

PUBERTAD PRECOZ CENTRAL: ACTUALIZACIÓN ETIOLÓGICA, DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

Yajaira Briceño, Mariela Paoli

Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela

Rev Venez Endocrinol Metab 2021;19(3): 118-137

RESUMEN

La Pubertad Precoz Central (PPC) es una causa frecuente de consulta en endocrinología pediátrica, implica la aparición de caracteres sexuales secundarios en la niña antes de los 8 años y en el varón antes de los 9 años de edad, es debida a una activación del eje Hipotálamo-Hipófisis- Gonadal (HHG). El mecanismo exacto que desencadena los cambios hormonales que intervienen en el inicio de la pubertad, tanto normal como alterada, continúa siendo desconocido; actualmente se están implicando la activación de kisperctina y mutaciones genéticas. La principal etiología de la PPC es idiopática en aproximadamente 90% de las niñas, en el varón es de aproximadamente 25-60%, por lo que se debe descartar etiología orgánica. El diagnóstico se hace con la aparición de signos puberales precoces, la aceleración de la velocidad de crecimiento, y desde el punto de vista paraclínico, por elevación de la hormona Luteinizante, avance de la edad ósea y ultrasonido pélvico donde se aprecia el aumento del diámetro longitudinal del útero, la presencia de línea endometrial y aumento del volumen ovárico. La Prueba de estimulación con hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) continúa siendo el “gold estándar” para el diagnóstico. Los análogos de GnRH son el tratamiento más seguro; hay nuevas moléculas de depósito de 6 y de 12 meses que son eficaces para garantizar continuidad del tratamiento, con mínimos efectos colaterales. Se están realizando estudios para evaluar otras terapias, pero sin resultados concluyentes. En este artículo se presenta una amplia revisión de todos estos aspectos.

Palabras claves: Pubertad precoz central; hormona Luteinizante; análogos de GnRH.

CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY: ETIOLOGICAL, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC UPDATE

ABSTRACT

Central Precocious Puberty (CPP) is a frequent cause of consultation in pediatric endocrinology, it implies the appearance of secondary sexual characteristics in girls before 8 years of age and in men before 9 years of age; it is due to an activation of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal axis (HHG). The exact mechanism that triggers the hormonal changes involved in the onset of puberty, both normal and impaired, remains unknown; kisperctin activation and genetic mutations are currently being implicated. The main etiology of CPP is idiopathic in approximately 90% of girls, in males it is approximately 25-60%, in which organic etiology must be ruled out. The diagnosis is made with the appearance of early pubertal signs, the acceleration of the growth rate, and from the paraclinical point of view, with the elevation of the Luteinizing hormone, advancing bone age and an increase in the longitudinal diameter of the uterus, the presence of endometrial line and increased ovarian volume, on ultrasound. The Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) Stimulation Test continues to be the “gold standard” for diagnosis. GnRH analogs are the safest treatment, there are new 6-month and 12-month depot molecules that are effective to ensure continuity of treatment, with minimal side effects. Studies are underway to evaluate other therapies, but without conclusive results. This article presents a comprehensive review of all these aspects.

Key words: Central precocious puberty; Luteinizing hormone, GnRH analogs

Artículo recibido en: Marzo 2021. Aceptado para publicación en: Octubre 2021.

Dirigir correspondencia a: Yajaira Briceño. Email: jmendoya@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El mecanismo fisiopatológico por el cual se desencadena la pubertad aún no está completamente esclarecido, son varias las teorías que tratan de explicar el evento fisiológico desencadenante. En cuanto a la etiología de la Pubertad Precoz Central, definida como la aparición de caracteres sexuales secundarios en la niña antes de los 8 años y en el varón antes de los 9 años de edad, actualmente, además de los factores nutricionales, ambientales y disruptores endocrinos, se está implicando una serie de genes, así como la activación de la kisspeptina. En vista que esta es una de las causas más frecuentes de consulta en endocrinología pediátrica se hace esta revisión que está enfocada en los aspectos más relevantes en la actualidad sobre la etiología, el diagnóstico, el tratamiento y las posibles complicaciones de la terapia en la PPC¹⁻⁴.

FISIOLOGÍA DE LA PUBERTAD

Existen múltiples factores asociados al inicio de la pubertad, se describirán los procesos neuronales, moleculares y celulares implicados.

Regulación Transináptica:

Desde hace varias décadas, se ha propuesto que el fenómeno final que pone en marcha la pubertad es el aumento en la secreción y la pulsatilidad de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) por parte de las neuronas hipotálamicas productoras de la misma. Existen dos tipos de aferencias en las neuronas productoras de GnRH, por un lado están las estimuladoras, que secretan aminoácidos excitatorios y el péptido Kiss, y por el otro, las aferencias inhibitorias de neuronas GABAérgicas y las liberadoras de péptidos opioides^{1,2}. Al inicio de la pubertad, aumenta el tono del glutamato, excitatorio, y disminuye la secreción de ácido gamma amino butírico (GABA), inhibitorio, en el hipotálamo, sin haber un consenso sobre cual evento es el primero en ocurrir³.

Estudios realizados en ratas hembras al inicio de la pubertad, han demostrado un aumento

de los niveles de la glutamato deshidrogenasa, enzima que cataliza la síntesis de glutamato, y una disminución de la glutamina sintetasa, que convierte el glutamato en glutamina. Estas modificaciones se acompañan de un aumento de la capacidad del hipotálamo de liberar glutamato. En los roedores, la reducción en el control inhibitorio GABAérgico se acompaña de la disminución del tono inhibitorio de los péptidos opioides sobre las neuronas GnRH^{4,6}.

Regulación mediada por Glía:

La secreción de GnRH ocurre en la eminencia media; en este órgano los axones de las neuronas GnRH se dirigen hacia el endotelio fenestrado, presentando interacciones estructurales y funcionales con las células astrocitarias y endimogliales, estas últimas conocidas como tanicitos, los cuales envían prolongaciones que sostienen al axón y secretan múltiples moléculas que controlan la liberación de GnRH. En la capa intermedia de la eminencia media, las células endimogliales forman estructuras similares a canalículos que contribuyen a dirigir la prolongación axonal hacia el sistema porta hipotálamo-hipofisiario. En la etapa prepuberal a nivel de la terminal nerviosa, los tanicitos envían prolongaciones que funcionan como una barrera entre la neurona y el endotelio fenestrado. Cuando ocurre el pico de GnRH, el tanicito sufre cambios morfológicos que permiten un contacto directo entre la terminal nerviosa y el endotelio⁶⁻⁸.

Entre las moléculas implicadas en la interacción glía-neurona, están los factores de crecimiento como el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I), que estimula la secreción de GnRH, el factor de crecimiento fibroblástico básico (FGFb), asociado a la diferenciación y supervivencia neuronal, y los miembros de la familia del factor de crecimiento epidérmico (EGF), como el factor de crecimiento transformante α (TGF- α) y la neuregulina (NRG). En resumen, el inicio de la pubertad es el resultado de un proceso de activación de las neuronas productoras de GnRH que implica la interacción bioquímica y morfológica con subpoblaciones neuronales y gliales, a través de estímulos inhibitorios y excitatorios transinápticos,

moléculas de adhesión, factores de transcripción, derivados lipídicos y factores de crecimiento^{9,10}.

Regulación neuroendocrina:

leptina, kisspeptina y hormonas esteroideas:

Leptina: La leptina juega un papel importante en el inicio de la pubertad, es producida en el tejido adiposo; condiciones de deficiencia o exceso de leptina (obesidad mórbida) a menudo se asocian con retraso o avance en la pubertad, respectivamente¹¹. La maduración sexual sólo ocurre cuando hay suficiente energía almacenada para permitir la reproducción. La leptina, un importante indicador del estado metabólico, desencadena mecanismos centrales relacionados con la pubertad. No se ha encontrado expresión de receptores de leptina en las neuronas GnRH sugiriendo que intervienen otras vías de señalización en la relación energía acumulada y pubertad¹². En un contexto experimental, la evidencia ha sugerido que la leptina es modulador positivo de las neuronas Kiss1; así, su deficiencia suprime la expresión de Kiss1 en el hipotálamo de roedores y ovejas^{11,12}, mientras que la administración de leptina activa las neuronas kisspeptina y / o aumenta la expresión de Kiss1 en diferentes especies y líneas celulares^{13,14}. Además, la expresión del gen que codifica el receptor de leptina ha sido documentado en una fracción de la kisspeptina en neuronas del núcleo arcuato en ratones y ovejas^{12,14}. Sin embargo, si la leptina modula las neuronas Kiss1 directamente o indirectamente ha sido objeto de intenso debate; la mayoría de los hallazgos sugieren un modo de acción de predominancia indirecta en el que las vías de señalización intermediarias jugarían un papel relevante, entre ellas, las vías neuronales que se originan a partir del núcleo ventral pre-mamilar (PMV) y otras que utilizan óxido nítrico como transmisor principal¹⁵. Se ha demostrado que la secreción pulsátil de gonadotropina coexpresa los neuropéptidos, neuroquinina-B (NKB) y dinorfina (Dyn), que aparentemente operan como co-reguladores de las neuronas kisspeptina y eventuales moduladores del inicio de la pubertad¹⁶.

Kisspeptina: El vínculo entre el estado metabólico y el comienzo de la pubertad fue durante

años motivo de estudio en la regulación del eje hipotálamo hipofisario. La búsqueda de la relación entre el aumento de los niveles de leptina y la liberación pulsátil de GnRH en la pubertad llevó al descubrimiento de la kisspeptina o Kiss-1. La kisspeptina es una proteína de 145 aminoácidos, codificada por el gen KISS1 (Kiss1 en animales). Su clivaje proteolítico origina péptidos de 54, 14, 13 o 10 aminoácidos (Kp54, Kp-14, Kp-13 o Kp-10). La Kp-54 se encontró por primera vez en una línea celular de melanoma y recibió el nombre de metastina por sus propiedades inhibitorias del crecimiento metastático. Posteriormente, las kisspeptinas fueron identificadas en placenta, páncreas, sistema cardiovascular e hipotálamo, donde se observó su importancia en la regulación del eje gonadotropo. Se ha observado en el ratón que el 40% de las células del núcleo arcuato coexpresan RNAm del Kiss-1 y el RNAm del receptor de leptina. Además, en el ratón deficiente de leptina (*ob/ob*) los niveles del RNAm de Kiss-1 en el núcleo arcuato son menores que en el ratón silvestre y aumentan con la administración de leptina^{12,17-21}.

En los primates, los cuerpos celulares de las neuronas kisspeptina se encuentran principalmente en el núcleo arcuato o infundibular. En ratas hembras jóvenes, la inyección central de kisspeptina adelanta la pubertad. En monos de ambos géneros, la administración de kisspeptina provoca la liberación de GnRH. A su vez, la Kp-10 administrada de manera central o periférica en monos machos jóvenes castrados, aumenta los niveles circulantes de LH y este incremento desaparece cuando se realiza un tratamiento previo con un antagonista del receptor de GnRH. Se ha demostrado que la kisspeptina es estimuladora de la liberación de gonadotropinas en otros mamíferos, incluyendo al hombre, siendo considerada en la actualidad la estimuladora más potente del eje GnRH²²⁻²⁷.

La mayoría de las neuronas GnRH expresan el receptor de kisspeptina (KISS1R); es un receptor de 398 aminoácidos, se expresa también en hipotálamo, hipófisis, placenta y páncreas. Es un receptor acoplado a proteína G con vías de

señalización en las que participan la fosfolipasa C, el inositol trifosfato, el ácido araquidónico y las proteínas activadoras de la mitosis (MAP kinasas). La cantidad de ARNm de KiSS1 y de su receptor, aumenta en el hipotálamo del humano en el momento de la pubertad sugiriendo que el incremento de la señalización contribuye a la activación puberal de la secreción de GnRH. También un mayor número de contactos entre las neuronas KiSS-1 y las GnRH podría intervenir en el desencadenamiento de la pubertad. A su vez, se ha observado que las neuronas KiSS-1 expresan receptores de GnRH y que la GnRH inhibe la secreción de KiSS1, sugiriendo un retrocontrol negativo de GnRH sobre KiSS1²⁸⁻³¹.

Los ratones de ambos sexos con alteración en la expresión de Kiss1 o de su receptor, presentan hipogonadismo hipogonadotropo. En humanos, las mutaciones del receptor de kisspeptina provocan pérdida de la función del receptor que se manifiesta en la clínica con niveles plasmáticos bajos de gonadotropinas y de hormonas sexuales, gónadas no desarrolladas, infertilidad, y en el caso de los hombres, criptorquidia y micropene. Se han descrito varios casos de pubertad precoz central con mutaciones activantes de KISS1 y se ha registrado un solo caso de mutación activante del receptor³²⁻³⁵.

La kisspeptina parece ser el estímulo más potente de la síntesis de GnRH descubierto hasta la fecha. Las neuronas kisspeptina participan en las vías hipotálamicas que median las influencias del desarrollo, la nutrición, el metabolismo y el medio ambiente sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal²⁸⁻³⁵.

Guerra y cols. en su metaanálisis corroboran el papel de la kisspeptina en la PPC, ellos evaluaron 11 estudios que incluyeron 316 pacientes con PPC y 251 controles. Los niveles más altos de kisspeptina fueron encontrados en los grupos de PPC (DME 1,53; IC 95% = 0,56-2,51) que en los grupos control, lo que indica una correlación positiva entre la elevación en la concentración de kisspeptina y la edad en el grupo de pacientes con PPC³⁶.

Esteroides sexuales: Las hormonas esteroideas cumplen una función reguladora al estimular la síntesis de diversos receptores, neurohormonas y otras sustancias en hipotálamo e hipófisis. Se ha demostrado en el cerebro de ratón adulto que las neuronas KiSS-1 presentan receptores de estrógenos y que los niveles de ARNm de KiSS-1 pueden ser modulados mediante la administración de estos esteroides sexuales³⁵.

Las hormonas esteroideas desempeñan una función reguladora en la relación endotelio hipotalámico y tunicitos al estimular la expresión y actividad de la óxido nítrico sintasa. Su producto, el óxido nítrico, activa la enzima ciclooxigenasa presente en los tunicitos, con la consecuente producción de PGE2³⁶⁻³⁹.

El mecanismo involucrado en el inicio de la liberación pulsátil de GnRH sigue sin ser comprendido en su totalidad, asimismo, se desconocen los determinantes para el comienzo más temprano de la pubertad en las mujeres en comparación con los hombres. De gran importancia son los descubrimientos del efecto de las mutaciones en la compleja red de modulación de las neuronas GnRH. La alteración de ligandos o receptores que median la interacción interglial o glía-neurona están asociados al retardo o comienzo precoz de la pubertad^{4,40}.

Por otra parte, en el conocimiento más profundo de la neuroregulación de la pubertad, resulta de interés el avance notable en la comprensión de la influencia de mecanismos epigenéticos, esto es, cambios en la expresión de distintos genes no debidos a cambios de la secuencia de nucleótidos de un gen. Los principales mecanismos epigenéticos conocidos que puedan afectar al normal desarrollo puberal son: a) modificaciones químicas del ADN vía metilación e hidroximetilación; b) modificaciones postranscripcionales de las cuatro histonas que conforman la parte proteica del nucleosoma, la unidad central de la cromatina; c) a través del ARN no codificante tanto microARNs como zonas intergénicas no codificantes más grandes (lincRNAs)⁴¹.

PUBERTAD PRECOZ CENTRAL

Definición: Se define como el desarrollo de las características sexuales antes de los ocho años de edad en las niñas y de los nueve años en los niños. Cuando el inicio de la pubertad se debe a la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada, se le llama "pubertad precoz central". A pesar de que ha habido cambios seculares en el inicio de la pubertad con el paso de los años, la definición no se ha modificado. La PPC es una patología rara, que se presenta aproximadamente en 1:5.000 a 1:10.000 niños⁴²⁻⁴⁵.

Etiología: Aproximadamente el 90% de las niñas y el 25 a 60% de los niños con PPC tienen una causa idiopática. En un estudio de cohorte de 176 niños con lesiones hipotálamo-hipofisarias, los trastornos endocrinos fueron diagnosticados antes de cualquier síntoma neurológico en 2/3 de los individuos afectados, de los cuales, 20% se presentaron con PPC^{46,47}. Se piensa que la transición de un ambiente pobre en nutrición a uno de exceso nutricional puede desencadenar la pubertad en algunos niños, evento descrito en niños adoptados. Una historia familiar de PPC es otro factor de riesgo⁴⁸.

La identificación de causas monogénicas de PPC es una de las áreas más interesantes dentro de la endocrinología pediátrica. Hasta ahora, se han identificado mutaciones en cuatro genes distintos en pacientes y familias con historia de PPC. Naturalmente, se espera que este número aumente; la secuenciación y los estudios genéticos se llevan a cabo en individuos afectados, lo que resulta en un número decreciente de casos "idiopáticos". Las mutaciones de ganancia de función se han descrito tanto en el gen de kisspeptina como de su receptor, KISS1R. En los casos descritos, los pacientes fueron heterocigotos, lo que se corresponde con el patrón autosómico dominante observado en la PPC Familiar. Sin embargo, las mutaciones de Kisspeptina y KISS1R parecen explicar muy pocos casos de PPC y estudios a gran escala en los niños con esta patología no han podido identificar anomalías en estos genes⁴⁹.

Otra alteración genética relacionada con la PPC es el gen de la proteína Makorin RING-finger 3 (MKRN3). En el estado nativo, MKRN3 parece actuar como un inhibidor de la pubertad. Su expresión es elevada en el núcleo arcuato hipotalámico en ratones prepúberes, disminuye antes de la pubertad y es bajo después de la pubertad, por lo tanto, en contraste con las mutaciones de ganancia de función asociadas con kisspeptina y los genes KISS1R, estas son mutaciones de pérdida de función en MKRN3 que están asociadas con la PPC. Recientemente, defectos en la proteína de este gen MKRN3, ubicado en el cromosoma 15 en la región asociada al síndrome de Prader-Willi (15q11-q13) han sido relacionados con PPC familiar en 5 de 15 familias estudiadas⁵⁰. Es un gen impreso materno que se expresa solo si se transmite desde el padre en un patrón autosómico dominante. La función de este gen no se conoce por completo, pero se considera que desempeña múltiples funciones celulares tales como ubiquitinación de proteínas y unión de ARN y ADN, y puede tener un efecto inhibitorio sobre los factores que estimulan la secreción pulsátil de GnRH en la pubertad⁵⁰⁻⁵².

En un estudio de 20 niños con PPC idiopática que se sometieron a un análisis genético, 8 tenían mutaciones MKRN3 y 1 tenía una mutación de activación KISS, lo que indica que las mutaciones MKRN3 probablemente están involucradas en un porcentaje relativamente elevado de casos "idiopáticos"⁴⁸. En el estudio de Simsek y col⁵³ se describen mutaciones de MKRN3 y evaluaron las posibles variaciones de secuencia de este gen en la madre en 31 participantes de 2 familias (6 participantes fueron diagnosticados con PPC familiar sobre la base de hallazgos hormonales). Seis pacientes diagnosticados de PPC familiar y sus familiares de primer y segundo grado no afectados, incluidos sus abuelos, fueron examinados para variantes del gen MKRN3; encontraron dos mutaciones heterocigotas con cambios de marco que crean un codón de parada prematuro y dan como resultado una proteína truncada, estas mutaciones se describieron en el gen MKRN3 en 2 de los probando con PPC familiar y en algunos de sus familiares.

El homólogo 1 de tipo Delta (DLK1), otro gen impreso expresado por el gen paterno, es el cuarto y el último gen descubierto hasta ahora implicado en la patogénesis de la PPC. Este gen codifica una proteína en el hipotálamo y neuronas que expresan kisspeptina. En la hipófisis, DLK1 parece desempeñar un papel en la diferenciación del tipo de células pituitarias, y se implicó en la génesis de la PPC cuando una familia con 5 niñas afectadas se sometió a un análisis de todo el genoma y se identificó una mutación compleja del mismo; no se detectaron niveles circulantes de DLK1 en estos individuos afectados. Las mutaciones de DLK1 como causa de PPC son raras^{54,55}.

Mientras que el número absoluto de individuos con PPC encontrado para albergar mutaciones en los genes mencionados es pequeño, estos descubrimientos tienen el potencial de producir nuevos y significativos conocimientos sobre la fisiología reproductiva normal con implicaciones más amplias en la salud y la enfermedad⁵⁶.

Se conoce que la prevalencia de PPC es más elevada en algunas razas y se han descrito algunos casos familiares. Así, De Vries y col⁵⁷ observaron una frecuencia del 27,5% de casos familiares de PPC entre todos los diagnosticados de causa idiopática (n = 156), lo que sugiere un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta, especialmente en varones.

Otros estudios recientes identificaron polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) cerca o dentro del gen LIN28B en 6q21 y los SNP en la región intergénica en 9q31.2 que pueden estar asociados con el desarrollo puberal⁵¹. Entre esos SNP, el alelo C en rs314276 (también llamado rs7759938) en LIN28B está altamente asociado con la aparición más temprana del desarrollo de la mama y edad en la menarca, aumento de peso y del índice de masa corporal (IMC) y a menor talla adulta. Un estudio encontró que los genotipos rs314276 y rs221634 se asociaron significativamente con las niñas con PPC⁵⁸. Por lo tanto, LIN28B puede estar involucrado en desarrollo puberal y es un gen candidato para estudiar PPC. Sin embargo, hasta la fecha, pocos estudios han dilucidado la asociación entre el gen LIN28B y PPC⁵⁹.

Se piensa que el inicio de la pubertad es el resultado de una disminución de factores que inhiben la liberación de GnRH combinado con un aumento de los factores estimulantes. Estudios humanos y animales indicaron recientemente que MKRN3 es un componente represivo del control de la pubertad humana y representa una nueva vía de la regulación puberal. La asociación reciente de un defecto genómico complejo en DLK1 con PPC familiar no sindrómica, sugiere fuertemente un papel de la impronta genómica en la regulación del tiempo de la pubertad humana⁶⁰.

Entre las causas orgánicas se describen los hamartomas hipotalámicos (HH), hidrocefalia, tumores, infecciones, defectos congénitos, isquemia, radiación y lesión cerebral. Los HH son lesiones congénitas no neoplásicas raras, constituyen la causa orgánica más común de PPC en niños y niñas, y se encuentran predominantemente en la base del hipotálamo donde se desarrollan como una excrecencia del suelo del tercer ventrículo. Su incidencia no está bien documentada, con valores que van del 14% al 58%⁶¹.

DIAGNÓSTICO DE PUBERTAD PRECOZ

Ante un paciente con sospecha clínica de pubertad precoz, debido a la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en niñas y de los 9 años en niños, que respetan la misma secuencia de aparición de una pubertad fisiológica (telarquia, pubarquia, menarquia) además de aceleración de la velocidad de crecimiento (> pc 90) y de la edad ósea, se impone la realización de pruebas complementarias. Las determinaciones de gonadotropinas (FSH y LH) basales y tras estímulo con GnRH (100 µg/m² EV), son las herramientas primordiales para el diagnóstico de una pubertad precoz⁶². Esta prueba de estimulación de GnRH se realiza siempre entre las ocho y las 10 am, utilizando 100 µg de GnRH (Relisorm L®, gonadorelina ®) administrados iv en el tiempo cero, y se extraen muestras de sangre y a los 0, 30, 60,90 min después de la administración de GnRH para las mediciones de LH y FSH en suero⁶³. Las determinaciones de estradiol y testosterona basales son poco sensibles y se considera que el valor de

Estradiol mayor de 15 pg/mL es sugestivo de inicio puberal y en el varón un valor de testosterona total mayor a 27 ng/dL sugieren igualmente inicio de la pubertad⁶⁴.

En la PPC se deberá demostrar la existencia de una activación del gonadostato que determina una elevación de los esteroides gonadales. El test de GnRH es la prueba de oro, aunque existe controversia sobre el punto de corte de LH post-estímulo a partir del cual se considera diagnóstico de pubertad precoz y no existe un consenso en la comunidad científica al respecto, ya que existe variabilidad entre los distintos estudios, probablemente mediada por factores étnicos, diferencias en el tamaño muestral, así como por el método de laboratorio utilizado. En general, a partir de los 2 años de edad, se considera una activación central de la pubertad cuando la respuesta de LH en la prueba de estimulación con GnRH alcanza un pico mayor a 7 UI/L y es superior al pico de FSH; según los estudios oscilaría este punto de corte entre 5 UI/L y 8 UI/L en función del método utilizado para determinar los niveles de LH. En la primera infancia, los niveles de gonadotropinas y de esteroides gonadales (testosterona y estradiol) deben ser siempre interpretados con cautela debido a que pueden estar elevados por la minipubertad fisiológica y por ello para niños menores de 2 años el punto de corte de LH se establece en 10 UI/L⁶⁵⁻⁶⁷.

Si no se dispone de GnRH, algunos autores proponen el uso de acetato de leuprolide (análogo de GnRH) en presentación acuosa; se administra de forma subcutánea a la dosis de 20 mcg/kg con un máximo de 500 mcg y se realiza la determinación de LH a las 2 horas de manera que un pico superior a 9,7 UI/L sería indicativo de activación central del gonadostato⁶⁷. Para otros autores y bajo este mismo protocolo, la determinación de LH 30 minutos tras la administración del análogo del GnRH es útil para identificar una PPC y niveles por encima de 9,2 UI/L serían indicativos de PPC, mientras que niveles inferiores a 4,9 UI/L indicarían un eje prepuberal; niveles intermedios serían sugestivos de una mínima activación del

gonadostato y en ellos sería necesario realizar un seguimiento clínico⁶⁷.

Recientemente se ha descrito de manera consistente la utilidad de la Hormona Luteinizante (LH) basal por técnicas de tercera generación para el estudio de pacientes con sospecha de PPC. Resende y cols⁶⁸ en el año 2007 establecieron como puntos de corte para diagnóstico de PPC, por método de inmunoquimioluminiscencia (ICMA), concentraciones $>0,2$ U/L para las niñas y $>0,3$ U/L para los niños. En la literatura consultada, los puntos de corte para LH basal varían desde $>0,1$ U/L a $>1,05$ U/L⁶⁸. En nuestro Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (Mérida-Venezuela), en un estudio retrospectivo de 5 años se revisaron 135 historias clínicas y se obtuvo un punto de corte de LH basal $> 0,7$ U/L para diagnóstico de PPC⁶⁴, sin embargo, el punto de corte recomendado por Brito y cols⁶⁹ con un número mucho mayor de sujetos fue $>0,6$ U/L, por lo que éste es el que usamos en nuestro servicio. Es frecuente que se use la relación LH/FSH como un indicador del desarrollo puberal; una relación <1 es característica de la infancia en tanto que una relación >1 es típica de la pubertad⁶⁹.

Parlak y cols⁷⁰ realizaron un estudio cuyo objetivo fue conocer el papel de kisspeptina y neuroquinina B en el diagnóstico de la PPCI y de la telarquia prematura (TP); el grupo de estudio incluyó a 25 niñas con PPCI ($7 \pm 0,8$ años), 35 niñas con TP ($6,8 \pm 0,7$ años) y 30 controles ($6,7 \pm 0,7$ años); los pacientes con un valor de LH post estímulo >5 mUI/ml y una relación edad ósea (EO)/edad cronológica (EC) $> 1,1$ fueron diagnosticados como PPCI, mientras que los casos que no cumplieron con estos criterios fueron diagnosticados como TP. Los valores tanto de kisspeptina como de neuroquinina B fueron más altos en los grupos con PPCI y TP en comparación con los controles ($p < 0,05$). Además, el nivel basal de neuroquinina B fue diferente entre los grupos de PPCI y TP ($p < 0,01$). Un nivel sérico de neuroquinina B de 2,42 ng/ml proporcionó el nivel más apropiado para diferenciar PPCI de TP, con una sensibilidad del 84% y una especificidad

del 77,1%, por lo que lo recomiendan además de la prueba de estimulación con GnRH. Sin embargo, el ensayo debe validarse en cohortes más grandes. Los autores refieren que la neuroquinina B puede afectar la actividad neuronal de GnRH directa e indirectamente y estimular la kisspeptina para iniciar los pulsos de GnRH. El nivel de kisspeptina sérica aumenta a principios de la pubertad y es un parámetro útil en el diagnóstico de PPCI, pero no es útil para diferenciarla de TP. Al respecto, De Vries y cols⁷¹ investigaron el nivel de kisspeptina sérica en 31 niñas con PPCI e informaron niveles significativamente más altos que en niñas prepúberes de la misma edad⁷¹.

Otros estudios investigaron la importancia de los niveles séricos de hormona antimülleriana (AMH) e inhibina B (INHB) como marcadores para la tasa de progresión de la pubertad en niñas con PPC⁷²⁻⁷⁴. La AMH actúa como un freno para la activación de los folículos primordiales y crecimiento del folículo dependiente de FSH (folículos preantrales y antrales); en las niñas sanas, los niveles de AMH permanecen estables desde la niñez hasta temprano en la edad adulta, con una ligera disminución durante el inicio puberal⁷⁵. La INHB es una glicoproteína que pertenece a la superfamilia del factor de crecimiento-b, es secretada por las células de la granulosa de los primeros folículos antrales y dominantes, presenta niveles bajos o indetectables en la etapa prepuberal mientras que muestra un fuerte aumento a través de las etapas de Tanner I-III. Esto podría indicar más folículos de reclutamiento a medida que progresa la pubertad o folículos que alcanzan una etapa de desarrollo antes de someterse a atresia, o ambos^{76,77}.

En el estudio de Chen y cols⁷⁸ se incluyeron un total de 148 niñas, 65 con TP y 83 con PPC, agrupadas sobre la base de los resultados de las pruebas de estimulación con GnRH. Las niñas con PPC se sometieron a un seguimiento de 6 meses, y se dividieron en 2 subgrupos: el grupo PPC de progresión rápida (n=55) y el de progresión lenta (n=28). Se encontró que las niñas con PPC de progresión rápida mostraron niveles más bajos de AMH y más altos de INHB, y concluyen que su combinación proporciona un método prometedor

para diferenciar la velocidad de progresión de la PPC, sin embargo, valores óptimos de corte de AMH y INHB de las niñas necesitan ser estudiados. Por ahora, la prueba de estimulación con GnRH y la supervisión clínica cuidadosa son todavía necesarias para la toma de decisiones con respecto al diagnóstico y tratamiento de la PPC, aunque este estudio demostró que la combinación de AMH y INHB produjo mayor sensibilidad y especificidad, en comparación con los niveles de gonadotropinas de las pruebas de estimulación con GnRH. Más importante, la AMH y la INHB reflejan el estado fisiológico de los ovarios en comparación con la secreción suprafisiológica de gonadotropinas tras la estimulación con GnRH, por lo tanto, serían biomarcadores prometedores para predecir la progresión puberal⁷⁸. En las niñas peripúberes, los cambios en las concentraciones de AMH e INHB podrían reflejar alteraciones en la tasa de reclutamiento de folículos ováricos y actividad folicular, respectivamente⁷⁴.

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

En el análisis clínico de los trastornos de la pubertad, el estudio de la edad ósea (EO) tiene un papel importante. En la PPC la exposición prematura y constante a las hormonas sexuales acelera la tasa de maduración ósea de tal manera que la EO está generalmente avanzada con respecto a su edad cronológica (EC). De hecho, la evaluación de la EO en el momento del diagnóstico ayuda a diferenciar entre el paciente con PPC rápidamente progresiva y variantes lentas; el adelanto de la EO en las formas rápidamente progresivas es mayor de 2 DE con respecto a la EC, mientras que en las lentamente progresivas es solo de 1 a 2 DE^{16,79}.

La ecografía pélvica permite evaluar las dimensiones ováricas y uterinas, la relación cuerpo-cérvix y el engrosamiento endometrial. Una longitud uterina > 4 cm tiene una sensibilidad del 68% y una especificidad del 100% para inicio de la pubertad, aunque otros autores tienen un punto de corte entre 3 y 3,6 cm. La presencia de línea endometrial refleja estímulo estrogénico con una especificidad del 100% y una sensibilidad entre 42 y 87%. Un volumen ovárico mayor de 1,5

ml tiene una sensibilidad y especificidad del 100% y se puede demostrar actividad ovárica cuando los folículos tienen un diámetro menor de 9 mm⁸⁰.

En relación a la necesidad de realizar estudios imagenológicos en pacientes con PPC, existen nuevos criterios. Basados en estudios donde se demuestra que la prevalencia de anomalías del sistema nervioso central (SNC) en niños puede ser tan alta como 40-75%, se recomienda que a todos los niños con PPC se les realice RMN cerebral. Sin embargo, la prevalencia de las anomalías del SNC en las niñas es mucho más baja, variando entre 0 y 27% entre diferentes estudios y disminuye con el aumento de la edad⁸⁰. Con base en estos datos y a la luz de las discusiones sobre la edad decreciente de la pubertad normal, es difícil de justificar RMN cerebral de rutina en todas las niñas que se presentan con la pubertad entre los 6 y 8 años. Se ha sugerido que las niñas con PPC deberían tener una resonancia magnética cerebral solo si son menores de 6 años de edad, o, aunque sean mayores, si presentan hallazgos clínicos que indiquen la posibilidad de una lesión intracraneal, ya que las RMN cerebrales son costosas así como los riesgos de la sedación IV que a menudo se necesita en los niños; en los pocos casos con lesión cerebral en las niñas, los estudios reportan que el hamartoma hipotalámico es el más frecuente, y casi exclusivamente encontrado en niñas con PPC diagnosticada antes de los 6 años de edad^{81,82}.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es detener la progresión de los caracteres sexuales secundarios y preservar la estatura final. En el año 1986 se realizó el primer estudio donde se usaron análogos de GnRH (aGnRH) para el tratamiento de PPC, y desde entonces, éste ha sido el estándar de atención en los niños con PPC progresiva. Los aGnRH disminuyen las gonadotropinas, el estradiol, la velocidad de crecimiento y el avance esquelético⁸³. Los aGnRH derivan de una sustitución química en la posición 6 y 10 de la molécula nativa de GnRH, lo que aumenta su resistencia a la degradación enzimática y su afinidad por el receptor pituitario de GnRH, conduciendo a una desensibilización del receptor y, finalmente, a la inhibición en la

secreción de gonadotropinas y regreso de los esteroides sexuales a niveles prepuberales⁸³⁻⁸⁵. Se dispone de diferentes principios activos y formulaciones que se pueden detallar en la tabla 1⁸⁶.

Se ha observado que los niños con PPC que reciben tratamiento antes de los 6 años de edad tienen las mayores ganancias en estatura adulta, mientras que los tratados entre los 6 y los 8 años tienen una respuesta variable y moderada. Según algunos autores, no hay beneficios del tratamiento en términos de estatura en hembras que tienen ≥ 8 años y en varones ≥ 9 años⁵⁵. Al respecto, el Grupo de Consenso de terapia con aGnRH recomendó que la decisión de tratamiento en niñas con PPC de inicio después de los 6 años, debe ser individualizada, pero esa terapia debe considerarse en todos los varones con PPC antes de los 9 años con evidencia de compromiso de estatura^{56,86}.

Los aGnRH producen detención del avance de los caracteres sexuales secundarios rápidamente, y el crecimiento lineal disminuye gradualmente a un ritmo que es normal para un niño prepúber (~ 5 cm/año) durante el primer año de tratamiento, a veces una mayor desaceleración sucede en los años siguientes. La maduración ósea también se ralentiza a partir de los 6 meses de tratamiento, promediando 0,5 por año. Como resultado de la progresiva normalización de la EO y un crecimiento lineal continuo, el tratamiento proporciona aumento en la talla adulta pronosticada a pesar de la disminución de la velocidad de crecimiento, aunque es difícil predecir con precisión el efecto del tratamiento con aGnRH en el aumento de estatura de estos pacientes⁸³. El tratamiento se considera exitoso si se detiene la progresión puberal y si la velocidad de crecimiento y la velocidad de maduración esquelética se ralentizan⁵⁵. Se menciona que los pacientes que interrumpen el tratamiento tempranamente, podrían tener un peor resultado en talla que aquellos que completaron el tratamiento. Es de hacer notar que valores de estatura pronosticados obtenidos durante el tratamiento a menudo sobreestiman la talla, en comparación con la estatura adulta eventualmente lograda por el paciente⁸⁷.

Tabla I. Características de los diferentes análogos de hormona liberadora de gonadotropinas

	Acción rápida	Forma depot mensual	Forma depot trimestral	Forma depot semestral	Implante para 12 meses
Frecuencia de administración	Intranasal 2-4 veces/día Subcutánea 1 vez/día	Cada 28 días Intramuscular	Cada 90 días Intramuscular	Cada 24 semanas Intramuscular	Una vez al año
Pico de concentración	10-45 min	4 horas	4-8 horas		1 mes
Inicio de acción	2-4 semanas	1 mes	1 mes	1 mes	1 mes
Ventajas	Rapidez de acción	Dosis y eficacia muy estudiadas	Menos inyecciones y mayor cumplimiento	Mas confort y mejora cumplimiento	No necesita inyecciones
Desventajas	Múltiples inyecciones diarias que complican el cumplimiento	Inyección dolorosa. Problemas de cumplimiento	Inyección muy dolorosa	Inyección muy dolorosa	Requiere un procedimiento quirúrgico para la instalación y retirada del dispositivo
Tipos y dosis	Nafarelina nasal 800 µg/12 h Buserelina nasal 40 µg /kg/día Buserelina sc 1200-1800 µg/día Leuprolida sc 50 µg/kg/día Deslorelinea sc 4-8 µg/kg/día Histrelina sc 8-10 µg/kg/día Triptorelina sc 20-40 µg/kg/día	Goserelina im 3,6 mg Leuprolida im 3,75, 7,5, 15 mg Triptorelina im 3,75 mg	Leuprolida im 11,25 mg Triptorelina im 11,25 mg	Triptorelina im 22,5 mg Leuprolide sc 45 mg	Histrelina en implante anual de 50 mg

Adaptado de Carel y col⁸⁶.

El avance de la EO y la predicción de talla final adulta (PTFA) son determinantes en la toma de decisiones con respecto al tratamiento con aGnRH en pacientes con PPC. Al respecto, Adán y col⁸⁸ utilizaron como criterios para indicar tratamiento una PTFA en niñas <155 cm y/o una relación pico de LH/FSH > 0,6; todos los pacientes tenían PPC, pero el grupo de tratamiento tenía mayor desarrollo de mamas, mayor avance de EO y mayores concentraciones plasmáticas de estradiol que el grupo restante sin tratamiento; el grupo tratado logró una estatura adulta de 159,5 cm, 3 cm más alto que la estatura pronosticada (156 cm),

mientras que los pacientes no tratados alcanzaron una estatura adulta de 162,7 cm, esto es 1,4 cm menos de la estatura pronosticada de 164,1 cm. Del mismo modo, Léger y col⁸⁹ tomaron la decisión de tratamiento basada en EO y picos de LH; decidieron no dar tratamiento en aquellos con EO avanzada en menos de 2 años y pico de LH <6 mUI/mL en la evaluación inicial, sin embargo, decidieron comenzar el tratamiento en niñas cuyo PTAF disminuyó durante el seguimiento, y fueron capaces de lograr una estatura final mejor que la estatura adulta pronosticada.

La edad media para la interrupción del tratamiento con aGnRH en niñas con PPC varía de 9,4 a 12,7 años, promediando alrededor de los 11 años de edad y EO desde 11,9 a 13,6 años, con un promedio de 12,5 años; mientras más avanzada sea la EO al suspender el análogo, menor será la ganancia ulterior de estatura⁸⁰. Sin embargo, la edad óptima de suspender tratamiento es controversial y solo puede ser resuelta con un ensayo controlado aleatorizado de niñas entre la edad "temprana" y "tardía" al momento de la interrupción de tratamiento, lo cual es difícil de realizar ya que los pacientes y los padres prefieren dejar de tratar cuando se ha alcanzado una edad en la que sus pares ya han comenzado la pubertad, que generalmente es alrededor de los 11 años de edad⁹⁰.

Varios estudios han sugerido que el grado de supresión bioquímica alcanzado con una dosis de 3 meses es sistemáticamente menor que el observado con la administración mensual de aGnRH, no obstante, la clínica y la respuesta al tratamiento parece ser equivalente, aunque la información comparativa disponible es mínima. La llegada más reciente a la escena de aGnRH inyectables de liberación prolongada, de 6 meses, se ha considerado eficaz y segura en niños con PPC. Un miembro final del arsenal terapéutico es el implante subcutáneo anual de histrelina, el cual permite la liberación sostenida del análogo, y requiere un procedimiento quirúrgico ambulatorio menor para implantación y extracción, generalmente se realiza bajo anestesia local. Una rápida y profunda supresión del eje HHG ocurre un mes después de la colocación^{84,91}.

La supresión del eje HHG con el uso de aGnRH se considera adecuada cuando el pico de LH post GnRH es menor de 2 UI/L. Recientemente se describe que los niveles basales de LH ayudan en el monitoreo de la supresión del eje hipotálamo hipófisis gonadal y podría ser utilizado como una alternativa a la prueba de GnRH. La detención de la progresión puberal, de la aceleración del crecimiento y de la velocidad de maduración esquelética, con un nivel basal de LH de <0,60 UI/L puede indicar supresión exitosa. Por el contrario,

una clínica dudosa y/o un nivel de LH >0,60 UI/L serían indicación para evaluar los niveles de LH después de la estimulación con GnRH, debido a que probablemente no haya supresión adecuada del eje. Usando este enfoque, la mayoría de los pacientes se someterían solo a mínimas pruebas de estimulación hormonal. Cuando el tratamiento falla, la adherencia y el momento de la administración de aGnRH debe evaluarse y si es necesario, aumentar dosis o disminuir el intervalo de dosificación es una opción^{92,93}.

Acetato de Leuprolide: El acetato de leuprolide intramuscular mensual se prescribió casi exclusivamente para el tratamiento de la PPC durante muchos años, sin embargo, el desarrollo de formas más potentes de liberación prolongada de aGnRH han sido un área de investigación en crecimiento, y como se mencionó, varias opciones terapéuticas adicionales están ahora disponibles⁸⁴. Con respecto a la eficacia de la supresión del medicamento usado cada tres meses, un estudio demostró que la gran mayoría de los pacientes mantenía la supresión adecuadamente al cambiar la formulación de LA Depot de 1 a 3 meses (11.25 mg), independientemente de la dosis previa de 1 mes. Los autores establecieron un punto de corte de 4 UI/L para el pico de LH estimulada para evaluar la supresión. El cambio de medicamento del mensual al trimestral disminuye el número de inyecciones, visitas al médico y análisis de sangre, y puede contribuir para aumentar el cumplimiento y la satisfacción del paciente⁹⁴.

En EE.UU. la dosis inicial de acetato de leuprolide de depósito mensual aprobado para uso pediátrico varía de 7,5 a 15 mg y la presentación trimestral varía de 11,25 o 30 mg. En Europa y Asia, la dosificación de leuprolide está estandarizada en 3,75 mg i.m. cada 28 días. La dosificación basada en el peso ya no se recomienda para las formas de depósito de Acetato de leuprolide⁹³.

Recientemente el 1 de mayo de 2020 fue aprobado por la Food and Drug Administración el acetato de leuprolide de 45 mg por vía subcutánea (Fensolvi®) en niños con PPC para ser usado cada seis meses, esta fórmula utiliza un gel polimérico

patentado innovador de liberación prolongada; tecnología que permite la liberación sostenida y constante de leuprolide con los beneficios de la inyección subcutánea, menos dolor, pequeño volumen de la inyección (0,375 ml.) En este estudio se demostró que suprime el pico de LH y el de los esteroides sexuales gonadales a niveles prepúberes en > 85% de los niños, por lo tanto, pueden considerarse efectivo para el tratamiento de niños con PPC⁹⁵.

Triptorelina: La Triptorelina es un tratamiento establecido para la PPC como formulaciones de 1 y 3 meses. La dosis mensual de 3,75 mg es la que reúne mayor experiencia⁹⁶. Con respecto al tratamiento de la formulación de Triptorelina de 11,25 mg de liberación prolongada cada 3 meses para la pubertad precoz central, en el metanálisis de Durand y col⁹⁶ que incluyó 5 estudios y un total de 153 niños (13 niños y 140 niñas), se obtuvo que la proporción con una respuesta pico de LH suprimida (≤ 3 UI/L) para la prueba de GnRH fue del 87,6% (IC del 95%: 81,3-92,4, $p < 0,0001$) y 92,8% (IC 95%: 87,5-96,4, $p < 0,0001$) a los 3 y 6 meses, respectivamente. El pico de FSH (≤ 3 UI/L), de Estradiol (≤ 20 pmol/L) y de Testosterona (≤ 30 ng/dL), se suprimieron en el 86,7%, 97,1% y 72,7% de niños a los 3 meses, respectivamente. Seis meses después de iniciar el tratamiento, el desarrollo puberal se enlenteció en la mayoría de los pacientes y en algunos revirtió. El peso y el IMC de los niños aumentaron en todos los momentos de la evaluación, que era lo que se esperaba. Los autores concluyen que la formulación de Triptorelina de 11,25 mg cada 3 meses es eficaz para suprimir el pico de LH y otras hormonas gonadales, y en la desaceleración de la progresión de PPC en niños⁹⁶.

Menos experiencia se tiene con la nueva formulación de Pamoato de Triptorelina de 22,5 mg cada 6 meses, la cual está aprobada para la terapia del cáncer de próstata, y desde el año 2017 también fue aprobada para el tratamiento de PPC. El primer estudio en pacientes con PPC con el objetivo de evaluar la eficacia en la supresión de la LH a los niveles pre-puberales en el sexto mes del tratamiento, fue un estudio internacional

no comparativo de fase III de 48 semanas, con participación de 18 centros médicos en Estados Unidos, Chile y México. Se incluyeron 44 pacientes sin tratamiento previo (39 niñas y 5 niños), la edad de comenzar el tratamiento para las niñas fue 2–8 años y para niños 2–9 años, con un avance de la edad ósea mayor ≥ 1 año. La Triptorelina se administró IM dos veces en un intervalo de 24 semanas. Se reportó que 41 pacientes (93,2%) presentaron niveles pre-puberales de LH (LH estimulada ≤ 5 UI/L) al mes 6 y se mantuvo la supresión de LH hasta el mes 12, sin eventos adversos relacionados con la droga. En conclusión, los resultados de este estudio muestran que la formulación de 22,5 mg de Pamoato de Triptorelina es eficaz en la supresión de la liberación pituitaria de LH y FSH, y en consecuencia de la secreción gonadal de estradiol en niñas y testosterona en niños a niveles pre-puberales, con un efecto favorable sobre la inhibición de la progresión de los signos clínicos de pubertad, además, fue bien tolerado y seguro. La frecuencia semestral tiene la ventaja potencial de mejorar el cumplimiento del tratamiento y mayor confort para los niños con PPC⁸⁴.

Tratamiento combinado aGnRH y hormona de crecimiento (GH): La velocidad de crecimiento en algunos pacientes con PPC disminuye por debajo de lo normal durante la terapia con aGnRH. La velocidad de crecimiento subnormal durante esta terapia puede estar asociado con una disminución de GH y de la secreción del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 debido a la supresión de esteroides gonadales. Por lo tanto, algunos estudios han investigado en niñas con PPC y una predicción de talla final muy baja, añadir el tratamiento con GH a los aGnRH, lo que al parecer se asocia con un mejor resultado de estatura. El uso de GH se sugirió cuando se observó una disminución de la velocidad de crecimiento o ninguna mejoría en la predicción de talla adulta en pacientes con PPCI durante la terapia con aGnRH⁹⁷.

Pasquino y col⁹⁸ y Pucarelli y col⁹⁹, mostraron diferencias de alrededor de 6-8 cm de ganancia de altura en las niñas con PPC tratadas con

aGnRH más GH, en comparación con aGnRH solo. En el primer reporte de sus estudios, ambos autores encontraron una ganancia de $7,9 \pm 1,1$ cm en pacientes tratados con GH más aGnRH, calculada entre PTFA pretratamiento ($152,7 \pm 1,7$ cm) y la altura final ($160,6 \pm 1,3$ cm), mientras que en pacientes tratados con aGnRH, la ganancia fue solo de $1,6 \pm 1,2$ cm ($155,5 \pm 1,7$ pretratamiento y $157,1 \pm 2,5$ cm de altura final), una diferencia significativa ($p < 0.001$). Estos mismos autores^{98,99} informaron cuatro años después, con un mayor número de pacientes y un periodo de seguimiento más prolongado, una ganancia de 6 cm más con el tratamiento combinado que el de aGnRH solo; también se debe tener en cuenta que los autores trataron un grupo seleccionado de pacientes, solo aquellos cuya velocidad de crecimiento disminuyó a un valor $< pc25$ para la edad cronológica bajo el tratamiento con aGnRH. Además, la duración del tratamiento en estos estudios fue notablemente más largo que en otros estudios con tratamiento combinado, y la dosis de GH fue mayor. Se llegó a la conclusión de que la verdadera eficacia de la adición de la terapia de GH a aGnRH todavía es cuestionable y recomiendan precaución con respecto a este tratamiento invasivo y costoso, fuera de un entorno de investigación.

Un estudio coreano en 82 niñas con PPCI mostró una ganancia de estatura de aproximadamente 3,8 cm en el grupo con aGnRH, mientras que en el grupo combinado fue 4,7 cm, sin significación estadística entre los dos grupo¹⁰⁰. Liu y cols¹⁰¹ en su metanálisis, evaluaron un total de seis ensayos controlados aleatorizados (ECA; 162 pacientes) y seis ensayos clínicos controlados (ECC; 247 pacientes) e informaron que en comparación con el grupo de terapia con aGnRH, el de terapia combinada logró una estatura final más alta, diferencia promedio de 2,81 cm, y una estatura final de 3,9 cm más en comparación con la estatura pronosticada. Además, refieren que no se observaron efectos adversos graves del tratamiento. Recomiendan una evaluación integral de la tasa de crecimiento del individuo, del cumplimiento del paciente, de los efectos clínicos, de las expectativas individuales de estatura de los pacientes y del costo del tratamiento para la

familia, con el fin de identificar la mejor terapia para los pacientes¹⁰¹. La terapia combinada logró una velocidad de crecimiento más rápida, mayor aumento de estatura, predijo aumento de la estatura adulta sin significativo aumento en la maduración ósea y una mayor estatura final en comparación con la terapia con aGnRH solo. En cuanto a los efectos adversos, en el grupo de terapia combinada se observaron valores de IGF-1 más altos que lo normal y niveles de insulina en ayunas $> 20 \mu\text{U/ml}$, mientras que no se observaron efectos adversos en el grupo de terapia solo con aGnRH, sin embargo, estos efectos se revirtieron después de 2 semanas del retiro de GH. En la mayoría de los estudios incluidos, no hubo aumento significativo del IMC, disfunción tiroidea o disfunción ovárica, ni casos de Síndrome de Ovario Poliquístico (SOPQ) durante el tratamiento o después de la interrupción. Aunque los datos disponibles mostraron que el grupo de terapia combinada tuvo una mayor tasa de efectos adversos que el grupo de aGnRH solo, estos efectos no fueron severos¹⁰¹.

Algunas situaciones deben ser consideradas al aplicar la terapia de combinación aGnRH y GH para pacientes con PPCI. Primero, la decisión a favor o en contra de usar la combinación de la terapia debe hacerse en base a la disminución de la velocidad de crecimiento, por lo que antes de la decisión, es necesario un período de observación de 6-12 meses de terapia con aGnRH para definir esta velocidad de crecimiento y la evolución de la pubertad, a través del examen clínico, hormonal, ecosonográfico y pruebas radiológicas de maduración ósea¹⁰². En segundo lugar, el cumplimiento del tratamiento también juega un papel importante para su aplicación; la terapia de GH generalmente requiere inyecciones de siete veces por semana y el aGnRH debe administrarse como una inyección mensual, trimestral o semestral durante varios años; si la terapia no se cumple estrictamente, los resultados podrían estar comprometidos¹⁰¹. En tercer lugar, el costo del tratamiento se incrementa de manera importante en la terapia combinada, los estudios estimaron que un promedio de 5 años de la terapia de GH comenzando a la edad de 10 años, corresponde aproximadamente a 35.000\$ por 2,54 cm ganados.

Por lo tanto, la expectativa de obtener una altura final más alta con la expresión completa del potencial genético, debe ser considerada junto con el status económico de los pacientes^{102,103}.

Efectos colaterales del tratamiento con análogos de GnRH: Los efectos del tratamiento con aGnRH sobre el IMC son controvertidos en las niñas con pubertad precoz central (PPC). Yang y col¹⁰⁴ evaluaron en forma retrospectiva los parámetros auxológicos durante la terapia con aGnRH en 77 pacientes con PPC, al inicio a los 12 meses y al final del tratamiento, observando una incidencia de sobrepeso / obesidad (40,3% / 23,4%) muy alta en las niñas. Encontraron que no se registró ningún cambio significativo en el IMC durante el período de tratamiento con aGnRH, sin embargo, cuando se estratifica según el IMC basal, el grupo normal mostró un aumento significativo en la desviación estándar del IMC (SDS), mientras que el grupo con sobrepeso no mostró cambio, pero la talla-SDS fue significativamente mayor en este grupo con sobrepeso que en el grupo de peso normal, lo que explica la diferencia observada en IMC-SDS. Estos resultados en pacientes con PPC sugieren que el retraso de la pubertad inducido por el tratamiento con aGnRH puede tener diferentes efectos sobre el crecimiento lineal según el IMC basal previo al iniciar terapia, en este estudio se subraya la importancia de un estilo de vida saludable¹⁰⁴.

Park y cols¹⁰⁵ compararon el IMC y la resistencia a la insulina durante el primer año de tratamiento con aGnRH para pacientes con PPC. Se incluyeron 83 niñas de 7 a 8,9 años con PPC, y un grupo control de 48 niñas prepúberes, no se detectaron diferencias estadísticas en el Z score del IMC entre los 2 grupos antes del tratamiento. La insulina en ayunas y el modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) aumentaron en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento. Este estudio concluyó que las niñas con PPC exhibieron una mayor resistencia a la insulina en comparación con el grupo de control y observaron que durante el tratamiento con aGnRH, las niñas de peso normal mostraron puntuaciones Z de IMC mayores, sin aumento de la resistencia a la insulina; el grupo

con sobrepeso mostró un aumento de la resistencia a la insulina sin cambios significativos del Z del IMC. Se requiere un seguimiento a largo plazo del IMC y los cambios de resistencia a la insulina en pacientes con PPC, el mecanismo por el cual se produce esta respuesta aún no se ha determinado¹⁰⁵.

Faienza y col¹⁰⁶ también evaluaron otros efectos colaterales del tratamiento con aGnRH en los resultados metabólicos, estado óseo y la prevalencia del SOPQ en adolescentes con PPCI. Se registraron 94 niñas con PPCI que tuvieran al menos 2 años después de la menarca y que habían alcanzado la estatura adulta en el momento del estudio, en 56 pacientes previamente tratados con Triptorelina de depósito ($3,4 \pm 0,6$ años) y en 38 sin tratamiento; se evaluaron parámetros auxológicos, perfil de lípidos, evaluación del modelo homeostático de la resistencia a la insulina (HOMA-IR); los 2 grupos fueron similares para el IMC y circunferencia de la cintura antes del tratamiento. La prevalencia de obesidad y alteraciones metabólicas (hiperlipidemia, diabetes e hipertensión), que por lo general ocurren entre la tercera y la quinta década de la vida, parece ser el mismo en mujeres tratadas y no tratadas con antecedentes de PPC. El HOMA-IR, la Dehidroepiandrosterona sulfato y $\Delta 4$ -Androstenediona fueron más altos en los sujetos tratados que en los no tratados ($p < 0,001$). Aunque sabemos que el diagnóstico de SOPQ es controvertido en la adolescencia por la presencia de ciclos anovulatorios, elevación transitoria de LH y andrógenos, su prevalencia fue mayor en tratados que en los sujetos no tratados (26 y 10%, respectivamente; $p < 0,04$; odds ratio 3,11). Estos autores encontraron que la terapia con aGnRH se asocia con hiperandrogenismo, aumento en la resistencia a la insulina y mayor prevalencia de SOPQ, pero no con un aumento de IMC o alteraciones en el perfil lipídico¹⁰⁶.

El hiperinsulinismo, resultante de IR, parece jugar un papel importante en la patogénesis del SOPQ, ya que contribuye a una mayor secreción de LH, lo que resulta en una relación LH / FSH aumentada que favorece la anovulación. La insulina promueve la producción de andrógenos por células de la teca ovárica, especialmente $\Delta 4$ -androstenediona,

que se convierte en testosterona en el tejido periférico. El hiperinsulinismo también determina una disminución en los niveles de SHBG, lo que resulta en el aumento de testosterona libre y, en consecuencia, hirsutismo, acné y alopecia. Se han encontrado niveles significativamente elevados de DHEAS y $\Delta 4$ -androstenediona no relacionado con el aumento de peso y un nivel más bajo de SHBG en el grupo de niñas tratadas¹⁰⁷. El desarrollo de signos y síntomas de SOPQ en mujeres con antecedente de PPC tratadas es controvertido, ya que en la literatura los datos son limitados y los criterios utilizados para el diagnóstico de SOPQ no son uniformes entre los estudios. La correlación entre la terapia de aGnRH y el HOMA-IR apoya la hipótesis de que este tratamiento podría promover desarrollo de IR y otras alteraciones endocrinológicas vinculadas a la patogénesis de SOPQ, sin embargo, la correlación real entre PPC, aGnRH y SOPQ todavía no está clara. Estudios multicéntricos incluyendo un mayor número de pacientes son necesarios para aclarar el riesgo de desarrollo de SOPQ e infertilidad en pacientes con PPCI tratados con aGnRH¹⁰⁶.

La terapia con aGnRH parece estar también involucrada en las modificaciones de la composición ósea de pacientes con PPC, aunque estudios previos realizados de densidad mineral ósea (DMO) por absorciometría de rayos X de energía dual informaron resultados controversiales que pueden ser explicados por la heterogeneidad de las poblaciones. Algunos estudios mostraron valores de DMO no diferentes entre tratados con aGnRH y pacientes no tratados¹⁰⁵. Antoniazzi y cols¹⁰⁷ demostraron que la reducción de la DMO observada durante la terapia con aGnRH fue reversible y prevenible al proporcionar suplementos de calcio desde el comienzo del tratamiento. Faienza y cols¹⁰⁶ no encontraron alteraciones en la DMO en los pacientes tratados, y lo atribuyeron a mayor tiempo de exposición a estrógenos antes del inicio de la terapia; sugieren evaluaciones a largo plazo en el momento de alcanzar el pico máximo de masa ósea para comprender la naturaleza persistente o transitoria de las leves anomalías óseas encontradas¹⁰⁶.

DIRECCIONES FUTURAS EN EL TRATAMIENTO

Es conocido que la mejor opción para el tratamiento de la PPC son los aGnRH, sin embargo, desde hace mucho tiempo se ha reconocido que estos agentes provocan un brote inicial en la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada que se considera un inconveniente para su uso⁸⁴. Actualmente se están estudiando otros enfoques terapéuticos alternativos como serían los dirigidos al sistema kisspeptin; los estudios en animales están dirigidos a mantener concentraciones de LH normales en lugar de suprimidas, como ocurre con los aGnRH, lo que podría tener ventajas en términos de crecimiento lineal. A la fecha, no se ha desarrollado ningún medicamento que se dirija al sistema kisspeptin que esté listo para su uso⁵⁶.

Debido a los descubrimientos más recientes de etiologías genéticas específicas como causa de PPC, es tentador especular de qué manera estos descubrimientos podrían ser usados para el desarrollo de terapias farmacológicas más precisas, como sería la poliubiquitinación (proceso que reconoce y degrada proteínas lesionadas) de la vía Notch, el objetivo terapéutico podría ser la vía de la ubiquitina, la cual es una proteína cuya función es etiquetar las proteínas celulares que deben ser eliminadas; podría usarse cuando hay mutaciones del gen de MKrn3 y del gen DLK1. Otro tratamiento alternativo pueden ser los inhibidores de Proteasomas, que pueden frenar esta vía, entre ellos se mencionan Bortezomib y Carfilzomib, que están aprobados por la FDA y se utilizan para tratar el mieloma múltiple; estos inhibidores de la deubiquitinasa están siendo utilizados en la investigación, pero ninguno ha sido probado en ensayos clínicos. El uso de los inhibidores de Notch es un área de investigación activa en farmacogenética del cáncer, sin embargo, mientras que las vías de Notch están bloqueadas en el tratamiento del cáncer, el defecto en la PPC parece ser una falta (es decir subactividad) del ligando Notch no canónico, así, si bien sigue siendo una potencial opción terapéutica, habría que tener cuidado de no estimular la vía Notch, con un aumento involuntario de riesgo de malignidad⁵⁶.

CONCLUSIONES

Actualmente todavía no se ha demostrado un claro criterio del detonante del inicio puberal. La PPC es una patología frecuente en la consulta de endocrinología pediátrica, en las niñas las causas etiológicas más frecuentes continúan siendo las idiopáticas y en los niños las causas orgánicas. Se están estableciendo mutaciones genéticas que pudieran disminuir el número de casos PPC "Idiopáticas". La prueba de estímulo con GnRH sigue siendo el gold estándar de diagnóstico, aunque se están vislumbrando nuevas y aceptables posibilidades. El tratamiento con análogos de GnRH en cualquiera de sus formulaciones es efectivo para revertir los signos puberales y detener el avance de la maduración esquelética. Se describen algunos efectos colaterales del tratamiento, como cambios en el IMC, en la resistencia a la insulina, la mineralización ósea y el hiperandrogenismo, que se sugiere sean evaluados en estudios con mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento. Se están realizando estudios para evaluar otras terapias alternas a los análogos de GnRH pero sin resultados concluyentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bouligand J, Ghervan C, Trabado S, Brailly Tabard S, Guichon Mantel A, Young J. Genetics defects in GNRH1: A paradigm of hypothalamic congenital gonadotropin deficiency. *Brain Research* 2010;1364:3-9.
- Genazzani AR, Bernardi F, Monteleone P, Luisi S, Luisi M. Neuropeptides, neurotransmitters, eusterooids, and the onset of puberty. *Ann NY Acad Sci* 2000;900:1-9.
- Clarkson J, Herbison AE. Development of GABA and glutamate signaling at the GnRH neuron in relation to puberty. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;254-255:32-38.
- Ruiz-Mejía A, Mockus-Sivickas I. Current concepts regarding mechanisms regulating puberty. *Rev Fac Med* 2012;60:50-59.
- Roth CL, McCormack AL, Lomniczi A, Mungenast AE, Ojeda SR. Quantitative proteomics identifies a change in glial glutamate metabolism at the time of female puberty. *Mol Cell Endocrinol* 2006;254-255:51-59.
- Ojeda SR, Lomniczi A, Sandau US. Glial-gonadotrophin hormone (GNRH) neurone interactions in the median eminence and the control of GnRH secretion. *J Neuroendocrinol* 2008;20:732-742.
- Kozłowski GP, Coates PW. Ependymoneuronal specialization between LHRH fiber and cells of the cerebroventricular system. *Cell Tissue Res* 1985;242:301-311.
- Prevot V, Croix D, Bouret S, Dutoit S, Tramu G, Stefano GB, Beauvillain JC. Definitive evidence for the existence of morphological plasticity in the external zone of the median eminence during the rat estrous cycle: implication of neuro-glio-endothelial interactions in gonadotropin-releasing hormone release. *Neuroscience* 1999;94:809-819.
- Ojeda SR, Ma YJ. Epidermal growth factor tyrosine kinase receptors and the neuroendocrine control of mammalian puberty. *Mol Cell Endocrinol* 1998;140:101-106.
- Prevot V, Rio C, Cho G, Lomniczi A, Heger S, Neville C, Ojeda S. Normal female sexual development requires neuregulin-erbB receptor signaling in hypothalamic astrocytes. *J Neurosci* 2003;23:230-239.
- Castellano JM, Tena-Sempere M. Metabolic control of female puberty: potential therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets* 2016;20:1181-1193.
- Smith JT, Acohido BV, Clifton DK, Steiner RA. KiSS-1 neurones are direct targets for leptin in the ob/ob mouse. *J Neuroendocrinol* 2006;18:298-303.
- Morelli A, Marini M, Mancina R, Luconi M, Vignozzi L, Fibbi B, Filippi S, Pezzatini A, Forti G, Vannelli GB et al. Sex steroids and leptin regulate the "first Kiss" (KiSS 1/G-protein-coupled receptor 54 system) in human gonadotropin-releasing-hormone-secreting neuroblasts. *J Sex Med* 2008;5:1097-1113.
- Quennell JH, Howell CS, Roa J, Augustine RA, Grattan DR, Anderson GM. Leptin deficiency and diet-induced obesity reduce hypothalamic kisspeptin expression in mice. *Endocrinology* 2011;152:1541-1550.
- Bellefontaine N, Chachlaki K, Parkash J, Vanacker C, Colledge W, d'Anglemon de Tassigny X, Garthwaite J, Bouret SG, Prevot V. Leptin-dependent neuronal NO signaling in the preoptic hypothalamus facilitates reproduction. *J Clin Invest* 2014;124:2550-2559.
- Soriano-Guillén L, Argente J. Pubertad precoz central: aspectos epidemiológicos, etiológicos y diagnóstico-terapéuticos. *An Pediatr (Barc)* 2011;74:336.e1-336.e13.
- Quennell JH, Mulligan AC, Tups A, Liu X, Phipps SJ, Kemp CJ, Herbison AE, Grattan DR, Anderson GM. Leptin indirectly regulates gonadotropin-releasing hormone neuronal function. *Endocrinology* 2009;150:2805-2812.

18. Fernandez-Fernandez R, Martini AC, Navarro VM, Castellano JM, Diequez C, Aguilar E, Pinilla L, Tena-Sempere M. Novel signals for the integration of energy balance and reproduction. *Moll Cell Endocrinol* 2006;254-255:127-132.
19. Lee JH, Miele ME, Hicks DJ, Philips KK, Trent JM, Weissman BE, Welch DR. KiSS-1, a novel malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1731-1737.
20. Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, Matsumoto H, Hori A, Kanehashi K, Terao Y, Kumano S, Takatsu Y, Masuda Y, et al. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-proteincoupled receptor. *Nature* 2001;411:613-617.
21. Mead EJ, Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Kisspeptins are novel potent vasoconstrictors in humans, with a discrete localization of their receptor, g proteincoupled receptor 54, to atherosclerosis-prone vessels. *Endocrinology* 2007;148:140-147.
22. Plant TM, Ramaswamy S, Diprieto MJ. Repetitive activation of hypothalamic G protein- coupled receptor 54 with intravenous pulses of kisspeptin in the juvenile monkey (*Macaca mulatta*) elicits a sustained train of gonadotropin-releasing hormone discharges. *Endocrinology* 2006;147:1007-1013.
23. Shahab M, Mastronardi C, Seminara S, Crowley W, Ojeda S, Plant T. Increased hypothalamic GPR54 signaling: A potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:2129-2134.
24. Kaiser UB, Kuohung W. KiSS-1 and GPR54 as new players in gonadotropin regulation and puberty. *Endocrine* 2005;26:277-284.
25. Roseweir AK, Millar RP. The role of kisspeptin in the control of gonadotrophin secretion. *Hum Reprod Update* 2009;15:203-212.
26. Tena-Sempere M. The roles of kisspeptins and G protein coupled receptor-54 in pubertal development. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:442-447.
27. Seminara SB. Metastin and its G protein -coupled receptor, GPR54: critical pathway modulating GnRH secretion. *Front Neuroendocrinol* 2005;26:131-138.
28. Clarkson J, Han SK, Liu X, Herbison AE. Neurobiological mechanisms underlying kisspepin activation of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons at puberty. *Mol Cell Endocrinol* 2010;324:45-50.
29. Ramaswamy S, Guerriero KA, Gibbs RB, Plant TM. Structural interactions between kisspeptin and GnRH neurons in the mediobasal hypothalamus of the male rhesus monkey (*Macaca mulata*) as revealed by double immunofluorescence and confocal microscopy. *Endocrinology* 2008;149:4387-4395.
30. Quaynor S, Hu L, Leung PK, Feng H, Mores N, Krsmanovic LZ, Catt KJ. Expression of a functional g protein-coupled receptor 54-kisspeptin autoregulatory system in hypothalamic gonadotropin-releasing hormone neurons. *Mol Endocrinol* 2007;21:3062-3070.
31. Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, Abreu AP, Brito VN, Santos MG, Bianco SD, Kuohung W, Xu S, Gryngarten M, et al. Mutations of the KISS1 gene disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2276-2280.
32. Gontijo S, Tusset C, Latronico A. Impact of mutations in kisspeptin and neurokinin B signaling pathways on human reproduction. *Brain Research* 2010;1364:72-80.
33. Teles MG, Bianco SD, Brito VN, Trarbach EB, Kuohung W, Xu S, Seminara SB, Mendonca BB, Kaiser UB, Latronico AC. A GPR54- activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med* 2008;358:709-715.
34. Smith JT, Dungan HM, Stoll EA, Gottsch ML, Braun RE, Eacker SM, Clifton DK, Steiner RA. Differential regulation of KiSS-1 m RNA expression by sex steroids in the brain of the male mouse. *Endocrinology* 2005;146:2976-2984.
35. Smith JT, Cunningham MJ, Rissman EF, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of Kiss 1 gene expression in the brain of the female mouse. *Endocrinology* 2005;146:3686-3692.
36. Guerra R, Wajnsztein R, Martins C, Zaia V, Simone A, Bianco B, Montagna E. Kisspeptin Levels in Girls with Precocious Puberty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Res Paediatr* 2020;93:589-598
37. Rage F, Ju B, Ma Y, Ojeda S. Estradiol enhances prostaglandin E2 receptor gene expression in luteinizing hormone-releasing hormone neurons and facilitates the LHRH response to PGE2 by activating a glia-to-neuron signaling pathway. *J Neurosci* 1997; 17:9145-9156.
38. Buchanan C, Mahesh V, Brann D. Estrogen-astrocyte-luteinizing hormone-releasing hormone signaling: a role for transforming growth factor- β 1. *Biol Reprod* 2000;62:1710-1721.
39. Seranno S, d'Angemont de Tassigny X, Estrella C, Loyens A, Kasparov S, Leroy D, Ojeda SR, Beauvillain JC, Prevot V. Role of estradiol in the dynamic control of tanyocyte plasticity mediated by vascular endothelial cells in the median eminence. *Endocrinology* 2010;151:1760-72.

40. Zurita-Cruz J. Pubertad Precoz Central. *Rev Mex Pediatr* 2016;83:133-137
41. Lomniczi A, Wright H, Ojeda SR. Epigenetic regulation of female puberty. *Front Neuroendocrinol* 2015;36:90-107.
42. Kaplowitz P, Oberfield S. The Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. *Pediatrics* 1999;104:936-941.
43. Sorensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen C, Mogensen S, Juul A. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr* 2012;77:137-145.
44. González E. For puberty that comes too soon, new treatment highly effective. *JAMA* 1982;248:1149-1152.
45. Cutler GB. Precocious puberty. In: Hurst JW, ed. *Medicine for the practicing physician*. 2nd ed. Woburn, MA: Butterworth; 1988. Pages 526-530.
46. Kaplowitz, P, Bloch C, Section on Endocrinology, American Academy of Pediatrics. Evaluation and referral of children with signs of early puberty. *Pediatrics* 2016;137. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3732>
47. Taylor M, Couto-Silva AC, Adan L, Trivin C, Sainte-Rose C, Zerah M, Valteau-Couanet D, Doz F, Chalumeau M, Brauner R. Hypothalamic-pituitary lesions in pediatric patients: endocrine symptoms often precede neuro-ophthalmic presenting symptoms. *J Pediatr* 2012; 161:855-863.
48. Macedo DB, Brito VN, Latronico AC. New causes of central precocious puberty: the role of genetic factors. *Neuroendocrinology* 2014;100:1-8.
49. Shin YL. An update on the genetic causes of central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2016;21:66-69.
50. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, M.D, Noel SD, Brito VN, Gill JC, Cukier P, Thompson IR, Navarro VM, Gagliardi PC, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med* 2013;368:2467-2475.
51. Chen YC, Chen LM, Lin HH, Chen BH, Chao MC, Hsiao HP. Association study of LIN28B in girls with precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017;30:663-667.
52. Grandone A, Capristo C, Cirillo G, Sasso M, Umamo G, Mariani M, Del Giudice EM, Perrone L. Molecular screening of MKRN3, DLK1, and KCNK9 genes in girls with idiopathic central precocious puberty. *Horm Res Paediatr* 2017;88:194-200.
53. Simsek E, Demiral M, Ceylaner S, Kirel B. Two frameshift mutations in MKRN3 in Turkish patients with familial central precocious puberty. *Horm Res Paediatr* 2017;87:405-411.
54. Falix FA, Aronson DC, Lamers WH, Gaemers IC. Possible roles of DLK1 in the Notch pathway during development and disease. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822:988-995.
55. Dauber A, Cunha-Silva M, Macedo DB, Brito VN, Abreu AP, Roberts SA, Montenegro LR, Andrew M, Kirby A, Weirauch MT, et al. Paternally inherited DLK1 deletion associated with familial central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017;102:1557-1567.
56. Aguirre RS, Eugster EA. Central precocious puberty: from genetics to treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018;32:343-354.
57. De Vries L, Kauschansky A, Shohat M, Philip M. Familial central precocious puberty suggest autosomal dominant inheritance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1794-1800.
58. Ong KK, Elks CE, Li S, Zhao JH, Luan J, Andersen LB, Bingham SA, Brage S, Smith GD, Ekelund U, et al. Genetic variation in LIN28B is associated with the timing of puberty. *Nat Genet* 2009;41:729-733.
59. Perry JR, Stolk L, Franceschini N, Lunetta KL, Zhai G, McArdle PF, Smith AV, Aspelund T, Bandinelli S, Boerwinkle E, et al. Metaanalysis of genome-wide association data identifies two loci influencing age at menarche. *Nat Genet* 2009;41:648-650.
60. Latronico A. Molecular advances in the diagnosis of central precocious puberty. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2017;8:17-21.
61. Yoon DY, Kim JH. An 11-month-old girl with central precocious puberty caused by hypothalamic hamartoma. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2016;21:235-239.
62. Carvallo A, Richards GE, Busey S, Michaels SE. A simplified gonadotropin-releasing hormone test for precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:641-646.
63. Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, Alves da Silva PC, Guerra-Junior G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab* 2016;60:163-172.
64. Azkoul J, Mejia Y, Meza M, Briceño Y, Guillen M, Paoli M, Grupo de Endocrinología Mérida, Venezuela. Manejo de la pubertad precoz. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2013;11:87-94.

65. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJP, Mendonca BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52:18-30.
66. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonca BB. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 4338-4342.
67. Houk CP, Kunselman AR, Lee PA. The diagnostic value of a brief GnRH analogue stimulation test in girls with central precocious puberty: a single 30-minute post-stimulation LH sample is adequate. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21:1113-1118.
68. 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;92:1424-1429
69. Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latronico AC, Kohek MB, Thirone AC, et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 3539-3544.
70. Parlak M, Türkahraman D, Ellidağ H, Çelmeli G, Parlak A, Yılmaz N. Basal serum Neurokinin B levels in differentiating idiopathic central precocious puberty from premature thelarche. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017;9:101-105
71. De Vries L, Shtauf B, Phillip M, Gat-Yablonski G. Kisspeptin serum levels in girls with central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:524-528.
72. Hagen CP, Aksglaede L, Sørensen K, Mouritsen A, Andersson AM, Petersen JH, Main KM, Juul A. Individual serum levels of anti-Mullerian hormone in healthy girls persist through childhood and adolescence: a longitudinal cohort study. *Hum Reprod* 2012;27:861-866.
73. Lashen H, Dunger DB, Ness A, Ong K. Peripubertal changes in circulating antimullerian hormone levels in girls. *Fertil Steril* 2013;99:2071-2075.
74. Sehested A, Juul AA, Andersson AM, Petersen JH, Jensen TK, Müller J, Skakkebaek NE. Serum inhibin A and inhibin B in healthy prepubertal, pubertal, and adolescent girls and adult women: relation to age, stage of puberty, menstrual cycle, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, and estradiol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1634-1640.
75. Sahin NM, Kinik ST, Tekindal MA, Bayraktar N. AMH levels at central precocious puberty and premature thelarche: is it a parameter? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28:1351-1356.
76. De Filippo G, Rendina D, Nazzaro A, Lonardo F, Bouvattier C, Strazzullo P. Baseline inhibin B levels for diagnosis of central precocious puberty in girls. *Horm Res Paediatr* 2013; 80:207-2012.
77. Sehested A, Andersson AM, Muller J, Skakebaek NE. Serum inhibin A and inhibin B in central precocious puberty before and during treatment with GnRH agonists. *Horm Res* 2000; 54:84-91.
78. Chen T, Wu H, Xie R, Wang F, Chen X, Sun H, Chen L. Serum Anti-mullerian hormone and Inhibin B as potential markers for progressive central precocious puberty in girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017;30:362-366
79. Lazar L, Phillip M. Pubertal disorders and bone maturation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41:805-825.
80. Herter LD, Golendziner E, Monteiro JA, Moretto M, Di Domenico K, Becker E Jr, Spritzer PM. Ovarian and uterine findings in pelvis sonography: comparison between prepubertal girls, girls with isolated thelarche, and girls with central precocious puberty. *J Ultrasound Med* 2002;21:1237-1246.
81. Chalumeau M, Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Breart G, Brauner R. Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. *Pediatrics* 2002;109:61-67.
82. Cantas-Orsdemir S, Garb JL, Allen HF. Prevalence of cranial MRI findings in girls with central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018;31:701-710.
83. Bereket A. A critical appraisal of the effect of Gonadotropin-Releasing Hormone Analog treatment on adult height of girls with central precocious puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017;9(Suppl 2):33-48.
84. Klein K, Yang J, Aisenberg J, Wright N, Kaplowitz P, Lahlou N, Linares J, Lundstrom E, Purcea D, Cassorla F. Efficacy and safety of triptorelin 6-month formulation in patients with central precocious Puberty *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29:1241-1248.
85. 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 1:723-737.
86. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children *Pediatrics* 2009;123:752-762.

87. Kauli R, Galatzer A, Kornreich L, Lazar L, Pertzlan 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.
88. Adan L, Chemaitilly W, Trivin C, Brauner R. Factors predicting adult height in girls with idiopathic central precocious puberty: implications for treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:297-302.
89. Léger J, Reynaud R, Czernichow P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? *J Pediatr* 2000;137:819-825.
90. Martínez-Aedo MJ, Godoy-Molina E. Pubertad precoz y variantes de la normalidad. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019;1:239-252.
91. Lewis KA, Eugster EA. Experience with the once-yearly histrelin (GnRHa) subcutaneous implant in the treatment of central precocious puberty. *Drug Des Devel Ther* 2009;3:1-5.
92. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, Lee PA, Gautier T, Argente J, Stene M. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr* 1995;127:40-46.
93. Bangalore Krishna K, Fuqua J, Rogol A, Klein K, Popoviv J, Houk C P, Armandari E, Lee P. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr* DOI: 10.1159/000501336. 1-16.
94. Lee P, Luce M, Bacher P. Monitoring treatment of central precocious puberty using basal luteinizing hormone levels and practical considerations for dosing with a 3-month leuprolide acetate formulation *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29:1249-1257.
95. Klein K, Freire A, Gryngarten M, Kletter G, Benson M, Miller B, Dajani T Eugster E, Mauras N. Phase 3 trial of a small-volume subcutaneous 6-month duration leuprolide acetate treatment for central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105:e3660.
96. Durand A, Tauber M, Patel B, Dutailly P. Meta-Analysis of paediatric patients with central precocious puberty treated with intramuscular Triptorelin 11.25 mg 3-month prolonged-release formulation. *Horm Res Paediatr* 2017 1-9.
97. Mansfield MJ, Rudlin CR, Crigler JF Jr, Karol KA, Crawford JD, Boepple PA, Crowley WF Jr. Changes in growth and serum growth hormone and plasma Somatomedin-C levels during suppression of gonadal sex steroid secretion in girls with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:3-9.
98. Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, Matruncola 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;84:449-452.
99. Pucarelli I, Segni M, Ortore M, Arcadi E, Pasquino AM. Effects of combined gonadotropin-releasing hormone agonist and growth growth hormone therapy on adult height in precocious puberty: a further contribution. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:1005-1010.
100. Jung MK, Song KC, Kwon AR, Chae HW, Kim DH, Kim HS. Adult height in girls with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone agonist with or without growth hormone. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014;19:214-219.
101. Liu S, Liu Q, Cheng X, Luo Y, Wen Y. Effects and safety of combination therapy with gonadotropin-releasing hormone analogue and growth hormone in girls with idiopathic central precocious puberty: a metaanalysis. *J Endocrinol Invest* 2016;39:1167-1178.
102. Chen M, Eugster EA. Central precocious puberty: update on diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs* 2015;17:273-281.
103. Bryant J, Cave C, Mihaylova B, Chase D, McIntyre L, Gerard K, Milne R. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002;6:1-168.
104. Yang WJ, Ko KK, Lee KH, Hwang IT, Oh YJ. The different effects of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and growth between normal-weight and overweight girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2017;22:49-54
105. Park J, Kim J. Change in body mass index and insulin resistance after 1-year treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists in girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2017;22:27-35
106. Faienza M, Brunetti G, Acquafredda A, Delvecchio M, Lonero A, Gaeta A, Suavo P, Domenico B. Metabolic outcomes, bone health, and risk of polycystic ovary syndrome in girls with idiopathic central precocious puberty treated with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues. *Horm Res Paediatr* 2017;87:162-169.
107. Antoniazzi F, Bertoldo F, Zamboni G, Valentini R, Sirpresi S, Cavallo L, Adami S, Tatò L. Bone mineral metabolism in girls with precocious puberty during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *Eur J Endocrinol* 1995;133:412-417.