de obesidad y 11,11 % con sobrepeso, sin embargo al contar con pocas mediciones y ser estas un aproximado de la población, no se correlaciona del todo con el porcentaje de sobrepeso y obesidad presente en este estudio, ya que no todos los pacientes que tenían estos diagnósticos tienen medidas antropométricas en un momento determinado, al ser medidas dinámicas, que se pueden correlacionar con la clínica, la edad, sexo y la medición en un período específico de tiempo, se desconoce en varios de los casos el momento justo en que inicio el incremento de peso, hasta poder acceder a la valoración por endocrinología pediátrica.

Con respecto al tipo de tumor presentado por nuestros pacientes (figura 1), se correlaciona con lo encontrado en la literatura, en donde el principal tipo de tumor en ambos géneros fue el Astrocitoma (27,77 - 33,33 %), seguido de Germinomas (11,11 – 16,66 %), Meduloblastomas y Gliomas (16,66 – 8,33 %), Craneofaringiomas (11,11 – 16,66 %) y los Sarcomas los cuales se evidenciaron en los pacientes pertenecientes al género masculino hasta en un 16,66 % (8).

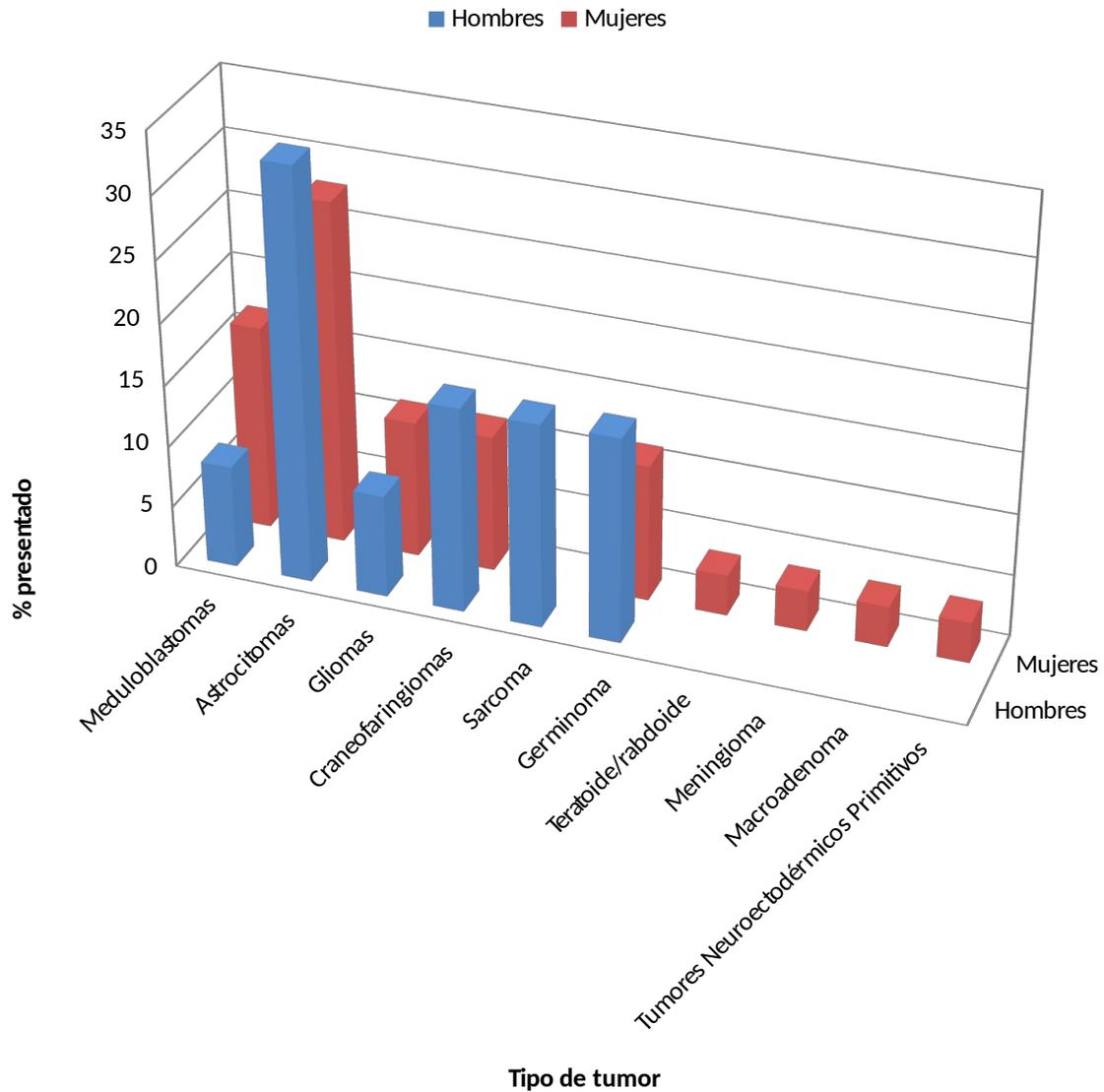


Figura 1. Tipo de tumor cerebral distribuido por géneros

En la literatura se encuentra el tamaño tumoral y la compresión por imagen radiológica como variables que determinan una mayor extensión de la enfermedad ya sea endocrina o de otro tipo, tanto por la propia enfermedad como por la necesidad de estrategias terapéuticas más agresivas. En el presente estudio no se logró determinar este desenlace dado el carácter retrospectivo y la falta de valoración hormonal especializada post terapéutica.

En cuanto a la localización tumoral se encontró que la mayoría de los pacientes presentaron tumores supraselares y de fosa posterior, los cuales según la literatura requieren abordajes quirúrgicos extensos o bien dependiendo del tiempo de evolución son inoperables, además de la necesidad en muchos del uso de altas dosis de radiación craneal

y craneoespinal que con llevan a mayor riesgo de daño hipotalámico e hipofisiario que conducen a manifestaciones endocrinas más tempranas y severas, por lo que deben tener un seguimiento continuo y más estricto, claro está que esto no excluye a los demás tipos de tumores, ya que muchos comparten los mismos medicamentos y protocolos (49).

Dependiendo del tipo de tumor, localización, tamaño, el paciente puede tener un abordaje quirúrgico en el cual se puede realizar una extracción completa o parcial de la lesión, lo que además condicionara el manejo subyacente; es decir si se logró una extracción completa, generando mínimo daño por la intervención, existe menor probabilidad de presentar una manifestación endocrina. En caso contrario, en los que se tienen tumores de gran tamaño en los que no es posible reseca por completo pueden generar manifestación ya sea por compresión o por la necesidad de adicionar el tratamiento quirúrgico, quimioterapia y radioterapia con las consecuencias del uso de estas (19). Es así como en nuestro estudio los pacientes con evidencia de tumor postquirúrgico el cual se presentó en las mujeres en un 55 % y en los hombres en un 83,33 %, tuvieron manifestación endocrina en un 83,33 y 90.9 % respectivamente, acorde a lo referido por la literatura, en donde encontramos que puede haber compromiso del sistema endocrino hasta el 96% de los casos (4).

Se consideraron los diferentes tipos de tratamiento (figura 2). De acuerdo a lo encontrado en nuestra población, la intervención que más se realizó en ellos fue la terapia combinada entre cirugía, radiación craneal y quimioterapia, en correlación con el compromiso, el tamaño, el tipo y la recaída tumoral. Encontramos que la presentación de alguna manifestación endocrina, se incrementó notoriamente por la utilización de los tres, además que en este grupo de pacientes no se realizó quimioterapia como monoterapia, ni la combinación de quimioterapia y radioterapia por el compromiso tumoral. En el grupo femenino 22,2 % de los pacientes no recibieron ningún tipo de intervención, dado el estado avanzado y el tipo de tumor, por lo que se realizó manejo paliativo. Aunque en general los niños se ven más frecuentemente afectados que las niñas (8), dado que en nuestro estudio fue mayor el número de niñas que tuvieron manifestación endocrina, pudimos encontrar estos datos, que difieren de la literatura.

Los pacientes que reciben radiación craneal o craneoespinal, de acuerdo a lo descrito en la literatura tendrán por la dosis dada y la radiosensibilidad la alteración de uno o varios ejes hormonales, la cual dependerá del campo afectado, la dosis total, y el horario. Sin embargo esta variable, no fue considerada en nuestro estudio, dado que por tratarse de tumores cerebrales, localización y pronóstico, reciben dosis muy altas establecidas por los protocolos que superan con una sola terapia lo descrito que pueda generar alteración endocrina. (55).

TIPO DE TRATAMIENTO

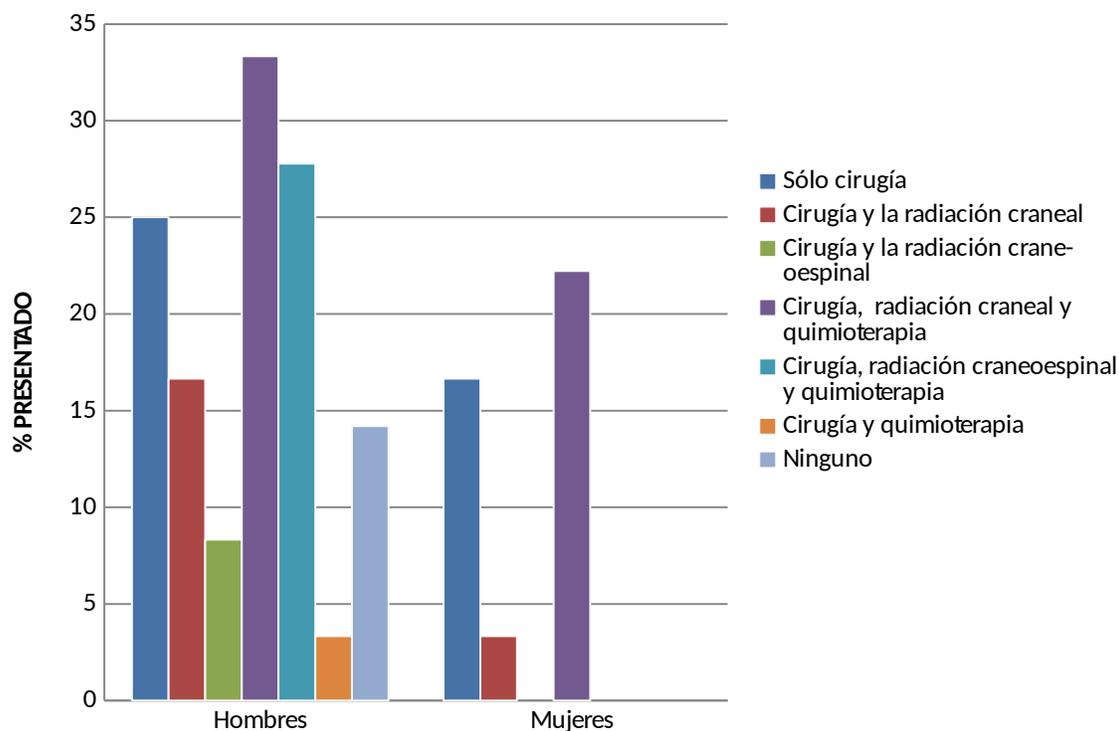


Figura 2. Tipo de tratamiento recibido distribuido por género

Los protocolos internacionales, indican una valoración pronta por el endocrinólogo pediatra para el seguimiento y manejo de las posibles complicaciones que se pueden presentar por el tratamiento recibido, por la alteración de los diferentes ejes hormonales en los sobrevivientes al cáncer. Esta variable no pudo ser adecuadamente medida dado el movimiento de los pacientes por las aseguradoras en salud y el no acceso oportuno a esta valoración por subespecialista (49). Encontramos que de la población total de pacientes, 30 que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión recibieron valoración por endocrinología pediátrica. Nuestro grupo de pacientes tuvieron valoración con un tiempo de evolución de enfermedad al momento de la consulta de 14.9 ± 23.57 meses, con gran heterogeneidad en los tiempos, lo que pudo incidir en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento oportuno (figura 3).

TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD A LA PRIMERA VALORACION POR ENDOCRINOLOGIA

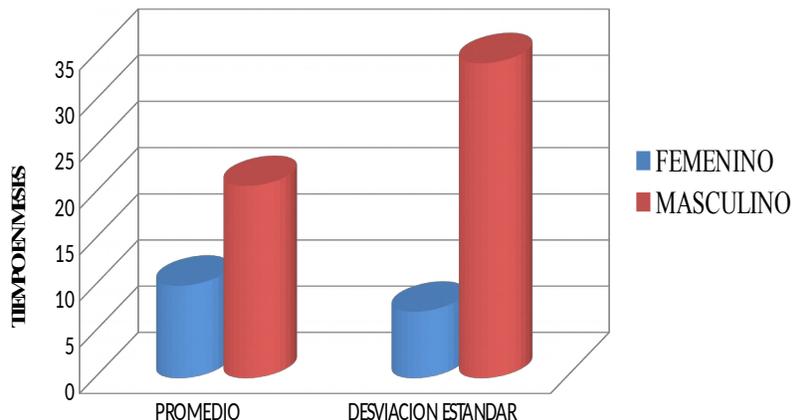


Figura 3. Tiempo de evolución de enfermedad a la primera valoración endocrinología pediátrica

Manifestación endocrina como síntoma inicial de tumor del SNC

Muchos pacientes presentan alguna manifestación endocrina que puede ser el primer signo de alarma de la presencia de un tumor cerebral, en nuestra población encontramos 4 síntomas endocrinos iniciales, que originaron el estudio subsecuente, llevando al diagnóstico de tumor cerebral, estos fueron la detención del crecimiento, poliuria, pubertad precoz y trastorno electrolítico.

En cuanto a la baja talla, todo paciente dentro de sus estudios, previo al inicio de terapia con hormona de crecimiento, en los casos que está indicada, requiere una imagen de sistema nervioso central, fue así como en un paciente asintomático se determinó la presencia del tumor por RNM. Se pueden presentar de forma simultánea los síntomas neurológicos y endocrinos, sin embargo es más florido el neurológico de acuerdo al tamaño tumoral y la presencia de síntomas compresivos.

Situación similar, se presenta en pacientes con pubertad precoz, quienes previo a su freno puberal tienen estudios complementarios que nos permiten descartar causa de origen central, sobretudo en pacientes de sexo masculino y en menores de 6 años. En nuestra serie de pacientes encontramos una niña en quien se evidenciaron signos de pubertad precoz previo a la resección quirúrgica por meduloblastoma, síntomas que desaparecieron una vez se resecó la lesión, con posterior progresión normal de la pubertad.

Manifestaciones endocrinas secundarias al manejo del tumor de SNC

De los 30 pacientes evaluados, encontramos que el 72,22 % de las niñas y el 83,33 % de los niños presentaron algún tipo de manifestación endocrina, lo que nos indica que nuestros pacientes están presentando alteraciones endocrinas de acuerdo a los registrado por la literatura en un espacio de tiempo de 5 años, por lo que deben recibir tratamiento y seguimiento, es importante recalcar que en los pacientes que no cumplieron los criterios de inclusión para ser tenidos en cuenta en nuestro estudio, se desconoce el tiempo en el que puedan tener alguna manifestación endocrina que amerite tratamiento (56).

Dentro de las manifestaciones endocrinas que pueden presentar los pacientes sobrevivientes de tumores cerebrales, encontramos en nuestra población que las principales manifestaciones que presentaron fueron baja talla, diabetes insípida, obesidad y pubertad precoz (figura 4).

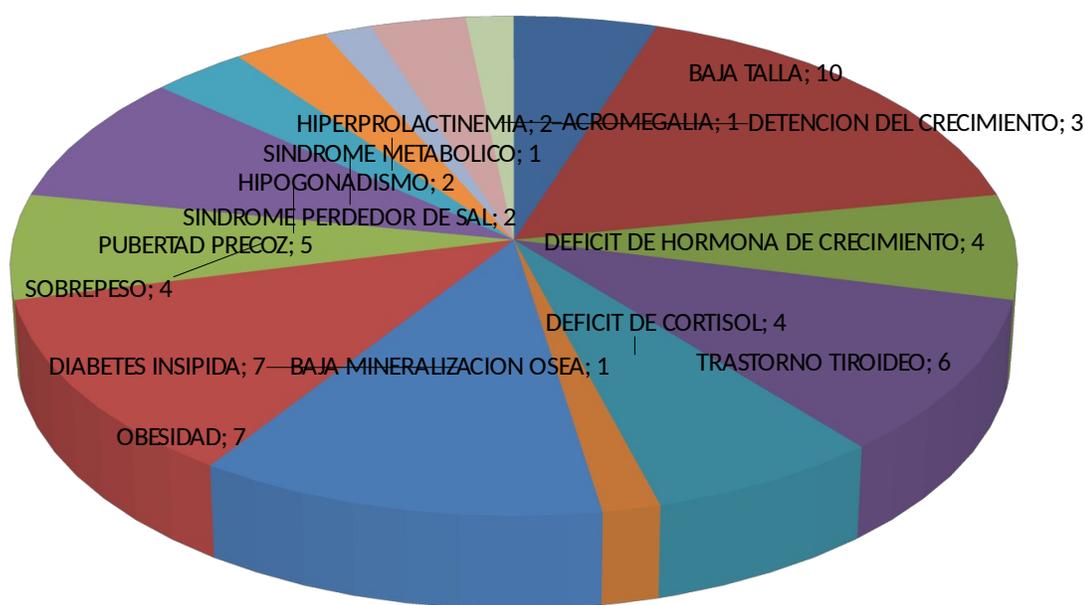


Figura 4. Principales manifestaciones endocrinas, encontradas en el estudio.

Baja talla y déficit de hormona de crecimiento

Fue la manifestación endocrina más frecuente presentada en nuestra muestra, esta se determinó por la clínica de los pacientes, toma de medidas antropométricas durante de la consulta , concentraciones hormonales de Hormona de crecimiento los cuales fueron bajos en 4 de los pacientes, sin realizarse test de clonidina asociado a déficit de IGF-I, no todos los pacientes tuvieron las determinaciones hormonales adecuadas , sin embargo al compararlo con la medio poblacional y las curvas de la OMS, se encontraban en baja talla.

Solamente uno de nuestros pacientes de sexo masculino en el contexto de un panhipopituitarismo, secundario a la resección de creaneofaringioma, recibió tratamiento con hormona de crecimiento, durante el seguimiento, no hubo progresión tumoral, por el contrario, se evidenció disminución de la lesión residual, no se asoció con segunda neoplasia, de acuerdo a lo descrito en la literatura (45,47), desconocemos el resultado de la talla final. En otro de nuestros pacientes con indicación de suplencia de hormona de crecimiento, no se pudo iniciar por rápida progresión tumoral.

Tres de los pacientes durante el seguimiento presentaron detención del crecimiento, sin evidenciarse aún talla baja, pero en su progresión en el tiempo pueden terminar en una talla baja final.

Diabetes insípida

Fue la segunda manifestación más frecuente, presente en 7 de nuestros pacientes, la presentación de esta, se correlaciona con la localización tumoral, a nivel de la región selar y en cercanía de la región hipotálamo hipofisiaria, como se encuentra también en la literatura (31).

El diagnóstico fue clínico ante la presencia de poliuria, además de hipostenuria, e hipernatremia, solamente en un paciente se determinó el déficit de hormona antidiurética por la medición de sus concentraciones en sangre, se desconocen datos de realización de prueba de deprivación de agua. Recibieron tratamiento específico con desmopresina 6 de los 7 pacientes, presentando mejoría de los síntomas; la paciente que no recibió tratamiento se encontraba en estado crítico y presentó muerte cerebral.

Obesidad

Siete pacientes fueron diagnosticados con obesidad. En relación no solo con el tratamiento para la lesión tumoral del SNC, sino también con otras alteraciones hormonales como lo fueron el panhipopituitarismo e hipotiroidismo, además de los malos hábitos de

alimentación y el sedentarismo, asociándose además a síndrome metabólico y dislipidemia en uno de los pacientes.

Se presentó más en los pacientes con tumores localizados en la región supraselar e hipotalámica, quienes recibieron tratamiento quirúrgico, quimioterapia y altas dosis de radiación, comparable con lo descrito en la literatura (21,49)

Trastorno tiroideo

Fue la tercera manifestación endocrina del grupo estudiado. seis pacientes lo presentaron, de estos uno fue de causa primaria y 5 hipotiroidismos de origen central; es decir debido a la deficiencia de la hormona tiroestimulante, llama la atención este punto ya que de acuerdo a lo descrito en la literatura se presenta mayor prevalencia de hipotiroidismo primario que central (33), contrario a lo que encontramos en nuestros pacientes, sin embargo puede estar relacionado con el tiempo de seguimiento y presentación del mismo, ya que este se presenta en un tiempo mayor a 15 años después del diagnóstico (33). El tipo de tratamiento recibido también influyó en esta manifestación ya que los pacientes con protocolos estandarizados para los tumores del SNC, recibieron altas dosis de radiación craneal y craneoespinal, sumado a resecciones quirúrgicas cercanas a la región hipofisaria (29).

Pubertad precoz

Presentada en cinco de los pacientes (4 niñas y 1 niño), se desconoce edad exacta del inicio de los signos puberales, pero correspondían a niñas menores de 8 años y niños menores de 9 años. En el caso de las niñas y de acuerdo a lo descrito por la literatura, se asoció al sexo, edad temprana de aparición tumoral y aumento del índice de masa corporal en dos de las pacientes (25).

Solamente una de las pacientes recibió freno puberal con triptorelina, con adecuada respuesta. En los otros pacientes no se realizó ninguna intervención se desconocen datos de involución o progresión de signos puberales.

Sobrepeso

Se presentó en cuatro de los pacientes, 2 niñas y 2 niños, se asoció a inactividad física. Solamente una de las pacientes, dada la edad y signos de resistencia a la insulina, recibió manejo con metformina; en los otros pacientes, se iniciaron cambios de estilo de vida. Solo una de las pacientes progreso a obesidad.

Déficit de cortisol

Tres niños y una niña presentaron disminución del cortisol, medido en las concentraciones a las 8 am, esto asociado a clínica sugestiva de hipocortisolismo. Tres de los pacientes lo presentaron en el contexto de un panhipopituitarismo, recibiendo suplencia específica.

Síndrome de cerebro perdedor de sal

Se presentó en dos niñas, en una de ellas en el post operatorio inmediato recibiendo manejo en unidad de cuidados intensivos, con posterior normalización. Las dos pacientes presentaron tumor compresivo y recidiva tumoral.

Hipogonadismo

En dos pacientes, uno de cada género presentó hipogonadismo, asociado a panhipopituitarismo. Como punto común presentaron germinoma, en la región selar fueron sometidos a cirugía y recibieron quimioterapia y radioterapia.

Hiperprolactinemia

La elevación de prolactina no es frecuente. En esta serie encontramos un niño que presentó una elevación transitoria de prolactina en su post operatorio inmediato secundario a edema cerebral, una vez resuelto este, presentó normalización de los niveles. En una paciente se evidenció un macroadenoma atípico con producción de prolactina y hormona de crecimiento, por lo que fue necesario inicio de cabergolina y de octreótide para frenar la producción de las mismas.

Tipo de tumor cerebral y manifestación endocrina

Al hacer una relación entre el tipo de tumor cerebral con la manifestación endocrina encontramos que en nuestro estudio los pacientes de acuerdo a este presentaron una o varias manifestaciones endocrinas, es así como los pacientes con los siguientes tipos de tumor presentaron (tabla 3 - figura 5):

Tabla 3. Tumores cerebrales y manifestación endocrinas

Tipo de tumor cerebral	Manifestaciones endocrinas
Meduloblastomas	Pubertad precoz, baja talla, trastorno tiroideo
Tumores Neuroectodérmicos Primitivos	Trastorno tiroideo
Astrocitomas	Detención del crecimiento, pubertad precoz, trastorno electrolítico, baja talla, trastorno tiroideo y cerebro perdedor de sal
Gliomas	Pubertad precoz, baja talla, déficit de hormona de crecimiento y trastorno tiroideo
Ependimomas	Sin manifestación.
Craneofaringiomas	Detención del crecimiento, poliuria, baja talla, déficit de hormona de crecimiento, trastorno tiroideo, diabetes insípida
Tumor pineal	Diabetes insípida
Tumores del plexo coroideo	Sin manifestación
Sarcoma	Sin manifestación
Glioneuronal	Sin manifestación
Germinoma	Baja talla, déficit de hormona de crecimiento, déficit de cortisol, hiperprolactinemia, hipogonadismo, diabetes insípida
Teratoide/rabdoide	Sin manifestación
Meningioma	Sin manifestación
Macroadenoma	Hiperprolactinemia, acromegalia

RELACION DE TIPO DE TUMOR CEREBRAL CON LA MANIFESTACION ENDOCRINA

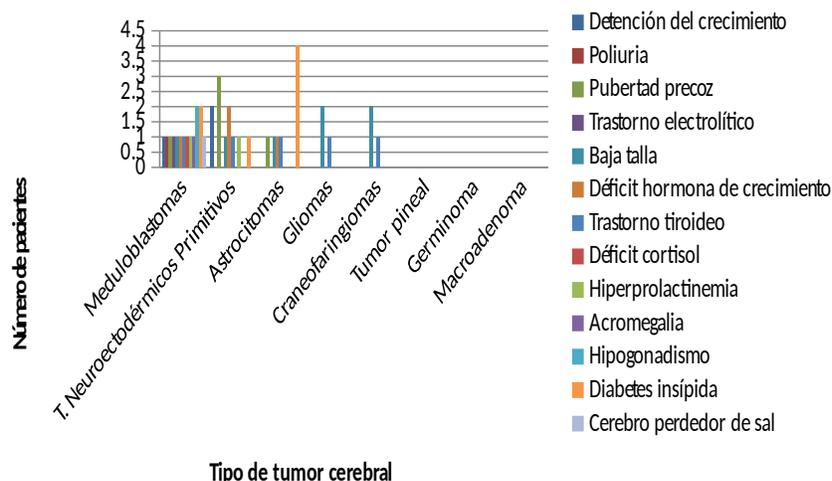


Figura 5. Relación de tipo de tumor cerebral con manifestación endocrina

En los pacientes que presentaron algún tipo de trastorno endocrino es importante iniciar el tratamiento adecuado para evitar morbi - mortalidad asociado a un déficit hormonal específico, sin embargo, no todos recibieron tratamiento.

De los pacientes que tuvieron manifestación endocrina 13 del género femenino, 10 recibieron manejo (76,92 %), 7 del género masculino 4 recibieron manejo (57,14 %) para la alteración endocrina específica (Tabla 3). Los que no recibieron tratamiento fue por alteraciones endocrinas transitorias en el post operatorio inmediato, que una vez superada esta etapa presentaron normalización de los valores hormonales alterados, sin requerir más suplencia.

Variable	Femenino N 13(43,33 %)	Masculino N 7 (58,33%)
Recibió tratamiento	10 (76,9%)	4 (57,14 %)
No recibió tratamiento	3 (23%)	3 (42,8 %)

Tabla 3. Pacientes con manifestaciones endocrinas que recibieron o no tratamiento

Comparación de pacientes que tuvieron manifestación endocrina, con los que no lo presentaron

Tabla No4	Proporción de pacientes con alteraciones endocrinológicas		
VARIABLES	Ninguna alteración	Alteración endocrinológica	P
	N= 25 (45,45%)	N=30 (54,54%)	
Variables Numéricas			
Promedio (desviación estándar)			
Edad de presentación (años)	8,66(4,23)	8,12(4,78)	0,66
Talla (cms)	118,08 (12,72)	120,18(20,86)	0,82
Peso (kg)	24,22 (4,60)	30,14(13,25)	0,27
Índice de Masa Corporal (Kg/m²)	16,05 (2,89)	19,78(2,99)	0,02
Porcentaje resección	90,47 (30,07)	67,85(47,55)	0,03
Variables Categóricas (número (%))			
Sexo			0,06
Masculino	17(68)	12 (40)	
Femenino	8 (32)	18 (60)	
Tipo de tumor			0,009
Meduloblastomas	6 (25)	4(12,9)	
Tumores Neuroectodérmicos Primitivos	4(16,67)	1 (3,23)	
Astrocitomas	1(4,17)	9(29,03)	
Gliomas	2(8,33)	3 (9,68)	
Ependimomas	3 (12,50)	0	
Craneofaringiomas	0	4 (12,9)	
Tumor pineal	3 (12,50)	0	
Tumores del plexo coroideo	2 (8,33)	0	
Sarcoma	2 (8,33)	3 (9,68)	
Glioneuronal	1(4,17)	0	
Germinoma	0	4 (12,9)	
Teratoide/rabdoide	1(4,17)	0	
Meningioma	0	1 (3,23)	
Macroadenoma	0	1 (3,23)	
Compresión por imagen	15 (68,18)	17(65,38)	0,83

Dado que no todos los pacientes presentaron manifestación endocrina al momento del diagnóstico o post terapia, es importante establecer los factores que llevan a que un tumor de SNC comprometa el eje hipotálamo-hipófisis, además de establecer un protocolo de seguimiento con el fin de determinar el momento en el que estas manifestaciones se presenten.

En la tabla 4 se muestra el análisis multivariado entre los pacientes que presentaron manifestación endocrina 30 pacientes (54,54%), con respecto a los que no lo presentaron 25 pacientes (45,45%), encontrando que los pacientes que tuvieron manifestación endocrina, tuvieron mayor índice de masa corporal $19,79 \pm 2,99$ ($p = 0,02$), lo que puede analizarse en relación al propio compromiso endocrino o se puede considerar que fue este grupo el que mayor compromiso tumoral presentó, lo que llevó a cambios en el estilo de vida que impactaron en su IMC.

En cuanto al porcentaje de resección tumoral fue más bajo en los pacientes con manifestación endocrina $67,85 \pm 47,55$ ($p = 0,03$), por lo que estos pacientes necesitaron más intervenciones (necesidad de reintervención quirúrgica, quimioterapia, radioterapia) en el manejo del tumor cerebral, que incidieron en que presentaran la alteración endocrina.

Discusión

Cada día son más los pacientes pediátricos sobrevivientes al cáncer, debido a las nuevas terapias y mayor conocimiento de los diferentes tipos de tumores cerebrales, la literatura reporta aumento de la tasa de supervivencia que se correlaciona con lo que encontramos en nuestra población estudio en la cual el 86,6 % de los pacientes que presentaron manifestación endocrina sobrevivieron (56).

El eje hipotálamo hipófisis, es altamente sensible a las intervenciones que se realicen en su cercanía, los pacientes con antecedentes de tumores cerebrales, pueden presentar efectos secundarios debido a las diferentes terapias ofrecidas para el control de la enfermedad.

Las manifestaciones endocrinas generan un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes sobrevivientes de tumores de SNC, ya que las alteraciones hormonales derivan en manifestaciones sistémicas que de no ser tratadas de forma adecuada y oportuna llevan a un aumento en la morbimortalidad.

Encontramos en el presente estudio una población en la cual la distribución por género es similar, sin embargo condiciones sociodemográficas, no contempladas en nuestro protocolo específicas de esta población, como régimen de afiliación, entidad promotora de salud, ingresos económicos, convenios asistenciales para la atención de los pacientes, traslado de ciudad interfieren en un seguimiento adecuado.

Dado que no se cuenta con guías de manejo a nivel nacional se encuentran diferentes abordajes de historia clínica, proceso y análisis de métodos diagnósticos y protocolos terapéuticos, lo que genera pérdida de datos evolutivos interfiriéndose con el análisis de los mismos. Por la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio muchos pacientes perdieron continuidad, con pérdida de datos y seguimiento.

Se pudo determinar que existe mayor factor de riesgo según el tipo de tumor cerebral y el tratamiento recibido, siendo así, que pacientes con tumores de fosa posterior y de la región selar que recibieron terapia combinada con cirugía, quimioterapia y radioterapia (craneal o craneoespinal) fueron los que tuvieron mayor riesgo de presentar manifestaciones endocrinas y por tanto requieren una valoración temprana, inclusive desde el preoperatorio, así como seguimiento estricto independientemente del momento terapéutico en el que se encuentren, dado que el riesgo aumenta posterior a 5 años de haber finalizado el tratamiento (55,56).

Encontramos que en estos pacientes sobrevivientes a tumores del SNC, extrapolable a lo descrito en la literatura debido al tamaño de nuestra muestra, que presentaron secundario al tratamiento ofrecido una alteración endocrina en el 26 %, 17,39 % dos, 13 % tres y 8,6 % cuatro o más alteraciones (49).

Se pudieron caracterizar de las posibles manifestaciones endocrinas así:

La deficiencia de una o más de las hormonas de la hipófisis anterior o posterior o hipopituitarismo, se presentó en varios de nuestros pacientes, en relación a altas dosis de radiación recibida, esto puede generar, si no se detecta a tiempo y se suple de manera adecuada varias deficiencias hormonales específicas, con manifestaciones clínicas, cuya severidad dependerá de la edad, el sexo del paciente la progresión de la alteración hormonal. Pudiéndose desarrollar de meses a años, en nuestra población encontramos que se presentó en un 21,7 %, equiparable a lo descrito en la literatura en la cual se puede evidenciar entre un 20 a 50 % después de 5 años de haber recibido radiación (19).

En cuanto a la baja talla es importante considerar que el déficit de hormona de crecimiento no genera únicamente en los niños retraso en el crecimiento, está implicado en otras áreas del metabolismo, pudiendo los pacientes presentar disminución de la masa muscular y de la fuerza, obesidad visceral, fatiga, deterioro de la atención y la memoria, disminución de la calidad de vida, adicionalmente podrían presentar dislipidemia y aterosclerosis prematura (22). La radioterapia craneal especialmente en la zona hipotálamo hipofisaria y la radiación en la zona espinal son factores de riesgo para la restricción del crecimiento y la baja estatura (23). Pacientes que han recibido radioterapia, con una dosis acumulativa de

16,1 Gy en el hipotálamo sería considerada la dosis media de radiación para lograr un 50% de riesgo de tener déficit de hormona de crecimiento a los 5 años. Lo que está a favor de hacer un seguimiento continuo y estricto incluso hasta la edad adulta, sobretodo en grupos de pacientes como los que presentamos en esta revisión dado que recibieron dosis muy superiores a estas.

Existen ciertas condiciones genéticas, familiares que podrían incidir en la talla final de los pacientes, por lo tanto es importante la medición de los padres biológicos para determinar la talla medio parenteral y definir si la talla baja se presenta en relación a estos factores o tiene una relación mediata con el compromiso tumoral o el tratamiento establecido, o se trata de una condición propia del paciente, que puede empeorar por la intervención que se realizó, bien sea por compromiso en la producción hormonal o secundario a la presencia de enfermedad y su efecto sobre el crecimiento.

Dada la complejidad de la endocrinología en niños, se recomienda que niños que reciben irradiación craneal deben tener evaluación del crecimiento y estado puberal en cada consulta, si se evidencia algún cambio o signo de alarma, referir antes al endocrinólogo pediatra, de lo contrario deberá ser valorado cada 6 meses. Si se observa una disminución en la velocidad de crecimiento o evidencia de la pubertad precoz, deberá evaluarse la función hipofisaria (20).

La presentación de complicaciones metabólicas dependen de varios factores, alteraciones hormonales presentadas, actividad física, alimentación, predisposición familiar y el tipo de tratamiento recibido para la enfermedad oncológica preexistente. En este punto cobra importancia la educación brindada al paciente y sus familiares, ya que malos hábitos alimentarios, el sedentarismo sumado al tratamiento recibido llevará a mayor alteración metabólica que incrementa además de los factores ya mencionados de riesgo cardiovascular.

A pesar que estos pacientes no reciben radiación a nivel cervical que altere directamente la glándula tiroides, debido a las altas dosis utilizadas para tumores del SNC, presentan trastorno tiroideo de origen central, asociado además a la localización tumoral. La deficiencia de la hormona tiroestimulante descrita en la literatura, se produce en el 23% de los pacientes a los 4 años de haber recibido radioterapia craneal (25), la cual se correlaciona con lo encontrado en nuestros pacientes estando presente en un 26 %.

Se consideran como limitaciones de este estudio la falta de datos de los pacientes al ser retrospectivo, lo que impide generar una mejor caracterización de las manifestaciones endocrinas que se pueden dar en cada uno de los ejes hormonales. Es preocupante la demora que evidenciamos en estos pacientes para acceder a la valoración por el especialista en endocrinología pediátrica, debido a todas las alteraciones que puede tener. La falta de seguimiento multidisciplinario en un centro especializado, donde haya continuidad y seguimiento de los pacientes, las limitaciones del sistema para brindar un manejo integral.

Consideramos importante para futuros estudios, contar con un protocolo a nivel nacional que se adhiera a los estándares internacionales adaptado a nuestro sistema de salud para de esta forma hacer un seguimiento idóneo en los pacientes sobrevivientes a tumores cerebrales en la edad infantil.

Como personal de salud está en nuestras manos el reconocimiento temprano de complicaciones que puedan impactar negativamente en la salud adulta de los niños supervivientes de cáncer.

Conclusión

Los pacientes con antecedente de tumores cerebrales en la edad pediátrica, dada localización y tipo de tratamiento recibido para el control de los mismos, tienen un alto riesgo de presentar alteraciones endocrinas, por lo que requieren un seguimiento multidisciplinario que incluya aparte del grupo de oncología a pediatras, endocrinólogos pediatras, nutricionistas para generar un adecuado impacto y disminuir los riesgos asociados a la falta de tratamiento y seguimiento.

Bibliografia

1. Murali Chintagumpala, Amar Gajjar. Brain Tumors. *Pediatric Clinics of North America*, Volumen 62 , Issue 1, February 2015, Pages 167 – 178.
2. Jenny Adamski, Vijay Ramaswamy, Annie Huang and Eric Bouffet. Advances in managing medulloblastoma and intracranial primitive neuro-ectodermal tumors. *F1000Prime Rep.* 2014;6: 56. Published online 2014 July 8. doi:10.12703/P6-56.
3. J. W. Han, S. Y. Kwon, S. C. Won, Y. J. Shin, J. H. Ko & C. J. Lyu. Comprehensive clinical follow-up of late effects in childhood cancer survivors shows the need for early and well-timed intervention. *Annals of Oncology* 20: 1170–1177, 2009. doi:10.1093/annonc/mdn778.
4. James G. Gurney, Nina S. Kadan-Lottick, Roger J. Packer, Joseph P. Neglia, Charles A. Sklar, Judy A. Punyko, Marilyn Stovall, Yutaka Yasui, H. Stacy Nicholson, Suzanne Wolden, Dawn E. McNeil, Ann C. Mertens, Leslie L. Robison, Endocrine and Cardiovascular Late Effects among Adult Survivors of Childhood Brain Tumors. *Cancer* 2003;97:663–73. DOI 10.1002/cncr.11094.
5. Yoko Miyoshi , Hideaki Ohta, Yoshiko Hashii, Sadao Tokimasa, Noriyuki Namba, Sotaro Mushiake, Junichi Hara and Keiichi Ozono. Endocrinological analysis of 122 japanese childhood cancer survivors in a single hospital. *Endocrine Journal* 2008, 55(6), 1055-1063.
6. Sari Pietila, MD, Anne Makiperna, MD, PhD, Harri Sievanen, ScD, Anna-Maija Koivisto, MSc, Tuija Wigren, MD, PhD, and Hanna L. Lenko, MD, PhD. Obesity and metabolic changes are common in young childhood brain tumor survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 853–859. DOI 10.1002/pbc.21936.
7. Robert H. Lustig, Susan R. Post, Kle ebsabai Srivannaboon, Susan R. Rose, Robert k. Danish, George A. Burghen, Xiaoping Xiong, Shengjie Wu, and Thomas E. Merchant. Risk factors for the development of obesity in children surviving brain tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88(2):611–616. doi: 10.1210/jc.2002-021180.
8. Peter Kaatsch. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treatment Reviews* 36 (2010) 277–285. doi:10.1016/j.ctrv.2010.02.003.
9. Paul A Northcott, David TW Jones, Marcel Kool, Giles W Robinson, Richard J Gilbertson, Yoon-Jae Cho, Scott L Pomeroy, Andrey Korshunov, Peter Lichter, Michael D Taylor and Stefan M Pfister. Medulloblastomics: The End of the

- Beginning. *Nat Rev Cancer*. 2012 December ; 12(12): 818–834. doi:10.1038/nrc3410.
10. Fausto J. Rodriguez, Kah Suan Lim, Daniel Bowers, and Charles G. Eberhart. Pathological and Molecular Advances in Pediatric Low Grade Astrocytoma. *Annu Rev Pathol*. 2013 January 24; 8: 361–379. doi:10.1146/annurev-pathol-020712-164009.
 11. Matthias Karajannis, Jeffrey C. Allen and Elizabeth W. Newcomb. Treatment of Pediatric Brain Tumors. *J Cell Physiol*. 2008 December ; 217(3): 584–589. doi:10.1002/jcp.21544.
 12. Iris Fried, Uri Tabori, Tarik Tihan, Arun Reginald & Eric Bouffet. Optic pathway gliomas: a review. *CNS Oncol*. (2013) 2(2), 143–159.
 13. T. J. MacDonald, D. Aguilera, and C. M. Kramm. Treatment of high-grade glioma in children and adolescents. *Neuro-Oncology* 13(10):1049–1058, 2011. doi:10.1093/neuonc/nor092.
 14. H J Schneider, S Rovere, G Corneli , C G Croce , V Gasco , R Ruda , S Grottoli , G K Stalla , R Soffietti , E Ghigo and G Aimaretti1. Endocrine dysfunction in patients operated on for non-pituitary intracranial tumors. *European Journal of Endocrinology* (2006) 155 559–566.
 15. Mehran Mahvash MD, Heinz-Herrmann Hugo MD, Homajoun Maslehaty MD, Hubertus Maximilian Mehdorn MD, Andreas Martin Stark MD. Glioblastoma Multiforme in Children: Report of 13 Cases and Review of the Literature. *Pediatric Neurology* 45 (2011) 178e180. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2011.05.004.
 16. Matthew R Garnett, Stéphanie Puget, Jacques Grill and Christian SainteRose. Craniopharyngioma. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007, 2:18 doi:10.1186/1750-1172-2-18.
 17. Robert M. Kliegman. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th Edition 2011. Elsevier Saunders. Chapter 491.
 18. Joseph D. Dickerman. The Late Effects of Childhood Cancer Therapy. Department of Pediatrics, University of Vermont College of Medicine, Burlington, Vermont. www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2006-2826doi:10.1542/peds.2006-2826

19. Stewart Goldman, Christopher D. Turner. Late Effects of Treatment for Brain Tumors. London, New York: Springer; 2009.
20. Andrew A. Toogood, MD FRCP, Paul M. Stewart, FRCP, FMedSci. Hypopituitarism: Clinical Features, Diagnosis, and Management. *Endocrinol Metab Clin N Am* 37 (2008) 235 – 261. Doi: 10.1016/j.ecl.2007.10.004.
21. H K Gleeson and S M Shalet . The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours *Endocrine-Related Cancer* (2004) 11 589–602.
22. Harald Jorn Schneider, Gianluca Aimaretti, Ilonka Kreitschmann – Andermahr, Gunter – Karl Stalla, Ezio Ghigo. Hypopituitarism. *Lancet* 2007;369: 1461 – 70.
23. James G. Gurney, Kirsten K. Ness, Marilyn Stovall, Suzanne Wolden, Judy A. Punyko, Joseph P. Neglia, Ann C. Mertens, Roger J. Packer, Leslie L. Robison, and Charles A. Sklar. Final Height and Body Mass Index among Adult Survivors of Childhood Brain Cancer: Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 4731–4739, 2003. doi: 10.1210/jc.2003-030784.
24. Stephen J. Laughton, Thomas E. Merchant, Charles A. Sklar, Larry E. Kun, Maryam Fouladi, Alberto Broniscer, E. Brannon Morris, Robert P. Sanders, Matthew J. Krasin, John Shelso, Zang Xiong, Dana Wallace, and Amar Gajjar. Endocrine Outcomes for Children With Embryonal Brain Tumors After Risk-Adapted Craniospinal and Conformal Primary-Site Irradiation and High-Dose Chemotherapy With Stem-Cell Rescue on the SJMB-96 Trial. *J Clin Oncol* 26:1112-1118. DOI: 10.1200/JCO.2008.13.5293.
25. Wassim Chemaitilly and Charles A Sklar. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocrine-Related Cancer* (2010) 17 R141–R159. DOI: 10.1677/ERC-10-0002.
26. Thomas E. Merchant, Susan R. Rose, Christina Bosley, Shengjie Wu, Xiaoping Xiong, and Robert H. Lustig. Growth Hormone Secretion After Conformal Radiation Therapy in Pediatric Patients With Localized Brain Tumors. *J Clin Oncol* 29:4776-4780. 2011 by American Society of Clinical Oncology. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.9453.

27. Ken H. Darzy, Suzan S. Pezzoli, Michael O. Thorner, and Stephen M. Shalet. Cranial Irradiation and Growth Hormone Neurosecretory Dysfunction: A Critical Appraisal. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92(5):1666–1672. doi: 10.1210/jc.2006-2599.
28. Ken H. Darzy and Stephen M. Shalet. Department of Endocrinology, Christie Hospital NHS Trust, Wilmslow Road, Withington, Manchester. Hypopituitarism as a consequence of brain tumours and radiotherapy. *Pituitary* 8: 203–211, 2005. DOI: 10.1007/s11102-006-6042-4.
29. Ken H. Darzy Æ Stephen M. Shalet. Hypopituitarism following Radiotherapy. *Pituitary* (2009) 12:40–50. DOI 10.1007/s11102-008-0088-4.
30. Secuelas endocrinas de la quimio/radioterapia. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Cap 27.
31. Alicia Martinez, Martha Suarez, Hector Jasper, Et al. Secuelas endocrinológicas del tratamiento de enfermedades oncológicas en la infancia y adolescencia. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. Vol 46. No. 1
32. Thomas E. Merchant, D.O., Ph.D., Tani Williams, R.N., B.S.N., Julie M. Smith, R.N., B.S.ED., Susan R. Rose, M.D., Robert k. Danish, M.D., George A. Burghen, M.D., Larry E. Kun, M.D., and Robert H. Lustig, M.D. Preirradiation endocrinopathies in pediatric brain tumor patients determined by dynamic tests of endocrine function. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 54, No. 1, pp. 45–50, 2002
33. Arnold C. Paulino, M.D. Hypothyroidism in children with medulloblastoma: a comparison of 3600 and 2340 CGY cranioespal radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 53, No. 3, pp. 543–547, 2002.
34. Louis S. Constine, M.d., Paul D. Woolf, M.D., Donald Cann, M.D., Gail Mick, M.D. Kenneth McCormick, M.D., Richard F. Rauberta, Ph.D., and Philip Rubin, M.D. Hypohalamic pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *The New England Journal of Medicine*, Jan 14, 1993.
35. Susan R. Rose. Cranial irradiation and central hypothyroidism. *Trends in Endocrinology & Metabolism* Vol.12 No.3 April 2001.

36. Laurie E. Cohen, MD. Endocrine Late Effects of Cancer Treatment. *Endocrinol Metab Clin N Am* 34 (2005) 769–789.
37. M Maghnie, E Uga, F Temporini, N Di Iorgi, A Secco, C Tinelli, A Papalia, MR Casini and S Loche. 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. *European Journal of Endocrinology* (2005) 152 735–741.
38. Christian Roth, Heinz Schmidberger, Max Lakomek, Olaf Witt, Wolfgang Wuttke, Hubertus Jarry. Reduction of g-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. *Neuroscience Letters* 297 (2001) 45±4
39. Marianne Schmiegelow, Søren Lassen, Hans Skovgaard Poulsen, Kjeld Schmiegelow, Henrik Hertz, Anna-Maria Andersson, Niels e. Skakkebak, and Jørn Muller. Gonadal Status in Male Survivors following Childhood Brain Tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.
40. Sari Pietila, Harri Sieva Nen, Marja Ala-Houhala, Anna-Maija, Koivisto, Hanna Liisa Lenko & Anne Ma Kipermaa. Bone mineral density is reduced in brain tumour patients treated in childhood. *Acta Pædiatrica*, 2006; 95: 1291_1297. DOI: 10.1080/08035250600586484.
41. T. A. M. Abdu, T. A. Elhadd, R. Neary, and R. N. Clayton. Comparison of the low dose short synacthen test (1 microg), the conventional dose short synacthen test (250 microg), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999.
42. Eglé Ramanauskienė, Liutauras Labanauskas, Rasa Verkauskienė, Rima Sileikienė. Early development of endocrine and metabolic consequences after treatment of central nervous system tumors in children. *Medicina*. Volume 50, Issue 5, 2014, Pages 275 – 280. doi:10.1016/j.medici.2014.10.006.
43. Ayla Akca Çağlar, Aynur Oğuz, Faruk Guclu Pınarlı, Ceyda Karadeniz, Arzu Okur, Aysun Bideci, Ulker Kocak, Huseyin Bora. Thyroid Abnormalities in Survivors of

- Childhood Cancer. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014;6(3):144-151.
DOI:10.4274/jcrpe.1326.
44. Endocrinology expected values & S. I. Unit conversion tables. Laboratory Corporation of América Holdings All rights reserved
 45. Urquhart, T., & Collin, J. Understanding the endocrinopathies associated with the treatment of childhood cancer: part 2. Nursing children and young people, (2016). 28(9), 36-43.
 46. Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM. Growth and puberty after growth hormone treatment after irradiation for brain tumours. *Archives of Disease in Childhood*. 1995;73(2):141-146.
 47. Wang, Zhi-Feng et al. Growth hormone treatment and risk of recurrence or development of secondary neoplasms in survivors of pediatric brain tumors. *Journal of Clinical Neuroscience* , Volume 21 , Issue 12 , (2014) 2155 – 2159.
 48. Bogarin, R. & Steinbok. Growth hormone treatment and risk of recurrence or progression of brain tumors in children: a review, *P. Childs Nerv Syst* (2009) 25: 273-279.
 49. Mostoufi-Moab, S., Seidel, K., Leisenring, W. M., Armstrong, G. T., Oeffinger, K. C., Stovall, M. & Robison, L. L. Endocrine abnormalities in aging survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*, (2016). 34(27), 3240-3247.
 50. Rutter, M. M., & Rose, S. R. Long-term endocrine sequelae of childhood cancer. *Current opinion in pediatrics*, (2007). 19(4), 480-487.
 51. Felicetti, F., Fortunati, N., Arvat, E., & Brignardello, E. GH deficiency in adult survivors of childhood cancer. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, (2016). 30(6), 795-804.
 52. Rose, S. R., Horne, V. E., Howell, J., Lawson, S. A., Rutter, M. M., Trotman, G. E., & Corathers, S. D. Late endocrine effects of childhood cancer. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(6), 319-336.
 53. Neville, K. A. (2016)., & Cohn, R. J. Bone health in survivors of childhood cancer. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, (2015). 3(7), 496.
 54. Gunn Harriet M., Rinne Ida, Emilsson Hanna, Gabriel Melissa, Maguire Ann M., and Steinbeck Katharine S. Primary Gonadal Insufficiency in Male and Female Childhood Cancer Survivors in a Long-Term Follow-Up Clinic. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*. December 2016, 5(4): 344-350.

55. Nandagopal, R., Laverdière, C., Mulrooney, D., Hudson, M. M., & Meacham, L. (2008). Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Hormone Research in Paediatrics*, 69(2), 65-74.
56. Chemaitilly, W., & Cohen, L. E. (2017). Diagnosis of endocrine disease: Endocrine late-effects of childhood cancer and its treatments. *European Journal of Endocrinology*, 176(4), R183-R203.