

## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO DE LA PUBERTAD PRECOZ

# Monitorización durante el tratamiento de la pubertad precoz: Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la pubertad precoz

Jessie N. Zurita-Cruz<sup>1</sup>, Margarita Torres-Tamayo<sup>2</sup>, Blanca E. Aguilar-Herrera<sup>3</sup>, América L. Miranda-Lora<sup>4</sup>, Aleida J. Rivera-Hernández<sup>1</sup>, Raúl Calzada-León<sup>5</sup>, Marco A. Morales-Pérez<sup>6</sup>, Miriam M. Padrón-Martínez<sup>5</sup>, María L. Ruiz-Reyes<sup>5</sup>, Leticia M. García-Morales<sup>4</sup>, Consuelo Barrón-Uribe<sup>3</sup>, Sletza L. Arguinzoniz-Valenzuela<sup>5</sup>, Mayra C. Torres-Castañeda<sup>7</sup>, Lorena Lizárraga-Paulín<sup>7</sup>, Jorge A. Núñez-Hernández<sup>8,9</sup>, Judith Cornejo-Barrera<sup>10</sup>, María T. Vidal-González<sup>11</sup>, María R. Martínez-Alvarado<sup>2</sup>, Elisa Nishimura-Meguro<sup>3</sup>, Luz E. Bravo-Ríos<sup>3</sup>, Eulalia P. Garrido-Magaña<sup>1</sup>, José A. Orozco-Morales<sup>4</sup>, Patricia G. Medina-Bravo<sup>4</sup>, Ninel Coyote-Estrada<sup>3</sup> y M. Fernanda Castilla-Peón<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México; <sup>2</sup>Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México; <sup>3</sup>Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica, Ciudad de México; <sup>4</sup>Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México; <sup>5</sup>Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; <sup>6</sup>Hospital General de Zona No. 18, IMSS, Playa del Carmen, Quintana Roo; <sup>7</sup>Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México; <sup>8</sup>Hospital General Regional 220, IMSS, Estado de México; <sup>9</sup>Instituto Materno Infantil del Estado de México, Toluca, Estado de México; <sup>10</sup>Hospital Infantil de Tamaulipas, Ciudad Victoria, Tamaulipas; <sup>11</sup>Hospital del Niño y el Adolescente Morelense, Cuernavaca, Morelos. México

## Resumen

La Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica elaboró una guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la pubertad precoz. Este documento presenta recomendaciones relacionadas con la monitorización del tratamiento y el seguimiento de pacientes con pubertad precoz central. La descripción detallada de la metodología para el desarrollo de esta guía y del sistema de gradación, así como la síntesis de la evidencia en la que se basa, pueden consultarse en este mismo suplemento.

**Palabras clave:** Pubertad precoz. Tratamiento. Guía de práctica clínica.

## Monitoring during the treatment of precocious puberty: Clinical guideline for the diagnosis and treatment of precocious puberty

## Abstract

The Mexican Society of Pediatric Endocrinology developed a clinical practice guide for the diagnosis and treatment of precocious puberty. This document presents recommendations related to the monitorization of the treatment and follow-up of patients with central precocious puberty. The detailed description of the methodology for the development of this guide and the grading system, as well as the synthesis of the evidence on which it is based, can be consulted in this same supplement.

**Key words:** Precocious puberty. Treatment. Clinical practice guideline.

### Correspondencia:

\*M. Fernanda Castilla-Peón

E-mail: fernandacastillapeon@gmail.com

1665-1146/© 2020 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 24-03-2020

Fecha de aceptación: 28-03-2020 Disponible en internet: 23-06-2020

DOI: 10.24875/BM HIM.20000086 [www.bmhim.com](http://www.bmhim.com)

La calidad de la evidencia de las recomendaciones sobre intervenciones se expresa con números arábigos de acuerdo con el sistema de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)<sup>1</sup>. La calidad de la evidencia de las recomendaciones sobre el diagnóstico se expresa con números romanos de acuerdo con el sistema del Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM)<sup>1</sup>.

## Monitorización del tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (aGnRH)

Los objetivos del seguimiento en los pacientes con pubertad precoz son los siguientes:

- Asegurar un adecuado bloqueo de la pubertad cuando se haya optado por esta intervención.
- Optimizar la seguridad de la intervención.
- Optimizar los desenlaces de interés (talla, salud psicosocial, otros).

Para alcanzar estos objetivos se hacen las siguientes recomendaciones:

**Recomendación 5.1.** Se recomienda considerar una revisión clínica y bioquímica (hormona luteinizante [LH] y hormonas sexuales) a los 3 meses después del inicio de un aGnRH para el tratamiento de la pubertad precoz con el fin de evaluar la progresión del desarrollo puberal.

(Buena práctica clínica | Nivel de evidencia: 4 SIGN.)

**Recomendación 5.2.** Si a los 3 meses no hay progresión puberal, se recomienda considerar valoraciones clínicas, cuando menos cada 6 meses, mientras se continúa el tratamiento con aGnRH para los siguientes propósitos: 1) identificar signos de progresión puberal; 2) evaluar el crecimiento; 3) interrogar sobre efectos adversos; y 4) evaluar la repercusión psicosocial del estado puberal del paciente.

(Buena práctica clínica | Nivel de evidencia: 4 SIGN.)

**Recomendación 5.3.** Se recomienda evaluar los siguientes aspectos en cada visita de seguimiento: 1) estadio de Tanner; 2) diámetro y consistencia mamaria/volumen testicular (según aplique); y 3) velocidad de crecimiento. El incremento de cualquiera de estos indicadores sugiere la posibilidad de falla del bloqueo puberal.

(Buena práctica clínica | Nivel de evidencia: 4 SIGN.)

**Recomendación 5.4.** Se recomienda evaluar la edad ósea cuando menos una vez al año.

(Buena práctica clínica | Nivel de evidencia: 4 SIGN.)

## Evidencia

### Eficacia en el bloqueo de la pubertad

Los reportes de la frecuencia de fracaso en la inhibición de la pubertad, evaluada mediante la supresión del pico de LH tras el estímulo, son muy variables. Con leuprorelin se han reportado tasas de falla desde el 33% con la dosis de 11.25 mg trimestral (si se evalúa a los 3 meses de tratamiento) hasta menos del 5% para las dosis de 7.5 mg mensual y de 22.5 y 30 mg trimestrales<sup>2-8</sup>. Esta información se encuentra resumida y se puede consultar en el documento de Torres-Tamayo, et al.<sup>2</sup> en este suplemento.

La frecuencia de fracaso disminuye con el tiempo de tratamiento. (Nivel de evidencia: 1– SIGN.)

### Eventos adversos

Fuera del dolor local en el sitio de aplicación, los ensayos clínicos que reportan eventos adversos no muestran diferencias entre los grupos que reciben aGnRH y los que reciben placebo<sup>9-11</sup>. (Nivel de evidencia: 1– SIGN.)

### Seguimiento de los pacientes con pubertad precoz central

En la mayoría de los centros especializados que atienden pacientes con pubertad precoz, el seguimiento se da a los 3 meses después de la primera aplicación del aGnRH, y posteriormente es trimestral o semestral hasta la suspensión del tratamiento<sup>6,12-17</sup>.

En la mayoría de los centros especializados que atienden pacientes con pubertad precoz, el seguimiento clínico de la supresión puberal consiste en la evaluación de la escala de Tanner de desarrollo sexual, la velocidad de crecimiento y la maduración esquelética<sup>6,11,13-15,17-20</sup>.

### Periodicidad de la evaluación de la edad ósea

En la mayoría de los centros especializados que atienden pacientes con pubertad precoz, la edad ósea se evalúa en forma semestral o anual. La evaluación de la edad ósea puede proporcionar información relevante de utilidad para la toma de decisiones sobre intervenciones dirigidas a incrementar la talla adulta. Es poco probable que la edad ósea cambie significativamente en intervalos menores de 3 meses<sup>5,14-17</sup>.

## Consideraciones

Puesto que la frecuencia de falla en el bloqueo de la pubertad con la mayoría de las presentaciones es mayor del 10%, es importante vigilar la adecuada supresión de la pubertad, cuando menos clínicamente en la fase inicial del tratamiento.

Es posible que se identifiquen datos sutiles de progresión puberal a los 3 meses de la primera dosis de aGnRH debido a la estimulación inicial de la secreción de gonadotropinas. En tal caso, se recomienda una vigilancia clínica, y posiblemente bioquímica, más frecuente antes de concluir que ha fracasado la inhibición puberal.

Afortunadamente, los aGnRH para interrumpir la pubertad tienen un buen perfil de seguridad a corto y largo plazo, lo que permite espaciar las valoraciones clínicas.

**Recomendación 5.5.** En las niñas en tratamiento con aGnRH para el bloqueo de la pubertad se recomienda realizar determinaciones basales de LH y de estradiol a partir de los 3 meses de iniciado el tratamiento con aGnRH. Una concentración de LH  $< 0.3$  UI/l y el estradiol en rangos prepúberales, acompañados de ausencia de indicadores clínicos de progresión de la pubertad, señalan un bloqueo exitoso. (Recomendación condicionada | Nivel de evidencia: III OCEBM.)

**Recomendación 5.6.** Se recomienda que las determinaciones basales de LH y de estradiol para la monitorización del bloqueo de la pubertad se realicen en la semana previa a la siguiente dosis de aGnRH. (Buena práctica clínica | Nivel de evidencia: 4 SIGN.)

**Recomendación 5.7.** En las niñas en tratamiento con aGnRH para el bloqueo puberal se recomienda realizar la medición de LH estimulada para identificar escape del bloqueo en aquellos casos con datos clínicos sugerentes de progresión puberal (i.e., crecimiento mamario, aceleración de la velocidad de crecimiento o progresión de la edad ósea mayor que la progresión de la cronológica o la talla) o con LH basal  $> 0.3$  UI/l.

(Recomendación condicionada | Nivel de evidencia: III OCEBM.)

**Recomendación 5.8.** Se recomienda realizar la vigilancia del bloqueo puberal en los niños mediante la medición del volumen testicular. No se recomienda realizar sistemáticamente pruebas de estimulación de LH en los varones para vigilar la adecuada supresión de gonadotropinas.

(Buena práctica clínica | Nivel de evidencia: 4 SIGN.)

**Recomendación 5.9.** Se recomienda incrementar la dosis de aGnRH en caso de progresión clínica de la pubertad, una vez que se ha confirmado la adecuada adherencia al tratamiento.

(Recomendación condicionada | Nivel de evidencia: 1- SIGN.)

## Evidencia

La sensibilidad de la LH basal para identificar el escape al bloqueo puberal es de aproximadamente el 70% y la especificidad es cercana al 80%<sup>12,13</sup>. Para que estos datos puedan ser útiles, es necesario examinarlos a la luz de la probabilidad preprueba de escape o éxito del bloqueo puberal.

En un estudio en el que 36 de 270 (13%) pacientes mostraron escape del bloqueo puberal, la probabilidad de tener escape puberal si la LH basal era  $\geq 0.3$  UI/l fue del 38%, mientras que la probabilidad de estar en bloqueo puberal exitoso si la LH era  $< 0.3$  UI/l fue del 94% (vs. probabilidad preprueba del 87%)<sup>12</sup>.

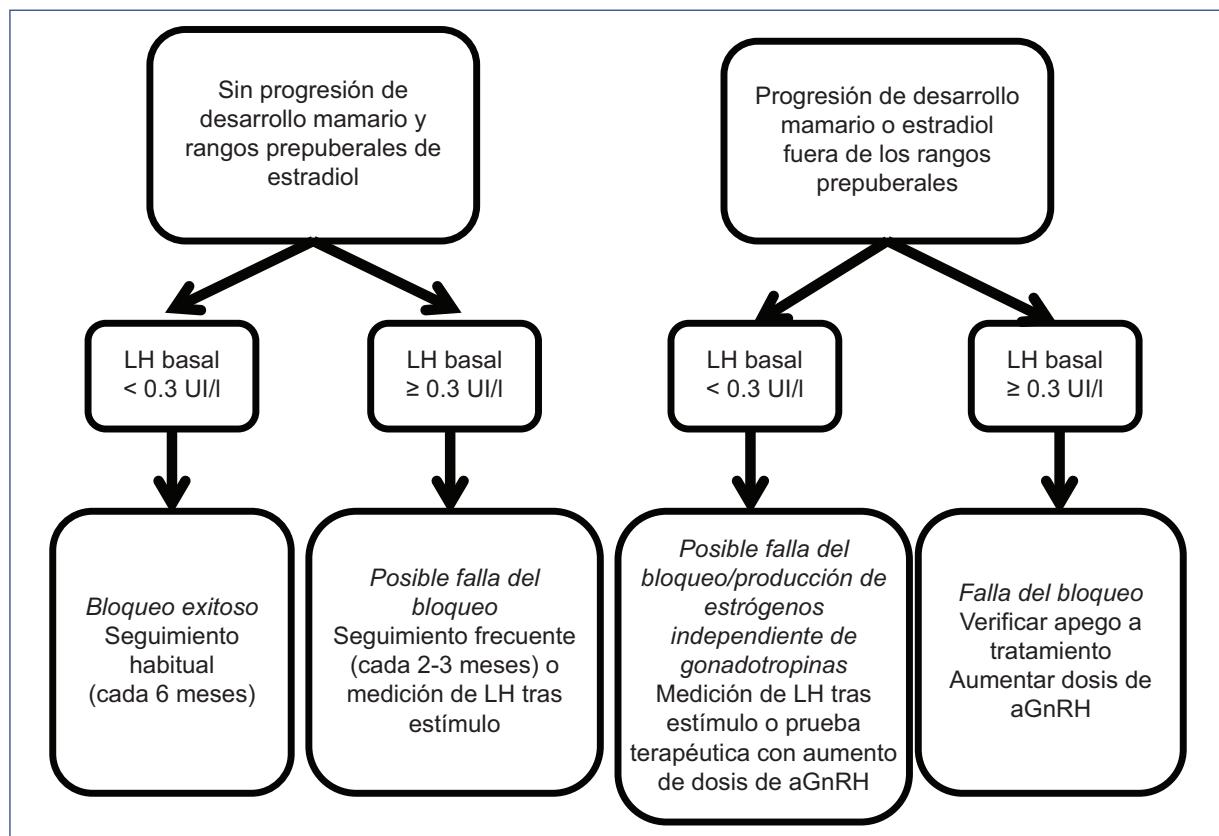
En otro estudio en el que solo 10 de 502 (2%) pacientes escaparon al bloqueo puberal (LH estimulada  $> 4$  UI/l), la probabilidad de que un sujeto con una concentración basal de LH  $\geq 0.6$  UI/l tuviera falla del bloqueo fue solo del 7%, mientras que la probabilidad de tener bloqueo exitoso si la LH basal era  $< 0.6$  UI/l fue del 99% (vs. probabilidad preprueba del 98%)<sup>13</sup>.

## Consideraciones

Los estudios disponibles sobre el rendimiento diagnóstico de la LH basal para el diagnóstico de escape al bloqueo puberal se han realizado exclusivamente en el sexo femenino, por lo que solo son aplicables a esta población.

Por otro lado, en el sexo masculino, el volumen testicular es un indicador clínico fiable de actividad puberal. Durante el seguimiento puede asumirse un adecuado bloqueo puberal en un varón que no tiene incremento en el volumen testicular. Sin embargo, puede ser necesario verificar la supresión de la producción de andrógenos para descartar la coexistencia de condiciones que cursen con una producción elevada de andrógenos (i.e., hiperplasia suprarrenal congénita).

El rendimiento diagnóstico de la concentración basal de LH para diagnosticar escape al bloqueo puberal es limitado; además, es necesario interpretarla a la luz del



**Figura 1.** Esquema de monitorización en pacientes de sexo femenino con pubertad precoz en tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (aGnRH).

grado de sospecha clínica de escape puberal (probabilidad pre prueba).

En los casos en que no existan datos clínicos de progresión puberal y la LH sea  $> 0.3$  UI/l es razonable elegir entre dos conductas: llevar una vigilancia clínica más estrecha de lo habitual (cada 2 o 3 meses), con el fin de identificar oportunamente datos clínicos de pubertad que confirmarían la falla del bloqueo, o bien realizar la medición de la LH tras el estímulo.

La medición de la LH tras el estímulo con aGnRH es una prueba laboriosa, costosa y no disponible en todos los centros. Por esta razón, una alternativa válida es la vigilancia clínica frecuente de la progresión del estado puberal. Sin embargo, en algunos casos específicos, la prueba de estimulación puede ser la única forma de diferenciar entre el fracaso del bloqueo puberal y la producción de estrógenos independiente del aGnRH, la cual puede coexistir con una pubertad precoz verdadera, como en el síndrome de McCune-Albright y otras condiciones.

En la **Figura 1** se propone un algoritmo diagnóstico-terapéutico para la monitorización de las pacientes con pubertad precoz en tratamiento con aGnRH.

**Recomendación 5.10.** Se puede considerar acortar el intervalo entre las aplicaciones de aGnRH como opción al incremento de dosis en los casos en que se corrobore el fracaso en la inhibición de la pubertad con aGnRH y una vez confirmada la adecuada adherencia al tratamiento.

(Buena práctica clínica | Nivel de evidencia: 4 SIGN.)

## Evidencia

La aplicación de aGnRH a intervalos más cortos de lo recomendado por el fabricante es una práctica común para aumentar la dosis de aGnRH ante un fracaso en el bloqueo de la pubertad, y ha sido reportada en la literatura<sup>21</sup>, si bien no se identificaron ensayos que evaluaran la efectividad ni la seguridad de esta práctica.

## Suspensión del bloqueo con aGnRH

**Recomendación 5.11.** Se recomienda considerar suspender el tratamiento con aGnRH cuando el paciente se encuentre preparado psicosocialmente para asumir los cambios de la pubertad y el pronóstico de talla final sea cercano a la talla blanco familiar. (Buena práctica clínica | Nivel de evidencia: 4 SIGN.)

**Recomendación 5.12.** No se recomienda prolongar el bloqueo de la pubertad con aGnRH más allá de los 12 años de edad cronológica en pacientes de sexo femenino ni más allá de los 14 años en los de sexo masculino. (Buena práctica clínica | Nivel de evidencia: 4 SIGN.)

## Evidencia

No existe evidencia para sustentar que habrá una mejoría en la estatura final de los pacientes si se prolonga el tratamiento con los aGnRH más allá de los 12.5 años en el sexo femenino o 13 años en el sexo masculino. Además, por su mecanismo de acción, esto conlleva un riesgo de efectos deletéreos en la salud ósea y psicossexual al limitar el efecto de las hormonas sexuales a una edad en la que sus pares de la población general ya están expuestos a ellas.

En los centros especializados en atención de la pubertad precoz se utilizan diferentes criterios para decidir la suspensión de los aGnRH. El parámetro más frecuentemente utilizado para decidir la suspensión del aGnRH es la edad ósea. Se utiliza como criterio una edad ósea de entre 12.5 y 15 años, y tiende a ser más avanzada cuando el objetivo del tratamiento es incrementar la talla final y se usa hormona de crecimiento como cointervención para este fin<sup>11,14,18-20,22-26</sup>. En este sentido, también se toma en cuenta el criterio para suspender el tratamiento de una desaceleración de la velocidad de crecimiento a < 1-4 cm/año<sup>11,14,18</sup>.

En cuanto a la edad cronológica, en general no suele continuarse el tratamiento con aGnRH más allá de los 12 años en las pacientes de sexo femenino<sup>17,23</sup>.

## Consideraciones

La duración del bloqueo de la pubertad debe decidirse conforme a los objetivos que motivaron su inicio: optimización del ajuste psicosocial y optimización de la talla final.

Un posible riesgo del uso prolongado de aGnRH es la falta de acreción de masa ósea como consecuencia del hipogonadismo inducido. Por ello, no es razonable mantener a los pacientes en estado hipogonádico más allá de la edad en la que la mayoría de sus pares se

encuentran ya en la pubertad. Si por algún motivo se considera necesario evitar las manifestaciones de la pubertad más allá de las edades normales (i.e., inhibir la menstruación en una adolescente con discapacidad), se sugiere buscar otras alternativas.

## Seguimiento a largo plazo de los pacientes que cursaron con pubertad precoz

**Recomendación 5.13.** Se recomienda dar seguimiento a los pacientes que han suspendido el uso de aGnRH cuando menos hasta corroborar clínicamente el reinicio de la pubertad. El seguimiento de los casos con pubertad precoz central secundaria dependerá de la etiología. (Buena práctica clínica | Nivel de evidencia: 4 SIGN.)

**Recomendación 5.14.** Se recomienda que los sujetos con antecedentes de pubertad precoz que hayan sido tratados o no con aGnRH reciban el mismo esquema de vigilancia del estado de salud y pruebas diagnósticas de tamizaje que la población general. No se recomienda ningún seguimiento específico para evaluar la salud ósea, metabólica, reproductiva o psicológica distinto del recomendado para la población general. (Recomendación fuerte | Nivel de evidencia: 2+ SIGN.)

## Evidencia

### Efecto en la salud ósea

Dos estudios observacionales comparativos de sujetos en edad adulta o casi adulta que habían recibido tratamiento para la pubertad precoz con aGnRH, comparados con sujetos que rechazaron el tratamiento con aGnRH<sup>21</sup> o con sujetos sanos de la población general<sup>27</sup>, y dos estudios descriptivos<sup>28,29</sup>, han evaluado marcadores de salud ósea, incluyendo la densitometría ósea. Ninguno de los estudios que evaluó la salud ósea encontró diferencias en estos marcadores con respecto al grupo comparativo o a los datos normativos de la población general. No hay evidencia de que el tratamiento con aGnRH tenga un efecto negativo a largo plazo en la salud ósea. (Nivel de evidencia 2+ SIGN.)

### Salud reproductiva y fertilidad

Aunque los estudios observacionales a largo plazo han identificado una mayor frecuencia de hiperandrogenismo u oligomenorrea en las mujeres con antecedente de pubertad precoz central, este riesgo no parece ser

diferente entre las mujeres que recibieron tratamiento con aGnRH y las que no<sup>30</sup>. Los estudios observacionales descriptivos reportan una frecuencia de alteraciones menstruales y de síndrome de ovario poliquístico similar a la de la población general<sup>21,28,31,32</sup>. No hay evidencia de que los aGnRH tengan algún efecto negativo en la salud reproductiva o la fertilidad. (Nivel de evidencia 2- SIGN.)

## Efectos metabólicos

Los ensayos clínicos y los estudios observacionales a largo plazo no han encontrado diferencia en el índice de masa corporal ni en el porcentaje de grasa corporal al final de la adolescencia entre los sujetos tratados y no tratados con aGnRH<sup>18,33</sup>. Un estudio descriptivo reporta niveles de glucosa, resistencia a la insulina y lípidos en adolescentes previamente tratados con aGnRH por pubertad precoz dentro de los rangos normativos. (Nivel de evidencia 2+ SIGN.)

## Bibliografía

1. Torres-Tamayo M, Zurita-Cruz JN, Aguilar-Herrera BE, Miranda-Lora AL, Calzada-León R, Rivera-Hernández AJ, et al. Metodología para la elaboración de la Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la pubertad precoz. Bol Med Hosp Infant Mex. 2020;77(Supl 1):1-6.
2. Torres-Tamayo M, Zurita-Cruz JM, Aguilar-Herrera BE, Miranda-Lora AL, Calzada-León R, Rivera-Hernández AJ, et al. Inhibición de la pubertad: Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la pubertad precoz. Bol Med Hosp Infant Mex. 2020;77(Supl 1):19-25.
3. Badaru A, Wilson DM, Bachrach LK, Fechner P, Gandrud LM, Durham E, et al. Sequential comparisons of one-month and three-month depot leuprolide regimens in central precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:1862-7.
4. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJP, Mendonca BB. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:4338-42.
5. Fuld K, Chi C, Neely EK. A randomized trial of 1- and 3-month depot leuprolide doses in the treatment of central precocious puberty. J Pediatr. 2011;159:982-7.e1.
6. Lee PA, Neely EK, Fuqua J, Yang D, Larsen LM, Mattia-Goldberg C, et al. Efficacy of leuprolide acetate 1-month depot for central precocious puberty (CPP): growth outcomes during a prospective, longitudinal study. Int J Pediatr Endocrinol. 2011;2011:7.
7. Mostafa NM, Hosmane B, Larsen LM, Chwalsiz K, Chiu YL, Pradhan RS. Pharmacokinetic and exposure-response analyses of leuprolide following administration of leuprolide acetate 3-month depot formulations to children with central precocious puberty. Clin Drug Investig. 2014;34:441-8.
8. Mul D, de Muinck Keizer-Schrama SM, Oostdijk W, Drop SL. Auxological and biochemical evaluation of pubertal suppression with the GnRH agonist leuprolide acetate in early and precocious puberty. Horm Res. 1999;51:270-6.
9. Mericq V, Lammoglia JJ, Unanue N, Villaruel C, Hernández MI, Ávila A, et al. Comparison of three doses of leuprolide acetate in the treatment of central precocious puberty: preliminary results. Clin Endocrinol (Oxf). 2009;71:686-90.
10. Van Gool SA, Kamp GA, Balen HVV, Mul D, Waelkens JJ, Jansen M, et al. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:1402-8.
11. Pucarelli I, Segni M, Ortore M, Arcadi E, Pasquino AM. Effects of combined gonadotropin-releasing hormone agonist and growth hormone therapy on adult height in precocious puberty: a further contribution. J Pediatr Endocrinol Metab. 2003;16:1005-10.
12. Kandemir N, Demirbilek H, Özön ZA, Gönc N, Alikasifoğlu A. GnRH stimulation test in precocious puberty: single sample is adequate for diagnosis and dose adjustment. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2011;3:12-7.
13. Lee PA, Klein K, Mauras N, Neely KE, Bloch CA, Larsen L, et al. Efficacy and safety of leuprolide acetate 3-month depot 11.25 milligrams or 30 milligrams for the treatment of central precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:1572-80.
14. Mul D, Oostdijk W, Waelkens JJ, Drop SLS. Final height after treatment of early puberty in short adopted girls with gonadotrophin releasing hormone agonist with or without growth hormone. Clin Endocrinol (Oxf). 2005;63:185-90.
15. Mul D, Oostdijk W, Waelkens JJ, Schulpen TW, Drop SL. Gonadotrophin releasing hormone agonist treatment with or without recombinant human GH in adopted children with early puberty. Clin Endocrinol (Oxf). 2001;55:121-9.
16. Papadimitriou DT, Dermitzaki E, Papagianni M, Papaioannou G, Papaevangelou V, Papadimitriou A. Anastrozole plus leuprorelin in early maturing girls with compromised growth: The "GAIL" study. J Endocrinol Invest. 2016;39:439-46.
17. Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, Matrunola M, Cerroni F. Adult height in girls with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogues and growth hormone. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:449-52.
18. Lazar L, Kauli R, Pertzeln A, Phillip M. 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;87:2090-4.
19. Oostdijk W, Rikken B, Schreuder S, Otten B, Odink R, Rouwé C, et al. Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRH agonist. Arch Dis Child. 1996;75:292-7.
20. Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Antoniuzzi F, et al. Analysis of the factors affecting auxological response to GnRH agonist treatment and final height outcome in girls with idiopathic central precocious puberty. Eur J Endocrinol. 1999;141:140-4.
21. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. 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. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:190-5.
22. Bereket A. A critical appraisal of the effect of gonadotropin-releasing hormone analog treatment on adult height of girls with central precocious puberty. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2017;9(Suppl 2):33-48.
23. Kumar M, Mukhopadhyay S, Dutta D. Challenges and controversies in diagnosis and management of gonadotropin dependent precocious puberty: an Indian perspective. Indian J Endocrinol Metab. 2015;19:228-35.
24. Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Antoniuzzi F, et al. When to stop GnRH analog therapy: the experience of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000;13(Suppl 1):759-64.
25. Cassio A, Cacciari E, Balsamo A, Bal M, Tassinari D. Randomised trial of LHRH analogue treatment on final height in girls with onset of puberty aged 7.5-8.5 years. Arch Dis Child. 1999;81:329-32.
26. Kauli R, Galatzer A, Konreich L, Lazar L, Pertzeln A, Laron Z. Final height of girls with central precocious puberty, untreated versus treated with cyproterone acetate or GnRH analogue. A comparative study with re-evaluation of predictions by the Bayley-Pinneau method. Horm Res. 1997;47:54-61.
27. Alessandri SB, Pereira F de A, Villela RA, Antonini SR, Elias PC, Martinelli Jr CE, et al. Bone mineral density and body composition in girls with idiopathic central precocious puberty before and after treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist. Clinics. 2012;67:591-6.
28. Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. J Clin Endocrinol Metabol. 1999;84:4583-90.
29. Wacharasindhu S, Petwijit T, Aroonparkmongkol S, Srivuthana S, Kingpetch K. Bone mineral density and body composition in Thai precocious puberty girls treated with GnRH agonist. J Med Assoc Thai. 2006;89:1194-8.
30. 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. 2014;80:570-6.
31. Chiocca E, Dati E, Baroncelli GI, Mora S, Parrini D, Erba P, et al. Body mass index and body composition in adolescents treated with gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin depot for central precocious puberty: data at near final height. Neuroendocrinology. 2009;89:441-7.
32. Heger S, Müller M, Ranke M, Schwarz HP, Waldhauser F, Partsch CJ, et al. Long-term GnRH agonist treatment for female central precocious puberty does not impair reproductive function. Mol Cell Endocrinol. 2006;254-255:217-20.
33. Lazar L, Lebenthal Y, Yackobovitch-Gavan M, Shalitin S, De Vries L, Phillip M, et al. Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: BMI evolution, metabolic outcome, and general health between third and fifth decades. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:1445-51.