



FACULTAD DE MEDICINA  
CLÍNICA GINECOTOCOLÓGICA "B"

Profesor Dr. Washington Lauría

HOSPITAL DE CLINICAS

MONOGRAFÍA POSTGRADO  
POSTGRADO RESIDENCIA GINECOTOCOLOGIA  
"TRATAMIENTO DE LA PUBERTAD  
PRECOZ"

Dra. Valeria Alonso

Enero 2018

# ÍNDICE

- INTRODUCCIÓN	4
- PUBERTAD NORMAL Y SU FISIOLOGÍA	5
- PUBERTAD PRECOZ	11
○ EPIDEMIOLOGÍA	12
○ CLASIFICACIÓN	12
○ ETIOLOGÍA	13
▪ PUBERTAD PRECOZ CENTRAL	13
▪ PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA	14
● SINDROME MC CUNE ALBRIGHT	15
▪ VARIANTES DEL DESARROLLO PUBERAL NORMAL	16
● TELARCA PRECOZ	16
● MENARCA PRECOZ	16
● PUBARCA O ADRENARCA PRECOZ	16
- DIAGNÓSTICO	17
- TRATAMIENTO	21
○ PUBERTAD PRECOZ CENTRAL	21
○ PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA	25
- CONCLUSIONES	27
- BIBLIOGRAFÍA	28

Para realizar la monografía sobre “Tratamiento de la Pubertad Precoz” se realizó una búsqueda bibliográfica a través de las bases de datos Pubmed y Cochrane, utilizando como palabras MeSH “precocious puberty” y “treatment”. Se limitó la búsqueda a “clinical trial”, metaanálisis, guías clínicas, estudios randomizados y revisiones, en inglés y español.

# INTRODUCCIÓN

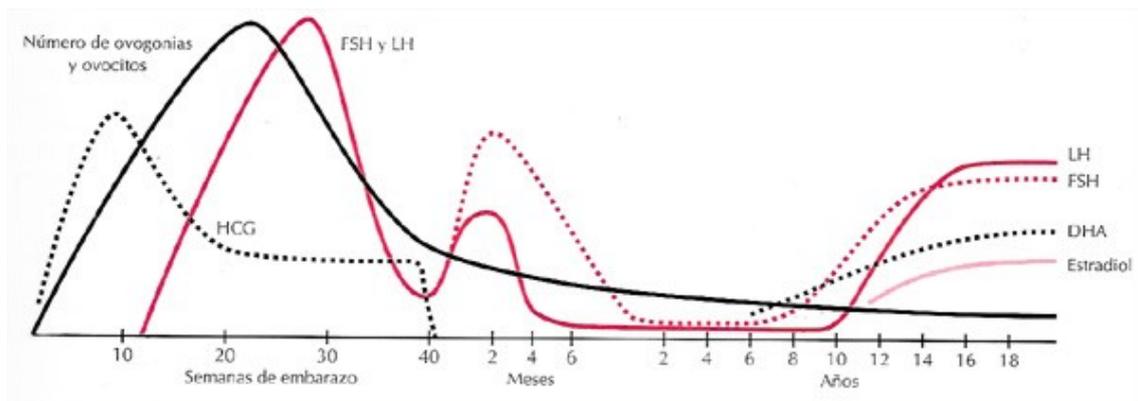
Históricamente la pubertad ha sido un período de celebración en muchas sociedades, ya que anuncia la llegada de la fertilidad. Sin embargo para los jóvenes constituye un período estresante, coincidiendo con el inicio de la adolescencia, período de transición donde confluyen importantes fuerzas biológicas, psicológicas, sociales y culturales.

La llegada de la pubertad a una edad más temprana que la habitual conlleva gran preocupación para la niña y sobre todo para su familia, no sólo por los aspectos puramente biológicos, sino también por el temor a la sexualidad a edades tempranas y la aceptación por parte de sus pares.

En primer lugar se abordan los conceptos esenciales de la Pubertad normal y la Pubertad precoz, y luego, se profundiza en el tratamiento actual de la Pubertad precoz.

# PUBERTAD NORMAL Y SU FISIOLÓGÍA

Durante la niñez los valores de FSH y LH se mantienen muy bajos, probablemente debido a que el sistema hipotalámico hipofisario que controla las gonadotropinas es sumamente sensible a la retroalimentación negativa por parte de los estrógenos (Valores de estrógenos menores a 10 pg/mL) (1), siendo el gonadostato entre 6 a 15 veces más sensible que en la edad adulta. Además se plantea en las niñas la existencia de un inhibidor central no esteroideo de la síntesis de GnRH endógena y gonadotropinas, lo que se pone de manifiesto en niñas con disgenesia gonadal, que mantienen concentraciones bajas de FSH y LH entre los 5 y 11 años (2).



Fuente: *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad* (Leon Speroff y Marc A. Fritz)

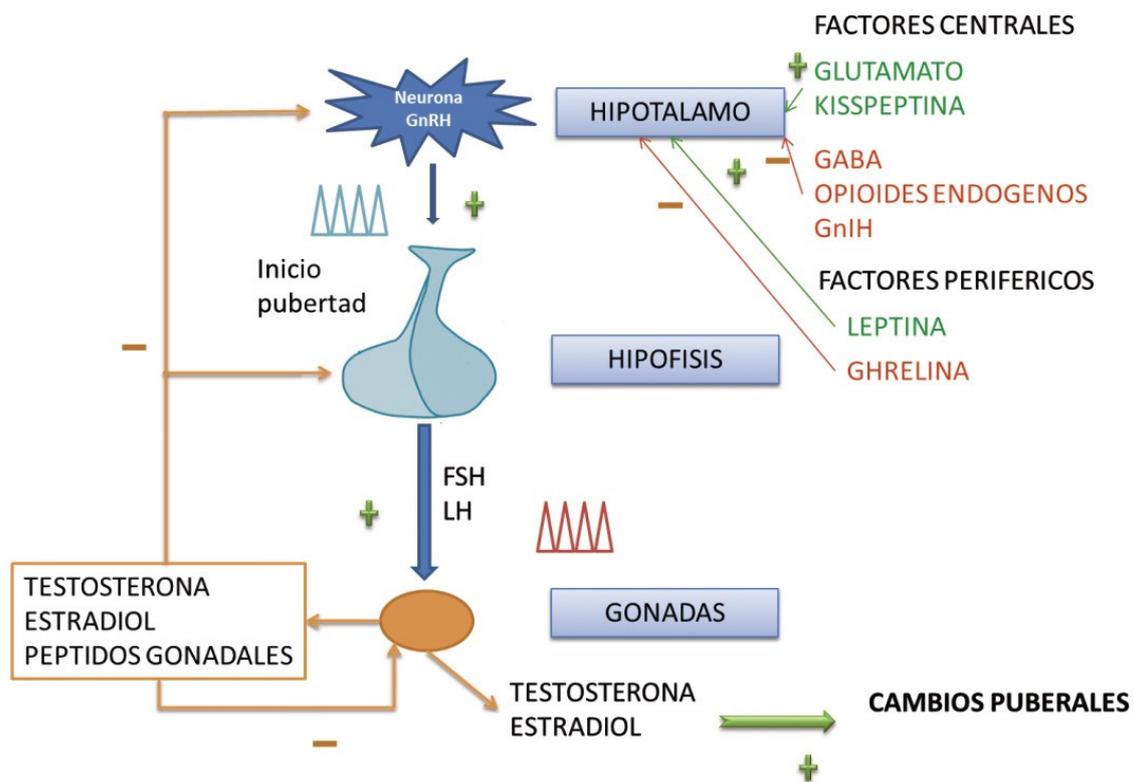
A medida que se aproxima la pubertad aparecen cambios fundamentales: la adrenarquia; la disminución de la inhibición del sistema hipotálamo hipofisario o “gonadostato”; y la verdadera “gonadarquia” secundaria a la ampliación gradual de las interacciones entre GnRH hipotalámico, gonadotropinas hipofisarias y esteroides sexuales ováricos.

La adrenaquia, o despertar del eje hipotálamo hipófiso adrenal, determina un aumento en la producción de andrógenos suprarrenales que determinan la aparición del vello púbico y axilar, y el olor axilar. Existe un incremento de la función de la corteza suprarrenal que lleva al aumento de la dehidroepiandrosterona (DHEA) y su sulfato (DHEAS) y de la androstenediona circulante. Esto ocurre en forma progresiva, desde los 6 o 7 años hasta la adolescencia (13 a 15 años). Se ha postulado a la adrenaquia como un posible iniciador de la transición puberal, ya que antecede en

dos años a la aceleración lineal del crecimiento, a la gonadarca y a la menarca, sin embargo esto no ha sido demostrado (3).

Desde la primera infancia hasta el período prepuberal, tanto la LH como la FSH permanecen inhibidas en concentraciones muy bajas. Esto se debe fundamentalmente a una retroalimentación negativa sumamente sensible de concentraciones bajas de estrógenos gonadales sobre zonas hipotalámicas e hipofisarias y una influencia inhibitoria central intrínseca sobre la GnRH, que reduce las concentraciones basales de gonadotrofinas incluso en niñas que carecen de gónadas. En este mecanismo inhibitorio se han implicado dos neuropéptidos: el ácido gama-aminobutírico (GABA) y el neuropéptido Y (4, 5).

La búsqueda del factor o factores implicados en la desinhibición del gonadostato no ha finalizado. Varios estudios realizados en la última década revelan el rol esencial de señales neuroendocrinas centrales en el control de la pubertad, con un papel predominante de las kisspeptinas en la regulación de la activación puberal de la neurosecreción de GnRH. Otros neurotransmisores, como la neurokinina B (NKB) y posiblemente melanocortina, interaccionan con las kisspeptinas en el comienzo de la pubertad. Asimismo, estudios recientes han documentado el rol de mecanismos epigenéticos, que involucran mayormente la modulación de represores, liberando las rutas de kisspeptinas y NKB, así como microARNs y su proteína de unión, Lin 28B. Estas rutas proveen la base neuroendocrina y molecular para la modulación de la pubertad por diferentes señales endógenas y ambientales, incluyendo factores nutricionales y metabólicos, como la leptina, ghrelina e insulina, que juegan un rol muy importante en el “timing” de la pubertad (6).



La liberación de la inhibición central lleva a la aparición de pulsos de GnRH. El inicio de los mayores pulsos de GnRH ocurre primero durante el sueño, luego los pulsos se generalizan y ocurren también durante el día. Las etapas iniciales de la pubertad se acompañan de un notable incremento nocturno de los pulsos de FSH y LH (tanto en amplitud como en frecuencia, pero especialmente en esta última); dicha diferencia entre la noche y el día se invierte al final de la pubertad, con un aumento de los pulsos durante el día y una disminución durante la noche (7).

Muchos factores influyen en el momento de aparición de la pubertad y su cronología: los factores más importantes son genéticos, pero también la localización geográfica, la presencia de enfermedades crónicas, la nutrición, la exposición a la luz y factores psicológicos tienen fundamental importancia. Existe una relación clara entre el momento de aparición de la menarca de madres e hijas y entre hermanas lo que demuestra la influencia de los determinantes genéticos (8).

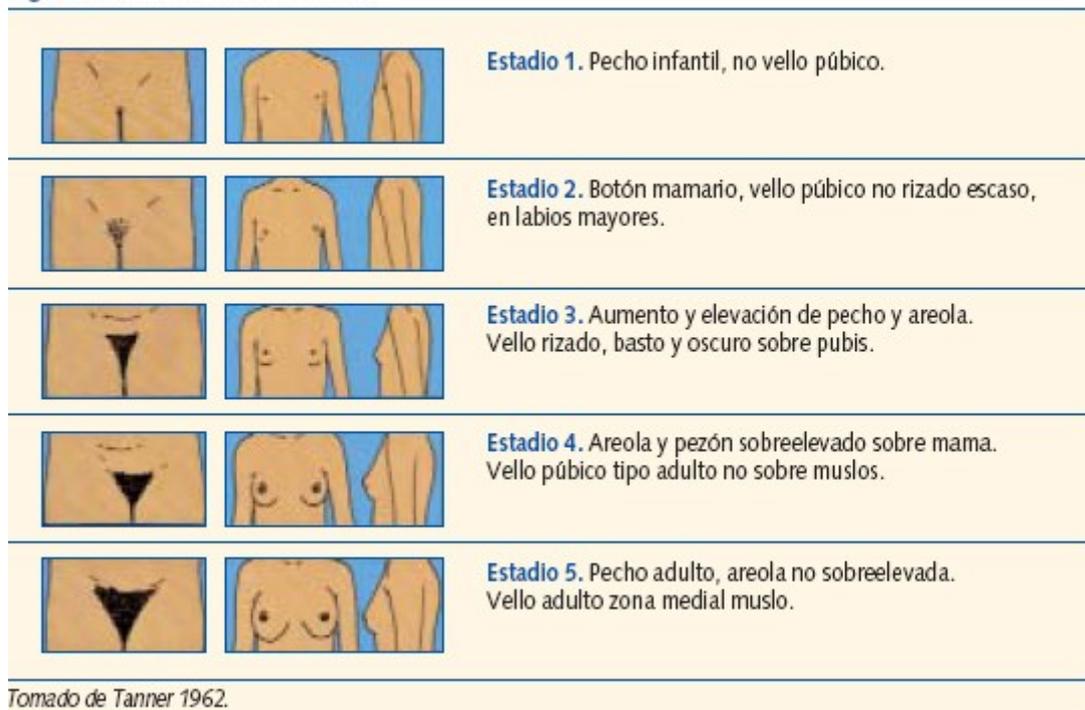
Se ha descrito una tendencia secular de adelanto de la edad de la menarca en los países desarrollados que se ha estabilizado hacia la década de 1960, probablemente debido a la mejor nutrición y condiciones de vida más saludables. Para alcanzar la menarca las niñas tienen que cambiar la composición corporal hacia un mayor porcentaje de grasa (desde el 16% al 22-23%); se cree que el retraso puberal o amenorrea secundaria que presentan las niñas anoréxicas o las que realizan ejercicio intenso es debido a esto en gran parte (3).

La identificación de la leptina ha revitalizado la importancia de una relación entre la grasa corporal y la función reproductora. Las concentraciones de leptina aumentan durante la infancia hasta el inicio de la pubertad.

La secuencia de los eventos puberales que incluye el crecimiento acelerado (estirón puberal), la telarca o desarrollo de las mamas, la adrenarquia y la menarquía requiere de un período de 4,5 años (con un intervalo de 1,5 a 6 años).

James Tanner, pediatra británico, describió 5 estadios de desarrollo puberal a partir de datos de chicas europeas sanas en el año 1969; los patrones actuales norteamericanos ocurren con unos 6 meses de antelación en cada uno de los estadios y con mayor antelación en chicas de raza negra (9).

**Figura 2.** Escalas de Tanner en niñas.



En promedio las niñas estadounidenses de raza negra inician la pubertad entre los 8 y 9 años de edad y las de raza blanca hacia los 10 años. Sin embargo la telarca o la adrenarca pueden producirse normalmente en las niñas negras a partir de los 6 años y en las de raza blanca a partir de los 7. Estos datos surgieron a partir de un estudio en 17077 niñas evaluadas en consultorio, publicado por la American Academy of Pediatrics (10).

La cronología de los eventos puberales, en general, tiene como primer signo de pubertad una aceleración de crecimiento, seguida del brote mamario (telarca). Aunque la secuencia puede invertirse, la adrenarca suele aparecer después del brote mamario con la aparición del vello axilar generalmente dos años después. En el 20% de las niñas,

el crecimiento de vello púbico es el primer signo de pubertad. La menarca es un evento tardío que ocurre luego del pico de crecimiento puberal (aproximadamente un año después) (3).

El estirón puberal, estirón de crecimiento que se considera un verdadero evento puberal, generalmente tiene lugar antes en las niñas (11-12 años) que en los varones, duplicando al cabo de un año la velocidad de crecimiento con un incremento de talla entre 6 y 11 cm.

La media de las niñas alcanza este pico dos años después del brote mamario y un año antes de la menarca. Esta aceleración del crecimiento está mediada por estrógenos, hormona del crecimiento (GH) y factor de crecimiento insulinoide (IGF-1). Se cree que los esteroides sexuales aumentan la secreción de somatotropina, la que a su vez aumenta la producción de IGF-1, pero también los esteroides sexuales tienen un efecto directo sobre el crecimiento óseo que es independiente de la GH. No obstante, las velocidades de crecimiento puberal normal requieren la acción combinada de los esteroides sexuales y la GH.

Los principales esteroides involucrados en el pico de crecimiento son los estrógenos, tanto en varones como en mujeres. Sin embargo, también limitan la talla definitiva alcanzada al estimular la fusión epifisaria, constituyendo una de las principales complicaciones de la pubertad precoz.

La densidad ósea vertebral aumenta de forma rápida y significativa durante la adolescencia, y el aumento es mayor en la raza negra, lo que explica la diferencia étnica importante en incidencia de osteoporosis y fracturas vertebrales. El aumento puberal de la densidad ósea varía entre el 10 y el 20%, acumulación que proporciona 10-20 años de protección frente a la pérdida normal de la masa ósea relacionada a la edad. Casi toda la masa ósea en la cadera y cuerpos vertebrales se acumula en las jóvenes al final de la adolescencia (a los 18 años) y son especialmente importantes los años siguientes a la menarca (11-14 años). El 86% del hueso vertebral en las niñas se adquiere hacia la edad ósea de 14 años (11). Por todo esto es fundamental estudiar a las adolescentes con alteraciones menstruales que pueden tener concentraciones suprimidas de estrógenos y realizar tratamiento en ellas.

En cuanto a la menarca, estudios en gemelas idénticas y no idénticas demuestran que la edad de la menarca está controlada por factores genéticos principalmente, cuando el entorno es óptimo (12).

La característica endócrina final de la pubertad es el desarrollo de una retroalimentación estrogénica positiva en la hipófisis y el hipotálamo, que desencadena el pico de LH a la mitad del ciclo menstrual, y con ello la ovulación. Los ciclos que siguen a la menarca suelen ser anovulatorios, irregulares y, en ocasiones, abundantes, y esto puede prolongarse hasta 2-4 años de edad ginecológica. La menarca suele presentarse luego de sobrepasado el punto máximo en la velocidad de crecimiento, por lo que tras el inicio de las menstruaciones el crecimiento es más lento, de no más de 6 cm.

<b>Estadio de Tanner</b>	<b>FSH UI/L</b>	<b>LH UI/L</b>	<b>Estradiol pg/mL</b>	<b>DHA ng/dL</b>
Estadio 1	0,9-5,1	1,8-9,2	<10	19-302
Estadio 2	1,4-7,0	2,0-16,6	7-37	45-1904
Estadio 3	2,4-7,7	5,6-13,6	9-59	125-1730
Estadio 4	1,5-11,2	7-14,4	10-156	153-1321
Adulta: folicular	3-20	5-25	30-100	

*Fuente: Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad (Leon Speroff y Marc A. Fritz)*

# PUBERTAD PRECOZ

Habiendo entendido el concepto de pubertad y su cronología normal, se pueden establecer límites temporales clínicamente razonables, y así se puede distinguir cuándo la pubertad se considera precoz y cuándo se considera pubertad tardía.

Se entiende por pubertad precoz, como el desarrollo de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en las niñas o la aparición de la menarca antes de los 9-10 años, o el comienzo del desarrollo mamario a una edad menor a 2,5 DS de la media de la edad normal para una determinada población (8, 9).

Mientras que en el niño se define como la aparición de los caracteres sexuales antes de los 9 años. Esta definición se basa en los trabajos publicados por Marshall y Tanner en la década del 70, en los cuales se establece un inicio puberal promedio a los 10,5 años en las mujeres y 11,5 años en hombres, a lo que se aplica 2 DE (2,5 años) para establecer el límite inferior (8, 9). No obstante, estudios realizados posteriormente por la American Academy of Pediatrics indica que un número importante de niñas normales inician su desarrollo puberal antes de los 8 años (10). Sí se sabe que la aparición tanto de la telarca como de la adrenerca antes de los 6 años de edad requiere estudio y probablemente tratamiento. Entre los 6 y 8 años el estudio y tratamiento debe ser individualizado a cada paciente, realizando una correcta anamnesis y examen físico que incluya una historia familiar detallada. Se reserva para las niñas que comienzan su pubertad entre los 6 a 8 años el término pubertad temprana.

Sin tratamiento esta condición produce un adelanto de los eventos puberales y una fusión prematura de la placa de crecimiento con deterioro variable de la estatura final (13, 14).

El éxito del tratamiento depende de un adecuado diagnóstico del tipo de pubertad precoz (evolución lenta o rápida); de la duración del tratamiento como de la edad para iniciarlo e interrumpirlo (13, 14).

## EPIDEMIOLOGÍA

Se presenta con una Incidencia/Frecuencia de 1:5000/1:10000 niños con una relación femenina/masculina que oscila de 3:1 a 23:1 según distintas series (14).

Casi tres cuartas partes de la precocidad femenina es idiopática.

## CLASIFICACIÓN

Tradicionalmente la pubertad precoz se divide en dos grandes grupos en función del proceso fisiopatológico subyacente que la determina:

- Pubertad precoz central (PPC), precocidad completa, isosexual, central, pubertad precoz que es dependiente de la GnRH y acción de las gonadotrofinas, también llamada pubertad precoz verdadera, caracterizada por una maduración temprana del eje hipotálamo, hipófiso gonadal;
- Pubertad precoz periférica o pubertad precoz independiente de la GnRH y las gonadotrofinas o pseudopubertad precoz: incompleta, isosexual o heterosexual, caracterizada por la secreción excesiva de hormonas sexuales gonadales u hormonas suprarrenales, de origen genético o tumoral siendo un ejemplo en este grupo los tumores de células germinales que secretan hCG (gonadotrofina coriónica humana exclusivamente en niños) o una fuente exógena.
- Por último, existen las Variantes del desarrollo puberal normal: formas aisladas de telarca, pubarca o sangrado vaginal debido o no a una etiología hormonal.

# ETIOLOGÍA

## **PUBERTAD PRECOZ CENTRAL (PPC)**

### ETIOLOGÍAS DE LA PPC (15)

#### IDIOPÁTICA

#### CAUSAS GENÉTICAS

MUTACIÓN ACTIVA EN LOS GENES KISS1R Y KISS1

MUTACION INACTIVA EN EL GEN MKRN3 (PPC familiar)

#### ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

SECUNDARIA A LA EXPOSICIÓN CRÓNICA A LAS HORMONAS ESTEROIDEAS SEXUALES (tratamiento tardío de la hiperplasia suprarrenal congénita virilizante simple, tumores que secretan hormonas esteroideas sexuales, síndrome de McCune-Albright).

TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: HAMARTOMA HIPOTALÁMICO (los más frecuentes), craneofaringioma, astrocitoma, glioma, neurofibroma, ependimoma, teratoma

OTRAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS: quiste supraselar, quiste aracnoideo, displasia septo-óptica, hidrocefalia, espina bífida, malformación vascular, meningomielocelo, lóbulo hipotálamo posterior ectópico, duplicación hipofisaria

OTRAS: encefalitis, meningitis, traumatismo craneal

La precocidad constitucional se debe a la maduración prematura del eje HHG, dando lugar a la producción de gonadotrofinas y esteroideas sexuales, llevando a concentraciones puberales de IGF-1. Esta precocidad tiene carácter familiar y suele ocurrir muy cerca de la edad límite de 8 años.

La PP idiopática, sin embargo, no tiene carácter familiar y ocurre mucho antes en la infancia. Estos diagnósticos benignos sólo deben hacerse por exclusión, e igualmente estas pacientes requieren seguimiento a largo plazo.

La PPC idiopática representa el 90% de los casos en las niñas mientras que las etiologías orgánicas (60-70%) son más frecuentes en los varones (15).

Algunas niñas con hipotiroidismo prolongado pueden desarrollar PPC, probablemente debido a que las concentraciones elevadas de tirotrópina (TSH) estimulan el receptor de FSH (16). Además de la talla corta (pero sin aceleración de la edad ósea) puede observarse galactorrea. Con el tratamiento tiroideo sustitutivo el desarrollo se detiene o incluso remite. Por esto es que la función tiroidea debe solicitarse en todos los casos de pubertad precoz.

La precocidad sexual es compatible con una vida reproductiva normal y no se asocia a menopausia precoz. El efecto más grave, es la talla adulta baja resultante, el 50% mide menos de 1,50 metros. Esto se debe a que el esqueleto es muy sensible, incluso a concentraciones bajas de estrógenos, llevando a un cierre espifisario precoz, aunque transitoriamente puedan resultar niñas altas para su edad.

El desarrollo intelectual y psicosocial es acorde con la edad cronológica más que con la etapa de la pubertad, aunque acarrea dificultades sobre todo emocionales para la paciente y su familia.

## ***PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA (PPP)***

La etiología de la PPP puede clasificarse en trastornos genéticos o adquiridos, y algunos varían según el sexo del niño (17).

Las causas congénitas o genéticas incluyen el síndrome de McCune-Albright (MAS), la pubertad precoz limitada a los varones familiares (FMPP) y la hiperplasia suprarrenal congénita.

Las causas adquiridas incluyen tumores o quistes secretores de hormonas, exposición a hormonas exógenas y la pubertad seudoprecoz observada en pacientes con hipotiroidismo primario profundo.

### **NIÑAS**

Tumores de ovario

Quistes de ovario

Exceso de aromatasa

### **NIÑOS**

FMPP

Tumores de las células de Leyding

Tumores secretantes de HCG

### **AMBOS**

MAS

Tumores adrenales

Exposición exógena a esteroides sexuales

Hipotiroidismo primario

La hiperplasia suprarrenal congénita es una de las causas más frecuentes de PP independiente de GnRH. Aproximadamente el 11% de las niñas con PP tienen un tumor ovárico. El 5% de los tumores de la granulosa y el 1% de los tumores de la teca aparecen antes de la pubertad. Las menstruaciones son irregulares y abundantes debido a su carácter anovulatorio. Además de estrógenos y andrógenos, estos tumores pueden secretar HCG.

Los quistes ováricos foliculares o lúteos benignos autónomos son causa también de PPP. Estas niñas presentan falta de pulsos de gonadotrofinas y ausencia de respuesta al tratamiento con agonistas de la GnRH. Los quistes son grandes, pero pueden involucionar y a veces reaparecer dando síntomas intermitentes (20).

Debe sospecharse uso de fármacos en todos los casos de precocidad (anticonceptivos orales, esteroides anabólicos, lacas y cremas faciales)

## ❖ SINDROME DE MC CUNE ALBRIGHT (DISPLASIA FIBROSA POLIOSTÓTICA)

Es un síndrome caracterizado por lesiones óseas quísticas, múltiples y diseminadas que se fracturan fácilmente, manchas de color café con leche y pubertad precoz. Siempre debe sospecharse en las lactantes que se presenten con hemorragia vaginal. Puede asociarse también a quistes de ovario, adenomas secretores de GH y prolactina, hipertiroidismo, hipercortisolismo suprarrenal y osteomalacia.

La pubertad prematura en este síndrome se debe a la producción de estrógenos por parte de los ovarios, que es autónoma y precoz. Las concentraciones de gonadotrofinas son bajas y responden poco al estímulo con GnRH (al contrario de la PPC).

La fisiopatología se debe a un defecto básico en la regulación celular de la función de la proteína G-AMP cíclico cinasa en los tejidos afectados (18), debido a una mutación en el gen que codifica la subunidad alfa de la proteína G que estimula la formación de AMP cíclico.

En algunas pacientes la talla adulta es normal y la fertilidad se conserva intacta, pero otras asocian esterilidad.

En estas pacientes los agonistas GnRH no inhiben la secreción autónoma de las gónadas ni corrigen la precocidad sexual (19).

## **VARIANTES DEL DESARROLLO PUBERAL NORMAL**

Consisten en la aparición de signos aislados: pubarca, telarca o menarca prematura. En estos casos el crecimiento lineal y la maduración ósea no están adelantados, y las concentraciones basales de hormonas son normales para la edad y desarrollo sexual.

### **❖ TELARCA PRECOZ**

Es el brote mamario sin crecimiento puberal, a menudo ocurre en los primeros años de vida y suele desaparecer espontáneamente por lo que no requiere tratamiento. 15-20% de estas niñas presentarán una pubertad precoz central, mientras que la mayoría presentan una pubertad y crecimiento normales, con posterior fertilidad normal.

### **❖ MENARCA PRECOZ**

Es una presentación sumamente rara. Hay que considerar otras causas como infecciones, cuerpo extraño en vagina, traumatismo y abuso sexual o neoplasias locales.

### **❖ PUBARCA O ADRENARCA PRECOZ**

Se considera a la aparición de vello púbico antes de los 6 años en niñas de raza negra o 7 años en niñas de raza blanca. Se debe a un aumento de los andrógenos suprarrenales androstenediona, dehidroepiandrosterona y su sulfato.

Para el diagnóstico debe determinarse la concentración de 17 hidroxiprogesterona en la mañana. No es necesario realizar tratamiento ya que no altera la talla final. Sí es necesario el seguimiento ya que se ha determinado mayor incidencia de anovulación, hirsutismo e hiperinsulinemia (21).

# DIAGNÓSTICO

Para establecer el diagnóstico muchas veces alcanza con realizar una correcta anamnesis y exploración física. Siempre debe priorizarse: la exclusión de enfermedades malignas (tumores del SNC, ovario o suprarrenales); la evolutividad del proceso, o sea si es progresivo o se ha estabilizado, ya que el tratamiento depende en gran parte de esto; y por último, excluir las causas aisladas no endocrinas de hemorragia vaginal como traumatismos, neoplasias genitales, abuso sexual, cuerpo extraño o vaginitis (3).

De los hallazgos al examen físico importa:

- Evolución del crecimiento, estadios de Tanner, percentiles de talla y peso
- Cambios en los genitales externos: himen engrosado por la acción estrogénica, leucorrea variable
- Examen abdomino-pélvico y neurológico.
- Signos de androgenización
- Datos especiales: Síndrome de Mc Cune Albright, hipotiroidismo

Para continuar con el diagnóstico contamos con métodos de laboratorio así como estudios imagenológicos que nos permitirán no sólo una aproximación diagnóstica sino también etiológica.

Dentro de los estudios de laboratorio se realiza la dosificación de gonadotrofinas y esteroides sexuales. Para determinar los niveles de estrógenos endógenos responsables de la aparición y progresión del desarrollo puberal, se utiliza la medición de estradiol sérico, o una medida indirecta de este como es su efecto sobre el epitelio de la vagina o del tracto urinario, evaluado por el colpocitograma o el urocitograma.

El estrógeno es un marcador poco sensible, ya que en estadios iniciales de PP, un porcentaje significativo de las niñas tiene niveles normales para la edad (22), con gran superposición entre niñas normales prepuberales y puberales (15).

En la práctica se solicita inicialmente el urocitograma. Se toma la primera orina de la mañana luego de una dieta seca, se obtiene un extendido de las células epiteliales luego de la centrifugación de la muestra de orina y el extendido se colorea con la tinción de Shorr, y se realiza el recuento de células. Se calcula el índice de maduración según Meissels (suma del total de las células superficiales más la mitad de las células intermedias) para calcular el grado de efecto estrogénico (22, 24).

Para demostrar si la PP es dependiente o independiente de la activación del eje HHG, es necesaria la determinación de gonadotrofinas séricas, basales o en respuesta a un estímulo con GnRH exógeno.

Múltiples técnicas de laboratorio con alta sensibilidad para evaluar los niveles de gonadotrofinas están disponibles entre las cuales se identifican: IFMA (inmunofluorometría), inmunoquimioluminiscencia (ICMA) y electroquimioluminiscencia (ECL).

Según distintos autores valores basales de LH mayores a 0,6 UI/L por técnica de IFMA o 0,3 UI/L por ICMA Y ECL en ambos géneros son considerados indicadores de pubertad precoz; mientras que para otros se establece que una LH mayor a 0,9 UI/l en ambos sexos (ICMA), concuerda con la activación puberal en más de 60% de los casos. (13) (15)

Utilizando la relación FSH/LH, se considera indicador de activación puberal si existe un cierto predominio de la respuesta de LH en ambos sexos. En niñas prepuberales existe predominio de FSH (13).

Estudios en niñas normales utilizando RIA han sugerido como puntos de corte para el diagnóstico de pubertad precoz una relación LH/FSH igual o superior a 0,7 en la mujer y >2,6 en varones. Con los métodos ultrasensibles la relación disminuye y LH/FSH superior a 0,3 (ICMA) o a 0,35 (IFMA) en mujeres, tiene 100% de especificidad para el diagnóstico de PPC (13).

Actualmente existe acuerdo en que la determinación de FSH y LH en respuesta al estímulo con 100 ug de GnRH es el método de referencia del laboratorio para el diagnóstico de PPC. Para considerar una respuesta como puberal se tiene en cuenta el máximo nivel alcanzado por la LH (LHmax) y el cociente entre los valores máximos de LH y FSH (LH max/FSH max). En la bibliografía, utilizando IFMA, un nivel de LH max > 6,9 UI/L se considera puberal para las niñas. Con respecto al cociente LH max/FSH max, un valor de 0,3-0,35 utilizando IFMA es el límite de corte propuesto para considerar a una respuesta como puberal (22, 25, 26).

Esta prueba nos diferencia la PPC (respuesta puberal al estímulo con GnRH), de la PPP (respuesta prepuberal o inhibida frente al estímulo de GnRH). En la telarca precoz la respuesta al estímulo con GnRH también es de tipo prepuberal.

En relación a los estudios de Imagen cabe destacar la importancia de la solicitud ante la sospecha de una pubertad precoz de una RADIOGRAFIA DE MUÑECA Y MANO NO DOMINANTE, la misma permite la determinación de la edad ósea. El informe puede utilizar diferentes métodos siendo los más usados el de Greulich & Pyle y el de Tanner. En los casos de PPC la edad ósea está adelantada, salvo en etapas muy iniciales del proceso (13, 15).

Un adelanto significativo (>2 DE) con respecto a la edad cronológica orienta a la sospecha de PPC, y si no se indica el tratamiento adecuado, la maduración esquelética progresa rápidamente, con el consecuente impacto negativo sobre la estatura adulta.

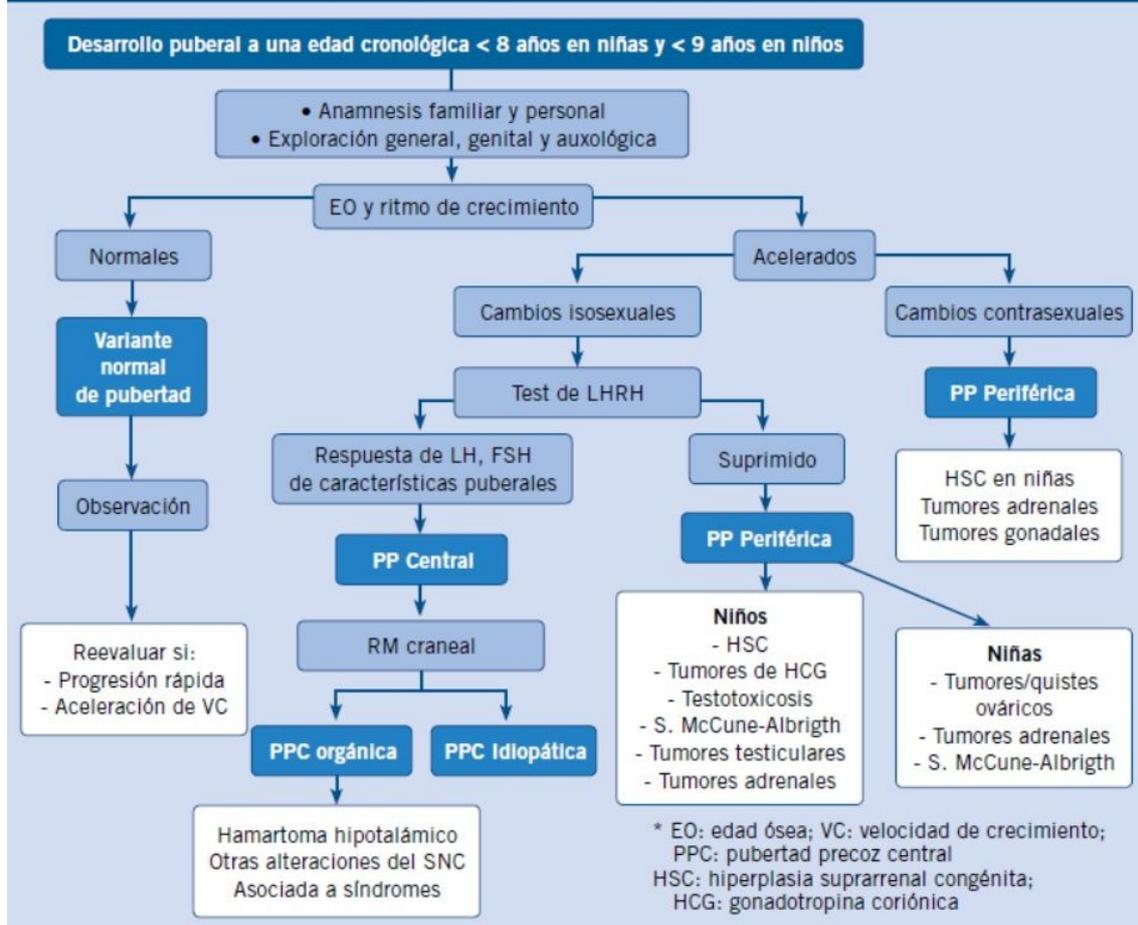
Por otro lado la ECOGRAFÍA PELVIANA es muy útil en la determinación del tamaño uterino y el volumen de los ovarios, siendo un valor de volumen ovárico mayor a 1.8 ml, longitud uterina mayor a 3.4 cm, o presencia de eco endometrial sugestivos de estimulación hormonal (15). Es importante destacar que frecuentemente una sola evaluación inicial puede ser negativa, por lo que se recomienda seguimiento clínico y ecográfico. También en la ecografía ginecológica pueden identificarse quistes de ovario o tumores anexiales que muchas veces son causa de PPP.

En los casos en los cuales el conjunto de exámenes señalados y el contexto clínico establecen el diagnóstico de PPC, debe realizarse estudio de imágenes cerebrales con especial atención a la región hipotálamo-hipofisaria, en particular la tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia nuclear magnética (RNM) de silla turca y cerebro. Aproximadamente 50% de los varones y 15% de las mujeres presentan una causa neurogénica o tumoral de su pubertad precoz (13).

Finalmente en relación a los estudios moleculares en todos los casos de PPC Idiopática con o sin el antecedente familiar, se deberá solicitar el estudio molecular del gen MKRN 3 (Makorin-Ring Finger 3) sin implicancias en el diagnóstico o manejo terapéutico. El MKRN 3 es un potente inhibidor de la secreción de GnRH por lo que una mutación que lo inactiva ha sido identificada en familias. Representa la causa genética más común de PPC (13).

La TAC o RM de abdomen son muy útiles para evaluar glándulas suprarrenales, y debe efectuarse cuando la ecografía abdominal sea negativa o dudosa y exista presunción de la existencia de un tumor adrenal.

## Algoritmo 1. Orientación diagnóstica de una pubertad precoz (PP)



\* EO: edad ósea; VC: velocidad de crecimiento;  
 PPC: pubertad precoz central  
 HSC: hiperplasia suprarrenal congénita;  
 HCG: gonadotropina coriónica

Fuente: Sociedad Española de Pediatría

# TRATAMIENTO

## PUBERTAD PRECOZ CENTRAL

Con respecto al **tratamiento** siendo esto lo que centrará este análisis se deberá tener presente que los objetivos del mismo serán (13, 14, 15):

- **La interrupción de la maduración sexual hasta alcanzar la edad normal de desarrollo puberal.**
- **Revertir o estabilizar las características sexuales.**
- **Retrasar la maduración esquelética.**
- **Preservar el potencial de altura normal (dentro del rango normal objetivo)**
- **Evitar desproporciones corporales**
- **Evitar eventuales problemas psicológicos o emocionales que una niña/niño pueda presentar por sentirse muy diferente a sus pares**

Un punto a considerar de gran importancia a la hora de decidir el inicio del tratamiento es la prevención que se puede realizar a través del mismo: en el embarazo adolescente, inicio precoz de las relaciones sexuales así como disminuir el riesgo de abuso sexual (13, 14, 15).

Por otro lado el riesgo en estas pacientes de cánceres estrógeno - dependientes en la vida adulta.

Sin embargo, luego de revisar la bibliografía publicada hasta el momento resulta difícil dada la heterogeneidad de pacientes el decidir si iniciar tratamiento, ya que no existen consensos e indicaciones uniformes a todos los casos. Múltiples son las variables a considerar como la edad de comienzo de los eventos puberales, la edad ósea, la velocidad de evolución de los cambios puberales y el impacto psicológico de la pubertad en el paciente y su familia. Por ello la decisión terapéutica es esencialmente individual y debe ser tomada en conjunto entre el paciente y su familia, con la asesoría del endocrinólogo infantil (13, 14).

Ciertas condiciones, por el contrario, hacen que sea indiscutible el inicio del tratamiento: en las formas rápidamente progresivas definidas en base a criterios clínicos, radiológicos y bioquímicos (progresión de una etapa puberal a otra en un

corto periodo de tiempo: menos de 6 meses) o frente a un potencial de estatura final anormal: predicción de estatura final por debajo del percentil 2.5, predicción de la altura final por debajo de la altura objetivo:  $\pm 8.5$  cm o una edad ósea por debajo de -2 DE (13, 15).

Los **ANÁLOGOS DE GnRH** (*GnRHa*) han sido ampliamente utilizados desde la década de 1980 en los niños con el diagnóstico de PPC rápidamente progresiva. Decapéptido sintético que se une al receptor de GnRH en la glándula pituitaria con mayor estabilidad y duración siendo resistente a la degradación prolongando su vida media.

Los GnRHa actúan sobre la glándula pituitaria anterior, compitiendo por el receptor de GnRH con GnRH endógeno, promoviendo la endocitosis y reduciendo la cantidad de receptores de GnRH ("down-regulation"). Inicialmente los análogos de GnRH estimulan la síntesis y secreción de LH y FSH pero cuando se administra crónicamente, GnRHa suprimen la producción de estas hormonas, que a su vez suprimen la producción de hormonas esteroideas sexuales por las gónadas (15).

Los análogos disponibles mas comúnmente utilizados son el *Acetato de Leuprolide* y *Triptorelin*

La gran mayoría de los estudios indican algún efecto beneficioso del tratamiento sobre el crecimiento estatural, con limitaciones relacionadas con la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y el hecho de que los efectos de la terapia con GnRHa se han analizado tradicionalmente comparando la altura adulta alcanzada con la altura adulta pronosticada al inicio del tratamiento o con alturas adultas de cohortes históricas no tratadas. Por lo tanto sigue siendo un tema de debate la ganancia neta de altura asociada con el tratamiento y resultados a largo plazo. Siendo los estudios hasta la fecha muchos de ellos con importantes limitaciones metodológicas. (13, 14, 15).

Respecto a la dosis de tratamiento las dosis utilizadas en el tratamiento de la PPC oscilan entre 75-100 microgramos/kilogramo de peso; dosis que se corresponden con un valor de 3,75 mg administrados en forma intramuscular o subcutánea cada 28 días (15).

Algunos autores plantean dosis mayores sin embargo no han mostrado superioridad clínica (15).

Habitualmente los análogos de GnRH son bien tolerados siendo los eventos locales como rubor, dolor, absceso del sitio de punción como frecuentes, seguido de síntomas vasomotores como sofocos, cefaleas, nauseas, siendo la anafilaxia un evento adverso infrecuente (14, 15).

En caso de efectos adversos importantes se han evaluado como otras opciones terapéuticas el Acetato de Medroxiprogesterona (MPA) y el Acetato de Ciproterona.

Ambos son útiles bloqueando la progresión a la pubertad precoz sin impacto en la altura final (15).

Respecto a los resultados derivados de la EDAD ÓSEA (EO) y el tratamiento su evaluación resulta esencial en pacientes con diagnóstico de PPC ya que permite la monitorización de la eficacia del tratamiento siendo el objetivo del mismo la desaceleración en la maduración de la edad ósea.

Por otra parte, la evaluación de edad ósea es valiosa para definir el tiempo apropiado para la interrupción del tratamiento, ya que los mejores resultados en términos de altura adulta se logran cuando el tratamiento se interrumpe entre 12-12,5 años en niñas y 13,5 años en varones, la edad para la interrupción del tratamiento no está claramente definida por las directrices internacionales (14, 15). Cabe señalar, sin embargo, que la evaluación de EO se ve afectada por una gran variabilidad intraobservador, y las tablas de Bayley y Pinneau, las normas de referencia para la predicción de altura, han sido validadas para la predicción de altura en niños normales. En los pacientes con PPC, la predicción de la altura basada en las tablas 'promedio' y 'avanzada' es insuficientemente confiable, especialmente cuando la maduración esquelética está marcadamente avanzada y se asocia con una sobrestimación sistemática de la estatura adulta (3.7-5.9 cm en niñas y aún mayor en los niños en series históricas) (14).

Los predictores de los resultados del tratamiento también siguen siendo un tema de debate. La eficacia del tratamiento parece depender principalmente de la edad de inicio observándose los mejores resultados cuando el tratamiento se inicia en niñas con un inicio de la PPC antes de los 6 años y el inicio del tratamiento se realiza poco después del diagnóstico. (14, 15).

No habría beneficio en la altura final en aquellas niñas con el diagnóstico de pubertad temprana.

La edad óptima para la interrupción del tratamiento también es cuestionable ya que se deben tener en cuenta varias características auxológicas y de tratamiento junto con el impacto psicológico de la reanudación del desarrollo puberal en el paciente y en la familia.

Existen varios factores que parecerían influir en los efectos del tratamiento con los GnRHa en relación al crecimiento estatural.

Por un lado la edad más temprana al inicio de la pubertad parece tener una aceptación en los distintos estudios realizados, algunos pocos estudios no mostraron correlación entre el crecimiento estatural y la edad en el inicio de la pubertad o el inicio del tratamiento, lo que sugiere que las niñas con PPC de inicio tardío se benefician del tratamiento de manera similar a las niñas con inicio puberal temprano (14).

Una mayor duración del tratamiento parece ser un predictor de resultado positivo en la mayoría de los estudios, aunque no todos, junto con un corto intervalo entre el inicio puberal y el comienzo de tratamiento (14).

Por último, la EDAD OSEA al final del tratamiento parece ser crucial en la altura de los adultos, ya que determina el potencial de crecimiento post-tratamiento. De hecho, las alturas más altas fueron alcanzadas por pacientes que dejaron de recibir tratamiento con una EO de 12-12,5 años o incluso <11,5 años, mientras que el tratamiento continuo después de un EO  $\geq$  13 años impactó negativamente en el crecimiento estatural (14, 27, 28).

#### Índice de masa corporal (IMC) y su correlación con el SÍNDROME METABÓLICO

Varios estudios informaron una asociación entre el sobrepeso y la pubertad temprana / precoz, lo que sugiere la participación de varios factores ambientales, genéticos y bioquímicos para explicar esta asociación. Sin embargo, lo que queda por aclarar es si es el IMC alto lo que da lugar al desarrollo puberal precoz o es éste último el que promueve el aumento de peso (14).

Otro punto a analizar es si el tratamiento prolongado con análogos de GnRH determinan un incremento en el IMC, siendo los resultados hasta el momento inconsistentes (29, 30). Si bien en uno de los estudios analizados se observó una posible asociación entre el IMC y el tratamiento con GnRHa esto dependería del grado de obesidad que presentaba al inicio del mismo (29).

#### Función reproductiva y riesgo de síndrome de ovario poliquístico

Se investigó la aparición de la menarquia o, en algunos casos, la reanudación de la menstruación después de la interrupción del tratamiento con GnRHa mediante estudios de seguimiento (14).

La mayoría de los estudios informaron una aparición del 100% de la menarquia, con algunas excepciones relacionadas principalmente con CPP secundario a lesiones orgánicas como el hamartoma hipotalámico.

La menarquia apareció alrededor de 1 año después del final del tratamiento con ciclos regulares y logrando descendencia de características normales (30).

El desarrollo de los signos y síntomas del síndrome de ovario poliquístico (SOP) en mujeres ex PPC es controvertido. Los datos de la literatura son limitados, y los criterios utilizados para el diagnóstico de SOP no son uniformes entre los estudios (14).

De uno de los estudios analizados, el cual buscó evaluar el resultado reproductivo en mujeres que presentaron PPC y fueron tratadas (distintas opciones: GnRHa/acetato de ciproterona ) entre la tercera y quinta década de la vida; se observó la mayor tasa de

hiperandrogenismo clínico entre las mujeres con PCC probablemente relacionado con la disfunción neuroendocrina subyacente. El resultado reproductivo en la edad adulta temprana y media fue normal en la gran mayoría de los pacientes estudiados. El tratamiento de supresión puberal puede tener un efecto protector, ya que los problemas de fertilidad eran más frecuentes sólo entre las mujeres PPC no tratadas (31).

Estos puntos hasta el momento permitieron abordar no solo el tratamiento de la PPC sino también los resultados y variables en los distintos sistemas.

## **PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA**

Con respecto al tratamiento de la pubertad precoz periférica (PPP) el mismo constituye un desafío y los beneficios no han sido bien establecidos debido a la rareza de los pacientes y la heterogeneidad de las enfermedades (17).

Los GnRHa como intervención primaria no ha sido exitosa ya que las gonadotropinas no estarían elevadas en este grupo de pacientes, porque no se trata de una activación prematura del eje HHG.

Estarían indicados fármacos que actúan inhibiendo la esteroidogénesis ovárica o la acción de los estrógenos sobre los tejidos diana (mamas, endometrio, cartílagos de crecimiento), sobre todo en caso de quistes ováricos recurrentes y Síndrome de McCune Albright (22).

Se han propuesto varios fármacos con estos fines que se muestran en el cuadro inferior; sin embargo, ninguno de estos es eficaz en todos los casos y a menudo es necesario rotarlos debido a la ausencia de beneficio.

<b>Droga</b>	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Dosis</b>
MPA	Progestágeno, inhibe síntesis ovárica, antiestrógeno	150 mg/sem (i/m) o 10 mg/día (oral)
Tamoxifeno	Antiestrógeno	20 mg/día
Testolactona	Inhibe aromatasa	40 mg/kg/día (oral)
Anastrozol	Inhibe aromatasa	1 mg/día
Letrozol	Inhibe aromatasa	2,5 mg/día
Fulvestrant	Antiestrógeno	4 mg/kg/mensual (i/m)

*Fuente: Escobar y cols.*

La MPA y acetato de ciproterona no se consideran opciones adecuadas en el tratamiento a largo plazo debido a sus efectos secundarios.

Como tratamientos alternativos se ha planteado la posibilidad del uso de inhibidores de la aromatasa estando los mismos asignados por tipo o por generación en relación al grado de supresión estrogénica (17).

Finalmente el tamoxifeno como opción exige aun estudios a largo plazo que avalen su uso (17).

Los quistes del Síndrome Mac Cune Albright habitualmente retroceden espontáneamente, es excepcional que requieran tratamiento quirúrgico (22).

La PP secundaria a hipotiroidismo retrocede completamente con el tratamiento con hormona tiroidea.

Cuando la PP periférica desencadena secundariamente una Pubertad precoz central, se beneficia del tratamiento con análogos de GnRH.

# CONCLUSIONES

Se concluye que hablamos de pubertad precoz cuando aparecen eventos puberales antes de los 8 años en las niñas, siendo la mayoría de las veces una Pubertad precoz central idiopática, o sea, dependiente de la activación del eje HHG y sin una etiología orgánica que la explique.

Para realizar el diagnóstico se debe comprobar la estimulación estrogénica en los distintos tejidos (clínicamente, mediante urocitograma y mediante morfología del útero y ovarios en la ecografía pélvica), y por otro lado, establecer si se debe a una activación prematura del eje HHG mediante la respuesta de las gonadotrofinas al estímulo con GnRH.

Para decidir si se debe comenzar tratamiento o no es fundamental valorar la progresividad de los eventos puberales, la edad de presentación y la repercusión que genera en la paciente y su familia.

El tratamiento de la PPC ha permanecido incambiado desde la década del 1980 en que se comenzaron a utilizar los análogos de GnRH, siendo el tratamiento de elección hasta el momento. Continúa siendo tema de debate hasta cuándo realizar el tratamiento y si resulta eficaz en la pubertad temprana (entre los 6 y 8 años)

En la PPP parecería que el tratamiento más eficaz son los inhibidores de la aromatasa, aunque muchas veces es necesario rotar los fármacos para lograr beneficios.

Por último, es fundamental en estas pacientes el abordaje interdisciplinario de la paciente y su familia, debido al impacto psicológico que esta patología puede acarrear en la niña y su entorno.

# BIBLIOGRAFÍA

- 1- Winter JSD, Faiman C. The development of cyclic-pituitary gonadal function in adolescent females, *J Clin Endocrinol Metab* 37: 714, 1973.
- 2- Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL, reiter EO. Correlation of LHRF induced LH and FSH release from infancy to 19 years with the changing pattern of gonatropin secretion in agonal patients: relation to restraint of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 50:165, 1980.
- 3- Speroff L. 2011. *Endocrinología Ginecológica Clínica y esterilidad* (8va. Edición)
- 4- Mitsushima D, Hei DL, Terasawa E, Gamma- Aminobutyric acid is an inhibitory neurotransmitter restricting the release of LH releasing the hormone before the onset of puberty. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:396, 1994.
- 5- El Majdoubi M, Sahu A, Ramaswamy S, Plant TM, Neuropeptide Y: a hypothalamic brake restraining the onset of puberty in primates, *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 6179, 2000.
- 6- Avendaño MS, Vazquez MJ, Tena-Sempere M. Disentangling puberty: novel neuroendocrine pathways and mechanisms for the control of mammalian puberty. *Hum Reprod Update*. Aug 30: 1-27, 2017.
- 7- Apter D, Butzow TL, Laughlin GA, Yen SSC, Gonadotropin releasing hormone pulse generator activity during pubertal transition in girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins, *J Clin Endocrinol Metab* 76:940, 1993.
- 8- Tanner JM, *Growth at adolescence*, 2<sup>nd</sup> Ed, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1962.
- 9- Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44 (235): 291-303
- 10- Herman-Guiddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, Hasemeier CM. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research Office Settings network, *Pediatrics* 99: 505, 1997
- 11- Sabatier JP, Guaydier-Souquieres G, Laroche D, Benmalek A, Fournier L , Guillon-Metz F, Delavenne J, Denis AY, Bone mineral acquisition during adolescence and early adulthood: a study in 574 healthy females 10-24 years of age. *Osteoporos Int* 6: 141, 1996.
- 12- Kaprio J, Rimpela A, Winter T, Viken JR, Rimpela M, Rose JR. Common genetic influences on BMI and age at menarche. *Hum Biol* 67:739, 1995
- 13- Garcia H, Youlton R, Burrows R, Catanni A, Consenso sobre el diagnostico y tratamiento de la pubertad precoz central. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 95-110.

- 14- Guaraldi F, Beccuti G, Gori D, Ghizzoni L. Management of endocrine disease: long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty. *European Journal of Endocrinology* (2016) 174, R79–R87.
- 15- Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, Alves da Silva PC, Guerra-Junior G, Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management *Arch. Endocrinol. Metab. Sao Paulo Apr. 2016 Vol 60 no 2.*
- 16- Anasti JN, Flack MR, Froehlich J, Nelson LM, Nisula BC. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. *J Clin Endocrinol METAB* 80: 276, 1995.
- 17- Schoelwer M, Eugster A E, Treatment of Peripheral precocious puberty. *Endocr Dev.* 2016 ; 29: 230–239.
- 18- Schwindenger wf, Francomano CA, Levine MA, Identification of a mutation in the gene encoding the alpha subunit of the stimulatory G protein adenyl cyclase in Mc Cune Albright syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 5152, 1992.
- 19- Comite F, Shawker TH, Pescovitz OH, Loriaux DL, Cutler GB. Cyclical ovarian function resistant to treatment with an analogue of luteinizing hormone realizing hormone in Mc Cune Albright Syndrome. *New Engl J Med* 311:1032, 1984
- 20- Millar DM, Blake JM, Stringer DA, Hara H, Babiak C. Prepubertal ovarian cyst formation: 5 years experience. *Obstet Gynecol* 81: 434, 1993.
- 21- Ibañez L, de Zegher F, Potau N. Anovulation after precocious pubarche: early markers and time course in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2691, 1999
- 22- Sociedad Argentina de Ginecología Infantojuvenil , 2014. *Ginecología Infantojuvenil, Un abordaje interdisciplinario.* Ediciones Journal
- 23- Klein KO, Baron J, Colli MJ et al. Estrogen levels in childhood determined by an ultrasensitive recombinant cell bioassay. *J Clin Invest* 1994; 94 (6) 2475-2480.
- 24- Meisels A. Citología vaginal en las diversas edades de la mujer. En: Lencioni (ed). *Colpocitograma.* 2 ed. Mexico DF: Editorial panamericana, 1974; P. 117.
- 25- Lee PA. Laboratory monitoring of children with precocious puberty. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148:369-76.
- 26- Brito VN, Batista MC, Borges MF, et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3539-44.
- 27- Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group, Antoniazzi F, Berenbaum S, Bourguignon JP, Chrousos GP et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009 123 e752–e762.
- 28- Bertelloni S, Baroncelli GI, Sorrentino MC, Perri G & Saggese G. Effect of central precocious puberty and gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on peak bone mass and final height in females. *European Journal of Pediatrics* 1998 157 363–367.
- 29- Sung Woo K, Young BK, Lee JE, Na Ri K, Lee WK, Ku JK, Kim EJ, Jung SH, Chung WY, The influence of gonadotropin releasing hormone agonist treatment on

- the body weight and body mass index in girls with idiopathic precocious puberty and early puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2017;22:95-101
- 30- Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Di Nardo MSR, Long-Term Observation of 87 Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty Treated with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs: Impact on Adult Height, Body Mass Index, Bone Mineral Content, and Reproductive Function *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 93, Issue 1, 1 January 2008, Pages 190–195
- 31- Lazar L, Meyerovitch J, De Vries L, Phillip M, Lebenthal Y. Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: long-term follow-up and reproductive outcome between the third and fifth decades. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014 Apr;80(4):570-6.