

Beneficios y efectos secundarios del tratamiento con análogos de la GnRH en la pubertad precoz central

F. Rodríguez Hierro

Profesor Titular Universidad de Barcelona. Hospital de Sant Joan de Déu de Barcelona

Hace ahora más de 50 años que Lawson Wilkins señalaba en un editorial del *New England Journal of Medicine* cuyo título era “*La necesidad de un inhibidor de las gonadotropinas*” que “*Un método de suprimir las secreción de las gonadotropinas hipofisarias...podría conducir a la prevención o control de la pubertad precoz*”¹. Casi 30 años más tarde se comunicaban los excelentes resultados obtenidos para detener la pubertad precoz en una niña de dos años con un agonista de la hormona liberadora de las gonadotropinas de acción prolongada (aGnRH) y se proponía este medicamento como posible tratamiento de la pubertad precoz idiopática².

En la actualidad nadie duda que los aGnRH constituyen el tratamiento de elección de la pubertad precoz central (PPC): la detención de la pubertad es inmediata, el efecto se mantiene durante años y desaparece rápidamente cuando se retira la medicación, mejora la talla final y por otra parte sus efectos secundarios son poco frecuentes y de menor importancia.

En el momento actual el interés del uso de los agonistas se centra básicamente en tres interrogantes, que tienen relación, más que con la pubertad precoz, con el crecimiento y con la talla final: 1) ¿Mejoran la talla final de pacientes que simplemente presentan una pubertad adelantada?; 2) ¿mejoran la talla final de pacientes con talla baja idiopática bien como tratamiento único o bien como tratamiento asociado a hormona de crecimiento?; y 3) ¿mejoran la talla final de pacientes carentes de hormona de crecimiento, en este caso siempre como tratamiento complementario de la administración sustitutiva de hormona de crecimiento?. En estas tres posibles indicaciones la justificación fisiopatológica parece clara: Los agonistas frenarían y retrasarían la función gonadotropa de la hipófisis y con-

siguientemente la maduración de las gónadas y la producción de esteroides sexuales, con lo que se retrasaría el cierre de la epífisis y se prolongaría el tiempo de crecimiento prepuberal. Hasta aquí todo es rigurosamente cierto, pero... ¿justifican los datos clínicos existentes, es decir la mejoría de la talla final, el uso de agonistas en pacientes con talla baja y mal pronóstico de talla final pero sin pubertad precoz? Esto es motivo de controversia y la relación beneficio/riesgo no siempre es favorable.

EFFECTOS BENEFICIOSOS

Hormonales

Tras unos días en que ejercen un estímulo hipofisario y aumentan transitoriamente el nivel de gonadotropinas y consecuentemente el de esteroides sexuales en plasma la hipófisis deja de producir y liberar gonadotropinas y los niveles de esteroides sexuales caen a niveles prepuberales. Se reduce también la secreción de GH.

Clínicos

En las niñas se observa una regresión de los caracteres sexuales secundarios: las mamas pierden turgencia y disminuyen de tamaño, el útero y los ovarios disminuyen igualmente de tamaño, el flujo vaginal se reduce y la menstruación, si es que hay había aparecido, desaparece. En los niños el volumen testicular disminuye, las erecciones se hacen menos frecuentes y las poluciones, si habían aparecido, desaparecen. En ambos sexos el pelo sexual persiste o incluso aumenta ligeramente. Por otra parte, se ha señalado menor agresividad y una mejoría en el comportamiento y rendimiento escolar.

Correspondencia: Prof. F. Rodríguez Hierro
Hospital de Sant Joan de Déu de Barcelona
P.º Sant Joan de Déu, 2. 08950. Esplugues (Barcelona).

Crecimiento, maduración ósea y talla final

La velocidad de crecimiento y de maduración ósea se reducen. La maduración ósea avanza muy lentamente y la relación edad ósea/edad cronológica, que en el momento del diagnóstico suele estar claramente aumentada y ser superior a la unidad, tiende a disminuir y a acercarse a la unidad, mejorándose de esta forma el pronóstico de talla final.

El lento avance de la maduración ósea y el retraso del cierre del cartílago de crecimiento que suelen ser más intensos que la reducción de la velocidad de crecimiento hacen que el pronóstico de talla final mejore. En el momento actual hay numerosas series de pacientes con PPC que han alcanzado la talla final³⁻⁸. En general en la mayoría de los pacientes la talla final alcanzada es mejor a la que existe al inicio del tratamiento y peor que la que se estima al final del mismo y en casi todos los casos se encuentra próxima a la talla diana familiar y en las chicas suele ser superior a 150 cm. En todo caso, hay una amplia variación individual y entre los factores que mejoran la talla final figuran: talla alta al inicio del tratamiento, escaso avance de la edad ósea al inicio del tratamiento, talla diana familiar alta, tratamiento precoz y continuado, hasta una edad ósea de 12,0-12,5 años en chicas y entre 13,0 y 14,0 en varones, sexo femenino, edad tardía al iniciarse la pubertad y PPC de mecanismo idiopático.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Se han descrito numerosos efectos secundarios, pero en general son poco frecuentes y de importancia secundaria.

Reacciones locales de dolor e intolerancia

Parecen casi inevitables si se tiene en cuenta el carácter "depol" del fármaco. No obstante, los productos liofilizados actuales se toleran mucho mejor que las primeras preparaciones no liofilizadas que requerían una aguja muy gruesa para su administración.

El tratamiento actual consiste habitualmente en la administración cada 28 días del agonista por vía intramuscular profunda. Con la intención de reducir la frecuencia de las inyecciones se ha probado si la administración de una dosis más elevada podría mantener frenada la hipófisis durante un periodo de tiempo mayor sin que aumentasen por ello los efectos secundarios asociados. Los resultados han sido positivos y en un estudio multicéntrico abierto⁹ se ha comprobado que la administración de una inyección trimestral de 11,2 mg de acetato de triptorelina, tiene efectos clínicos y analíticos comparables a la administración de una dosis mensual de 3,75 mg del mismo producto, reduciéndose de esta forma a un tercio las inyecciones que requiere un paciente con pubertad precoz.

En este camino de evitar o reducir la frecuencia de las inyecciones recientemente se ha comunicado un ensayo que utiliza la implantación subcutánea bajo anestesia de histrelina capaz de suprimir la función ovárica durante más de un año en niñas afectas de pubertad precoz¹⁰. Si estos datos iniciales se confirmasen se habría simplificado considerablemente el tratamiento.

Metrorragia al inicio del tratamiento

Cuando el estadio de maduración sexual está avanzado (estadio de Tanner tres o superior) existe desarrollo endometrial y la administración del agonista, al reducir al cabo de unos días los niveles de estrógenos plasmáticos, ocasiona una descamación de este endometrio y la aparición de un episodio menstrual. Algunos autores han preconizado el uso de antiandrógenos, como el acetato de ciproterona, los días que preceden a la primera inyección de análogos pero la utilidad de este tratamiento parece dudosa.

Síntomas de privación hormonal

Cuando el tratamiento se inicia en niñas con pubertad muy avanzada pueden aparecer algunos signos de privación hormonal de tipo menopáusico como sofocos, astenia y cefalea, como ocurre en mujeres adultas cuando se utiliza este fármaco para otras indicaciones como la endometriosis. En general estos síntomas son transitorios.

Posibles repercusiones sobre la futura función gonadal

Numerosos estudios han señalado que la inhibición de la función gonadal es reversible⁵. Al suspender el tratamiento la función gonadal rápidamente se reactiva lo que se evidencia tanto por datos analíticos (elevación de los esteroides sexuales tanto basalmente como tras estímulos de liberación) como por los datos clínicos (desarrollo de las mamas y menarquia). En general ya a los tres meses de retirar el medicamento se puede comprobar una respuesta puberal de la hipófisis al estímulo con GnRH y también al cabo de este tiempo han aumentado de tamaño las mamas y el útero. Al cabo de unos 18-20 meses aparece o reaparece la menstruación de forma normal y se conoce que muchas mujeres tratadas han tenido hijos sin ningún problema.

No puede descartarse, sin embargo, que el bloqueo farmacológico del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas durante años no afecte a la posterior integridad funcional de este eje hormonal. Un estudio ha mostrado que cinco años después de retirar el tratamiento con agonistas en pacientes tratadas por pubertad precoz el volumen de los ovarios seguía estando aumentado y que persistían alteraciones de la respuesta de gonadotropinas de la hipófisis al estímulo con GnRH¹¹. La importancia de estas alteraciones y si desaparecen con los años no es conocido.

Reducción excesiva de la velocidad de crecimiento

En algunos pacientes, generalmente al cabo de dos o tres años de tratamiento, la velocidad de crecimiento disminuye haciéndose inferior a la normal comprometiendo el pronóstico de talla final. La causa de este entecimiento excesivo se ha atribuido a envejecimiento del cartílago producido por los estrógenos elevados previos al tratamiento con agonistas⁷, pero de forma constructiva algunos autores han pensado que un tratamiento demasiado intenso reduciría los niveles de esteroides sexuales a niveles inferiores a los prepuberales normales y han ensayado la administración de pequeñas dosis de esteroides que tendrían un efecto compensatorio. Así Lampit¹² ha obtenido buenos resultados asociando a los agonistas dosis muy pequeñas de estrógenos (8 mcg/día de estrógenos equinos conjugados) y Vottero¹³ ha añadido una pequeña dosis de oxandrolona (0,06 mg/Kg/día) comunicándose en ambos estudios resultados beneficiosos. En esta misma línea una conducta más simple puede ser reducir la dosis de aGnRH a inyectar mensualmente lo que es factible siempre que la pubertad esté detenida clínica y analíticamente. Con esta simple medida he comprobado en mas de una ocasión que volvía a aumentar la velocidad de crecimiento.

Epifisiolisis de la cabeza del fémur

Recientemente se han descrito algunos casos aislados, tanto durante al tratamiento¹⁴ como al retirarlo¹⁵ pero su relación directa con el tratamiento es dudosa dada la frecuencia de esta patología en adolescentes normales. Aunque es posible que la reducción de hormonas sexuales inducida por el tratamiento debilite el cartílago de crecimiento y facilite esta complicación.

Reducción del índice de masa corporal

Diversos estudios han señalado que en el momento del debut los pacientes con pubertad precoz tienden a tener un índice de masa corporal (IMC) moderadamente elevado¹⁶, posiblemente relacionado con los cambios hormonales que acompañan el comienzo de la pubertad. Los datos existentes sobre los efectos del tratamiento con agonistas sobre este IMC son contradictorios. En algunas revisiones este índice ya elevado inicialmente persiste o incluso aumenta durante el tratamiento¹¹. En otras revisiones, por el contrario el tratamiento parece reducir el IMC, así en un extenso y reciente estudio multicéntrico abierto realizado en 101 chicas con pubertad central se encontró que el tratamiento prolongado, mas de dos años, con abolición completa de la función gonadotropa de la hipófisis, redujo muy significativamente el porcentaje de pacientes con un IMC superior a 2 DE ya que pasó de 23,8% de las 101 pacientes seguidas a solo un 4%¹⁷. La evolución después de retirar el tratamiento también es controver-

tida y mientras algunos autores señalan que persiste o aumenta otros señalan que se reduce

Alteraciones psicológicas

En pacientes adultos, varones y mujeres, tratados con agonistas se han detectado diversas alteraciones como disminución de la capacidad función de aprendizaje labilidad emocional y depresión¹⁸.

Reducción de la mineralización ósea

En los pacientes con pubertad precoz no tratada la densidad mineral ósea suele estar moderadamente elevada para la edad cronológica y normal o casi normal para la edad ósea. Teóricamente durante el tratamiento con agonistas la mineralización ósea debe disminuir ya que este tratamiento reduce los niveles de estrógenos y también la secreción de GH, y ambas hormonas desempeñan un papel importante en la mineralización del esqueleto. Diversos estudios clínicos^{8,19-21} han confirmado esta consideración teórica. Pero estos efectos parecen ser reversibles y en la edad adulta no parece estar reducida la masa ósea total^{19,22} aunque esta favorable evolución no es compartida por todos²¹. Algunos autores⁸ han valorado si la administración de un suplemento de calcio a pacientes con pubertad precoz tratados durante largo tiempo con agonistas modificaba la masa ósea en la edad adulta y han encontrado las pacientes que habían recibido suplemento tenían densitometrías óseas mas elevadas.

OTRAS INDICACIONES

Pubertad adelantada y mal pronóstico de talla final

Los adolescentes con pubertad adelantada y mal pronóstico de talla final son frecuentes en la práctica clínica e inquietan a la familia y al médico. La administración de GH aislada no parece el tratamiento ideal que pueda normalizar la talla final porque el tiempo que queda para que la GH pueda hacer efecto es pequeño y aumentar la dosis de GH no está exento de riesgos pues puede acelerar la maduración ósea y hacer progresar la pubertad²³. Una tentativa para resolver esta situación ha sido desde hace años administrar aGnRH bien de forma aislada bien asociada a GH aunque los pacientes ni tengan una auténtica pubertad precoz ni tampoco una carencia de GH demostrable por pruebas de estimulación. Los resultados de estas opciones son heterogéneos.

Mul et al²⁴ compararon los resultados obtenidos al tratar durante tres años 14 niñas adoptadas que habían iniciado la pubertad antes de 10 años con la asociación aGnRH mas GH con los resultados obtenidos en un grupo de 12 niñas de características similares y tratadas exclusivamente con aGnRH, todas ellas con mal pronóstico de talla final y observaron en todos los casos

una talla final superior a la prevista inicialmente y que la asociación con GH no mejoraba los resultados. En el grupo de pacientes que recibieron aGnRH exclusivamente la talla media final fue 155,0 cm superior a la talla prevista que era de 149,8 cm y en el grupo de pacientes que recibieron la asociación la talla media final fue de 155,0 cm igualmente superior a la talla prevista que era de 146,8 cm. En un estudio muy similar Tuveno et al²⁵ encuentran en el mismo tipo de pacientes, chicas adoptadas con pubertad precoz o adelantada, resultados algo diferentes ya que la talla media en el grupo de pacientes tratado con GH mas aGnRH la talla media final fue algo superior a la del grupo tratado con aGnRH exclusivamente (158,9 *versus* 155,8 cm).

Otros autores como Bouvattier²⁶, Lazar⁶ y Cassio²⁷ han utilizado como único tratamiento aGnRH y no han encontrado diferencias significativas en la talla media final entre las pacientes tratadas y las pacientes sin tratar. Bouvattier²⁶ estudia 30 chicas cuya pubertad se había iniciado entre los 8,4 y 10 años, 20 de ellas recibieron el agonista y 10 quedaron sin tratamiento la talla media final no se modificó significativamente, en el grupo de tratadas fue de 157,6 cm y en el de no tratadas de 156,1 cm. Lazar⁶ estudia 126 niñas de 8 a 9 años, hace dos grupos de pacientes auxológicamente similares, tratadas y no tratadas y encuentra que en las tratadas, como era de esperar, la menarquia se retrasa, pero la talla media final fue casi idéntica, en las tratadas 157,2 cm y en las no tratadas 156,6 cm. Cassio²⁷ estudia 46 chicas con inicio puberal entre 7,5 años y 8,5 años, y hace dos grupos tratadas con agonista y no tratadas y encuentra como los anteriores autores que la talla final media es muy parecida en ambos grupos (158,1 y 158,6 cm respectivamente) concluye señalando que los análogos no tienen aparente efecto sobre la talla final en personas cuya pubertad se inicia entre los 7,5 y los 8,5 años.

Carencia de GH

Muchos pacientes con carencia de GH no alcanzan su talla diana familiar a pesar del tratamiento sustitutivo con GH. Esto ocurre especialmente en aquellos pacientes en los que al iniciar la pubertad tienen una talla muy baja. En estos casos una opción para tratar de mejorar la talla final es aumentar la dosis de GH y otra opción es asociar aGnRH a la GH. Diversos estudios, Tauber²⁸, Meriq²⁹, Mul³⁰ y Sagesse³¹ entre otros han aportado datos sobre el efecto beneficioso de esta asociación comparando la talla final de pacientes tratados sólo con GH con grupos de pacientes que recibieron GH y aGnRH conjuntamente. Aunque los datos son limitados todos los estudios apuntan en la misma dirección: esta asociación resulta beneficiosa.

Tauber et al²⁸ en un estudio retrospectivo y comparando pacientes con carencia de GH tratados con GH y

pacientes tratados con la asociación de GH mas GnRH encuentran que esta asociación puede mejorar la talla especialmente cuando se usa en chicas con talla particularmente bajas y en pacientes que sufrieron retraso de crecimiento intrauterino.

Sagesse et al³¹ han comunicado que en chicas adolescentes con carencia de GH y mal pronóstico de talla final el tratamiento combinado aumenta significativamente la talla final.

Mul et al³⁰ han presentado un análisis retrospectivo de la talla final de pacientes con carencia de GH que han sido tratados con la asociación aGnRH mas GH, la administración de la aGnRH se había efectuado poco después de iniciarse la pubertad y concluyen que con esta asociación los pacientes alcanzaron una talla final próxima a la genética y superior en aproximadamente 1,0 DE (unos 6-7 cm) sobre la talla alcanzada con GH sólo.

La administración de aGnRH a pacientes con carencia de GH puede en principio agravar la osteopenia que con frecuencia presentan los pacientes con carencia de GH. Meriqet al²⁹ han valorado este posible efecto secundario comparando los cambios de la densidad mineral ósea en pacientes púberes carentes de GH tratados con GH y en pacientes tratados con GH mas aGnRH durante varios años y han encontrado que aunque estos últimos tienen menor contenido mineral óseo que los pacientes tratados sólo con GH las diferencias desaparecen cuando alcanzan la talla final.

Talla baja idiopática

La talla baja idiopática es un motivo muy frecuente de consulta. El pronóstico de talla final en estos pacientes es malo. No se dispone de un tratamiento eficaz y claramente establecido para mejorar la talla final de estos pacientes y diversas opciones terapéuticas están siendo ensayadas. La administración de GH aislada tiene efectos limitados. En los últimos años se ensaya el empleo de aGnRH bien de forma aislada bien asociada a la administración de GH

Yanovski et al²¹ comunicaron la eficacia de tratar a estos pacientes con aGnRH. Hizo dos grupos de chicas adolescentes de características auxológicas semejantes, uno de ellos recibió tratamiento durante un tiempo medio de 3,5 años con aGnRH mientras que el otro recibió placebo. La talla final media en el grupo de adolescentes tratadas fue 7 cm superior a la talla media final en el grupo placebo y 4,2 cm superior a la talla pronosticada al inicio del tratamiento (alrededor de 0,5 DE), aunque quedó aún un 0,8 DE por debajo de la talla diana familiar. Los autores acaban su comunicación recomendando que el tratamiento con agonistas no puede ser rutinariamente recomendado para aumentar la talla de pacientes con talla baja idiopática y pubertad cronológicamente normal.

Una de las comunicaciones *priceps* sobre el uso de agonistas asociado a GH en el tratamiento de la talla baja idiopática corresponde a Pasquino y cols³². Estos autores compararon la talla adulta de un grupo de 12 chicas, con una edad media de unos 10 años con secreción de GH normal y pubertad normal o adelantada, tratadas con la asociación de GH y agonistas durante un tiempo medio de 5 años, con la talla adulta de otro grupo de igual número de chicas de características similares tratadas durante un tiempo similar pero únicamente con GH. Las chicas tratadas con la asociación de GH y aGnRH mostraron una talla adulta de unos 10 cm superior a la talla prevista antes del tratamiento ($P > 0,001$) y claramente superior a la talla diana familiar. Las chicas tratadas exclusivamente con GH mostraron una ganancia menor; la talla adulta media fue unos 6 cm superior a la talla media prevista a la inicio del tratamiento pero en 4 de ellas la ganancia fue inferior a 4,0 cm.

BIBLIOGRAFÍA

- Wilkins L. The need for an inhibitor of gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1953;13:739-41.
- Crowley WF Jr, Comité F, Vale W, Rivier J, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Therapeutic use of pituitary desensitization with a long-acting LHRH agonist: a potential new treatment for idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;52:370-2.
- Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. *Paediatr Drugs.* 2004;6:211-31.
- Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Cutler GB Jr. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4711-6.
- Tanaka T, Niimi H, Matsuo N, Fujieda K, Tachibana K, Ohyama K, Satoh M, Kugu K. Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with leuporelin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1371-6.
- Lazar L, Kauli R, Pertzalan 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.
- Weise M, Flor A, Barnes KM, Cutler GB Jr, Baron J. Determinants of growth during gonadotropin-releasing hormone analog therapy for precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:103-7.
- Antoniazzi F, Zamboni G, Bertoldo F, Lauriola S, Mengarda F, Pietrobelli A, Tato L. Bone mass at final height in precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone agonist with and without calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1096-101.
- Carel JC, Blumberg J, Seymour C, Adamsbaum C, Lahlou N, Triptorelin 3-month CPP Study Group. Three-month sustained-release triptorelin (11.25 mg) in the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:119-24.
- Hirsch HJ, Gillis D, Strich D, Chertin B, Farkas A, Lindenberg T, Gelber H, Spitz IM. The histrelin implant: a novel treatment for central precocious puberty. *Pediatrics* 2005;116:e798-802.
- Feuillan PP, Jones JV, Barnes K, Oerter-Klein K, Cutler GB Jr. Reproductive axis after discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog treatment of girls with precocious puberty: long term follow-up comparing girls with hypothalamic hamartoma to those with idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:44-9.
- Lampit M, Golander A, Guttman H, Hochberg Z. Estrogen mini-dose replacement during GnRH agonist therapy in central precocious puberty: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:687-90.
- Vottero A, Pedori S, Verna M, Pagano B, Cappa M, Loche S, Bernasconi S, Ghizzoni L. Final height in girls with central idiopathic precocious puberty treated with GnRH analogue and oxandrolone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 (en prensa).
- Yamato F, Takaya J, Higashino H, Yamanouchi Y, Suehara H, Kobayashi Y. Slipped capital femoral epiphysis during the treatment of precocious puberty with a gonadotropin-releasing hormone-agonist: aetiological considerations. *Eur J Pediatr.* 2005;164:173-4.
- van Puijenbroek E, Verhoef E, de Graaf L. Slipped capital femoral epiphyses associated with the withdrawal of a gonadotropin releasing hormone. *BMJ.* 2004;328:1353.
- Heger S, Partsch CJ, Peter M, Blum WF, Kiess W, Sippell WG. Serum leptin levels in patients with progressive central precocious puberty. *Pediatr Res.* 1999;46:71-5.
- Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, Segni M, Rosano M, Messina MF, Lombardo F. Reduction of baseline body mass index under gonadotropin-suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:533-7.
- Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, Yaxley J, Nicol DL, Mactaggart PN, Swanson C, Watson RB, Gardiner RA. Altered cognitive function in men treated for prostate cancer with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and cyproterone acetate: a randomized controlled trial. *BJU Int.* 2002;90:427-32.
- Antoniazzi F, Zamboni G, Bertoldo F, Lauriola S, Tato L. Bone development during GH and GnRH analog treatment. *Eur J Endocrinol.* 2004;151 Suppl 1:S47-54.
- Sluis IM, Boot AM, Krenning EP, Drop SLS, Muink Keizer-Schrama S. Longitudinal follow-up of bone density and body composition in children with precocious or early puberty before, during and after cessation of GnRH agonist therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:506-12.
- Yanovski JA, Rose SR, Municchi G, Pescovitz, Hill SC, Cassorla FG, Cutler GB. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature. *N Engl J Med.* 2003;348:908-17.
- 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 Metab.* 1999;84:4583-90.
- Kamp GA, Waelkens JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM, Delemarre-Van de Waal HA, Verhoeven-Wind L, Zwinderman AH, Wit JM. High dose growth hormone treatment induces acceleration of skeletal maturation and an earlier onset of puberty in children with idiopathic short stature. *Arch Dis Child.* 2002;87:215-20.
- Mul D, Oostdijk W, Waelkens JJ, Drop SL. Final height after treatment of early puberty in short adopted girls with gonadotropin releasing hormone agonist with or without growth hormone. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63:185-90.
- Tuvemo T, Jonsson B, Gustafsson J, Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Hager A, Ivarson S, Kristrom B, Marcus C, Nilsson KO, Westgren U, Westphal O, Aman J, Proos LA. Final height

- after combined growth hormone and GnRH analogue treatment in adopted girls with early puberty. *Acta Paediatr.* 2004; 93:1456-62.
26. Bouvattier C, Coste J, Rodrigue D, Teinturier C, Carel JC, Chaussain JL, Bougneres PF. Lack of effect of GnRH agonists on final height in girls with advanced puberty: a randomized long-term pilot study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3575-8.
 27. 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.
 28. Tauber M, Berro B, Delagnes V, Lounis N, Jouret B, Pienkowski C, Oliver I, Rochicciol P. Can Some Growth Hormone (GH)-Deficient Children Benefit from Combined Therapy with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs and GH? Results of a Retrospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1179-83.
 29. Mericq V, Fajardo H, Eggers M, Avila A, Cassorla F. Effects of Treatment with GH Alone or in Combination with LHRH Analog on Bone Mineral Density in Pubertad GH-Deficient Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:84-9.
 30. Mul D, Wit JM, Oostdijk W, Van den Broeck J; Dutch Advisory Group on Growth Hormone. The effect of pubertal delay by GnRH agonist in GH-deficient children on final height. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4655-6.
 31. Saggese G, Federico G, Barsanti S, Fiore L. The Effect of Administering Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist with Recombinant-Human GrowthHormone (GH) on the Final Height of Girls with IsolatedGH Deficiency: Results from a Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1900-4.
 32. Pasquino AM, Pucarelli I, Roggini M, Segni M. Adult height in short normal girls treated with gonadotropin-releasing hormone analogs and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:619-22.