

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VII

Gennaio 2004

numero 1

SEMINARI DEGLI SPECIALIZZANDI

La pubertà ritardata

A cura di I. GIUSEPPIN, E. FALESCHINI, G. BOROTTO

*Clinica Pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste***Delayed puberty**

Key words: Delayed puberty, Hypogonadism, Gonadotropins, Puberty disorders, Tanner stages, GnRH stimulation test, Hormone replacement therapy

Abstract This seminar reviews the pathophysiology, diagnosis and treatment of delayed puberty. The chronology of normal pubertal development, the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and factors influencing its function are described. Delayed puberty is defined as absence of breast development by age 13 in girls and testicular volume below 4 ml by age 14 in boys. The classification includes constitutional delay (most frequent), hypogonadotropic hypogonadism (central) and hypergonadotropic hypogonadism (gonadal). Diagnostic work-up includes bone age, laboratory tests, karyotype and dynamic stimulation tests (GnRH, leuprolide, Decapeptyl). Therapeutic approaches differ by sex and underlying cause, ranging from short-course low-dose sex steroids to long-term replacement with gonadotropins.

Prima parte: Pubertà precoce, pseudopubertà e affini (M&B Pagine Elettroniche Anno VI Num 10 Dicembre 2003)

PREMESSA

La cronologia dello sviluppo puberale fisiologico:

Nella femmina l'inizio fisiologico del telarca si ha a 10-11 anni, il picco di crescita fisiologico si ha l'anno che precede il menarca (che corrisponde ad uno stadio III di Tanner), il menarca fisiologico si ha mediamente verso $12,7 \pm 1,0$ anni.

Nel maschio l'inizio fisiologico dell'aumento del volume dei testicoli si ha in media verso i 9,5 anni; il picco di crescita staturale fisiologico si ha invece verso i 13-14 anni (stadio IV di Tanner). Nel maschio comunque il testicolo continua ad aumentare e raggiunge il volume di almeno 12 ml circa 7,5 mesi dopo lo stadio G4 (1-2).

FISIOPATOLOGIA DELLA PUBERTÀ

Gli attori che entrano in gioco nella pubertà e ne permettono il compimento sono tre:

1. Nuclei olfattivi ed ipotalamo. I nuclei olfattivi sono in realtà corteccia cerebrale e da esso si generano le cellule che poi migrando in sede ipotalamica (ipotalamo medio basale) danno origine a quel sistema che è il “pulse generator”

cioè l'orologio che regola ed attiva la secrezione del LHRH, releasing stimolatore della sintesi e della liberazione delle gonadotropine.

Un'ipoplasia/trofia dei nuclei (non è altro quindi che un'alterazione anatomico/funzionale cortico/ipotalamica) altera la funzionalità dell'area ipotalamica dove il releasing hormon viene sintetizzato.

Un difetto funzionale (alterata frequenza pulsatile) o anatomico (danno cellulare ipotalamico) determina, pur in presenza di nuclei olfattivi e di cellule responsabili della sintesi del LHRH, un difetto di funzionamento dell'asse a livello ipotalamo-ipofisario, con assenza del LHRH e mancato stimolo delle Gn (FSH ed LH). Le Gn sono comunque potenzialmente stimolabili, quindi pur se ridotti nei livelli basali sono in grado di rispondere ad uno stimolo adeguato.

2. Ipofisi. Nell'ipofisi anteriore si generano anche LH ed FSH, sotto lo stimolo del LHRH. Esistono difetti ipofisari, come del resto ipotalamici multipli dove anche altre tropine vengono interessate (GH, TSH, ACTH) come esistono difetti isolati di LH ed FSH o talvolta di una singola tropina FSH o LH. In tal caso non c'è possibilità da parte del LHRH di stimolare LH ed FSH e quindi ci troviamo di fronte ad un difetto ipofisario; in tal caso anche uno stimolo adeguato non è in grado di produrre un aumento delle due tropine.

Siamo di fronte quando il danno è centrale (a livello dei nuclei olfattivi, o a livello dell'ipotalamo o dell'ipofisi) a quello che si chiama Ipogonadismo ipogonadotropo.

3. Gonadi. Un difetto di funzionalità gonadica, recettoriale o post recettoriale, l'assenza o l'alterato sviluppo delle gonadi maschili o femminili (legato o meno ad alterazioni cromosomiche), impediscono ad LH ed FSH di stimolare adeguatamente gli steroidi sessuali (estrogeni e progesterone nella femmina, testosterone nel maschio).

Tra gonadi ipofisi ed ipotalamo esiste un sistema di controllo che si basa sul principio del feed-back negativo. Gli steroidi quindi sono in grado di inibire o comunque di controllare la secrezione gonadotropinica. In loro assenza il sistema di feed-back negativo non funziona e le tropine, opportunamente stimolate dal LHRH, in mancanza di un “retrosegnale modulatore” continuano una iperstimolazione inefficace. Siamo di fronte quando il danno è periferico (cioè gonadico) a quello che si chiama Ipogonadismo ipergonadotropo.

Cosa influenza l'asse cortico-ipotalamo-ipofisi-gonadi?

Esistono dei fattori che possono interferire con il funzionamento di questo sistema (gonadostato): si tratta di sostanze come citokine, bassi livelli di leptina, NPY, endorfine, cortisolo che possono modulare negativamente la funzionalità ipofiso-gonadica. In altre parole le malattie infiammatorie croniche, l'anoressia o l'agonismo esasperato, lo stress interferiscono con la progressione fisiologica della pubertà.

1. La **leptina** (3-4) si correla con l'adipe, aumenta nella femmina con la progressione degli stadi puberali (secondo Tanner). Da ciò riduzioni del grasso e quindi della leptina possono modificare la secrezione gonadotropinica. La leptina inibisce il **NPY** (peptide stimolatore del centro della fame), questo a sua volta inibisce la secrezione del GnRH e delle gonadotropine. Per questo in passato si è detto che la leptina era il permissive factor che dà luogo all'inizio della pubertà.

2. Le **beta endorfine** agiscono negativamente sulla secrezione di GnRH.

3. Gli steroidi (**cortisolo**) hanno un effetto inibente la liberazione di FSH ed LH.

4. Le **citokine (IL1; IL6; TNFalfa)** agiscono pure negativamente sul sistema (5-6).

Ciò significa che **malattie croniche**, condizioni di **stress prolungato**, **riduzioni drastiche dell'apporto alimentare e/o malnutrizione** (anoressia) possono influenzare negativamente, attraverso questi meccanismi, il funzionamento **dell'asse cortico-ipotalamico-ipofiso-gonadico**. Si è visto infatti come la supplementazione nutrizionale nelle MICI, nei pazienti con fibrosi cistica ad esempio, riduca la flogosi e faciliti la crescita staturo-ponderale e perciò anche l'inizio della pubertà.

PUBERTÀ RITARDATA

Definizione di pubertà ritardata

Lo sviluppo puberale si può definire come ritardato:

1. Quando vengono superati i limiti temporali fisiologici, in pratica: **nella femmina quando all'età di 13 anni non è comparso ancora il nodulo mammario; nel maschio quando a 14 anni non si è osservato ancora un aumento del volume testicolare (misurabile con l'orchidometro di Prader) oltre i 4 ml.**

Si parla di ritardo dello sviluppo puberale anche:

2. Quando la progressione dello sviluppo è troppo lenta (cioè quando il passaggio da uno stadio all'altro – secondo la classificazione di Tanner – supera i limiti fisiologici). In pratica nella femmina: se più di 12 mesi sono necessari per il passaggio da uno stadio all'altro di Tanner. Nel maschio: se più di 9,5 mesi sono necessari per il passaggio da uno stadio all'altro di Tanner (1-2-6).

Classificazione

La classificazione del ritardo puberale prevede:

- Ritardo costituzionale: il più frequente, soprattutto tra i maschi (M:F=2:1).
- Ipogonadismo ipogonadotropo: il secondo in frequenza (il problema è di origine centrale, es. malattie croniche, sindromi genetiche Prader Willi, Kallmann, malnutrizione, endocrinopatie).
- Ipogonadismo ipergonadotropo (il problema è gonadico, es. sindromi genetiche Turner, Klinefelter, es. malformazioni come la disgenesia gonadica).

Cosa chiedere all'anamnesi

- La familiarità per lo stesso problema, nella madre nel caso della femmina, nel padre nel caso del maschio.
- L'esistenza di patologie croniche e/o malformative (renale, cardiaca, intestinale, genitale, respiratoria, flogistica articolare e/o sistemica, diabete, celiachia).
- La presenza di particolari manifestazioni cliniche alla nascita (linfedema dei piedi nel sospetto di una sindrome di Turner).
- L'eventuale uso cronico di farmaci che possono aver interferito con lo sviluppo fisico (inteso in maniera globale).
- Un recente significativo calo ponderale, o l'effettuazione di un'attività fisica intensa, solitamente a livello agonistico.
- Lo sviluppo psicomotorio del soggetto, un eventuale ritardo del linguaggio, un disadattamento scolastico ecc. che possono indirizzare verso particolari condizioni sindromiche (Klinefelter e varianti ecc.).

All'esame obiettivo

Bisogna definire:

- La condizione auxologica del paziente: peso, statura, velocità di crescita (secondo i percentili di Tanner-Whitehouse).
- La presenza di note dismorfiche nell'ipotesi di una sindrome che si associa a ritardo di sviluppo puberale e/o ipogonadismo (S. di Turner, S. di Noonan, S. di Prader Willi, S. di Lorence-Moon-Biedl ecc.) con presenza di anomalie associate a carico di altri organi ed apparati (vedi anamnesi), o la presenza di un gozzo di recente comparsa. Sarà importante definire il centile della statura per un orientamento verso alcune sindromi genetiche, in pratica quelle menzionate quando esiste bassa statura e solitamente un eccesso ponderale rispetto alla statura stessa, o piuttosto verso anomalie del cariotipo o verso altre sindromi, caratterizzate da alta statura, con distribuzione dell'adipe abbastanza caratteristica, che inducono a pensare a una condizione di ipogonadismo (1-2-7).

Strumenti diagnostici

Il primo passo importante è l'esecuzione di una radiografia del polso e della mano sinistra, per calcolare l'età scheletrica (secondo Greulich e Pyle o Tanner Whitehouse RUS MK2). Sarà significativo un ritardo superiore ai 2 anni, rispetto all'età cronologica, in ambedue i sessi. Tutte le condizioni di alterata nutrizione, di patologia cronica o i difetti ormonali si associano ad un ritardo della maturazione ossea; nel caso della pubertà ritardata, in particolare, vengono a mancare gli effetti sinergici di GH e degli steroidi sessuali (8), in particolare degli estrogeni.

Indagini laboratoristiche

Dal punto di vista ematochimico una prima batteria di indagini da effettuare potrebbe essere:

Emocromo + sideremia + ferritina (per indagare lo stato nutrizionale 20-21-22-23). **VES + PCR + IgG** (nel sospetto di malattia infiammatoria cronica 9-10-11-12-13-14-15-16). **EMA ac anti tTG + Ig seriche** (per escludere una celiachia 17-18-19). **FT4 + TSH** (nel sospetto di ipotiroidi-

smo secondario a tiroidite autoimmune, anche in mancanza di gozzo).

In caso di normalità delle prime indagini sarà necessario effettuare:

Cariotipo (sia in presenza di note dismorfiche e/o di ritardo mentale associati a bassa statura o alta statura o in caso di importante obesità nel sospetto di una sindrome di Turner, di una sindrome di Klinefelter o di una sindrome Prader-Willi). La radiografia della mano effettuata per la valutazione dell'età scheletrica potrà evidenziare eventuali anomalie quali anomalia di Madelung, IV metacarpale e/o falange corta che potranno far sospettare la S. di Turner.

N.B. Va tenuta in considerazione anche l'ipotesi di un panipopituitarismo o di un difetto isolato di GH. Sembra però improbabile, anche se non impossibile, che un problema strutturale grave non sia stato preso in considerazione fino all'età puberale.

Dopo una serie di test di valutazione basale, in caso di dubbio diagnostico, il problema può essere di non facile soluzione, potranno essere effettuati dei test dinamici.

È chiaro che tra i dosaggi ormonali utili per una diagnosi, il riscontro di **livelli elevati di Gn** depone decisamente per un deficit gonadico, quindi è possibile formalizzare una dia-

gnosi di **Ipogonadismo Ipogonadotropo** (in tal caso i test dinamici non sono assolutamente necessari).

TEST DINAMICI

Possono essere utili ma non necessariamente risolutivi soprattutto quando la diagnosi differenziale è tra **ritardo costituzionale di crescita e di sviluppo puberale**, diagnosi che di solito si effettua a posteriori, per esclusione, e **Ipogonadismo Ipogonadotropo**.

Si tratta della valutazione della secrezione gonadotropinica mediante effettuazione di uno dei seguenti test dinamici.

Test con GnRH: è il test più comune, **da effettuarsi dall'età ossea di 12 anni**.

Esecuzione: somministrazione di un bolo e.v. di LHRH 100 mcg e dosaggio di FSH, LH, estrogeni o T ai seguenti tempi 0'-20'-60'-90'.

Negli ultimi tempi sono stati introdotti nuovi altri test:

Test con leuprolide (ore 8-8.30 del mattino): somministrazione di 20 mcg/Kg (fino ad un massimo di 500 mcg) s.c. con dosaggio di FSH, LH, estrogeni:

Tempi	0'	1h	2h	24h
FSH	*	*	*	
LH	*	*	*	
E	*			*
T	*			*

Test con Decapeptyl 0,1 mg (da effettuarsi con un'età ossea di almeno 12 anni).

Prelievo basale per FSH, LH, T, o E alle ore 8 del mattino. Bolo s.c. di Decapeptyl 0,1 mg alle ore 4 del secondo giorno e dosaggio di FSH, LH, Estrogeni, T ai seguenti tempi:

Tempi	0'	4h	24h
FSH	*	*	
LH	*	*	
E	*		*
T	*		*

Dagli 8 ai 12 anni un aumento del FSH escluderebbe un ipogonadismo ipogonadotropo.

La risposta normale ad uno dei test depone probabilmente per un ritardo di tipo costituzionale ma, soprattutto nel caso del test con GnRH potrebbe definire soltanto il livello del difetto (ipotalamico, in caso di risposta al GnRH o ipofisario in caso di mancata risposta al GnRH), comunque una risposta assente o ridotta potrebbe anche essere la conseguenza di una condizione di insensibilità transitoria dell'ipofisi allo stimolo GnRH proveniente dall'ipotalamo, in tal caso la diagnosi di livello potrebbe non essere corretta.

Dosaggio della prolattina (PRL). Un adenoma PRL secernente, solitamente più frequente il microadenoma (diametro inferiore a 10 mm), può giustificare il mancato avvio o il mancato completamento dello sviluppo puberale; anche un ipotiroidismo primitivo con aumento del TSH e per trascinamento con aumento della PRL possono inibire la secrezione gonadotropinica. Attenzione ai falsi positivi dovuti all'imprecisione

dell'esame. In caso di falsa positività ripetere il dosaggio in maniera appropriata.

Olfattometria. In caso di sospetto sovraipofisario o in caso di dubbio, effettuare un'olfattometria per sospetto di S. di Kallmann (è presente di solito alta statura e può essere presente un'importante ipoacusia o sordità).

Ecografia pelvica. A completamento della diagnostica del sospetto di sindrome di Turner, o in attesa talvolta lunga della determinazione del cariotipo, effettuare una ecografia pelvica transaddominale, a vescica piena per valutare la presenza, e in caso di positività, le dimensioni delle ovaie. Le dimensioni dell'utero non sono probanti della diagnostica differenziale in quanto l'organo non è stato mai stimolato. In caso di valutazione di un soggetto, non Turner, la presenza di follicoli (5-6) con diametro superiore a 4 mm, e di un ovaio di volume superiore a 2 ml (valutazione su tre diametri e calcolo del volume secondo la seguente formula $AP \times L \times TR \times 0,5233$) potranno indicarci un avvio, anche se lento dello sviluppo pu-

berale nella paziente (corrisponde all'aumento, nel maschio del volume testicolare al di sopra dei 4 ml).

RMN o TAC spirale. Da effettuarsi in caso di sospetto di anomalie o patologie espansive del tratto ipotalamo-ipofisario.

TERAPIA (1-2-28)

RITARDO COSTITUZIONALE DI CRESCITA E SVILUPPO PUBERALE NELLA FEMMINA

È di rarissima osservazione, di solito non viene indicato nessun trattamento farmacologico. In caso di problematiche di ordine psicologico, o per favorire un raggiungimento ed un mantenimento di una buona massa ossea, può essere indicato un trattamento estrogenico a basso dosaggio (2,5 mcg/die) per 3-4 mesi.

IPOGONADISMO NELLA FEMMINA

Si avvia una terapia sostitutiva con Etinil estradiolo per os. In caso di ipogonadismo ipergonadotropo si inizia con 2,5 mcg/die raddoppiando la dose ogni 6 mesi fino a regime. Nell'ipogonadismo ipogonadotropo è suggerito di iniziare con 5 mcg/die aumentando di 5 mcg/die ogni 6 mesi fino a regime (30-50 mcg/die). La somministrazione è giornaliera senza interruzioni. Dopo 1 anno o in caso di comparsa di un flusso ematico vaginale è possibile passare ad una somministrazione ciclica: Etinil estradiolo per tre settimane e un progestinico (di solito medrossiprogesterone acetato) alla dose di 5-10 mg/die per 10-11 giorni (Etinil estradiolo 1-21 gg, progestinico 11-21 gg, poi interruzione del trattamento per 7 giorni).

Se esistono problemi di picco di massa ossea o di scarsa compliance da parte di particolari pazienti è possibile somministrare Etinil estradiolo anche alla dose di 50 mcg in maniera continuativa, associando il progestinico i primi dieci giorni di ogni mese.

La terapia estrogenica può essere fatta anche per via transdermica (dipende dalla tolleranza individuale della paziente, possibile irritazione cutanea nella sede di applicazione del "cerotto"). Si inizia con ¼ di cerotto da 25 mcg, non a serbatoio, due volte alla settimana raddoppiando la dose ogni 4-6 mesi, fino a regime. Anche in questo caso l'associazione di un progestinico segue le suddette indicazioni. Anche in caso di terapia con cerotto transdermico, in questo caso con serbatoio, se la compliance della paziente è scadente, può essere scelto un cerotto settimanale da 50 mcg, da applicare settimanalmente senza interruzioni associando il progestinico per i primi 10 gg di ogni mese.

Una volta terminata la crescita la terapia sostitutiva può essere effettuata con una pillola a basso dosaggio estrogenico, di solito di tipo monofasico. Più recentemente si sono rese disponibili pillole per terapia sostitutiva con contenuto estrogenico corrispondente a 35 o 50 mcg/die di Etinil estradiolo, già associate al progestinico alla dose di 10 mg/die (si tratta

come le altre pillole di un blister contenente 21 cp giornalieri, la cui somministrazione è seguita da 7 giorni di pausa). Tra i nuovi prodotti vanno menzionati quelli per via orale estrogeno-progestinici a somministrazione continuata senza pause, contenenti dosi appropriate di estrogeni e progestinici a basso rischio trombotico (Premelle S, Prempak).

Non va presa in considerazione nella femmina una terapia con gonadotropine (rischio di formazione e rottura di cisti ovariche). Il trattamento con l'impiego di GnRH con pompa ad infusione con ritmo pulsatile va riservato per la desiderata fertilità.

RITARDO COSTITUZIONALE E DI SVILUPPO PUBERALE E DI CRESCITA NEL MASCHIO

Va presa in considerazione l'opportunità o meno di trattare un soggetto con ritardo di sviluppo pubere di tipo costituzionale. La diagnosi è comunque effettuata retroattivamente.

Il suggerimento migliore è quello di attendere. Se però sorgono problemi di tipo psicologico per un disadattamento ambientale legato al confronto fisico con i coetanei e quindi diventa impossibile dilazionare l'avvio di un trattamento, può essere consigliata la somministrazione di Testosterone depot alla dose 25 mg ogni 15 gg o 50 mg una volta al mese. Dopo 5-6 mesi di terapia, questa può essere sospesa, verificando la potenzialità che lo sviluppo prosegua spontaneamente. Se ciò non avvenisse, la diagnosi più probabile è quella di ipogonadismo ipogonadotropo. Il soggetto comunque va rivalutato essendo più probabile la diagnosi.

Esistono esperienze con l'uso dell'oxandrolone alla dose di 1,24-2,5 mg per 6-9 mesi.

IPOGONADISMO NEL MASCHIO

In caso di ipogonadismo ipogonadotropo o di ipogonadismo ipergonadotropo la terapia con testosterone depot segue lo stesso schema ma va mantenuta ed aumentata fino ad un dosaggio di almeno 250 mg al mese, meglio in due somministrazioni ogni 15 gg, per ottenere livelli più fisiologici di T. Nel caso di ipogonadismo ipergonadotropo la terapia con testosterone è la sola possibile.

Terapia con Gonadotropine (solo nell'ipogonadismo ipogonadotropo): per ottenere un aumento del volume testicolare, se desiderato, ed un'induzione della spermatogenesi, oppure quando è richiesta la fertilità, si può effettuare una terapia con gonadotropine secondo il seguente schema:

HCG 2000 U.I tre volte alla settimana. Dopo sei mesi dall'avvio del trattamento associare FSH 75 U.I. due-tre volte alla settimana. Solo dopo aver ottenuto un buon aumento del volume testicolare l'induzione della spermatogenesi (effettuare uno spermioγραμμα di controllo) si passa alla somministrazione di Testosterone depot secondo il suddetto schema.

Anche nel caso del maschio non sembra necessaria la terapia con GnRH pulsatile, mediante infusore, da riservare per il momento della richiesta fertilità.

OUTCOME DELLA TERAPIA

Caratteri sessuali secondari: i risultati sono soddisfacenti per quanto riguarda, nella femmina, lo sviluppo del seno, la conformazione corporea, il trofismo uterino, e in presenza di questo, la normale ciclicità dei flussi mestruali. Attenzione a non valutare in maniera inopportuna una possibile presenza di patologia malformativa utero vaginale con agenesia o ipoplasia di queste strutture (S. di Rokitanski). C'è infatti amenorrea primaria ma non si può parlare di ritardo di sviluppo puberale. L'ecografia pelvica effettuata è già stata dirimente.

Nel maschio: adeguato sviluppo del pene, e dei peli sessuali (barba, baffi, torace, linea alba), non sempre soddisfacente sviluppo del volume testicolare. Questo dipende dalla patologia di base cioè dalla presenza di un ipogonadismo ipogonadotropo. Più precoce è il danno, maggiore è il rischio di avere un volume testicolare ridotto.

Densità ossea: non sembra ci siano problemi, si ottiene un picco di massa ossea più tardivo, ma non differente da chi ha avuto uno sviluppo puberale fisiologico.

Fertilità: ovviamente il problema è riferito soltanto alle condizioni di ipogonadismo ipogonadotropo o di ritardo costituzionale dello sviluppo puberale o secondario a patologie croniche senza danni gonadici. La fertilità soprattutto quella maschile è in parte legata al volume testicolare, il volume della gonade infatti è prevalentemente determinata dalla componente sertoliana (tubuli). Lo spermogramma può essere "patologico" (oligospermia) ma ciò non significa sterilità, soprattutto considerando le odierne possibilità di fecondazioni assistite.

Bibliografia

- Behrman. Nelson Trattato di pediatria, 16° edizione, 53-66; 1706-1719.
- Bernasconi. Schede diagnostico terapeutiche di endocrinologia pediatrica. Minerva Pediatrica 2001;53(Suppl 1, 4):43-47.
- Clayton. Leptin and puberty. Arch Dis Child 2000;83:1-9.
- Carlsson. Serum leptin concentrations in relation to puberal development. Arch Dis Child 1997;77:396-400.
- Henriette. Factor affecting onset of puberty. Horm Res 2002;57(Suppl 2):15-18.
- Karlberg. Secular trends in puberal development. Horm Res 2002;57(Suppl 2):19-30.
- Grumbach. The neuroendocrinology of Human Puberty Revisited. Horm Res 2002;57(Suppl 2):2-14.
- Monson. Influence of growth Hormone on Accretion of Bone Mass. Horm Res 2002;58(Suppl 1):52-56.
- Simon. Puberty in chronically diseased patients. Horm Res 2002;57(Suppl 2):53-6.
- Pozo. Delayed puberty in chronic illness. Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism 2002;16(1):73-90.
- Motil. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. Gastroenterology 1993;105(3):681-91.
- Charmandari. Pediatric stress: hormonal mediators and human development. Horm Res 2003;59(4):161-79.
- Ballinger. Delayed puberty associated with inflammatory bowel disease. Pediatric Research 2003;53(2):205-210.
- Cezard. Growth in pediatric Crohn's disease. Hormone Res 2002;58(Suppl 1):11-15.
- Fell. Mucosal healing and fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2000;14(3):281-9.
- Alemzadeh. Adult height in patient with early onset of Crohn's disease. Gut 2002;51:26-29.
- Bona. Mechanism of abnormal puberty in coeliac disease. Horm Res 2002;57(Suppl 2):63-5.
- Rujner. Age at menarche in girls with coeliac disease. Gynecol Pol 1999;70(5):359-62.
- Ludvigsson. Coeliac disease in the fathers affects the newborn. Gut 2001;49(2):169-75.
- Hankard. Nutritional and Growth in cystic fibrosis. Hormone Res 2002;58(Suppl 1):16-20.
- Johannesson. Delayed Puberty in Girls with Cystic Fibrosis Despite Good Clinical Status. Pediatrics 1997;99:29-34.
- Farrel. Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. NEJM 1997;337(14):963-9.
- De Sanctis. Growth and puberty and its management in thalassemia. Horm Res 2002;(Suppl 1):72-9.
- Caruso-Nicoletti. Management of puberty for optimal Auxological Results in Beta-Thalassemia Major. J of Pediatric Endocrinol & Metabolism 2001;14(Suppl 2):939-44.
- Mehls. Interaction between glucocorticoids and growth hormone. Acta Paediatrica 1993;338:77-82.
- Schaefer. Alteration in growth hormone secretion and clearance in prepuberal boys with chronic renal failure and after renal transplantation. J Clin Endocrinol Metabolism 1994;78(6):1298-306.
- Allen. IGF1 and GH secretion in juvenile chronic arthritis. Ann Rheum Dis 1991;50(9):602-6.
- Brook. Treatment of late puberty. Horm Res 1999;(Suppl 3):101-3.