

El tratamiento con triptorelina en las niñas con pubertad precoz central provoca incremento del índice de masa corporal

M.^ªJ. Martín Díaz, L. Soriano Guillén, M.^ªT. Muñoz Calvo, J. Pozo Román y J. Argente Oliver

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Servicio de Endocrinología. Universidad Autónoma de Madrid. Departamento de Pediatría. España.

Introducción

Las complicaciones más relevantes asociadas a la pubertad precoz central (PPC) en las niñas son una talla adulta baja respecto a la talla genética y desarrollar trastornos psicosociales.

Objetivos

Estudiar los efectos del tratamiento con triptorelina en un grupo de niñas con PPC.

Pacientes y métodos

Un total de 34 niñas diagnosticadas de PPC, orgánica o idiopática, tratadas con triptorelina mensual. Se estudian: edad, talla en desviaciones estándar (DE), edad ósea (Greulich y Pyle), predicción de talla (Bayle-Pinneau), índice de masa corporal (IMC) (DE), tamaño uterino (ecografía pélvica), talla diana, resonancia magnética (RM) craneal, así como la dosis de triptorelina y la duración del tratamiento.

Resultados

El tratamiento con triptorelina produce una disminución de la velocidad de crecimiento y un aumento del IMC a partir del primer año de tratamiento, mantenidos tras la retirada del mismo, de manera estadísticamente significativa. La talla adulta es acorde con la talla genética, y con la predicción de talla mediante el método de *Bayley-Pinneau*. La menarquia aparece a la misma edad que en la población general. La talla adulta de las pacientes con PPC orgánica es significativamente menor que la de las pacientes con PPC idiopática.

Conclusiones

1. El tratamiento de la PPC en niñas con triptorelina puede producir aumento del IMC. 2. La existencia de una causa orgánica de la PPC es un factor que empeora el pronóstico de talla. 3. El método de predicción de talla *Bayley-Pinneau*, para edad ósea acorde a la edad cronológica

es adecuado para hacer un pronóstico de talla final en estas pacientes.

Palabras clave:

Pubertad. Índice de masa corporal. Talla. Menarquia.

TRIPTORELIN THERAPY IN GIRLS WITH CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY INCREASES BODY MASS INDEX

Introduction

The most important complications of central precocious puberty (CPP) in girls are loss of height and multiple psychosocial problems.

Objectives

To study the effect of triptorelin therapy in a cohort of girls with CPP.

Patients and methods

Thirty-four girls diagnosed with organic or idiopathic CPP and treated with monthly triptorelin were studied. Age, height in standard deviation (SD), bone age (Greulich and Pyle), height prediction (Bayle-Pinneau), body mass index (BMI) in SD, uterine size (pelvic ultrasound), target height, cranial magnetic resonance imaging, triptorelin dose, and treatment duration were studied.

Results

Triptorelin produced a statistically significant reduction in growth velocity and an increase in BMI after 1 year of therapy and these changes were maintained after discontinuation of therapy. Adult height in these patients was in accordance with their target genetic height, as well as with their predicted height according to the method of *Bayley-Pinneau*. No significant differences were found between

Correspondencia: Prof. J. Argente Oliver.
Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.
Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid. España.
Correo electrónico: argentefen@terra.es

Recibido en noviembre de 2005.
Aceptado para su publicación en julio de 2006.

age of menarche in our patients and in controls. Adult height in patients with organic CPP was significantly lower than that in patients with idiopathic CPP.

Conclusions

1. Triptorelin can increase BMI in girls with CPP. 2. The presence of an organic cause in patients with CPP worsens the prognosis for adult height. 3. The Bayley-Pinneau prediction method for "average" bone age is useful for establishing a prognosis of adult height in girls with CPP treated with triptorelin.

Key words:

Puberty. Body mass index. Height. Menarche.

INTRODUCCIÓN

El criterio más extendido internacionalmente para definir la pubertad precoz central (PPC) en niñas, es la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años de edad; sin embargo, en las últimas décadas se ha producido un adelanto secular de la pubertad en la población general, y algunos autores norteamericanos plantean descender la franja de edad a los 7 años en niñas anglosajonas y a los 6 años en niñas afroamericanas¹⁻⁵.

A diferencia de lo que acontece en los niños, la mayoría de los casos de PPC en niñas son de origen idiopático, planteando problemas derivados directamente del inicio precoz del desarrollo sexual^{4,6-9}. Por un lado, una pérdida de estatura en la talla adulta respecto a la talla genética, sobre todo en los casos de inicio más precoz, siendo este hecho menos evidente en la PPC diagnosticada entre los 6 y los 8 años¹⁰. Por otro, existen repercusiones psicológicas relevantes asociadas a un inicio precoz de la pubertad: trastornos del comportamiento, depresión, mala adaptación social y agresividad, entre otras^{1,11,12}.

Desde los años 1980 existe la posibilidad de tratar la PPC con análogos sintéticos de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)^{13,14}, que han demostrado una eficacia contrastada en evitar la progresión puberal y, secundariamente, las consecuencias psicológicas derivadas, así como en mejorar el pronóstico de talla adulta antes del tratamiento; sin embargo, existen datos dispares en cuanto a los marcadores pronósticos de talla adulta, y fundamentalmente, en cuanto a los métodos de predicción de talla utilizados^{10,15-20}.

No obstante, una preocupación frecuente para el clínico radica en los potenciales efectos secundarios derivados del tratamiento con análogos de GnRH. Entre ellos, cabe destacar la posible ganancia ponderal durante dicho tratamiento y las consecuencias de éste sobre los ciclos menstruales y la fertilidad una vez suspendido^{5,19-23}.

Se ha realizado un estudio retrospectivo de las niñas diagnosticadas de pubertad precoz central, con los siguientes objetivos: *a*) describir las características iniciales de las pacientes y su evolución tras el tratamiento con análogos de GnRH; *b*) determinar la diferencia entre la talla adulta, la talla diana y la predicción de talla al diag-

nóstico; *c*) analizar la relación entre el tratamiento farmacológico y el índice de masa corporal (IMC) evolutivamente, y *d*) estudiar la aparición de la menarquia tras finalizar dicho tratamiento.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se han recogido los datos de los casos de PPC en niñas, de origen orgánico o idiopático, diagnosticadas en el Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid, entre los años 1990 y 2005, y que fueron tratadas con triptorelina (60-80 µg/kg de peso/28 días en inyección intramuscular). Las pacientes con patología cerebral subyacente que implicó parálisis cerebral infantil, se excluyeron del análisis.

Como criterio de pubertad precoz central se ha utilizado el inicio del desarrollo mamario en niñas de menos de 8 años de edad, junto con una respuesta de hormona luteinizante (LH) superior al pico de hormona foliculoestimulante (FSH), o superior a 7-10 mU/ml, en la prueba de estimulación con GnRH. A todas se les realizó una resonancia magnética (RM) cerebral. La eficacia del tratamiento se evaluó con un nuevo test de GnRH al mes del inicio del tratamiento y, posteriormente, por el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y la edad ósea.

Se registraron los siguientes parámetros al diagnóstico: edad, talla en desviaciones estándar (DE), edad ósea calculada según el método de Greulich y Pyle, predicción de talla mediante el método de *Bayley-Pinneau* (acorde a la edad cronológica [*average*] y para edad ósea acelerada [*accelerated*]), IMC en DE, tamaño del útero según ecografía pélvica, talla diana (calculada como la media entre la talla paterna y la materna, menos 6,5 cm), etiología en función de los hallazgos de la RM cerebral, dosis de triptorelina al inicio del tratamiento y duración del mismo.

A lo largo de la evolución, se recogieron anualmente los siguientes datos: IMC en DE, velocidad de crecimiento, y edad ósea. En el grupo de pacientes que llegaron al final del tratamiento, se determinó la talla adulta, el IMC en DE un año después de suspenderse el tratamiento, y el tiempo transcurrido hasta la aparición de la menarquia. Se define como talla adulta la que alcanzan las niñas cuando presentan una velocidad de crecimiento inferior a 1 cm/año y edad ósea superior a 15 años (98% de la talla adulta).

Se estudiaron retrospectivamente 34 niñas diagnosticadas de PPC. Las características iniciales de esta cohorte aparecen reflejadas en la tabla 1.

De un total de 34 pacientes, 25 niñas no presentaron alteraciones en la RM craneal (73%), mientras que 9 de ellas (27%) asociaban patología cerebral: hamartoma hipotalámico (n = 4); neurofibromatosis tipo 1 con glioma del quiasma óptico extendido hasta la región hipotalámica (n = 1); ependimoma de fosa posterior afectando a la región pineal (n = 1); antecedentes de meningitis tuberculosa (n = 1); malformación de Arnold-Chiari tipo 2

TABLA 1. Características iniciales de las pacientes incluidas en el estudio

	Media ± DE	Rango
Edad cronológica (años)	6,8 ± 1,6	(2,4-8)
Edad ósea (años)	8,8 ± 1,8	(3-11,5)
Talla (DE para edad y sexo)	1,7 ± 1,1	(-0,7-4,8)
Velocidad de crecimiento (DE para edad y sexo)	3 ± 2,3	(-0,6-7,5)
Pico de LH (U/l)	24,4 ± 19,3	(7-73)
Tamaño de útero por ecografía (mm)	38,6 ± 13,9	(25-63)
Dosis triptoterina (µg/kg)	66,7 ± 17,1	(58-137)
Talla diana (cm)	158 ± 5,3	(146,3-168,5)
Pronóstico <i>average</i> (cm)	153,2 ± 8,1	(133,6-170,5)
Pronóstico <i>accelerated</i> (cm)	159,8 ± 9,3	(139,1-179,7)

DE: desviación estándar; LH: hormona luteinizante.

(n = 1) y encefalopatía hipóxico-isquémica de origen neonatal (n = 1).

Estadística

Los datos se expresan en media ± DE. Los cambios debidos al tratamiento fueron evaluados mediante análisis de la varianza (ANOVA) para medidas repetidas (se consideró $p < 0,05$ como significativo). El análisis estadístico se realizó mediante SAS software package (SAS Institute Inc., Cary, NC).

RESULTADOS

Características iniciales de las pacientes a estudio

Al comparar la edad al diagnóstico entre las que presentaban RM normal y patológica, no se encontraron diferencias significativas: $6,9 \pm 1,6$ años (rango: 2,4-8,2) frente a $6,5 \pm 3,1$ años (rango: 3,1-8,5 años). Así mismo, el porcentaje de niñas diagnosticadas a partir de los 7 años de edad con RM craneal patológica fue de un 40%, y con RM craneal normal un 60%.

Evolución de la talla, velocidad de crecimiento y edad ósea

Antes de iniciar el tratamiento con análogos de GnRH la talla era de $+1,7 \pm 1,1$ DE para la edad y el sexo, descendiendo progresivamente durante la terapia. En efecto, al año fue de $1,6 \pm 1,3$ DE, a los 2 años $1,5 \pm 1,3$ DE y a los 3 años $1,4 \pm 1,4$ DE ($p < 0,01$). Así mismo, se objetivó una disminución significativa de la velocidad de crecimiento a partir del año de tratamiento (fig. 1). La diferencia entre la edad ósea y la edad cronológica también se fue reduciendo de manera paulatina durante el tratamiento (fig. 2).

La duración media del tratamiento fue de $3,8 \pm 1,7$ años, siendo la edad cronológica al finalizarlo de $10,7 \pm 0,7$ años, correspondiendo a una edad ósea de $12 \pm 0,6$ años.

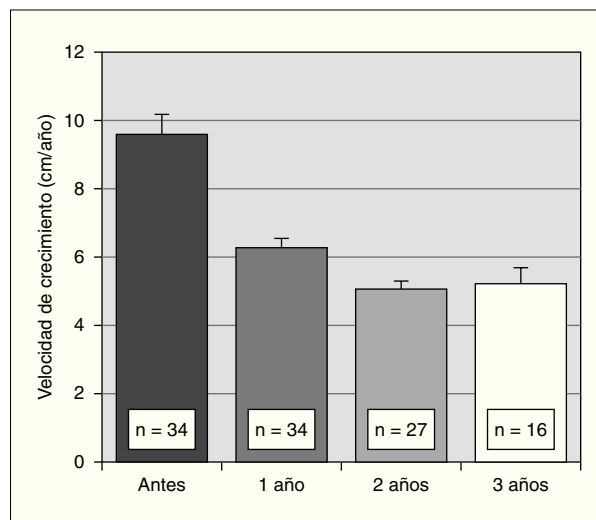


Figura 1. Evolución de la velocidad de crecimiento (cm/año) durante el tratamiento con triptorelina ($p < 0,01$ para ANOVA de medidas repetidas). Los valores se expresan en media ± error estándar.

Del total de las pacientes incluidas en el estudio, 16 alcanzaron la talla adulta ($158,2 \pm 7,7$ cm), la cual no difería de la talla diana ($157,9 \pm 5,3$ cm), ni con el pronóstico *average* (PAV) ($153,2 \pm 8,1$ cm), ni con el pronóstico *accelerated* (PAC) ($159,7 \pm 9,3$ cm) antes del tratamiento. En este sentido, la diferencia entre talla adulta y talla diana fue de $0,6 \pm 7,7$ cm, entre talla adulta y PAV de $4,4 \pm 6,1$ cm, y entre talla adulta y PAC de $-2,4 \pm 6,8$ cm, sin existir diferencias significativas entre estas diferencias.

Al comparar la talla adulta entre las pacientes con patología orgánica de base y las que presentan PPC idiopática, hemos evidenciado diferencias significativas entre ambos grupos: $151,4 \pm 7,4$ cm (n = 5) frente a $160,8$ frente a $5,4$ cm (n = 11) ($p < 0,01$), respectivamente.

Evolución del índice de masa corporal

Durante el tratamiento con análogos de GnRH se evidenció un aumento significativo del IMC, que se mantuvo un año después de finalizar el tratamiento (fig. 3). Así mismo, antes del tratamiento, un 10% de las pacientes presentaron un IMC superior a 2 DE para la edad y sexo, mientras que tras un año de terapia ese porcentaje aumentó a un 16%; a los 2 años se mantuvo igual; a los 3 años de terapia era de un 18%, y un año después de suspender el tratamiento era de un 20%.

Menarquia tras finalizar el tratamiento

El tamaño uterino al diagnóstico fue de $38,6 \pm 14$ mm, que se corresponde con el estadio puberal de las pacientes (tabla 1). El tiempo medio transcurrido entre el final del tratamiento y la aparición de la menarquia en 14 pacientes fue de $13,3 \pm 4,1$ meses (rango: 8-24 meses), sin que

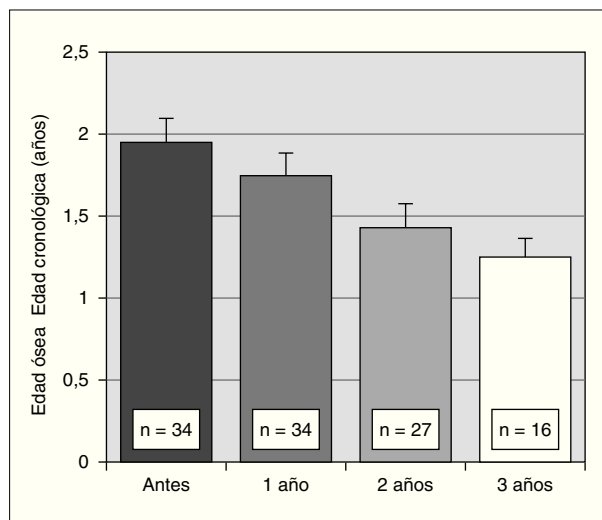


Figura 2. Evolución de la diferencia entre edad ósea (años) y edad cronológica y durante el tratamiento con triptorelina ($p < 0,01$ para ANOVA de medidas repetidas). Los valores se expresan en media \pm error estándar.

presentaran alteraciones en los ciclos menstruales ni signos de hiperandrogenismo.

DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo, observamos que la talla adulta tras el tratamiento con análogos de GnRH en nuestras pacientes con PPC fue normal; es decir, acorde con su talla genética. Simultáneamente apreciamos un aumento significativo del IMC, así como ausencia de alteraciones de los ciclos menstruales *a posteriori*.

Si bien el número de pacientes que han alcanzado la talla adulta es relativamente limitado, es de interés destacar la diferencia estadísticamente significativa observada entre la talla final de las niñas con pubertad precoz central y patología cerebral de base, con los casos de pubertad precoz central idiopática. Este hallazgo coincide con los resultados de otros estudios, aunque probablemente por el número de pacientes estudiados, no hemos encontrado que la organicidad ni ningún otro factor, sean predictores de la talla final. No obstante, existen datos contradictorios en la literatura médica a este respecto, habiéndose señalado en distintos estudios que el inicio de la clínica antes de los 6 años, un pico elevado de LH en el test de GnRH, una talla adulta estimada menor de 155 cm, y una edad ósea acelerada al menos 2 años al inicio del tratamiento con análogos de GnRH, son factores asociados a una mayor ganancia de talla con el tratamiento con análogos de GnRH. El factor que parece más constante es la aceleración de la edad ósea al diagnóstico, junto con la edad ósea al suspender el tratamiento^{15-17,24-28}.

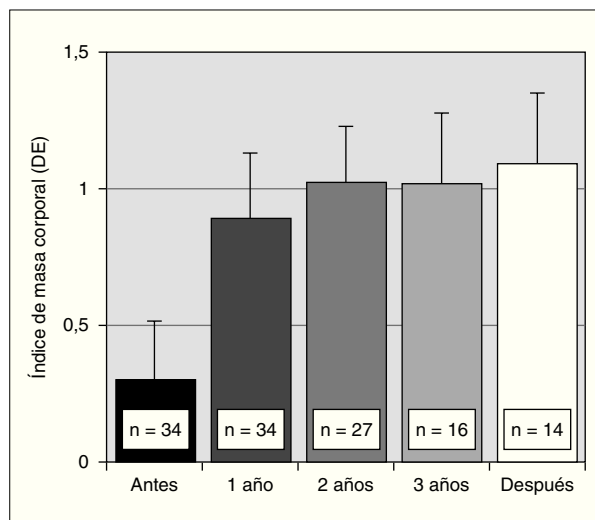


Figura 3. Evolución del índice de masa corporal (IMC) en DE para la edad y sexo durante el tratamiento con triptorelina y un año después de su interrupción ($p < 0,01$ para ANOVA de medidas repetidas). Los valores se expresan en media \pm error estándar.

Aunque no hay diferencias ni estadística ni clínicamente significativas entre talla adulta, talla genética y predicción de talla por el método de *Bayley-Pinneau*, es de interés reseñar que si se emplea éste para edad ósea acelerada, la predicción de talla es mayor que la talla final en todos los casos estudiados, coincidiendo con otros trabajos publicados en la literatura especializada²⁹⁻³². Por consiguiente, entendemos que sería recomendable utilizar en todos los pacientes las tablas de edad ósea acorde a la edad cronológica (*average*), independientemente de la patología de base, al objeto de evitar errores por exceso al estimar la talla adulta en el momento del diagnóstico.

Otro punto de controversia, surge al analizar los posibles indicadores de finalización del tratamiento. En efecto, generalmente se considera que este momento se produce hacia los 12 años de edad ósea en las niñas^{5,26,30}, y es lo que se ha seguido en nuestro grupo de estudio.

Ante el desarrollo de una pubertad precoz en un varón, todos los datos disponibles en la literatura médica apuntan por la necesidad de realizar pruebas de neuroimagen, por el riesgo elevado de lesión intracraneal. En el caso de las niñas, la ausencia de lesión subyacente a la pubertad precoz central es más frecuente, y por ello diferentes autores han intentado identificar factores predictores de la lesión intracraneal, sin haber llegado a conclusiones definitivas^{1,2,28,33-35}. No obstante, sigue siendo recomendable la realización de una prueba de imagen en todas las niñas que se diagnostiquen de pubertad precoz central, siendo la RM cerebral la exploración de elección. En nuestro estudio, el porcentaje de casos de pubertad precoz debida a patología del sistema nervioso central es de un 27%,

una cifra superior a la mayoría de las series publicadas. La falta de unos criterios universales para el diagnóstico de pubertad precoz puede ser la causa de esta diferencia, ya que otros autores pueden haber incluido en sus estudios pacientes que habrían sido diagnosticadas de pubertad adelantada.

Los datos disponibles en la literatura especializada sobre la influencia del tratamiento con análogos de GnRH en el peso corporal son dispares^{22,36-40}. La mayoría de los estudios han encontrado una asociación entre el aumento ponderal y del IMC y el tratamiento con análogos de GnRH, aunque hay otros que no han demostrado una relación estadísticamente significativa, y alguno puntual que ha observado incluso una relación inversa de estos parámetros²². En nuestro estudio hemos analizado la relación con el IMC, considerado el mejor indicador de la relación entre el peso, la talla, y la proporción de tejido graso corporal, expresado en DE respecto a la edad y sexo de las pacientes. Desde el momento del diagnóstico se aprecia un IMC por encima de la media de la población general, aunque el aumento posterior es inequívoco y mantenido un año después de la suspensión del tratamiento. Este aspecto, sin embargo, es de difícil análisis, ya que está sometido a múltiples factores de confusión que, al tratarse de un estudio retrospectivo, no se han podido controlar (dieta y actividad física de cada paciente, recomendaciones médicas y enfermedades intercurrentes, entre otros). Además, utilizar la edad cronológica puede conducir a errores para estimar la DE respecto al IMC poblacional, ya que el estadio puberal y la maduración ósea son determinantes de este parámetro en cada edad. A pesar de todo, los resultados de nuestro trabajo apoyan la necesidad de realizar estudios controlados que proporcionen resultados definitivos y, entre tanto, advertir a las pacientes y sus familias sobre la posibilidad de experimentar estos cambios.

Pocos estudios hasta el momento han recogido el tiempo de transición entre el abandono del tratamiento y la aparición de la menarquia^{19-21,23,40}. Paterson et al¹⁹, en una casuística de 46 niñas diagnosticadas de pubertad precoz central, que recibieron tratamiento con goserelina trimestral, destacan que el tiempo medio de aparición de la menstruación, es de 1,46 años y que, en general, se apreciaba un incremento del IMC de las pacientes durante el tratamiento. Nuestros resultados reflejan un período más corto, y al igual que en el estudio de Paterson et al¹⁹, no hemos encontrado ningún factor asociado a este intervalo de tiempo. El seguimiento ulterior de todas estas pacientes es necesario, al objeto de valorar la posible influencia del tratamiento con análogos de GnRH en su fertilidad.

En conclusión, la presencia de patología orgánica, que debe excluirse mediante la realización de una RM craneal, es un factor decisivo en el pronóstico de talla de las pacientes con pubertad precoz central. El pronóstico de talla antes del tratamiento debe realizarse mediante el

método de *Bayley-Pinneau average* (acorde a la edad cronológica) para evitar la sobrestimación del método *accelerated* (para edad ósea acelerada). Por último, la elevación del IMC durante el tratamiento con análogos de GnRH observada en nuestras pacientes plantea la necesidad de efectuar recomendaciones higiénico-dietéticas en futuros tratamientos, preferentemente en estudios prospectivos con grupo control.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: Implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Pediatrics*. 1999;104:936-41.
2. Lee PA, Kulin HE, Guo SS. Age of puberty among girls and the diagnosis of precocious puberty. *Pediatrics*. 2001;107:1493.
3. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. 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;24:668-93.
4. Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, Tinelli C, Antoniazzi F, Beduschi L, et al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: A multicentric study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13 Suppl 1:695-701.
5. Tato L, Savage MO, Antoniazzi F, Buzi F, Di Maio S, Oostdijk W, et al. Optimal therapy of pubertal disorders in precocious/early puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14 Suppl 2:985-95.
6. Cacciari E, Frejavielle E, Cicognani A, Pirazzoli P, Frank G, Balsamo A, et al. How many cases of true precocious puberty in girls are idiopathic? *J Pediatr*. 1983;102:357-60.
7. Cassio A, Cacciari E, Zucchini S, Balsamo A, Diegoli M, Orsini F. Central precocious puberty: Clinical and imaging aspects. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13 Suppl 1:703-8.
8. Chalumeau M, Hadjiathanasiou CG, Cassio A, Mul D, Cisternino M, Partsch CJ, et al. Selecting girls with precocious puberty for brain imaging: Validation of European evidence-based diagnosis rule. *J Pediatr*. 2003;143:445-50.
9. Kaplowitz P. Precocious puberty in girls and the risk of a central nervous system abnormality: The elusive search for diagnostic certainty. *Pediatrics*. 2002;109:139-41.
10. 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.
11. Officioso A, Salerno M, Lettierio T, Micillo M, Pisaturo L, Di Maio S. Adolescent girls with idiopathic central precocious puberty: Typical character traits. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13 Suppl 1:835-9.
12. Xhrouet-Heinrichs D, Lagrou K, Heinrichs C, Craen M, Dooms L, Malvaux P, et al. Longitudinal study of behavioral and affective patterns in girls with central precocious puberty during long-acting triptorelin therapy. *Acta Paediatr*. 1997;86:808-15.
13. Crowley WF Jr, Comite 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.

14. Laron Z, Kauli R, Zeev ZB, Comaru-Schally AM, Schally AV. D-TRP5-analogue of luteinizing hormone releasing hormone in combination with cyproterone acetate to treat precocious puberty. *Lancet*. 1981;2:955-6.
15. Kelnar CJ, Stanhope R. Height prognosis in girls with central precocious puberty treated with GnRH analogues. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56:295-6.
16. Adan L, Chemaitilly W, Trivin C, Brauner R. Factors predicting adult height in girls with idiopathic central precocious puberty: Implications for treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56:297-302.
17. Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Antoniazzi 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.
18. Brauner R, Adán L, Malandry F, Zantleifer D. Adult height in girls with idiopathic true precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:415-20.
19. Paterson WF, McNeill E, Young D, Donaldson MD. Auxological outcome and time to menarche following long-acting gonadorelin therapy in girls with central precocious or early puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61:626-34.
20. Tanaka T, Niimi H, Matsuo N, Fujieda K, Tachibana K, Ohyama K, et al. 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. The TAP-144-SR Japanese Study Group on Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1371-6.
21. 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.
22. Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, Segni M, Rosano M, et al. Reduction of baseline body mass index under gonadotropin-suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocrinol*. 2004;150:533-7.
23. Jay N, Mansfield MJ, Blizzard RM, Crowley WF Jr, Schoenfeld D, Rhubin L, et al. Ovulation and menstrual function of adolescent girls with central precocious puberty after therapy with gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75:890-4.
24. Oostdijk W, Rikken B, Schreuder S, Otten B, Odink R, Rouwe 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.
25. 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.
26. Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondou F, Lahlou N, Blumberg J, et al. Final height after long-term treatment with triptorelin slow release for central precocious puberty: Importance of statural growth after interruption of treatment. French study group of Decapeptyl in Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1973-8.
27. 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.
28. Leger J, Reynaud R, Czernichow P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? *J Pediatr*. 2000;137:819-25.
29. Bar A, Linder B, Sobel EH, Saenger P, DiMartino-Nardi J. Bayley-Pinneau method of height prediction in girls with central precocious puberty: Correlation with adult height. *J Pediatr*. 1995;126:955-8.
30. Antoniazzi F, Cisternino M, Nizzoli G, Bozzola M, Corrias A, De Luca F, et al. Final height in girls with central precocious puberty: Comparison of two different luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatments. *Acta Paediatr*. 1994;83:1052-6.
31. Kauli R, Galatzer A, Kornreich L, Lazar L, Pertzalan 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.
32. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update*. 2004;10:135-47.
33. Chalumeau M, Chemaitilly W, Trivin C, Adán L, Breart G, Brauner R. Central precocious puberty in girls: An evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. *Pediatrics*. 2002;109:61-7.
34. Ng SM, Kumar Y, Cody D, Smith CS, Didi M. Cranial MRI scans are indicated in all girls with central precocious puberty. *Arch Dis Child*. 2003;88:414-8.
35. Lebrethon MC, Bourguignon JP. Management of central isosexual precocity: Diagnosis, treatment, outcome. *Curr Opin Pediatr*. 2000;12:394-9.
36. Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley WF Jr, Crigler JF Jr, Crawford JD, Boepple PA. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:4480-8.
37. Antoniazzi F, Zamboni G, Bertoldo F, Lauriola S, Mengarda F, Pietrobelli A, et al. Bone mass at final height in precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone agonist with and without calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1096-101.
38. Chiumello G, Brambilla P, Guarneri MP, Russo G, Manzoni P, Sgaramella P. Precocious puberty and body composition: Effects of GnRH analog treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13 Suppl 1:791-4.
39. Antoniazzi F, Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, et al. End results in central precocious puberty with GnRH analog treatment: The data of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13 Suppl 1:773-80.
40. Heger S, Patsch 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.