

## Utilidad de la determinación basal de la hormona luteinizante para determinar la activación del eje Hipotalamo-Hipofisiario-Gonadal (HHG)

Rodrigo Bancalari<sup>1</sup>, Eduardo Bobadilla<sup>2</sup>, Claudio Lartiga<sup>2</sup> y Hernán García<sup>1</sup>

### Basal luteinizing hormone values to determine activation of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal axis

**Background:** The stimulation test with gonadotropin-releasing factor (GnRH) is considered the gold standard to study the activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis (HPG). A maximum luteinizing hormone (LH) response of more than  $> 5$  mIU/min in girls confirms the activation of the HPG axis. With the advent of more sensitive methods of LH measurement, such as immuno chemiluminescence (ICMA), basal LH values have been proposed to predict the response and replace the GnRH test. **Aim:** To determine which basal LH value correlates with a GnRH test  $\geq 5$  uIU/ml. **Material and Methods:** We retrospectively analyzed LH values, measured by ICMA, in the basal period and after GnRH stimulation, in 120 girls aged  $8 \pm 1$  years (60 with activated axis and 60 without activation), during 2009. The sensitivity and specificity of the different values were determined by receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results:** In patients with and without activation of the HPG axis, basal LH was  $0.5 \pm 0.53$  and  $0.15 \pm 0.12$  mIU/ml, respectively ( $p < 0.01$ ). According to ROC curves, a basal LH value greater or equal than 0.4 mIU/ml had a specificity of 93.2% and a sensitivity of 61% to determine activation of the HPG axis. **Conclusions:** A basal LH  $> 0.4$  mIU/ml in girls with precocious puberty has a specificity of 93.2% to determine activation of the HPG axis.

**Key words:** Precocious puberty, luteinizing hormone, gonadotropin releasing factor, hypothalamic-pituitary-gonadal immunochemiluminescence.

<sup>1</sup>Departamento Pediatría, Unidad de Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.  
<sup>2</sup>Laboratorio clínico Clínica Santa María.

Correspondencia:  
Dr. Hernán García B.  
Lira 85, 5to piso, Santiago  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
Casilla de Correo: 833-0074,  
Santiago, Chile.  
Tel: (56-2) 3543402  
Fax: (56-2) 6384307  
E-mail: hgarciab@med.puc.cl

Recibido: 22 Agosto 2011  
Aceptado: 08 Septiembre 2011

### Introducción

En diferentes partes del mundo, incluido nuestro país se está constatando un adelanto de los eventos puberales especialmente en el sexo femenino<sup>1-3</sup>.

Estudios en población norteamericana muestran que alrededor de un 10% de niñas de raza blanca y un 20% de raza negra presentan desarrollo mamario antes de los 7 años de edad<sup>4</sup>.

La telarquia prematura puede ser una variante benigna de la pubertad<sup>5</sup>, se plantea un adelanto secular de su inicio, al comparar 2 estudios chilenos entre el año 1998 y 2004 la edad de la telarquia se había adelantado en más de un año<sup>6,7</sup>.

Sobre la base de estos resultados, en USA, se ha sugerido disminuir la edad para el diagnóstico de pubertad precoz (PP a 7 años en raza blanca y 6 años en raza negra<sup>4</sup>.

En Chile el consenso que continua vigente sugiere plan-

tear una PP ante la presencia de tejido mamario antes de los 8 años de edad<sup>8</sup>, lo cual acompañado de aceleración de la velocidad de crecimiento, aumento en la maduración ósea y en ocasiones elevación de las hormonas sexuales como LH, FSH y Estradiol nos deben hacer pensar en una (PP)<sup>1</sup>.

La pubertad se inicia fisiológicamente con la activación del eje hipotálamo-hipofisis-gonadal (HHG), comandada por la secreción pulsátil de GnRH por parte del hipotálamo<sup>9</sup>. Para confirmar esta activación, se utiliza la respuesta de hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH) ante el estímulo con GnRH<sup>10</sup>.

Se define como activación del eje HHG una elevación de LH  $> 5$  mIU/mL luego de la administración de GnRH<sup>11</sup>.

Se ha planteado previamente la utilidad que podría tener la relación LH/FSH para determinar la activación del eje HHG, estableciendo que una relación LH/FSH  $> 0,35$  con métodos sensibles establece bien el diagnóstico de pubertad

## Artículo Original

precoz central (PPC); sin embargo, este método es más engorroso y no ofrece ventajas respecto de la medición de LH aislada<sup>12,13</sup>.

En la época que eran determinados por radioinmunoensayo, los valores basales de LH y FSH no eran útiles para determinar la activación del eje HHG ya que presentaban gran superposición<sup>9</sup>. Previamente se ha descrito que a pesar de utilizar estos ensayos de tercera generación los valores basales de FSH no nos permiten observar diferencias entre estos pacientes<sup>14</sup>.

Nuestro objetivo en este estudio es evaluar la utilidad de los valores basales de LH para determinar la activación del eje HHG mediante su correlación con el test de GnRH y establecer el punto de corte de LH basal con la mejor especificidad y sensibilidad para establecer su activación.

### Material y Métodos

En forma retrospectiva se revisaron las pruebas de estímulo con GnRH en pacientes de sexo femenino entre 4 a 10 años de edad, enviadas por sospecha de PPC o PP adelantada al laboratorio de la clínica Santa María de Santiago de Chile entre abril y julio del año 2009. Se consideró como eje HHG activado si se alcanzaba un valor de LH > 5 mUI/mL a los 30 ó 60 minutos después de la inyección del factor liberador de gonadotropinas, lo que es considerado como el patrón de oro para este diagnóstico<sup>9</sup>.

Las pruebas de estímulo se analizaron en forma consecutiva hasta completar 60 exámenes que cumplían criterio de activación del eje HHG y 60 exámenes sin activación del mismo (LH máximo < a 5 mUI/ml).

No se solicitó consentimiento informado ya que no se utilizaron datos clínicos.

Determinaciones hormonales: Para la determinación de los valores de LH se utilizó el equipo de medición INMULITE 2000®. El método es un Ensayo Inmunométrico con dos sitios de unión, quimioluminiscente en fase sólida, DPC® (Diagnostic Product Company). Es un método altamente específico para LH, no presenta reacción cruzada con TSH, FSH y HCG.

Presenta una sensibilidad analítica de 0,05 mUI/mL y un límite de detección de 0,1 mUI/mL.

Test de GnRH: Se extrajo una muestra de sangre basal donde se determinaron los valores de LH basal y luego a los 30 y 60 minutos después de la administración de 100 µg de GnRH (Sigma®).

### Análisis estadístico

Para la comparación entre los grupos se utilizó el test de t Student (con p estadísticamente significativo ≥ 0,05). Los valores de LH basal se compararon mediante el test de Mann-Whitney y para determinar la mejor sensibilidad y especificidad del valor basal de LH para determinar activación del eje HHG se utilizó análisis mediante curvas ROC.

### Resultados

La edad promedio de las pacientes evaluadas fue de 8,25 ± 1,06 años con un rango etario de 4 a 10 años.

La determinación de LH basal fue significativamente mayor en las pacientes con el eje HHG activado (0,5 ± 0,53 mUI/mL vs 0,15 ± 0,12 mUI/mL en las sin activación- (p: < 0,01) (Figura 1). El valor de LH estimulada también fue mayor en el grupo con el eje HHG activado (7,99 ± 9,7 mUI/mL vs 3,88 ± 2,49 mUI/mL (p: < 0,01)).

Mediante curvas ROC se determinó la sensibilidad y especificidad de los distintos valores de LH basal para diagnosticar la activación del eje HHG, observándose un área bajo la curva de 77,85%. Áreas sobre el 75% se consideran de buena discriminación (Figura 2).

Se estimó la correlación de Spearman para LH basal y LH estimulada, para el grupo total se encontró una relación directa, sin embargo, al desagregar por activación del eje, esta relación es inversa en los no activados y directa en los activados (Figura 3).

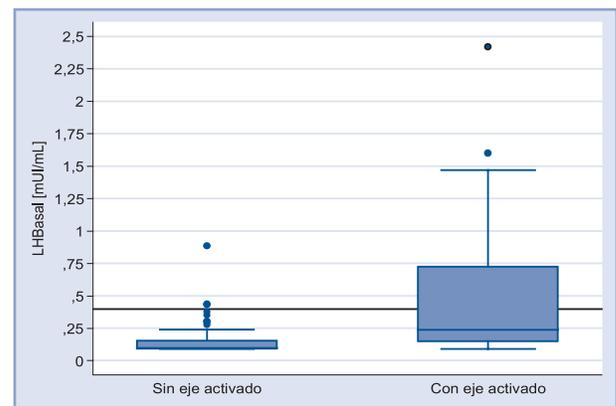


Figura 1. Comparación del valor de LH basal (mUI/mL) en pacientes con y sin el eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal activado.

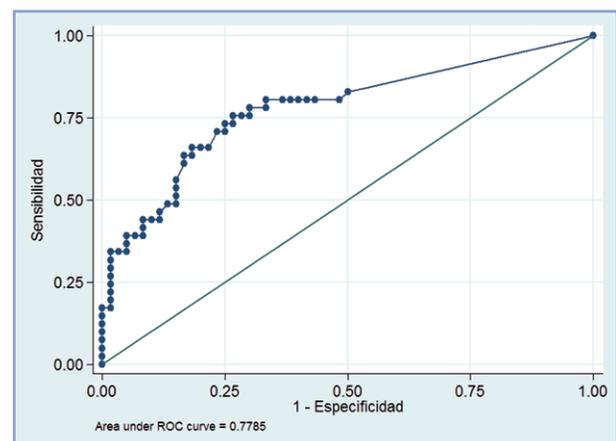


Figura 2. Área bajo la curva ROC de La LH basal (mUI/mL) para detectar activación del eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal.

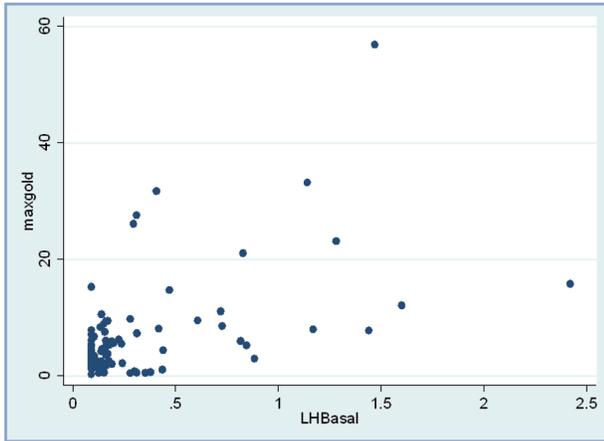


Figura 3. Correlación de LH basal con LH estimulada (mUI/mL).

Tabla 1. Valor de LH basal (mUI/mL) con su respectiva sensibilidad y especificidad

Punto de corte	Sensibilidad %	Especificidad %
1,15	85,4	100
0,8	75,6	98,3
0,6	68,3	98,3
0,4	61	93,2
0,3	56,1	88,3
0,2	43,9	83,1

En la Tabla 1 observan los distintos porcentajes de especificidad y sensibilidad obtenidos al utilizar distintos puntos de corte de LH basal. El 100% de especificidad sólo se obtiene con valor basal de LH > a 1,15 mUI/mL, Valores mayores a 0,4 mUI/mL de LH tenían una especificidad mayor al 93% mientras un valor basal de 0,2 mUI/mL arroja un 83,1% de especificidad, presentando todos estos puntos de corte una modesta sensibilidad.

### Discusión

Nuestro estudio tuvo como objetivo correlacionar los valores basales de LH medidos por ICMA con el test de GnRH y establecer el mejor punto de corte de LH capaz de predecir la activación del eje HHG. Observamos que a medida que aumentaban los valores de LH estos se correlacionaban positivamente con activación del eje HHG.

Previamente se ha descrito que valores basales de LH mayores de 0,2 mUI/mL pueden considerarse como activación del eje HHG pero existiendo gran sobre posición entre pacientes con y sin activación del eje HHG<sup>15</sup>.

Nuestro estudio también demostró el mismo problema, 7 pacientes (11,6%) con valores basales indetectables de LH

(< 0,1 mUI/mL) respondieron a la prueba de estímulo de GnRH elevando LH > a 5 mUI/mL.

Otro estudio publicado recientemente por un grupo Danés concluye que valores elevados de LH basales definidos por ellos como > 2 DE son altamente sugerentes de activación del eje HHG, pero que valores indetectables no descartan esta activación<sup>16</sup>.

Nosotros encontramos una diferencia estadísticamente significativa en el promedio de LH basal entre el grupo con eje activado vs el sin activar (0,53 vs 0,15 mUI/mL), lo que también se observó en un estudio Norteamericano donde se compararon 2 métodos de ICMA de última generación encontrando una diferencia de 1,86 vs 0,24 y 2,32 vs 0,15 U/L entre el grupo con el eje activado y sin activar respectivamente<sup>14</sup>.

En el mismo estudio se determinó que con un valor de LH basal > 0,83 U/L medido por ICMA tiene una sensibilidad del 93% y una especificidad del 100%, al utilizar 1,05 U/L se obtiene una especificidad y sensibilidad del 100%<sup>14</sup>.

Los valores de LH basal como medio diagnóstico de la activación del eje HHG en varones también puede ser utilizado<sup>12-15</sup>, pero dada la naturaleza de nuestro estudio que sólo evaluó a mujeres no nos permiten establecer conclusiones en relación a su utilidad en varones con desarrollo precoz.

Nuestros resultados son semejantes a otros estudios en el extranjero que demuestran que los valores basales de LH medidos por ensayos de tercera generación como inmunoluminiscencia (ICMA) presentan valores de detección más bajos y una mayor sensibilidad, permitiéndonos diferenciar pacientes con el eje HHG activado y sin activar<sup>15</sup>.

Es importante recordar que en este trabajo no se tienen datos antropométricos ni de edad ósea de los pacientes, tampoco se pretende dar un valor de LH basal para empezar un tratamiento, sólo se está evaluando la activación del eje HHG.

En resumen proponemos que en un niño en la cual clínicamente se observa la presencia de desarrollo mamario, adelanto en su maduración ósea y en su velocidad de crecimiento con un valor de LH basal mayor a 0,4 mUI/mL medido por ICMA (especificidad > al 93%) es altamente probable que el eje HHG ya este activado, con lo cual se podría evitar la realización del test de GnRH, situación que cobra gran importancia ya que esta prueba requiere mayor tiempo, tiene mayor costo y no está universalmente disponible.

Sin embargo, el 100% de seguridad sólo se obtiene con valores más elevados de LH basal (sobre 1 mUI/ml), es importante considerar que valores bajos e incluso indetectables de LH basal no descartan la activación del eje HHG, todo lo cual hace que la prueba de GnRH se mantenga como el "patrón de oro", para certificar activación del eje HHG.

### Referencias

1. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. 2003. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 24: 668-693.
2. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony

## Artículo Original

- CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. 1997. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics* 99: 505-512.
- Hernández MI, Unanue N, Gaete X, Cassorla F, Codner E. 2007. Edad de la menarquia y su relación con el nivel socioeconómico e índice de masa corporal. *Rev Med Chile* 135; 1429-1436.
  - Biro FM, Galvez MP, Greenspan LC, Succop PA, Vangeepuram N, Pinney SM, et al. 2010. Pubertal assessment method and baseline characteristics in a mixed longitudinal study of girls. *Pediatrics* 126: e583-e590.
  - Codner E, Román R. 2008. Premature thelarche from phenotype to genotype. *Pediatr Endocrinol Rev* 5 (3): 760-765.
  - Burrows R, Leiva L, Mauricci A, Zvaighaft A, Muzzo S. 1988. Características de la pubertad de niñas escolares de la Región Metropolitana. *Rev Chil Pediatr* 59: 21-25.
  - Codner E, Unanue N, Gaete X, et al. 2004. Cronología del desarrollo puberal en niñas escolares de Santiago: relación con nivel socio-económico e índice de masa corporal. *Rev Med Chile* 132: 801-808.
  - García BH, Youlton RR, Burrows AR, Catanni OA. 2003. Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la pubertad precoz. *Rev Med Chile* 131: 95-110.
  - Lee PA. 1999. Central precocious puberty: an overview of diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28 (4): 901-918.
  - Lawson ML, Cohen N. 1999. A single sample subcutaneous luteinizing hormone (LH) releasing hormone (LHRH) stimulation test for monitoring LH suppression in children with central precocious puberty receiving LHRH agonists. *J Clin Endocrinol Metab*; 84(12):4536-4540.
  - Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, Antoniazzi F, et al. 2009. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 123: e752-e762.
  - Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, et al. 1995. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr* 127 (1): 40-46.
  - Supornsilchai V, Hiranrat P, Wacharasindhu S, Srivuthana S, Aroonparkmongkol S. 2003. Basal luteinizing hormone/follicle stimulating hormone ratio in diagnosis of central precocious puberty. *J Med Assoc Thai*; 86(suppl 2):S145-S151.
  - Houk CP, Kunselman AR, Peter A. 2009. Adequacy of a Single Unstimulated Luteinizing Hormone Level to Diagnose Central Precocious Puberty in Girls. *Lee Pediatrics* 123 e1059-e1063.
  - Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. 2007. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab* 92 (4): 1424-1429.
  - Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon P, et al. 2011. Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 96 (5): 1393-1401.