



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Growth, endocrine function and quality of life after haematopoietic stem cell transplantation

Bakker, B.

Citation

Bakker, B. (2006, April 27). *Growth, endocrine function and quality of life after haematopoietic stem cell transplantation*. Ponsen & Looijen b.v., Wageningen. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4375>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4375>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

SAMENVATTING

Dit proefschrift bevat de resultaten van meerdere studies naar de gevolgen op langere termijn van myeloablatieve conditionering voor hematopoietische cel transplantatie (HCT) op de kinderleeftijd, met nadruk op late effecten op endocriene functies.

Hoofdstuk 1 geeft een algemene inleiding op de late effecten na HCT. De rol van chronische graft-versus-host ziekte en van de verschillende conditionering regimes wordt besproken, en er wordt achtergrondinformatie gegeven over basale aspecten van de radiobiologie van totale-lichaams bestraling (total-body irradiation, ofwel TBI). Daarnaast worden de belangrijkste endocriene late effecten van HCT kort geïntroduceerd.

Hoofdstuk 2 beschrijft de effecten van TBI als unieke noxe op de groei, de hypofyse en de schildklier van rhesusapen. TBI had een negatief effect op de hoeveelheid lichaamsvet. Er waren geen aanwijzingen voor (gecompenseerde) hypothyreoidie, maar de geobserveerde dosis-afhankelijke afname in schildkliergewicht alsmede veranderingen de folliculaire structuur van de schildklier doen enig effect van TBI op de schildklier vermoeden. De lagere IGFI/IGFBP-3 ratio in de groep apen die een hoge dosis TBI hadden gekregen kan wijzen op een beperkt effect van TBI op de somatotrope as van deze dieren.

In **hoofdstuk 3** worden de directe effecten van bestraling op de epifysaire groeischijf van de tibia van de rat beschreven. Bestraling leidde tot persisterende groeivertraging van de bestraalde tibiae, hetgeen na 15 weken resulteerde in >10% verschil in lengte tussen de bestraalde en de niet-bestraalde tibiae. De architectuur van de groeischijf was verstoord, en de expressie van zowel PTHrP als IHH was verminderd in de bestraalde tibiae. Aangezien PTHrP en IHH beide een sleutelrol spelen in zowel het tempo als de synchroniciteit van chondrocyt-differentiatie in de groeischijf, lijkt de verminderde expressie van deze para/autocriene factoren te kunnen bijdragen aan de beschreven veranderingen na bestraling.

In **hoofdstuk 4** worden de resultaten van een cross-sectionele studie naar zowel endocriene als niet-endocriene late gevolgen bij volwassenen die als kind een HCT ondergingen gepresenteerd. De mediane reductie van de relatieve lengte bedroeg bij eindlengte 1.6 standaard deviatie score (SDS) ten opzichte van zowel de lengte ten tijde van de HCT als de streeflengte op basis van ouderlengte. De meerderheid van de vrouwen had gonadaal falen

ontwikkeld, met herstel van ovariele functie in twee van hen. Reproductieve gonadale functie was verminderd in de meerderheid van de mannen. Tien procent van de patiënten had een primaire hypothyreoïdie, 68% had osteopenia en 10% had osteoporose. Restrictieve longfunctieafwijkingen waren bij 67% aanwezig, nierfunctie was normaal bij alle patiënten. Van de patiënten die een TBI hadden ondergaan had 79 % cataract ontwikkeld; bij de meerderheid van deze patiënten waren de lenzen niet afgeschermd tijdens de TBI. De resultaten van deze studie geven inzicht in de ernst en prevalentie van late effecten bij patiënten uit ons transplantatie-centrum.

Hoofdstuk 5 beschrijft de resultaten van een grote multi-center studie naar de eindlengte van kinderen die voor de puberteit een HCT ondergingen. De gegevens van 181 patiënten met aplastische anemie, leukemie of lymfomen werden geanalyseerd. Eindlengte SDS was verminderd ten opzichte van zowel de lengte SDS bij HCT als de gemiddelde ouderlengte-SDS. Bestraling, mannelijk geslacht en een lage leeftijd ten tijde van HCT waren de belangrijkste factoren die bijdroegen aan de reductie in eindlengte. De combinatie van eerdere craniale bestraling en single-dose TBI had het grootste negatieve effect op de eindlengte. Fractionering van TBI reduceerde dit effect significant en na conditionering met busulfan en cyclofosfamide leek het effect op eindlengte afwezig. Bij de meerderheid van de patiënten (140/181) lag de eindlengte binnen de normale grenzen voor de populatie (i.e. tussen -2 en +2 SDS).

In **hoofdstuk 6** worden de resultaten beschreven van een onderzoek naar de puberteitsontwikkeling en groei van 40 kinderen die een TBI en HCT ondergingen voor hematologische maligniteiten. Puberteitsontwikkeling was normaal bij de 19 jongens die geen additionele testiculaire bestraling hadden gekregen, en allen bereikten serum-testosteronspiegels binnen de referentiewaarden voor volwassen mannen. In de meerderheid was het LH echter incidenteel verhoogd, suggestief voor milde Leydig cel schade. Het testikelvolume bij de meest recente meting was klein (gemiddeld 10.5 ml) en serumspiegels van FSH waren verhoogd bij alle jongens, wijzend op een ernstige vermindering van de reproductieve gonadale functie. Bij één jongen trad normalisatie van het FSH op. De puberteit begon spontaan bij 6/10 meisjes die voor de puberteit een HCT ondergingen. Bij de overige 4 meisjes werd de puberteit geïnduceerd nadat zij hypergonadotroop hypogonadisme hadden ontwikkeld. Na het staken van oestrogeensubstitutie bleek van 1

meisje de gonadale functie te zijn hersteld. Zij werd tweemaal zwanger, maar helaas eindigden beide zwangerschappen in een spontane abortus. Bij de meerderheid van de patiënten nam de lengte SDS af met de tijd na HCT. Afname correleerde positief met mannelijk geslacht en lagere leeftijd ten tijde van de HCT. Geconcludeerd wordt dat de groei en puberteitsontwikkeling nauwkeurig gevolgd dienen te worden na HCT en TBI, teneinde verstoringen hiervan vroeg te kunnen detecteren en te behandelen.

Hoofdstuk 7 beschrijft de ontwikkeling van lengte en lichaamsverhoudingen van 75 kinderen die een TBI en HCT ondergingen vóór de start van de puberteit. Tweeëndertig van hen hadden hun eindlengte bereikt. De mediane verandering in lengte SDS tussen HCT en het bereiken van de eindlengte was -1.7 SD in jongens en -1.1 SD bij meisjes. De maximale groeisnelheid tijdens de puberteit was verlaagd bij de meerderheid van de patiënten. Afname van zithoogte SDS verschild niet tussen jongens en meisjes (0.15 SD/jr). Afname van beenlengte SDS was van eenzelfde orde van grootte bij jongens, (0.12 SD/jr), maar bij meisjes was de afname van beenlengte SDS minder uitgesproken (0.02 SD/jr), resulterend in een significante afname van de zithoogte:lengte ratio SDS bij meisjes. De geslachtsspecifieke effecten van verschillende variabelen op lengte SDS (e.g. leeftijd HCT, tijd sinds HCT, start puberteit) werden geanalyseerd met behulp van 'linear mixed-effects' modellering. Afname van lengte SDS bleek sneller bij jongere kinderen, met een meer uitgesproken afname bij jongens ten opzichte van meisjes. Onze conclusies: 1) jongere kinderen zijn gevoeliger voor groeivertraging na TBI en HCT, 2) pubertaire groei is ernstiger gecompromitteerd bij jongens, en 3) groei van de benen is relatief gespaard bij meisjes, mogelijk ten gevolge van de hoge incidentie van gonadaal falen bij meisjes.

In **hoofdstuk 8** worden resultaten gepresenteerd van een evaluatie van groeihormoon (GH) secretie bij 29 kinderen met groeivertraging na TBI en HCT. GH secretie was verminderd in 8 patiënten, en 23 van de 29 geteste patiënten werden behandeld met GH (1.33 mg/m²). Bij de overgrote meerderheid van deze patiënten nam de lengte SDS toe in het 1^e jaar van de behandeling (gemiddeld met 0.35 SDS). Het effect van GH therapie werd geschat door de groei van individuele patiënten tijdens GH therapie te vergelijken met de voorspelde groei op basis van individuele groei voor start therapie en het model zoals beschreven in hoofdstuk 7. Het berekende netto effect van GH therapie op lengte SDS was $+1.1$ SDS. De response op GH

therapie correleerde niet met parameters van GH secretie, hetgeen suggereert dat een variabele mate van GH resistentie (als gevolg van stralingsschade aan de groeischijf) mogelijk belangrijker is dan de GH secretie status. Omdat GH therapie effectief bleek bij onze patiënten, ongeacht de GH secretie status, stellen wij voor een proefbehandeling met GH te overwegen bij alle kinderen met groeivertraging en een verwachte lage eindlengte.

Hoofdstuk 9 beschrijft groei en endocriene functie na conditionering met busulfan (Bu) bij 64 kinderen zonder voorafgaande bestraling. De gemiddelde lengte SDS bleef stabiel, maar bij 17/48 patiënten (35%) zonder andere groeibeperkende factoren werd een onverklaarde verstoring van de lengtegroei na HCT gezien. (10/23 patiënten met hematologische maligniteiten). GH secretie werd geëvalueerd bij 10 patiënten, en 4 hadden een insufficiënte GH secretie. Van 52 patiënten was de schildklierfunctie beschikbaar. Twee van hen hadden een antistof-gemedieerde schildklier dysfunctie en 10 (19%) hadden een gecompenseerde primaire hypothyreoidie. De gonadale functie was beschikbaar van 21 patiënten en was normaal bij alle 7 patiënten die behandeld waren met een lage dosis Bu (8 mg/kg), terwijl 7 van de 14 kinderen die een hoge dosis Bu hadden ontvangen (16–20 mg/kg) gonadaal falen ontwikkelden. De meerderheid van deze patiënten was naast de conditionering nooit eerder behandeld met gonadotoxische therapie. Van de 49 evalueerbare patiënten ontwikkelden er 16 een subklinische hyperparathyreoidie. Wij concludeerden dat, naast gonadale en thyroidale dysfunctie, belemmering van groei en hyperparathyreoidie veel voorkomt na conditionering op basis van Bu, en dat bij sommige patiënten insufficiënte GH secretie kan bijdragen aan de groeivertraging.

In **hoofdstuk 10** wordt de Quality of life (QOL) beschreven van 22 volwassenen die op de kindertijd een HCT ondergingen (patiënten uit de studie in hoofdstuk 4), waarbij gebruik gemaakt is van zowel generieke als ziekte-specifieke vragenlijsten. HCT-gerelateerde variabelen werden verzameld uit de medische registratie. De meeste resultaten van de generieke QOL metingen vielen in het normale bereik, hoewel enige ziekte-gerelateerde beperking werd gerapporteerd op subschalen voor algemeen en werk-gerelateerd functioneren. In vergelijking met een referentiegroep bestaande uit patiënten die als volwassenen een HCT ondergingen, scoorden onze patiënten significant hoger op de subschaal 'emotioneel welbevinden' van de ziekte-specifieke vragenlijst. Dit duidt op een significant beter emotioneel

functioneren. Noch leeftijd ten tijde van HCT, noch TBI waren gerelateerd aan de patiënt's QOL. We concludeerden dat het ondergaan van HCT op de kinderleeftijd geen negatieve invloed heeft op de QOL op de lange termijn.

In **hoofdstuk 11** worden de belangrijkste endocriene late effecten besproken, waarbij de resultaten uit dit proefschrift worden gecombineerd met overige gegevens uit de literatuur. Aan het eind van dit hoofdstuk worden conclusies en aanbevelingen gegeven.