

II CLINICA PEDIATRICA DE LA UNIVERSIDAD DE MEDICINA
"IGNAC SEMMELWEIS", BUDAPEST, HUNGRIA

Efectos tardíos del tratamiento en niños que han padecido de leucemia

Por:

DEZSÖ SCHULER*, GABRIELA KARDOS**, ROZALIA KOOS** y TAMAS REVESZ**

Schuler, D. y otros. *Efectos tardíos del tratamiento en niños que han padecido de leucemia*. Rev Cub Ped 56: 1, 1984.

Se analizan las secuelas tardías del tratamiento de la leucemia y algunos tumores malignos en la infancia. Las más importantes fueron los trastornos neuropsicológicos. Debido al número cada vez mayor de pacientes curados es necesario conocer mejor la frecuencia, causa, prevención y rehabilitación de estos trastornos.

* Doctor en Ciencias, Profesor de Pediatría. Director de la II Clínica Pediátrica de la Universidad de Medicina "IGNAC SEMMELWEIS", Budapest, Hungría.

** Especialista de la II Clínica de Pediatría.

INTRODUCCION

La mayor supervivencia en niños con enfermedades malignas ha dado lugar a un aumento del número de pacientes curados. Por lo tanto, es ahora de gran importancia saber reconocer los efectos tardíos de la irradiación y de la quimioterapia, la manera de prevenirlos y cómo rehabilitar a los enfermos que presentan estas manifestaciones tardías. El grupo americano de estudio sobre los efectos tardíos mostró en el año 1979 estos resultados: de 290 pacientes, 166 (57%) tuvieron efectos tardíos; el 64% de éstos presentaron signos o síntomas clínicamente significativos.¹

En este trabajo se discutirán los efectos tardíos del tratamiento anti-leucémico. No se tendrán en cuenta los cambios permanentes debidos a infecciones graves.

MATERIAL Y METODO

Se realizaron determinaciones de somatotropina y tirotropina después de la administración intravenosa de la hormona liberadora de la tirotropina y de 1-arginina. Los niveles de tirotropina se determinaron por medio de preparados comerciales Byk-Mallinckordt, mientras que la somatotropina se estudió por radioinmunoensayo. La función hipofisoadrenal fue investigada por la prueba de la metopirona.²

Las pruebas psicológicas usadas en la evolución de los pacientes fueron: la escala Wechsler de inteligencia para niños, modificada por estándares húngaros y el "World Test", en el cual los niños pudieron seleccionar de 250 piezas, los objetos para construir "su mundo".³

Los exámenes citogenéticos se realizaron en cultivos de sangre periférica de corta duración con tinción convencional de Giemsa, estudio de bandas con Giemsa-tripsina y tinción de Hdechst-Giemsa después de la incorporación de bromodesoxiuridina (Brd U).⁴

RESULTADOS Y DISCUSION

Existen datos contradictorios acerca de la frecuencia de las secuelas neurológicas de la leucemia. Algunos autores^{5,6} no encontraron alteraciones. Otros han hallado, después de varios años de tratamiento con methotrexate (MTX) e irradiación craneal profiláctica, encefalopatía y deficiencia mental producidas por necrosis cerebral y gliosis.⁷ *Peylan-Ramu* y colaboradores⁸ describieron en la tomografía computarizada, adelgazamiento periventricular, atrofia cortical y cambios en la sustancia blanca. *Clausen* y *Pedersen*⁹ en un estudio prospectivo confirmaron estos hallazgos.

Desde el punto de vista clínico, *Walther*¹⁰ y *Gutjahr*¹¹ encontraron una buena función cognoscitiva pero disminución de la prueba de velocidad y habilidad de concentración, esencialmente en matemáticas. La afectación de la función neuromotora: coordinación o reacciones posturales con los ojos cerrados es mayor en los niños tratados antes de los seis años de edad. En nuestro trabajo se encontró un cociente de inteligencia

(CI) normal en los pacientes con larga sobrevida y un rendimiento disminuido en aquéllos que enfermaron antes de los seis años de edad (cuadro I). El estudio prospectivo de los valores del CI y de las funciones cognitivas por *Meadows y colaboradores*¹² en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) tratados con irradiación craneal, difiere de lo que se describe en este trabajo. Estos autores describieron una reducción global de los valores del CI, de la capacidad de aprendizaje y del rendimiento académico; esto fue más evidente en los niños pequeños y en aquéllos cuyo CI original era más elevado, tres años o más después de la irradiación y plantearon la hipótesis de que la irradiación aumenta la absorción intracerebral del MTX.

CUADRO I

CI Y RENDIMIENTO EN PACIENTES CON LARGA SOBREVIDA

Edad de comienzo de la enfermedad en años	No.	Verbal		CI		Escala total	
		M	DS	Rendimiento M	DS	M	DS
1-14	24	111,88	10,52	106,33	10,89	110,25	11,26
6	9	110,89	12,72	115,0	14,07	114,33	13,37
6	15	112,47	9,45	101,13	10,66	107,89	8,29
CNS							
2 400 r	15	113,53	7,97	10,74	13,17	111,86	9,15
2 400 r	9	109,11	14,08	104,56	14,84	107,56	14,38

Varios factores pueden explicar los datos contradictorios expuestos en las diferentes investigaciones:

1. El tratamiento no es el mismo. En algunos protocolos, la cantidad total de MTX intratecal administrada es muy alta, mientras que en nuestro esquema se utilizan sólo cinco inyecciones intratecales de MTX y de éstas sólo dos se aplican después de la irradiación en cráneo. La dosis total es de 60 mg/mt². En el último protocolo de Memphis es de 132 mg en pacientes de riesgo estándar y 252 mg en los de alto riesgo. Es conocido que una dosis mayor de MTX y su administración después de la irradiación en cráneo aumenta la probabilidad de toxicidad neurológica.¹³
2. El fraccionamiento de la irradiación y el grosor y densidad de los huesos de la bóveda craneana (dependiente de la edad) también intervienen.
3. Las pruebas utilizadas para evaluar estos niños son diferentes.

En nuestro departamento, el estudio psicológico de los niños 3,5 años o más después de la irradiación reveló problemas emocionales severos: disminución del interés en el medio circundante, ansiedad, alteraciones de la imagen personal, incomunicación y disminución de la motivación³ (cuadro II).

En la familia de estos enfermos se comprobaron también numerosos problemas psicológicos: educación inconsecuente, problemas en las relaciones matrimoniales, trastornos psicológicos en los hermanos y aislamiento de la familia (cuadro III). Todos disminuyeron cuando se brindó asistencia psicológica del tipo de psicoterapia, actividad creativa, musicoterapia, educación y atención social.

CUADRO II

PROBLEMAS PSICOLOGICOS EN PACIENTES CON LARGA SOBREVIDA

Grupo		No. de pacientes	Ansiedad	Alteración de la imagen personal	Enlentecimiento motor	Miedo a la muerte	Incomunicación
Leucemia	Sin atención psicológica	25	100	92	60	64	62
	Con atención psicológica	34	38	42	20	15	23
Controles		24	21	2	8	4	21

CUADRO III

PROBLEMAS PSICOLOGICOS EN LAS FAMILIAS DE LOS PACIENTES CON LARGA SOBREVIDA

Grupo	No. de familias	Educación, inconsecuente	Problemas en las relaciones matrimoniales	Alteraciones psicológicas en los hermanos	Pocas motivaciones	Aislamiento de la familia
Sin atención psicológica	25	92	79	73	49	60
Con atención psicológica	34	64	24	21	12	19
Controles	20	37	25	18	19	24

Existen también controversias acerca de los efectos del tratamiento de las leucemias y tumores sobre el sistema endocrino. Después de la irradiación del sistema nervioso central cuando existe un tumor maligno y cuando se incluye en el campo de la radioterapia la región hipotálamo-hipofisaria, se ha observado deficiencia aislada y en algunos niños deficiencia de tirotrópina, corticotropina, gonadotropina e incluso panhipopituitarismo.^{14,15}

Las dosis de irradiación que se utilizan en la leucemia son menores a las empleadas en los tumores sólidos. Sin embargo, se ha comunicado una caída progresiva de los niveles de la hormona de crecimiento a medida que transcurre el tiempo después de una irradiación profiláctica.^{6,12,16} Contrariamente a esto, *Swift y colaboradores*¹⁸ y *Fischer y Aur*¹⁹ encontraron crecimiento normal y niveles normales de somatotropina, hormona liberadora de la tirotrópina, corticotropina, hormonas luteinizantes y folicestimulantes. Esto mismo ha sido observado por nosotros.²

*Dickinson y colaboradores*²⁰ también comunicaron estatura normal y secreción normal de hormona somatotropa provocada por arginina. En nuestro estudio, los niveles máximos de hormona somatotropa obtenidos después de la infusión de arginina fueron algo más bajos que en los controles, a pesar de que el crecimiento de los pacientes fue normal (gráficos 1 y 2).

Gráfico 1

NIVELES DE HORMONA DE CRECIMIENTO DESPUES DE LA IRRADIACION PROFILACTICA EN CRANEO

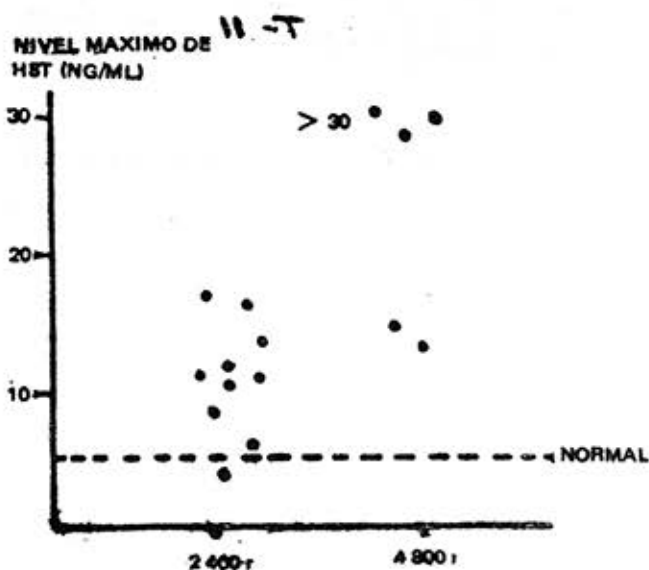
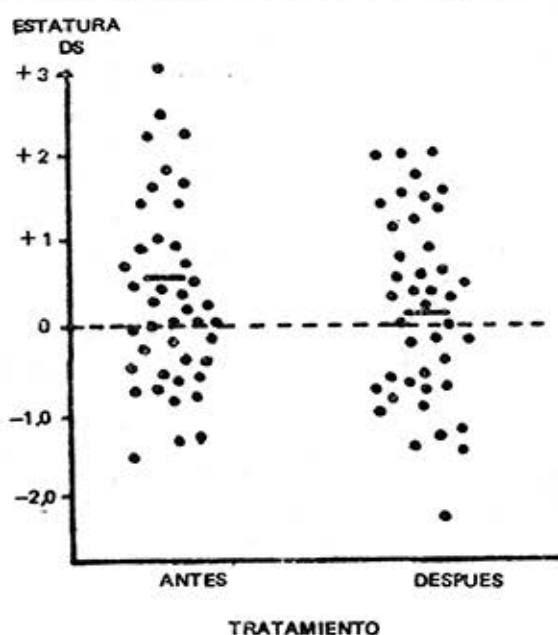


Gráfico 2

ESTATURA DE LOS PACIENTES ANTES Y
DESPUES DE COMPLETADO EL TRATAMIENTO



Las funciones gonadales parecen ser normales después de un tratamiento antileucémico. La descendencia de los enfermos así tratados también parece ser normal. Sin embargo, *Shalet y colaboradores*²¹ encontraron un índice medio de fertilidad tubular (porcentaje de túbulos seminíferos que contienen espermatozoides) del 51%.

Nuestro grupo de trabajo de leucemia infantil ha estudiado ya cuatro hijos sanos de padres previamente tratados por leucemia.

Se han investigado las aberraciones cromosómicas que se presentan varios años después de la terapéutica antileucémica, con el objeto de describir cuáles son los efectos a largo plazo, sobre los cromosomas, de las drogas citotóxicas mutagénicas. *Miller y colaboradores*²² encontraron, con técnica de banda, aberraciones en 4 de 7 niños con LLA (3 deleciones, 1 translocación balanceada y 1 inversión). En nuestro estudio se observaron 4 aberraciones en 12 pacientes.⁴ La diferencia entre estos niños y los controles no fue significativa. En el grupo de enfermos con tumor de Wilms, *Miller*²² encontró casi el doble de aberraciones estables, lo que subraya el papel de la radioterapia en la causa de esos cambios.

La frecuencia de intercambios entre cromátidas hermanas es también normal según nuestras propias observaciones.⁴ Sin embargo, al comparar el número de células del segundo ciclo por la captación de Brd-U, se

encontró que en la etapa posterior al tratamiento, en los niños, este número era siempre inferior a los controles. Es posible que la duración media del ciclo celular sea diferente en los pacientes y en los controles. Esto puede deberse a un cambio en la distribución de la subclase de linfocitos, o a una selección de células con diferente duración del ciclo celular, o a un simple sesgo debido a variaciones individuales. Son necesarios estudios posteriores para confirmar esta suposición y encontrar su significado.

Ha aumentado la frecuencia de tumores secundarios después del tratamiento del tumor primario.^{23,25} Varios autores plantean que las causas más importantes de morbilidad y mortalidad después de 10 años del diagnóstico de un tumor son las neoplasias secundarias.²⁵⁻²⁷ También se ha comunicado el aumento de la incidencia de hipertensión arterial.²⁸

El riesgo relativo de una enfermedad maligna secundaria en pacientes con leucemia no se conoce.

SUMMARY

Schuler, D. et al. *Late effects of treatment in children who have undergone leukemia.* Rev Cub Ped 56: 1, 1984.

Late sequelae of treatment for leukemia and some malignant tumours during infancy are analyzed. Neuropsychological disorders were the most important. Each time frequency of number of patients cured is higher, so there is a need for a better knowledge of frequency, cause, prevention and rehabilitation of such disorders.

RESUME

Schuler, D. et al. *Effets à distance du traitement chez des enfants qui ont été atteints de leucémie.* Rev Cub Ped 56: 1, 1984.

Les auteurs analysent les séquelles tardives du traitement de la leucémie et de certaines tumeurs malignes chez l'enfant. Etant donné le nombre de plus en plus élevé de patients guéris, il est nécessaire de mieux connaître la fréquence, la cause, la prévention et la réhabilitation de ces troubles.

BIBLIOGRAFIA

1. Meadows, A.; N. Krejmas: Sequelae of therapy in 300 survivors of childhood cancer. XI. Meet of the SIOP, Lisboa, Sept., 1979.
2. Schuler, D.; G. Gács; T. Révész; R. Koós; J. Keleti: Hypophysenfunktion und Wachstum bei Kindern unter Leukämiebehandlung. Monatsschr Kinderheilkd 128:773, 1980.
3. Schuler, D.; A. Polcz; T. Révész; R. Koós; M. Bakos; N. Gál: Psychological late effects of leukemia in children and their prevention. Med Ped Oncol 9: 191, 1981.
4. Schuler, D.; J. Szóllar; R. Koós; E. Szarkmári; B. Bogáthy: The investigation of late cytogenetic effects in children with acute leukaemia in long remission and of all chemotherapy. Hum Genet 56:339, 1981.
5. Soni, S. S.; G. W. Marten; S. E. Pitner; D. A. Duenas; M. Powazek: Effects of central nervous system irradiation on neuropsychologic functioning of children with acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 293:113, 1975.

6. *Verzosa, M. S.; R. J. A. Aur; J. V. Simone; O. Hustu; D. P. Pinkel:* Five years after central nervous system irradiation of children with leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1: 209, 1975.
7. *Meadows, A. T.; E. A. Evans:* Effects of chemotherapy on the central nervous system. A study of parenteral methotrexate in long-term survivors of leukemia and lymphoma in childhood. *Cancer* 37:1079, 1976.
8. *Peylan-Ramu, N.; D. G. Poplack; P. A. Pizzo; B. T. Adorato:* Abnormal CT scans of the brain in asymptomatic children with acute lymphocytic leukemia after prophylactic treatment of the central nervous system with radiation and intrathecal chemotherapy. *N Engl J Med* 298:815, 1978.
9. *Clausen, N.; H. Pedersen:* The development of cerebral CT changes during treatment of acute lymphocytic leukemia in childhood. *Neuroradiology* 22: 799, 1981.
10. *Walther, B.; P. Gutjahr; G. Beron:* Therapiebegleitende und überdauernde neurologische und neuropsychologische Diagnostik bei akuter lymphoblastischer Leukämie im Kindesalter. *Klin Paediatr* 193:177, 1981.
11. *Gutjahr, P.; B. Walther:* IQ and cognitive function in long-term survivors of childhood acute lymphocytic leukaemia. *Lancet* 2: 1278, 1981.
12. *Meadows, A. T.; D. J. Massari; J. Fergusson; J. Gordon; P. Littman; K. Moss:* Declines in IQ scores and cognitive dysfunctions in children with acute lymphocytic leukaemia treated with cranial irradiation. *Lancet* 2: 1015, 1981.
13. *McIntosh, S.; C. T. Aspnes:* Encephalopathy following CNS prophylaxis in childhood lymphoblastic leukemia. *Pediatrics* 52: 612, 1973.
14. *Perry-Keene, D. A.; J. F. Conelly; R. A. Young; H. N. B. Wettenhall; F.I.R. Martin:* Hypothalamic hypopituitarism following external radiotherapy for tumours distant from the adenohypophysis. *Clin Endocrinol* 5: 373, 1976.
15. *Richards, G. E.; W. M. Wara; M. M. Grumbach; S. L. Kaplan; G. E. Sheline; F. Conte:* Delayed onset of hypopituitarism: sequelae of therapeutic irradiation of central nervous system, eye, and middle ear tumors. *J Pediatr* 89: 553, 1976.
16. *Shalet, S. M.; C. G. Beardwell; P. H. Morris-Jones; D. Pearson:* Growth hormone deficiency after treatment of acute leukaemia in children. *Arch Dis Child* 51:489, 1976.
17. *Schilliro, G.; A. Russo; A. Sciotto; G. Distefano; R. Vigo:* Radiotherapy and growth hormone deficiency. *Lancet* 2: 1031, 1976.
18. *Swift, P. G. F.; P. J. Kearney; R. G. Dalton; J. A. Bullimore; M. G. Mott; D. C. L. Savage:* Growth and hormonal status of children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 53:890, 1978.
19. *Fisher, J. N.; R. J. A. Aur:* Endocrine assessment in childhood acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 49: 145, 1982.
20. *Dickinson, W. P.; D. H. Berry; L. Dickinson; M. Irvin; H. Schedevie; H. R. Fiser; M. J. Elder:* Differential effects of cranial radiation on growth hormone response to arginine and insulin infusion. *J Pediatr* 92: 854, 1978.
21. *Shalet, S. M.; I. M. Hann; M. Lendon; P. H. Morris, Jones; C. G. Beardwell:* Testicular function after combination chemotherapy in childhood for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 56:275, 1981.
22. *Miller, R. C.; R. B. Hill; W. W. Nichols; A. T. Meadows:* Acute and long-term cytogenetic effects of childhood cancer chemotherapy and radiotherapy. *Cancer Res* 38:3241, 1978.

23. *Canellos, G. P.; V. T. De Vita; J. C. Arseneau; J. Whang-Ben; R. E. I. Johnson:* Second malignancies complicating Hodgkin's disease in remission. *Lancet* 1: 947, 1975.
24. *Scott, H.; W. Fox; D. J. Girling; R. J. Stephens; D. A. G. Galton:* Acute leukaemia after busulphan. *Br Med J* 2: 1513, 1977.
25. *Schwartz, A. D.; H. Lee; E. S. Baum:* Leukemia in children with Wilm's tumours. *J Pediatr* 87:374, 1975.
26. *Meadows, A. T.; G. J. D'Angio; V. Mike; A. Banfi; C. Harris; R. D. T. Jenkin; A. Schwartz:* Patterns of second malignant neoplasms in children. *Cancer* 40: 1903, 1977.
27. *Li, F. P.; H. Myers; H. W. Heise; N. Jaffe:* The course of five-years survivors of cancer in childhood. *J Pediatr* 93:185, 1978.
28. *Koskimies, O.:* Arterial hypertension developing 10 years after radiotherapy for Wilm's tumour. *Br Med J* 285: 996, 1982.

Recibido: 2 de febrero de 1983.

Aprobado: 26 de marzo de 1983.

Dr. Dezső Schuler
II Pediatric Clinic
1094 Budapest, Tuzoltó u. 7,
Hungria.