

Analiza wybranych czynników ryzyka zaburzeń dojrzewania płciowego u dzieci po leczeniu hematoonkologicznym z procedurą allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek hematopoetycznych (HSCT). Badanie pilotażowe

Single center analysis of risk factors for puberty disorders in children after hematological therapy with allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Pilot study

Dorota Wójcik¹, Ewa Barg², Ewa Niedzielska¹, Dorota Sęga-Pondel¹, Małgorzata Niedzielska¹, Adrian Doroszko³, Alicja Chybicka¹

¹Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Alicja Chybicka

²Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Anna Noczyńska

³Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Ryszard Andrzejak

Cel. Celem pracy była ocena wybranych czynników ryzyka mających wpływ na przebieg procesu dojrzewania u dzieci po alogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). **Grupa badana.** Prospektywnym badaniem poddano grupę 21 pacjentów (13 dziewczynek, 8 chłopców) w wieku 10–20 lat (mediana 14). Dzieci leczone były z powodu: ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) – 5 pacjentów, ostrej białaczki nielimfoblastycznej (ANLL) – 4 pacjentów, przewlekłej białaczki szpikowej (CML) – 5 pacjentów, zespołu mielodysplastycznego (MDS) – 2 pacjentów, chłoniaka niezajadczego (NHL) – 1 pacjent, młodzieńczej białaczki mielomonocytozowej (JMML) – 1 pacjent, ciężkiej postaci anemii plastykowej (SAA) – 1 pacjent, niedokrwiłości Blackfana-Diamonda – 1 pacjent oraz mięsaka prążkowanokomórkowego (RMS) – 1 pacjent. Typ zastosowanego przeszczepu: HLA ID SIB(11), HLA MM REL (3), MUD-HSCT (7). Najczęściej stosowano wysokodawkowaną chemioterapię w postaci: busulfan/melfalan (BU/MEL-2); busulfan/cyklofosfamid/etopozyd(BU/CY/VP-5); busulfan/cyklofosfamid/ATG (BU/CY/ATG 4); 3 dzieci poddano napromienianiu całego ciała (total body irradiation –TBI). Napromienianie OUN przeprowadzono u 5 pacjentów: 18Gy (4), 24Gy (1). U 7 dzieci zastosowano kortykoterapię > 28 dni przed przeszczepem i u 10 po przeszczepie. Analizie poddano wyniki następujących badań: stężenia gonadotropin – hormon folikulotropowy (FSH), hormon luteinotropowy (LH); prolaktyny (PRL); estradiolu, testosteronu, wolnej 3,5,3'-trijodotyroninę (fT3), wolną tyroksynę (fT4), przeciwciała przeciw peroksydazie tarczycowej (ATPO), testy: z tyreoliberyną (TRH) i z gonadoliberyną (GnRH). **Wyniki.** U 12 dzieci (9 dziewczynek, 3 chłopców) stwierdzono nieprawidłową funkcję gonad od 10 do 72 miesięcy (średnio 28 miesięcy po przeszczepie): FSH 17,9–170 mIU/ml (średnio 39,89 mIU/ml), LH 6–40,1 mIU/ml (średnio 12,78 mIU/ml), estradiol < 20 pg/ml lub testosteron < 20 ng/ml. Pierwotny brak miesiączki wystąpił u 3 pacjentek, natomiast wtórne u 6. Opóźnienie wieku kostnego stwierdzono u 2 dzieci, średnio w 30 miesięcy po przeszczepie. Nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji między wiekiem pacjenta podczas allo-HSCT a wystąpieniem zaburzeń dojrzewania płciowego. Płeć dziecka nie miała wpływu na oceniane zmienne. Czas od HSCT do przeprowadzonej oceny endokrynologicznej nie miał wpływu na wystąpienie nieprawidłowości funkcji gonad. Nie wykazano zależności między zaburzeniami dojrzewania płciowego a stosowaniem TBI, wysokich dawek kortykosteroidów przed przeszczepem i po przeszczepie. Stwierdzono natomiast, że cyklofosfamid ($p = 0,019$) i busulfan ($p = 0,0179$) w sposób statystycznie znamienne zwiększały ryzyko wystąpienia zaburzeń dojrzewania płciowego. Przeprowadzona analiza wykazała, że melfalan nie stanowi czynnika ryzyka opisywanych zaburzeń. **Wnioski.** Nieprawidłowa funkcja gonad jest częstym następstwem stosowania chemioterapii wysokodawkowanej: cyklofosfamidu i busulfanu. Nasze badania nie wykazały wpływu melfalanu i TBI na wystąpienie zaburzeń dojrzewania płciowego, w odróżnieniu od doniesień innych autorów.

Słowa kluczowe: przeszczep, gonady, chemioterapia, cyklofosfamid, napromienianie

Aim. Evaluate puberty disorders in children occurring after HSCT as single center experience. **Material and methods.** The study group consisting of 21 patients (13 girls and 8 boys) age 10–20 years at grafting (median 14 years) was prospectively evaluated post grafting. The indications for HSCT were: ALL (5), AML (4), CML (5), MDS (2) and NHL, JMML, SAA, Blackfan Diamond anemia, RMS. According to donor availability 11 children had matched sib donors (MSD), 7 matched unrelated donors (MUD) and 3 patients HLA-mismatched related donors. The preparative regimens consisted of HDC/T usually BU/MEL(2); BU/CY/VP (5); BU/CY/ATG (4) and total body irradiation (TBI) received 3 patients with 12 Gy. CI prior to grafting was delivered to 5 children: 18 Gy (4) and 24 Gy (1). Prolonged high doses steroids (beyond day +28) received 7 children prior to- and 10 children after grafting. Analysis of LH, FSH, PRL, estradiol and testosterone levels, fT3, fT4, aTPO, TRH test and GnRH test was performed in all study patients. **Results.** Abnormal gonadal function was present in 12 children (9 girls, 3 boys) 10 to 72 months after HSCT (in average 28 months): FSH 17,9–170 mIU/ml (average 39,89 mIU/ml); LH 6–40,1 mIU/ml

ml (average 12,78 mIU/ml), estradiol levels <20 pg/ml or testosterone levels <20 ng/ml). Primary amenorrhea occurred in 3, secondary amenorrhea in 6 girls. Delayed bone age was documented in 2 children in average 30 mths post grafting. No significant correlation was found between children's age during allo-HSCT and occurrence of puberty disorders. Gender of children had no effect on evaluated variables. Time elapsing from HSCT did not influence the occurrence of abnormal gonadal function. No association was found between abnormal gonadal function and TBI, prolonged high doses steroids prior to- and after HSCT. Occurrence of puberty disorders was statistically significantly blunted by conditioning regimen containing Cyclophosphamide ($p=0,019$) and Busulfan ($p=0,0179$) while Melfalan did not turn out such a risk factor. **Conclusion.** High-dose Cyclophosphamide and Busulphan treated children often had blunted puberty. Melfalan and TBI, however, did not cause such an effect reported by others.

Key words: graft, gonadal, chemotherapy, cyclophosphamide, irradiation

Pediatr Pol 2008; 83 (3): 224–228

© 2008 by Polskie Towarzystwo Pediatryczne

Pacjenci po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych są narażeni na działanie czynników, które mogą zakłócić proces dojrzewania płciowego. Należą do nich: stosowana chemioterapia wysokodawkowa, napromienianie całego ciała (TBI) i napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), a także przewlekła kortykoterapia.

Szczególnie dzieci, u których pojawiają się objawy przedwczesnego dojrzewania, wymagają pilnej konsultacji endokrynologicznej. Szybkie i prawidłowe postępowanie zapobiegnie bowiem skutkom uruchomienia osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej, przyspieszonemu dojrzewaniu i zarośnięciu nasad kostnych, powodującemu niską ostateczną wysokość ciała. Celem pracy była ocena procesu dojrzewania u dzieci po allogenicznym przeszczepie hematopoetycznych komórek krwiotwórczych (HSCT), z uwzględnieniem wymienionych powyżej czynników ryzyka.

Material i metody

Prospektywnym badaniom poddano grupę 21 pacjentów, w tym 13 dziewczynek i 8 chłopców w wieku 10–20 lat (mediana 14). W celu obiektywnej oceny zaburzeń dojrzewania płciowego za punkt odcięcia uznano wiek powyżej 10 lat. Dzieci leczone były z powodu następujących chorób podstawowych:

- ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) – 5 pacjentów,
- ostrej białaczki mieloblastycznej (AML) – 4 pacjentów,
- przewlekłej białaczki szpikowej (CML) – 5 pacjentów,
- zespołu mielodysplastycznego (MDS) – 2 pacjentów,
- chłoniaka nieziarnicznego (NHL) – 1 pacjent,
- dziecięcej białaczki mielomonocytovej (JMML) – 1 pacjent,
- wrodzonej niedokrwistości aplastycznej (SAA) – 1 pacjent,
- niedokrwistości Blackfana-Diamonda – 1 pacjent
- mięsaka tkanek miękkich typu prążkowanego-komórkowego (RMS) – 1 pacjent.

Przeszczep przeprowadzono:

- w 11 przypadkach od zgodnego dawcy rodzinnego HLA ID SIB;
- u 3 dzieci od częściowo zgodnego dawcy rodzinnego HLA MM REL;
- w 7 przypadkach od zgodnego dawcy niespokrewnionego MUD-HSCT.

Przed przeszczepem stosowano wysokodawkowaną chemioterapię o składzie zależnym od choroby podstawowej, najczęściej w postaci: busulfan/melfalan (BU/MEL – 2 pacjentów); busulfan, cyklofosfamid/ etopozyd (BU/CY/VP – 5 pacjentów); busulfan, cyklofosfamid, globulina antytymocytarna (BU/CY/ATG – 4 pacjentów).

Troje dzieci poddano napromienianiu całego ciała (TBI). Napromienianie OUN przeprowadzono u 5 pacjentów, w dawce: 18 Gy (4) oraz 24 Gy (1).

U 7 dzieci zastosowano przed przeszczepem i u 10 po przeszczepie kortykoterapię w okresie dłuższym niż 28 dni. Ocenę endokrynologiczną przeprowadzono w okresie od 10 do 42 miesięcy po allo-HSCT.

Analizie poddano wyniki następujących badań: stężenia FSH, LH, PRL, estradiolu, testosteronu, FT3, FT4, aTPO, testy: z TRH (TSH) i z GnRH (LH, FSH). Wiek kostny oceniano na podstawie zdjęcia radiologicznego dłoni niedominującej.

Analiza istotności statystycznej dla zmiennych o charakterze ilościowym przeprowadzona została za pomocą testu U-Mana-Witneya, po wcześniejszym wykluczeniu parametrycznego charakteru zmiennych (test normalności rozkładu i jednorodności wariancji). Dla zmiennych o charakterze jakościowym oceniając istotność statystyczną zastosowano test Fischera. Zmienne o charakterze parametrycznym oceniano testem istotności różnic (t-Studenta). Analiza korelacji dla zmiennych parametrycznych – współczynnik korelacji Pearsona dla zmiennych jakościowych – korelacje tetrachoryczne.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2678336>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2678336>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)