

El tratamiento de la leucemia no afecta la función endocrina del testículo en niños

Rodolfo Rey

Centro de Investigaciones Endocrinológicas Dr. César Bergadá, Ciudad de Buenos Aires, Argentina



Rey describe para SIIC su artículo editado en *Human Reproduction* 34(12):2480-2494, Dic 2019.

La colección en papel de *Human Reproduction* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2018.

Indizada en Science Citation Index, Current Contents/Clinical Medicine, Current Contents/Life Sciences, Reference Update, Index Medicus/Medline, EMBASE/Excerpta Medica, Biosciences Information Service of Biological Abstracts (BIOSIS), Cambridge Scientific Abstracts y SIIC *Data Bases*.

 www.siicalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siicalud.com/lmr/ppselecthtm.php

Ciudad de Buenos Aires, Argentina (*especial para SIIC*)

Los tumores malignos de la sangre representan casi el 40% de los cánceres pediátricos. El uso de la quimioterapia ha producido mejoras notables en la supervivencia general en las últimas décadas. Este avance notable ha hecho que exista una creciente población de sobrevivientes de cáncer infantil, que están sujetos a secuelas a largo plazo, los más frecuentes de los cuales los trastornos endocrinos.

El testículo adulto produce espermatozoides y hormonas, entre ellas los andrógenos son generados por las células de Leydig y la hormona anti-mülleriana (AMH) es secretada por las células de Sertoli. En el niño, no se producen espermatozoides.

Existe considerable información sobre el efecto nocivo que tiene la quimioterapia sobre la producción de espermatozoides. En cambio, poco se ha estudiado su efecto sobre las células de Leydig y las células de Sertoli en el adulto, y los datos son prácticamente inexistentes sobre los efectos en el testículo antes del desarrollo puberal.

En este estudio nos preguntamos si los tratamientos estandarizados utilizados en niños y adolescentes con neoplasias hematológicas, incluidos la leucemia linfoblástica aguda (LLA) o mieloides (LMA) y el linfoma no Hodgkin (LNH), afectan la producción hormonal de los testículos durante la niñez y la adolescencia.

Para responder la pregunta estudiamos 91 niños con LLA, LMA o NHL tratados antes de la edad de 10 años o después, que tuvieron un seguimiento a largo plazo. Elegimos la edad de 10 años porque antes de esa edad, aún no ha comenzado el desarrollo puberal. Nuestra hipótesis era que el efecto del tratamiento

quimioterapéutico sobre la producción hormonal de los testículos sería diferente en la infancia y en la adolescencia.

Los resultados mostraron que, en los niños que recibieron la quimioterapia antes de los 10 años, todas las hormonas testiculares fueron normales hasta 12 años después del final del tratamiento, indicando así que los regímenes quimioterapéuticos que se han venido usando en las últimas dos décadas para el tratamiento de las leucemias es seguro con relación a la función endocrina testicular, es decir que no afecta la producción de andrógenos a nivel de las células de Leydig ni la producción de AMH a nivel de las células de Sertoli. Eso se mantiene así durante 12 años luego de finalizada la quimioterapia.

Cuando el tratamiento con quimioterapia se extendió hasta una edad superior a los 10 años, es decir cuando probablemente ya había comenzado el desarrollo puberal, los valores de AMH y de testosterona fueron normales, pero se observó que las hormonas producidas por la hipófisis encargadas de controlar la función de las células de Sertoli –o sea, la hormona foliculoestimulante (FSH)– y de las células de Leydig –o sea, la hormona luteinizante (LH)– habían aumentado por encima de lo normal en una porcentaje importante de los pacientes. Cuando hay un incremento de las hormonas hipofisarias LH y FSH, se interpreta que el testículo necesita un estímulo extra, ya que con el estímulo habitual no alcanzaría a producir niveles normales de sus hormonas. Se considera entonces que existe un compromiso leve de la función testicular, que es compensada con un mayor estímulo hipofisario. Esto se conoce como disfunción testicular leve o hipogonadismo primario compensado.

En resumen, la respuesta a nuestra pregunta es que la quimioterapia usada en pediatría para tumores malignos hematológicos no afecta significativamente la función endocrina testicular en niños tratados antes de los 10 años, pero se asocia con mayor frecuencia con una disfunción hormonal testicular leve y compensada cuando el tratamiento quimioterapéutico termina una vez que la pubertad ya está en marcha, o sea en mayores de 10 años.

Esto no requiere ningún tratamiento hormonal durante la adolescencia ni en el adulto joven. En este estudio no pudimos identificar ningún factor de riesgo o factor predisponente de relevancia –como podrían ser la gravedad de la enfermedad o el protocolo

lo de tratamiento quimioterapéutico utilizado– que se asociara más frecuentemente con el compromiso

testicular leve observado en los pacientes mayores de 10 años.

Conexiones temáticas



Otros artículos publicados por el autor

Al-Attar L, Noël K, Dutertre M, Belville C, Forest MG, Burgoyne PS, et al. Hormonal and cellular regulation of Sertoli cell anti-Müllerian hormone production in the postnatal mouse. *J Clin Invest* 100:1335-1343, 1997.

Bergadá I, Milani C, Bedecarrás P, Andreone L, Ropelato MG, Gottlieb S, et al. Time course of the serum gonadotropin surge, inhibins and anti-müllerian hormone (AMH) in normal newborn males during the first month of life. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4092-4098, 2006.

Grinspon R, Rey R. Anti-Müllerian hormone and Sertoli cell function in paediatric male hypogonadism. *Horm Res Paediatr* 73:81-92, 2010.

Grinspon RP, Freire AV, Rey RA. Hypogonadism in Pediatric Health: Adult Medicine Concepts Fail. *Trends Endocrinol Metab* 30:879-890, 2019.

Grinspon RP, Gottlieb S, Bedecarrás P, Rey RA. Anti-Müllerian Hormone and Testicular Function in Prepubertal Boys with Cryptorchidism. *Front Endocrinol* 9:182, 2018.

Grinspon RP, Ropelato MG, Gottlieb S, Keselman A, Martínez A, Ballerini MG, et al. Basal FSH and peak gonadotropin levels

following GnRH infusion show high diagnostic accuracy in boys with suspicion of hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 95:2811-2818, 2010.

Long WQ, Ranchin V, Pautier P, Belville C, Denizot P, Cailla H, et al. Detection of minimal levels of serum anti-Müllerian hormone during follow-up of patients with ovarian granulosa cell tumor by means of a highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Endocrinol Metab* 85:540-544, 2000.

Rey RA, Grinspon RP, Gottlieb S, Pasqualini T, Knoblovits P, Aszpis S, et al. Male hypogonadism: an extended classification based on a developmental, endocrine physiology-based approach. *Andrology* 1:3-16, 2013.

Rey RA, Grinspon RP. Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25:221-238, 2011.

Young J, Chanson P, Salenave S, Noël M, Brailly S, O'Flaherty M, et al. Testicular anti-Müllerian hormone (AMH) secretion is stimulated by recombinant human FSH in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 90:724-728, 2005.