

# Uso degli analoghi del GnRH nei bambini

FRANCESCO CHIARELLI\*, EMANUELA CONTE

Clinica Pediatrica, Università di Chieti

\*Presidente della Società Europea di Endocrinologia Pediatrica

La disponibilità degli analoghi del GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone analogs o GnRHa) ha rivoluzionato il trattamento della pubertà precoce ed è stato oggetto di numerose controversie e dibattiti, nonostante si tratti di un trattamento sicuro ed efficace. È quindi di fondamentale importanza raggiungere un accordo su quando e come trattare la pubertà precoce nei bambini e negli adolescenti. Questo articolo riassume le raccomandazioni di una riunione organizzata dalla European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) e dalla Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) al fine di raggiungere un consenso tra i pediatri endocrinologi sull'utilizzo degli analoghi del GnRH in età pediatrica, considerando precoce la pubertà che inizia prima di 6 anni nelle femmine e di 9 anni nei maschi. Il lavoro originale è stato pubblicato su *Pediatrics* (2009;123:e752-e762).

## ABBREVIAZIONI

<b>GnRHa</b>	Analoghi delle gonadotropine
<b>CPP</b>	Pubertà precoce centrale
<b>ESPE</b>	Società Europea per Endocrinologi Pediatri
<b>LWPES</b>	Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society
<b>AH</b>	Altezza adulta
<b>BA</b>	Età ossea
<b>CA</b>	Età cronologica
<b>LH</b>	Ormone luteinizzante
<b>FSH</b>	Ormone follicolo stimolante
<b>SDS</b>	Deviazione standard
<b>GH</b>	Ormone della crescita
<b>BMD</b>	Densità minerale ossea
<b>PCOS</b>	Sindrome dell'ovaio policistico
<b>ISS</b>	Bassa statura idiopatica
<b>SGA</b>	Piccoli per l'età gestazionale
<b>CAH</b>	Iperplasia surrenale congenita

## CONSENSUS STATEMENT ON THE USE OF GnRH ANALOGS IN CHILDREN

(*Medico e Bambino* 2010;29:435-445)

### Key words

Precocious puberty, GnRH analogs, Development

### Summary

The development of Gonadotropin Releasing Hormone analogs (GnRHa) revolutionized the treatment of central precocious puberty (CPP). However, questions remain regarding their optimal use in CPP and other conditions in children. The European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society convened a Consensus conference to review the clinical use of GnRHa in children and adolescents. To optimize the generalizability of the statement, consideration was given to the representations from North America (United States and Canada) and Europe, an equal male/female ratio, and a balanced spectrum of professional seniority and expertise when selecting the 30 participants. The group came to the following unanimous conclusions: the efficacy of GnRHa to increase adult height is undisputed only in early onset CPP. Other key areas, such as the psychosocial effects of CPP and their modulation by GnRHa, need further study. Literature review and consensus process did not provide support for commonly voiced concerns regarding the use of GnRHa, such as promotion of weight gain or long-term diminution of bone mineral density. Use of GnRHa in conditions other than CPP requires further investigation and cannot be routinely suggested.

## IL METODO

Per la stesura del Consensus sono stati creati dei gruppi di lavoro costituiti da esperti che si sono occupati della revisione della letteratura. In assenza di una buona evidenza scientifica, per la stesura delle linee guida è stata utilizzata l'opinione degli esperti. Il lavoro è stato suddiviso in sezioni riguardanti la metodica diagnostica, la patologia cardiovascolare, la crescita e lo sviluppo, l'area psicosociale e la gestione del paziente in età adulta.

## INTRODUZIONE

Il ricorso all'utilizzo degli analoghi a lunga durata d'azione dell'ormone rilasciante gonadotropine (GnRHa) ha rivoluzionato, in tutto il mondo, il trattamento della pubertà precoce centrale (CPP). Comunque, nonostante le prove sulla sicurezza ed efficacia di tali farmaci, rimangono ancora domande importanti sul loro impiego.

Per questo motivo, è stata convocata una riunione, supportata e finanziata dalla *European Society for Paediatric Endocrinology* (ESPE) e dalla *Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society* (LWPES), per discutere innumerevoli questioni riguardanti la terapia con GnRHa nei bambini e negli adolescenti. Gli obiettivi della conferenza hanno incluso la stesura del consensus con le raccomandazioni basate sull'evidenza così come l'identificazione di altri argomenti meritevoli di ulteriore studio. Durante la conferenza gli esperti hanno deliberatamente deciso di non discutere sulla eventuale modificazione della storica definizione di pubertà precoce.

## METODI

### Selezione dei partecipanti

Per ottimizzare la generalità del consensus, sono stati presi in considerazione, per la selezione dei partecipanti, diversi fattori: numero uguale di partecipanti nordamericani (Stati Uniti e Canada) ed europei, proporzione tra uomini e donne, anzianità professionale ed esperienza.

### Metodo

I 30 partecipanti sono stati divisi in 6 gruppi di lavoro, a ognuno dei quali è stato assegnato un argomento generale, ed è stato designato un responsabile di ciascun gruppo. All'interno di ogni gruppo, ogni partecipante ha preparato un riassunto della letteratura riguardante una specifica domanda riguardante l'argomento assegnato. Tali argomenti sono stati distribuiti agli altri partecipanti per la revisione prima della conferenza, che si è svolta in tre giorni nel novembre 2007. Ogni gruppo ha rivisitato il riassunto e lo ha presentato all'intera conferenza. Se durante la conferenza non si raggiungeva l'unanimità, le conclusioni venivano basate sui voti dei partecipanti alla conferenza. Le affermazioni contenute in questo articolo sono frutto del confronto e della discussione e sono state approvate da tutti i partecipanti alla conferenza e dalla ESPE e dalla LWPES.

### Valutazione dell'evidenza scientifica

La preferenza è stata data agli articoli scritti in lingua inglese, pubblicati tra il 1990 e il 2007, con risultati a lungo termine. Il sistema di valutazione utilizzato per determinare la qualità di evidenza e la forza delle raccomandazioni riguardanti ogni conclusione raggiunta è stato quello della *United States Public Health Grading System*<sup>1</sup> riportata nel *Box 1*. Questo articolo è un Consensus Statement e non si tratta di Linee Guida pratiche<sup>2</sup>.

## CONSIDERAZIONI RIGUARDANTI L'INIZIO DELLA TERAPIA CON GnRHa PER LA PUBERTÀ PRECOCE CENTRALE

### Criteri clinici

Il più importante criterio clinico per poter intraprendere il trattamento con GnRHa, considerando che molti pazienti con CPP possono avere forme lentamente progressive o non pro-

gressive e che possono raggiungere l'altezza adulta entro il loro target di riferimento senza far ricorso ai GnRHa, è rappresentato dalla presenza di una progressione documentata dello sviluppo puberale<sup>3,7</sup>.

Una velocità di crescita accelerata e una maturazione scheletrica avanzata sono altre caratteristiche della pubertà precoce rapidamente progressiva<sup>8</sup>. Comunque, alcuni pazienti con CPP lentamente progressiva e un'età ossea avanzata raggiungono l'altezza normale adulta senza alcun intervento<sup>3</sup>.

**Conclusione.** *Lo sviluppo puberale progressivo e una accelerazione della crescita dovrebbero essere documentati per un periodo di tempo superiore ai 3-6 mesi prima di intraprendere il trattamento con GnRHa. Tale periodo di osservazione può non essere necessario se il bambino presenta uno stadio di Tanner maggiore o uguale al III (mammelle), soprattutto in relazione all'avanzata maturazione scheletrica (CIII).*

### Età cronologica e criteri psicosociali

Le ragioni più comuni per intraprendere il trattamento con GnRHa sono rappresentate dalla potenziale compromissione della statura finale in età adulta, incapacità personale di gestire le mestruazioni e le difficoltà psicologiche. Molte evidenze riguardano risultati in termini di altezza finale (altezza predetta vs altezza attuale adulta) e l'età all'inizio della terapia, ma a tal proposito non esistono studi clinici ben randomizzati e controllati. Si necessita, pertanto, di trial controllati per quantificare l'effetto della terapia sulla statura definitiva adulta.

Il metodo Bayley-Pinneau è quello più utilizzato per predire l'altezza definitiva adulta ed è stato considerato superiore agli altri metodi in termini di previsione<sup>9</sup>; comunque, in alcuni casi, può sovrastimare l'altezza di alcuni centimetri<sup>10,11</sup>. La maggiore crescita è stata osservata nelle femmine trattate che hanno avuto un inizio della pubertà prima dei 6 anni (crescita media di 9-10 cm), sebbene vi siano alcune differenze tra i vari studi<sup>6,12-16</sup>.

### Box 1 - GRADING DELLE EVIDENZE

#### Qualità dell'evidenza

Evidenza I	Dati ottenuti da più di uno studio adeguatamente randomizzato e controllato
Evidenza II	Evidenza ottenuta da altri studi clinici
Evidenza III	Evidenza ottenuta da opinioni di esperti, basate sull'esperienza clinica, studi descrittivi o resoconti di commissioni esperte

#### Forza delle raccomandazioni

- A: buona evidenza per supportarne l'uso
- B: evidenza moderata per supportarne l'uso
- C: scarsa evidenza per supportarne la raccomandazione
- D: moderata evidenza contro il loro utilizzo
- E: forte evidenza contro il loro uso

Le ragazze con l'inizio puberale tra i 6 e gli 8 anni comprendono un gruppo particolarmente eterogeneo che può avere un beneficio moderato dal trattamento crescendo da 4,5 +/-5,8<sup>13</sup> a 7,2 +/-5,3 centimetri<sup>6</sup>. In letteratura non ci sono dati sufficienti per valutare il rapporto tra età cronologica e altezza finale riguardanti i maschi<sup>17</sup>.

I dati della letteratura riguardanti l'impatto psicologico che una CPP trattata o non trattata possa avere sul paziente non permettono ancora di trarre conclusioni; ci si interroga ancora, invece, su quanto una pubertà ritardata farmacologicamente trattata possa migliorare la vita sociale del paziente. Il menarca precoce nella popolazione generale è associato a rischi comportamentali in adolescenza<sup>18</sup>; non è chiaro fino a che punto questi dati possano essere generalizzati ai bambini con CPP. Nei pazienti con severo ritardo di sviluppo la CPP può essere associata a comportamenti inappropriati. Se l'obiettivo terapeutico primario è rappresentato dalla soppressione delle mestruazioni, i GnRHa sono solamente una delle tante opzioni terapeutiche, in quanto, in tal caso, si potrebbe considerare anche il progesterone<sup>19</sup>.

**Conclusioni.** *Le ragazze con un inizio progressivo di CPP prima dei 6 anni possono trovare beneficio dal trattamento con GnRHa in termini di statura adulta, mentre per quelle con inizio dopo i 6 anni di età il trattamento con GnRHa andrebbe valutato singolarmente, caso per caso (BII). Il trattamento andrebbe considerato in tutti i maschi con un inizio progressivo di pubertà prima dei 9 anni nei quali c'è una compromissione della statura potenziale definitiva (CIII). L'utilizzo dei GnRHa allo scopo di influenzare solamente i potenziali effetti psicologici a breve e lungo termine della pubertà precoce o per ritardare il menarca dovrebbe essere considerato con attenzione data la mancanza di dati convincenti (CIII). Sono necessari ulteriori studi che considerino il rapporto rischio/beneficio della terapia con GnRHa sulla qualità della vita e gli effetti psicologici.*

### Bambini adottati

I bambini di sesso maschile e femminile adottati sono ad alto rischio di CPP, nonostante in letteratura non vi siano grandi evidenze per quanto riguarda i maschi<sup>20,21</sup>. La risposta ai GnRHa nelle bambine adottate con pubertà precoce o normale pubertà anticipata sembra essere paragonabile a quella osservata nelle bambine non adottate con CPP<sup>22</sup>. I bambini adottati possono essere esposti a un aumentato rischio di problemi emozionali e comportamentali se paragonati ai loro pari<sup>23</sup> ma, in letteratura, non vi sono dati che dimostrino che la terapia con GnRHa migliori il benessere psicologico di questi pazienti<sup>24</sup>.

**Conclusioni.** *Sebbene l'adozione rappresenti di per sé un fattore di rischio per CPP, si conviene che le bambine adottate vadano trattate allo stesso modo delle bambine non adottate con CPP (CIII).*

### Criteri ormonali

La misurazione dei valori di LH è il determinante biochimico maggiormente valutabile nella diagnosi di CPP. Considerando che i livelli di LH prepuberale sono inferiori a 0,1 UI/l, la valutazione di LH dovrebbe avere come limite di determinazione un valore vicino allo 0,1 UI/l<sup>25-27</sup>. In uno studio tenuto su bambini normali i livelli basali di LH hanno differenziato maschi in fase prepubere (LH < 0,2 UI/l) da quelli in fase puberale con il 100% di sensibilità e specificità. Tuttavia il 50% delle femmine con sviluppo mammario corrispondente al II stadio Tanner avevano valori di LH basale corrispondenti al range prepuberale<sup>27</sup>. L'LH può inoltre essere determinato dopo stimolo con GnRH (singolo campione sierico a 30-40 minuti<sup>27-29</sup>) o con GnRHa come la leuprolide acquosa (singolo campione a 60 minuti<sup>30,31</sup>). I valori di picco di LH mostrano una sovrapposizione tra i bambini in fase prepuberale e quelli in pubertà precoce.

La variabilità tra le metodiche utilizzate per la determinazione dei livelli di LH e la scarsità di norme chiare per il controllo di qualità del dosaggio di LH

hanno impedito lo sviluppo di cut-off diagnostici utilizzabili diffusamente per la pubertà precoce, sebbene sia stato suggerito un range di riferimento (tecnica-specifico) da 3,3 a 5,0 UI/l come limite prepubere di picco di LH<sup>25,27,28</sup>.

Nella diagnosi di CPP i livelli di LH danno maggiori informazioni dell'FSH. Tuttavia il rapporto LH/FSH può fornire importanti informazioni, poiché esso può aiutare a discriminare la CPP progressiva (in cui si hanno solitamente rapporti LH/FSH più elevati) dalle varianti non progressive che non richiedono il trattamento con GnRHa<sup>32-34</sup>.

Per l'estradiolo le misurazioni più sensibili (spettrometria di massa) hanno dimostrato che i livelli prepuberali possono essere inferiori a 1 pg/ml (3,7 pmol/l) e risultare indeterminabili con le altre metodiche<sup>35</sup>. Pertanto, nei dosaggi non effettuati con spettrometria di massa, la misurazione dei livelli di estradiolo può confermare solamente una pubertà relativamente avanzata. Allo stesso modo, le tecniche di determinazione del testosterone con un limite di determinazione superiore a 10 ng/dl possono non discriminare le forme prepuberali dai livelli puberali precoci<sup>36</sup>.

Per l'estradiolo e il testosterone i test di laboratorio utilizzati devono avere un range prepuberale di riferimento stabilito.

**Conclusioni.** *Si dovrebbero utilizzare tecniche sensibili per definire i valori normali nei bambini e i test da stimolo andrebbero interpretati in relazione al tipo di stimolo utilizzato (BII). Ciò è importante anche se il test da stimolo è utilizzato per monitorare la terapia. I livelli basali di LH possono essere utili come test di screening, ma possono anche essere diagnostici (BII). La misurazione dei valori di LH dopo test da stimolo è importante nella valutazione della CPP, ma la loro interpretazione manca di uniformità, data la variabilità delle tecniche e data l'assenza di chiari cut-off diagnostici (BII). La misurazione degli steroidi gonadici può aggiungere ulteriori informazioni alla diagnosi di CPP, anche se non sono sufficienti per porre la diagnosi (BII).*

### Ecografia pelvica

Le bambine con CPP hanno ovaie e utero di dimensioni aumentate se paragonate alle bambine con normale sviluppo puberale e alle bambine con telarca precoce. Nella CPP i valori di cut-off per la lunghezza uterina variano da 3,4 a 4,0 cm, e la presenza di un'ecografia endometriale è altamente specifica (100%), ma poco sensibile (42-87%)<sup>34</sup>. Il cut-off utilizzato per definire il range ovarico puberale varia da 1 a 3 ml (volume = lunghezza x larghezza x altezza x 0,5233)<sup>38</sup>.

**Conclusioni.** *L'ecografia pelvica può essere utilizzata per differenziare la CPP dal telarca prematuro e può essere di aiuto nel caso in cui il test da stimolo al GnRH risulti dubbio (BII).*

### RMN encefalo

La CPP può essere il primo segno di una patologia intracranica. Una patologia intracranica misconosciuta è stata riscontrata nell'8% delle bambine<sup>39,40</sup> e nel 40% dei bambini<sup>41</sup> senza sintomi neurologici o neurofibromatosi. La percentuale di bambini con patologia intracranica non sospettata si riduce con l'età<sup>39,41</sup>. Solamente il 2-7% delle bambine che hanno un esordio di CPP tra i 6 e gli 8 anni di età hanno una patologia intracranica misconosciuta, e solo l'1% ha un tumore come un glioma o un astrocitoma<sup>39,40</sup>. I fattori che pos-

sono ridurre la possibilità di riscontrare un tumore includono il background etnico, la storia familiare di CPP e l'adozione.

**Conclusioni.** *Tutti i maschi e le femmine con CPP di età inferiore ai 6 anni dovrebbero eseguire una RMN encefalo. È ancora controverso se sottoporre ogni bambina, con CPP tra i 6 e gli 8 anni di età, a una RMN encefalo. È molto più probabile, invece, che le bambine con sintomi neurologici e una pubertà rapidamente progressiva possano presentare una patologia intracranica e pertanto necessitino di una valutazione neurodiagnostica (BII).*

### GnRHa E REGIMI TERAPEUTICI UTILIZZATI NELLA CPP

#### Regimi terapeutici attualmente in uso

I GnRHa in commercio sono tutti efficaci, nonostante differiscano per modalità di somministrazione, per le dosi e la durata di azione (*Tabella I, II, III*)<sup>42,43</sup>.

Le preparazioni "depot" vengono preferite in quanto migliorano la compliance<sup>44-46</sup>. Nella maggior parte dei bambini, iniezioni mensili inibiscono adeguatamente l'asse gonadotropinico, ma alcuni bambini necessitano di iniezioni molto più frequenti o di dosi maggiori rispetto a quelle standard.

Le formulazioni trimestrali sembrano essere paragonabili a quelle mensili in termini di parametri clinici, sebbene non esistano studi randomizzati comparativi che lo attestino<sup>42,47-49</sup>.

In un trial prospettico si è visto che la somministrazione mensile di 7,5 mg di leuprolide sopprime l'LH in modo molto più efficace, se paragonata alla somministrazione di 11,25 mg ogni tre mesi, nonostante la concentrazione degli steroidi sessuali risultasse ugualmente inibita<sup>50</sup>. L'impianto sottocute di 50 mg di istrelina acetato determina una soppressione di 12 mesi<sup>51,52</sup>.

**Conclusioni.** *Esiste un'ampia gamma di formulazioni di GnRHa, tutte efficaci. La scelta di un tipo di farmaco verso un altro dovrebbe dipendere dalle caratteristiche individuali del paziente, dalle preferenze del pediatra e dall'approvazione locale sul commercio (CIII).*

#### Monitoraggio del trattamento

La progressione dello sviluppo mammario o del volume testicolare è suggestiva di fallimento terapeutico<sup>52-56</sup>, ma la progressione della peluria pubica può indicare un normale adrena- ca. Durante il trattamento si dovrebbero verificare una riduzione della velocità di crescita, una riduzione della SDS per l'altezza e un rallentamento dell'età ossea.

**CARATTERISTICHE DEI GnRHa**

	Azione rapida	Depot mensile	Depot trimestrale	Impianto annuale
<b>Dose</b>	3-4 volte al giorno (per via nasale) o ogni giorno (per via sottocutanea)	Ogni 28 giorni	Ogni 90 giorni	Ogni anno
<b>Picco di concentrazione sierica</b>	10-45 min	4 ore	4-8 ore	1 mese
<b>Inizio della soppressione terapeutica</b>	2-4 settimane	1 mese	1 mese	1 mese
<b>Vantaggi</b>	Rapidità di interruzione della terapia	Dosaggi ed efficacia terapeutica ben studiata	Poche iniezioni/poche complicanze	Non vi sono iniezioni
<b>Svantaggi</b>	Necessità di multiple dosi giornaliere/compliance molto difficile	Iniezioni dolorose/compliance difficoltosa	Iniezioni dolorose	Necessità di terapia chirurgica per l'inserimento e la rimozione

Tabella I

**FORMULAZIONI A RAPIDA DURATA D'AZIONE**

GnRH analoghi	Somministrazione	Dose iniziale/die
Nafarelina	Spray nasale	800 µg 2 volte
Buserelina	Spray nasale	20-40 µg/kg
Buserelina	Sottocutanea	1200-1800 µg
Leuprolide	Sottocutanea	50 µg/kg
Deslorelina	Sottocutanea	4-8 µg/kg
Istrelina	Sottocutanea	8-10 µg/kg
Triptorelina	Sottocutanea	20-40 µg/kg

Tabella II

**FORMULAZIONI DEPOT**

Preparazioni di deposito	Nome commerciale	Dose iniziale
Goserelina	Zoladex LA	3,6 mg ogni mese o 10,8 mg ogni 3 mesi
Buserelina	Suprefact depot	6,3 mg ogni 2 mesi
Leuprolide	Enantone o Lupron depot Prostap SR Lupron-depot - PED	3,75 mg ogni mese o 11,25 mg ogni 3 mesi 3,75 mg ogni mese 7,5 mg, 11,25 o 15 mg ogni mese (0,2-0,3 mg/kg per mese) o 11,25 mg ogni 3 mesi*
Triptorelina	Decapeptyl Gonapeptyl	3 o 3,75 mg ogni mese o 11,25 mg ogni 3 mesi
Istrelina	Supprelin LA	50 mg di impianto ogni anno

\*Dati non disponibili sull'uso di 22,5 mg ogni 3 mesi in preparazioni depot nei bambini

Tabella III

Il sanguinamento vaginale può verificarsi dopo la prima somministrazione dei GnRHa, ma sanguinamenti successivi sono inusuali e suggeriscono o la perdita di efficacia del trattamento o una diagnosi errata. Una marcata riduzione della velocità di crescita ( $\leq -2$  SDS) o un rapido avanzamento dell'età ossea dovrebbero suggerire un riadattamento della terapia. L'età ossea può essere utilizzata per predire la prognosi staturale adulta, considerando però che il metodo di Bayley-Pinneau può sovrastimare l'altezza finale adulta<sup>57</sup>. Il riscontro casuale di elevati livelli di LH, quando misurati attraverso una tecnica ultrasensibile, indica la perdita di soppressione. I valori di LH dopo stimolo (mediante GnRH, GnRHa acquoso o le preparazioni depot contenenti

GnRHa libero) possono essere utilizzati per accertarne l'efficacia.

I livelli di FSH non sono solitamente utilizzati nella pratica clinica per valutare la soppressione dell'asse. Altre indagini laboratoristiche includono la valutazione dei livelli di testosterone e di estradiolo, che devono essere nel range di riferimento prepuberale (in relazione alla tecnica utilizzata)<sup>44,51,53-56,58</sup>. Non ci sono ancora dati a lungo termine che supportino ogni specifico schema di monitoraggio a breve termine.

**Conclusione.** Una registrazione dei dati delle somministrazioni dei GnRHa dovrebbe essere conservata e aderente alle dosi dell'intervallo monitorizzato (BII). La stadio di Tanner e la crescita dovrebbero essere

controllati regolarmente ogni 3-6 mesi, e l'età ossea andrebbe monitorizzata periodicamente (BII). Non esiste ancora un consenso sull'utilizzo routinario di dosaggi random o dopo stimolo delle gonadotropine o degli steroidi sessuali per monitorare l'efficacia della terapia. Per quei pazienti con risposta clinica subottimale c'è un consenso circa la necessità di avere delle valutazioni generali (CIII). Sono necessarie però ulteriori informazioni sulla relazione tra i livelli delle gonadotropine durante il trattamento di soppressione dell'asse e i risultati finali.

**Eventi avversi**

I GnRHa sono solitamente ben tollerati dai bambini e dagli adolescenti. Occasionalmente possono verificarsi disturbi sistemici, come cefalea o *flashes*, ma solitamente sono di breve durata e non interferiscono con la terapia. Eventi avversi locali si verificano nel 10-15% dei pazienti e, se persistenti, è necessario modificare il trattamento, in quanto in alcuni pazienti possono indurre la formazione di un ascesso sterile<sup>54,55,59</sup>. L'anafilassi è una condizione estremamente rara.

**Nuovi potenziali agenti terapeutici per il trattamento della CPP**

Gli antagonisti del GnRH determinano l'immediata e diretta inibizione dei recettori ipofisari del GnRH<sup>60</sup>. I vantaggi teorici del loro utilizzo includono l'eliminazione dell'iniziale "scoppio" dell'attivazione dell'asse gonadotropinico, e il rapido ristabilimento della normale secrezione non appena la terapia viene interrotta. In futuro si potrebbe pensare, nei bambini con CPP, all'utilizzo di antagonisti del GnRH in formulazioni depot o in formulazioni non peptidiche attive per via orale, farmaci tuttavia ancora in via di formulazione<sup>61</sup>.

**Agenti terapeutici che possono essere combinati ai GnRHa per il trattamento della CPP**

Terapie aggiuntive possono migliorare i risultati finali (altezza adulta, per esempio) della terapia con GnRHa. Questi possono includere i bloccanti

puri o selettivi dei recettori E2, gli inibitori delle aromatasi<sup>62</sup>, gli antiandrogeni puri, gli steroidi sessuali<sup>63</sup> o gli steroidi sessuali non aromatizzabili<sup>64</sup>. In un singolo piccolo (n = 10) studio non randomizzato, l'aggiunta di oxandrolone è stata in grado di aumentare l'altezza adulta se paragonata a quella raggiungibile con il solo utilizzo dei GnRHa<sup>64</sup>. La valutazione della somministrazione aggiuntiva di GH nelle ragazze con CPP e in quelle con una bassa velocità di crescita, in piccoli (n = 10 e 17) campioni non randomizzati, ha evidenziato come l'altezza adulta fosse aumentata se paragonata al trattamento esclusivo con GnRHa<sup>65,66</sup>. Uno studio randomizzato controllato (RCT) (n = 46) ha dimostrato come, nelle ragazze adottate con pubertà precoce o anticipata, la somministrazione aggiuntiva di GH migliorasse la prognosi staturale<sup>22</sup>. Comunque non ci sono RCT, prospettici, su larga scala che valutino l'efficacia del GH in aggiunta ai GnRHa.

**Conclusione.** *L'aggiunta di GH o oxandrolone ai GnRHa non deve essere consigliata di routine. Queste terapie aggiuntive richiedono approvazione e conferma su ulteriori studi, in considerazione dei potenziali effetti collaterali (CIII). Il trattamento combinato con GnRHa e GH dovrebbe essere riservato a casi particolari in Centri altamente specializzati in Endocrinologia Pediatrica.*

### Considerazioni relative all'interruzione della terapia con GnRHa nei bambini con CPP

I fattori che possono influenzare la decisione di interrompere la terapia con GnRHa dipendono dall'obiettivo primario della terapia, includendo il raggiungimento della massima altezza potenziale, il raggiungimento della pubertà in contemporanea ai coetanei, il miglioramento delle condizioni psicologiche, il miglioramento delle cure del bambino con ritardo di sviluppo. I dati disponibili permettono di analizzare solamente quei fattori che potrebbero avere un'influenza sull'altezza finale in età adulta tra le ragazze.

### Durata del trattamento

Molti studi hanno riportato che esiste una relazione diretta tra la durata del trattamento e l'altezza adulta<sup>14,15,67-69</sup> e una relazione inversa tra l'età all'inizio della pubertà o l'età di inizio della terapia e l'altezza definitiva<sup>6,14,67-69</sup>. Comunque, bisogna riconoscere che decifrare le rispettive influenze come l'età all'inizio della pubertà, l'età d'inizio del trattamento e la durata del trattamento è problematico in quanto le tre variabili sono strettamente correlate. È chiaro che un eccessivo ritardo nell'inizio della terapia (> 1-2 anni) può compromettere l'altezza in età adulta.

### Preferenze dei genitori e del paziente ed età anticipata del menarca

Negli studi esaminati le richieste del paziente e dei genitori e la decisione del pediatra erano considerate come fattori rilevanti per l'interruzione del trattamento<sup>13,15, 68,70-73</sup>.

L'età media alla quale si interrompeva il trattamento andava dai 10,6 agli 11,6 anni, con una età ossea media dai 12,1 ai 13,9 anni, e un'età media di comparsa del menarca intorno ai 12,3 anni. L'interruzione del trattamento a un'età cronologica intorno agli 11 anni<sup>13</sup> e a un'età ossea di circa 12 anni<sup>14,67</sup> è stata associata al raggiungimento dell'altezza massima adulta. L'età ossea, comunque, non è una variabile singola appropriata da utilizzare per decidere se interrompere il trattamento, perché un'età ossea di circa 12 anni può essere osservata a diverse età cronologiche e perché l'età ossea è un fattore non in grado di predire la crescita in altezza dopo il trattamento<sup>12-15,72</sup>.

Uno studio ha dimostrato che la crescita in altezza dopo il trattamento può essere maggiore nei bambini che hanno iniziato il trattamento precocemente (< 6 anni) se paragonati ai bambini che lo hanno iniziato più tardivamente<sup>6</sup>.

### Altezza e velocità di crescita

La velocità di crescita in corso di terapia<sup>6,13-15,67-69,71,72</sup> e l'altezza al momento dell'interruzione della terapia sono fattori positivamente correlati alla statura adulta<sup>6,13,14</sup> e non possono essere utilizzati come parametri indipendenti per decidere quando interrompere il

trattamento. In un bambino con un inspiegato e marcato rallentamento della crescita è opportuno valutare se interrompere il trattamento o ricorrere all'utilizzo di terapie aggiuntive.

**Conclusione.** *Non ci sono evidenze sufficienti che permettano di basarsi su un'unica variabile clinica (età cronologica, durata della terapia, età ossea, altezza, target in termini di altezza finale, velocità di crescita) per la sospensione della terapia (CIII). È inoltre ragionevole considerare tutti questi parametri e valutare le preferenze dei genitori e del bambino, informarli che il raggiungimento del menarca dovrebbe verificarsi all'età media in cui tale evento accade nella popolazione generale (CIII).*

### OUTCOME DELLA TERAPIA CON GnRHa NELLA CPP

#### Funzioni riproduttive

Studi di follow-up eseguiti nelle ragazze in tarda adolescenza<sup>68,69,74-76</sup> e uno studio eseguito in donne fino ai 31 anni<sup>77</sup> hanno evidenziato che la funzione ovarica non risultava alterata<sup>68,69,74,75,78,79</sup>. Le mestruazioni iniziavano da 2 a 61 mesi (in media approssimativamente 16 mesi) dopo la fine del trattamento<sup>69,74-77</sup>. Cicli ovarici regolari si verificavano nel 60-96% delle pazienti, senza differenze dalla popolazione di riferimento<sup>69,74-77</sup>. Non sono riportati casi di infertilità. Di 28 gravidanze riportate<sup>69,74,75,77</sup>, 7 sono esitate in aborti e le restanti 21 hanno avuto esito positivo con la nascita di bambini sani<sup>69,75-77</sup>. Tre piccoli studi non hanno evidenziato differenze dai controlli in termini di funzione gonadica per i ragazzi dai 15 ai 18 anni<sup>68,78,79</sup>. Non vengono riportati i tassi di paternità.

**Conclusione.** *I dati ottenuti suggeriscono che la funzione gonadica non viene danneggiata nelle ragazze trattate con GnRHa (BII). Comunque, i dati a disposizione sono limitati. Sono quindi necessari ulteriori studi a lungo termine sulla fecondità e sulle riserve ovariche delle pazienti trattate per CPP.*

### BMI e sindrome metabolica

L'obesità è associata a uno sviluppo puberale precoce nelle ragazze e a una maturazione sessuale precoce è associata a una aumentata prevalenza del sovrappeso e dell'obesità. Inoltre, c'è da considerare che la terapia con GnRHa può influire sul *Body Mass Index* (BMI). Sette studi hanno valutato l'outcome in termini di BMI nelle femmine con CPP<sup>6,12,49,69,75,80-85</sup>, 2 includevano i maschi<sup>78,80</sup> e uno valutava le ragazze con pubertà precoce (con inizio all'età di 8 e 9 anni)<sup>86</sup>. Prima del trattamento con GnRHa la deviazione standard del BMI era, in tutti gli studi, al di sopra della media nelle ragazze con CPP, mentre i dati nei maschi erano meno chiari<sup>78,80</sup>. Le analisi combinate indicano che le variazioni standard del BMI non aumentano dopo il trattamento a prescindere dall'età di presentazione. In età adulta il BMI medio variava da 0,1 a 1,7, con una lieve riduzione del BMI prima del trattamento. Non vi sono dati in merito a sindrome metabolica e trattamento con GnRHa.

**Conclusioni.** *Un BMI al di sopra della media è presente al momento della diagnosi in un'alta percentuale di bambini con CPP. Il trattamento a lungo termine con GnRHa non sembra causare o aggravare l'obesità (BII). Nuovi studi sulla composizione corporea e sulla distribuzione dei grassi sono, tuttavia, necessari in bambini trattati con GnRHa.*

### Densità minerale ossea

La densità minerale ossea (BMD) si può ridurre in corso di terapia con GnRHa. Comunque, la massa ossea definitiva viene preservata e il picco di massa ossea non sembra essere influenzato negativamente dal trattamento<sup>12,82,87</sup>. Alcuni Autori sostengono che l'interruzione del trattamento in bambine con un'età ossea inferiore a 11,5 anni può portare al raggiungimento di una maggiore BMD<sup>87</sup> e che, come in tutti gli adolescenti, una supplementazione di calcio e di vitamina D e l'esercizio fisico possano influenzare positivamente la massa ossea<sup>82</sup>.

**Conclusioni.** *I giovani adulti trattati con GnRHa durante l'infanzia raggiungono una BMD che rientra nel range di normalità per l'età (BII).*

### Rischio di sindrome dell'ovaio policistico

In letteratura sono stati riportati molti casi di associazione tra CPP e sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), sollevando la possibilità che la CPP possa rappresentare la prima manifestazione della PCOS<sup>88</sup>. La PCOS si verificava nello 0-12% delle pazienti con CPP seguite prospetticamente<sup>12,89-91</sup>, se paragonate al 5-10% nella popolazione generale<sup>92</sup>. Studi singoli hanno dimostrato un aumento delle dimensioni ovariche medie dopo una CPP conseguente a un amartoma ipotalamico<sup>75</sup>, un'alta prevalenza di adrenarca esagerata nei pazienti con CPP rispetto ai controlli<sup>93</sup> e il manifestarsi di segni di PCOS da 0,5 a 4,0 anni dopo il menarca<sup>94</sup>.

**Conclusioni.** *Un follow-up delle ragazze trattate o non trattate con CPP durante l'adolescenza suggerisce che lo sviluppo di PCOS (BII) o di una morfologia ovarica policistica (CIII) non è differente da quello della popolazione generale. Un adrenarca prematuro e una precoce resistenza insulinica nell'infanzia sono potenziali fattori di rischio per lo sviluppo di PCOS, ma non è del tutto chiaro se la presenza di tali condizioni, quali la CPP, possa aumentare l'eventuale rischio di PCOS (CIII). Si necessita pertanto di ulteriori studi longitudinali nel periodo dell'adolescenza.*

### Sviluppo psicosociale

Le eventuali conseguenze psicologiche di una CPP, incluso il rischio di stress emozionale e di problemi comportamentali, sono spesso utilizzate per giustificare il trattamento con GnRHa<sup>95,96</sup>. I cambiamenti ormonali che si verificano normalmente durante la pubertà<sup>97</sup> inducono variazioni comportamentali (aggressività, sessualità) che possono manifestarsi precocemente nei bambini con CPP, probabil-

mente in relazione agli effetti che gli ormoni esplicano sullo sviluppo encefalico osservato nei roditori<sup>98</sup>.

Esistono pochi dati riguardanti le conseguenze psicologiche della CPP, e i pochi studi esistenti presentano limiti che non consentono conclusioni sicure<sup>99</sup>. In due studi sono stati esaminati gli aspetti psicologici nelle ragazze con CPP prima e dopo il trattamento<sup>24,100</sup>, ma non sono stati osservati cambiamenti significativi. I GnRHa sembrano influenzare negativamente l'umore e lo sviluppo cognitivo negli adulti<sup>101</sup>, ma effetti simili non sono stati valutati nei bambini.

**Conclusioni.** *Vi è sfortunatamente poca evidenza che dimostri se la pubertà precoce determini problemi psicologici o comportamentali, o se il trattamento con GnRHa è associato a una migliore prognosi psicologica (CIII). A tal proposito, quindi, non esistono ancora raccomandazioni relative agli outcome psicologici. Si necessita pertanto di studi controllati.*

### UTILIZZO DEI GnRH IN ALTRE CONDIZIONI DIFFERENTI DALLA CPP

#### Protezione gonadica nei bambini sottoposti a trattamenti chemioterapici

L'infertilità rappresenta una delle principali conseguenze a lungo termine della chemioterapia. Gli studi che hanno valutato gli effetti della soppressione ovarica effettuata attraverso i GnRHa durante i cicli di chemioterapia in pazienti adulti e adolescenti hanno portato a risultati non riproducibili<sup>102-104</sup>. È tuttora in corso un RCT in donne adulte.

**Conclusioni.** *Non si può suggerire l'utilizzo routinario di GnRHa per la protezione gonadica dei bambini che effettuano chemioterapia (CIII).*

#### Bassa statura idiopatica

Gli effetti della terapia con GnRHa sull'altezza adulta sono stati valutati nelle bambine con bassa statura idiopatica (ISS) con pubertà normale (8-10 anni), con risultato di un aumento medio di altezza da 0 cm a 4,2 cm se confrontato all'altezza predetta<sup>6,14,15,57,69,71,105-110</sup>. Nei ragazzi con pubertà rapidamente progressiva la terapia con GnRHa permette di raggiungere una maggiore altezza in età adulta se paragonata a quella predetta<sup>5</sup>. Gli effetti sulla crescita della terapia combinata con GH

e con GnRHa in bambini con ISS sono controversi<sup>111</sup>, con un aumento medio in altezza di 4,4-10 cm in bambini con terapia combinata vs l'aumento di 0,5-6,1 cm nei casi controllo non trattati<sup>112,113</sup>. In questi studi non si possono separare distintamente gli effetti del GH da quelli dei GnRHa. Due studi randomizzati, effettuati su ragazze adottate con pubertà normale, hanno paragonato la terapia combinata di GH e GnRHa vs GnRHa da solo; il risultato finale è stato approssimativamente un aumento finale in altezza di circa 3 cm nel gruppo che eseguiva terapia combinata<sup>22,114</sup>. Gli svantaggi della terapia con GnRHa nei bambini con ISS includono l'assenza dell'accelerazione della crescita, pubertà ritardata con possibili effetti psicosociali e una riduzione della massa minerale ossea. Sono pertanto necessari studi a lungo termine.

**Conclusione.** *Il trattamento con GnRHa nei bambini con ISS con pubertà normale ha scarso effetto sull'altezza finale e compromette la densità minerale ossea. Non si può pertanto suggerire l'utilizzo routinario di GnRHa in questi bambini (DII). La terapia combinata di GH e GnRHa determina un aumento statisticamente significativo in altezza, ma presenta notevoli effetti negativi. Non si può quindi consigliare l'utilizzo di GnRHa nei bambini con ISS trattati con GH (CIII).*

### Bambini nati piccoli per l'età gestazionale

I bambini di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA) solitamente presentano una pubertà che rientra nel range della normalità, sebbene alcuni di essi possano avere una pubertà rapidamente progressiva ed essere trattati con GH<sup>92,115</sup>. I dati sugli effetti addizionali dei GnRHa nei bambini nati SGA trattati con GH sono ancora limitati<sup>113</sup> e sono necessari ulteriori studi.

**Conclusione.** *Non si può suggerire l'utilizzo routinario di GH in combinazione con GnRHa nei bambini SGA per aumentare potenzialmente l'altezza finale (CIII).*

### Ipotiroidismo grave

Alcuni bambini con ipotiroidismo grave non trattato sono a rischio di una pubertà rapidamente progressiva e pertanto hanno il rischio di avere un'altezza finale ridotta. Nell'unico studio esistente l'associazione di GnRHa e LT4 ha determinato aumento in altezza pari a quello ottenuto nei bambini trattati con solo LT4<sup>116</sup>.

**Conclusione.** *Il trattamento combinato con GnRHa e LT4 non può essere suggerito (CIII).*

### Deficit di GH

Alcuni bambini con deficit di GH sono bassi all'inizio della pubertà e sono a rischio di bassa statura in età adulta. Studi retrospettivi hanno valutato la terapia combinata di GnRHa

e GH in un numero limitato di bambini, con risultati controversi<sup>117-119</sup>. Tre studi prospettici hanno mostrato un aumento in altezza di circa 1 DS<sup>120-122</sup>, senza effetti sulla BMD<sup>123</sup>.

**Conclusione.** *L'uso routinario di terapia combinata con GnRHa e GH in bambini con deficit di GH con previsione di una bassa statura in età adulta all'inizio della pubertà non può essere consigliato (CIII).*

### Iperplasia congenita surrenale (CHA)

Uno studio non randomizzato ha esaminato gli effetti della terapia combinata con GH e GnRHa sull'altezza adulta in 14 bambini con CHA e con pubertà normale o anticipata.

Un aumento di 1 DS nell'altezza adulta è stato osservato in bambini che ricevevano la terapia combinata, se paragonati a quelli che eseguivano la terapia standard per CHA<sup>124</sup>.

**Conclusione.** *Sono necessari ulteriori studi per determinare se la terapia con GnRHa da sola o in associazione con GH può essere un trattamento opzionale nei bambini con CHA con previsione di bassa statura in età adulta. Pertanto non si può suggerire l'utilizzo routinario dei GnRHa nei bambini con CHA (CIII).*

### Autismo

Nonostante esista in letteratura un articolo che riporta il ruolo benefico dei GnRHa a livello comportamentale nei bambini con autismo<sup>125</sup>, il consensus ha stabilito che non esiste ancora alcuna evidenza per l'utilizzo dei GnRHa in bambini con autismo (CIII).

## CONCLUSIONI

Numerose osservazioni importanti emergono dal Consensus Meeting sull'uso degli analoghi del GnRH nei bambini. Molto rilevante è che, nonostante in letteratura si sia discusso ampiamente dei GnRHa, in realtà esistono pochi studi rigorosi e controllati, dai quali dedurre raccomandazioni basate sull'evidenza. La maggior parte delle conclusioni del consensus sono di evidenza CIII, un livello di evidenza che sottolinea la necessità di ulteriori studi di ricerca in particolari aree, come gli effetti psicosociali del trattamento con GnRHa nei bambini con CPP. L'efficacia dei GnRHa, nell'aumentare l'altezza adulta, non è messa in discussione solo nel caso di una pubertà precoce progressiva. Questo evidenzia la necessità di aumentare le nostre conoscenze sui limiti di normalità della pubertà e sulle

## MESSAGGI CHIAVE

□ L'utilizzo degli analoghi dell'ormone rilasciante gonadotropine (GnRHa) ha rivoluzionato il trattamento della pubertà precoce centrale (CPP). Permangono, tuttavia, numerose incertezze sul loro impiego.

□ Il criterio clinico principale per intraprendere il trattamento con GnRHa è una progressione dello sviluppo puberale documentata per un periodo di tempo superiore a 3-6 mesi.

□ Il trattamento con GnRHa va intrapreso con l'obiettivo di migliorare la statura adulta nelle ragazze con inizio progressivo di CPP prima dei 6 anni e nei maschi con CPP prima dei 9 anni. Il loro utilizzo non può essere considerato solo in relazione agli outcome psicosociali.

□ Una troppo marcata riduzione della velocità di crescita (< -2 SDS) o un troppo rapido avanzamento dell'età ossea dovrebbero suggerire un riadattamento della terapia.

□ La sospensione della terapia va considerata in relazione a età cronologica, durata della terapia, età ossea, altezza, target in termini di altezza finale, velocità di crescita.

conseguenze fisiche e psicosociali della pubertà precoce. La revisione sistematica della letteratura ha inoltre evidenziato le scarse evidenze disponibili per supportare le comuni credenze che gli analoghi del GnRHa avrebbero sul peso (aumentando la frequenza di obesità) e sulla massa minerale ossea (aumentando il rischio di osteoporosi). C'è quindi ancora molto da imparare sugli analoghi del GnRHa, in particolare c'è da indagare sugli effetti a breve e a lungo termine nei bambini non trattati e trattati per CPP. L'utilizzo dei GnRHa in altre condizioni diverse dalla CPP necessita ancora di ulteriori approfondimenti e non può essere suggerito in modo routinario.

### Indirizzo per corrispondenza:

Francesco Chiarelli  
e-mail: [chiarelli@unich.it](mailto:chiarelli@unich.it)

**Bibliografia**

1. Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001;32:851-4.
2. AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003;12:18-23.
3. Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unstained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:415-23.
4. Klein KO. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:411-4.
5. Lazar L, Pertzalan A, Weintrob N, Phillip M, Kauli R. Sexual precocity in boys: accelerated versus slowly progressive puberty gonadotropin-suppressive therapy and final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4127-32.
6. Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3483-9.
7. Fontoura M, Brauner R, Prevot C, Rappaport R. Precocious puberty in girls: early diagnosis of a slowly progressing variant. *Arch Dis Child* 1989;64:1170-6.
8. Papadimitriou A, Beri D, Tsiaila A, Fretzayas A, Psychou F, Nicolaidou P. Early growth acceleration in girls with idiopathic precocious puberty. *J Pediatr* 2006;149:43-6.
9. Zachmann M, Sobradillo B, Frank M, Frisch H, Prader A, Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen, and Tanner height predictions in normal children and in patients with various pathologic conditions. *J Pediatr* 1978;93:749-55.
10. 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.
11. 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.
12. Heger S, Partsch CJ, Sippel WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final body composition, bone mineral density and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4583-90.
13. Carel JC, Roger M, Ispas S, et al. Final height after long-term treatment with triptorelin slow-release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1973-8.
14. Arrigo T, Cisternino M, De Luca 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.
15. Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillan PP, Cutler GBJ. 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.
16. Paul D, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. Long-term effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on final and near final height in 26 children with true precocious puberty treated at a median age less than 5 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:546-51.
17. Mul D, Bertelloni S, Carel JC, Saggese G, Chaussain JL, Oostdijk W. Effect of gonadotropin releasing hormone agonist treatment in boys with central precocious puberty: final height results. *Horm Res* 2002;58:1-7.
18. Kaltiala-Heino R, Marttunen M, Rantanen P, Rimpela M. Early puberty is associated with mental health problems in middle adolescence. *Soc Sci Med* 2003;57:1055-64.
19. Albanese A, Hopper NW. Suppression of menstruation in adolescents with severe learning disabilities. *Arch Dis Child* 2007;92:629-32.
20. Teilmann G, Boas M, Petersen JH, et al. Early pituitary-gonadal activation before clinical signs of puberty in 5- to 8-year-old adopted girls: a study of 99 foreign adopted girls and 93 controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2538-44.
21. Teilmann G, Pedersen CB, Skakkebaek NE, Jensen TK. Increased risk of precocious puberty in internationally adopted children in Denmark. *Pediatrics* 2006;118:e391-9.
22. Tuvemo T, Jonsson B, Gustafsson J, et al. Final height after combined growth hormone and GnRH analogue treatment in adopted girls with early puberty. *Acta Paediatr* 2004;93:1456-62.
23. Berg-Kelly K, Eriksson J. Adaptation of adopted foreign children at mid-adolescence as indicated by aspects of health and risk taking: a population study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1997;6:199-206.
24. Mul D, Versluis-den Bieman HJ, Slijper FM, Oostdijk W, Waelkens JJ, Drop SL. Psychological assessments before and after treatment of early puberty in adopted children. *Acta Paediatr* 2001;90:965-71.
25. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr* 1995;127:40-6.
26. Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. *J Pediatr* 1995;127:47-52.
27. Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1424-9.
28. Roger M, Lahlou N, Chaussain JL. Gonadotropin-releasing hormone testing in pediatrics. In: Ranke MB (Ed). *Diagnostics of endocrine function in children and adolescents*. Heidelberg: Johann Ambrosius Barth Verlag, 1996:346-69.
29. Eckert KL, Wilson DM, Bachrach LK, et al. A single-sample, subcutaneous gonadotropin-releasing hormone test for central precocious puberty. *Pediatrics* 1996;97:517-9.
30. Garibaldi LR, Aceto T Jr, Weber C, Pang S. The relationship between luteinizing hormone and estradiol secretion in female precocious puberty: evaluation by sensitive gonadotropin assays and the leuprolide stimulation test. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:851-6.
31. Ibanez L, Potau N, Zampolli M, et al. Use of leuprolide acetate response patterns in the early diagnosis of pubertal disorders: comparison with the gonadotropin-releasing hormone test. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:30-5.
32. Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:474-9.
33. Oerter KE, Uriarte MM, Rose SR, Barnes KM, Cutler GB Jr. Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1251-8.
34. de Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol* 2006;154:891-8.
35. Bay K, Andersson AM, Skakkebaek NE. Estradiol levels in prepubertal boys and girls-analytical challenges. *Int J Androl* 2004;27:266-73.
36. Wang C, Catlin DH, Demers LM, Starcevic B, Swerdloff RS. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:534-43.
37. Battaglia C, Mancini F, Regmani G, Persico N, Iughetti L, De Aloysio D. Pelvic ultrasound and color Doppler findings in different isosexual precocities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:277-83.
38. Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1995;154:182-6.
39. Chalumeau M, Hadjiathanasiou CG, Ng SM, et al. Selecting girls with precocious puberty for brain imaging: validation of European evidence-based diagnosis rule. *J Pediatr* 2003;143:445-50.
40. Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, et al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(Suppl 1):695-701.
41. De Sanctis V, Corrias A, Rizzo V, et al. Etiology 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):687-93.
42. Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. *Paediatric Drugs* 2004;6:211-31.
43. 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.
44. Carel JC, Lahlou N, Guazzarotti L, et al. Treatment of central precocious puberty with depot leuprolide acetate. *Eur J Endocrinol* 1995;132:699-704.

45. Heinrichs C, Craen M, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Malvaux P, Fawe L, Bourguignon JP. Variations in pituitary-gonadal suppression during intranasal buserelin and intramuscular depottriptorelin therapy for central precocious puberty. Belgian Study Group for Pediatric Endocrinology. *Acta Paediatr* 1994;83:627-33.
46. Tuveno T, Gustafsson J, Proos LA, and Swedish Growth Hormone Group. Suppression of puberty in girls with short-acting intranasal versus subcutaneous depot GnRH agonist. *Hormone Res* 2002;57:27-31.
47. Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(Suppl 1):723-37.
48. Partsch CJ, Sippell WG. Treatment of central precocious puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:165-89.
49. Paterson WF, McNeill E, Young D, Donaldson MD. Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:626-34.
50. Badaru A, Wilson DM, Bachrach LK, 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.
51. Eugster EA, Clarke W, Kletter GB, et al. Efficacy and safety of histrelin subdermal implant in children with central precocious puberty: a multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1697-704.
52. Hirsch HJ, Gillis D, Strich D, et al. The histrelin implant: a novel treatment for central precocious puberty. *Pediatrics* 2005;116:e798-802.
53. Tanaka T, Hibi I, Kato K, et al. A dose finding study of a super long-acting luteinizing hormone-releasing hormone analog (Leuprolide acetate depot, TAP-144-SR) in the treatment of central precocious puberty. *Endocrinol Jpn* 1991;38:369-76.
54. Neely EK, Hintz RL, Parker B, et al. Two-year results of treatment with depot leuprolide acetate for central precocious puberty. *J Pediatr* 1992;121:634-40.
55. 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;87:4111-6.
56. Carel JC, Blumberg J, Seymour C, Adamsbaum C, Lahlou N. Three-month sustained-release triptorelin (11.25 mg) in the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2006;154:119-24.
57. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update* 2004;10:135-47.
58. Lee PA, Page JG, Group LS. Effects of leuprolide in the treatment of central precocious puberty. *J Pediatr* 1989;114:321-4.
59. Manasco PK, Pescovitz OH, Blizzard RM. Local reactions to depot leuprolide therapy for central precocious puberty. *J Pediatr* 1993;123:334-5.
60. Roth C. Therapeutic potential of GnRH antagonists in the treatment of precocious puberty. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:1253-9.
61. Schultze-Mosgau A, Griesinger G, Altgasen C, von Otte S, Hornung D, Diedrich K. New developments in the use of peptide gonadotropin-releasing hormone antagonists versus agonists. *Expert Opin Investig Drugs* 2005;14:1085-97.
62. Eugster EA. Aromatase inhibitors in precocious puberty: rationale and experience to date. *Treat Endocrinol* 2004;3:141-51.
63. 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.
64. Vottero A, Pedori S, Verna M, et al. Final height in girls with central idiopathic precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analog and oxandrolone. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1284-7.
65. Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, Matrionola 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.
66. Pucarelli I, Segni M, Ortole 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.
67. Oostdijk W, Rikken B, Schreuder S, 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.
68. Tanaka T, Niimi H, Matsuo N, 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.
69. 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.
70. Antoniazzi F, Arrigo T, Cisternino M, 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.
71. Mul D, Oostdijk W, Otten BJ, et al. Final height after gonadotrophin releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: the Dutch experience. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(Suppl 1):765-72.
72. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Treatment of central precocious puberty: lessons from a 15 years prospective trial. German Decapeptyl Study Group. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(Suppl 1):747-58.
73. Cassio A, Cacciari E, Balsamo A, Bal MO, 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.
74. Cassio A, Bal MO, Orsini LF, et al. Reproductive outcome in patients treated and not treated for idiopathic early puberty: long-term results of a randomized trial in adults. *J Pediatr* 2006;149:532-6.
75. Feuillan PP, Jones JV, Barnes K, Oerter-Klein K, Cutler GBJ. 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.
76. Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, et al. Menstrual cycle pattern during the first gynaecological years in girls with precocious puberty following gonadotropin-releasing hormone analogue treatment. *Eur J Pediatr* 2007;166:73-4.
77. Heger S, Muller M, Ranke M, et al. Long term GnRH agonist treatment for female central precocious puberty does not impair reproductive function. *Mol Cell Endocrinol* 2006;254-5:217-20.
78. Feuillan PP, Jones JV, Barnes KM, Oerter-Klein K, Cutler GB Jr. Boys with precocious puberty due to hypothalamic hamartoma: reproductive axis after discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4036-8.
79. Bertelloni S, Baroncelli GI, Ferdeghini M, Menchini-Fabris F, Saggese G. Final height, gonadal function and bone mineral density of adolescent males with central precocious puberty after therapy with gonadotropin-releasing hormone analogues. *Eur J Pediatr* 2000;159:369-74.
80. Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley WFJ, Crigler JFJ, 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.
81. van der Sluis IM, Boot AM, Krenning EP, Drop SL, de Muinck Keizer-Schrama SM. 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.
82. Antoniazzi F, Zamboni G, Bertoldo F, 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.
83. Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, 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.
84. Messaoui A, Massa G, Tenoutasse S, et al. Treatment of central precocious puberty with gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) in girls: breast development, skeletal maturation, height and weight evolution during and after treatment. *Rev Med Brux* 2005;6:27-32.
85. Traggiai C, Perucchin PP, Zerbini K, Gastaldi R, De Biasio P, Lorini R. Outcome after depot gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: effects on body mass index and final height. *Eur J Endocrinol* 2005;153:463-4.
86. Lazar L, Kauli R, Pertzalan A, Phillip M. Go-

- nodotropin-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.
87. Bertelloni S, Baroncelli GI, Sorrentino MC, Perri G, Saggese G. Effect of central precocious puberty and gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on peak bone mass and final height in females. *Eur J Pediatr* 1998;157:363-7.
88. Escobar ME, Ropelato MG, Ballerini MG, et al. Acceleration of luteinizing hormone pulse frequency in adolescent girls with a history of central precocious puberty with versus without hyperandrogenism. *Horm Res* 2007;68:278-85.
89. Cisternino M, Pasquino A, Bozzola M, et al. Final height attainment and gonadal function in girls with precocious puberty treated with cyproterone acetate. *Horm Res* 1992;3:86-90.
90. Palmert MR, Hayden DL, Mansfield MJ, et al. The longitudinal study of adrenal maturation during gonadal suppression: evidence that adrenarche is a gradual process. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4536-42.
91. Jensen AM, Brocks V, Holm K, Laursen EM, Muller J. Central precocious puberty in girls: internal genitalia before, during, and after treatment with long-acting gonadotropin-releasing hormone analogues. *J Pediatr* 1998;132:105-8.
92. Rosenfield RL. Identifying children at risk of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:787-96.
93. Lazar L, Kauli R, Bruchis C, Nordenberg J, Galatzer A, Pertzalan A. High prevalence of abnormal adrenal response in girls with central precocious puberty at early pubertal stages. *Eur J Endocrinol* 1995;133:407-11.
94. Lazar L, Kauli R, Bruchis C, Nordenberg J, Galatzer A, Pertzalan A. Early polycystic ovary-like syndrome in girls with central precocious puberty and exaggerated adrenal response. *Eur J Endocrinol* 1995;133:403-6.
95. Steinberg L, Morris AS. Adolescent development. *Annu Rev Psychol* 2001;52:83-110.
96. Weichold K, Silbereisen RK, Schmitt-Rodermund E. Short- and long-term consequences of early versus late physical maturation in adolescents. In: Hayward C (Ed). *Puberty and Psychopathology*. Cambridge, MA: Cambridge University Press, 2003:241-76.
97. Susman EJ, Rogol AD. Puberty and psychological development. In: Lerner RM, Steinberg L (Eds). *Handbook of Adolescent Psychology*. 2nd ed. Hoboken, NJ: Wiley, 2004:15-44.
98. Sisk CL, Zehr JL. Pubertal hormones organize the adolescent brain and behavior. *Front Neuroendocrinol* 2005;26:163-74.
99. Dorn LD. Psychological and social problems in children with premature adrenarche and precocious puberty. In: Pescovitz OH, Walvoord EC (Eds). *When Puberty is Precocious: Scientific and Clinical Aspects*. Totowa, NJ: Humana Press, 2007:309-27.
100. Xhrouet-Heinrichs D, Lagrou K, Heinrichs C, 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.
101. Grigoroza M, Sherwin BB, Tulandi T. Effects of treatment with leuprolide acetate depot on working memory and executive functions in young premenopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31:935-47.
102. Pereyra Pacheco B, Mendez Ribas JM, Milone G, et al. Use of GnRH analogs for functional protection of the ovary and preservation of fertility during cancer treatment in adolescents: a preliminary report. *Gynecol Oncol* 2001;81:391-7.
103. Waxman JH, Ahmed R, Smith D, et al. Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin's disease. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987;19:159-62.
104. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:2917-31.
105. Antoniazzi F, Cisternino M, Nizzoli G, 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.
106. Carel JC, Hay F, Coutant R, Rodrigue D, Chaussain JL. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment of girls with constitutional short stature and normal pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3318-22.
107. Bouvattier C, Coste J, Rodrigue D, et al. Lack of effect of GnRH agonists on final height in girls with advanced puberty: a randomized longterm pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3575-8.
108. Yanovski JA, Rose SR, Municchi G, et al. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature. *N Engl J Med* 2003;348:908-17.
109. Lanes R, Soros A, Jakubowicz S. Accelerated versus slowly progressive forms of puberty in girls with precocious and early puberty. Gonadotropin suppressive effect and final height obtained with two different analogs. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:759-66.
110. Tuvemo T. Treatment of central precocious puberty. *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15:495-505.
111. Carel JC. Management of short stature with GnRH agonist and co-treatment with growth hormone: a controversial issue. *Mol Cell Endocrinol* 2006;254-255:226-33.
112. 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.
113. van Gool SA, Kamp GA, Visser-van Balen H, 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.
114. 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.
115. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:804-10.
116. Teng L, Bui H, Bachrach L, et al. Catch-up growth in severe juvenile hypothyroidism: treatment with a GnRH analog. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:345-54.
117. Carel JC, Ecosse E, Nicolino M, et al. Adult height after long-term recombinant growth hormone treatment for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow-up study of the French population-based registry. *BMJ* 2002;325:70-3.
118. Reiter EO, Lindberg A, Ranke MB, et al. The KIGS experience with the addition of gonadotropin-releasing hormone agonists to growth hormone (GH) treatment of children with idiopathic GH deficiency. *Horm Res* 2003;60(suppl. 1):68-73.
119. Mul D, Wit JM, Oostdijk W, Van den Broeck J, and 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.
120. Mericq MV, Eggers M, Avila A, Cutler GB Jr, Cassorla F. Near final height in pubertal growth hormone (GH)-deficient patients treated with GH alone or in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analog: results of a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:569-73.
121. Saggese G, Federico G, Barsanti S, Fiore L. The effect of administering gonadotropin-releasing hormone agonist with recombinant human growth hormone (GH) on the final height of girls with isolated GH deficiency: results from a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1900-4.
122. Tanaka T, Satoh M, Yasunaga T, et al. When and how to combine growth hormone with a luteinizing hormone-releasing hormone analogue. *Acta Paediatr (Suppl)* 1999;88:85-8.
123. Mericq V, Gajardo H, Eggers M, Avila A, Cassorla F. Effects of treatment with GH alone or in combination with LHRH analog on bone mineral density in pubertal GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:84-9.
124. Lin-Su K, Vogiatzi MG, Marshall I, et al. Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3318-25.
125. Geier DA, Geier MR. A clinical trial of combined anti-androgen and anti-heavy metal therapy in autistic disorders. *Neuro Endocrinol Lett* 2006;27:833-8.