

## Revisiones

## Pubertad precoz

AMAIA VELA DESOJO, PEDRO MARTUL TOBÍO,  
ITXASO RICA ETXEBARRÍA Y ANÍBAL AGUAYO CALCENAS

*Sección de Endocrinología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital de Cruces. Barakaldo. Vizcaya. España.*

### EARLY PUBERTY

In Europe precocious puberty is defined as the presence of secondary sexual characteristics before the age of 8 in girls and before the age of 9 in boys. Central precocious puberty (CPP) depends on gonadotropin releasing hormone (GnRH) and is associated with high levels of gonadotropins and sexual steroids. The order of appearance of secondary sexual characteristics is identical to that in physiological puberty. Growth velocity and bone maturity are increased. Most cases in girls are idiopathic but more than half of cases in boys are due to organic disease. Peripheral precocious puberty (PPP) is independent of GnRH and shows high levels of sexual steroids and gonadotropin inhibition. To establish a diagnosis of PPP, various imaging and laboratory studies are required. In CPP, treatment consists of GnRH analogues that inhibit gonadotropin secretion and lead to regression of sexual maturity. However, this treatment has little effect on pubic hair. Both growth velocity and bone maturity diminish, which improves final height. GnRH analogues are an effective treatment with no long-term adverse effects. Most authors recommend stopping treatment when bone age is about 12 years. Menarche occurs approximately 6-18 months after treatment withdrawal. In early puberty, treatment does not improve final height. In PPP, treatment and follow-up differ, depending on the etiology.

*Key words:* Precocious puberty. Central precocious puberty. Peripheral precocious puberty. Gonadotropin releasing hormone analogues. Etiology. Treatment. Adverse effects.

En Europa la pubertad precoz se define como la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en niñas y de los 9 años en varones.

La pubertad precoz central (PPC) es dependiente de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que presenta concentraciones elevadas tanto de gonadotropinas como de esteroides sexuales. El orden de aparición de los caracteres sexuales secundarios es igual que en la pubertad fisiológica. Se produce un aumento en la velocidad de crecimiento con avance en la edad ósea. En niñas suele ser idiopática pero en más de la mitad de los niños es secundaria a alteración orgánica. La pubertad precoz periférica (PPP) es independiente de GnRH y cursa con concentraciones elevadas de esteroides sexuales e inhibición de gonadotropinas. Habrá que hacer diferentes estudios de imagen y hormonales para llegar al diagnóstico. En el caso de PPC el tratamiento son los análogos de GnRH que inhiben la liberación de las gonadotropinas y hacen regresar la maduración gonadal. El vello púbico se modifica poco. La velocidad de crecimiento se reduce y disminuye la maduración ósea mejorando la talla final. Es un tratamiento eficaz y no hay efectos secundarios demostrados a largo plazo. Se recomienda suspender el tratamiento cuando la edad ósea no supere los 12 años. La menarquia aparece a los 6-18 meses tras suspender el tratamiento. En pubertades tempranas no hay mejoría de la talla final con el tratamiento. En la PPP el tratamiento y el seguimiento son diferentes dependiendo de su etiología.

*Palabras clave:* Pubertad precoz. Pubertad precoz central. Pubertad precoz periférica. Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas. Etiología. Tratamiento. Efectos secundarios.

### INTRODUCCIÓN

La pubertad es el período de transición entre la infancia y la edad adulta durante el cual tienen lugar cambios hormonales y físicos hasta alcanzar la fertilidad. El inicio de la pubertad se produce por la liberación hipotalámica de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) tras un proceso complejo.

Existe una tendencia secular de adelanto en el comienzo de la pubertad. Son muchas las causas que pueden estar produciendo este adelanto puberal pero el estado nutricional actual parece ejercer un papel muy importante. La malnutrición causa retraso puberal, mientras que la obesidad moderada produce un avance en el desarrollo puberal, aunque hay otros factores, como los genéticos, que ejercen un papel fundamental<sup>1</sup>.

Correspondencia: Dra. A. Vela Desojo.  
Endocrinología Infantil. Hospital de Cruces.  
Plaza de Cruces, s/n. 48903 Barakaldo. Vizcaya. España.  
Correo electrónico: avela@hcr.u.osakidetza.net

Manuscrito recibido el 30-1-2006 y aceptado para su publicación el 29-1-2007.

En Estados Unidos desde 1998 el concepto de pubertad precoz es el comienzo de la pubertad antes de los 7 años en niñas caucásicas y de los 6 años en niñas afroamericanas<sup>2</sup>. En Europa, a pesar de esta tendencia secular, se define como pubertad precoz a la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en niñas y de los 9 en niños<sup>3</sup>. Existe además el concepto de pubertad adelantada o temprana que es el comienzo de la pubertad alrededor de los 8 años en niñas y de los 9 en niños. Está dentro de la normalidad pero hay que tener en cuenta que en ocasiones la evolución es rápida.

El primer signo de inicio puberal en el niño es el aumento del tamaño testicular por encima de 4 ml, mientras que en niñas es la aparición de botón mamario que puede ser unilateral durante varios meses. En ambos sexos se acompaña de un rápido crecimiento estatural, un avance de la maduración ósea así como importantes cambios en la función psicológica.

La pubertad precoz es más frecuente en niñas con una relación 20/1 respecto a los niños y a menudo es familiar. Es importante conocer que la causa en la mayoría de las niñas es idiopática, mientras que en los niños suele ser secundaria a un proceso orgánico.

La aparición de una pubertad precoz puede tener consecuencias tanto físicas como psicológicas, de ahí la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoces.

## ETIOLOGÍA

Las causas de pubertad precoz se pueden dividir en dos grandes grupos: las dependientes de las gonadotropinas (pubertad precoz central) y las independientes de gonadotropinas (pubertad precoz periférica). En ocasiones, la pubertad precoz periférica si persiste lo suficiente puede activar el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y causar una pubertad precoz mixta. En esta última, entre los mecanismos implicados en la activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal se han considerado el avance en la edad ósea, las concentraciones aumentadas de esteroides o su disminución.

Son múltiples las causas que pueden causar pubertad precoz (tablas 1 y 2).

### Pubertad precoz central

Los cambios físicos son los mismos que en una pubertad normal y siempre isosexual. En las niñas es idiopática en el 90% aunque este porcentaje está disminuyendo desde la aparición de la resonancia magnética (RM), mientras que en niños sólo son idiopáticas entre un 10 y un 30%, por lo que la realización de RM es mandatoria. La pubertad precoz central secundaria resulta de lesiones en el sistema nervioso central (SNC) por diferentes causas. No se sabe el mecanismo exacto pero parece que se produce por activación prematura del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal aunque las lesiones no estén en el área hipotalámica. Hay que hacer

**TABLA1. Causas de pubertad precoz central**

|   |
|---|
| Idiopática                                  |
| Esporádica                                  |
| Familiar                                    |
| Tumores intracraneales                      |
| Hipotalámicos                               |
| Hamartomas                                  |
| Disgerminomas                               |
| Craneofaringiomas                           |
| Otros                                       |
| Cerebro/cerebelo                            |
| Glándula pineal                             |
| Malformaciones del sistema nervioso central |
| Hidrocefalia                                |
| Microcefalia                                |
| Craneosinostosis                            |
| Postinfecciosas                             |
| Meningitis                                  |
| Encefalitis                                 |
| Infiltrativas                               |
| Neurofibromatosis                           |
| Esclerosis tuberosa                         |
| Traumáticas                                 |
| Radioterapia                                |
| Hipotiroidismo                              |

mención de los hamartomas del tuber cinereum, que son lesiones congénitas cuya primera y única manifestación puede ser la pubertad precoz central. La irradiación del SNC a dosis moderadas (20-50 Gy) se ha asociado a pubertad precoz<sup>4</sup>. Los niños que han recibido radioterapia requieren una evaluación cuidadosa debido a que puede asociarse un déficit de hormona de crecimiento (GH) a la pubertad precoz, lo que dificulta el diagnóstico.

Hay formas familiares de pubertad precoz central que indican una forma de transmisión autosómica dominante con penetrancia incompleta.

### Pubertad precoz periférica

En esta situación la secreción de esteroides sexuales es autónoma e independiente de los pulsos GnRH hipotalámicos con concentraciones elevadas de esteroides y supresión de las gonadotropinas. Pueden ser isosexual o heterosexual y cada afección tiene características especiales que permiten su diagnóstico (tabla 2).

### Variantes normales de pubertad

Hay variantes normales del desarrollo puberal o denominadas también pubertad precoz incompleta que son la aparición de los caracteres sexuales secundarios de forma precoz y aislada. Pueden permanecer estables, regresar o progresar hacia una pubertad precoz verdadera.

Telarquia intermitente: es la aparición de tejido glandular mamario antes de los 8 años. La mayoría de las veces es transitoria. No se acompaña de avance en la maduración ósea ni aumento en la velocidad de crecimiento. La presencia de disruptores hormonales en el medio ambiente, la ingesta de carne de animales alimentados con estrógenos o quistes foliculares benignos pueden ser la causa.

**TABLA 2. Causas de pubertad precoz periférica**

|  |
|--|
| Mujeres  |
| Administración exógena de estrógenos             |
| Tumores ováricos                                 |
| De la granulosa                                  |
| De la teca                                       |
| Teratomas  |
| Disgerminomas                                    |
| Quistes ováricos                                 |
| Hiperplasia suprarrenal congénita (heterosexual) |
| Tumores suprarrenales                            |
| Feminizantes                                     |
| Masculinizantes (heterosexual)                   |
| Síndrome de McCune-Albright                      |
| Varones  |
| Administración exógena de andrógenos             |
| Tumores testiculares (células de Leydig)         |
| Hiperplasia suprarrenal                          |
| Tumores suprarrenales                            |
| Masculinizantes                                  |
| Feminizantes (heterosexual)                      |
| Tumores productores de gonadotropina coriónica   |
| Hepatoblastoma                                   |
| Coriocarcinoma                                   |
| Testotoxicosis                                   |
| Síndrome de Mc Albright                          |

**TABLA 3. Causas de hemorragia vaginal**

|                                |
|--------------------------------|
| Cuerpos extraños               |
| Traumatismos                   |
| Tumores vaginales o cervicales |
| Vaginitis                      |
| Infecciosa                     |
| Alérgica                       |
| Oxiuros                        |

Pubarquia precoz aislada: es la aparición de vello púbico antes de los 8 años en niñas y de los 9 en niños. Puede haber una discreta aceleración de la maduración ósea y del ritmo de crecimiento de forma momentánea para después seguir una evolución normal. Ocasionalmente se acompaña de acné o transpiración de tipo adulto.

Menarquia precoz aislada: es rara y el diagnóstico se hace por exclusión de otras causas de hemorragia como infecciones, cuerpo extraño y tumores (tabla 3).

## DIAGNÓSTICO DE LA PUBERTAD PRECOZ

La anamnesis debe ser lo más completa posible. Es importante conocer si hay o no problemas obstétricos, desarrollo psicomotor, toma de medicaciones, aumento de sudoración tipo adulto, aumento del ritmo de crecimiento y si hay historia de pubertades tempranas en la familia. El peso, la talla y la velocidad de crecimiento son fundamentales, comparándolas con datos previos del paciente y con estándares locales apropiados. La exploración de los caracteres sexuales secundarios se realizará para determinar el estadio puberal (según Tanner) y la normalidad de las diferentes estructuras y observación de la impregnación estrogénica

ca en la vagina femenina. Se determinará la presencia de acné, distribución de vello y de la grasa corporal. Hay que buscar la presencia o no de pigmentaciones cutáneas, palpación de tiroides, exploración neurológica y palpación abdominal en todos ellos.

## Exámenes complementarios

*Edad ósea.* Si la edad ósea no está adelantada respecto de la cronológica hace pensar que no hay una carga hormonal importante, aunque si el tiempo de evolución es corto, la edad ósea puede que no esté avanzada. Se debe repetir cada 6-12 meses según la evolución para ver la rapidez del proceso.

*Radiografía lateral de cráneo.* Es importante porque puede diagnosticar procesos expansivos intracraniales o revelar una displasia fibrosa.

*Resonancia magnética.* Es la mejor técnica para visualizar el área hipotálamo-hipofisaria. Aunque hay autores que consideran predecible la etiología de la pubertad precoz<sup>5</sup>, nosotros consideramos, al igual que otros<sup>6</sup>, que debe realizarse en todos los casos de pubertad precoz central.

*Ecografía abdominopelviana.* Puede visualizar masas tumorales causales de la pubertad precoz. Permite la determinación del tamaño ovárico, la presencia de folículos o quistes y el tamaño uterino. Es importante tanto para el diagnóstico como para la evolución de forma seriada.

*Citología vaginal.* Permite la detección de los cambios del epitelio vaginal tras la impregnación estrogénica. De forma más cómoda para la paciente se puede determinar dicha estrogenización mediante citología vesical con la presencia de células vesicales del trigono vesical (epitelio poliestratificado) en la recogida de una micción espontánea.

*Análisis hormonal.* Se analizarán las concentraciones de gonadotropinas y su respuesta al test de luterina (LHRH). Una respuesta de lutropina (LH) mayor que folitropina (FSH) (aumento de la relación LH/FSH superior a 0,6 en niñas y 3,6 en niños) es diagnóstica de inicio puberal. Los valores de estradiol y testosterona son menos sensibles con los métodos que actualmente disponemos. Concentraciones elevadas de esteroides sexuales con gonadotropinas inhibidas es un signo a favor de una pubertad periférica. Dependiendo de la posible etiología habrá que completar el estudio mediante la determinación de prolactina, GH, tiotropina (TSH), andrógenos suprarrenales y estudios genéticos.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la pubertad precoz periférica debe ser etiológico: hidrocortisona en la hiperplasia suprarrenal congénita, quirúrgico en tumores, ketokonazol, testolactona en la testotoxicosis, entre otros.

Los agonistas de GnRH (aGnRH) son el tratamiento actual de la pubertad precoz central. La base para

su utilización proviene de estudios que demostraron que la secreción pulsátil de GnRH induce la secreción de gonadotropinas hipofisarias, mientras que la secreción continua de GnRH era capaz de inhibirla<sup>7</sup>. El efecto es mediado por una mayor afinidad del análogo por el receptor de GnRH que por el péptido natural y por su resistencia a la degradación enzimática, lo que permite su acumulación hipofisaria<sup>8</sup>. Inicialmente hay un primer período de hipersecreción de gonadotropinas, seguido de desensibilización y supresión de su secreción.

Más recientemente se han desarrollado antagonistas de GnRH<sup>9</sup> cuyo mecanismo de acción es la inhibición competitiva por el receptor con la GnRH, pero todavía no se han desarrollado en el tratamiento de la pubertad en niños.

### Preparados y posología

Aunque existen agonistas de acción corta, las formulaciones depot o de liberación lenta son las que se usan en la práctica clínica. Estas formulaciones de liberación lenta están formadas por microcápsulas de polímeros unidos al agonista que liberan el péptido de forma progresiva durante varias semanas. A las 4 semanas de la administración se consiguen concentraciones estables del agonista, que es una condición indispensable para conseguir el efecto deseado. En nuestro país los dos preparados de liberación lenta son la triptorelina (Decapeptyl®, Gonapeptyl® depot) y la leuprorelina (Procrin®) que se administran cada 28 días vía intramuscular, o subcutánea en el caso de Gonapeptyl®.

Aunque hay profesionales que por razones prácticas usan una ampolla completa (3,75 mg) si el peso es mayor de 20 kg y media ampolla (1,875 mg) si es menor de 20 kg, las concentraciones séricas adecuadas para suprimir la secreción de gonadotropinas se consiguen, en la mayoría de los casos, con una inyección mensual de 60 µg/kg de triptorelina y 90 µg/kg de leuprorelina.

Recientemente se han desarrollado preparados intramusculares de mayor duración (Decapeptyl trimestral®, Procrin trimestral®) y aunque parecen ser igualmente efectivos, la experiencia es todavía escasa.

Es importante tener en cuenta que, como se ha mencionado anteriormente, los agonistas presentan un efecto estimulante inicial en las gonadotropinas, que puede traducirse clínicamente como una pequeña hemorragia vaginal a las dos semanas de la primera dosis. No es clínicamente relevante pero puede crear ansiedad tanto en la niña tratada como en la familia. Con el fin de minimizar dicho efecto estimulante se puede usar acetato de ciproterona (Androcur®) 2 semanas antes y 2 semanas después de la primera inyección a dosis de 50 mg (1 comprimido) cada 12 h. Hay que informar siempre de la posibilidad de hemorragia para evitar una ansiedad innecesaria.

### Indicaciones de tratamiento con análogos

Para el tratamiento con análogos de GnRH habrá que valorar tanto criterios clínicos-auxológicos como psicológico-conductuales. Hay una clara indicación de tratamiento en edades inferiores de los 7 años en niñas y de los 8 en niños. En estos casos, generalmente son pubertades rápidas y no hay posibilidad de que el niño tenga suficiente maduración psíquica para poder afrontar esta situación.

Cuando el inicio de la pubertad se produce a los 7-9 años en niñas y 8-10 años en niños, habrá que individualizar el caso, sobre todo valorar la situación psicosocial de la paciente y su familia. En estos casos tendremos en cuenta otros parámetros, como la maduración ósea, la predicción de talla final, la rapidez de la progresión puberal, etc. Todos estos datos se expondrán claramente a la familia que participará en la decisión de tratamiento en estos pacientes.

Los niños pequeños para la edad gestacional que no han hecho *catch-up* tienen mal pronóstico de talla y, aunque no hay datos, parece razonable que pueden beneficiarse del tratamiento debido a que suelen presentar pubertad rápida que impide un buen estirón puberal. Aparece aquí el concepto de "pubertad precoz-temprana rápidamente progresiva" en la que el tratamiento puede ser beneficioso frente a "pubertad precoz-temprana lentamente progresiva" en la que el tratamiento no supondría ningún beneficio sobre la talla final.

Una lesión orgánica apoyaría la indicación de tratamiento, ya que generalmente son pubertades rápidamente progresivas.

### Seguimiento

El seguimiento requiere una valoración conjunta de los diferentes parámetros clínicos, auxológicos, hormonales, radiológicos y ecográficos. A efectos prácticos el buen resultado del tratamiento se objetiva fundamentalmente mediante la observación de la regresión de los caracteres secundarios. Dicho resultado se puede confirmar mediante ecografía y análisis pero no son estrictamente necesarios. La valoración de la maduración ósea es fundamental. Los controles deben ser trimestrales/cuatrimetrales, controlando en cada visita la talla, el peso y el grado de desarrollo puberal. Semestral/anualmente habrá que valorar la maduración ósea y la velocidad de crecimiento.

Para la monitorización hormonal es preferible la realización de pruebas dinámicas de respuesta de gonadotropinas tras LHRH que la determinación de gonadotropinas basales. Para observar la respuesta al tratamiento hay que esperar 3-4 meses desde su inicio. Se aconseja la realización de test dinámicos de forma anual para un control estrecho. A los 3-12 meses de inicio de la terapia se produce una disminución del tamaño ovárico y desaparición de los folículos que puede objetivarse mediante ecografía.

## Efectos a corto plazo del tratamiento

Con el tratamiento de análogos de GnRH se produce una involución de los caracteres sexuales secundarios en mayor o menor medida dependiendo de la evolución previa. Hay una disminución de la telarquia en niñas y del tamaño testicular en niños y en menor medida disminución del vello pubiano. En las niñas el tamaño ovárico y uterino regresa a situación prepuberal en aproximadamente 6 meses tras el tratamiento<sup>10</sup>.

Durante la pubertad los esteroides sexuales, la GH y el factor de crecimiento similar a la insulina, tipo 1 (IGF-I) actúan sinérgicamente, lo que causa el estirón puberal. El tratamiento con análogos produce una deceleración de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea, retornando en la mayoría de los casos a velocidad de crecimiento prepuberal. Sin embargo, hay un pequeño porcentaje en que disminuye la velocidad de crecimiento por debajo de lo normal, comprometiendo su talla adulta<sup>11</sup>. Este hecho hay que tenerlo en cuenta a la hora de iniciar o no el tratamiento.

## Efectos a largo plazo

A los pocos meses de suspender el tratamiento se recupera la funcionalidad del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y la pubertad progresa. No hay uniformidad en la respuesta y en las niñas aparece la menarquia entre los 6 y 18 meses tras suspender el tratamiento<sup>12</sup>. No hay muchos datos sobre la influencia del tratamiento a largo plazo en la fertilidad y los problemas obstétricos futuros, pero no parece haber consecuencias negativas a este respecto<sup>13</sup>.

En los últimos años se han publicado numerosas series sobre la talla final en pacientes tratados con análogos de GnRH. El problema para una adecuada interpretación es la heterogeneidad tanto en la edad de inicio del tratamiento como de la dosis y su duración<sup>14-16</sup>, pero parece claro el beneficio en la talla adulta sobre todo en pubertades precoces francas. En cuanto al beneficio del tratamiento con aGnRH en la talla final en los casos de pubertad temprana, la mayoría de los trabajos disponibles indican que no hay ningún beneficio e incluso se objetiva una discreta pérdida de talla<sup>17,18</sup>. Se consideran factores de mal pronóstico al inicio del tratamiento una mala talla diálica, edad ósea avanzada en el momento del diagnóstico y un tiempo prolongado desde el inicio del cuadro hasta el tratamiento.

## Duración del tratamiento

Se considera ideal suspender el tratamiento cuando la edad ósea alcance los 11-12 años en niñas y 12-13 años en niños para que puedan experimentar un nuevo estirón puberal tras suspenderlo<sup>19</sup>. Aunque en un estudio reciente se observó que la suspensión del tratamiento en edades óseas avanzadas no alteró el pronóstico de la talla<sup>20</sup>.

Actualmente hay ensayos clínicos controlados para determinar el beneficio de la asociación de hormona

de crecimiento con análogos de GnRH en pacientes con pubertad precoz sin déficit de GH. Puede ser una opción en los pacientes con mal pronóstico de talla final, pero necesitamos esperar a las conclusiones de dichos estudios para tener claro si es una buena opción en casos particulares.

## Efectos secundarios

Se pueden producir reacciones locales en el lugar de la inyección. A los 15 días de la primera dosis se puede producir un sangrado menstrual generalmente transitorio debido a un efecto agonista inicial. Durante mucho tiempo se ha asociado el tratamiento de GnRH a obesidad pero parece estar más relacionado con la propia pubertad que con el tratamiento<sup>21</sup>. Respecto a la mineralización ósea, a corto plazo se produce una disminución, ya que al diagnóstico la mineralización ósea es mayor que la correspondiente a su edad. A largo plazo no se observan diferencias negativas tras el tratamiento<sup>22</sup>.

Se han indicado irregularidades menstruales pero es difícil atribuir este efecto secundario al tratamiento, dada la alta frecuencia de irregularidad menstrual en los primeros años tras la menarquia.

Con lo anteriormente expuesto queda claro que, en los casos de pubertad precoz en que haya criterios claros de tratamiento, los análogos de GnRH son eficaces y seguros a las dosis indicadas; aunque se necesitan más datos sobre la influencia del tratamiento en la fertilidad de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Proos LA, Hofvander Y, Tuvemo T. Menarcheal age and growth pattern of Indian girls adopted in Sweden. *Menarcheal age. Acta Paediatr Scand.* 1991;80:852-8.
2. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in United States: implications for evaluation and treatment. *Drugs and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Pediatrics.* 1999;104:936-41.
3. Rosenfield RL, Bachrach LK, Chernausk SD, Gertner JM, Gottschalk M, Hardin DS, et al. Current age of onset of puberty. *Pediatrics.* 2000;106:622-3.
4. Ogilvy-Stuart AL, Clayton PE, Shalet SM. Cranial irradiation and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:1282-6.
5. Brauner R. Central precocious puberty in girls: Prediction of the aetiology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;18:845-7.
6. Christoforidis A, Stanhope R. Girls with gonadotrophin-dependent precocious puberty: Do they all deserve neuroimaging? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18:843-4.
7. Belchetz PE, Plant TM, Nakai Y, Keogh EJ, Knobil E. Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. *Science.* 1978; 202:631-3.
8. Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13 Suppl 1:723-37.
9. Huirne JA, Lambalk CB. Gonadotropin-releasing-hormone-receptor agonists. *Lancet.* 2001;358:1793-803.

**Vela Desojo A et al. Pubertad precoz**

10. Jensen AM, Brocks V, Holm K, Laursen EM, Muller J. Central precocious puberty in girls: internal genitalia before, during and after treatment with long-acting gonadotropin-releasing hormone analogues. *J Pediatr*. 1998;132:105-8.
11. Oostdijk W, Drop SL, Odink RJ, Hummelink R, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term results with a slow-release gonadotropin-releasing hormone agonist in central precocious puberty. Dutch-German Precocious Puberty Study Group. *Acta Paediatr Scand*. 1991;372:39-45.
12. Jay N, Mansfield MJ, Blizzard RM, Crowley WF Jr, Schoenfeld D, Rhubin L, et al. Ovulation and menstrual function of adolescent girls with central precocious puberty after therapy with gonadotropin hormone agonists. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75:890-4.
13. Feuillan PP, Jones JV, Barnes K, Oeter-klein K, Cutler GB Jr. Reproductive axis after discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog treatment of girls with precocious puberty: long term follow-up comparing girls with hypothalamic hamartome to those with idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:44-9.
14. Bertelloni S, Baroncelli GI, Ferdeghini M, Menchini-Fabris F, Saggese G. Final height, gonadal function and bone mineral density of adolescent males with central precocious puberty after therapy with gonadotropin-releasing hormone analogues. *Eur J Pediatr*. 2000;159:369-74.
15. Mul D, Oostdijk W, Otten BJ, Rouwe C, Jansen M, Delamarre-van de Waal HA, et al. Final height after gonadotropin releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: the Dutch experience. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13 Suppl 1:765-72.
16. Adan L, Chemaitilly W, Trivin C, Brauner R. Factors predicting adult height in girls with idiopathic central precocious puberty: implications for treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56:297-302.
17. Cassio A, Cacciari E, Balsamo A, Bal M, Tassinari D. Randomised trial of LHRH analogue treatment on final height in girls with onset of puberty aged 7.5-8.5 years. *Arch Dis Child*. 1999;81:329-32.
18. Bouvattier C, Coste J, Rodrigue D, Teinturier C, Carel JC, Chaussain JL, et al. Lack of effect of GnRH agonists on final height in girls with advanced puberty: a randomized long-term pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3575-8.
19. Tato L, Savage MO, Antoniazzi F, Buzi F, Di Maio S, Oostdijk W, et al. Optimal therapy of pubertal disorders in precocious/early puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14 Suppl 2:985-95.
20. Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Cutler GB Jr. Increased final height in precocious puberty after long term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4711-6.
21. Boot AM, De Munich Keizer-Schrama S, Pols HA, Krenning EP, Drop SL. Bone mineral density and body composition before and during treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist in children with central precocious and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:370-3.
22. Antoniazzi F, Zamboni G, Bertoldo F, Lauriola S, Mengarda F, Pietrobelli A, et al. Bone mass at final height in precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone agonist with and without calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1096-101.