

## Artículo original

## Evaluación de la maduración ósea y el crecimiento en niñas con pubertad precoz central tratadas con análogos de la hormona liberadora de gonadotrofinas

Dres. Viviana Balbi\*, Verónica González\*, María Apezteguía\*\* y Zulma Santucci\*

### Resumen

**Introducción.** El tratamiento con análogos de hormona liberadora de gonadotrofinas (aGnRH) en niñas con pubertad precoz central permite detener la progresión puberal, con discutidos beneficios sobre el crecimiento.

**Objetivos.** Evaluar la maduración ósea y el crecimiento en un grupo de pacientes durante el tratamiento y después de él, y la edad de aparición de la menarca.

**Población, material y métodos.** Se evaluaron 23 niñas tratadas con aGnRH (acetato de triptorelina 75-100 µg/kg intramuscular cada 28 días). Criterios de inclusión: telarca antes de los 8 años, velocidad de crecimiento mayor al percentilo 90, edad ósea acelerada, cociente entre concentraciones máximas de LH y FSH superior a 0,66, resonancia nuclear magnética cerebral normal y un año o más de tratamiento cumplido.

**Resultados.** La talla aumentó significativamente desde la primera consulta hasta los 6 meses de tratamiento y hasta los 12 meses disminuyó significativamente. La velocidad de crecimiento disminuyó significativamente entre los 6 y 12 meses de tratamiento. El índice de masa corporal aumentó significativamente entre el inicio y los 6 meses de tratamiento. El cociente entre las diferencias de las edades óseas y las edades cronológicas entre el inicio de tratamiento y la primera consulta fue 1,5 (R: 0,5-4,4) resultando luego inferior a 1. La edad de la menarca fue de 11,1 años (R: 9,9-11,9 a) con un tiempo medio desde la suspensión de 1 año (R: 0,25-1,9 a).

**Conclusiones.** La progresión de la maduración ósea y la velocidad de crecimiento disminuyeron con el tratamiento. El índice de masa corporal aumentó durante los primeros 6 meses de tratamiento, manteniéndose estable durante el seguimiento.

**Palabras clave:** pubertad precoz, maduración ósea, crecimiento, análogo de GnRH.

### Summary

**Introduction.** Treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues (GnRHa) in girls with central precocious puberty allows arresting puberty with controversial benefits on growth.

**Objective.** To evaluate bone maturity and growth in a group of patients during and after GnRHa treatment and to assess the age of menarche.

**Population, material and methods.** 23 girls treated with GnRHa (triptorelin acetate, 75-100 µg/kg intramuscularly every 28 days) were studied. Inclusion criteria were, telarche before 8 years old, growth velocity over 90 percentile, accelerated bone age,

maximun LH/RH ratio over 0.66, magnetic nuclear resonance and a year or more after completing treatment.

**Results.** Height increased significantly between the 1<sup>st</sup> visit and 6 months of treatment, and then decreased significantly until 12 months of treatment. Growth velocity decreased significantly between 6 and 12 months of treatment. Body mass index increased significantly between the beginning of treatment and after 6 months. The ratio bone age/cronological age between the beginning of treatment and the first visit was 1.5 (R:0.5-4.4), and then it was less than 1. Menarche occurred at 11.1 years (R: 9.9-11.9 y) and 1 year (R: 0.25-1.9 y) after treatment was stopped.

**Conclusions.** Bone age progression and growth velocity decreased after the beginning of treatment. Growth velocity decreased after 6 months of treatment. Body mass index increased during the first 6 months of treatment, with stabilisation during follow up.

**Key words:** precocious puberty, bone maturity, growth, GnRH agonist.

### INTRODUCCIÓN

La pubertad precoz en las niñas se define como la aparición y progresión de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años de edad.<sup>1-3</sup> Este límite es el aceptado en los países desarrollados con población caucásica y coincide con los estudios realizados en nuestro medio por Lejarraga y col. en 1980,<sup>4,5</sup> a pesar de que estudios recientes proponen una edad menor para este límite.<sup>6</sup>

El signo que indica el comienzo de la pubertad normal en las niñas es la aparición del botón mamario, acompañado por la aceleración de la velocidad de crecimiento de la talla. La pubertad precoz verdadera se inicia y cursa como la pubertad normal, dando lugar a una menarca temprana y una talla final generalmente inferior a la esperable por la herencia genética. Es frecuente que comprometa la situación emocional de las niñas afectadas, debido a las características físicas que

\* Sala de Endocrinología y Crecimiento. Hospital de Niños "SSM Ludovica", La Plata. Buenos Aires. Argentina.

\*\* Comisión de Investigaciones Científicas de la provincia de Buenos Aires. La Plata. Buenos Aires.

Correspondencia: Viviana Balbi. Calle 85 n° 26 entre 118 bis y 120, (1900) La Plata.

las diferencian de sus pares.

El mecanismo fisiopatológico implica la activación anticipada del eje gonadotrófico hipotálamo-hipófiso-gonadal. La etiología de la pubertad precoz puede ser orgánica, pero en la mayoría de los casos ésta se desconoce y se considera idiopática. La evolución clínica, de la maduración ósea y de los dosajes hormonales, son los elementos que permiten definir el diagnóstico.

Se han ensayado distintos esquemas terapéuticos destinados a detener la progresión de este cuadro y evitar sus consecuencias. En este estudio se utiliza el análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas (aGnRH) para el tratamiento de las niñas con pubertad precoz central idiopática (PPCI) o en las de causa orgánica luego de su resolución etiológica. Este tratamiento detiene la progresión de los signos puberales,<sup>7</sup> permitiendo una mejor integración social de las pacientes. En cambio, su efecto sobre la mejoría de la talla final es discutido.<sup>7-10</sup>

Por otra parte, el desarrollo del proceso puberal normalmente influye sobre la composición corporal, con aumento de la masa grasa y de la masa magra. Según algunos autores, el tratamiento provocaría una alteración de la composición corporal por bloqueo del aumento de la masa magra sin actuar sobre la progresión de la masa grasa, que continuaría incrementándose normalmente. Esto explicaría el aumento del índice de masa corporal que puede observarse en estas pacientes.<sup>7,11,12</sup>

## OBJETIVOS

- Analizar la evolución de la maduración ósea, el crecimiento y la composición corporal durante el tratamiento y después de él.
- Evaluar la edad de la menarca y el tiempo transcurrido hasta su aparición desde la suspensión del tratamiento.

## POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODO

Se revisaron en forma retrospectiva 32 historias clínicas de niñas con diagnóstico de PPCI entre los años 1981 y 2000, atendidas en la Sala de Endocrinología y Crecimiento del Hospital de Niños "Sor María Ludovica" de La Plata. Se seleccionaron 23 niñas tratadas con aGnRH (D-Trip6-LHRH depot) a razón de 75-100 µg/kg, por vía intramuscular cada

28 días y que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: a) aparición de la telarca antes de los 8 años, con evolución progresiva; b) velocidad de crecimiento (VC) previa al tratamiento evaluada en períodos de seis meses, igual o mayor al percentilo 90 para la edad cronológica (EC); c) edad ósea (EO) adelantada en un año o más con respecto a la EC y cociente entre las diferencias de las EO y EC mayor que la unidad, calculado en períodos de seis meses, en la etapa anterior al tratamiento; d) cociente entre los valores máximos de hormona luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH) luego de la estimulación con hormona liberadora de gonadotropinas superior a 0,66 (quimioluminiscencia), en el momento del diagnóstico;<sup>13-16</sup> e) resonancia nuclear magnética de cerebro normal; f) un año o más de tratamiento antes de la fecha de recolección de los datos. Se excluyeron todas las pacientes que no cumplieran con todos los criterios de inclusión.

El tratamiento se suspendió en las pacientes con EC igual o mayor a 10 años y EO entre 11 y 12 años.

Para el presente análisis se recogieron los siguientes datos: a) EC expresada en edad decimal, b) la estatura en puntaje de desvío estándar (SDET)<sup>17</sup> y el peso en kilogramos y gramos en la primera consulta, al inicio y a los 6, 12 y 24 meses de tratamiento, en el momento de la suspensión y a los 6 y 12 meses después del tratamiento, c) EO en la primera consulta, al inicio, a los 12 y 24 meses de tratamiento y en el momento de su suspensión. En los casos de finalización del tratamiento, se registró el tiempo de duración, el tiempo transcurrido entre su suspensión y la menarca y la edad en el momento de su aparición.

Tres de los autores (VB, VG, ZS) realizaron todas las mediciones antropométricas y las determinaciones de EO. Las tallas se obtuvieron según normas.<sup>18</sup> Las EO se evaluaron con el atlas de Greulich y Pyle.<sup>19</sup> El número de EO evaluadas fue menor al número de pacientes, porque no se pudo contar con todas las determinaciones en los momentos analizados.

Se calculó el índice de masa corporal (SDE IMC) (peso/talla al cuadrado) expresado en puntaje de desvío estándar según los estándares de Rolland Cacchiera.<sup>20</sup> La VC (en centímetros y milímetros por año) se calculó

con los valores de cada registro antropométrico.

Se determinó el cociente entre las diferencias de las EO y de las EC ( $\Delta EO/\Delta EC$ ) entre el inicio del tratamiento y la primera consulta, entre los 12 meses y el inicio de tratamiento, entre los 24 y 12 meses del tratamiento y entre su suspensión y su inicio. Se consideró aceleración de la EO cuando el cociente fue mayor a la unidad.<sup>7,21</sup>

Se calcularon las medianas y rangos para las EC, para los diferentes tiempos y para los cocientes  $\Delta EO/\Delta EC$  y los promedios y desviaciones estándar para SDET, VC y SDE IMC.

### Análisis estadístico

El programa utilizado para el procesamiento de los datos fue el EPI Info 6.

Para comparar los promedios de SDET se utilizó la prueba de Student para muestras apareadas y para los promedios de IMC y VC entre los distintos períodos, se usó la prueba de Wilcoxon.

Se aceptó que las diferencias eran significativas cuando  $p$  era igual o menor de 0,05.

Para graficar SDET, VC e IMC se utilizaron diagramas de cajas.

### RESULTADOS

En el momento del análisis, 14 de las 23 pacientes habían cumplido 24 meses de tratamiento y 11 lo habían suspendido. Entre estas últimas, 7 pacientes habían cumplido con el control de los 6 meses posteriores a la suspensión y 6 llegaron a cumplir con el control de los 12 meses.

No se observaron efectos adversos con el tratamiento y todas las pacientes presentaron regresión del desarrollo mamario. La mediana de la EC de la primera consulta fue de 7,30 (rango 3,65-8,54) y la del inicio de tratamiento de 8,05 (rango 3,98-9,21) años; la de la suspensión fue de 10,16 (rango 9,13-11,17).

En la *Tabla 1* se muestran los valores medios y la desviación estándar de SDET, VC y SDE IMC.

En la *Figura 1* se observa un aumento estadísticamente significativo de la talla ( $p=0,011$ ) entre la primera consulta y el inicio del tratamiento y entre éste y los 6 meses ( $p=0,024$ ). Entre los 6 y 12 meses de tratamiento, el SDET disminuyó significativamente ( $p=0,008$ ), manteniéndose sin cambios hasta los 24 meses. En las 6 pacientes que

Tabla 1: Valores medios y desvío estándar de talla (SDET), velocidad de crecimiento (VC) e índice de masa corporal (SDE IMC)

Consulta/ Variables	C1 N 23	1T n 23	6T n 23	12T n 23	24T n 14	ST n 11	6ST n 7	12ST n 6
	$X \pm DE$	$x \pm DE$	$x \pm DE$	$x \pm DE$	$x \pm DE$	$x \pm DE$	$x \pm DE$	$x \pm DE$
SDET	0,6 $\pm$ 1,1	0,7 $\pm$ 1,0	0,9 $\pm$ 1,0	0,7 $\pm$ 0,9	0,7 $\pm$ 0,8	0,6 $\pm$ 0,8	0,4 $\pm$ 1,0	0,3 $\pm$ 0,9
VC (cm/a)		7,2 $\pm$ 3,1	6,7 $\pm$ 2,4	4,7 $\pm$ 2,3	5,3 $\pm$ 1,0		4,3 $\pm$ 3,1	5,2 $\pm$ 3,0
SDE IMC	1,4 $\pm$ 1,6	1,7 $\pm$ 1,7	2,3 $\pm$ 1,9	2,2 $\pm$ 1,9	1,5 $\pm$ 2,0	1,9 $\pm$ 2,2	1,7 $\pm$ 2,5	1,8 $\pm$ 2,2

C<sub>1</sub>= Primera consulta; 1T= 1 mes de tratamiento; 6T= 6 meses de tratamiento; 12T= 12 meses de tratamiento; 24T= 24 meses de tratamiento; ST= suspensión del tratamiento; 6ST= 6 meses de suspensión del tratamiento; 12ST= 12 meses de suspensión del tratamiento.

Tabla 2: Medianas y rango de EO y su relación con la EC;  $\Delta EO/\Delta EC$  entre C1 e 1T y entre 1T y 12T y entre los 12 meses de tratamiento y la suspensión

Consultas	EO			EC		$\Delta EO/\Delta EC$	
	N	Mediana	Rango	Mediana	Rango	Mediana	Rango
C1	22	8,8	5,7-12,0	7,4	3,6-8,5		
1T	14	10,0	6,8-12,0	8,1	6,5-8,9	1,5	0,5-4,4
12T	16	10,5	8,8-13,0	9,2	7,5-10,2	0,5	0,0-2,2
ST	10	11,5	11,0-12,0	10,2	9,3-1,2	0,5	0,0-1,4

EO= edad ósea; EC= edad cronológica; C1= primera consulta; 1T= 1 mes de tratamiento; 12T= 12 meses de tratamiento.

FIGURA 1. Talla en puntaje de desvío estándar (SDST) antes y durante el tratamiento con aGnRH

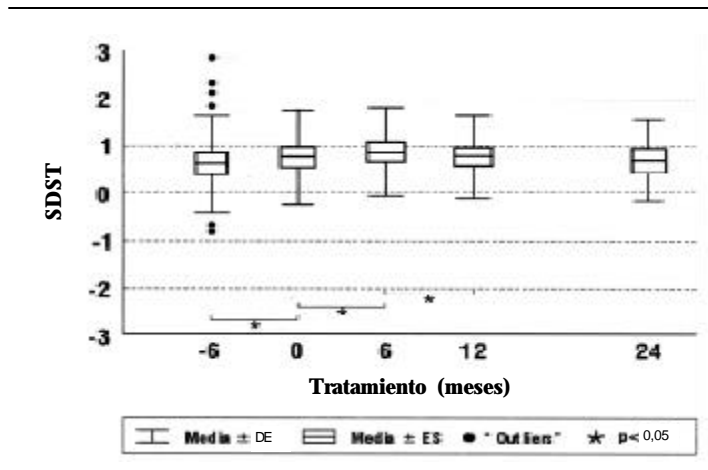


FIGURA 2. Velocidad de crecimiento (VC) antes y durante el tratamiento con aGnRH

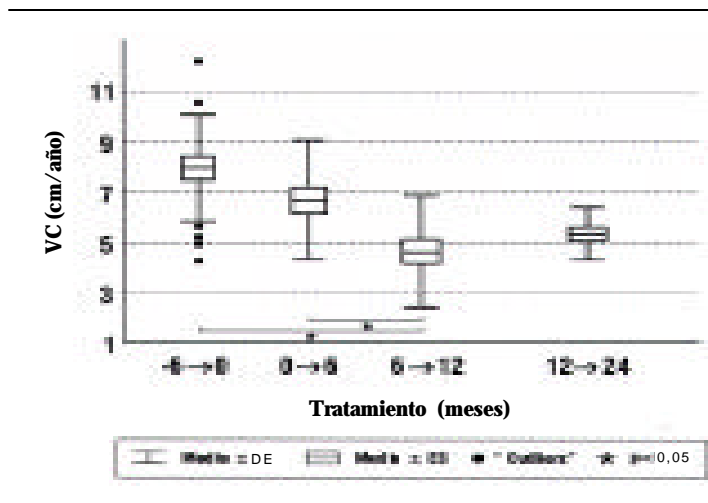
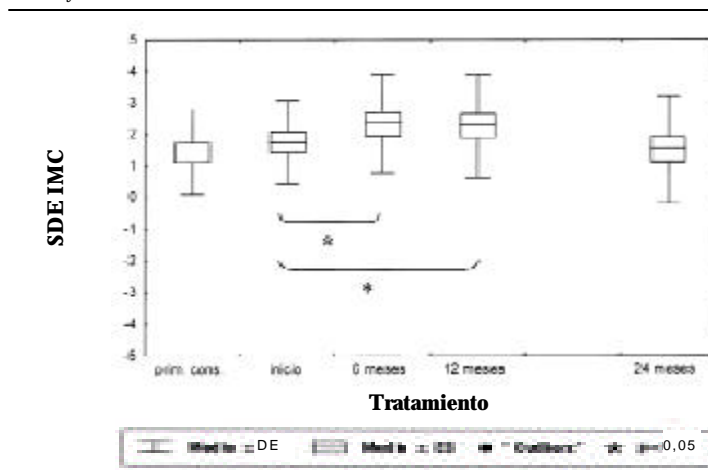


FIGURA 3. Puntaje de desvío estándar de índice de masa corporal (SDE IMC) antes y durante el tratamiento con aGnRH



superaron un año de la suspensión del tratamiento puede observarse (Tabla 1) una tendencia a la disminución del SDET.

La VC, elevada durante la etapa previa al tratamiento y los 6 primeros meses, disminuyó significativamente entre los 6 y los 12 meses ( $p=0,007$ ), manteniéndose estable en el grupo de pacientes que alcanzó los 2 años de tratamiento (Figura 2). En las 6 niñas que cumplieron un año de seguimiento luego de la suspensión del tratamiento, la VC se mantuvo en valores semejantes a los del año previo a su suspensión (Tabla 1).

El SDE IMC (Figura 3) aumentó significativamente en los primeros 6 meses de tratamiento ( $p=0,001$ ), permaneciendo luego sin cambios hasta el final del mismo (Tabla 1). Cuando se comparó el SDE IMC del comienzo del tratamiento con el de la suspensión no se observaron diferencias significativas.

El comportamiento de la EO respecto de la EC se muestra en la Tabla 2. La mediana del cociente  $\Delta EO/\Delta EC$  entre el inicio del tratamiento y la primera consulta fue 1,5 (rango 0,5-4,4); entre los 12 meses y el inicio de tratamiento 0,5 (rango 0,0-2,2); entre la suspensión y los 12 meses de tratamiento de 0,5 (rango 0,0-1,4).

En las 11 pacientes que terminaron el tratamiento, su tiempo medio fue  $2,18 \pm 0,42$  años. Seis de estas pacientes presentaron la menarca a una EC media de 11,1 años, con un rango entre 9,9 y 11,9 años. El tiempo medio transcurrido entre la aparición de la menarca y la suspensión fue de 1,0 años, con un rango entre 0,25 y 1,9 años.

## CONCLUSIONES

- En todas las pacientes en que se evaluó la maduración ósea, disminuyó su progresión acelerada, con evolución acorde con la EC a partir del primer año de tratamiento.
- La VC descendió y se mantuvo baja a partir del segundo semestre de tratamiento, coincidente con la disminución significativa del SDET hasta el final del período analizado.
- El SDE IMC se incrementó durante los primeros 6 meses de tratamiento y luego se mantuvo estable.
- La edad de la menarca se ubicó dentro del rango normal para la población general.

## DISCUSIÓN

En el presente trabajo se muestran resultados sobre el análisis de la maduración ósea, el crecimiento lineal, los cambios corporales y la aparición de la menarca en un grupo de niñas con PPCI tratadas con aGnRH.

El adelanto sistemático de la EO en todas las edades evaluadas, jugaría un papel negativo sobre la talla final. Sin embargo, la progresión de la EO superó al avance de la EC sólo durante la etapa previa al tratamiento y una vez instaurado éste, su evolución fue armónica con la EC. Este efecto del tratamiento sería un hecho ventajoso en relación con su acción sobre la maduración ósea y el pronóstico de talla final.<sup>8,9,21-23</sup>

Las altas velocidades de crecimiento de la etapa previa a la instauración del tratamiento se mantuvieron durante los primeros 6 meses del mismo, generando en ese período un incremento progresivo de la talla. En coincidencia con lo hallado por otros autores,<sup>9,21-23</sup> se observó que en el segundo semestre del tratamiento hubo una disminución significativa de la VC y del SDET. Este hecho, sumado a la falta de empuje puberal en las seis niñas que completaron su pubertad espontáneamente una vez interrumpido el tratamiento podrían tener un efecto negativo sobre la talla final a pesar de la desaceleración de la progresión de la maduración ósea antes mencionada.<sup>22,24</sup>

Con respecto a la influencia del aGnRH sobre la composición corporal, encontramos que el IMC se incrementó durante el primer semestre del tratamiento y se mantuvo sin variantes hasta el final del período analizado. Este resultado coincide con lo observado por otros autores y apoya la conveniencia de indicar medidas de control alimentario para actuar preventivamente sobre la obesidad.<sup>11, 12</sup>

Todas las niñas que cumplieron más de un año de seguimiento luego de la suspensión del tratamiento presentaron su menarca, por lo que se puede inferir que en este grupo no se ha producido un retraso anormal en su aparición.<sup>25</sup> La menarca ha ocurrido a una edad cronológica media de 11,1 años, ubicándose dentro de la normalidad, aunque más temprano que la edad promedio de la población general, de manera similar a lo encontrado por otros autores.<sup>7,9</sup>

Los resultados obtenidos hasta el presente con este grupo de pacientes, podrían suge-

rir que el tratamiento con aGnRH actuó deteniendo la progresión acelerada del crecimiento y de la maduración ósea propios de la pubertad. Este efecto empezaría a manifestarse después del primer semestre de tratamiento. Es de destacar, que si bien el SDET mostró una tendencia progresiva a disminuir hasta el último registro analizado, las tallas se ubicaron en todos los casos dentro de los límites de la normalidad para la población general. Resultados semejantes han sido descriptos por distintos autores como Oostdijk, Heger, y col.<sup>7,9</sup> Sin embargo, el efecto final sobre la talla sólo se podrá evaluar cuando estas pacientes alcancen su estatura adulta.

## Agradecimientos

Al Dr. Luis Guimarey por su colaboración en la revisión de este manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Grumbach M, Styne D. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders. Williams Textbook of Endocrinology. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Company, 1998: (31):1509-1625.
2. Rogol A, Blizzard R, Wilkins. The diagnosis and treatment of endocrinologic disorders in childhood and adolescence. Springfield IL: Charles C. Thomas, 1994: 857-917.
3. Rodríguez M, Moreno M, Rodríguez D. Pubertad precoz. Tratado de Endocrinología Pediátrica Pombo Arias. 2<sup>a</sup> ed. 1997; 47:717-735.
4. Lejarraga H, Sanchirico F, Cusminsky M. Age of menarche in urban argentinian girls. Ann Hum Biol 1980; 7:579-581.
5. Lejarraga H, Cusminsky M, Castro E. Age of onset of puberty in urban argentinian children. Ann Hum Biol 1976; 3:379-381.
6. Kaplowitz P, Oberfield S, and 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(4):936-940.
7. Heger S, Partsch C, Sipell W. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: Final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:4583-4590.
8. Oostdijk W et al. Treatment of children with central precocious puberty by a slow-release gonadotropin-releasing hormone agonist. Eur J Pediatr 1990; 149: 308-313.
9. Oostdijk W et al. Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRH agonist. Arch Dis Child 1996; 75:292-297.
10. Paul D, Conte F, Grumbach M, Kaplan S. Long term effect of gonadotropin-releasing hormone agonist

- therapy on final and near-final height in 26 children with true precocious puberty treated at a median age of less than 5 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:546-551.
11. Chiumello G, Brambilla P, Guarneri M P, Russo G, Manzoni P, Sgaramella P. Precocious puberty and body composition: Effects of GnRH analog treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13(Suppl 1):791-794.
  12. Palmert M et al. Is obesity an outcome of gonadotropin releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4480-4488.
  13. Oerter K, Uriarte M et al. Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:1251-1258.
  14. Brauner R, Adan L, et al. Adult height in girls with idiopathic true precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:415-420.
  15. Neely E, Raymond L, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assay. *J Pediatr* 1995; 127:40-46.
  16. Neely E, Wilson D, et al. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. *J Pediatr* 1995; 127:47-52.
  17. Hamil P, Drizd T, Johnson C, Reed R, Roche A, Moore W. Physical growth: National Center of Health Statistics percentiles. *Am J Clin Nutr* 1979; 32:607-629.
  18. Lejarraga H, Heinrich J, Rodríguez A. Normas y técnicas de mediciones antropométricas. *Rev Hosp de Niños Bs. As.* 1975; 17:171.
  19. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, 2<sup>nd</sup> ed. Stanford: University Press, 1966.
  20. Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempé M, Tichet J et al. Body Mass Index variations: centils from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr* 1991; 45(1):13-21.
  21. Kreiter M, Burstein S, Rosenfield R et al. Preserving adult height potential in girls with idiopathic true precocious puberty. *J Pediatr* 1990; 117:364-370.
  22. Arrigo T, Cisternino M, 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(Suppl 1):759-764.
  23. Drop S, Odink R, et al. The effect of treatment with an LH-RH agonist (Buserelin) on gonadal activity growth and bone maturation in children with central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1987; 146:272-278.
  24. Carel J, Roger M, 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: 1973-1978.
  25. Kauli R, Kornreich L, Laron Z. Pubertal development, growth and final height in girls with sexual precocity after therapy with the GnRH analogue D-TRP-6-LHRH. *Horm Res* 1990; 33:11-17.