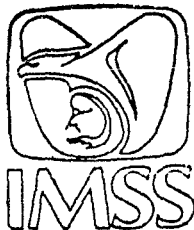


11237 35  
3ej.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE PEDIATRIA

**EVALUACION DEL RETRASO EN EL CRECIMIENTO Y  
DESARROLLO EN LOS NIÑOS CON LLA, TRATADOS  
CON RADIOTERAPIA A ENCEFALO Y SU CORRELACION  
CON NIVELES SERICOS DE HORMONA DE CRECIMIENTO.**

TRABAJO CON  
TITULO DE GRADUADA

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
P E D I A T R A  
P R E S E N T A

**DRA. GRACIELA CASTAÑEDA MUCIÑO**

MEXICO, D. F.

1991



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

EVALUACION DEL RETRASO EN EL CRECIMIENTO Y DESARROLLO EN LOS NIÑOS CON LLÁ TRATADOS CON RADIOTERAPIA A ENCEFALO Y SU CORRELACION CON NIVELES SERICOS DE HORMONA DE CRECIMIENTO.

En la última década se ha incrementado la supervivencia en los pacientes con LLÁ. Esto ha permitido observar que presentan alteraciones en el crecimiento y desarrollo. En el presente estudio se revisaron 25 pacientes en edad pediátrica, 13 pacientes recibieron profilaxis al SNC con quimioterapia intratecal (DTIT) más radioterapia con 24Gy (grupo A); 9 solo recibieron DTIT como profilaxis (grupo B). En el momento del estudio todos se encontraron clínicamente eutiroides. Al comparar ambos grupos, no se encontró diferencia significativa en el brote puberal, ni en el tiempo de menarquia. Al comparar la talla por score Z en el momento del estudio no se observó diferencia estadísticamente significativa. En el seguimiento lineal de la talla, se observó una deriva hacia valores negativos en ambos grupos, pero con mayor severidad en el grupo A ( $p < 0.05$ ). A todos los pacientes se les realizó prueba de estimulación con clonidina para estimar pico máximo de secreción de hormona de crecimiento (GH). En el grupo A 25% de los casos fueron deficientes, 37.5% fueron sospechosos y sólo 37.5% fueron normales. En el grupo B no se encontró ningún caso deficiente, sólo 33% de los casos fueron sospechosos. Puede concluirse que los pacientes que reciben radioterapia a SNC tienen deterioro en la velocidad de crecimiento, sobre todo en los primeros años de tratamiento, con recuperación progresiva posteriormente, no fue posible establecer correlación con los niveles de GH, por lo que puede atribuirse a la participación de otros factores que alteran el crecimiento.

DELAY OF GROWTH AND DEVELOPMENT TENDENCY IN CHILDREN WITH CNS  
TREATED WITH RADIOTHERAPY TO LINGUISTIC AND ITS CORRELATION WITH  
SERUM LEVELS OF GROWTH HORMONE.

During the last decade survival in patients with LGA has increased. This has allowed to observe that they show growth and development disturbances. In the present study 10 patients received CNS prophylaxis with intrathecal chemotherapy plus radioterapy with 24Gy (group A); 9 received intrathecal chemotherapy only as prophylaxis (group B). By the time of the study all were clinically euthyroid. When comparing both groups, no significant difference was found by the time of puberal spout, noted by the time of menarche. When comparing height by scor Z by the time of the study no statistically significant difference was found. In linear height follow up, a loss towards negative values was seen, but this was more severe in group A. When repercussion of fraction number was assessed and time in which radioterapy was administered, no significant difference was found. All patients were subject to clonidine stimulation test in order to estimate maximum peak of growth hormone secretion. In group A 25% of cases were deficient, 37.5% were suspicious and only 37.5% were normal. There was no deficient cases found in group B, only 33% of cases were suspicious. It could be concluded that patients that receive radioterapy to CNS have deterioration of their speeds of growth, above all during the first years of treatment. Without establishing correlation with growth hormone levels it is possible to ascribe it to other contributory factors that might delay growth.

## INTRODUCCION:

La leucemia linfoblástica aguda (LLA), es la enfermedad neoplásica más frecuente de la edad pediátrica. Representa entre el 80 a 85% de todas las leucemias en este grupo de edad (1-2). Hasta 1970 los niños con LLA tenían una supervivencia a 5 años menor del 10%. Una de las principales causas de esa corta supervivencia era la recidiva temprana o la infiltración a sistema nervioso central (SNC) (3). A partir de la década de los 70 se implementó la administración de radioterapia a encefalo asociada a quimioterapia intratecal, con el objeto de prevenir la infiltración temprana a SNC (4). Este método de tratamiento ha permitido evitar recidivas a SNC y ha logrado que los niños puedan aspirar a una supervivencia libre de enfermedad a 5 años en más del 50% de los casos (5). Sin embargo, esta estrategia no se encuentra libre de efectos colaterales. Estos han sido observados en forma inmediata y mediana, entre los primeros se ha descrito: mielosupresión, procesos infecciosos severos, crisis convulsivas y sangrado a órganos vitales (6). Los efectos colaterales mediatos se han echo evidentes con el incremento de la supervivencia y corresponden a alteraciones del crecimiento, disminución de la secreción de hormona de crecimiento (GH), retraso en el brote puberal, retraso en la edad ósea, disminución de la función intelectual y atrofia cerebral (7-9). Estas alteraciones se han considerado secundarias a la

administración de quimioterapia intratecal y radioterapia a encéfalo. Varios estudios experimentales apoyan esta hipótesis. Clayton y colaboradores estudiaron el crecimiento de 82 niños que previamente tuvieron LLA y recibieron radioterapia a encéfalo con 18 a 20 Gy. Observaron desaceleración de crecimiento a partir del primer año de tratamiento. En aquellos que fueron seguidos hasta 10 años, este continuo hasta llegar a -1.7 DE (9). Estas observaciones han sido señaladas por otros investigadores. Kirk en un estudio similar encontró que esta desaceleración del crecimiento es más evidente con el paso de los años; identificó además que el 47% de los pacientes tienen deficiencia parcial de GH atribuyendo estos efectos a la radiación craneal. Estas mismas observaciones fueron encontradas por Otten y colaboradores (10-11). Sin embargo, Berry no encontró significativa esta desaceleración del crecimiento, pero sí observó decremento de GH y somatomedina en los primeros años de tratamiento intensivo de la enfermedad (12). Las observaciones realizadas por Leheup en pacientes que recibieron radioterapia a encéfalo por tumores cerebrales y por LLA demuestran que la desaceleración del crecimiento y la respuesta deficiente de GH en prueba de estimulación, no sólo ocurre en pacientes con LLA, sino también en los pacientes que reciben radioterapia a encéfalo por cualquier causa (13). Los estudios de los autores y colaboradores citados y los de otros investigadores y colaboradores de este grupo de trabajo demuestran que la radiación

está en relación con la dosis recibida, el número de fracciones en las que se aplica y el tiempo total de administración (13-14-15). Los estudios de Leheup, Malpuech y Boeli evaluaron el crecimiento en grupos de adolescentes tratados con radioterapia a SNC como profilaxis por LLA. Observaron que este grupo de edad era el más afectado, especialmente los pacientes del sexo femenino, en las cuales se observó retraso en el inicio de la menarca. Además realizan determinaciones de GH, con pruebas de estimulación o determinaciones cada 30 minutos por 24h. Su secreción se afectó también en proporción a la intensidad de radioterapia recibida (13-14-17). Kersting y colaboradores estudiaron 27 pacientes que recibieron radiación a encéfalo por tumores cerebrales. Encontraron los mismos hallazgos y consideran que la desaceleración del crecimiento mayor de 1DE o el antecedente de recibir radioterapia mayor de 40Gy puede considerarse deficiente de GH. Plantean la posibilidad de empleo de GH como parte del tratamiento de estos pacientes (18). Crosnier y Rappaport, señalan que la radiación craneal probablemente daña el hipotálamo produciendo disminución de los niveles de GH; y por lo tanto, los pacientes presentan talla baja (19). Crowell demostró como parte del tratamiento GH a 37 pacientes con LLA, observó incremento de la talla; concluyó que los pacientes que reciben radioterapia y muestran desaceleración del crecimiento pueden

beneficiarse con la administración de GH (20).

Del análisis de los trabajos referidos, está claro que los niños con diagnóstico de LLA, que reciben radioterapia a SNC como parte de su tratamiento pueden sufrir retraso en el crecimiento como secuela (21). Este retraso se ha asociado a niveles bajos de GH. Su etiología a pesar de que se ha atribuido al empleo de radioterapia, no ha sido aclarada.

Se ha demostrado que la radioterapia a encéfalo como profilaxis a SNC en niños con LLA es efectiva, sobre todo en niños con alto riesgo. Por lo que se hace obligada la identificación real de estas secuelas, con el objeto de conocer la severidad en la población tratada y de esta manera estudiar otras estrategias de profilaxis a SNC en los niños con leucemia linfoblástica aguda.



**MATERIAL Y METODO:**

**MATERIAL:**

Para la realización de este trabajo, se estudiaron 50 casos de pacientes con diagnóstico de LLA, con más de 2 años de tratamiento y en remisión, actualmente la mayoría de los pacientes no reciben quimioterapia y se encuentran en periodo de observación. Los pacientes son tratados en el servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional y el servicio de Hematología del Hospital General Centro Médico la Raza. De los 50 casos valorados únicamente llenaron criterios de inclusión para el estudio 25 pacientes, los cuales fueron divididos en dos cohortes con las siguientes características:

**GRUPO A:**

Niños sometidos a profilaxis a SNC con quimioterapia intratecal, con metotrexato a 12.5mg/m<sup>2</sup> SC e hidrocortisona a 30mg/m<sup>2</sup> SC por 5 dosis administradas en 2 semanas asociadas a radioterapia a encefalo con una dosis total de 24Gy administrada en 10 o 12 fracciones, con una duración de dos a dos y media semanas.

**GRUPO B:**

Lo formaron pacientes que recibieron profilaxis a SNC exclusivamente con quimioterapia intratecal, con metotrexato a 12.5mg/m<sup>2</sup> SC e hidrocortisona a 30mg/m<sup>2</sup> SC por 5 dosis.

Ambos grupos continuaron mantenimiento profiláctico a SNC con quimioterapia intratecal (QIT) cada 2 meses hasta la suspensión definitiva de quimioterapia (por espacio de 36 meses).

Para ambos grupos, se consideraron criterios de inclusión: que se encontraran con talla normal para la edad al momento del diagnóstico, entre la centila 3 y 90 de acuerdo a las gráficas del Dr Ramos Galván (22).

Se consideraron como criterios de exclusión para el estudio en ambos grupos: pacientes en recada, infiltración a SNC en el momento del diagnóstico o durante la evolución de la enfermedad, con nueva administración de radioterapia (RT) a encéfalo y pacientes que hayan tenido complicaciones y/o enfermedades crónicas que afecten su crecimiento y desarrollo.

#### METODO:

A todos los pacientes se les midió la talla en posición de pie, descalzos, con el dorso pegado a la pared, haciendo ángulo de 90° con el piso, poniendo en contacto la cabeza, glúteos y talones, se marcó la pared a la altura de la coronilla, posteriormente se midió la distancia entre el piso y la marca anotada con una cinta de hule, con escala de 1 en 1 cm. Se midió en 3 ocasiones sacando un promedio. Los datos obtenidos se compararon con la talla normal para los niños de su edad, de acuerdo a las tablas del Dr. Ramos Galván (22).  
A todos los pacientes se les realizó exploración

física completa y se valoró el desarrollo puberal de acuerdo a la clasificación de Tanner.

A todos los pacientes se les determinó niveles séricos de GH, midiendo pico máximo de excreción posterior a la estimulación con clonidina. Tomando una muestra basal de sangre (Cml), se administró clonidina a 100mcg/m<sup>2</sup> SC y se tomó muestra de sangre a los 60 y 120 minutos para determinar GH por radioinmunoensayo.

Para el análisis de los datos se realizó: U de Mann-Whitney para correlacionar la talla entre ambos grupos. Prueba de mediana para evaluar aparición de brote puberal y para conocer si la proporción de niños por abajo de la centila 50 de acuerdo a edad y sexo fue significativamente normal o anormal.

**RESULTADOS:**

Se estudiaron 25 pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. Todos cumplieron con los criterios de inclusión previamente descritos. Todos fueron tratados con radioterapia sistémica de inducción de remisión con vincristina, prednisona y adriamicina. La terapia de mantenimiento consistió en la administración de 6-mercaptopurina y metotrexate. Todos fueron sometidos por una ocasión a profilaxis del SNC con RT con 246y más DTIT con metotrexate e hidrocortisona (grupo A) o exclusivamente con metotrexate e hidrocortisona IT (grupo B). El tiempo de tratamiento total comprendió un periodo de 36 meses. Actualmente, el grupo A se encuentra sin quimioterapia con un periodo de observación de 2 a 10 años, en este grupo se incluyeron 16 pacientes, 9 del sexo masculino y 7 del sexo femenino. Su edad al momento del diagnóstico fue de 1.9 a 8.4 años ( $X=5.3$  años) y en el momento del estudio fue de 8.2 a 17.2 años ( $X=5.3$  años).

El grupo B incluyó 9 pacientes 1 del sexo masculino y 8 del sexo femenino, 4 pacientes aún reciben quimioterapia de mantenimiento actualmente con periodos de remisión de 2.4 a 5.4 años. Su edad en el momento del diagnóstico fue de 3.4 a 10.3 años ( $X=6.3$  años). Para el momento de estudio, su edad comprendió un rango de 4.1 a 13.5 años ( $X=9.7$  años).

Durante la observación no se observó ningún caso con

alteraciones físicas. Todos los pacientes se encontraron clínicamente eutiroideos. Las características de edad y talla en el momento del diagnóstico, así como en el momento del estudio y la cuantificación de hormona de crecimiento para ambos grupos se presenta en las tablas 1 y 2. Puede observarse en el grupo A, que en el momento del estudio todos los pacientes se encontraban en edad púber (excepto el caso 14) e incluyó pacientes de ambos sexos. En el grupo B sólo 3 casos fueron púberes y únicamente un paciente del sexo masculino. Esta distribución de la población impidió realizar un estudio comparativo del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios; sin embargo, el brote puberal en el grupo A, ocurrió en la edad esperada y en todos los casos fue normal. Las 6 pacientes del sexo femenino habían presentado menarquia, sin alteraciones actuales en el ciclo menstrual. En el grupo B, los 4 casos prepúberes tuvieron Tanner I y en los 3 casos púberes el desarrollo de caracteres sexuales secundarios fue normal (tablas 3 y 4).

Al momento del diagnóstico, los dos grupos fueron semejantes en talla valorados por score Z (p no significativa). La media del score Z al momento del diagnóstico para el grupo A fue de  $X=0.45$ , a los 2 años  $X=1.3$ , a los 4 años  $X=1.01$ , a los 6 años  $X=0.75$  y al momento del estudio  $X=0.92$ . En el grupo B, al momento del diagnóstico  $X=0.27$ , a los 2 años  $X=0.61$  y al momento del estudio  $X=0.36$ .

TABLA 1 Tallas e índice expresado en scor-Z y pico máximo de respuesta a GH posterior a estimulación con clonidina en 16 pacientes irradiados a encéfalo por LLA.  
( GRUPO A )

Pacientes	Sexo	Edad al diagnóstico en años	Talla al diagnóstico- tico + DE	Edad actual en años	Talla actual + DE	Pico máximo de GH ng/ml
1	M	8.2	1.0	14.11	0.6	16
2	M	4.7	-0.6	14.4	-2.5	9.0
3	M	7.9	-0.8	15.8	-1.2	15.0
4	M	7.1	0.3	13.2	0.9	7.0
5	M	6.9	-0.3	13.7	-1.8	15.0
6	M	7.11	-2.0	17.2	-3.0	2.2
7	M	4.4	0.5	14.8	0.1	15.0
8	M	4.7	0	11.8	-0.9	6.1
9	M	3.10	-0.6	10.4	0.1	1.6
10	F	8.4	-0.5	14.2	-1.9	6.6
11	F	1.9	0.5	11.11	-0.3	11.5
12	F	4.5	0.7	12.4	-1.1	9.0
13	F	8	-0.5	15.9	-0.7	1.9
14	F	2	-1.2	8.2	-1.9	9.0
15	F	8.2	-1.5	13.2	-0.8	33.0
16	F	8.4	-0.5	13.11	-1.2	5.2

TABLA 2 Tallas e índice expresado en scor Z y pico máximo de respuesta de GH posterior a estímulo con clonidina en niños con LLA sin radioterapia a en céfalo grupo B.

Pacientes	Sexo	Edad al diagnóstico en años	Talla al diagnóstico- tico + DE	Edad actual en años	Talla actual + DE	Pico máximo de GH ng/ml
1	M	10.5	0.5	14.5	0	6.2
2	F	3.4	-1.2	6.1	-1.3	13.0
3	F	8.9	0	11.6	-0.5	6.0
4	F	3.5	-1.3	7.7	-0.9	44.0
5	F	10	0.3	12.7	-0.8	9.0
6	F	3.4	1.2	8.7	0.5	99.0
7	F	5.0	0.3	7.3	0.2	33.0
8	F	6.2	-0.1	9.4	0.5	8.8
9	F	6.1	-0.1	9.8	-1.5	18.2

TABLA 3 Brote puberal de acuerdo a la escala de Tanner al momento del estudio, en los pacientes con LLA que recibieron radioterapia a encefalo como profilaxis.

PACIENTES	SEXO	EDAD EN AÑOS	VALORACION DE TANNER	
			CRECIMIENTO MAMARIO O TESTICULAR	VELLO PUBICO
1	M	14.11	V	V
2	M	14	III	IV
3	M	15.8	IV	V
4	M	13.2	III	V
5	M	13.7	II	I
6	M	17.2	IV	V
7	M	14.8	IV	IV
8	M	11.8	II	I
9	M	10.4	I	I
10	F	14.2	IV	IV
11	F	11.11	III	III
12	F	12.4	II	II
13	F	15.9	V	V
14	F	8.2	I	I
15	F	13.2	III	IV
16	F	13.1	III	IV

TABLA 4 Brote puberal al momento del estudio en pacientes con LLA sin tratamiento con radioterapia.

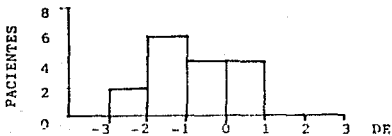
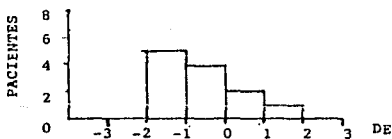
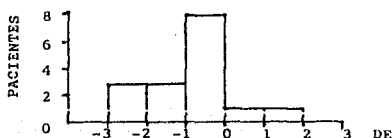
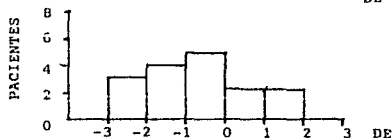
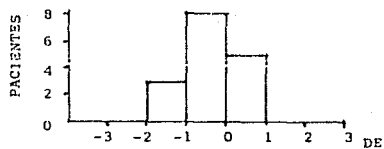
PACIENTES	SEXO	EDAD EN AÑOS	VALORACION DE TANNER	
			CRECIMIENTO MAMARIO O TESTICULAR	VELLO PUBICO
1	M	14.5	III	III
2	F	6.1	I	I
3	F	11.6	II	II
4	F	7.7	I	I
5	F	12.7	II	II
6	F	8.7	I	I
7	F	7.3	I	I
8	F	9.4	I	I
9	F	9.6	I	I

En la gráfica número 1 se muestra la evolución del score Z para la estatura de los 10 pacientes incluidos en el grupo A. Puede observarse, que a pesar de que la muestra es pequeña, el score Z para la talla al rededor de la media tiene una distribución casi normal (tomando en consideración que se seleccionaron niños eutróficos al momento del diagnóstico) El seguimiento lineal de esta población, muestra desviación hacia valores negativos alcanzando incluso  $-3DE$ , siendo más evidente este fenómeno a los 4 años de haber iniciado tratamiento. A los 6 años de seguimiento, se observó una menor desviación de los valores negativos alcanzando sólo  $-2DE$ , para este momento los pacientes tienen 3 años de suspensión de tratamiento y se mantienen en observación. En el momento del estudio, algunos pacientes tienen 10 años de observación, puede apreciarse que a pesar de que existen aun casos con más de  $2DE$ , la mitad de los pacientes se encuentran entre  $-1$  y  $+1DE$ .

En resumen, en el grupo A: a) a los 2 años de tratamiento la mitad de los pacientes ha perdido entre menos 1 y menos 2 DE b) A los 4 años, la pérdida incrementó hasta alcanzar  $-2DE$  c) A los 6 años de tratamiento ya no se observan pérdidas mayores de  $-2DE$  y se incrementa el número de pacientes dentro de rango normal. d) Para el momento del estudio el 50% de los pacientes se encuentran entre  $-1$  y  $+1DE$ .

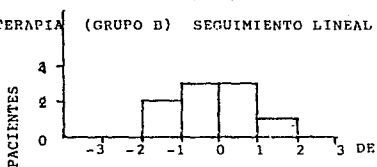


DISTRIBUCION DE SCORE Z PARA TALLA, SEGUIMIENTO LINEAL DE  
LOS PACIENTES TRATADOS CON RADIOTERAPIA A ENCEFALO (GRUPO A)



## GRAFICA 2

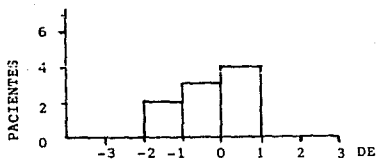
DISTRIBUCION DE SCOR Z PARA TALLA DE LOS PACIENTES SIN  
RADIOTERAPIA (GRUPO B) SEGUIMIENTO LINEAL



AL MOMENTO  
DEL DIAGNOSTICO  
N= 9



A LOS 2 AÑOS  
DE TRATAMIENTO  
N= 9



AL MOMENTO  
DEL ESTUDIO  
N= 9

Las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas a los 2,4 y 10 años de seguimiento ( $p < 0,05$ ), comparados con el momento del diagnóstico.

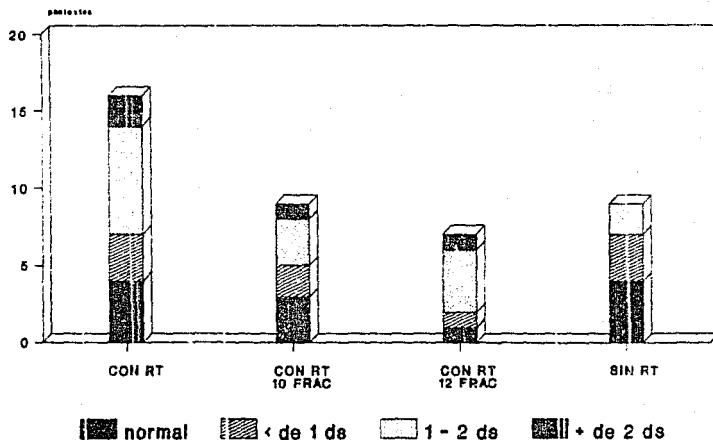
En el grupo B, sólo fue posible valorar la talla a los 2 años de tratamiento y al momento del diagnóstico, ya que el tiempo máximo de seguimiento es de 5,9 años. A semejanza del grupo A mostró también una pérdida hacia valores negativos pero con menor severidad como lo muestran sus valores medios.

Al comparar ambos grupos en el momento del estudio no se observó diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, en la gráfica número 3 se aprecia claramente que a pesar de no haber diferencia en la talla por score Z para ambos grupos, si se observa que el grupo radiado tuvo mayor deterioro de la talla hasta  $-3SD$ . Sólo el 50% de los casos de este grupo tiene talla normal. En cambio, en el grupo no radiado el 77,7% de los pacientes tienen talla normal. Cuando se valoró la repercusión del número de fracciones y tiempo en el que se recibió la radioterapia no se encontró diferencia significativa.

En la tabla 1 y 2 se muestra la secreción máxima de hormona de crecimiento secundaria a estímulo con clonidina para ambos grupos. No se observó diferencia significativa ( $p < 0,05$ ). Sin embargo, en el grupo A se encontró 25% de los casos con respuesta deficiente; 37,5% sospechosos y sólo 37,5% fueron normales. En el grupo B no se encontró ningún caso francamente deficiente, únicamente 3 casos sospechosos. En la

GRAFICA 3

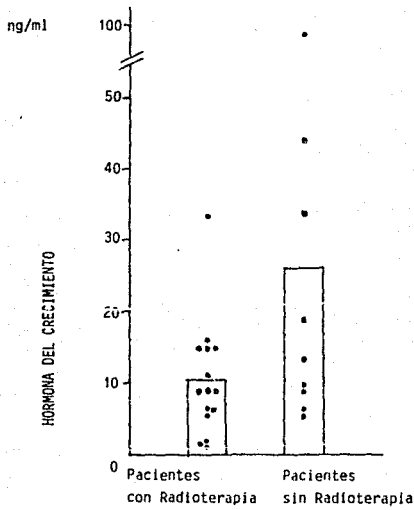
# TALLA ACTUAL EN NIÑOS TRATADOS POR LLA



ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

gráfica 4 se observa distribución de secreción máxima de de hormona de crecimiento posterior a estímulo con clonidina, donde es más evidente que los valores más bajos corresponden a los pacientes que recibieron radioterapia profiláctica a encéfalo.

GRAFICA 4  
Secreción de GH, pico máximo posterior a estímulo  
con Clonidina en pacientes tratados por L.L.A. -  
con y sin Radioterapia



**DISCUSION;**

En diversos informes médicos se destaca el efecto desfavorable de la terapéutica profiláctica con radioterapia craneal y GT10 con metotrexato en el proceso de crecimiento de niños con LLA (6-7-8). En el crecimiento normal en estatura y el desarrollo tardío del brote puberal se ha relacionado con la dosis de radioterapia (12). El período postirradiación, el número de fracciones en que se administra la radioterapia (13-14-15). La edad del paciente al momento de la radiación y la severidad de la quimioterapia intratecal. En el presente estudio, la desaceleración del crecimiento en estatura correlacionó con los diferentes períodos que siguieron a la administración de la radioterapia en el grupo A de pacientes (tabla 1), de tal manera, que fue progresiva su desviación hacia valores negativos en los 6 años de evaluación, con un decremento máximo a los 4 años. Estos pacientes recibieron una dosis total de radioterapia de 24 Gy en 10 y 12 fracciones en 2 y 2 y media semanas. En otros estudios similares, también se señala pérdida significativa de la talla (14-17).

La reducción en el número de pacientes con desviación negativa de su crecimiento en relación a la observada a los 2 y 4 años de seguimiento, sugiere una recuperación en el potencial de crecimiento similar a la referida por Bramswing y Stepen (14-15), en los que el retardo en el crecimiento se contrajo a los 2 y medio y un año

respectivamente.

En pacientes con leucemia linfoblástica aguda, la desaceleración del crecimiento en la estatura, en un periodo inmediato a la radioterapia como profilaxis a SNC se ha relacionado con la depresión en la secreción de GH (17,20). En nuestro estudio, la evaluación de la secreción de GH postestimulación con clonidina se efectuó 6 años después de recibir radioterapia a encéfalo (grupo A) y se hizo evidente la falta de respuesta en 4 de los 16 casos (25%) y con una respuesta limítrofe en dos pacientes (12.5%), en los restantes 10 casos (62%) la respuesta fue normal. La persistencia prolongada de la inhibición de la secreción de hormona de crecimiento ya se ha referido previamente por otros autores como Clayton (9), en cuyo estudio señala que el seguimiento de los pacientes con LLA mostró desaceleración del crecimiento durante 10 años de seguimiento hasta llegar a -1.70E. El estudio de Kirk (10) relacionó la desaceleración del crecimiento en estatura con deficiencia de GH en el 40% de sus pacientes. En nuestro estudio, los pacientes con respuesta normal en la secreción de GH post-clonidina mostraron también desaceleración del crecimiento que puede interpretarse como ajeno a la actividad somatotrófica, sin embargo, en años recientes se ha incorporado el concepto de disfunción neuroendocrina en la secreción de GH. Esta alteración se caracteriza por



una respuesta normal en la secreción de GH a estímulos farmacológicos pero con alteración en la frecuencia y magnitud de los picos secretorios circadianos, que conducen a un comportamiento clínico semejante a la deficiencia somatotrófica clásica. Esta es sólo una posibilidad en la explicación de la desaceleración del crecimiento en pacientes con respuesta somatotrófica normal, ya que también en el grupo de pacientes sin radioterapia previa (grupo B), la mayoría cursaron con una respuesta normal de GH y desaceleración de la velocidad de crecimiento. En algunos estudios, se ha implicado a la quimioterapia como responsable de la alteración del crecimiento (24). Sin embargo, otros estudios controlados no han corroborado esta posibilidad (17-19). La comparación de los déficit en la talla actual de los pacientes de los dos grupos de estudio, se hace evidente un mayor deterioro en el grupo con radioterapia que podría relacionarse en parte con la deficiencia somatotrófica dado que el resto del tratamiento fue semejante en ambos grupos. debe mencionarse que la falta de homogeneidad entre edad, sexo, desarrollo puberal y tiempo de seguimiento entre los dos grupos, impide que la conclusión antes señalada sea definitiva. Además no se exploraron otras condiciones que alteran el crecimiento en estatura como: la talla baja familiar y el retraso constitucional en el crecimiento y desarrollo que aisladamente o en combinación con la deficiencia de GH y el proceso

neoplásico pueden alterar el patrón normal de crecimiento.

En algunos pacientes del grupo sin radioterapia, con talla actual normal para su edad y sexo, tuvieron una talla inicial al diagnóstico de LLA normal, lo que es congruente con el concepto de que la quimioterapia y el proceso neoplásico por sí sólo influye significativamente sobre el crecimiento. Este concepto no puede ser generalizado, ya que en otros casos sí fue evidente un cambio negativo en su crecimiento en relación a su talla inicial y no se identificó déficit somatotrófico. Así entonces, no se debe perder de vista que para un crecimiento y desarrollo normales se requiere de la participación de factores ambientales, genéticos y neuroendócrinos, cuya alteración en un momento dado pueden alterar el curso del patrón normal de crecimiento, con particular referencia a procesos intercurrentes de tipo infeccioso y nutricional frecuentes en los pacientes con LLA (6).

Los datos obtenidos por evaluación retrospectiva de expedientes e interrogatorio directo, en relación al tiempo de inicio de los caracteres secundarios, no puso de manifiesto retraso en el brote puberal en ninguno de los dos grupos, ya que todos los pacientes de 12 años el grado de desarrollo fue superior al grado II de Tanner y la menarquia se presentó a la edad esperada y grado de desarrollo puberal.

**CONCLUSIONES:**

Del análisis de los datos referidos puede concluirse que la radioterapia en los pacientes con LLA altera la velocidad de crecimiento, sobre todo en los primeros 4 años; sin embargo, no es posible establecer el papel que tiene la deficiencia de hormona de crecimiento, evaluada con prueba de estimulación con clonidina en la desaceleración del crecimiento estatural de los pacientes catalogados como deficientes de esta hormona, ya que también apareció desaceleración en pacientes con respuesta normal.

Es probable la participación de otros factores particularmente de tipo ambiental (infecciones intercurrentes, estado nutricional y genético), talla baja familiar, retraso constitucional en la desaceleración del crecimiento, así como el mismo proceso neoplásico de fondo.

## BIBLIOGRAFIA:

- 1.-Joseph V, Simone I, Manuel S, Verzosa, Rudy J:  
Initial features and prognosis in 363 children with acute lymphocytic leukemia. Cancer 1975;36:2099-2100.
- 2.-Joseph V, Simone F, Rhomes & col: Combined modality therapy of acute lymphocytic leukemia. Cancer 1975;35:25-35.
- 3.-Moe J: Cessation of therapy in childhood leukemia. Acta Paediatr Scand 1978;67:145-149.
- 4.-Rhomes J, Aur A, Joseph V & col: Childhood acute lymphocytic leukemia study VIII. Cancer 1978;42:2123-2134.
- 5.-Haj-Peng L, Sinnah D, denaka N & col: Treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia in Malasi 1976-1982. Medical and Pediatric Oncology 1983;11:327-332.
- 6.-Rowland J, Glidewell O, Sibley R & col: Effects of different forms of central nervous system prophylaxis on neurophysiology function in childhood leukemia. J Clin Oncol 1984;6:115-121.
- 7.-Cozens P, Waters B, Said J, Stevens M: Cognitive effects of cranial irradiation in leukaemia: a survey and meta-analysis. J Child Psychol 1988;29:639-652.
- 8.-Virginia C, Fectham L, Meadows A & col: Educational late effects in long-term survivors of childhood acute lymphocytic leukemia. Pediatrics 1980;61:167-167.

- 9.-Clayton P, Morris J, Shalet S, Prince D: Growth in children treated for acute lymphoblastic leukemia. Lancet 1988;1:460-462.
- 10.-Kirk J, Stevens M, Menser M & col: Growth and growth-hormone deficiency after treatment acute lymphoblastic leukemia. Lancet 1987;34:190-192.
- 11.-Otten B, Vaan R, Lippens J, Vanthof M: Growth and puberty in children with acute lymphoblastic leukaemia. Acta Paediatr Scand 1988;suppl 343:224-225.
- 12.-Berry D, Elders M, Crist W & col: Growth in children with acute lymphocytic leukemia: a Pediatric Oncology group study. Medical and Pediatric Oncology 1983;11:39-45.
- 13.-Leheup B, Dousset B, Olive D & col: Height and weight after cranial irradiation for childhood leukaemia and cancer: relationship with growth hormone and puberal status. Acta Paediatr Scand;suppl 343:226-227.
- 14.-Malgoueh G, Dionnet C, Balcius F, Demeocq F, Gallard G: Clinical and endocrinological growth studies in children following irradiation of the brain. Acta Paediatr Scand 1988;343:228-230.
- 15.-Bramswing J, Wegele M, Von Lengerke H, Müller R, Schellong: The effect of the number of fractions of cranial irradiation on growth in children with acute lymphoblastic leukaemia. Acta Paediatr Scand

1989;78:296-302.

- 16.-Stephen M, Price D, Beardwell C, Morris P, Pearson D: Normal growth despite abnormalities of growth hormone secretion in children treated for acute leukemia. J Pediatrics 1979;94:719-722.
- 17.-MBell C: Disturbed puberal growth hormone insufficiency with late presentation. Acta Paediatr Scand 1988;343:162-166.
- 18.-Kerstin A, Lannering B, Harry J, Mellander L, Wannholt U: A longitudinal study on growth and spontaneous growth hormone (GH) secretion in children with irradiated brain tumors. Acta Paediatr Scand 1987;76:966-973.
- 19.-Crosnier R, Brauner R, Rappaport R: Growth hormone response to growth hormone-releasing hormone (GHRH-1-44) as an index of growth hormone secretory dysfunction after prophylactic cranial irradiation for acute lymphoblastic leukemia (24 cases). Acta Paediatr Scand 1988;17:282-287.
- 20.-Cowell C, Quinley C, Moore B: col: Growth and growth hormone therapy of children treated for leukaemia. Acta Paediatr Scand 1988;343:152-161.
- 21.-MBell C: Growth in children treated for acute lymphoblastic leukemia with and without prophylactic cranial irradiation. Acta Paediatr Scand 1988;77:688-692.
- 22.-Ramos G: Somatotropina pediátrica. Arch Inv Med (mex)

1975;6:1-396.

- 23.-Lanes R, Hurtado E: Oral clonidine and effective growth hormone-release agent in prepuberal subjects. J Pediatrics 1982;100:710-714.
- 24.-Schriock E, Schell M, Carter M, Hustu D, Ochs J: Abnormal Growth Patterns and Adult Short Stature in 115 long-term Survivors of childhood leukemia. J of Clinical Oncology 1991;9:400-405.