

# Pubertad precoz

## central secundario a hamartoma hipotalámico

### *Precocious central puberty secondary to hypothalamic hamartoma*

Carmen Dávila, MD<sup>1,2</sup>, Joselyn Rojas, MD, MSc<sup>3</sup>, Valmore Bermúdez, MD, MSc, MPH, PhD<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Cursante del Máster en Endocrinología Ginecológica y Reproducción. Universidad de Alcalá, Madrid, España. Director: Dr. Melchor Álvarez de Mon Soto, MD, PhD.

<sup>2</sup>INTERECO S.A. Centro De Diagnóstico Por Ultrasonido. Guayaquil, Ecuador.

<sup>3</sup>Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 20/10/2013

Aceptado: 21/11/2013

### Resumen

Pubertad Precoz se define como la presentación secuencial de cambios puberales (en la configuración de la mama y vello púbico) antes de los 8 años en las niñas; estando influenciado por factores étnicos, nutricionales, ambientales, geográficos. Su etiopatogenia puede estar a nivel central (dependiente de gonadotropina), a nivel periférico (no dependiente de gonadotropinas) o puede ser parcial (variantes del desarrollo puberal). Tiene una incidencia mayor en niñas en relación 10:1. En el presente caso se sospecha de PPC causada por tumores del SNC, con una sospecha inicial de Hamartoma Hipotalámico (HH). Esta tumoración es derivada del tejido nervioso dependiente del hipotálamo, y en niñas constituye el 16% de los casos y en varones aproximadamente el 50%. Para el diagnóstico la RMN es una opción invaluable, concomitante con la determinación del pico de LH como respuesta a la estimulación con LHRH. La importancia del diagnóstico radica en la necesidad de iniciar un tratamiento, donde para el HH puede ser quirúrgico y/o con Análogos de GnRH.

**Palabras clave:** pubertad precoz, dependiente de GnH, Hamartoma hipotalámico

### Summary

Precocious puberty is defined as the sequential presentation of (in the configuration of the breast and pubic hair) pubertal changes before age 8 in girls, being influenced by several factors such as ethnic, nutritional, environmental, geographical. Its pathogenesis may be centrally (gonadotropin-dependent), at the peripheral level (not dependent on gonadotropins) or may be partial (variants of pubertal development). The highest incidence is observed in girls with a 10:1 ratio. In the presented case is suspected of PPC caused by CNS tumors the first thing to be discarded is the Hypothalamic Hamartoma, a congenital tumor of the nervous tissue of the hypothalamus; whose incidence in is 16% of cases and in males 50%. The role of MRI imaging for diagnosis is invaluable, concomitant with the determination of the LH surge in response to LHRH stimulation. The importance of the diagnosis lies in the need to initiate treatment; in the HH can be surgical or GnRH analogues; in such a way that part psychosocial and the final size of the patient can not be affected.

**Keywords:** puberty early, dependent on GnH, hypothalamic Hamartoma

### Introducción

En las especies femeninas del género humano, se está observando una tendencia a pubertad en edades más tempranas, influenciado probablemente por diversos factores tales como los étnicos, raciales, condiciones nutricionales, ambientales y/o geográficas<sup>1</sup>. Nos referimos a pubertad precoz cuando observamos signos de características sexuales secundarias, categorizados por James Tanner en la década de los sesenta, edad ósea adelantada y una velocidad de crecimiento acelerada en niñas menores de 8 años o por debajo de 2.5 desviaciones estándares por debajo de la media<sup>2</sup>. La incidencia de pubertad precoz se calcula en 1:5.000 a 1:10.000 recién nacidos vivos<sup>3</sup>. La frecuencia de presentación es mayor en niñas que en niños, siendo la relación 10:1, sin embargo varios autores lo establecen inclusive en 23:1<sup>2,3</sup>. Etiológicamente la pubertad precoz se clasifica en Pubertad Precoz Central (PPC) la

cual puede ser idiopática ó familiar (con mayor frecuencia en las niñas)<sup>4</sup> y secundaria a tumoraciones o malformaciones del SNC; la Pubertad Precoz Periférica (PPP) la cual puede ser congénita o adquirida; y Pubertad Precoz Mixta (tumores productores de esteroides sexuales)<sup>2</sup>.

Es poco frecuente observar PPC en niñas causada por lesiones tumorales del SNC, estas son más frecuentes en varones con un porcentaje de frecuencia de 33-90%. El Hamartoma hipotalámico HH es uno de los primeros diagnósticos a evaluar, definiéndose como una malformación congénita benigna originada por la proliferación excesiva de células del tejido nervioso (neuronas, glías y fibras mielínicas)<sup>2</sup>, frecuentemente localizado en el piso del tercer ventrículo y con unos diámetros promedio <1.5 cm<sup>1</sup>. La precisión de la RMN en este diagnóstico hace que sea un método de elec-

ción. El propósito del conocimiento de la PPC causada por Hamartoma Hipotalámico es llegar a un diagnóstico oportuno a fin de estimar la posibilidad de opciones terapéuticas eficaces.

### Presentación del caso

El presente caso se trata de niña de 1 año y 9 meses, quien es llevada a la consulta por sus padres por presentar sangrado transvaginal cíclico, de 3 meses de evolución, el cual está caracterizado por ciclos de 3-4 días cada 30 días, simulando ciclo menstrual. El sangrado no es abundante, siendo descrito tipo "spotting" por lo que no se ha asociado con anemia.

Se recogen los siguientes antecedentes: nacida por parto eutósico de una gestación a término con todos los controles prenatales normales, donde la madre niega exposición a moduladores tóxicos de la pubertad. Dentro de los antecedentes pertinentes al caso, la madre refiere al primer mes de edad presencia de acné, el cual es manejado por pediatra quien insiste que era un rash insignificante tipo miliaria y que desaparecería con el desarrollo de la lactante. A los 6 meses aparece telarca, motivo por el cual acude de nuevo a pediatra de cabecera quien desestima el signo y lo admite únicamente como un proceso pasajero. A los 8 meses de edad la madre se percata de la presencia de vello púbico y hedor axilar. Finalmente, a los 18 meses se observa por primera vez el sangrado vaginal, cual ocurre por 3 meses consecutivos de 3 – 4 días cada mes y acuden al endocrinólogo pediatra quien solicita exámenes pertinentes para decidir manejo con Análogos de GnRH debido a un diagnóstico presuntivo de Pubertad Precoz.

Durante la exploración física, se evidencia una lactante mayor normocéfala con perímetro cefálico 52 cm. Al examen cardiopulmonar, ambos campos pulmonares se auscultan ventilados, con 28 respiraciones por min; mientras que ruidos cardiacos se aprecian rítmicos y sin soplos, con 88 latidos por minuto. El abdomen está blando y sin visceromegalias. Extremidades simétricas con reflejos normales para su edad. Desde el punto de vista antropométrico, se evaluó talla con 99 cm (> P97), peso de 18.4 kg (>P97). Genitales, se observa Tanner 2-3 para vello púbico y Tanner 3-4 para mamas.

Los exámenes de laboratorio reportaron lo siguiente: FSH 3.6 mUI/ml, LH 11.27 mUI/ml, 17 β estradiol 137.40 pg/ml, Cortisol 8.8 μg/dl, DHEAS 30 μg/dl, 17 Hidroxiprogesterona 1.1 ng/ml, GH 1.2 ng/ml, ACTH 12.40 pg/ml, IGF1 182ng/ml, IGFBP3 4.73 μg/dl, β HCG <1mUI/ml, Alfafetoproteínas 1.34 IU/ml, Antígeno carcino embrionario 1.31 ng/ml. y función tiroidea normal. Dentro de los exámenes de imágenes, la edad ósea reportó un desarrollo óseo para una niña de 3.6 años de edad (Figura 1). Se realiza RMN, la cual reporta imagen nodular en íntima relación con el piso del III ventrículo que se proyecta a la cisterna supraselar a la derecha de la línea media, inmediatamente por detrás del tallo infundibular, mide en sus ejes mayores 1.1cm x 0.7cm (Figura 2).

Se instala tratamiento con Acetato de Leuprolide (3.75mg) 1 ampolla cada 15 días. Acude a control 4 meses después, con una edad cronológica de 2 años 2 meses, midiendo 103 cm y pesando 20 kg. Al examen ginecológico, se observa ma-

mas y vello púbico están en estadio Tanner 2. Los resultados de laboratorio indican: FSH 1.13 mUI/ml, LH 1.2 mUI/ml, 17 β estradiol 20 pg/ml, exámenes generales normales (hemograma, proteínas y electrolitos). Permanece con Acetato de Leuprolide 3.75mg 1 ampolla cada 15 días.

Figura 1. Radiografía de muñeca izquierda, reportando una edad ósea de 3.6 años, con una edad cronológica de 1.10 meses. Método: Greulich-Pyle.

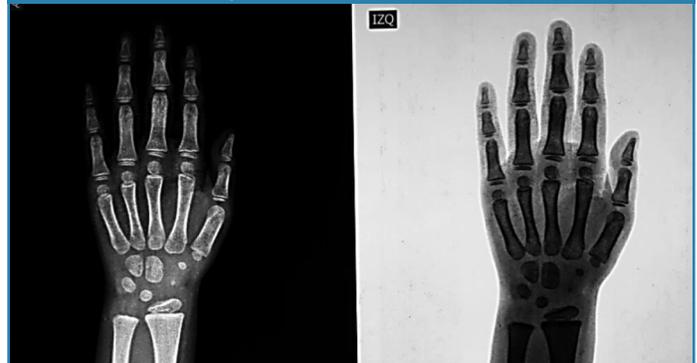


Figura 2. Evaluación por RMN. Se observa la lesión ocupante de espacio en área hipotalámica, con hallazgos sugestivos de Hamartoma hipotalámico.



Los padres de la niña son aconsejados con respecto a la posibilidad de un abordaje quirúrgico de la lesión y deciden utilizar Acetato de Leuprolide (3.75mg) 1 ampolla mensual. Acuden a consulta 2 meses después, donde se observa que no ha habido mejoría del caso clínico, con estancamiento del Tanner en 2-3 para mamas y vello púbico, pesando 20 kg, y tallando 106 cm. Los exámenes de laboratorio reportan FSH 0.3 mUI/ml, LH 0.17 mUI/ml, 17 β estradiol 41 pg/ml. Se sugiere aumentar la dosis de Acetato de Leuprolide a 1 ampolla (3.75 mg) cada 15 días. Dos meses más tarde en un nuevo

control, con una edad cronológica 2 años 9 meses, se evidencia progresión del desarrollo óseo con una radiografía de muñeca que reporta 4 años y 2 meses. Midió 106 cm, y pesó 19.8 kg. Los controles hormonales reportan FSH 0.6 mUI/ml, LH 0.3 mUI/ml, y 17  $\beta$  estradiol 10.2 pg/ml.

Se realiza interconsulta con equipo de neurocirujanos pediátricos en Suiza, para evaluar el abordaje quirúrgico, señalan que es improbable la extirpación del tumor por la posición de la lesión. Cinco meses más tarde, la paciente mide 109.5 cm, pesa 20.5 kg, mamas y vello púbico se observan en estadio 2 de Tanner. El control de laboratorio reportó FSH 0.39 mUI/ml, LH 0.11 mUI/ml, 17  $\beta$  estradiol < 5 pg/ml, IGF1 152.50 ng/ml, e IGFBP3 4.80  $\mu$ g/dl. Los padres conocen la evolución de la enfermedad y en la actualidad le administran Acetato de Leuprolide 3.75 mg 1 ampolla cada 10 días. No han aceptado la sugerencia de administrar Acetato de Leuprolide 11.25 mg. cada mes.

## Discusión

La pubertad es un fenómeno orgánico complicado, el cual inicia con el aumento de los pulsos de la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH) en las neuronas autómatas de hipotálamo<sup>5-8</sup>. Esta hormona actúa sobre la hipófisis, estimulando la secreción de LH – FSH por parte de las neuronas gonadotropas, las que actúan sobre los ovarios para que sintetizen estrógenos. Al mismo tiempo aumenta la hormona de crecimiento GH y el factor de crecimiento similar a la insulina IGF-1<sup>7</sup>. Son diversos los procesos celulares y moleculares que intervienen para la presentación ordenada y progresiva de estos cambios producto de la neuroregulación<sup>9</sup> del eje hipotálamo-hipofisis-gonadal<sup>4</sup>.

La Pubertad Precoz Femenina es la activación prematura del eje hipotálamo-hipofisis-gonada por lo que se incrementa la producción de esteroides sexuales, aparición de los caracteres sexuales secundarios, incremento de la velocidad de crecimiento e inducción de la maduración ósea<sup>9</sup>, observándose antes de los 8 años, en vez de evolucionar en su marco fisiológico normal a partir de los 10 años en las niñas. En la PP lo irregular radica en la edad de presentación de estos signos, ya que los mecanismos que lo desarrollan son totalmente fisiológicos. Este fenómeno es cada vez es más frecuente, con una incidencia de presentación de 1:5000 – 1:10000 sujetos, siendo mayor en niñas, en un rango de 10:1<sup>4</sup> o 20:1<sup>10</sup>. Los factores que determinan su aparición son variados: genéticos<sup>11</sup>, socioeconómicos<sup>12</sup>, nutricionales, raciales<sup>2,13</sup>, ambientales<sup>1</sup> y/ o disruptores endocrinos<sup>10,14</sup>. La PP puede presentarse por reactivación o desinhibición de los pulsos de la GnRH siendo esta PP Central o verdadera, la más frecuente. También puede desarrollarse por secreción de esteroides gonadales o extra gonadales independientes de GnRH a esta se llama PP Periférica o pseudopubertad.

Con un cuadro clínico sospechoso de esta entidad, los exámenes a solicitarse serán radiografía de los huesos de la mano izquierda para valorar centros de osificación para la

edad ósea y deben ser comparados con la edad cronológica de la niña. Los métodos más utilizados son los de Greulich & Pyle<sup>15</sup> y el de Tanner, al mismo tiempo como predictor de estatura final puede valerse del método de Bayley<sup>5</sup> a pesar de que en condiciones patológicas pierde precisión. El ultrasonido de pelvis evaluará la relación cuerpo/cervix que estará aumentada 2:1, la presencia de línea endometrial, volumen ovárico aumentado >1cc., y presencia de folículos ováricos, son detalles que indican que estos órganos están siendo influenciados por actividad estrogénica<sup>16</sup>. La determinación de esteroides sexuales y prueba de estimulación LH y FSH por LHRH siendo diagnóstico de PP un pico de LH >7UI/L<sup>17</sup>. Si el valor de LH predomina sobre FSH es sugerente de activación puberal particularmente de PPC<sup>18</sup>. Además el estudio por TAC y RMN del SNC con atención al hipotálamo- hipófisis permitirá descartar causas tumorales y/o neurogénicas<sup>19</sup>.

El diagnóstico preciso de PPC causada por tumores del SNC en niños y niñas exige la realización de la RMN del SNC, que confirmará la presencia de Hamartoma hipotalámico, mismos que pueden ser muy pequeños y no rastreables por TAC<sup>20</sup>. Además permitirá excluir otros diagnósticos tumorales a este nivel como lo son Craneofaringioma, Gliomas, Disgerminomas, Astrocitomas, Ependimomas, Neuroblastoma, Pinealoma, Corioepitelioma; entidades que ofrecen características particulares en neuroimagen, lo que permite su diferenciación.

El Craneofaringioma constituye el 3 – 4 % de todas las neoplasias intracraneales, se origina en restos del germen primordial craneofaríngeo o células de la hipófisis anterior con desarrollo metaplásico<sup>21</sup>. Es observado principalmente en niños y adultos jóvenes, y su ubicación es usualmente a nivel supraselar (62%) y menos frecuentemente en región supra e infraselar<sup>22</sup>. Suelen alcanzar volúmenes de 8-10 cm, presentándose como quiste solitario de contenido oleoso, complejo multiquístico o tumor mixto complejo con componentes quístico y sólidos en su interior inclusive con calcificaciones<sup>21,22</sup>. Utilizando RMN, los tumores supraselares multiquísticos y las áreas quísticas se ven hipo, híper e iso intensas en T1, mientras que en T2 se observa hipertensa la señal tanto en las zonas sólidas y quísticas, con reforzamiento heterogéneo de la porción sólida después de la administración de Gadolinio<sup>20-22</sup>.

Por otro lado, los Gliomas<sup>20,22,23</sup> derivan de elementos neurogliales como astrocitos, oligodendrocitos y células ependimarias, los cuales crecen en varias partes del cerebro. Los astrocitomas diferenciados y anaplásicos explican el 20 o 30 % de lo de los gliomas cerebrales y son más frecuentes en niños, a razón de 2:1 con preferencia en varones. Los astrocitomas pielocíticos del tercer ventrículo, el hipotálamo y el quiasma tienden a ocurrir en niños y adultos jóvenes y algunos poseen las características de un Hamartoma<sup>21</sup>. La localización anatómica del astrocitoma modifica de manera importante el pronóstico. En RMN el astrocitoma anaplásico, se presenta con una señal hipointenso en T1 e hiperintenso en T2, con la utilización de contraste el tejido tumoral se “enciende” y se observa más homogéneo. Nuevas técnicas como la RMN Funcional ayuda a identificar la relación espa-

cial entre el tumor y la corteza elocuente, y permite dilucidar entre biopsia estereotáxica u operación a "cielo abierto"<sup>24</sup>.

Los gangliomas corresponden al 0.4-2% de los tumores intracraneales, y es considerada como una neoplasia de transición entre tumores gliales y no gliales que se presenta en niños y adultos jóvenes<sup>20</sup>. Excepcionalmente se presenta antes de los 2 años de edad<sup>20,21</sup>, y se observa como de apariencia inespecífica, preponderantemente a nivel del lóbulo temporal, pudiendo observarse también a nivel de los lóbulos frontal, parietal y a nivel del cerebelo, la lectura de la RMN de estos sitios puede presentar una masa hipointensa en T1, hiperintensa en T2 con realce variable desde nulo hasta llamativo, en la espectroscopia por RMN de H1 se observa elevación de la colina y del índice Cho/NAA, y disminución de los índices colina/creatinina en relación a las zonas correspondientes en el hemisferio opuesto. Al ser poco vascularizado la Angiografía cerebral no está indicada<sup>20,25-27</sup>. Dentro de los tumores poco frecuentes, están los neuroblastomas<sup>21</sup>, los cuales a menudo se observan en los primeros 10 años de vida, comportándose como una neoplasia maligna con altos niveles de recidiva después de la cirugía el tratamiento.

Finalmente, el Hamartoma Hipotalámico es una malformación congénita benigna originada por la proliferación excesiva de células del tejido nervioso (neuronas, glías y fibras mielínicas), clasificándose clínicamente en dos grupos<sup>28-29</sup>: Grupo con PP se caracteriza por inicio temprano de su sintomatología entre el nacimiento y los 3 años de edad y Grupo que presenta crisis parciales y/o complejas de convulsiones gelásticas, retardo mental y perturbaciones psiquiátricas. Cuando los cambios puberales se dan en etapas muy tempranas debemos sospechar de PPC causada por Hamartoma hipotalámico<sup>1,2</sup>, ya que en niñas constituye el 16% de los casos y en niños aproximadamente el 50% de los casos<sup>1,2</sup>. El Hamartoma hipotalámico que debuta con PP, radiológicamente se describe como pedunculados o parahipotalámico se localiza adjunto al suelo del III ventrículo o ligado al hipotálamo inferior por un pedúnculo, no desplaza el hipotálamo, suele ser pequeño y muchas veces no da síntomas y debutan con pubertad precoz<sup>28</sup>. En este caso de debut temprano fue la clínica de PP y no suele estar relacionada a otras variaciones endocrinas<sup>1,2,28</sup>. La PPC relacionada con HH se explica mediante dos teorías propuestas: a) las neuronas GnRH funcionan como pulso heterotópico de GnRH, y b) las células astrogliales van a generar TGP  $\alpha$  y su receptor erbB-1 las mismas que facilitan la actividad glial sobre el sistema generador de GnRH.

El HH por su localización<sup>20</sup> puede ser intrahipotalámico y parahipotalámico a este nivel se ve afectado el hipotálamo ventral que tiene relación con el control de la secreción de GnRH<sup>11</sup> y según Boyko<sup>6</sup> en pedunculares y sésiles. En RMN se observa como una masa homogénea de densidad similar a las partes blandas, que no realza con contraste intravenoso, en secuencias potenciadas en T1 es isointensa, y en T2 puede ser iso o hiperintensa. Basados en RMN los HH se dividen en 4 tipos; a saber: unido al piso del III ventrículo con estrecha interfase

TIPO I, con amplia interfase TIPO II, extendido en el III ventrículo y la cisterna interpeduncular TIPO III, y TIPO IV el HH que se sitúa totalmente dentro del III ventrículo<sup>30</sup>.

La terapia con Análogos de GnRH<sup>31</sup> es una opción que se utiliza con regularidad, la dosis no es estándar más bien constituye una dosis respuesta. Otra alternativa es el tratamiento quirúrgico convencional para resección total o parcial, con abordaje inferior con craneotomía transilviana, subtemporal o transfrontal y el abordaje superior por aproximación transcalloso – interfornical; la desconexión quirúrgica endoscópica constituye una alternativa válida u otras como ablación por radiofrecuencia y radiocirugía estereotáxica (cirugía con gamma knife)<sup>32</sup>. Actualmente la ablación laser guiada por stereotaxia constituye un método mínimamente invasivo, seguro y con alta eficacia:

En este caso descrito el diagnóstico de PPC es evidente, la temprana presentación de los síntomas debemos pensar en Hamartoma hipotalámico como causante de la enfermedad; a pesar de que es menos frecuente en niñas; los valores de laboratorio lo determinan también como parte de este grupo, concomitante con el diagnóstico que nos da la RMN que sitúan la lesión en un lugar, al criterio de los cirujanos neurólogos inaccesible al procedimiento quirúrgico, con la terapia estipulada en base a análogos de GnRH le permite cierta remisión de la sintomatología que como es evidente debe ser ajustada a las necesidades que cada vez han ido en aumento; al inicio fue prescrita para administración de una ampolladle 3.75mg mensual al momento se está administrando la misma dosis cada 10 días. Se espera que con el advenimiento de nuevas técnicas para resección de este tipo de tumoraciones benignas en un futuro cercano se logre ofrecer a esta paciente una resolución favorable a su patología.

## Referencias

1. Alvarado R, José, López M, José Manuel. Casos Clínicos Hamartoma hipotalámico, una causa de pubertad precoz: Caso clínico. Rev. Méd. Chile 2001;129: 1179-1182
2. Aran E, Pereira J, Castro L, Vaz R. Voluminoso Hamartoma hipotalámico en un niño de 5 meses: epilepsia y cirugía. Neurocirugía 2003;14:294-297.
3. Arita K, Ikawa F, Kurisu K, Sumido M, Harada K, Uozumi T, Monden, et al. The relationship between magnetic resonance imaging findings and clinical manifestations of hypotalamic hamartoma. J Neurosurg. 1999;91:212-20.
4. Macedo DB, Cukier P, Mendonca BB, Latronico AC, Brito VN. Advances in the etiology, diagnosis and treatment of central precocious puberty. Arq Bras Endocrinol Metab 2014;58:108-17.
5. Bayley N, Pinneau SR.; Tables for predicting adult height from skeletal age: revised use with the Greulich-Pyle hand standards. J Pediatr 1952; 40: 423-41.
6. Boyko OB, Curnes JT, Oakes WJ, Burger PC. Hamartomas of the tuber cinereum: CT, MR, and pathologic findings. Am J Neuroradiol. 1991;12:309-14.
7. Castaño De La Mota C, Martín Del Valle F, Pérez Villena A, Calleja Gero ML, Losada Del Pozo R, Ruiz-Falcó Rojas, M.L. Hamartoma hipota-

lámico en la edad pediátrica, características clínicas. evolución y revisión de la literatura: *Neurología* 2012;27:268-76.

8. Castro-Feijóo L, Pombo M. Pubertad precoz; *An Pediatr Contin.* 2006;4:79-87

9. Codner D, E. et al.; Cronología del desarrollo puberal en niñas escolares de Santiago: relación con nivel socio-económico e índice de masa corporal. *Rev. Méd. Chile* 2004;132:801-8.

10. Deng F, FB Tao, Liu DY, Xu YY, Hao JH, Sun Y, Su PY. Efectos de entornos de crecimiento y dos disruptores endocrinos ambientales en los niños con pubertad precoz idiopática. *Eur J Endocrinol* 2012;166(5):803-9.

11. Palma MI, Guercio G, Costanzo M. Alteraciones de la pubertad como forma de presentación de patología orgánica del sistema nervioso central; presentación de casos clínicos del servicio de endocrinología del hospital de pediatría garrahan. Buenos Aires – Argentina, Mayo 2011.

12. Gálvez Aguilar MI, López-Canti Morales L., Espino Aguilar R. Actualización en el manejo de la pubertad. *Vox Paediatrica* 2012;XIX(2):22-27.

13. Garcia BH. Youlton R, Burrows A, Catanni O. Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la pubertad precoz central. *Rev. Méd. Chile* 2003;131:95-110.

14. Grupo de trabajo de Laboratorio de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición; Catálogo de pruebas funcionales en endocrinología (SEEN) en colaboración con la Comisión de Hormonas de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) [www.seen.es/docs/baner/catalogo-pruebas-laboratorio.pdf](http://www.seen.es/docs/baner/catalogo-pruebas-laboratorio.pdf)

15. Mansourvar M, Ismail MA, Raj RG, Kareem SA, Aik S, Gunalan R, Antony CD. The applicability of Greulich and Pyle atlas to assess skeletal age for four ethnic groups. *J Forensic Leg Med* 2014;22:26-9.

16. Palmert MR, Boepple PA.; Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation.; *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;86:2364-8.

17. Ojeda SR, Dubay C, Lomniczi A, Kaidar G, Matagne V, Sandau US, et-al.; Gene networks and the neuroendocrine regulation of puberty; *Mol Cell Endocrinol.* 2010;324:3-11.

18. Soriano-Guillén, L.; Argente, J.; Pubertad Precoz Central: aspectos epidemiológicos, etiológicos y diagnóstico – terapéuticos; *Anales de Pediatría (Barc).* 2011;74:336.e1-e13.

19. Molina MCT. Desarrollo Puberal Normal. Pubertad precoz. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2009;11:s127-s142

20. Vargas F, Fuentes MA, Lorenzo L, Marco MV, Martínez-Aedo MJ, Ruiz R. Pubertad precoz. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2011;1:193-204.

21. Rodríguez Pérez JA, Richmond Padilla E. Pubertad precoz central y Hamartoma hipotalámico / Central precocious puberty and hypothalamic Hamartoma. *Acta Pediatr. Costarric* 2005;19(2):41-46.

22. Snow RB, Johnson CE, Morguello S, Lavyne MH, Patterson RH Jr. is imaging useful in guiding the operative approach to large pituitary tumors? *Neurosurgery* 1990; 26:801-803.

23. Villamizar Vargas C. S., González C., Avila M., Ramirez L., Atencio E.; Ganglioglioma parietal. A propósito de un caso clínico; *Vitae Academia Biomédica Digital* 2009;39:1-6.

24. Di Stefano AL, Bergsland N, Berzero G, Farina L, Rognone E, Gastaldi M, Aquino D, Frati A, Tomasello F, Ceroni M, Marchioni E, Bastianello S. Facing Contrast-Enhancing Gliomas: Perfusion MRI in Grade III and Grade IV Gliomas according to Tumor Area. *Biomed Res Int.* 2014;2014:154350.

25. Chang YL, Lin SZ, Chiang YH, Liu MY, Lee WH. Pineal ganglioglioma with premature thelarche. Report of a case and review of the literature. *Childs Nerv Syst.* 1996;12(2):103-6.

26. Mestre Moreira C, Bárcena Orbe A, Cañizal García JM, Rivero Martín B, Esteban Alonso P, Coca Menchero S, Rodríguez Hemández L. Ganglioglioma cerebral, A propósito de un caso. *Neurocirugía* 1994;5:47-50.

27. Gelabert-González M, Santín Amo JM, Arcos Algaba A, Serramito García R, Castro Bouzas D, Díaz Cabana L, et al. Gangliogliomas intracraneales. Revisión de una serie de 20 pacientes; *Neurología* 2011;26:405-15.

28. Martin H, Diana et al. Hamartoma hipotalámico asociado a dos quistes aracnoides: a propósito de un caso. *Rev. Chil. Radiol.* 2008;14: E6-E8.

29. Tay CG, Jalaludin MY, Harun F. Central precocious puberty secondary to hypothalamic Hamartoma; *Int. J Pediatric endocrinology.* 2013; 2013(Suppl 1): P70

30. Li CD, Luo SQ, Tang J, Jia G, Ma ZY, Zhang YQ. Classification of hypothalamic hamartoma and prognostic factors for surgical outcome. *Acta Neurol Scand.* 2014;130(1):18-2.

31. Kim YJ, Lee HS, Lee YJ, Lim JS, Kim SY, Kim EY, Jin DK, Hwang IT, Hwang JS. Multicenter clinical trial of leuprolide acetate depot (Luphere depot 3.75 mg) for efficacy and safety in girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;18(4):173-8.

32. Susheela SP, Revannasiddaiah S, Mallarajapatna GJ, Basavalingaiah A. Robotic-arm stereotactic radiosurgery as a definitive treatment for gelastic epilepsy associated with hypothalamic hamartoma. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:pil:bcr2013200538.