

# Evaluación de la función gonadal en pacientes pospuberales sometidos a trasplante de médula ósea durante la infancia

M.J. Pérez Rodríguez<sup>a</sup>, M. Alonso Blanco<sup>a</sup>, E. Otheo de Tejada Barasoain<sup>b</sup>, M.S. Maldonado Regalado<sup>b</sup>, A. Muñoz Villa<sup>b</sup> y R. Barrio Castellanos<sup>a</sup>

Unidades de <sup>a</sup>Endocrinología Pediátrica y <sup>b</sup>Trasplante de Médula Ósea. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

(*An Esp Pediatr* 2000; 53: 324-329)

## Objetivos

Evaluar el impacto sobre la función gonadal del trasplante de médula ósea realizado durante la infancia.

## Métodos

Estudiamos la función gonadal en 19 pacientes pospuberales (13 varones y 6 mujeres) de 12,6 a 20 años de edad, 2 a 9 años después de haber sido sometidos a trasplante de médula ósea por distintas enfermedades. Quince pacientes habían recibido tratamiento quimioterápico previo y 6 pacientes radioterapia craneal; 11 pacientes recibieron radioterapia corporal total durante el acondicionamiento.

Se caracterizaron los estadios de Tanner de desarrollo puberal y se midieron el volumen testicular en los varones (orquidómetro de Prader) y las concentraciones séricas de LH, FSH, testosterona y 17-beta-estradiol.

## Resultados

Doce pacientes presentaron disfunción gonadal primaria. Tres de ellos no habían recibido radioterapia corporal total.

## Conclusiones

Los resultados obtenidos demuestran que la disfunción gonadal es una secuela frecuente en los niños sometidos a trasplante de médula ósea; el daño puede ser atribuido tanto a la quimioterapia como a la radioterapia, sin poder excluir un efecto sinérgico de ambas. El hecho de que el trasplante tuviera lugar en la etapa prepuberal no puede considerarse en nuestra serie como un factor protector frente al daño gonadal inducido por quimioterapia o radioterapia.

## Palabras clave:

Trasplante de médula ósea. Niños. Disfunción gonadal. Desarrollo puberal.

## EVALUATION OF GONADAL FUNCTION IN POST-PUBERTAL PATIENTS AFTER BONE MARROW TRANSPLANTATION DURING CHILDHOOD

### Objective

To evaluate the effect of bone marrow transplantation during childhood on gonadal function in postpubertal patients.

### Procedure

We studied 19 post-pubertal patients (13 males, 6 females) aged 13-20 years, 2-9 years after bone marrow transplantation for diverse diseases. Fifteen patients had received multi-agent cytotoxic treatment and 6 had received cranial irradiation prior to transplantation; eleven patients received total body irradiation. Gonadal function was assessed by typifying Tanner's stages of pubertal development and by measuring testicular volume in males (Prader's orchidometer). Serum concentrations of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, testosterone and 17-beta-estradiol were also measured.

### Results

Twelve patients were found to have gonadal dysfunction of gonadal origin. Of these, three had not received total body irradiation.

### Conclusions

The results obtained show that gonadal dysfunction is frequent in patients treated with bone marrow transplantation. This damage can be attributed to both chemo- and radiotherapy but a synergistic effect between these treatments could not be excluded. The prepubertal status of patients at the moment of transplantation was not a protective factor against chemo- or radiotherapy-induced gonadal damage in our series.

### Key words:

Bone marrow transplantation. Childhood. Gonadal damage.

**Correspondencia:** Dra. R. Barrio. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Ctra. de Colmenar, km 9,1. 28034 Madrid.

Recibido en enero de 2000.

Aceptado para su publicación en julio de 2000.

## INTRODUCCIÓN

El trasplante de médula ósea (TMO) es un tratamiento utilizado cada vez con mayor frecuencia, que ha incrementado la tasa de supervivencia en pacientes con distintas enfermedades malignas<sup>1</sup>, determinadas enfermedades hematológicas graves, congénitas o adquiridas, inmunodeficiencias y errores innatos del metabolismo<sup>2</sup>. Los regímenes de acondicionamiento empleados para el TMO pueden ser causantes de importantes secuelas endocrinológicas. Hasta la fecha, la mayoría de los estudios sobre las consecuencias endocrinológicas del TMO se ha realizado en poblaciones adultas, en las que se ha descrito una alta incidencia de disfunción gonadal y tiroidea<sup>3</sup>. Existe poca información respecto a los niños, habiéndose objetivado un déficit de hormona del crecimiento (GH), hipogonadismo y disfunción tiroidea<sup>4,5</sup>, junto a alteración del crecimiento secundaria a afectación ósea por la radioterapia corporal total (RTCT).

En lo que respecta a las alteraciones de la función gonadal, éstas pueden ser secundarias a disfunción hipotálamo-hipofisaria (hipogonadismo hipogonadotropo) por la administración de radioterapia craneal (RTC) a dosis elevadas (superiores a 3.500 cGy) o a disfunción gonadal primaria (hipogonadismo hipergonadotropo) en relación con la quimioterapia (QT) o la radioterapia corporal total (RTCT). Estos efectos secundarios dependen no sólo del tipo de tratamiento administrado sino también de otros factores, como el sexo, el estadio puberal del paciente y el tiempo transcurrido desde su administración<sup>6,7</sup>. En nuestro trabajo evaluamos el impacto que tiene sobre la gónada pospuberal la QT y/o la RT administrada, en edad prepuberal, durante el acondicionamiento para el TMO.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Estudiamos a 19 pacientes, 13 varones y 6 mujeres, en edad puberal o pospuberal, que recibieron TMO en la época prepuberal. Los criterios de inclusión en el estudio fueron: *a)* recibir el TMO en el estadio prepuberal; *b)* estar en remisión completa de su enfermedad de base durante al menos 2 años tras el TMO, y *c)* no haber sido tratados con RT testicular.

El TMO fue alogénico en 15 de los pacientes, y autólogo en 4. La enfermedad de base era neoplásica en 15 de ellos. La edad media en el momento del TMO fue de 10,33 ± 3,06 años (rango: 2,6-14,5). La edad media a la que se realizó el estudio endocrinológico fue de 15,66 ± 2,18 años (rango: 12,6-20,4). Quince pacientes habían sido tratados con poliquimioterapia antes de realizarse el TMO; 6 pacientes recibieron RTC antes del TMO (1.200-2.400 cGy).

El acondicionamiento se llevó a cabo con ciclofosfamida (Cy) (20-120 mg/kg), sola (n = 2) o en combinación con busulfán (Bu) (16 mg/kg) (n = 7) o RTCT (450-1.200 cGy) (n = 11); un paciente tratado con Cy y Bu recibió también etopósido (45 mg/m<sup>2</sup>).

En las tablas 1 y 2 se resumen de manera detallada las características de los pacientes. Se asignó un número a cada paciente para hacer más fácil su identificación en las tablas de resultados.

Se caracterizó el estadio de desarrollo puberal según los criterios de Tanner<sup>8</sup>. El tamaño testicular, medido con el orquidómetro de Prader, se presenta como el tamaño medio de ambos testículos. Además, se midieron las concentraciones basales de testosterona en 12 varones, de 17-beta-estradiol en 4 mujeres, de hormona folículoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) en 17 pacientes (en las mujeres la medición se realizó durante la fase folicular). En 11 pacientes las concentraciones de LH y FSH se midieron antes y a intervalos de 30, 60

TABLA 1. Características de los pacientes (varones)

Número	Enfermedad de base	Edad TMO (años)	Modalidad TMO	QT previa	RTC previa	Acondicionamiento
1	LNLA	13,2	Alogénico	+	No	Bu (16 mg/kg) + Cy (120 mg/kg)
2	LMC	11,8	Alogénico	+	1.200 cGy	RTCT (1.200 cGy) + Bu(16 mg/kg)+Cy (120 mg/kg)
3	LLA	5,6	Alogénico	+	1.200 cGy	RTCT (1.200 cGy) + Cy (120 mg/kg)
4	LMC	12,2	Alogénico	+	No	RTCT (1.200 cGy) + Cy (120 mg/kg)
5	LLA	13,7	Alogénico	+	No	RTCT (1.200 cGy) + Cy (120 mg/kg)
6	LNLA	11,8	Alogénico	+	No	Bu (16 mg/kg) + Cy (120 mg/kg)
7	LLA	11,1	Alogénico	+	2.000 cGy	RTCT (1.200 cGy) + Cy (120 mg/kg)
8	LLA	8	Autólogo	+	2.400 cGy	Bu (16 mg/kg) + Cy (120 mg/kg) +Et (45 mg/m <sup>2</sup> )
9	LNLA	2,6	Alogénico	+	No	RTCT (1.200 cGy) + Cy (120 mg/kg)
10	AM grave	14,5	Alogénico	-	No	Cy (200 mg/kg)
11	LMC	11	Alogénico	+	No	RTCT (1.200 cGy) + Cy (120 mg/kg)
12	LLA	10	Alogénico	+	No	RTCT (1.200 cGy) + Cy (120 mg/kg)
13	L. Linfoblástico	14	Autólogo	+	No	RTCT (1.200 cGy) + Cy (120 mg/kg)

LLA: leucemia linfoblástica aguda; LNLA: leucemia no linfoblástica aguda; LMC: leucemia mieloide crónica; AM: aplasia medular; L: linfoma; QT: quimioterapia; RTC: radioterapia craneal; Cy: ciclofosfamida; Bu: busulfán; Et: etopósido; RTCT: radioterapia corporal total.

TABLA 2. Características de los pacientes (mujeres)

Número	Enfermedad de base	Edad TMO (años)	Modalidad TMO	QT previa	RTC previa	Acondicionamiento
14	LLA	7,2	Autólogo	+	2.400 cGy	RTCT (1299 cGy) + Cy (120 mg/kg)
15	LNLA	8,7	Alogénico	+	No	Bu (16 mg/kg) + Cy (120 mg/kg)
16	Anemia de Fanconi	12,5	Alogénico	-	No	RTCT (450 cGy)+ Cy (20 mg/kg)
17	LLA	8,8	Alogénico	+	2.400 cGy	Bu (16 mg/kg) + Cy (120 mg/kg)
18	ID celular	8,8	Alogénico	-	NO	Bu (16 mg/kg) + Cy (200 mg/kg)
19	AM grave	10,8	Alogénico	-	NO	Cy (200 mg/kg)

LLA: leucemia linfoblástica aguda; LNLA: leucemia no linfoblástica aguda; ID: inmunodeficiencia; AM: aplasia medular; QT: quimioterapia; RTC: radioterapia craneal; Cy: ciclofosfamida; Bu: busulfán; RTCT: radioterapia corporal total.

y 120 min tras la administración intravenosa (100 µg/m<sup>2</sup>) de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Los valores de LH y FSH inmunorreactivas se midieron mediante análisis inmunoradiométrico (IRMA) (Cis Bio International, Gif-Sur-Yvette, Francia) con coeficientes de variación intra e interanálisis (cVs) de 4,3 y 9,4%, y 3,5 y 8,7%, respectivamente. La concentración sérica de 17-beta-estradiol se midió mediante inmunoanálisis enzimático quimioluminiscente (Immulite®), con un rango de trabajo de 5-2.000 pg/ml. La testosterona plasmática se midió por radioinmunoanálisis (Sorin Biomedica Sallugia, Italia); los coeficientes de variación intra e interanálisis fueron 8,2 y 11,4%, respectivamente.

Se definió la disfunción gonadal como:

-Disfunción primaria (hipogonadismo primario): ausencia de desarrollo puberal normal en mujeres, o ausencia o desarrollo puberal incompleto en varones con un tamaño testicular pequeño, y valores elevados de FSH y LH basales, o tras estímulo con GnRH.

-Disfunción secundaria: desarrollo puberal anómalo en ambos sexos (como en el caso anterior) con valores basales bajos de LH y FSH, o respuesta patológica tras estímulo con GnRH.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa EPIINFO. Todos los datos se presentan como media ± desviación estándar. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor de 0,05.

TABLA 3. Función gonadal en pacientes que recibieron radioterapia corporal total

Número	Edad (años)	Tanner	Volumen testicular (ml)	Testosterona (ng/dl)	LH b/p (mU/ml)	FSH b/p (mU/ml)	
Varones	2	14	III	8	-	4/54	18/30
	3	17	I-II	4	286	4/46	13/29
	4	14,8	III	5	398	5/65	17/40
	5	15,2	I-II	4	26	0,7/8	4/10
	7	13	I	1	<10	22/98	86/129
	8	15	I-II	6	266	4/	8/
	9	15	III	8-10	460	10/	3/
	11	18	II	8-10	371	5/	20/
	12	18,3	II	8	365	6/133	27/96
	13	16,5	II	8	482	3/38	7/16
			<b>Pubertad espontánea</b>	<b>17-β-E<sub>2</sub> (pg/ml)</b>			
Mujeres	14	15	I	-	17	14/	38/
	16	17,5	V	+	42	2/8	5/9
<b>Valores normales</b>							
				Testosterona: 280-900 17-β-E <sub>2</sub> : 26-165	Varones: 1,1-11,7/ 61 Mujeres: Fase folicular: 1,6-8,3 Pico ovulatorio: 15-62 Fase lútea: 0,1-8,1	Varones: 1,5-5,5/10,3 Mujeres: Fase folicular: 3,4-10 Pico ovulatorio: 5,7-20 Fase lútea: 1-10	

17-β-E<sub>2</sub>: 17-beta-estradiol; LH b/p: LH basal/pico; FSH b/p: FSH basal/pico.

TABLA 4. Función gonadal en pacientes que no recibieron radioterapia corporal total

	Número	Edad (años)	Tanner	Volumen testicular (ml)	Testosterona (ng/dl)	LH b/p (mU/ml)	FSH b/p (mU/ml)
Varones	1	16,6	III-IV	15	513	5/69	9/28
	6	14,9	III-IV	10	390	3/28	10/22
	10	20,4	V	20	693	4/	2/
			<b>Pubertad espontánea</b>	<b>17-β-E<sub>2</sub> (pg/ml)</b>			
Mujeres	15	13	III	+	-	-	-
	17	12,6	I	-	6	46/116	79/118
	18	12,7	I	-	12	22/	133/
	19	18,1	V	+	-	-	-
<b>Valores normales</b>							
				Testosterona: 280-900	Varones: 1,1-11,7/ 61	Varones: 1,5-5,5/10,3	
				17-β-E <sub>2</sub> : 26-165	Mujeres:	Mujeres:	
					Fase folicular: 1,6-8,3	Fase folicular: 3,4-10	
					Pico ovulatorio: 15-62	Pico ovulatorio: 15-62	
					Fase lútea: 0,1-8,1	Fase lútea: 1-10	

17-β-E<sub>2</sub>: 17-beta-estradiol; LH b/p: LH basal/pico; FSH b/p: FSH basal/pico.

## RESULTADOS

Para el análisis de los datos hemos dividido a los pacientes en 2 grupos: pacientes que recibieron RTCT y pacientes que no recibieron RTCT. Las tablas 3 y 4 especifican la edad en el momento del estudio endocrinológico, el estadio de Tanner, el volumen testicular en varones, presencia de pubertad espontánea en mujeres y los valores hormonales de los pacientes incluidos en cada grupo.

### Varones

1. Pacientes tratados con RTCT. En un paciente (n.º 7) se observó hipogonadismo primario total ya que no presentó pubertad espontánea y los valores de LH y FSH se encontraban elevados. Otros 8 varones (n.º 2, 3, 4, 5, 8, 11, 12 y 13) presentaron hipogonadismo primario parcial, con un volumen testicular reducido, estadio de Tanner no adulto y valores de FSH elevados; en 2 de ellos (4 y 12) también estaba elevada la LH.

2. Pacientes tratados sin RTCT. Dos pacientes (n.º 1 y 6) presentaron hipogonadismo primario parcial, con elevación de FSH en ambos y de LH en el primero.

### Mujeres

1. Pacientes tratadas con RTCT. Una de las pacientes presentó desarrollo puberal completo, con presencia de reglas regulares y determinaciones hormonales dentro de la normalidad (n.º 16). En la otra (n.º 14) la pubertad no había comenzado a los 15 años, presentando valores elevados de ambas gonadotropinas y bajos de 17-beta-estradiol.

2. Pacientes tratadas sin RTCT. Dos niñas (n.º 15 y 19) presentaron inicio puberal espontáneo, teniendo una de

ellas reglas regulares en el momento del estudio; en ninguna de ellas se realizaron determinaciones hormonales. Las dos restantes (n.º 17 y 18) no habían comenzado el desarrollo puberal cuando fueron evaluadas, encontrándose valores elevados de LH y FSH en ambas.

Ningún paciente presentó pubertad precoz. Tampoco hubo ningún caso de hipogonadismo hipogonadotrofo.

Nuestro estudio demuestra la existencia de disfunción gonadal en 12 de los 19 pacientes estudiados (63,15%), 3 mujeres y 9 varones. De los afectados, sólo 2 mujeres (n.º 17 y 18) y 2 varones (n.º 1 y 6) no recibieron RTCT. El origen de la disfunción gonadal siempre fue primario, como lo demuestran los valores basales elevados de gonadotropinas o una respuesta exagerada tras la administración de GnRH.

No se encontraron diferencias significativas ( $p < 0,005$ ) entre los pacientes con función gonadal normal o alterada con respecto al sexo, edad en el momento del TMO, tratamiento previo con QT, enfermedad de base (neoplasia o no) y régimen de acondicionamiento empleado (RTCT o Bu).

## DISCUSIÓN

La administración de poliquimioterapia y RT durante la infancia se asocia con complicaciones tardías que aparecen meses-años después. Las secuelas gonadales de la RT y QT no suponen por sí mismas una amenaza vital, pero afectan gravemente la calidad de vida futura de estos pacientes<sup>9,10</sup>. Los agentes alquilantes (Bu y/o Cy) y la RTCT son agentes conocidos que afectan la función ovárica y testicular. Sin embargo, cuando son muchos los agentes empleados en un mismo paciente, como su-

cede en la mayoría de los niños sometidos a TMO, la responsabilidad individual de cada agente quimioterápico y de la RT en el grado de daño gonadal inducido es difícil de establecer. Es más, para el caso de los quimioterápicos, los resultados obtenidos por distintos autores respecto a tratamiento con agentes únicos no son del todo concluyentes.

Respecto a la función ovárica, se describe que la Cy, cuando es usada sola, no produce fallo ovárico permanente<sup>11,12</sup>; según otros autores<sup>13,14</sup> es capaz de inducir disfunción ovárica según de la dosis administrada, fijando la dosis tóxica en 500 mg/kg. Por último, se ha sugerido que el empleo de Cy en regímenes de poliquimioterapia ocasiona daño ovárico cuando se usa en combinación con fármacos como el Bu<sup>15</sup>. Para el testículo, parece que la disfunción de las células de Leydig sigue invariablemente a la administración de dosis altas de QT, sin objetivarse diferencias entre el daño inducido por la QT sola y por el TMO<sup>16</sup>; sin embargo, el daño principal ejercido por los agentes quimioterápicos en el testículo se localiza en el epitelio germinal<sup>17</sup>.

Para la RT, se ha visto que la RTCT induce con frecuencia daño gonadal grave<sup>18</sup>. En general, se acepta que el ovario es más resistente al daño inducido por radiación que las células germinales del testículo<sup>19,20</sup>; por otro lado, la célula de Leydig es mucho más radiorresistente que la espermatogonia, e incluso que los oocitos ováricos<sup>20</sup>, habiéndose descrito casos en los que la administración de 2.400 cGy o de RT fraccionada no produjeron detención puberal en el varón<sup>20,21</sup>. La evidencia animal sugiere que la RT fraccionada es más nociva para la espermatogénesis que la administración de la misma dosis en una sola sesión<sup>17</sup>. No obstante, se ha descrito la recuperación de la espermatogénesis en adultos que recibieron RTCT fraccionada<sup>3</sup>. Para el ovario se ha estimado que la dosis que causa la muerte del 50% de los oocitos se sitúa en torno a los 400 cGy<sup>17,19</sup>. La RT fraccionada es menos nociva, aunque las diferencias desaparecen con las dosis empleadas en el TMO<sup>22</sup>. En cualquier caso, el efecto de la radiación parece relacionarse no sólo con la dosis total administrada, sino también con la dosis por fracción, e inversamente con el tiempo total de tratamiento<sup>9,16</sup>.

Los resultados de nuestro estudio confirman el hallazgo de que la alteración de la función gonadal es un hecho frecuente en los niños que reciben un TMO, ya que más del 50% de ellos presentaron disfunción gonadal primaria. En 4 de ellos el daño gonadal puede ser atribuido exclusivamente a la QT, al no haber recibido ninguno RT. El agente responsable del daño no puede ser determinado, pues todos habían recibido poliquimioterapia antes del TMO. En los 8 pacientes tratados con RTCT que desarrollaron disfunción gonadal el problema de la búsqueda de responsabilidades es aún más complejo, ya que al posible papel desempeñando por los

distintos quimioterápicos empleados se añade el daño inducido por radiación. No podemos excluir un efecto aditivo de la RTCT y la QT. Además, a la hora de evaluar el grado de daño inducido por el TMO en la función gonadal es importante tener en cuenta otros factores. Nosotros no evaluamos la situación endocrinológica de cada paciente antes del TMO, por lo tanto, desconocemos si existen alteraciones previas. Chatterjee et al<sup>16</sup> observan que, previo al TMO, existe disfunción gametogénica y esteroidogénica en algunos pacientes; este daño puede deberse a la enfermedad de base<sup>23</sup> o al tratamiento administrado antes del trasplante<sup>24</sup>. Parece pues conveniente iniciar el estudio de estos pacientes inmediatamente antes del TMO, e incluso en el momento del diagnóstico de la enfermedad, para poder valorar con mayor precisión el efecto de cada uno de los tratamientos administrados.

Ninguno de nuestros pacientes presentó hipogonadismo hipogonadotropo, a pesar de que 6 de ellos habían recibido RTC, si bien ésta fue administrada a dosis bajas (1.600-2.400 cGy). El déficit en la producción de gonadotropinas se objetiva tras la administración de dosis más elevadas (superiores a los 3.500 cGy)<sup>16</sup>, como las empleadas en el tratamiento de cierto tipo de tumores cerebrales. Con dosis menores puede observarse pubertad precoz o adelantada.

No pudimos analizar la producción espermática, ya que ninguno de los pacientes pospuberales aceptó la realización de un seminograma. No obstante, podemos presumir que el pronóstico sobre la fertilidad es desfavorable, a la vista de la elevación de FSH presente en todos ellos. Además, de los datos disponibles hasta la fecha, se deduce que la afectación tanto con QT como con RT es mayor en la línea germinal, dañándose en menor cuantía la función de las células de Leydig.

La mayoría de los estudios existentes hasta el momento han sido realizados en adultos y presentan algunas diferencias con respecto a los niños. En un estudio reciente realizado con 21 niños trasplantados por leucemia linfobástica aguda, Mayer et al<sup>25</sup> encuentran valores elevados de FSH en todos los pacientes varones, de LH y FSH en 8 de los 15 varones y en 2 de las 4 mujeres estudiadas después de los 13 años. A la vista de estos resultados, parece evidente que el estadio prepuberal no es un factor protector del efecto deletéreo de la QT ni de la RT sobre las gónadas, como indica también nuestro estudio. Es más, para algunos autores<sup>18,26</sup> el varón en edad prepuberal es más vulnerable de desarrollar disfunción gonadal grave y persistente.

La supresión gonadal mediante agonistas de GnRH ha sido eficaz en preservar la función gonadal en animales<sup>27</sup>, pero no en humanos<sup>28,29</sup>. Glode et al encuentran que la administración al ratón de [(D)-leu]-d-Gly-NH<sub>2</sub> proetilamida hormona liberadora de gonadotropina protege a los testículos del daño inducido por la Cy. En un

estudio reciente, Masala et al<sup>30</sup> describen cómo la testosterona administrada a varones con síndrome nefrótico, antes y durante el tratamiento con Cy, puede evitar la esterilidad. Por tanto, parece necesario continuar investigando en la búsqueda de nuevos métodos de protección contra los efectos nocivos sobre la función gonadal de los regímenes de acondicionamiento habitualmente empleados para el TMO, ya que la disfunción gonadal es un efecto secundario muy frecuente.

## BIBLIOGRAFÍA

- Birch JM, Marsden HB, Morris Jones PH, Pearson D, Blair V. Improvements in survival from childhood cancer: results of a population based survey over 30 years. *BMJ* 1988; 296: 1372-1376.
- Bushhouse S, Ramsay NKC, Pescovitz OH, Kim, Robison LL. Growth in children following irradiation for bone marrow transplantation. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989; 11: 134-140.
- Little MD, Shalet SM, Morgenstern GR, Deakin DP. Endocrine and reproductive dysfunction following fractionated total body irradiation in adults. *QJM* 1991; 78: 265-274.
- Leiper AD, Stanhope R, Lau T, Grant DB, Blalock H, Chessells JM et al. The effect of total body irradiation and marrow transplantation during childhood and adolescence on growth and endocrine function. *Br J Haematol* 1987; 67: 419-426.
- Sanders JE, Pritchard S, Mahoney P, Amos D, Buckner CD, Witherspoon RP et al. Growth and development following marrow transplantation for leukaemia. *Blood* 1986; 68: 1129-1135.
- Watson AR, Taylor J, Rance CP, Bain J. Gonadal function in women treated with cyclophosphamide for childhood nephrotic syndrome: a long-term follow-up study. *Fertil Steril* 1986; 46: 331-333.
- Byrne J, Mulvihill JJ, Myers MH, Connelly RR, Naughton MD, Krauss MR et al. Effects of treatment on fertility in long term survivors of childhood or adolescent cancer. *N Engl J Med* 1987; 317: 1315-1321.
- Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976; 51: 170-179.
- Grossmann A. Endocrine morbidity of cancer treatment. En: Plowman PN, McElwain TJ, Meadows AT, editores. *Complications of cancer management*. Londres: Butterworth-Heinemann Medical Books, 1991; 412-422.
- Mustieles C, Muñoz A, Alonso M, Ros P, Yturriaga R, Maldonado S et al. Male gonadal function after chemotherapy in survivors of childhood malignancy. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24: 347-351.
- Shalet SM, Beardwell CG, Twomey JA, Morris Jones PH, Pearson D. Endocrine function following the treatment of acute leukaemia in childhood. *J Pediatr* 1977; 90: 920-923.
- Bender-Götze C. Late effects of allogenic bone-marrow transplantation in children. *Pediatrician* 1991; 18: 71-75.
- Sanders JE, Buckner CD, Sullivan KM, Doney K, Appelbaum F, Witherspoon R et al. Growth and development in children after bone-marrow transplantation. *Horm Res* 1988; 30: 92-97.
- Sanders JE. The impact of marrow transplant preparative regimens on subsequent growth and development. *Semin Hematol* 1991; 28: 244-249.
- Chapman R. Gonadal injury resulting from chemotherapy. *Am J Ind Med* 1983; 4: 149-152.
- Chatterjee R, Mills W, Katz M, McGarrigle HH, Goldstone AH. Germ cell failure and Leydig cell insufficiency in post-pubertal males after autologous bone-marrow transplantation with BEAM for Lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13: 519-522.
- Shalet SM. Endocrine sequelae of cancer therapy. *Eur J Endocrinol* 1996; 135: 135-143.
- Ogilvy-Stuart AL, Clark DJ, Wallace WHB, Gibson BE, Stevens RF, Shalet SM et al. Endocrine deficit after fractionated total body irradiation. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1107-1110.
- Wallace WHB, Shalet SM, Hendry JH, Morris-Jones PH, Gattamaneni HR. Ovarian failure following total abdominal irradiation in childhood: the radiosensitivity of the human oocyte. *Br J Radiol* 1989; 62: 995-998.
- Leiper AD, Stanhope R, Lau T, Grant DB, Blacklock H, Chessells JM et al. The effect of total body irradiation and bone marrow transplantation during childhood and adolescence on growth and endocrine function. *Br J Haematol* 1987; 67: 419-426.
- Sanders JE. Pubertal development of children treated with marrow transplantation before puberty. *J Pediatr* 1997; 130: 174-175.
- Ash P. The influence of radiation on fertility in man. *Br J Radiol* 1980; 53: 271-278.
- Chapman RM. Effect of cytotoxic therapy on sexuality and gonadal function. *Semin Oncol* 1982; 9: 84-94.
- Chapman RM, Sutcliffe SB, Malpas JS. Male gonadal dysfunction in Hodgkin's disease: a prospective study. *JAMA* 1981; 245: 1323-1328.
- Mayer EIE, Dopfer RE, Klingebiel T, Scheel-Walter H, Ranke MB, Niethammer D. Longitudinal gonadal function after bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia during childhood. *Pediatr Transplant* 1999; 3: 38-44.
- Sarafoglou K, Boulad F, Gillio A, Sklar C. Gonadal function after bone marrow transplantation for acute leukaemia during childhood. *J Pediatr* 1997; 130: 210-216.
- Glode LM, Robison J, Gould SF. Protection from cyclophosphamide-induced testicular damage with an analogue of gonadotrophin-releasing hormone. *Lancet* 1981; 1: 1132-1134.
- Johnson DH, Linde R, Hainsworth JD, Vale W, Rivier J, Stein R et al. Effect of a luteinizing hormone agonist given during combination chemotherapy on post-therapy fertility in male patients with lymphoma. *Blood* 1985; 65: 832-836.
- Kreuser ED, Hetzel WD. Reproductive and endocrine gonadal capacity with and without GnRH analogue application during chemotherapy in patients treated for testicular cancer. En: Hoeffken K, editor. *LHRH agonists in oncology*. Berlín: Springer-Verlag, 1988; 111-118.
- Masala A, Faedda R, Alagna S, Satta A, Chiarelli G, Rovasio PP et al. Use of testosterone to prevent cyclophosphamide-induced azoospermia. *Ann Intern Med* 1997; 126: 292-295.