Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo Vol 41 • No. 2
Copyright © 2004 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo

INFORME DE DEPARTAMENTO

Retraso puberal en el varón.

Departamento de Endocrinología Infanto-Juvenil

Boquete, H.R. (Coordinador)*; Martínez, Alicia**; Jasper, H.**
Participantes: Hospital Álvarez (Suárez, Martha), Hospital Fernández (Bengolea, Sonia V.), Hospital Francés (Azaretzky, Miriam), Hospital Garraham (Ciaccio, Marta), Hospital Gutiérrez (Ropelato, Ma. Gabriela), Hospital Italiano (Pasqualini, Titania), Hospital de San Isidro (Ferrari, Patricia), Instituto Lanari (Arregger, A.)
Expertos: Gottlieb, Silvia*; Rivarola, M.A.***; Sequera, Ana M.*

*Hospital Álvarez, **Hospital Ricardo Gutiérrez, ***Hospital J. Garraham.

En nuestro medio, la mayoría de los varones normales han iniciado su pubertad antes de los 14 años (edad media de inicio 11.8 ± 1.44 años); por este motivo se considera que un paciente presenta retraso puberal cuando no ha comenzado su desarrollo luego de esta edad. Es importante considerar, además de la edad de inicio del desarrollo, la normal progresión del mismo. Sobre esta base se incluyen dentro del concepto de pubertad retrasada, a los pacientes que habiendo iniciado la pubertad en el momento apropiado, detienen su desarrollo o progresan en forma inadecuada. Por ello, en un varón en quien la progresión de un estadio de genitales al siguiente excede los 2 años, o en quien luego de 5 años de iniciado el desarrollo puberal no se ha alcanzado el volumen testicular adulto mínimo (15 ml), debería realizarse la evaluación del eje Hipotálamo-Hipófiso-Gonadal (HHG) con el fin de descartar patología [1,2].

Enfoque diagnóstico

1) Exploración clínica:

Frente a un joven con retraso puberal, la anamnesis y la exploración clínica pueden ofrecer datos más orientadores, en algunos casos, que la evaluación complementaria y en ciertas ocasiones sólo el seguimiento clínico permite arribar al diagnóstico definitivo.

La evaluación de los antecedentes posibilita conocer la edad del desarrollo puberal familiar, la presencia de anosmia o hiposmia, así como la existencia de patología hereditaria. Los pacientes con retraso puberal constitucional tienen, con frecuencia, antecedentes de familiares de primer grado con retraso puberal, si bien en padres o en hermanos resulta difícil precisar la edad de inicio y, en ocasiones, sólo puede determinarse el momento en que se produjo el estirón puberal.

Con respecto a los antecedentes personales, resulta fundamental conocer la historia perinatal, dada la posibilidad de insuficiencia hipofisaria por traumatismo de parto o anoxia neonatal, así como elementos auxológicos (talla, peso, perímetro cefálico) y las características de los genitales externos al nacimiento.

Es importante destacar en el interrogatorio la posible alteración de la olfación, así como la presencia de síndrome poliúrico-polidípsico, los cuales no siempre son referidos en forma espontánea por los pacientes. También es aconsejable interrogar sobre trastornos de la visión y sobre el antecedente de cefaleas de larga evolución, que podrían sugerir la presencia de un tumor intracraneano. La sintomatología relacionada con otras alteraciones hormonales debe ser específicamente analizada. El antecedente de criptorquidia, tratada o no durante la infancia, reviste particular importancia, ya que el mal descenso testicular puede deberse a un daño primario de la gónada o ser secundario a patología del eje HHG. También puede haberse producido daño gonadal secundario a la ausencia de tratamiento o a la terapéutica inadecuada de un niño con criptorquidia bilateral. Deben pesquisarse los antecedentes de cuadros infecciosos (ej: orquitis urliana), tratamientos oncológicos, traumatismos o torsión testicular.

En el examen físico adquiere gran importancia consignar los datos sobre la estatura, dada la presencia de alteraciones de la talla, variables de acuerdo a las distintas situaciones clínicas, el peso y las

proporciones corporales. La cuantificación del peso, en particular expresada en términos de peso en relación a la talla, permite orientarse en casos de trastornos de la conducta alimentaria o adelgazamiento por enfermedades generales. La búsqueda de estigmas físicos (anormalidades de la línea media, alteraciones de pabellones auriculares, implantación baja del cabello, etc.) puede caracterizar cuadros genéticos específicos.

Los signos de desarrollo puberal deben ser particularmente analizados siguiendo la clasificación de Tanner [3], así como otros signos de desarrollo sexual (vello axilar, barba, acné o cambios en la voz) y el volumen testicular de acuerdo al orquidómetro de Prader [4]. Debe consignarse la posición de los testículos y la longitud peneana, ya que la criptorquidia y el micropene pueden constituir signos de hipogonadismo hipogonadotrófico.

Debe descartarse la presencia de enfermedades crónicas, posibles causantes de pubertad retrasada secundaria y la desnutrición crónica de causa socioeconómica. Es importante la indicación de los estudios complementarios, siguiendo la orientación diagnóstica clínica con el fin de evitar, en casos innecesarios, los procedimientos invasivos y disminuir los costos. Por ello deben realizarse los exámenes de laboratorio para descartar patología general, previamente a los estudios específicos.

Aunque la edad ósea no es un buen indicador en la evolución de los parámetros puberales, en todos los pacientes con retraso puberal debe evaluarse la maduración esquelética a través de una radiografía simple de mano y muñeca izquierda con determinación de la edad ósea. Es interesante señalar que en pacientes con edad ósea menor a 13,6 años, la eficiencia de las diferentes pruebas diagnósticas es inferior que en aquellos con edad ósea mayor a esta edad [5].

Se sugiere solicitar una radiografía simple de cráneo para la evaluación inicial de las características de la silla turca

2) Exploración hormonal:

a- Determinaciones basales:

En los pacientes que reciben tratamiento con testosterona y/o hCG en el momento de la consulta, la evaluación hormonal del eje HHG debe realizarse luego de la suspensión de dicha terapéutica por un lapso mínimo de 90 días.

• Evaluación tiroidea: mediante TSH y T4 libre, aún en ausencia de signo-sintomatología de hipotiroidismo.

• Determinación de cortisol: frente a presunción de patología orgánica.

• Dosaje de prolactina basal.

• Determinación de los niveles de testosterona: en general correlaciona aceptablemente con la evaluación clínica y no aporta mayor información en pacientes con ausencia completa de desarrollo puberal.

• Determinación de los niveles de gonadotrofinas: La utilización de radioinmunoensayo y ensayo inmunorradiométrico para determinaciones hormonales en la etapa peripuberal solamente son útiles para confirmar falla gonadal primaria, a través de la elevación de gonadotrofinas.

La implementación de métodos ultrasensibles y altamente específicos ha posibilitado, gracias a una sensibilidad funcional de centésimas de unidad por litro, diagnosticar muchas situaciones que cursan con disminución de la secreción gonadotrófica en edades más tempranas [6]. Debe destacarse que, en general, la determinación de FSH constituye el mejor marcador de patología testicular y la de LH es la más útil para caracterizar las alteraciones hipotálamo-hipofisarias. Sin embargo, algunos autores han señalado el valor de la determinación de FSH, para identificar trastornos en la secreción pulsátil de LH [7]. En las tablas 1, 2 y 3 se muestran los valores de referencia para LH y FSH, de diferentes laboratorios hospitalarios de nuestro medio, en los diferentes grados de Tanner y de acuerdo a distintas metodologías de dosaje empleadas

En pacientes con elevación de gonadotrofinas, en particular de FSH, debe efectuarse un estudio cromosómico.

Frente a niveles normales o bajos de gonadotrofinas, es necesario recurrir, en muchos casos, a la exploración dinámica para realizar el diagnóstico diferencial entre hipogonadismo hipogonadotrófico y retardo puberal.

b- Estudios funcionales

• **Prueba de GnRH:** La prueba consiste en la administración de GnRH, utilizando 50 µg en niños con menos de 1 m^2 de superficie corporal y 100 µg en los que presentan una superficie corporal mayor. Para la interpretación de los resultados deberá te-

TABLA 1. Valores de referencia. Laboratorio de Endocrinología Hospital T. Álvarez

VARONES: mediana y rango.

	T I (n=33)	**T II** (n=17)	**T III** (n=20)	**T IV** (n=24)	**T V** (n=23)
LH (IU/L)	0.19 (0.04-0.99)	1.60 (0.45-4.50)	1.90 (0.89-3.80)	2.20 (0.68-6.60)	1.90 (0.65-3.90)
FSH (IU/L)	1.0 (0.12-4.10)	2.40 (1.00-4.60)	5.55 (1.90-11.90)	4.20 (2.90-11.20)	2.85 (1.40-7.80)
LH/FSH	0.190 (0.07-0.833)	0.639 (0.225-1.607)	0.474 (0.101-2.700)	0.539 (0.231-2.786)	0.597 (0.231-2.786)

MUJERES: mediana y rango.

	T I (n=47)	**T II** (n=13)	**T III** (n=13)	**T IV** (n=28)	**T V** (n=47)
LH (IU/L)	0.10 (0.03-0.63)	0.82 (0.10-2.10)	2.40 (1.10-5.00)	3.90 (0.57-9.70)	4.36 (0.42-13.40)
FSH (IU/L)	1.63 (0.34-5.00)	3.26 (1.40-6.20)	5.14 (1.59-11.60)	4.15 (0.94-7.90)	4.93 (0.38-9.00)
LH/FSH	0.04 (0.008-0.313)	0.24 (0.060-0.423)	0.48 (0.176-1.77)	1.09 (0.217-4.03)	0.97 (0.175-4.16)

Método Inmunofluorescencia (IFMA –Delfia).
Sensibilidad funcional:
LH: 0.04 UI/L
FSH: 0.12 UI/L

TABLA 2. Valores de referencia
Laboratorio de Endocrinología Hospital R. Gutiér rez

Varones	**Hasta 6 meses**	**7m - 1,9 años**	**2 - 7,9 años**	**> 8 a (prepúber)**	**Tanner 2**	**Tanner 3 - 5**
N	11	9	57	22	13	11
LH (UI/L)						
Mediana	2,8	0,1	0,05	0,06	1,8	2,7
Percentilos 2,5 - 97,5	0,54-4,6	hasta 0,15	hasta 0,30	hasta 0,30	0,77-2,7	1,1 - 6
FSH (UI/L)						
Mediana	1,3	0,3	0,58	0,89	1,9	2,2
Percentilos 2,5 - 97,5	0,40-2,4	0,20 - 0,90	0,20-1,5	0,33-2,5	1,2-4,4	0,9-4,0

Mujeres	**Hasta 6 meses**	**7m - 1,9 años**	**2 - 7,9 años**	**> 8 a (prepúber)**	**Tanner 2**	**Tanner 3 - 5**
n	6	8	36	6	12	20
LH (UI/L)						
Mediana	0,15	0,05	0,05	0,05	0,85	3,9
Percentilos 2,5 - 97,5	0,10-0,30	hasta 0,40	hasta 0,30	hasta 0,30	0,11-5,1	1,7-10,7
FSH (UI/L)						
Mediana	4,3	2,8	1,8	1,8	3,2	5,1
Percentilos 2,5 - 97,5	3,9-8,8	0,53-7,2	0,58-4,4	0,5-5	1,4-6,7	2,8-9,2

Sensibilidad funcional
LH: IFMA (LH Spec, DELFIA, Wallac): 0,05 UI/L
FSH: IFMA (DELFIA, Wallac): 0,10 UI/L

TABLA 3. Valores de referencia.
Laboratorio de Endocrinología Hospital J. Garraham

	MUJERES	Tanner	VARONES	Tanner
0-3 meses	0.47 ± 0.38	1	2.52 ± 1.74	1
3-12 meses	0.21 ± 0.18	1	1.21 ± 1.65	1
12-24 meses	0.18 ± 0.24	1	0.15 ± 0.17	1
>24 meses	0.23 ± 0.88	1,B1	0.13 ± 0.32	1,G1
9 – 12 años	0.71 ± 1.87	2	0.78 ± 0.99	2
11 – 14 años	4.04 ± 3.19	3		

FSH (mIU/ml)

	MUJERES	VARONES
0-3 meses	6.57 ± 5.23	2.43 ± 1.67
3-12 meses	5.39 ± 3.38	1.35 ± 0.81
12-24 meses	4.82 ± 1.84	0.90 ± 0.59
>24 meses	2.76 ± 1.90	1.10 ± 0.82
9 – 12 años	2.89 ± 2.00	2.26 ± 0.96
11 – 14 años	5.88 ± 2.91	

RELACIÓN FSH/LH (Mean ± SD (RANGO))

	MUJERES	VARONES
0-3 meses	17.95 ± 13.67 (1.47 – 44.7)	1.60 ± 1.69 (0.42 – 5.51)
3-12 meses	42.9 ± 43.7 (5.19 – 116.1)	3.59 ± 3.78 (0.28 – 12.5)
12-24 meses	38.6 ± 28.5 (8.76 – 96.2)	6.43 ± 4.57 (0.14 – 19.6)
>24 meses	26.8 ± 20.6 (3.51 – 82.8)	10.9 ± 7.23 (0.81 – 30.4)

Método IMX SISTEMS ABBOTT
Sensibilidad funcional: LH: 0.10 IU/L / FSH: 0.10 IU/L

nerse en cuenta la metodología utilizada para la medición de los niveles hormonales. Empleando inmunoensayos de fluorescencia de tiempo resuelto (Delfia) se demostró en niños normales que una respuesta máxima de LH mayor a 9.6 IU/L constituye un patrón puberal [8].

Los pacientes con retraso puberal presentarían una respuesta normal a la prueba (de acuerdo al desarrollo puberal) debido a que sólo los gonadotropos que estuvieron expuestos a la secreción endógena del GnRH son capaces de responder a un estímulo agudo. Esta prueba sugiere un diagnóstico de retraso puberal cuando los valores de LH son puberales, sin embargo la superposición observada entre pacientes prepúberes, y aquellos con desarrollo puberal temprano (estadios Tanner II y III) e hipogonádicos limitan su utilidad [1].

• **Secreción espontánea de gonadotrofinas:** el inicio de la pubertad está determinado por un incremento en la descarga episódica de GnRH, lo que produce una amplificación de los pulsos de LH y, en menor medida, de FSH en relación al sueño. Se establece entonces, un ritmo circadiano de secreción episódica de gonadotrofinas que constituye una característica crucial dentro de los procesos de reactivación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, que precede y es responsable del inicio clínico de la pubertad. El estudio de la secreción espontánea nocturna de gonadotrofinas, utilizando un muestreo de sangre frecuente (cada 20 min.) con el paciente en reposo y facilitando las condiciones para lograr el sueño, se ha utilizado como una medida indirecta para conocer la actividad del generador de pulsos de GnRH en distintas condiciones fisiológicas y fisiopatológicas. La determinación de la secreción espontánea de gonadotrofinas en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico se ha empleado con el fin de establecer o caracterizar el grado de afectación de la secreción de GnRH endógeno. Utilizando RIA, se ha demostrado que la mayoría de los pacientes con síndrome de Kallmann que no experimentan desarrollo puberal espontáneo y que permanecen con volumen testicular < 4 mL, presentan un patrón apulsátil de LH [9]. Sin embargo, el uso de inmunoensayos ultrasensibles demostró que la mayoría de los pacientes que no presentan una afectación tan severa como el Kallmann pueden tener una secreción pulsátil de gonadotrofinas de tipo prepuberal. La característica más importante de los pacientes con un hipogonadismo completo o severo es la falta del aumento en la amplitud de los pulsos nocturnos de LH [10]. Sin embargo existe superposición en el nivel medio de secreción de LH y FSH entre los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico severo y las formas parciales que presentan un cierto grado de desarrollo testicular [11]. En virtud de las dificultades técnicas y de los costos de las múltiples determinaciones, esta metodología no resulta de implementación accesible para la práctica clínica.

• **Prueba de infusión con GnRH:** La limitación de la prueba de GnRH clásica para diferenciar entre pacientes con retardo puberal de aquellos con hipo-

gonadismo hipogonadotrófico [1,12] planteó la necesidad de nuevos tests diagnósticos que permitieran mejorar el poder de discriminación entre ambas patologías [12,13]. La prueba de infusión de GnRH, a través de un estímulo más sostenido, permitiría una sensibilización más efectiva sobre el gonadotropo. De esta forma los pacientes con retraso puberal serían capaces de liberar la reserva secretora hipofisaria que tuvieran disponible, mientras que los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico no dispondrían de este pool de reserva.

La prueba se realiza con una infusión endovenosa de GnRH, 0.83 µg/minuto durante 120 minutos (una ampolla de 100 µg en 250 ml de solución fisiológica), con determinación de LH y FSH.

Algunos autores han demostrado la utilidad de esta prueba en el diagnóstico diferencial del retraso puberal [6,13,14], utilizando distintas metodologías para la determinación de LH. Con RIA refirieron una buena discriminación entre HH y pubertades retrasadas evaluando la respuesta máxima de LH, que fue superior a 12 UI/L en los retardos puberales. En otro trabajo utilizando metodología ultrasensible (inmunofluorescencia, LH-Spec) las respuestas máximas para los hipogonadismos completos fueron de 2.99 (1.10-6.00) UI/L (mediana y rango), para los parciales de 12.6 (3.04-30.8) UI/L y para los retardos puberales de 15.3 (3.20-33.4) UI/L. La superposición de las respuestas no permitió el diagnóstico diferencial, sin embargo los autores refieren la utilidad de los valores basales determinados con esta metodología para la detección de los HH completos [14].

• **Bomba de administración pulsátil de GnRH:** se ha propuesto que la administración pulsátil del factor liberador por vía intravenosa o subcutánea, podría incrementar la eficiencia diagnóstica de la prueba aguda con GnRH debido al efecto de "priming" del GnRH exógeno sobre los gonadotropos. Los resultados más recientes parecen promisorios, sobre todo analizando la relación máxima respuesta de FSH / máxima respuesta de LH a la prueba aguda con GnRH, luego del tratamiento corto (36 hs) con bomba de GnRH (5 ug/pulso, SC, cada 90 min.) [15]. Esta relación es claramente mayor en los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico en relación a aquellos con pubertad retrasada. Sin embargo, este tipo de estudio se encuentra actualmente destinado más a la investigación clínica que a la práctica diaria ya que requiere administrar en forma pulsátil el GnRH.

• **Pruebas de estimulación con análogos de GnRH:** Los análogos de GnRH tienen la particularidad de tener una vida media prolongada y una potencia de acción muy superior al nativo, lo que ha planteado su utilización en la identificación de pacientes con retraso puberal e hipogonadismo hipogonadotrófico.

1- El Nafarelin (dosis de 1.0 mg/Kg peso) fue utilizado en una inyección subcutánea única matutina con determinación de LH y FSH basal y a las 4 horas postinyección. Utilizando un RIA desarrollado, se encontró que valores de LH menores a 7.2 UI/L postestímulo tenían una eficiencia diagnóstica del 95% en pacientes con HH. Los pacientes con retraso puberal tuvieron respuestas de LH de 25.3 ± 0.5 UI/L, mientras que en los HH era de 8.4 ± 2.6 UI/L [16].

2- Con el acetato de Leuprolide (dosis 20 µg/Kg peso), también en una única inyección subcutánea matinal, con extracciones en tiempo basal y a las 2 hs postinyección, y utilizando IRMA (Spectra-Orion Diagnostika) para determinar LH se encontró una respuesta de 17.4 ± 2.4 UI/L en los retardos puberales y de 4.5 ± 1.6 UI/L en los HH [17].

3- Otra experiencia con acetato de Leuprolide, utilizando una dosis única de 500 µg, SC y extracciones en tiempos basal, 30, 60, 120 y 180 minutos [18] demostró que la respuesta de LH, medida por RIA (Biomerieux), de los pacientes con HH fue menor a 2.8 UI/L, mientras que los pacientes con retraso puberal mostraron un valor de respuesta por arriba de 6.1 UI/L.

Resulta evidente, que aún no se dispone de la metodología ideal para la diferenciación entre hipogonadismo hipogonadotrófico y retraso puberal constitucional (RPC) que presente al mismo tiempo alta eficiencia diagnóstica y resulte de sencilla implementación y de costo adecuado para su utilización en la práctica diaria asistencial. Indudablemente la mayor dificultad se establece en el diagnóstico entre pacientes con RPC marcado y aquellos con hipogonadismo hipogonadotrófico parcial. Por ello, en muchos casos resulta conveniente realizar tratamiento con testosterona en dosis bajas (50-100 mg IM por mes) durante períodos de 4 a 6 meses, para lograr el comienzo de la virilización y una mejoría en la velocidad de crecimiento. Dicha dosis no interfiere con el crecimiento testicular y permite espe-

rar hasta el comienzo del desarrollo puberal espontáneo en los casos de RPC.

Finalmente, es importante remarcar que frente al diagnóstico de Hipogonadismo hipogonadotrófico, debe explorarse el resto de la función hipofisaria y completar el estudio de imágenes de la región hipotálamo-hipofisaria mediante Resonancia Magnética Nuclear o Tomografía Computada de alta resolución.

Bibliografía

1. Rosenfield, R.L. Clinical Review 6 . Diagnosis and Management of Delayed Puberty .J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 559-562.
2. Argente, J. Diagnosis of late puberty. Horm Res 1999; 51: 95-100.
3. Tanner, J.M. y col. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity and stages of puberty. Arch Dis Child 1976; 51: 170-179.
4. Prader, A. Testicular size: Assessement and clinical importance. Triangle 1966; 7: 240-243.
5. Brown, C.; Stirling, F.; Butler, E. y col. Differentiation of normal male prepuberty and hypogonadotrophic hypogonadism using an ultrasensitive luteinizing hormone assay. Horm Res 1996; 46: 83-87.
6. Sequera, A.M.; Fideleff, H.F.; Boquete, H.R. y col. Basal Ultrasensitive LH Assay: A Useful Tool in the Early Diagnosis of Male Pubertal Delay? J Pediatr Endocrinol Metab 2002;15 :589-596 .
7. Odink, R.F.; Schoemaker, J.; Schoute, E. y col . Predictive value of serum Follicle-Stimulating Hormone levels in the differentiation between hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of puberty. Horm Res 1998; 49: 279-287.
8. Brito, V.N.; Batista, M.C.; Borges, M.F. y col. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 3539-3544.
9. Spratt, D.I.; Car r, D.B.; Merriam, G.R. y col. The spectrum of abnormal patterns of gonadotropin-releasing hormone secretion in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: clinical and laboratory correlations. J Clin Endocrinol Metab. 1987; 64: 283-291.
10. Wu, F.C.W.; Butler, G.E.; Kelnar, C.J.H. y col. Patterns of pulsatile luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion in prepubertal (midchildhood) boys and girls and patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (Kallmann's syndrome): A study using an ultrasensitive time-resolved immunofluorometric assay. J Clin Endocrinol Metab. 1991; 72: 1229-1237.
11. Pitteloud, N.; Hayes, F.J.; Boepple, P.A. y col. The role of prior pubertal development, biochemical markers of testicular maturation, and genetics in elucidating the phenotypic heterogeneity of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 152-160.
12. Vasallo, J.; Domené, H.; Bergadá, C. Prueba aguda e infusión de GnRH en pacientes con pubertad retrasada e hipogonadismo hipogonadotrófico Medicina 1980; 40: 765-766.
13. Martínez, A.; Domené, H.; Heinrich, J.J. y col. Gn-RH Infusion: Useful test in the diagnosis of gonadotropin deficiency in patients with hypopituitarism. Ped. Research 28 (4) 419, 1990.
14. Fideleff, H.L.; Boquete, H.R.; Saskyn, N.D. y col. Evaluation of the gonadotropin and prolactin axis by LH-RH infusion and chlorpromazine test on hypogonadotropic hypogonadism and male delayed puberty. J Pediatr Endocrinol 1992; 5(3):149-153.
15. Smals, A.G.; Hermus, A.R.; Boers, G.H. y col. Predictive value of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) bolus testing before and after 36-hour pulsatile LHRH administration in the differential diagnosis of constitutional delay of puberty and male hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 1994 Mar;78(3):602-8.
16. Ghai, K.; Cara, J.F.; Rosenfield, R.L. Gonadotropin releasing hormone agonist (nafarelin) test to differentiate gonadotropin deficiency from constitutionally delayed puberty in teen age boys- A clinical research center study. J Clin Endocrinol Metab 1995 ; 80: 2980-2986.
17. Lanes, R.; Gunczler, P.; Osuna, J.A. y col. Effectiveness and limitations of the use of the gonadotropin releasing hormone agonist leuprolide acetate in the diagnosis of delayed puberty in males. Horm Res1997; 48:1-4.
18. Street, M.E.; Bandello, M.A.; Terzi, C. y col. Luteinizing hormone responses to leuprolide acetate discriminate between hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of puberty. Fertil Steril 2002; 77: 555-560.