

Pubertad Precoz Periférica

Peripheral Precocious Puberty

*Natalia Villegas¹. Médica pediatra. Endocrinóloga infantil; Leticia Serralta¹. Médica pediatra. Endocrinóloga infantil; Romina Pascheta². Médica pediatra. Endocrinóloga infantil.

¹Hospital General de Agudos "José María Penna", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

²Hospital Provincial de Rosario, Ciudad de Rosario, Santa Fe, Argentina.

*Correspondencia: lorenanataliavillegas@gmail.com

Declaración de conflictos de intereses: las autoras declaran no tener conflictos de intereses.

Fuentes de financiamiento: ninguna

Fecha de recepción: 3 de noviembre de 2025

Fecha de aceptación: 9 de diciembre de 2025

Fecha de publicación: 31 de enero de 2026

Resumen

La pubertad precoz periférica (PPP), también denominada independiente de gonadotrofinas, se caracteriza por la aparición temprana de caracteres sexuales secundarios debido a la presencia de esteroides sexuales, sin la activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Aunque es menos frecuente que la pubertad precoz central, su diagnóstico oportuno es esencial para evitar alteraciones en el crecimiento, maduración ósea y desarrollo psicosocial. El objetivo de esta revisión es proporcionar una actualización de la fisiopatología, clasificación, diagnóstico y tratamiento de la PPP, integrando la evidencia reciente y los avances terapéuticos; teniendo en cuenta que es una entidad con importante heterogeneidad clínica y etiológica y que constituye un desafío diagnóstico. La identificación precisa de la causa permite un tratamiento dirigido y la prevención de complicaciones.

Abstract

Peripheral precocious puberty (PPP), also known as gonadotropin-independent precocious puberty, refers to the premature development of secondary sexual characteristics caused by steroid hormone production, independent of hypothalamic-pituitary-gonadal activation. Although rarer than the central form, early recognition is essential to prevent growth and psychosocial complications. This review summarizes current knowledge on the pathophysiology, classification, diagnosis and treatment of PPP, emphasizing recent evidence and therapeutic advances; taking into account that this is a condition with significant clinical and etiological heterogeneity that poses a diagnostic challenge. Accurate identification of the cause allows for specific treatment and prevention of complications.

Palabras Clave: Pubertad Precoz Periférica; Gonadotropina Independiente; McCune-Albright; Quistes Ováricos; Inhibidores de Aromatasa.

Key words: *Peripheral Precocious Puberty; Gonadotropin-independent; McCune-Albright Syndrome; Ovarian Cysts; Aromatase Inhibitors.*

INTRODUCCIÓN

La pubertad es un proceso fisiológico complejo que marca la transición de la infancia a la edad adulta. Esta caracterizado por el desarrollo de caracteres sexuales secundarios, aceleración del crecimiento y adquisición de la capacidad reproductiva. La pubertad precoz se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios a una edad cronológica inferior a 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media para una población determinada. En términos prácticos, se define como la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en las niñas y de los 9 años en los niños¹. Su clasificación etiológica distingue dos formas principales según su mecanismo fisiopatológico: la pubertad precoz central (PPC) o dependiente de gonadotrofinas, caracterizada por la activación temprana del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal (HHG), y la pubertad precoz periférica (PPP) o independiente de gonadotrofinas (pseudopubertad precoz) resultante de la secreción de esteroides sexuales provenientes de las gónadas, glándulas adrenales, de origen ectópico o fuentes exógenas, sin participación del eje HHG^{2,3}.

Aunque la PPC es más frecuente, la PPP representa un desafío diagnóstico y terapéutico debido a su heterogeneidad etiológica. Estos incluyen desde tumores gonadales, tumores adrenales, quistes ováricos funcionales, mutaciones activantes del gen GNAS (Síndrome de McCune-Albright) y la exposición exógena a hormonas sexuales³.

La importancia de un diagnóstico oportuno reside en varias razones, algunas patologías como los tumores ováricos o suprarrenales, pueden representar condiciones potencialmente graves que requieren intervención quirúrgica urgente. Por otra parte, la exposición prolongada a esteroides sexuales durante la infancia temprana puede resultar en el cierre prematuro de las placas de crecimiento óseo y comprometer la talla final. Debemos tener en cuenta que algunas formas de PPP pueden progresar secundariamente a PPC⁴.

Un concepto importante a definir es que la pubertad precoz es isosexual cuando los signos de desarrollo sexual son consistentes con las hormonas producidas por las gónadas del individuo, mientras que en la contra-sexual los signos puberales son inconsistentes con las hormonas producidas por las gónadas del individuo⁵.

Historia y fisiopatología

Las primeras descripciones de pseudopubertad datan de mediados del siglo XX, asociadas a tumores ováricos o suprarrenales con producción de estrógenos o andrógenos. En 1936, McCune y Albright describieron la tríada de displasia fibrosa ósea, manchas café con leche y pubertad precoz posteriormente relacionada con mutaciones somáticas⁶. Estas mutaciones inducen una activación constitutiva de la enzima adenilato ciclasa y producción de AMPc, lo que conduce a la secreción hormonal autónoma en tejidos afectados⁷.

En los tumores adrenales feminizantes, la sobreexpresión de la enzima aromataza P450 (CYP19) permite la conversión local de andrógenos a estrógenos, provocando desarrollo sexual precoz en niñas sin elevación de gonadotrofinas⁸. Asimismo, los quistes ováricos autónomos pueden secretar estradiol de manera intermitente, generando episodios de telarca y/o metrorragia⁹.

Clasificación etiológica

1. Origen gonadal

- Síndrome de McCune-Albright (MAS): Es una condición infrecuente causada por mutaciones activantes del gen GNAS, que resulta de la activación constitutiva de la proteína G α con secreción episódica de estrógenos a partir de quistes ováricos⁶. La tríada clásica incluye, manchas cutáneas “café con leche” que suelen ser grandes, con bordes irregulares, hiperpigmentadas y de distribución segmentaria también llamadas en “Costa de Maine” (ver Figura 1); displasia fibrosa poliostótica (ver Figura 2), que puede presentarse como deformidades óseas, fracturas patológicas, anomalías en la marcha y dolor óseo y endocrinopatías hiperfuncionantes como tirotoxicosis, síndrome de Cushing y/o gigantismo, siendo la PPP la más común⁷. Esta condición en las células ováricas favorece la formación recurrente de quistes foliculares autónomos, uni o bilaterales, que generalmente aparecen y desaparecen en forma cíclica, resultando en niveles fluctuantes de estradiol que favorecen la aparición de telarca y/o sangrados vaginales; incluso pueden estar presentes antes de la aparición de la telarca. Asimismo, pueden presentar aceleración de la velocidad de crecimiento y adelanto de la edad ósea. En este síndrome la PPP puede ser la primer manifestación y, en general, suele ocurrir a edades tempranas,

Figura 1. Manchas en “Costa de Maine”.



entre los 3 y 4 años^{10,11}. El diagnóstico de MAS es clínico. La detección de mutaciones es variable y depende del nivel de mosaicismo en el tejido analizado y de la sensibilidad de la técnica utilizada. Los métodos de secuenciación basados en PCR presentan tasas de detección de mutaciones superiores al 80% en tejido afectado y de aproximadamente entre 20 y 30% en linfocitos de sangre periférica. Si bien la detección de una mutación patógena de GNAS puede ser útil para establecer el diagnóstico, un resultado negativo no la descarta.

○ Quistes ováricos autónomos: Los quistes foliculares funcionantes son la causa más frecuente de PPP en niñas. Pueden aparecer en forma aislada (ver Figura 3) o recurrente y tienden a resolverse espontáneamente, aunque pueden producir importantes cantidades de estradiol, generando signos de estrogenización como

Figura 2. Displasia fibrosa polistótica.

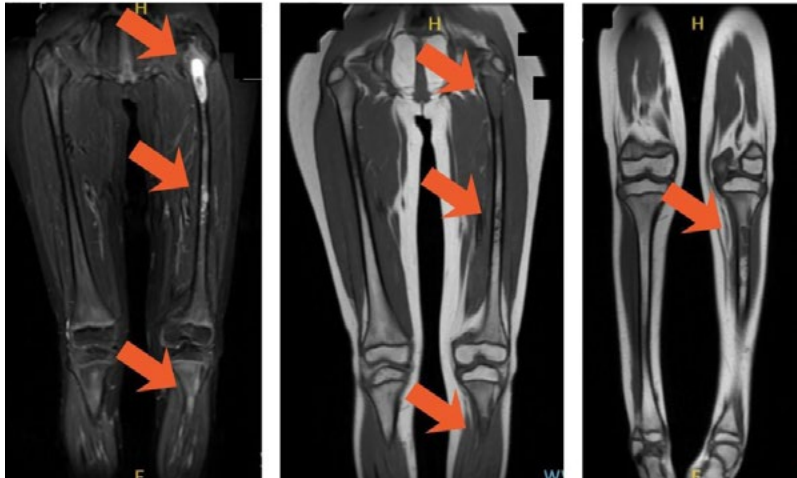
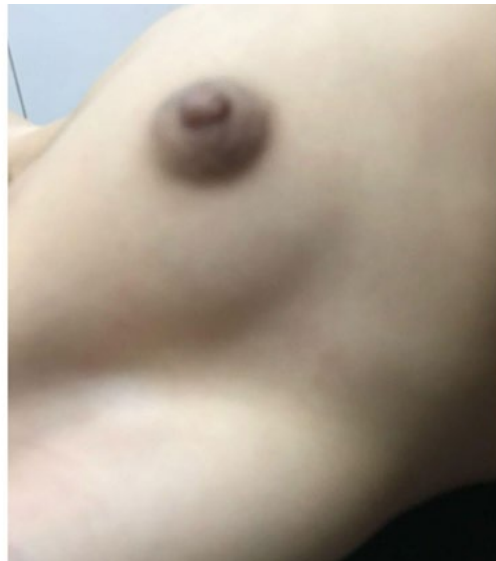


Figura 3. Quiste ovárico.



Figura 4. Telarca Precoz asociada a quiste ovárico.



telarca (ver Figura 4) e incluso sangrado vaginal¹². No obstante, un subgrupo de estas pacientes pueden progresar a PPC o formar parte del espectro del MAS¹³.

○ Tumores gonadales: Los tumores de las células de la granulosa son los tumores del cordón sexual más comunes en niñas. Son secretores de estrógenos, por lo tanto, pueden producir PP isosexual. La mayoría son del tipo juvenil y suelen presentar un pronóstico favorable luego de la resección quirúrgica¹⁴. El gonadoblastoma frecuentemente se asocia a gónadas disgenéticas en individuos con trastorno del desarrollo sexual. Sin embargo, un pequeño número de casos surgen en individuos con un cariotipo normal y sin evidencia de trastornos del desarrollo sexual. Generalmente son tumores productores de andrógenos, por lo que pueden generar una PP contrasexual en niñas¹⁵. Los gonadoblastomas son neoplasias no invasivas, pero en individuos con cromosoma Y, o parte de él, que expresan la proteína específica del testículo codificada en Y 1 (TSPY1) pueden sufrir modificaciones y ser precursores de neoplasias de células germinales más agresivas¹⁶. Por otro lado, los tumores de célula de Leydig y tumores de Sertoli/Leydig producen andrógenos y pueden generar una PP contrasexual en niñas. En los niños, el tumor de las células de Leydig es el tumor del cordón sexual más común, este se manifiesta con aumento del tamaño testicular asimétrico y PP isosexual por exceso de testosterona¹⁷.

2. Origen adrenal

○ Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC): Hace referencia a un conjunto de enfermedades autosómicas recesivas producidas por mutaciones que codifican para enzimas esteroideogénicas. El gen CYP21A2, que codifica para la enzima 21 hidroxilasa es el más frecuentemente afectado. La actividad enzimática residual depende del tipo de mutación que afecta al gen y compromete en distintos grados la síntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides, generando como consecuencia la acumulación de precursores androgénicos. En niñas, el exceso de andrógenos, genera distintos grados de virilización, como pubarca precoz, aceleración del crecimiento, acné, adelanto en la edad ósea e incluso clitoromegalia¹⁸.

○ Tumores suprarrenales: Pueden producir andrógenos, estrógenos o ambos. La presentación clínica más frecuente es la virilización, manifestada por pubarca precoz, axilarca, agrandamiento del pene en niños

o clitoromegalia en niñas, velocidad de crecimiento acelerada con adelanto de la edad ósea, acné, hirsutismo y cambios en la voz¹⁹. Los tumores feminizantes son una causa rara de pubertad precoz isosexual en mujeres. Se ha propuesto que el mecanismo de producción de estrógeno se debe a la aromatización periférica de andrógenos o a la producción de estrógenos del propio tumor. Como ejemplo tomamos el caso de aumento de la actividad de aromataasa en un carcinoma adrenocortical feminizante de un hombre adulto que presentó ginecomastia^{8,20}.

3. Origen tumoral extraglandular

○ Tumores productores de gonadotropina coriónica humana (hCG): Los tumores productores de hCG causan PPP, generalmente en niños. Una de las hipótesis es que la homología entre LH y hCG permite a esta última activar el receptor de LH en las células testiculares de Leydig y de esta manera aumentar la producción de testosterona generando virilización. Sin embargo, dado que la acción de la FSH es necesaria para el desarrollo del folículo, la acción del hCG por sí sola no podría generar aumento de estradiol, aunque en los últimos 10 años se han reportado algunos casos de PPP por tumores productores de hCG en niñas²¹.

4. Formas idiopáticas o benignas

○ Sangrado vaginal prepuberal (menarca prematura benigna): Es una condición rara, que se manifiesta como episodios aislados de sangrado en ausencia de desarrollo mamario o pubiano y suele tener curso autolimitado. Su etiología e historia natural aún no están claras. Generalmente no se acompaña de adelanto de la edad ósea²².

5. Hipotiroidismo primario: Se considera que la homología estructural entre la TSH y la FSH permite a la TSH estimular los ovarios, produciendo aumento de estradiol. El síndrome de Van Wyk - Grumbach (combinación de hipotiroidismo primario, pubertad precoz, retraso de la edad ósea y quistes ováricos en las niñas) puede además presentar galactorrea y sangrado vaginal por este mecanismo. En los niños puede causar agrandamiento testicular prematuro^{23,24}.

6. Esteroides sexuales exógenos: La exposición inadvertida a andrógenos, estrógenos o disruptores

endocrinos, pueden conducir a la pubertad precoz en ambos sexos^{25,26}.

7. Pubertad precoz familiar o testotoxicosis: es una condición autosómica dominante rara, secundaria a una mutación activante del gen del receptor de la LH (LHCGR,2p21) que estimula la producción de testosterona por parte de las células de Leydig, generando aparición de signos puberales como pubarca, acné y aceleración de la velocidad de crecimiento entre los 2 y 4 años de edad²⁷.

En tabla 1, se resumen las causas etiológicas asociadas a PPP según género.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la PPP requiere un enfoque sistemático que integre la historia clínica, el examen físico, las determinaciones hormonales, las pruebas funcionales y los estudios de imagen. El objetivo es confirmar la presencia de PPP, diferenciarla de la PPC, identificar la etiología específica y evaluar las consecuencias sobre el crecimiento y la maduración esquelética.

Evaluación clínica

Uno de los desafíos más importantes es diferenciar entre una PPC y una PPP, por lo que la aproximación diagnóstica se debe iniciar con una anamnesis detallada, especificando la cronología temporal de la aparición de los caracteres sexuales. Como una aproximación, la aparición de vello púbico y axilar, el acné, olor apocrino y el hirsutismo, es decir, signos de virilización, debe orientar a descartar patología suprarrenal, mientras que la aparición de telarca y sangrado vaginal nos orienta a la presencia de estrógenos. En la PPP la aparición de los caracteres sexuales no se presenta con la secuencia

temporal habitual. La rápida progresión de los signos puberales puede indicar la presencia de tumores gonadales y suprarrenales subyacentes²⁸.

Se debe interrogar sobre síntomas asociados como cefaleas, alteraciones visuales, dolor abdominal o masa palpable, historia de exposición a medicamentos, cremas o productos de uso tópico.

El examen físico debe ser completo y estar orientado a la búsqueda de signos específicos como bocio, manchas cutáneas “café con leche”, examen genital minucioso, evaluación neurológica completa que incluya campo visual y la búsqueda de masas abdominales palpables²⁸.

Estudios hormonales

Valores de testosterona significativamente elevados pueden ser indicativos de neoplasias testiculares, o de origen adrenal tanto en niñas como en niños. Niveles de estradiol en niñas, significativamente elevados, pueden orientarnos a la presencia de un quiste o tumor ovárico²⁸.

Las determinaciones de LH basal ultrasensible constituyen un método de cribado eficiente: valores <0,1 UI/L prácticamente excluyen activación central, con una sensibilidad del 94,7%, valor predictivo positivo del 92,5% y 44 % de valor predictivo negativo^{29,30}.

El test de estimulación con GnRH es el gold estándar diagnóstico para diferenciar la forma central de la periférica. Se administra GnRH (100 µg IV) o un análogo de GnRH de acción corta (leuprolide 20 µg/kg SC, máximo 500 µg), y se miden LH y FSH basales y a los 30, 60, 90, y 120 minutos. LH pico <5 IU/L y relación LH/FSH <0,60, indica ausencia de activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal³¹.

El perfil hormonal complementario debería incluir: gonadotropinas, estradiol, testosterona, DHEA-S,

Tabla 1: Causas etiológicas de pubertad precoz periférica según género.

Niñas	Niños	Ambos
Quistes foliculares funcionantes. Tumores ováricos: <ul style="list-style-type: none"> • Tumores de células de la granulomatosa • Gonadoblastomas • Tumores de células de Leydig • Tumores de células de Sertoli/Leydig 	Tumores de las células de Leydig Tumores secretores de gonadotropina coriónica humana: <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma de células embrionarias • Coriocarcinoma • Tumores ectópicos <ul style="list-style-type: none"> - Germinoma - Corioepitelioma - Hepatoblastoma - Teratoma presacro - Seminoma 	Hipotiroidismo primario Síndrome de McCune Albright Patología adrenal: <ul style="list-style-type: none"> • HSC • Adenoma • Carcinoma Esteroides Sexuales Exógenos

17-OH-progesterona, β -hCG, alfafetoproteína y perfil tiroideo, según la sospecha clínica²⁸.

Estudios por imágenes

- Edad ósea: Necesaria para evaluar la maduración epifisaria. Una edad ósea acorde a la edad cronológica o ligeramente retrasada sugiere variantes benignas. Por el contrario, una edad ósea avanzada (+2 desviaciones estándar por encima de la media para la edad) puede comprometer la talla final²⁸.

- Ecografía pélvica: Permite evaluar el volumen uterino, la morfología y los volúmenes ováricos y la presencia de quistes o tumores. También describe la presencia o no de endometrio. El crecimiento uterino refleja estimulación estrogénica, mientras que el crecimiento ovárico indica estimulación gonadotrófica. Una longitud uterina mayor a 35 cm con una relación cuerpo-cuello >2:1 y engrosamiento endometrial se considera puberal³².

- Tomografía axial computada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN): Son indicadas ante la sospecha de masas adrenales, tumores ováricos o tumores productores de hCG. La RMN pélvica proporciona una mejor caracterización de lesiones ováricas, diferenciando entre quistes simples, complejos y tumores sólidos. Tanto la TAC como la RMN abdominal son esenciales para evaluar las glándulas suprarrenales cuando se sospecha tumor suprarrenal^{33,34}.

- Gammagrafía ósea, radiografía o TAC ósea: Pueden mostrar displasia fibrosa, especialmente craneofacial⁽⁷⁾.

Para simplificar el proceso diagnóstico, se propone el siguiente algoritmo para pubertad precoz periférica (ver Figura 5).

Tratamiento

El objetivo del manejo de la PPP depende estrictamente de la causa subyacente.

1. Síndrome de McCune-Albright

El manejo farmacológico busca suprimir la producción excesiva de estrógenos. Los inhibidores de la aromataza de tercera generación, como letrozol o anastrozol, bloquean la conversión de andrógenos a estrógenos y han mostrado eficacia en reducir el avance de la edad ósea y la frecuencia de sangrado menstrual³⁵. Sin

embargo, su uso prolongado puede asociarse al aumento del volumen ovárico.

Los antiestrogénicos, como el tamoxifeno, modulador selectivo del receptor de estrógenos, es una alternativa útil y económica para controlar los episodios de sangrado y retrasar la maduración esquelética³⁶.

2. Quistes ováricos autónomos

Se recomienda una actitud conservadora inicial, ya que generalmente son benignos y tienden a resolverse espontáneamente (especialmente los quistes simples menores de 5 cm). También se sugiere realizar controles ecográficos cada 4 a 6 semanas. El tratamiento médico (antiestrogénico o inhibidor de aromataza) puede considerarse ante recurrencias⁷. La cirugía se reserva para casos con complicaciones o sospecha de neoplasia.

3. Tumores ováricos, adrenales o productores de hCG

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica completa, que suele normalizar los niveles hormonales y revertir los signos puberales. En casos de tumores malignos, se complementa con quimioterapia o radioterapia según corresponda²⁸.

4. Formas benignas autolimitadas

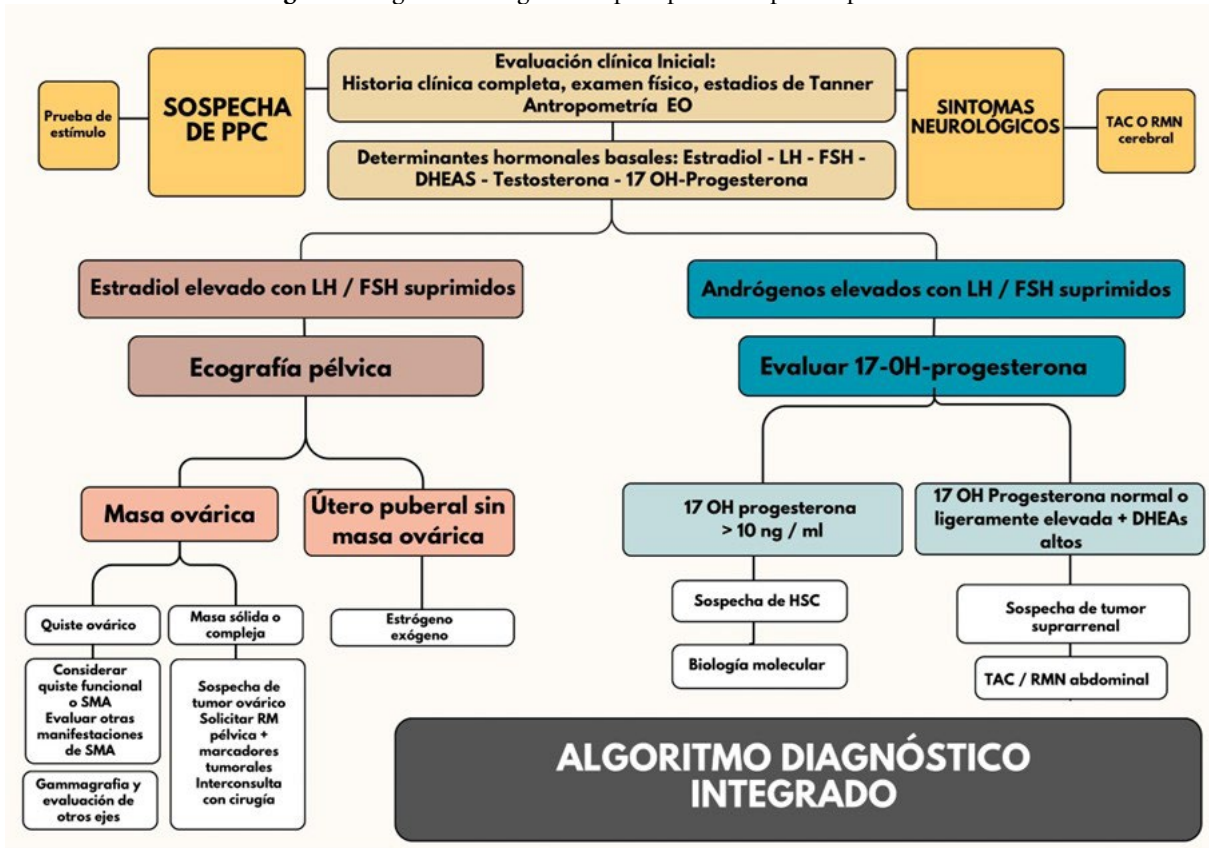
En el sangrado vaginal prepuberal, el manejo expectante es suficiente tras descartar trauma, infección o exposición hormonal exógena³⁷.

DISCUSIÓN

La pubertad precoz periférica constituye un desafío diagnóstico por su heterogeneidad clínica y etiológica. El abordaje debe basarse en una evaluación integral que combine anamnesis, evaluación clínica, estudios hormonales y por imágenes. La identificación precisa de la causa permite un tratamiento dirigido y la prevención de complicaciones del crecimiento, pero a pesar de los avances en técnicas de laboratorio e imagen, el diagnóstico puede ser difícil.

La diferenciación entre PPP y PPC es generalmente posible mediante el test de estimulación con GnRH, pero dado el riesgo de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, requiere reevaluaciones periódicas, sobre todo teniendo en cuenta que una vez activo el

Figura 5: Algoritmo diagnóstico para pubertad precoz periférica.



PPC: Pubertad precoz central; EO: Edad ósea; SMA: Síndrome de McCune-Albright; HSC: Hiperplasia suprarrenales congénita; FSH: Hormona folículo estimulante; LH: Hormona luteinizante; 17 OH progesterona: 17 hidroxiprogesteterona; DHEAs: Dehidroepiandrostenediona sulfato; TAC: tomografía axial computada; RMN: Resonancia magnética nuclear.

eje requiere un cambio del enfoque terapéutico.

Por otro lado, los quistes ováricos funcionales aislados y el SMA pueden tener presentaciones clínicas y de imágenes similares en etapas tempranas, antes de que aparezcan otras características del SMA como la displasia fibrosa, manchas “café con leche” y otras endocrinopatías. No obstante, aunque se pueda realizar el diagnóstico genético molecular del SMA este puede ser dificultoso por el mosaicismo de la mutación GNAS y

requerir análisis de tejido afectado.

Los avances terapéuticos con inhibidores de la aromataasa y moduladores del receptor estrogénico han demostrado excelentes resultados en el tratamiento de PPP especialmente en el síndrome de McCune-Albright. Sin embargo, se requiere seguimiento prolongado para evaluar su seguridad y efectos sobre la función gonadal y la densidad ósea a largo plazo.

Referencias Bibliográficas

- 1 Laufer D, Davrieux M, García L. Desarrollo puberal en la niña y adolescente. *Arch Pediatr Urug*. 2023 Jun;94(s1):e403. [Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v94nnspe1/1688-1249-adp-94-nspe1-e403.pdf>][Último acceso: 5/12/2025]
- 2 Soriano Guillén L, Argente J. Pubertad precoz periférica: fundamentos clínicos y diagnóstico-terapéuticos. *An Pediatr (Barc)*. 2012 Apr;76(4):229.e1-10. doi: 10.1016/j.anpedi.2011.09.014. Epub 2011 Nov 25. PMID: 22119235.
- 3 Kang E, Cho JH, Choi JH, Yoo HW. Etiology and therapeutic outcomes of children with gonadotropin-independent precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016 Sep;21(3):136-142. doi: 10.6065/apem.2016.21.3.136. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27777905; PMCID: PMC5073159.
- 4 Eugster EA. Peripheral precocious puberty: causes and current management. *Horm Res*. 2009 Jan;71 Suppl 1:64-7. doi: 10.1159/000178041. Epub 2009 Jan 21. PMID: 19153509.
- 5 M Pombo Arias, J Argemí. Tratado de endocrinología pediátrica. Madrid: Díaz De Santos; 1997.
- 6 Albright F, Butler AM, Hampton AO, Smith P. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females. *N Engl J Med*. 1937;216:727-46. [Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM193704292161701>] [Último acceso: 5/12/2025]
- 7 Spencer T, Pan KS, Collins MT, Boyce AM. The Clinical Spectrum of McCune-Albright Syndrome and Its Management. *Horm Res Paediatr*. 2019;92(6):347-356. doi: 10.1159/000504802. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31865341; PMCID: PMC7302983.
- 8 Phornphutkul C, Okubo T, Wu K, Harel Z, Tracy TF Jr, Pinar H, Chen S, Gruppuso PA, Goodwin G. Aromatase p450 expression in a feminizing adrenal adenoma presenting as isosexual precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Feb;86(2):649-52. doi: 10.1210/jcem.86.2.7201. PMID: 11158024.
- 9 Papanikolaou A, Michala L. Autonomous Ovarian Cysts in Prepubertal Girls. How Aggressive Should We Be? A Review of the Literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015 Oct;28(5):292-6. doi: 10.1016/j.jpag.2015.05.004. Epub 2015 May 16. PMID: 26228588.
- 10 Mieszczak J, Eugster EA. Treatment of precocious puberty in McCune-Albright syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007 Aug;4 Suppl 4(0 4):419-22. PMID: 17982389; PMCID: PMC4118734.
- 11 Bercaw-Pratt JL, Moorjani TP, Santos XM, Karaviti L, Dietrich JE. Diagnosis and Management of Precocious Puberty in Atypical Presentations of McCune-Albright Syndrome: A Case Series Review. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* [Internet]. 2011 Nov 3;25(1):e9-13. [Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1083318811003779>][Último acceso: 5/12/2025]
- 12 Dhivyalakshmi J, Bhattacharyya S, Reddy R, Arulselvi KI. Precocious pseudopuberty due to ovarian causes. *Indian Pediatr*. 2014 Oct;51(10):831-3. PMID: 25362018.
- 13 de Sousa G, Wunsch R, Andler W. Precocious pseudopuberty due to autonomous ovarian cysts: a report of ten cases and long-term follow-up. *Hormones (Athens)*. 2008 Apr-Jun;7(2):170-4. doi: 10.1007/BF03401509. PMID: 18477555.
- 14 Koukourakis GV, Kouloulias VE, Koukourakis MJ, Zacharias GA, Papadimitriou C, Mystakidou K, et al. Granulosa cell tumor of the ovary: tumor review. *Integr Cancer Ther*. 2008 Sep;7(3):204-15. doi: 10.1177/1534735408322845. PMID: 18815151.
- 15 Tobia González SG, Urresti A, Varea S, Braschi JC. Gonadoblastoma in an anatomical normal man. Case report and bibliography review. *Rev Arg de Urol*. 2000; 65(1):23. [Disponible en: <https://www.revistasau.org/index.php/revista/article/viewFile/2981/2930>][Último acceso: 5/12/2025]
- 16 Roth LM, Cheng L. Gonadoblastoma: origin and outcome. *Hum Pathol*. 2020 Jun;100:47-53. doi: 10.1016/j.humpath.2019.11.005. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31805291.
- 17 Grand T, Hermann AL, Gérard M, Arama E, Ouerd L, Garrouche N, et al. Precocious puberty related to Leydig cell testicular tumor: the diagnostic imaging keys. *Eur J Med Res*. 2022 May 12;27(1):67. doi: 10.1186/s40001-022-00692-1. PMID: 35550623; PMCID: PMC9097322.
- 18 Haddad NG, Eugster EA. Peripheral precocious puberty including congenital adrenal hyperplasia: causes, consequences, management and outcomes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jun;33(3):101273. doi: 10.1016/j.beem.2019.04.007. Epub 2019 Apr 13. PMID: 31027974.
- 19 Ferrito L, Cobellis G, Giobbi D, Pannunzi CP, Iannilli A, Cherubini V. Peripheral Precocious Puberty due to Functioning Adrenocortical Tumor: Description of Two Cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017 Feb;30(1):e1-e4. doi: 10.1016/j.jpag.2016.09.006. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27666809.
- 20 Young J, Bulun SE, Agarwal V, Couzinet B, Mendelson CR, Simpson ER, et al. Aromatase expression in a feminizing adrenocortical tumor. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Sep;81(9):3173-6. doi: 10.1210/jcem.81.9.8784064. PMID: 8784064.
- 21 Shibata N, Nyuzuki H, Sasaki S, Ogawa Y, Okada M, Nagasaki K. Peripheral precocious puberty in a girl with an intracranial hCG-producing tumor: case report and literature review. *Endocr J*. 2021 Dec 28;68(12):1463-1467. doi: 10.1507/endo-crj.EJ21-0117. Epub 2021 Jul 17. PMID: 34275973.
- 22 Nella AA, Kaplowitz PB, Ramnitz MS, Nandagopal R. Benign vaginal bleeding in 24 prepubertal patients: clinical, biochemical and imaging features. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014 Sep;27(9-10):821-5. doi: 10.1515/jpem-2013-0415. PMID: 24756050.
- 23 Baranowski E, Högl W. An unusual presentation of acquired hypothyroidism: the Van Wyk-Grumbach syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2012 Mar;166(3):537-42. doi: 10.1530/EJE-11-0494. Epub 2011 Dec 14. PMID: 22170796.
- 24 Cabrera SM, DiMeglio LA, Eugster EA. Incidence and characteristics of pseudoprecocious puberty because of severe primary hypothyroidism. *J Pediatr*. 2013 Mar;162(3):637-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23196132/>
- 25 Martínez-Pajares JD, Díaz-Morales O, Ramos-Díaz JC, Gómez-Fernández E. Peripheral precocious puberty due to inadvertent exposure to testosterone: case report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(9-10):1007-12. doi: 10.1515/jpem-2012-0124. PMID: 23426834.
- 26 Pasquino AM, Balducci R, Manca Bitti ML, Spadoni GL, Boscherini B. Transient pseudo-precocious puberty by

- probable oestrogen intake in 3 girls. *Arch Dis Child*. 1982 Dec;57(12):954-6. doi: 10.1136/adc.57.12.954. PMID: 6758707; PMCID: PMC1628083.
- ²⁷ Gurnurkar S, DiLillo E, Carakushansky M. A Case of Familial Male-limited Precocious Puberty with a Novel Mutation. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2021 Jun 2;13(2):239-244. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2020.2020.0067. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32757547; PMCID: PMC8186329.
- ²⁸ Qudsiya Z, Gupta V. *Precocious Pseudopuberty* [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. [Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560588/>][Último acceso: 9/12/2025]
- ²⁹ Pasternak Y, Friger M, Loewenthal N, Haim A, Hershkovitz E. The utility of basal serum LH in prediction of central precocious puberty in girls. *Eur J Endocrinol*. 2012 Feb;166(2):295-9. doi: 10.1530/EJE-11-0720. Epub 2011 Nov 14. PMID: 22084156.
- ³⁰ Lee DS, Ryoo NY, Lee SH, Kim S, Kim JH. Basal luteinizing hormone and follicular stimulating hormone: is it sufficient for the diagnosis of precocious puberty in girls? *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2013 Dec;18(4):196-201. doi: 10.6065/apem.2013.18.4.196. Epub 2013 Dec 31. PMID: 24904877; PMCID: PMC4027088.
- ³¹ Cantas-Orsdemir S, Eugster EA. Update on central precocious puberty: from etiologies to outcomes. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019 Mar;14(2):123-130. doi: 10.1080/17446651.2019.1575726. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30763521.
- ³² Talarico V, Rodio MB, Viscomi A, Galea E, Galati MC, Raiola G. The role of pelvic ultrasound for the diagnosis and management of central precocious puberty: An update. *Acta Biomed*. 2021 Nov 4;92(5):e2021480. doi: 10.23750/abm.v92i5.12295. PMID: 34738554; PMCID: PMC8689311.
- ³³ Outwater EK, Siegelman ES, Hunt JL. Ovarian teratomas: tumor types and imaging characteristics. *Radiographics*. 2001;21(2):475-90. [Disponible en: https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiographics.21.2.g01mr09475?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=crpub%20%20pubmed][Último acceso: 9/12/2025]
- ³⁴ Dunnick NR, Korobkin M, Francis I. Adrenal radiology: distinguishing benign from malignant adrenal masses. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;167(4):861-7 [Disponible en: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.167.4.8819372>][Último acceso: 9/12/2025]
- ³⁵ Estrada A, Boyce AM, Brillante BA, Guthrie LC, Gafni RI, Collins MT. Long-term outcomes of letrozole treatment for precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2016 Nov;175(5):477-483. doi: 10.1530/EJE-16-0526. Epub 2016 Aug 25. PMID: 27562402; PMCID: PMC5066167.
- ³⁶ Neyman A, Eugster EA. Treatment of Girls and Boys with McCune-Albright Syndrome with Precocious Puberty - Update 2017. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2017 Dec;15(2):136-141. doi: 10.17458/per.vol15.2017.nau.treatmentgirlsboys. PMID: 29292624; PMCID: PMC5808444.
- ³⁷ Ng SM, Apperley IJ, Upadrasta S, Natarajan A. Vaginal Bleeding in Pre-pubertal Females. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2020 Aug;33(4):339-342. doi: 10.1016/j.jpag.2020.01.152. Epub 2020 Feb 6. PMID: 32035994.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.