

La pubertà precoce

STEFANO CIANFARANI

Centro di Endocrinologia Pediatrica "Rina Balducci", Università "Tor Vergata", Roma

La pubertà precoce nelle bambine è, quasi sempre, un fenomeno innocente: un'anticipazione senza conseguenze, su base genetica, ma anche su base ambientale. Infatti i limiti della pubertà "normale" si spostano in tutto il mondo verso il basso. Il problema è quindi specialistico, certo, ma in fondo non tanto.

DEFINIZIONI, CLASSIFICAZIONI, EPIDEMIOLOGIA

Si definisce pubertà precoce la comparsa dei caratteri sessuali secondari prima degli 8 anni nella femmina e prima dei 9 anni nel maschio¹.

Qualunque limite cronologico si basa in parte su elementi statistici e in parte su un giudizio arbitrario. L'età di 8 anni per la comparsa del telarca corrisponde a $-2,5$ o a $-3,0$ DS dalla media dell'età e non alle $-2,0$ DS^{2,3}.

La prevalenza di pubertà precoce tra le bambine è in sensibile aumento: dal 2,5% nel 1969 al 10% negli anni Novanta (dati statunitensi). Negli Stati Uniti, dove è stato osservato che circa il 7% di bambine sane di razza bianca e il 27% delle bambine sane di razza nera cominciano a presentare la comparsa dei caratteri sessuali secondari prima dell'età di 7 anni, è stato suggerito di abbassare a 7 anni il limite per definire una pubertà precoce nelle bambine di razza bianca e a 6 anni in quelle di razza nera, posto naturalmente che non siano presenti altri segni sospetti di alterazioni del sistema nervoso centrale o di altre patologie⁴. Rimane invece inalterato il limite dei 9 anni per i maschi.

La pubertà precoce è nove volte più frequente nelle femmine che nei ma-

PRECOCIOUS PUBERTY

(Medico e Bambino 2004;23:485-491)

Key words

Precocious puberty, Gonadotropins, GnRH agonists

Summary

Precocious puberty is a condition that has both physical and psychological effects on affected children and their families. Therefore, an accurate work up is necessary to understand the dynamic course of the disease in terms of rate of pubertal progression, statural growth, bone age progression, development of reproductive functions and psychosocial adjustment and wellbeing. The salient clinical, laboratory and radiological features of the possible causes of precocious puberty are reviewed and the current therapeutic options are discussed.

schì. Inoltre, fino al 98% delle forme di pubertà precoce delle bambine è di tipo idiopatico, mentre nei maschi non più del 60% dei casi è di tipo idiopatico⁵. Il che significa che nel maschio, fino a 4 volte su 10, la pubertà precoce è patologica, spesso tumorale.

Il primo segno di pubertà nella bambina è la comparsa mono- o bilaterale del bottone mammario, mentre nel maschio un volume testicolare che arriva a 4 ml è indice di inizio pubertà.

La pubertà precoce vera (GnRH-dipendente), in cui vi è attivazione precoce dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, deve essere distinta dalla pseudo-pubertà precoce (GnRH-indipendente), in cui la comparsa dei caratteri sessuali secondari è secondaria a disfunzioni

endocrine, associate a una secrezione extra-ipofisaria di gonadotropine o a una secrezione di steroidi sessuali indipendente dall'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi¹.

Le cause di pubertà precoce vera e di pseudo-pubertà precoce sono riassunte nelle *Tablelle I e II*.

Vi sono poi delle varianti normali dello sviluppo puberale (*Tabella III*).

Tra le varianti normali della pubertà il concetto di adrenarca esagerato merita un breve approfondimento, poiché tale condizione è stata messa in relazione al rischio di sviluppare successivamente la sindrome della policistosi ovarica, caratterizzata da iperandrogenismo, irsutismo, anovulazione, amenorrea o oligomenorrea, obesità, insu-

CAUSE DI PUBERTÀ PRECOCE VERA

1. Pubertà precoce vera idiopatica

- Sporadica
- Familiare
- Ereditaria (autosomica recessiva)

2. Tumori del sistema nervoso centrale

- Gliomi ottici associati a neurofibromatosi tipo 1
- Astrocitomi ipotalamici
- Craniofaringiomi

3. Alterazioni del sistema nervoso centrale

- Amartoma ipotalamico del tuber cinereum (talvolta associato a epilessia gelastica)
- Encefalite
- Encefalopatia cronica
- Ascenso cerebrale
- Granuloma tubercolare o da sarcoidosi
- Trauma cranico
- Idrocefalo
- Cisti aracnoidea
- Empty sella
- Mielomeningocele
- Lesioni vascolari
- Irradiazione cranio

4. Secondaria a trattamento tardivo della sindrome adreno-genitale

Tabella I

CAUSE DI PSEUDO-PUBERTÀ PRECOCE

Nel maschio

1. Tumori secernenti gonadotropine:

- Tumori del sistema nervoso centrale secernenti hCG (corioepiteliomi, germinomi, teratomi)
- Tumori extra sistema nervoso centrale secernenti hCG (epatoma, teratoma, coriocarcinoma)

2. Iperandrogenismo di origine surrenalica o testicolare:

- Sindrome adreno-genitale
- Neoplasie virilizanti del surrene
- Adenoma delle cellule del Leydig
- Testotossicosi familiare

Nella femmina

1. Cisti ovariche
2. Tumori ovarici o surrenalici estrogeno-secernenti
3. Sindrome di Peutz-Jeghers

In entrambi i sessi

1. Sindrome di Mc Cune-Albright
2. Ipotiroidismo
3. Assunzione esogena di steroidi sessuali

Tabella II

VARIANTI NORMALI DELLA PUBERTÀ

1. Telarca prematuro idiopatico
2. Pubarca (adrenarca) prematuro idiopatico
3. Menarca prematuro isolato idiopatico
4. Ginecomastia puberale nei maschi

Tabella III

lino-resistenza, diabete tipo 2, dislipidemia e maggior rischio di coronaropatie. Questo rischio di complicanze metaboliche in un soggetto con storia di adrenarca prematuro sarebbe particolarmente elevato nei soggetti con basso peso alla nascita.

ITINERARI DIAGNOSTICI

Una storia familiare positiva per pubertà precoce è suggestiva di una forma idiopatica familiare. L'anamnesi comprende l'età esatta di insorgenza dello sviluppo puberale, la velocità di progressione dei segni puberali, la velocità di crescita negli ultimi 6-12 mesi e l'eventuale presenza di segni minori di pubertà come acne, seborrea, secrezione vaginale.

La prevalenza di pubertà precoce è significativamente aumentata nei bambini di Paesi in via di sviluppo: effetto della normalizzazione dello stato nutrizionale oppure degli elevati livelli circolanti di pesticidi, DDT e derivati, che funzionano come "endocrine disrupters" e indurre una precoce attivazione puberale?

L'esame obiettivo deve comprendere la valutazione degli stadi puberali secondo Tanner e la misurazione di statura, compresa la velocità di crescita (che, in genere, è accelerata).

La valutazione dell'età ossea costituisce un elemento fondamentale per la diagnosi. Quando infatti l'età ossea è avanzata di oltre 2 anni rispetto all'età cronologica, è estremamente improbabile che possa trattarsi di una variante normale della pubertà (come il telarca prematuro idiopatico).

L'esecuzione del test al GnRH (100 µg/m² di superficie corporea, max.

100 µg per via endovenosa, con prelievi ai tempi 0'-15'-30'-60'-90') permette di distinguere una pubertà precoce vera da una pseudo-pubertà precoce⁶. Il picco di LH nel caso di pubertà precoce vera supera i 10 mUI/ml, ed è comunque maggiore del picco del FSH. Risultati dubbi, in presenza di un quadro clinico fortemente suggestivo di una pubertà precoce vera, devono indurre a ripetere il test dopo 3-6 mesi, visto che esistono delle forme ad andamento "fluttuante", nelle quali vi è una serie di attivazioni transitorie dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi⁵.

In occasione del test al GnRH sarà opportuno dosare altri importanti indicatori bio-umorali (Tabella IV).

Il dosaggio del 17β-estradiolo è di scarsa utilità nelle bambine, dal momento che in oltre la metà dei casi di pubertà precoce vera può dare valori prepuberi per i limiti di sensibilità delle metodiche usate più diffusamente. Il dosaggio è più utile nei casi di cisti o tumori estrogeno-secernti, laddove le concentrazioni di 17β-estradiolo raggiungono valori molto elevati.

Il dosaggio del testosterone nel maschio è invece utile per dimostrare una attivazione della secrezione androgenica testicolare.

Un valore normale di FT4 e TSH permetterà di escludere un ipotiroidismo, così come valori normali di 17-alfa-OH-progesterone, testosterone, DHEAS, Δ₄-androstenedione escluderanno una sindrome adrenogenitale. Infine, valori elevati di α-fetoproteina e/o β-hCG sono suggestivi di un tumore^{1,5,7}.

L'ecografia pelvica rappresenta un mezzo insostituibile nella diagnosi di pubertà precoce nelle bambine. Fornendo una valutazione dello stato di maturazione dell'utero e delle ovaie, permette infatti di confermare, nel caso del volume uterino, con una sensibilità e specificità vicine al 100% la diagnosi di pubertà precoce (Tabella V)⁸⁻¹⁴.

Una volta posta diagnosi di pubertà precoce vera, è indispensabile effettuare una **RM cerebrale** per escludere una causa organica¹⁴⁻¹⁸. La ghiandola ipofisaria durante la pubertà si ingrandisce e presenta un margine superiore convesso, caratteristiche che

VARIANTI NORMALI DELLO SVILUPPO PUBERALE

1. Telarca prematuro idiopatico

- Condizione benigna che non interferisce con lo sviluppo sessuale, la fertilità o l'accrescimento staturale
- Mono- o bilaterale
- Entro i primi 2 anni di vita, raramente dopo i 4 anni
- Una ipertrofia delle ghiandole mammarie presente fin dai primi mesi di vita suggerisce un telarca transitorio del lattante che scompare entro i primi 2 anni di età
- Regressione entro 6 mesi - 6 anni dalla diagnosi (in alcuni casi persiste fino alla pubertà)
- Non estrogenizzazione della mucosa vaginale, non sviluppo delle areole e dei capezzoli
- Non accelerazione staturale
- Non avanzamento dell'età ossea
- Volume uterino prepubere (< 1.8 ml), diametro longitudinale uterino prepubere (< 3.5 cm)
- Test GnRH: FSH ↑/↑↑ (Telarca esagerato*)
LH Normale (prepubere)

* Nel telarca esagerato è possibile evidenziare un lieve avanzamento dell'età ossea e una accelerazione della velocità di crescita.

2. Pubarca prematuro idiopatico

- Comparsa di pubarca e/o peluria ascellare prima degli 8 anni nella femmina e prima dei 9 nel maschio
- Più raramente acne e odore acre del sudore
- Attivazione surrenalica anticipata
- 10 volte più frequente nelle femmine che nei maschi
- Maggiore incidenza nei soggetti con alterazioni del sistema nervoso centrale (EEG)
- Età ossea corrispondente all'età cronologica o modicamente avanzata (in genere < 2 anni)
- Statura lievemente più alta
- Statura finale normale
- Lieve aumento del DEAS (come da inizio pubertà), talvolta lieve aumento anche del testosterone e androstenedione
- Associato a maggiore incidenza di iperandrogenismo ovarico e sindrome dell'ovaio policistico in adolescenza ed età adulta

3. Menarca prematuro isolato idiopatico

- Sanguinamento vaginale a volte limitato a uno spotting tra 1 e 9 anni senza altri caratteri sessuali secondari che può ripresentarsi per 2-3 volte
- Normali lo sviluppo sessuale, la fertilità e l'accrescimento
- Un menarca isolato si può osservare in pazienti con sindrome di Mc Cune-Albright, nell'ipotiroidismo di lunga data non trattato, o in bambine con cisti ovariche

È necessario escludere tutte le altre cause di sanguinamento vaginale:

- Neoplasie (rabdomiosarcoma)
- Corpi estranei
- Infezioni della vagina o della cervice uterina
- Granulomi

4. Ginecomastia puberale (nei maschi)

- Ingrandimento monolaterale (25% dei ragazzi) o bilaterale (dal 50% al 65% dei ragazzi) della ghiandola mammaria negli stadi iniziali di pubertà
- Spesso si associa a un aumentato rapporto estradiolo/testosterone probabilmente da maggiore conversione periferica degli androgeni in estrogeni
- Regredisce spontaneamente entro 1-2 anni
- Raramente persiste dopo l'adolescenza
- Per ragioni estetico-psicologiche può essere indicata la mammoplastica

Tabella IV

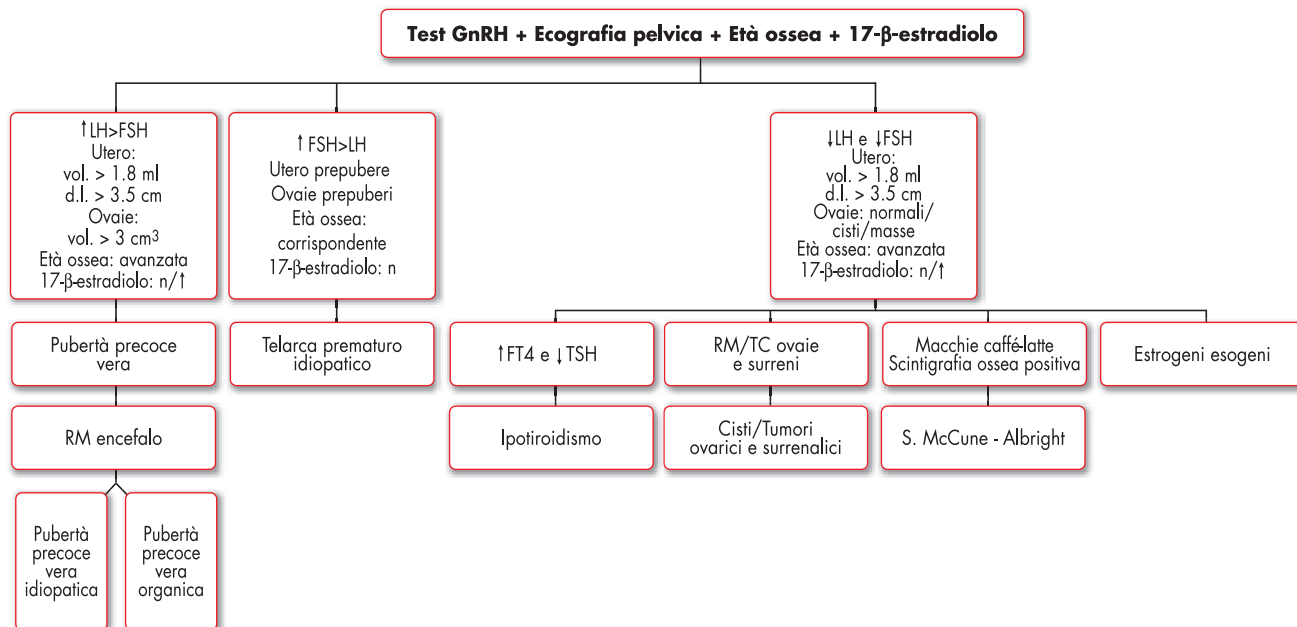


Figura 1. Itinerario diagnostico per la comparsa di telarca prima degli 8 anni.

VALUTAZIONE ORMONALE E BIOCHEMICA DI UN BAMBINO CON PUBERTÀ PRECOCE

1. LH e FSH dopo stimolo con GnRH
2. 17β-estradiolo nelle femmine
3. Testosterone (nei maschi)
4. FT4
5. TSH
6. 17-alfa-OH-progesterone
7. DHEAS
8. Δ₄-androstenedione
9. α-fetoproteina
10. β-hCG

Tabella V

si osservano sia nella pubertà fisiologica che nella pubertà precoce vera idiopatica. Anche un'immagine di "sella vuota" si può associare alla pubertà precoce vera¹⁹.

L'amartoma del tuber cinereum è una malformazione congenita, composta di una massa di neuroni neurosecretori (secernenti LHRH), fibre e glia^{20,21}. La pubertà precoce nei pazienti con amartoma inizia tipicamente prima dei tre anni, e si può associare a

DATI DELL'ECOGRAFIA PELVICA SUGGERITIVI DI PUBERTÀ PRECOCE

Utero	Ovaie
Diametro longitudinale > 3.5 cm Volume > 1.8 ml * Presenza di echi endometriali Rapporto corpo/cervice ≥ 1/1	Volume ovarico > 3 ml Presenza di numerosi follicoli alcuni con diametro > 9 mm

*Volume (ml)= diametro (cm) antero-posteriore x diametro (cm) longitudinale x diametro (cm) trasverso x 0.523

Tabella VI

epilessia gelastica (crisi di riso involontario), piccolo male, convulsioni tonico-cloniche generalizzate, ritardo mentale, disturbi del comportamento e sindromi dismorfiche^{22,23}. Queste formazioni non sono vere e proprie neoplasie e non tendono, di norma, a progredire o a ingrandirsi.

La pubertà precoce può essere inoltre la prima manifestazione di un tumore ipotalamico che perciò va escluso in tutti i pazienti²⁴⁻²⁶.

Gli itinerari diagnostici potranno essere differenziati a seconda che il primo segno a comparire sia il telarca (Figura 1), il pubarca (Figura 2), o l'ingrandimento dei testicoli (Figura 3).

LA TERAPIA

Perché?

Gli obiettivi principali della terapia sono il miglioramento della statura finale, ottenuta inibendo la rapida maturazione scheletrica, e la riduzione dell'impatto psicologico, dovuto alla comparsa precoce dei caratteri sessuali secondari. Tuttavia vi è consenso generale sul fatto che non tutti i pazienti con pubertà precoce vera necessitano del trattamento²⁷⁻²⁹. I pazienti con dimostrata pubertà precoce vera e rapida progressione della maturazione sessuale e/o perdita progressiva del potenziale staturale e/o età ossea molto

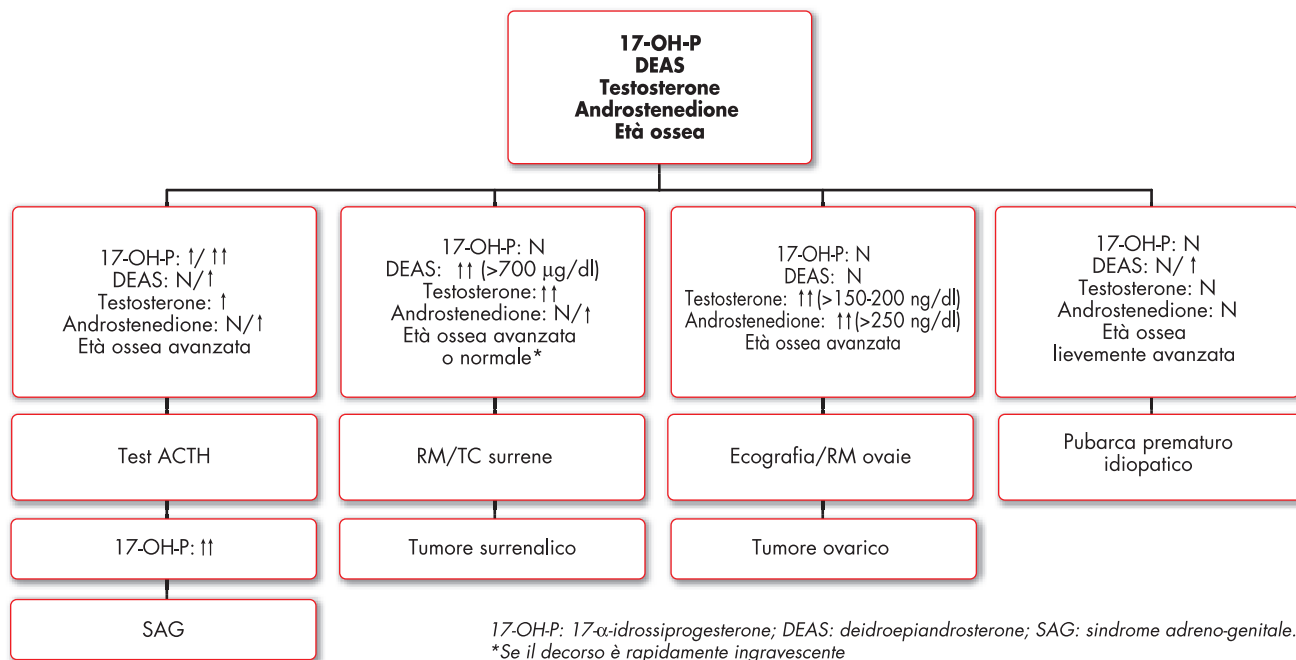


Figura 2. Itinerario diagnostico per comparsa di pubarca prima degli 8 anni (femmine) e 9 anni (maschi).

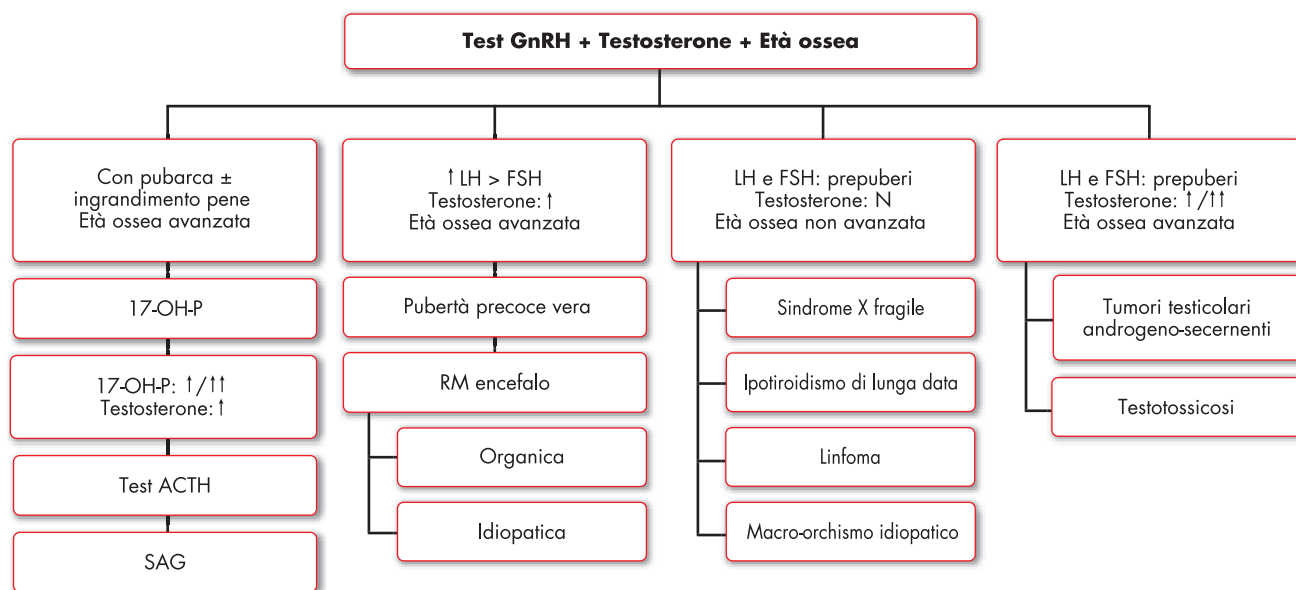


Figura 3. Itinerario diagnostico per aumento bilaterale dei testicoli (≥ 4 ml) prima dei 9 anni.

avanzata (> 2,5 DS per l'età cronologica) e/o evidenti disturbi psicologico-caratteriali, dovrebbero essere candidati alla terapia inibitoria^{5,30}.

Quando?

Per ottenere i risultati migliori è opportuno iniziare la terapia il più presto

possibile. I migliori risultati sulla statura finale si ottengono quando la terapia è iniziata prima dei 6 anni e sono pressoché nulli se iniziata dopo i 7,5-8 anni^{31,32}. Una volta iniziata, la terapia dovrebbe essere protratta fino all'età cronologica di 11 anni o, secondo alcuni Autori, a un'età ossea di 12-12,5 anni^{30,33,34}.

Come?

La terapia si basa sull'uso degli analoghi del LHRH quali la triptorelina (Decapeptyl®) o la leuprolerina (Enantone®)³⁵⁻³⁷. Questa terapia viene effettuata con iniezioni intramuscolari con periodicità mensile e può essere associata inizialmente (primi 30-40

MESSAGGI CHIAVE

□ La pubertà precoce, definita come la comparsa dei caratteri sessuali secondari prima degli 8 anni nella femmina (frequente) e dei 9 anni nel maschio (rara) è in aumento (dal 2,5% negli anni Sessanta al 10% negli anni Novanta).

□ Per questo motivo c'è una forte spinta ad abbassare il limite d'età, per le femmine, a 7 anni (restando a 9 anni il limite di età per i maschi).

□ La pubertà precoce vera è ipotalamica (GnRH-dipendente), ed è di norma idiopatica e benigna. Se è molto precoce, diminuisce la statura finale. Le pseudopubertà precoci non dovute a stimolazione ipotalamica sono per definizione patologiche.

□ La definizione dell'età ossea costituisce il primo tempo diagnostico: un'età ossea >2 anni rispetto all'età cronologica, indica che non si tratta di una variante normale.

□ Il test al GnRH distingue bene la pubertà precoce vera (LH>FSH) dalla pseudo-pubertà. L'ecografia pelvica (dimensioni dell'utero) consente di definire la diagnosi con sensibilità e specificità del 100%.

□ La terapia con analoghi del LHRH (triptorelina) serve a migliorare la statura finale, ma ha un buon effetto solo se iniziata precocemente (età < 6 anni); è praticamente inutile se è iniziata in bambini di età superiore a 8 anni, ed è indicata solo se il calcolo dell'end-point indica una statura finale insoddisfacente.

giorni) al ciproterone acetato per limitare l'iniziale stimolazione gonadica degli analoghi del LHRH. I primi effetti della terapia sui caratteri sessuali compaiono dopo circa 6 mesi. Nelle femmine si ha una riduzione del telarca e, all'ecografia pelvica, una riduzione dell'utero e delle ovaie. Nei maschi la peluria pubica diviene più sottile, il volume testicolare si riduce, l'acne e la seborrea regrediscono, le erezioni diventano meno frequenti, il carattere aggressivo si attenua.

La velocità di crescita si riduce di circa il 60% nel primo anno di terapia, e la maturazione ossea rallenta considerevolmente, procedendo più lentamente dell'età cronologica.

Alla sospensione della terapia la se-

crezione di gonadotropine si normalizza entro 12 mesi e la mestruazione compare entro 18-24 mesi.

Gli effetti collaterali della terapia riportati fino a oggi sono minimi, e comprendono reazioni allergiche locali e sistemiche in pochi pazienti e ascessi nelle sedi di inoculazione. Sebbene sia stata riportata una riduzione della densità ossea nei pazienti trattati con analoghi del LHRH, studi più recenti hanno mostrato una normale densità minerale ossea e un normale picco di massa ossea anche nei soggetti trattati per molti anni³⁸.

Bibliografia

1. Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, psychology and disorders (pag 1115-1286). In: Williams Textbook of Endocrinology. A cura di JD. Wilson, DW. Foster, HM. Kronenberg, P. Reed Larsen. Philadelphia: Ed. Saunders, 2003.
2. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child 1969;44:291-303.
3. Largo RH, Prader A. Pubertal Development in Swiss girls. Helv Paediatr Acta 1983;38:229-43.
4. 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.
5. Partsch C-J, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. Clin Endocrinol 2002;56:129-48.
6. Roger M, Lahlou N, Lindner D, Chaussain J-L. Gonadotropin-releasing hormone testing in Pediatrics (pag 229-247). In: Functional endocrinologic diagnostics in children and adolescents. A cura di M.B. Ranke. Mannheim, Ed. J & J Verlag, 1992.
7. Pasquino AM, Segni M. Patologia ginecologica (pag 305-355). In: Dal sintomo alla diagnosi in endocrinologia pediatrica. A cura di B. Boscherini, GL. Spadoni, S. Stoduto. Roma: Ed. Carocci, 2003.
8. Ivarsson SA, Nilsson KO, Persson PH. Ultrasonography of the pelvic organs in prepubertal and postpubertal girls. Arch Dis Child 1983;58:352-4.
9. Stanhope R, Adams J, Jacobs HS, Brook CG. Ovarian ultrasound assessment in normal children, idiopathic precocious puberty, and during low dose pulsatile gonadotrophin releasing hormone treatment of hypogonadotropic hypogonadism. Arch Dis Child 1985; 60:116-19.
10. Stanhope R, Abulwahid NA, Adams J, Brook CG. Studies of gonadotrophin pulsati-

lity and pelvic ultrasound examination distinguish between isolated premature thelarche and central precocious puberty. Eur J Paediatr 1986;145:190-4.

11. Salardi S, Orsini LF, Cacciari E, et al. Pelvic ultrasonography in girls with precocious puberty, congenital adrenal hyperplasia, obesity or hirsutism. J Paediatr 1988;112:880-7.

12. Griffin IJ, Cole TJ, Duncan KA, et al. Pelvic ultrasound findings in different forms of sexual precocity. Acta Paediatr 1995;84:536-43.

13. Buzi F, Pilotta A, Dordoni D, et al. Pelvic ultrasonography in normal girls and in girls with pubertal precocity. Acta Paediatr 1998; 87:1138-45.

14. Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. Eur J Paediatr 1995;154:182-6.

15. Cacciari E, Frejville E, Cicognani A, et al. How many cases of true precocious puberty in girls are idiopathic? J Paediatr 1983;102:357-60.

16. Robben SGF, Oostdijk W, Drop SLS, et al. Idiopathic isosexual central precocious puberty: magnetic resonance findings in 30 patients. Br J Radiol 1995;68:34-8.

17. Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, et al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. J Paediatr Endocrinol Metab 2000;13(Suppl 1):695-701.

18. Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, et al. Central precocious puberty: clinical and laboratory features. Clin Endocrinol 2001;54:289-94.

19. Cacciari E, Zucchini S, Ambrosetto P, et al. Empty sella in children and adolescents with possible hypothalamic-pituitary disorders. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:767-71.

20. Judge DM, Kulin HE, Santen R, et al. Hypothalamic hamartoma: a source of luteinizing hormone-releasing factor in precocious puberty. N Engl J Med 1977;296:7-10.

21. Hochman HI, Judge DM, Reichlin S. Precocious puberty and hypothalamic hamartoma. Pediatrics 1981;67:236-44.

22. Mahachoklertwattana P, Kaplan SL, Grumbach MM. The luteinizing hormone-releasing hormone secreting hypothalamic hamartoma is a congenital malformation: natural history. J Clin Endocrinol Metab 1993;77:118-24.

23. Minns RAM, Stirling HT, Wu FCM. Hypothalamic hamartoma with skeletal malformations, gelastic epilepsy, and precocious puberty. Dev Med Child Neurol 1994;36:173-82.

24. Sigurjonsdottir TJ, Hayles AB. Precocious puberty: a report of 96 cases. Am J Dis Child 1968;115:309-21.

25. Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC, et al. Sexual precocity: sex incidence and aetiology. Arch Dis Child 1994;70:116-8.

26. Chalumeau M, Chemaitilly W, Trivin C, et al. Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. Pediatrics 2002;109:61-7.

27. Rosenfield RL. Selection of children with precocious puberty for treatment with gonadotropin releasing hormone analogs. J Paediatr 1994;124:989-91.

28. Oerter-Klein K. Precocious puberty: Who has it? Who should be treated? J Clin Endocrinol Metab 1999;84:411-4.

29. 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.

30. Oerter Klein K, Barnes KM, Jones JV, et al. 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.

31. Kletter GB, Kelch RP. Clinical review 60: effects of gonadotropin-releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:331-4.

32. Cassio A, Cacciari E, Balsamo A, et al. Randomized 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.

33. Carel J-C, Chaussain J-L. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty. *Horm Res* 1999;51 (Suppl 3):64-9.

34. Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, et al. When to stop GnRH analog therapy: the experience of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:759-64.

35. Conn PM, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. *N Engl J Med* 1991;324:93-103.

36. Carel J-C, 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.

37. Parker KL, Lee PA. Depot leuprolide acetate for treatment of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:689-91.

38. van der Sluis I, Boot AM, Krenning EP, et al. 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.

