

# Pubertad precoz y retrasada

**Raquel Barrio Castellanos\***. Médico Adjunto de Endocrinología y Diabetes Pediátrica. Profesor Asociado de Pedriatría.

**Atilano Carcavilla Urqui\***. Médico Residente de Pedriatría.

**María Martín Frías\***. Médico Residente de Pedriatría.

\* Servicio de Pedriatría. Unidad de Endocrinología y Diabetes Pediátrica. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid.

## RESUMEN

La pubertad es un proceso complejo secundario a la activación y maduración del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG). En su desarrollo intervienen factores genéticos y ambientales. La causa más frecuente de pubertad precoz (PP) es la activación del eje HHG o pubertad precoz central (PPC), existiendo una PP periférica (PPP) por incremento de esteroides sexuales no regulados por gonadotropinas y una forma mixta de inicio periférico y desencadenamiento posterior de una PPC. La PP por la exposición temprana a niveles elevados de estrógenos puede llevar a la afectación de la talla adulta por el cierre precoz de las epífisis si el diagnóstico y el tratamiento no son precoces. A veces tiene importantes implicaciones psicológicas y sociales. El tratamiento se basa en análogos de GnRH en la PPC y en la forma mixta y terapia frenadora de la síntesis y acción de los esteroides sexuales y etiológica en la PPP.

La pubertad retrasada se define como la falta de comienzo puberal a los 13 años en la niña y 14 en el varón. La causa más frecuente es el retraso constitucional que aunque finalmente se consigue una maduración sexual completa y una talla adecuada puede tener un impacto psicológico negativo. Menos frecuente es el retraso o ausencia de la pubertad secundaria a causa orgánica, genética o sindrómica, que comprende los hipogonadismos hipo o hipergonadotropos de distintas etiologías. El tratamiento, si se puede, debe ser etiológico y hay que inducir la pubertad en el varón con testosterona a dosis progresivas por vía intramuscular o subcutánea y luego mantener la virilización con testosterona en parches o gel y en la niña la inducción de la pubertad se hará con estrógenos orales o transdérmico a bajas dosis añadiendo posteriormente gestágenos cíclicos.

**PALABRAS CLAVE:** Pubertad precoz. Retraso puberal. Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Agonistas de la GnRH.

## ABSTRACT

Puberty is a complex process involving the activation and maturation of hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG). The precise neuroendocrine mechanisms underlying this activation are elusive. Variations in the timing and course of puberty involve ethnic, familial and gender patterns. Both genetic and environmental factors play a role in determining the age at onset of puberty. Early activation of the HPG axis is the most common cause of sexual precocity and may have long-term effects on the psychological and physical well-being of individuals with precocious puberty. Compromised final height is one of the most devastating outcomes. Early initiation of clinical follow-up and appropriated treatment when needed is most likely to prevent excessive growth plate senescence, improve adult height and avoid the psychosocial problems caused by sexual precocity.

Delayed puberty is defined as the onset of puberty after the age of 13 years in girls and 14 years in boys. Most of them have simple constitutional delay of puberty, they reach full sexual maturation with time. However, there may be significant psychological issues associated with their delayed development and can be treated with low doses of sex steroids for a short period of time to induce puberty. Pathologic cause of delayed puberty are less frequent, it could be secondary to physical, syndromic or genetic disorders. In these situations further investigations are warranted. Continuous treatment may be needed when endogenous puberty is not established or in case of permanent gonadotropin insufficiency or gonadal failure. Puberty is induced by gradually increasing the dose of sex steroids. Boys can be given incremental increases in testosterone esters every 6 months until an appropriate adult replacement dose in patches or gel. Girls can be given increasing doses of ethinylestradiol every 6 months (from 2 mcg to 5, 10, 15 to 20 mcg). A progestagen should be added. Ongoing estrogen replacement is often provided in the form of a combined cyclical preparation or using oral or trasdermal 17 $\beta$  estradiol or oral conjugated estrogens with a progestagen.

**KEY WORDS:** Early puberty. Delayed puberty. Hypothalamic-pituitary-gonadal. GnRH agonists.

*Inf Ter Sist Nac Salud* 2006; 30: 95-107.

## Pubertad normal

La pubertad es un estadio del desarrollo durante el cual se completa el crecimiento y la maduración gonadal hasta conseguir la fertilidad. Es un proceso complejo que implica la activación y maduración del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG). Durante la pubertad se produce la maduración de los genitales externos, la aparición de los caracteres sexuales secundarios y la aceleración y finalización del crecimiento somático. Se acompaña de cambios profundos en la composición corporal y en muchos de los sistemas del organismo como el eje neuroendocrino, el tamaño y la mineralización ósea y el sistema cardiovascular. Durante la pubertad se producen la maduración cognitiva y biológica. Los complejos cambios biológicos que ocurren durante la pubertad tienen un importante impacto psico-social.

### Mecanismos de la pubertad

Debido al amplio rango de edad de comienzo de la pubertad en los individuos normales, en las distintas partes del mundo, se sugiere que, ambos, factores genéticos y ambientales, modulen el comienzo y la evolución de la pubertad.

Los cambios puberales son secundarios a modificaciones secuenciales en la actividad neuroendocrina que pone en marcha la activación del eje HHG, lo que lleva a una modificación en el patrón de secreción de gonadotropinas (LH y FSH). Inicialmente se induce la secreción pulsátil de LH durante el sueño que posteriormente incrementa su amplitud y se extiende a lo largo de las 24 horas. Con la evolución estos pulsos aumentan en frecuencia y amplitud hasta que en los estadios finales de la pubertad se producen cada 90 minutos. Estos cambios llevan a un incremento en la secreción de esteroides sexuales: estrógenos y andrógenos. Y aunque los estrógenos intervienen en la maduración de la mama y del sistema reproductor en la niña y la testosterona estimula los cambios puberales en el varón, en los dos sexos ambos esteroides estimulan, directa o indirectamente, el crecimiento somático, siendo el estradiol la hormona que, fundamentalmente, estimula la maduración esquelética en ambos sexos.

La pubertad suele comenzar al final de la primera o comienzo de la segunda década de la vida, más precozmente en las niñas, con amplias variaciones cronológicas. El eje HHG está ya activo intra-útero y durante el primer año de vida, posteriormente hay una secreción escasa de gonadotropinas hasta el ini-

cio puberal cuando hay una reactivación del eje HHG con secreción episódica de GnRH (hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas) que lleva a un incremento de la amplitud de la pulsatilidad de las gonadotropinas. Están muy discutidos los mecanismos que intervienen en la reactivación de la GnRH causante de la puesta en marcha de la pubertad, se involucran influencias inhibitoras y estimuladoras. El comienzo puberal está relacionado con la raza, etnicidad, condiciones ambientales, geográficas y de nutrición<sup>1</sup>. El comienzo y evolución de la pubertad sigue un patrón familiar, un 74% de las variaciones involucra a factores genéticos y un 26% a efectos ambientales.

El adelanto puberal evidenciado en la última década se ha atribuido al incremento en la prevalencia de obesidad. Por ello, se ha propuesto la existencia de un peso crítico como determinante del desarrollo y mantenimiento de la pubertad pero existen otros factores. Se ha involucrado a la leptina<sup>2</sup> producida por los adipocitos y se apunta que esta influya en la maduración del eje HHG. Las ratas con déficit de leptina no desarrollan la pubertad y al administrarla comienza. En niñas, los niveles más elevados de leptina se asocian a un incremento de la grasa corporal y a un comienzo más precoz de la pubertad. No se conocen bien los neurotransmisores implicados en la activación del eje HHG ni las interrelaciones entre ellos.

### Estadios puberales

La pubertad consiste en una serie de acontecimientos predecibles que suelen tener una secuencia específica. Los cambios en los caracteres sexuales secundarios son categorizados en cinco estadios siguiendo el sistema de Tanner. Van desde el estadio cero "impúber" al cinco con "pubertad finalizada". Valoran el desarrollo de las mamas en la niña, el vello pubiano en ambos sexos y los cambios de genitales externos en los varones.

Otro componente fundamental de la pubertad es el incremento de la velocidad de crecimiento. El crecimiento puberal, que supone del 17 al 18% de la talla adulta, resulta del efecto sinérgico de los esteroides sexuales, de la hormona de crecimiento y de la IGF<sub>1</sub> que muestran un incremento significativo durante este periodo. El pico de crecimiento es más precoz en las mujeres (en los primeros estadios de la pubertad) que en los varones (en la segunda mitad de la pubertad). La diferencia de talla entre la mujer y el varón se debe al comienzo más tardío de la pubertad y al mayor pico de crecimiento puberal en el varón.

### Desarrollo puberal normal en la niña

La media de edad de comienzo de la pubertad en las niñas es de 10 años con un rango de 8 - 13 años. La telarquia, que es la primera evidencia de la pubertad en las niñas, y la menarquia son dos de los hitos principales de la pubertad femenina. El intervalo entre ambas suele ser de dos años. La pubarquia es el resultado, fundamentalmente, de la adrenarquia. El comienzo del estirón puberal ocurre precozmente, generalmente, cuando aparecen los primeros signos puberales. La duración media de la pubertad oscila entre 3 y 4 años.

### Desarrollo puberal normal en el varón

El primer signo puberal en el varón es el aumento del tamaño testicular (> 4ml o 2.5 cm de longitud) que ocurre a una edad media de 11.5 - 12 años, con un rango de 9 - 14 años que se suele asociar a la aparición de pubarquia. El cambio de voz y la axilarquia ocurren hacia la mitad de la pubertad y el pico del estirón puberal hacia los 14-15 años y coincide con un volumen testicular entre 10 y 12 ml. Durante la pubertad hay un incremento progresivo en el contenido mineral óseo y en la masa magra con disminución de la masa grasa. El vello facial suele aparecer unos 3 años después de la aparición de la pubarquia. La espermatogénesis suele estar presente en el estadio 3 de Tanner, hacia los 13.5 - 14 años.

### Cambios hormonales durante la pubertad

Los niveles de LH, FSH, estradiol y testosterona se incrementan antes de que se manifiesten los cambios físicos, pero estos incrementos iniciales pueden ser difíciles de evidenciar en cada sujeto. La respuesta puberal de LH y FSH (con predominio de la respuesta de LH) a GnRH es un marcador de la pubertad.

En el varón, la LH es el estímulo primario para la síntesis testicular de testosterona y la FSH es el estímulo primario para la espermatogénesis. Se evidencia una disminución de la hormona antimülleriana la cual tiene una correlación inversa con los niveles de testosterona. Ambas gonadotropinas son necesarias para la hormonogénesis esteroidea y la ovulación en la mujer aunque la FSH juega un papel primario en la maduración del óvulo.

## Pubertad precoz

Es importante la definición del comienzo de la pubertad normal para poder definir con precisión la pubertad precoz. Esta discutido si ha habido cambios evidentes en la edad de comienzo normal de la pubertad en las últimas décadas. Mientras algunos estudios en USA<sup>3</sup> lo han evidenciado otros como el del Reino Unido<sup>4</sup> no lo han encontrado.

En Europa se sugiere que se debe considerar pubertad precoz cuando los caracteres sexuales secundarios aparecen antes de los 8 años en la niña (telarquia estadio 2) y 9 años en el varón (genitales estadio 2)<sup>5,6</sup>. Se considera pubertad precoz progresiva aquella que además de comenzar precozmente evoluciona con rapidez tanto en el desarrollo físico como en la maduración ósea y en el crecimiento. Algunos autores sugieren que es este tipo el que debe ser considerado como verdadera pubertad precoz.

Para la etiología de la PP ver tabla I.

### Clasificación

La pubertad precoz se clasifica en:

1. *Pubertad Precoz Central* (PPC) o dependiente de la hormona liberadora de gonadotropinas, que es la que sigue la misma cronología de desencadenamiento y aparición de los hitos puberales que la pubertad normal, supone el 80% de ellas y es más frecuente en la niñas.
2. *Pubertad Precoz Periférica* (PPP) o pseudopubertad precoz, secundaria a la secreción de esteroides sexuales independientemente de las gonadotropinas hipofisarias. La fuente de estos esteroides puede ser exógena o endógena, gonadal o extragonadal.
3. *Pubertad Precoz Mixta* (PPM) o combinada, cuando una PPP mantenida durante tiempo es capaz de producir una impregnación esteroidea hipotalámica poniendo en marcha la liberación pulsátil de GnRH que dará lugar a una PPC.

#### 1. Pubertad Precoz Central

Es debida a la activación prematura y secuencial del eje HHG, siempre es isosexual y además de poner en marcha la aparición precoz de los caracteres sexuales secundarios lleva a un aumento del tamaño y actividad de las gónadas. Aunque el comienzo es precoz, el patrón y secuencia de los acontecimientos puberales progresan con una secuencia normal. Puede causar dificultades psicológicas y llevar a un compromiso de

**Tabla I**

**Causas etiológicas de la pubertad precoz (PP)**

**1. PP central o dependiente de gonadotropinas (PPC)**

- a. Idiopática (familiar o esporádica)
- b. Secundaria a tumores del SNC
  - i. Hamartomas del *tuber cinereum* (contiene neuronas de GnRH)
  - ii. Astrocitomas y gliomas del nervio óptico
  - iii. Pinealomas
  - iv. Tumores secretores de HCG
- c. Otras lesiones del SNC
  - i. Traumatismos craneoencefálicos
  - ii. Hidrocefalia
  - iii. Quistes aracnoideos
  - iv. Irradiación craneal (a veces se asocia a déficit de GH lo que dificulta el diagnóstico).
  - v. Neurofibromatosis tipo 1
  - vi. Abscesos, encefalitis
  - vii. Granulomas
- d. Niños malnutridos al tener rápido aumento de peso al cambiar de ambiente (niños adoptados, etc.)

**2. PP periférica o independiente de las gonadotropinas (PPP)**

- a. Gonadal
  - i. Síndrome de McCune Albright
  - ii. Testotoxicosis familiar
  - iii. Tumores ováricos
  - iv. Tumores testiculares de células de Leydig
- b. Suprarrenal
  - i. Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)
  - ii. Adenomas o carcinomas suprarrenales
- c. Neoplasias productoras de HCG
- d. Iatrogénica

**3. PP mixta (PPM)**

- a. Exposición prolongada a hormonas sexuales como en la HSC no diagnosticada o mal controlada.

talla en la edad adulta, sobre todo si el tratamiento médico se retrasa.

La PPC no es un fenómeno frecuente. Su incidencia oscila entre 1:5000 a 1:10000 niños en la población general. Afecta fundamentalmente a las niñas, oscilando entre 3 niñas por varón a 23 niñas por varón, según las series. La PPC ocurre en asociación con diversas lesiones del SNC pero en el 74% de las niñas<sup>7</sup> y 20% de los varones no se evidencia causa y se conoce como idiopática<sup>8,9</sup>. Las de causa orgánica suelen presentarse a una edad más precoz.

La PPC se caracteriza por la aparición de un desarrollo mamario progresivo en niñas antes de los 8 años e incremento del volumen testicular superior a 4 ml en el varón antes de los 9 años, seguido, en ambos sexos, por pubarquia y axilarquia, con incremento de la velocidad de crecimiento mayor de 1 DE y avance madurativo, en general, por encima de 2 DE, con un cierre precoz de las epífisis. La única diferencia es que el pico de velocidad de crecimiento en el varón ocurre más precozmente que en la pubertad normal (estadio 2-3 Tanner en vez de 4).

Cualquier tipo de alteración craneal puede causar PPC (ver tabla I) entre ellas:

- a) Tumores del SNC: el más frecuente es el hamartoma del *tuber cinereum*. Contiene neuronas productoras de GnRH y algunos producen el factor de crecimiento tumoral  $\alpha$  que media la liberación de GnRH. En esta patología esta contraindicada la cirugía y el tratamiento de elección son los análogos de GnRH. Hay otro tipo de tumores hipotalámicos que llevan a una PPC, entre ellos, los tumores pineales, los gliomas hipotalámicos y del nervio óptico, estos últimos con frecuencia en pacientes con neurofibromatosis.
- b) La irradiación del SNC sobre todo cuando se administra en edades tempranas. La PPC se puede asociar a déficit de GH lo que hace más difícil su diagnóstico por no presentar el incremento de la velocidad de crecimiento típico de la PP. La terapia en estos casos será asociar los análogos de GnRH y la GH.
- c) Otras lesiones como la hidrocefalia, quistes, traumas, procesos inflamatorios del SNC también son causantes de PP.

#### Diagnóstico

- Clínico
  - Aparición de los caracteres sexuales secundarios con la misma evolución que en la pubertad normal pero antes de los 8 años en la niña y de los 9 en el varón y en progresión.
- Bioquímico
  - Niveles LH > 0,3 UI/l (medidos por ICMA) o superiores a 0,6 UI/l (medidos por IFMA).
  - Test GnRH: Mayor respuesta de LH sobre FSH (cociente > 6) con respuesta de LH > 5 UI/l (ICMA).
  - En las primeras fases de la pubertad el incremento de los niveles de estradiol solo son evidenciados si se utilizan métodos ultrasensibles.
  - Aumento del nivel de testosterona en el varón, sobre todo a primeras horas de la mañana.
- Pruebas de imagen
  - La ecografía pelviana nos permite ver el incremento puberal del tamaño de los ovarios y del útero, utilizando estándares apropiados<sup>10</sup>.
  - Un método preciso para valorar el desarrollo de los genitales internos es el eco-doppler de la arteria uterina<sup>11</sup>.
  - La realización de una RMN craneal (lo mejor) o TAC es siempre obligada en niños<sup>8</sup> con PPC. En la niña, aunque está más cuestionado, también

parece ser necesaria su realización ya que la PPC puede ser la expresión de un proceso orgánico intracerebral<sup>12</sup>.

#### Tratamiento

En la indicación del tratamiento hay que tener en cuenta:

- Edad de comienzo de la pubertad (siempre hay que tratarla en las niñas menores de 7 años y niños menores de 9 años).
- Mal pronóstico de talla final en correlación con su talla diana, teniendo en cuenta la aceptabilidad personal y familiar de la misma.
- Rapidez de la evolución de la pubertad.
- A veces, la indicación del tratamiento puede estar basada solo en razones psicológicas por no adecuación de la paciente a los cambios puberales.

La única terapia eficaz en la PPC es la utilización de *análogos agonistas de GnRH* (aGnRH). La base farmacológica de su acción es la supresión de la secreción episódica de gonadotropinas al tener un nivel tónico de GnRH. Con ella disminuye el número de receptores de GnRH y se oblitera la respuesta de gonadotropinas, lo que lleva a una vuelta del nivel de gonadotropinas y esteroides sexuales a niveles prepuberales. La supresión adecuada se monitoriza mediante la demostración de la pérdida de la respuesta de gonadotropinas a la GnRH exógena y la supresión de la testosterona en el varón (los niveles de estradiol en la niña ayudan menos debido a los niveles bajos y fluctuantes en el estadio prepupal) inicialmente a las 8 semanas de comenzar el tratamiento y luego de manera periódica cada 4 a 6 meses. Cuando la supresión no se consigue hay que incrementar la dosis de aGnRH. Una vez al año hay que monitorizar la maduración ósea.

La supresión del eje HHG lleva a un enlentecimiento de la progresión puberal junto a una disminución de la velocidad de crecimiento y de la maduración esquelética, con el objetivo de mejorar la talla final. En general, aunque se mejora el pronóstico de talla adulta esta suele quedar por debajo de su talla diana<sup>13,14</sup>.

Existen distintos tipos de análogos agonistas de GnRH. Actualmente en la clínica se utilizan, en general, los que se inyectan cada 21 a 28 días: Leuprorelina (Procrin® 3.75 mg) a una dosis de 150-200 mcg/kg o Triptorelina (Decapeptyl® y Gonapeptyl® 3.75 mg) a una dosis de 80-100 mcg/kg. Recientemente se han introducido los análogos agonistas de GnRH *depot* que se administran cada 3 meses (Leuprorelina<sup>15</sup> 11.25 mg y Goserelina<sup>16</sup> 10.8 mg) aunque todavía su uso es minoritario.

El control del tratamiento se basa en la clínica, en parámetros auxológicos y de maduración ósea así como hormonal (frenación de la respuesta de gonadotropinas al test de GnRH o supresión de las gonadotropinas basales en ambos sexos y supresión de los niveles de testosterona en el varón). Hay pacientes en los que la frenación con análogos disminuye mucho la velocidad de crecimiento, en ellos se ha ensayado la asociación de aGnRH con hormona de crecimiento (GH) con buenos resultados en algunos estudios<sup>17</sup>.

Kletter y Kelch<sup>18</sup> recogiendo los datos de varios estudios sobre talla final en niñas con PPC encuentran que el tratamiento con análogos de GnRH no altera de manera significativa la talla final de aquellas niñas con PPC cuyo diagnóstico es posterior a los 6 años. Klein<sup>19</sup> encuentra que el tratamiento con análogos de GnRH en la PPC mejora la talla final en las niñas tratadas antes de los 8 años y en los varones tratados antes de los 9 años. Se evidencia que la menor edad cronológica y menor avance de maduración ósea al comienzo del tratamiento y la mayor duración del mismo se correlaciona con una mejor talla final. Particularmente en las niñas, el crecimiento después de la retirada del tratamiento es menor del esperado y la talla final inferior a la predicha en ese momento. Hay poco o no estirón puberal al retirar el tratamiento en las niñas incluso cuando este se ha instaurado de manera precoz.

Todavía no hay un criterio unánime sobre el momento de suspender el tratamiento y aunque la edad a la que debe discontinuarse la terapia debe ser individualizada, se propugna hacerlo hacia una edad ósea de 12 años y medio en la niña y 13 en el varón. Otros autores utilizan el criterio de que la predicción de talla adulta entre dentro del rango del potencial genético y en caso negativo continuar el tratamiento. Sin embargo, la ganancia del potencial de crecimiento disminuye cuando avanza la edad cronológica y la maduración ósea. Antes de discontinuar la terapia hay que cerciorarse que el niño/a esté capacitado psicológicamente para asumir los cambios puberales.

La reaparición de la actividad del eje HHG comienza muy rápidamente después de retirar el tratamiento y se completa en semanas o meses. La respuesta de LH y FSH a la GnRH se hace puberal en 6 meses con incremento concomitante del tamaño testicular u ovárico. No se han encontrado efectos secundarios relevantes con este tipo de tratamiento, ni sobre la evolución posterior de la pubertad (la menarquia suele aparecer entre 12 y 18 meses tras la retirada del mismo), ni sobre la fertilidad ni sobre la densidad ósea<sup>13</sup>. El comienzo de los ciclos ovulatorios y de la

regularidad de las reglas es similar a las niñas de su edad. Se han documentado embarazos y espermatogénesis normales.

Los *análogos antagonistas de GnRH* son alguna de las futuras alternativas terapéuticas para la PPC. También se propugna el uso de antagonistas del receptor de estrógenos (tamoxifeno) e inhibidores de la aromataza (testolactona o anastrozol) o la utilización de dosis bajas de estrógenos junto a la frenación con análogos de GnRH para preservar una correcta velocidad de crecimiento en el intento de mejorar la talla final, aunque esto todavía no es de aplicación rutinaria en la clínica diaria<sup>20</sup>.

## 2. Pubertad Precoz Periférica

Es producida por un exceso de secreción de hormonas sexuales (estrógenos o andrógenos) provenientes de las gónadas o de las glándulas suprarrenales. Los niveles de LH y FSH están suprimidos y el tratamiento con análogos de GnRH es ineficaz. El *tratamiento* estará dirigido a la patología de base. Entre sus *causas* están:

En niñas:

- Quistes ováricos.- suelen manifestarse por sangrado vaginal.
- Tumores de las células de la granulosa o gonadoblastomas (causa poco frecuente).

En el varón:

- Tumores de las células de Leydig.
- Tumores de células germinales productores de gonadotropinas (en gónadas, cerebro, hígado, retroperitoneo y mediastino posterior) que activan los receptores de LH e incrementan los niveles de testosterona.
- Pubertad precoz familiar gonadotropin independiente (testotoxicosis) debida a mutaciones activadoras del gen del receptor de la LH<sup>21</sup>. Es de herencia autosómica dominante. Se expresa muy precozmente entre 1 y 4 años. Se trata con inhibidores de la esteroidogénesis (ketoconazol)<sup>22</sup> e inhibidores de la aromataza (testolactona). Si desarrollan posteriormente PPC se tratan con análogos de GnRH. Las niñas no se afectan ya que éstas requieren la activación de ambos receptores de LH y FSH para la síntesis de estrógenos.

En ambos sexos: el exceso de estrógenos causa feminización y el de andrógenos virilización. Entre las causas comunes se citan:

- Patología adrenal: tumores productores de andrógenos o estrógenos y defectos enzimáticos de la esteroidogénesis adrenal.
- Tumores hipofisarios secretores de gonadotropinas.
- Síndrome de McCune Albright<sup>23</sup> que asocia manchas café con leche, displasia fibrosa poliostótica y pubertad precoz periférica. Se debe a una mutación en la subunidad alfa de la proteína G3 que activa la adenilato-ciclasa que lleva a la estimulación continua de la función endocrina (pubertad precoz, síndrome de Cushing, hipertiroidismo, acromegalia, hiperplasia suprarrenal, etc.). Se trata con fármacos que inhiben la esteroidogénesis gonadal o su acción. En la niña, tratamiento con inhibidores de la acción de los estrógenos como el tamoxifeno<sup>24</sup> y algunas con inhibidores de la aromatización de los andrógenos como la testolactona. Los niños con inhibidores de la síntesis de andrógenos como el ketoconazol y testolactona para bloquear la conversión de andrógenos a estrógenos.

### Pubertad incompleta

Consiste en el desarrollo precoz de alguno de los caracteres sexuales secundarios sin progresión a una pubertad completa. Son variantes de la normalidad. En general, la maduración ósea no está acelerada. Hay que vigilarlos por si progresan a una verdadera PP. Comprende la telarquia y adrenarquia prematura.

#### Telarquia prematura en la niña

Se diagnostica en dos periodos de edad característicos, lo más frecuente durante los dos primeros años de la vida. El segundo periodo es, en general, hacia los 6 años. En ambos casos puede persistir o regresar.

Como en la pubertad normal el desarrollo aislado precoz de las mamas puede ser inicialmente asimétrico o unilateral. No se acompaña de otros signos puberales y el crecimiento es normal. Este desarrollo puede ser consecuencia de un incremento temporal de la secreción esteroidea ovárica o secundario a la existencia de unos receptores de estrógenos muy sensibles a niveles bajos prepuberales de estrógenos o a ambos. La causa es desconocida. Los niveles de estradiol están ligeramente aumentados para la edad. Dado que 18% pueden progresar a una verdadera PPC estos pacientes deben ser seguidos clínicamente. En la mayoría de los casos el tratamiento solo es información y consejo familiar.

### Pubarquia prematura

Consiste en un desarrollo precoz del vello sexual. En general es consecuencia de una adrenarquia prematura. La adrenarquia es el exponente de la maduración de la suprarrenal que lleva a un aumento de la secreción de andrógenos adrenales: dehidroepiandrosterona y androstendiona, producidos en la zona *reticularis*. Se debe a un incremento de la actividad de la 17,20 liasa y 17  $\alpha$  hidroxilasa. La adrenarquia habitualmente precede y es independiente de la gonadarquia y no se acompaña por una respuesta puberal a GnRH. Es más frecuente en niñas y rara antes de los 6 años. La talla y la maduración ósea son normales o ligeramente aceleradas de manera transitoria. Se considera una variante de la normalidad. Una progresión anormal, una virilización excesiva o niveles muy elevados de andrógenos suprarrenales nos harán descartar otras causas, como una forma tardía de hiperplasia suprarrenal congénita. También puede ser el comienzo de un hiperandrogenismo ovárico. Un 20% de las niñas con adrenarquia prematura progresan a PPC por lo que estas pacientes deben ser vigiladas.

Las variantes normales de la pubertad normal no precisan tratamiento.

### Pubertad retrasada

El retraso puberal se define clínicamente por la ausencia de los caracteres sexuales secundarios a la edad límite de iniciación de la pubertad normal, es decir, a una edad cronológica de + 2DE por encima de la media de la población de referencia o lo que es lo mismo, la ausencia de telarquia a los 13 años o menarquia a los 15 años en la niña y, presentar un volumen testicular inferior a 4 ml a la edad de 14 años en el varón.

La pubertad retrasada<sup>25</sup> (PR) es secundaria a una inadecuada secreción de los esteroides gonadales, en la mayoría, debido a un defecto en la secreción de la GnRH que lleva a disminución de las gonadotropinas (hipogonadismo secundario). Puede ser por una alteración funcional como en el retraso constitucional, malnutrición o enfermedades crónicas o secundarias a alteraciones genéticas, orgánicas hipotálamo-hipofisarias o idiopáticas. Las concentraciones elevadas de LH y FSH indican alteración gonadal primaria como causa del retraso puberal y se conoce como hipogonadismo primario. Para la etiología ver tabla II.

Lo más frecuente es el retraso simple de la pubertad conocido como “retraso constitucional del crecimiento y desarrollo”.

**Tabla II**

**Causas etiológicas de pubertad retrasada o ausente**

**1. Hipogonadismo secundario (gonadotropinas normales o bajas)**

*a. Congénito:*

- i. Malformaciones congénitas asociadas a anomalías craneofaciales
- ii. Déficit de GnRH
  - 1. Síndrome de Kallmann (con anosmia): ligado al X (KAL), autosómico dominante, autosómico recesivo
  - 2. Sin anosmia
  - 3. Asociado a hipoplasia suprarrenal congénita (DAX1)
  - 4. Síndrome de Prader Willi, Laurence-Moon, CHARGE...
  - 5. Asociados a múltiples déficits hormonales (HESX1, LHX3, PROP1)
  - 6. Alteración del gen del receptor de GnRH
- iii. Idiopático: retraso constitucional del crecimiento y desarrollo

*b. Adquirido:*

- i. Déficit funcional de gonadotropinas
  - 1. Trastornos del comportamiento alimenticio, malnutrición
  - 2. Enfermedad crónica sistémica
  - 3. Enfermedad de Cushing, diabetes, hiperprolactinemia, hipotiroidismo
- ii. Causas físicas
  - 1. Tumores SNC: craneofaringiomas, gliomas hipotalámicos, gliomas del óptico, tumores hipofisarios
  - 2. Enfermedades infiltrativas: histiocitosis, granulomatosis, hemocromatosis
  - 3. Traumatismo craneoencefálico
  - 4. Irradiación craneal.

**2. Hipogonadismo primario (gonadotropinas altas)**

*a. Congénito*

- i. Anomalías cromosómicas: Turner, Klinefelter, disgenesia gonadal mixta (46,XY/45,X)
- ii. Testículos evanescentes
- iii. Alteraciones de la síntesis y acción de los esteroides sexuales

*b. Adquirido*

- i. Secundarias a cirugía o traumatismo
- ii. Secundarias a radioterapia o quimioterapia
- iii. Autoinmune
- iv. Post-infecciosa
- v. Metabólica (galactosemia)

El retraso constitucional es una variante en el ritmo de maduración que se caracteriza por desaceleración del crecimiento en los 2 primeros años de la vida junto a retraso madurativo, estatura baja durante la infancia con velocidad de crecimiento normal, pubertad retrasada con estirón puberal tardío y atenuado y talla final habitualmente de acuerdo con su talla diana genética, pero en general, en el nivel más bajo de la misma<sup>26</sup>. Es más frecuente en los varones y suelen existir antecedentes familiares del retraso puberal, lo que sugiere la implicación de factores genéticos. Está discutido que la pubertad tardía pueda

afectar a la mineralización ósea. Pueden manifestar una insuficiencia transitoria de GH relacionada con el déficit de impregnación de los esteroides sexuales en el periodo prepuberal que no precisa tratamiento con GH.

Afecta al 0,6% de los niños y en general, este tipo de retraso tiene pocas implicaciones clínicas excepto la repercusión psicológica y este puede ser el motivo de precisar la inducción de la pubertad utilizando esteroides sexuales<sup>27</sup>. El tratamiento a dosis adecuadas se ha visto que no compromete la talla final.



## Diagnóstico del retraso puberal

Debido a que la mayoría de los PR se deben a defectos funcionales de la liberación de GnRH, es difícil con un simple test distinguirlos del retraso constitucional del crecimiento y desarrollo.

En los niños con PR se requiere excluir las numerosas causas físicas y funcionales que pueden llevar a la misma (Tabla II). Se precisa una buena historia con énfasis en los antecedentes familiares de desarrollo puberal y crecimiento y en los datos de nutrición, enfermedades crónicas asociadas y ejercicio, entre otros. También es importante obtener datos sobre la ausencia o el inicio de los caracteres sexuales secundarios junto a los patrones de crecimiento con una buena exploración física con especial énfasis en malformaciones asociadas antes de los estudios hormonales y de imagen.

## Estudios de laboratorio

Deben dirigirse hacia la búsqueda de alteraciones nutricionales y enfermedades crónicas ocultas que puedan afectar a la generación de los pulsos de GnRH. Junto a ello hay que realizar *estudios hormonales*: determinación de LH, FSH (que permiten distinguir entre hipogonadismos primarios con elevación de las gonadotropinas o secundarios con niveles normales o bajos) y esteroides sexuales: testosterona en el varón y estrógenos en las niñas. El test de GnRH no ayuda a distinguir entre retraso constitucional e hipogonadismos secundarios ya que no se dispone de métodos de medición altamente sensibles y específicos para la determinación de gonadotropinas ni de estrógenos. El papel de la inhibina A y B como marcadores de la función testicular y ovárica está siendo evaluado<sup>28</sup>. Hay que realizar determinaciones de prolactina y hormonas tiroideas para descartar esas patologías. Si hay datos clínicos que lo avalen, y se realizaran otros estudios hormonales para descartar otras patologías como la enfermedad de Cushing.

En los pacientes con hipogonadismo primario hay que realizar el estudio de cariotipo para descartar, fundamentalmente, el síndrome de Klinefelter en el varón y el síndrome de Turner en la niña.

## Estudios de imagen

Inicialmente hay que realizar valoración de la maduración ósea mediante una radiografía de la mano y muñeca. Esto nos permitirá hacer una prospección sobre la predicción de la talla adulta y relacionarla con la talla diana genética.

La RMN se realizará si hay síntomas de afectación del SNC o estudios de laboratorio que impliquen afectación hipotalámica o hipofisaria.

La ecografía pelviana nos permitirá en la niñas confirmar o descartar la presencia de ovarios y útero y sus características.

## Tratamiento del retraso y fallo puberal

En el caso del retraso constitucional, en los niños con afectación psicológica, la pubertad puede ser inducida con bajas dosis de testosterona en el varón o estrógenos en la niña durante un periodo corto de tiempo para activar el eje HHG. En los niños se utilizan esteres de testosterona por vía IM a una dosis de 50 a 100 mg cada 4 semanas durante 6 a 3 meses, respectivamente, y en la niña utilizaremos etinilestradiol a una dosis de 2 a 5 mcg por vía oral con administración diaria durante un periodo similar. Cuando el desarrollo puberal empiece hay que suspender el tratamiento y monitorizar la evolución de la pubertad. A veces precisan apoyo psicológico.

En el caso de que la pubertad no se establezca o ante fallo gonadal hay que continuar el tratamiento e inducir la pubertad durante un periodo de 2 a 3 años. Si hay una causa específica del hipogonadismo el tratamiento deberá ser dirigido a la causa desencadenante.

El objetivo del tratamiento es conseguir un adecuado desarrollo de los caracteres sexuales secundarios e inducir el crecimiento puberal evitando un cierre precoz de las epífisis por lo que con este tipo de terapia se requiere una estrecha supervisión cada 6 meses. En la edad adulta hay que mantener unos adecuados niveles de esteroides sexuales y a veces inducir la fertilidad.

### • En los varones:

El objetivo del tratamiento es inducir la pubertad y mantener los caracteres sexuales secundarios con un tratamiento sustitutivo completo con *andrógenos*.

La *testosterona* nativa se absorbe bien por el tracto gastrointestinal pero es metabolizada muy rápidamente por el hígado por lo cual es imposible por esta vía mantener una adecuada concentración sérica de testosterona. Esto ha llevado a hacer modificaciones en la molécula de testosterona teniendo en la actualidad distintos derivados, entre otros se encuentran:

- Derivados alquilados que retrasan el metabolismo hepático y se administran por vía oral. Con ellos se han descrito defectos secundarios hepáticos por lo que no se usan.

- Esteres de testosterona: enantato y cipionato de testosterona. Estos han sido los más utilizados durante muchos años. Se administran por vía intramuscular, se acumulan y se van liberando de manera gradual prolongando su presencia en sangre. Al aumentar la dosis se incrementa el pico y la duración. Son eficaces para iniciar y mantener la virilización. Se pueden administrar cada 1 a 3 semanas cuando la pubertad ya se ha inducido para mantener la virilización, pero debido a la fluctuación de los niveles séricos, hay variaciones en su efecto sobre el humor, energía y libido.
- Testosterona para administrar por vía transdérmica en forma de parches o gel que está disponible desde el año 1994. Los primeros parches fueron de administración escrotal. Posteriormente estuvieron disponibles los parches corporales y el gel. La mayor ventaja es que permiten mantener unos niveles de testosterona relativamente estables.
  - Los parches de testosterona (Androderm®) liberan 5 mg de testosterona durante 24 horas. Pueden ser aplicados en la espalda, abdomen, parte superior de los brazos o muslos. La aplicación debe ser nocturna.
  - El gel de testosterona (Testogel®), es un gel hidroalcohólico aprobado por la FDA en el año 2000 y está disponible en España desde 2004 en sobres de 2,5 y 5 g que contiene 25 y 50 mg de testosterona, respectivamente. Esta preparación se aplica sobre la piel de los hombros o parte superior de los brazos y/o abdomen diariamente.
- Tabletas orales de testosterona aprobadas por la FDA en el año 2003 se adhieren a las encías y liberan testosterona a través de la mucosa oral a la circulación sistémica.

La monitorización del tratamiento con testosterona se hará valorando la respuesta clínica y los niveles de testosterona, la indicación del momento de la medida de testosterona variará según la preparación utilizada:

- Cuando utilizemos la vía IM la determinación de testosterona se hará a la mitad del tiempo de administración para mantener los niveles en un rango normal.
- En la vía transdérmica la medida de la testosterona puede hacerse en cualquier momento, se sabe que el pico de la misma se produce entre 6 y 8 horas después de su administración. Los valores deben mantenerse en el rango de normalidad. Si el paciente tiene un hipogonadismo hipergonadotropo la normalización de los niveles de LH deben ser usados para juzgar la idoneidad de la dosis.

Los efectos secundarios de la testosterona son escasos. Los parches pueden dar lugar a rashes cutáneos.

Si al inducir la pubertad comenzamos con dosis altas puede aparecer acné y/o ginecomastia.

- *En las niñas:*

Para inducir la pubertad hay que utilizar estrógenos y gestágenos. Los *estrógenos* pueden aportarse por vía oral o transdérmica. Los que se dan por vía oral tienen un importante efecto hepático pues la absorción intestinal los llevan inicialmente al hígado cosa que no ocurre con la vía transdérmica. Los estrógenos orales incrementan la globulina transportadora de tiroxina, la transportadora de corticoesteroides, la transportadora de hormonas sexuales, los triglicéridos, las lipoproteínas de alta densidad y los factores de coagulación. Estos efectos son menores con los esteroides transdérmicos por lo que son los preferidos. Los diferentes estrógenos orales tienen una eficacia similar ya que todos, tras ser absorbidos, se transforman, primariamente, a sulfato de estrona que es biológicamente inactivo. Este es continuamente desulfatado y convertido a estradiol. Aunque se administren en una sola dosis oral diaria las concentraciones de estradiol sérico se mantienen bastante constantes entre dosis. En general, 0.625 mg de estrógenos conjugados (Equin®), los estrógenos esterificados o el sulfato de estrona se consideran equivalente a 1 mg de estradiol micronizado, a 0.05 mg de estradiol transdérmico o a 5-10 mcg de etinil estradiol.

Los parches transdérmicos contienen 17  $\beta$  estradiol, los usados en la adolescente tiene entre 25 y 50 mcg. También hay parches combinados que contienen 17  $\beta$  estradiol con acetato de noretindrona o levonorgestrel y también existen estrógenos en gel.

Entre los *progestágenos* utilizados está el acetato de medroxiprogesterona a dosis de 5 a 10 mg/día, la progesterona micronizada a dosis de 100 a 200 mg/día, el levonorgestrel 30 mcg al día, noretindrona 5 mg/día o la drospirenona que tiene actividad progestagénica, anti-androgénica y anti-mineralocorticoide, éste es el que contiene el anticonceptivo Yasmin® (30 mcg de etinilestradiol y 3 mg de drospirenona). Todos ellos se administrarán durante 10 a 12 días en la segunda mitad del ciclo.

El tratamiento debe ser instaurado a la edad apropiada. La inducción tardía puede plantear problemas psicosociales. La terapia para inducir la pubertad es inicialmente estrógenos a bajas dosis durante 6 a 12 meses y luego se añaden los gestágenos. La dosis iniciales serán bajas y se cambian cada 6 meses: etinilestradiol 2 mcg al día los 6 meses iniciales, luego 5, 10, 15 y 20 mcg al día. También puede iniciarse con estradiol transdérmico a una dosis de 12.5 a 25 mcg día. Hay que añadir un progestágeno cuando haya un substancial desarrollo mamario, hemorragia vaginal o engrosamiento endometrial en la ecografía.

La terapia sustitutiva al finalizar la pubertad debe consistir en terapia cíclica con estrógenos (etinilestradiol 20 a 30 mcg al día) y progestágenos cíclicos, puede ser en píldoras anticonceptivas con bajas dosis de estrógenos o estrógenos transdérmicos durante 21 días añadiendo progestágenos durante 10-12 días en la 2ª mitad del ciclo. También pueden usarse los parches combinados de estrógenos y progestágenos (parches Evra®).

El retraso puberal puede tener implicaciones psi-

cológicas como un mal rendimiento escolar, pobre socialización y pobre autoestima. Por ello los sanitarios, los profesores y los padres deben tratarles según su edad y no según su apariencia y estimularles a que asuman sus responsabilidades e independencia.

Podemos **inducir la pubertad** de distintas maneras (ver tabla III) según el mecanismo productor de la alteración. Este tratamiento debe ser restringido a niños mayores de 14 años y niñas mayores de 12 años.

**Tabla III**

**Inducción de la pubertad**

**En el retraso constitucional:**

- **Niñas:** etinilestradiol en dosis de 2 a 5 mcg/día por vía oral, durante 3 a 6 meses.
- **Varones:** ésteres de testosterona por vía IM a una dosis de 50 a 100 mg cada 4 semanas durante 6 a 3 meses, respectivamente.

**En el resto:**

• **Niñas:**

1. Estrógenos
  - i. A dosis iniciales bajas que se aumentan cada 6 meses de etinilestradiol: 2 mcg/día los 6 meses iniciales, luego 5, 10, 15 y 20 mcg al día.
  - ii. Parches de estrógenos de estradiol transdérmico a una dosis de 12.5 a 25 mcg/ día
2. Progestágenos: durante 10 a 12 días en la segunda mitad del ciclo
  - i. acetato de medroxiprogesterona (Progevera®) .....5 a 10 mg/día
  - ii. progesterona micronizada (Progeffik®, Utragestan®) .....100 a 200 mg/día
  - iii. levonorgestrel (Norlevo®, Postinor®) .....30 mcg/día
  - vi. noretindrona (Primolut®) .....5 mg/día
  - v. drospirenona .....3 mg/día
3. Mantenimiento
  - i. Píldora anticonceptiva (Yasmin®, Meliane®, etc)
  - ii. Parche de estrógeno que aporte una dosis alrededor de 25 mcg/día + progestágenos orales
  - iii. Parche de estrógeno + progestágenos (Evra®)

• **Varones:**

1. Inducción de la pubertad:
  - i. Iniciar con ésteres de testosterona: enantato o cipionato (Testoviron depot®, Testex Elmu prolongatum®).
  - ii. Dosis inicial 40-50 mg/m<sup>2</sup> IM cada 4 semanas hasta finalizar el estirón puberal
  - iii. Luego 100 mg/m<sup>2</sup>/dosis cada 4 semanas hasta que finalice el crecimiento
2. Mantenimiento
  - i. Ésteres de testosterona: 100 mg/m<sup>2</sup>/dosis cada 2 semanas.
  - ii. Parches de testosterona de 2.5 y 5 mg (Androderm®)
  - iii. Gel de testosterona de 5 mg (Testogel®)

Inducción de la pubertad en varones con déficit de GnRH:

- Administración pulsátil de GnRH por vía subcutánea con bomba a intervalos de 90 a 120 minutos, a una dosis de 5 a 25 ng/kg incrementando la dosis progresivamente según respuesta individual tanto en el aspecto clínico como valorando los niveles de testosterona

Inducción de la pubertad en varones con déficit de gonadotropinas

- Administración de HCG 1000 a 1500 IU y FSH 75 a 100 UI sc en días alternos hasta la total inducción de la pubertad y conseguir la espermatogénesis.
- En ambos casos, mantenimiento semejante con parches, gel o ésteres de testosterona.

• **Fallo de GnRH**

Con la administración pulsátil de GnRH<sup>29</sup> por vía subcutánea con bomba a intervalos de 90 a 120 minutos, a una dosis de 5 a 25 ng/kg incrementando la dosis progresivamente según respuesta individual tanto en el aspecto clínico como valorando los niveles de testosterona. La respuesta a este tipo de tratamiento es variable. En general es eficaz para normalizar los niveles de LH, la función de las células de Leydig, la producción de testosterona y la espermatogénesis y menos eficaz en cuanto a inducir el crecimiento de los túbulos seminíferos y la fertilidad. La existencia previa de criptorquidia es un dato negativo para una buena respuesta.

• **Fallo de Gonadotropinas**

Podemos tratarlo con la administración de LH y FSH<sup>30</sup> en tres dosis a la semana. Una de las pautas utilizadas consiste en aportar HCG 1000 a 1500 IU y FSH 75 a 100 UI SC a días alternos hasta la total inducción de la pubertad y conseguir la espermatogénesis. Con este tipo de tratamiento se consigue aumentar el tamaño testicular. El mantenimiento se hará con testosterona.

• **Fallo gonadal primario** o en cualquiera de los otros supuestos:

Iniciar el tratamiento con ésteres de testosterona (enantato o cipionato)<sup>31</sup> IM 40-50 mg/m<sup>2</sup>/dosis cada 4 semanas, hasta que haya pasado el estirón puberal. Cuando el crecimiento llegue a niveles prepuberales se pasa a 100 mg/m<sup>2</sup>/dosis cada 4 semanas hasta que finalice el crecimiento y la dosis para mantener la virilización será de 100 mg/m<sup>2</sup>/dosis cada 2 semanas. Al llegar a adultos se puede pasar a la dosis de mantenimiento con parches de testosterona<sup>32</sup> o testosterona en gel diarios adaptadas a las necesidades individuales. No hay experiencia con parches o gel para inducir la pubertad.

**Bibliografía**

1. Parent AS, Teilmann G, Juul A et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 2003;24:668-693.
2. Roemmich JN, Rogol AD. Role of leptin during childhood growth and development. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:749-764.
3. Anderson SE, Must A. Interpreting the continued decline in the average age at menarche: results from two nationally representative surveys of U.S. girls studied 10 years apart. *J Pediatr* 2005;147:753-760.
4. Whincup PH, Gilg JA, Odoki K et al. Age of menarche in contemporary british teenagers: survey of girls born between 1982 and 1986. *BMJ* 2001;322:1095-1096.

5. Lebrethon MC, Bourguignon JP. Management of central isosexual precocity: diagnosis, treatment and outcome. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:394-399.
6. Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? *Pediatrics* 2003;111:47-51.
7. Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM et al. Aetiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;13:Suppl 1:695-701.
8. De Sanctis V, Corrias A, Rizzo V et al. Aetiology of central precocious puberty in males: the results of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:Suppl 1:687-693.
9. Chemaitilly W, Trivin C, Adan L et al. Central precocious puberty: clinical and laboratory features. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:289-294.
10. Diefenthaler L, Golendziner E, Monteiro JA et al. Ovarian and uterine findings in pelvis sonography. *J Ultrasound Med* 2002;21:1237-1246.
11. Ziereisen F, Guissard G, Damry N et al. Sonographic imaging of paediatric female pelvis. *Eur Radiol* 2005;15:1296-1309.
12. Chalumeau M, Hadjiathanasiou CG, Ng SM et al. Selecting girls with precocious puberty for brain imaging: validation of a European evidence-based diagnosis rule. *J Pediatr* 2003;143:445-450.
13. Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: Adult height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4583-4590.
14. Lazar L, Kauli R, Pertzalan A et al. Gonadotropin-suppressive therapy in girls with early and fast puberty affects the pace of puberty but not total pubertal growth or final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2090-2094.
15. Carel JC, Lahlou N, Jaramillo O et al. Treatment of central precocious puberty by subcutaneous injections of leuporelin 3-month depot (11.25 mg). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4111-4116.
16. Trueman JA, Tillmann V, Cusick CF et al. Suppression of puberty with long acting goserelin (Zoladex-LA): effect on gonadotropin response to GnRH in the first treatment cycle. *Clin Endocrinol* 2002;57:223-230.
17. Yturriaga R, Barrio R, Pérez-Caballero C. Pubertad Precoz Central Idiopática: tratamiento con aGnRH vs aGnRH y hGH: Estudio comparativo a talla final. *An Pediatr* 2003;58 (2):134-137.
18. Kletter GB, Kelch RP. Effects of gonadotropin-releasing hormone analogue therapy on adult stature in precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:331-334.
19. Klein KO, Barnes KM, Jones JV et al. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonist: The National Institutes of Health experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4711-4716.
20. Lampit M, Golander A, Guttmann H et al. Estrogen Mini-Dose replacement during GnRH agonist therapy in Central Precocious Puberty. A Pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:687-690.
21. Shenker A, Laue L, Kosugi S et al. A constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor in familial male precocious puberty. *Nature* 1993;365:652-654.
22. Soriano-Guillen L, Lahlou N, Chauvet G et al. Adult height after ketoconazol treatment in patients with familial male-limited precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5197-5204.
23. Lumbroso S, Paris F, Sultan C. Activating Gs alpha-mutation: Analysis of 113 patients with signs of McCune Albright Syndrome. A European Collaborative Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2107-2113.