

Pruebas de imagen en el diagnóstico de la patología puberal

Imaging tests for the diagnosis of pubertal pathology

Lidia Castro-Feijóo¹, Paloma Cabanas¹, Jesús Barreiro¹, Manuel Pombo²

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica y Crecimiento. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Santiago de Compostela. IDIS. Santiago de Compostela.

²Departamento de Pediatría. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela.

Resumen

El radiodiagnóstico tiene un papel destacado en el estudio de la patología endocrinológica en Pediatría. Los estudios de imagen se incluyen entre las pruebas complementarias necesarias para el diagnóstico de diferentes entidades clínicas, entre ellas los trastornos de la pubertad. El esquema diagnóstico para el estudio de la patología puberal destaca a la radiografía de la mano y muñeca entre las pruebas complementarias iniciales que deberían realizarse ya que permite evaluar la edad ósea, elemento relevante en el manejo clínico y terapéutico de estos pacientes. En pasos posteriores del procedimiento diagnóstico otras pruebas de imagen como la ecografía y la resonancia magnética son útiles para precisar el diagnóstico etiológico. Asimismo, en los casos que requieren tratamiento son fundamentales para el seguimiento clínico. En esta revisión breve se abordarán algunos aspectos relacionados con las características e importancia que tienen los estudios de imagen en la valoración de la patología puberal.

Palabras clave: Pubertad, radiología, estudios de imagen, edad ósea, ecografía, resonancia magnética, diagnóstico, pubertad precoz, pubertad retrasada, patología puberal

Abstract

The radiodiagnosis plays an important role in the study of endocrinological pathology in Pediatrics. The imaging studies are included among the complementary tests necessary for the diagnosis of different clinical entities, including puberty disorders. The diagnostic scheme in the study of pubertal pathology shows the X-ray of the hand and wrist between the initial complementary tests that should be performed. It allows the evaluation of the bone age and it is also an important element of analysis for the clinical and therapeutic management. Subsequent steps of the diagnostic procedure include other imaging tests such as ultrasound and magnetic resonance that are essential to determine the etiological diagnosis. In addition all these studies are fundamental for the clinical follow-up, particularly if the patient require treatment. In this short review we will discuss some aspects related to the characteristics and importance of imaging studies in the evaluation of pubertal pathology.

Key Words: Puberty, radiology, imaging tests, bone age, ultrasonography, magnetic resonance, diagnosis, precocious puberty, delayed puberty, pubertal pathology

Correspondencia:


Lidia Castro-Feijóo
Unidad de Endocrinología Pediátrica y Crecimiento
Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario
Universidad de Santiago de Compostela
IDIS, Santiago de Compostela
E-mail: lidia.castro.feijoo@sergas.es
E-mail: lidia.castro.feijoo@usc.es

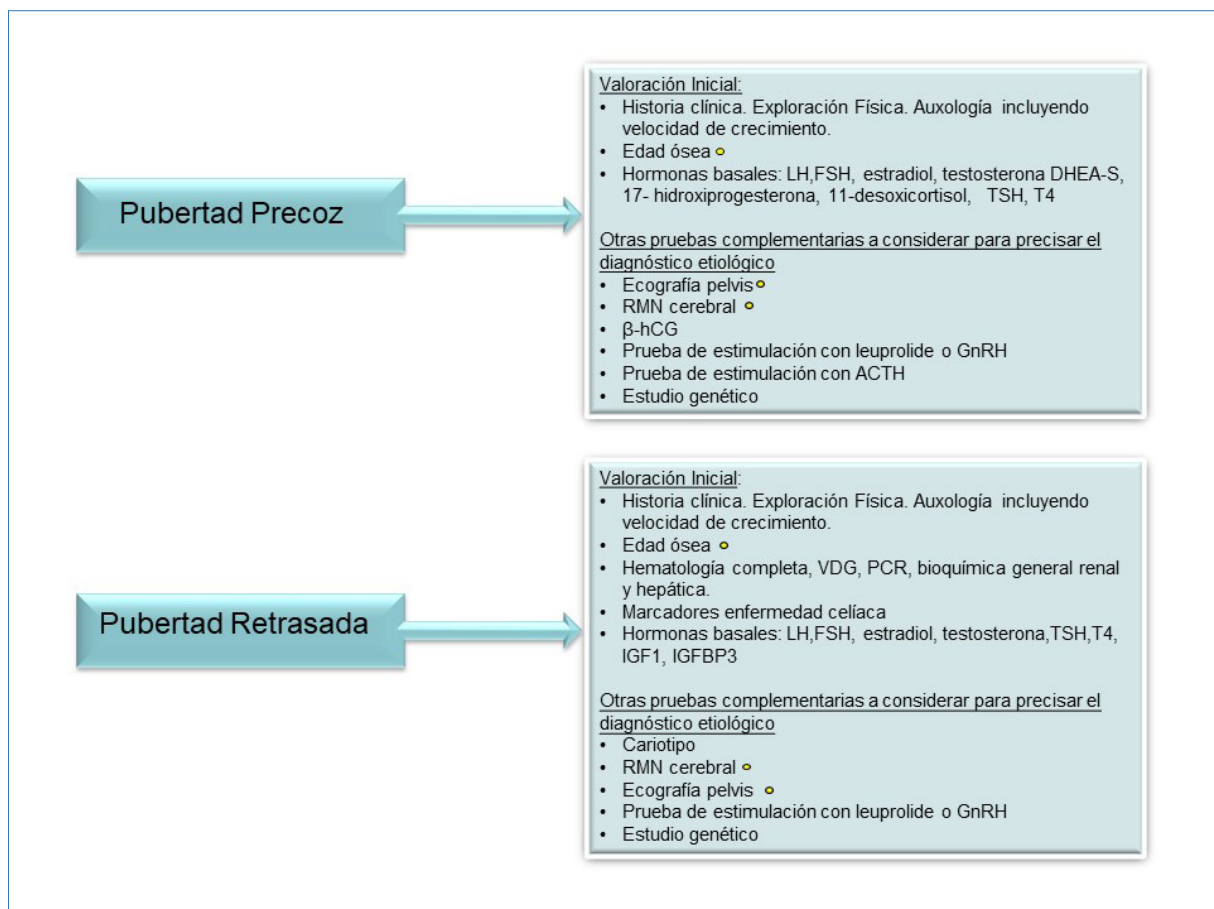
INTRODUCCIÓN

El radiodiagnóstico tiene un papel destacado en el estudio de la patología del sistema endocrino en Pediatría. Las pruebas de imagen se incluyen entre los estudios complementarios de uso habitual en la práctica clínica en diferentes estrategias y algoritmos diagnósticos como es el caso del estudio de la patología puberal. En la figura 1 se presenta un esquema general para la evaluación de la pubertad precoz y pubertad retrasada en el que se puede apreciar la importancia que tienen, a pesar de los grandes avances tecnológicos de los últimos años, la realización de una historia clínica completa y una exploración física exhaustiva que incluya un adecuado análisis auxológico, como paso previo a la solicitud de pruebas complementarias de laboratorio y radiológicas, con el objetivo de realizar una aproximación diagnóstica precisa. Entre las pruebas las radiológicas destaca como parte de los estudios iniciales la radiografía de la mano y muñeca, fundamental para la evaluación de la edad ósea y luego, ya en etapas posteriores del procedimiento diagnóstico se incluyen la ecografía y la resonancia magnética (RM), importantes para precisar la etiología del cuadro clínico. Además, las pruebas de

imagen no solo aportan información relevante de cara al diagnóstico, sino que son necesarias en el seguimiento del paciente, especialmente en aquellos que requieren tratamiento ⁽¹⁻⁵⁾.

El estudio radiográfico de uso habitual por su accesibilidad y moderada complejidad para su interpretación es la radiografía de mano y muñeca. Con ella se obtiene una idea aproximada de la maduración ósea, un elemento básico en el análisis de la evolución del crecimiento y la pubertad y, por ende, una herramienta esencial entre los estudios complementarios necesarios en el esquema diagnóstico de la patología puberal e incluso, como ya se comentó, en el seguimiento terapéutico. Otro estudio de imagen de uso frecuente para el diagnóstico y control de la patología puberal es la ecografía y control de la patología puberal es la ecografía de abdomen y pelvis, especialmente el ultrasonido pélvico que permite valorar las características de los órganos sexuales femeninos y, por lo tanto, es un estudio útil para el diagnóstico de la PPC (Pubertad Precoz Central) y más aún para el de la PPP (Pubertad Precoz Periférica). También aporta información en el estudio de la pubertad retrasada y, en el varón, permite evaluar las características y tamaño testicular. Además, dada a la asociación obser-

Figura 1. Estudio y pruebas complementarias de uso habitual en el estudio de la pubertad precoz y pubertad retrasada. Pruebas de imagen .



vada entre lesiones del sistema nervioso central (especialmente de la región hipotálamo hipofisaria) y los trastornos de la pubertad, los estudios de imagen que permitan su visualización como la RM o incluso la TAC (tomografía axial computarizada) son parte del esquema diagnóstico que debería considerarse en el análisis de la patología puberal. La TAC, por ejemplo, puede revelar calcificaciones que comúnmente se observan en los craneofaringiomas, una causa de disfunción hipofisaria que causa PPC. No obstante, el estudio más apropiado para visualizar lesiones del sistema nervioso central (SNC) es la RM; que tal como se señala en la figura 1 está incluida entre las pruebas complementarias requeridas en la estrategia diagnóstica de los trastornos de la pubertad, especialmente en los casos de pubertad precoz ⁽¹⁻⁶⁾.

En esta revisión se abordarán algunos aspectos relacionados con las características e importancia que tienen los estudios de imagen en la valoración de la patología puberal.

1. EDAD ÓSEA. LA RADIOGRAFÍA DE LA MANO Y MUÑECA

La valoración de la madurez esquelética es un procedimiento de rutina en todos los departamentos de radiología pediátrica. Los pediatras y, en especial, los endocrinólogos pediatras consideran que la evaluación de la edad ósea (EO) mediante una radiografía de mano y muñeca es un método útil en la práctica clínica que refleja la edad biológica del niño; con la importancia que esto conlleva en el análisis del desarrollo normal y el estudio de la patología relacionada con el crecimiento y la pubertad ^(6, 7).

De hecho, muchos parámetros que se utilizan en el análisis del crecimiento como la velocidad de crecimiento, la masa mineral ósea y la menarquia, en las niñas, correlacionan mucho mejor con la edad ósea que con la edad cronológica (EC). Una edad ósea retrasada se observa en el retraso constitucional de crecimiento, en la deficiencia de hormona de crecimiento, en el hipotiroidismo, en la desnutrición y en las enfermedades crónicas en general. Sin embargo, la EO está adelantada con respecto a la cronológica cuando el paciente ha tenido una elevación prolongada y sostenida de los niveles de esteroides sexuales, como ocurre en la hiperplasia suprarrenal y en la pubertad precoz. Aunque también se puede observar un cierto adelanto madurativo óseo en niños de talla alta, en el sobrepeso y obesidad o en la adrenarquia prematura. También cuadros clínicos sindrómicos que cursan con hipercrecimiento como el síndrome de Sotos, el síndrome de Beckwith-Wiedemann y el síndrome de Marshall-Smith se asocian con una EO significativamente avanzada ^(6, 7).

1.1 Aspectos técnicos y metodológicos

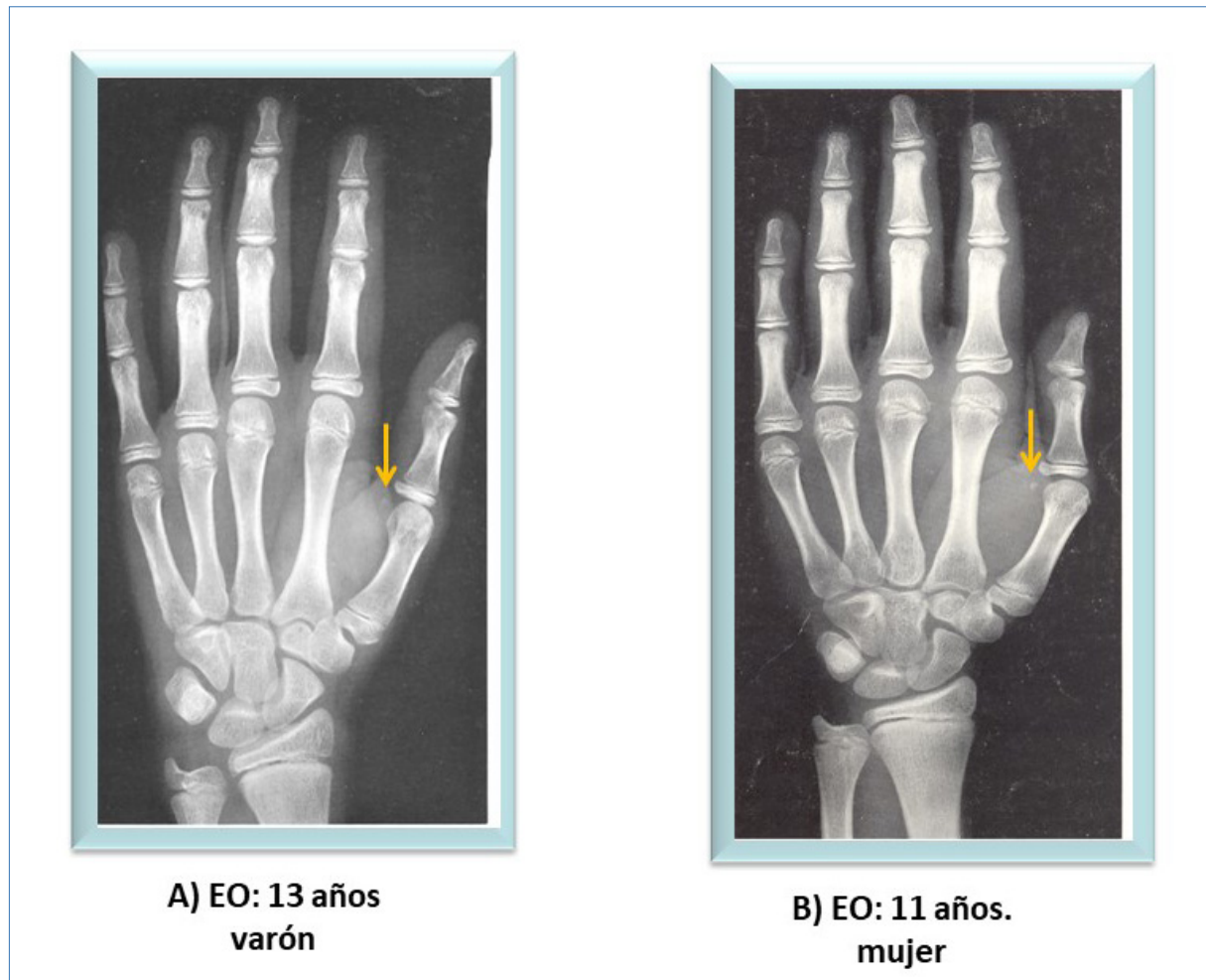
La dosis de radiación efectiva recibida por un niño para obtener una radiografía para una evaluación de la EO es menor de 0,00012 mSv, lo que equivaldría a menos de 20 minutos de radiación natural o a 2 minutos de la recibida en un vuelo transatlántico. No obstante, también hay que recordar que en la ecuación para el análisis de la dosis de radiación recibida hay que tomar en cuenta la susceptibilidad del tejido en el área expuesta, ya que algunos lo son más que otros y se expresa con el factor de ponderación del tejido, que para piel es 0,02, para la superficie del hueso es 0,05 y para la médula ósea es 0,5. La combinación de dosis y área (alrededor del 3% del área de superficie corporal) da como resultado la dosis efectiva de una radiografía mano-muñeca. Un cálculo conservador resulta en un riesgo de mortalidad a 40 años de $5,1 \times 10^{-8}$ para una radiografía de mano en un adolescente tomando como base una dosis de 0,00015 mSv. Por lo tanto, ya sea en la actividad clínica o de investigación, el riesgo es mínimo ⁽⁷⁾.

A partir de 1.898 se han publicado diferentes estudios dirigidos a la lectura e interpretación de la maduración ósea, aunque la mayoría de ellos se caracterizan por comparar la radiografía de mano y muñeca del paciente con diferentes estándares, valorando y promediando la madurez de varios huesos, seguida de la designación de la EO. Su determinación se efectúa mediante la comparación, bien sea por el radiólogo o por el médico solicitante, de la forma y el tamaño de los huesos de la muñeca y mano con una serie radiográfica estandarizada y evolutiva representativa del desarrollo esquelético. De ellos, los de uso más frecuente son el atlas radiográfico de Greulich y Pyle (G&P) y otro que utiliza un método de puntuación diseñado por Tanner y Whitehouse (TW) ^(2, 7-13).

El atlas de Greulich y Pyle ⁽⁹⁾ presenta dos series de radiografías de la mano y muñeca izquierda, de varones y niñas respectivamente. De tal manera que este método permite comparar la radiografía del paciente con un catálogo de imágenes radiográficas de referencia, cada una de las cuales corresponde a una edad ósea y sexo. En la figura 2 se observan dos radiografías extraídas de este atlas, ambas similares en sus características óseas, correspondientes a una niña de 11 años y a un varón de 13 años.

Aunque para su manejo es necesaria cierto grado de experiencia para tener la capacidad de reconocer en la radiografía los indicadores de madurez, la ventaja indudable del método de G&P es su sencillez e incluso rapidez para la interpretación en la propia consulta clínica. Los autores recomiendan que primero se valore globalmente la radiografía y

Figura 2. Imágenes de radiografías de mano y muñeca izquierda del atlas de Greulich y Pyle.



A) Edad ósea de 13 años en un varón. B) Edad ósea de 11 años en una niña. Observe la similitud entre ambas imágenes que corresponden con el inicio de la pubertad en varones (A) y en mujeres (B). La flecha en ambas imágenes señala el hueso sesamoideo que suele visualizarse a partir de esas edades óseas coincidiendo con el inicio de la pubertad.

que después se analicen los indicadores de madurez de 30 huesos de la muñeca y mano (epífisis del cúbito y del radio, huesos del carpo y epífisis de los metacarpianos, así como las falanges de los cinco dedos). El promedio de la puntuación obtenida sería la EO. La realidad, sin embargo, es que la mayoría de los usuarios inspeccionan solo algunos de estos o visualizan y comparan la radiografía del paciente con las del atlas de manera global. En el caso de un observador experimentado que haga el análisis de manera general en el 95% de los casos la EO estimada estaría alrededor de ± 6 meses la edad real ^(7, 9).

El método de Tanner y Whitehouse publicado en 1962 (TW1) y modificado en 1975 (TW2) tiene también adeptos, especialmente entre los endocrinólogos pediatras. Se basa en la aplicación de puntajes a los indicadores de madurez observables en los huesos individuales de la mano y la muñeca. Existen tres modalidades de valoración: TW2 que anali-

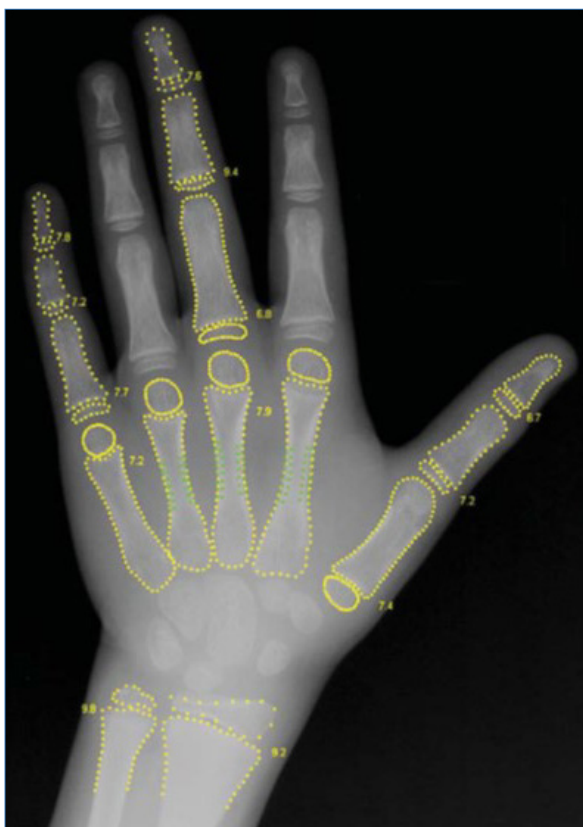
za y puntúa 20 huesos (epífisis del cúbito y el radio, huesos del carpo excepto el pisiforme, metacarpianos y falanges del 1, 3 y 5 dedos), TW-carpo que valora únicamente los huesos del carpo y el método TW-RUS que evalúa y puntúa 13 huesos (epífisis del cúbito y del radio, 1, 3, y 5 metacarpiano y falanges proximales, medias y distales del pulgar, 3 y 5 dedos). La EO se calcula a partir de la suma de los puntajes. De todas ellas la modalidad TW2-RUS es la más utilizada, aunque su aplicación consume mucho más tiempo comparado con la forma en que la mayoría de los médicos y radiólogos usan el atlas de G&P ^(10, 12-15). En 2001 se publicó el método Tanner-Whitehouse 3 (TW3) que actualiza la relación entre el puntaje total de madurez ósea y la tendencia secular ^(11, 12-17).

Estos métodos y otros menos utilizados requieren de un entrenamiento por parte del lector para minimizar los errores intra e interobservador. Por ejemplo, un estudio reciente encontró un error estándar

de 0,55 años entre las lecturas de un grupo de 5 endocrinólogos pediatras y un error estándar de 0,61 años entre 7 radiólogos ⁽⁷⁾.

De hecho, los avances en computación e informática, además de los progresos que en general se están dando en el campo de las imágenes en medicina, hace que la evaluación de la EO a través de métodos automatizados resulte francamente atractiva. CASAS (*computer-assisted skeletal systems*), Bone Expert, CASMAS (*computer-aided skeletal maturity system*) son algunos de estos métodos en estudio. En Dinamarca se ha desarrollado un software conocido como BoneXpert (figura 3) que en la actualidad es el único sistema para uso clínico en Europa. Este método reconstruye, a partir de las radiografías de la mano, los bordes de 15 huesos automáticamente y luego calcula las edades óseas "intrínsecas" de los 13 huesos (radio, cúbito y 11 huesos cortos). Finalmente, transforma las edades óseas "intrínsecas" en la edad ósea de Greulich y Pyle o Tanner-Whitehouse. El método de reconstrucción ósea rechaza automáticamente imágenes

Figura 3. Imagen representativa del método automatizado BoneXpert.



Radiografía de la mano izquierda que muestra la detección automática de los contornos del radio distal, el cúbito, los metacarpianos y falanges. A cada uno de los huesos que evalúa el sistema se le asigna un valor y el cálculo de la media resultante se informa como edad ósea.

con una morfología ósea anormal o una calidad de imagen muy baja. La ventaja obvia del uso de este *software* basado en la interpretación de la edad ósea de manera automatizada es la ausencia de variación entre lecturas. Esto podría significar una mejora significativa de la calidad de la valoración de la EO sobretodo en estudios multicéntricos. No obstante, tiene el inconveniente de que si hay una importante variación entre la EO asignada a alguno de los huesos se dificulta la lectura final. Asimismo, si bien se obtiene la EO, el radiólogo o el endocrinólogo pediatra deberían valorar visualmente la radiografía ya que esta, como es conocido, pueda aportar información relevante para el diagnóstico del paciente aparte de la EO. Por ejemplo, un 4to metacarpiano corto puede sugerir un síndrome de Turner ^(7, 18).

Otras técnicas de imagen como la RM y la ecografía también se están investigando como herramienta diagnóstica en la valoración de la MO. Terada y col (19, 20) han desarrollado un escáner de mano pediátrico para la evaluación de la edad ósea, aunque tiene como inconveniente el requerir que el paciente esté inmóvil durante al menos 2 min 44 s, con la dificultad que esto supone en población pediátrica. También la ecografía se presenta como una interesante alternativa. Hay varios trabajos que intentan validar la evaluación de la EO por este método, BonAge[®] (Sunlight Medical Ltd, Tel Aviv, Israel) por ejemplo es un instrumento que utiliza un apoyabrazos entre dos transductores para apoyar la mano y la muñeca del paciente y las ondas ultrasónicas pasan a través del radio distal y de la epífisis cubital. Luego, su *software* utiliza un algoritmo basado en mediciones de la velocidad del sonido y la distancia entre los dos transductores para el cálculo de la EO. Existe disparidad en los resultados obtenidos, ya que hay estudios que concluyen que existe una correlación elevada de los resultados obtenidos con este método al compararlos con G&P y TW, mientras que otros autores concluyen que BonAge[®] no es un método válido para determinar la EO. También SonicBone (Rishon Lezion, Israel) ha desarrollado recientemente otro dispositivo portátil, BAUST[™], que utiliza un método cuantitativo de tecnología ultrasonográfica y señalan que la EO obtenida es comparable a la lectura de los métodos tradicionales. De todas maneras, la validez de estos sistemas requerirá la validación con estudios en cohortes mayores y en diferentes poblaciones y grupos étnicos ^(17, 21-24).

1.2. El papel de la EO en el estudio de los trastornos de la pubertad

La pubertad es un proceso complejo que involucra la activación y maduración del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal. El período puberal se caracteri-

za por el desarrollo de las características sexuales secundarias, la adquisición de la capacidad reproductiva y la aceleración del crecimiento que culmina al alcanzar la talla adulta^(4,6).

La evaluación clínica de la maduración puberal se vale de los estadios de Tanner que evalúan la evolución de la mama y vello púbico en la niña y en la evaluación de genitales y vello púbico en el varón. El crecimiento puberal, que representa del 15% al 20% de la estatura adulta es indudablemente una de las características más importantes entre los notables cambios físicos que ocurren durante la pubertad. En las niñas el aumento de talla total es de aproximadamente 25 cm y el pico de velocidad de crecimiento ocurre aproximadamente a la edad de 12 años y es de 9 cm/año. Los niños, sin embargo, en promedio, alcanzan una velocidad de crecimiento máxima de 10,3 cm/año y este pico de crecimiento suele ocurrir 2 años más tarde que las niñas, y la ganancia aproximada de talla en el periodo puberal es de alrededor de 28 cm. Al final de la pubertad el crecimiento se desacelera hasta que cesa debido a la fusión epifisaria⁽⁴⁾.

La pubertad normal sigue una secuencia de hechos físicos y fisiológicos predecible. Sin embargo, la edad de inicio de la pubertad difiere en los niños sanos: la edad promedio en las niñas es de 9,5 a 10 años y en los niños de 11,5 a 12 años, pero puede variar de 8 a 13 años en niñas y de 9 a 14 años en niños. También, la progresión puberal y el tiempo y magnitud del pico de velocidad de crecimiento puede variar considerablemente. Por tanto, la edad cronológica no suele reflejar el estado de madurez puberal, por lo que se hace necesario encontrar parámetros que permitan evaluar la edad biológica. En este sentido, como ya se comentó, la maduración esquelética puede servir como un indicador de la edad biológica⁽⁴⁾.

La maduración ósea está regulada por complejas interacciones hormonales que involucran al eje somatotropo, tiroideo, suprarrenal y gonadal. A lo largo de la infancia y la pubertad, los huesos cambian de tamaño y forma por lo que a medida que el niño crece, los huesos carpianos y tarsales de las manos y los pies y sus respectivas epífisis se calcifican y aparecen en las radiografías. Durante la pubertad la maduración ósea se acelera y las porciones cartilaginosas de las epífisis terminan fusionándose. Esta fusión se produce habitualmente a la edad ósea de 15 en las niñas y 17 en los niños. Estos cambios en la placa de crecimiento a menudo ocurren paralelamente a los cambios evolutivos observados durante el desarrollo puberal. De tal manera que condiciones fisiológicas o patológicas asociadas con retraso en la maduración esquelética también tienden a retrasar el inicio de la pubertad, mientras que los que aceleran la maduración ósea

tienden a acelerar el inicio y evolución de la pubertad⁽⁴⁾.

La exposición a niveles elevados de estradiol, testosterona o andrógenos suprarrenales, como ocurre en la pubertad precoz, la hiperplasia suprarrenal congénita, y el hipertiroidismo persistente condicionan una aceleración importante de la MO. Mientras que este avance de la EO es menor en la adrenarquia precoz, y aún menos marcado en el paciente con sobrepeso, en talla la alta constitucional o incluso en algunas displasias óseas. Por el contrario, condiciones que retrasan la maduración del esqueleto, como las enfermedades crónicas y la malnutrición, el hipotiroidismo, el retraso constitucional del crecimiento y la deficiencia de la hormona del crecimiento presentan un retraso tanto en EO como en el inicio de la pubertad⁽⁴⁾.

De ahí el papel fundamental que tiene el estudio de la EO (figura 1) en la evaluación y manejo del niño con trastornos del crecimiento y la pubertad. Contribuyendo en el análisis diagnóstico del niño con pubertad normal, variantes normales de la pubertad, pubertad precoz y pubertad retrasada. La EO, asimismo, permite evaluar por diferentes métodos, aunque con limitaciones, la predicción de crecimiento. También es importante en la toma de decisiones terapéuticas y seguimiento de su eficacia^(4,6-8).

Pubertad precoz y maduración ósea

La pubertad precoz (PP) se define como el inicio del desarrollo de las características sexuales secundarias antes de los 8 años de edad en las niñas y de los 9 años en los niños. Dependiendo de su etiología se clasifica en tres categorías: 1) pubertad precoz central (PPC) o dependiente de gonadotropinas, cuya causa en más del 80% de los pacientes se debe a una activación idiopática del eje gonadotrópico, y en el resto de los casos a anomalías o tumores del sistema nervioso (SNC). 2) pubertad precoz periférica o independiente de gonadotropinas, causada por secreción periférica de hormonas sexuales bien sea de origen gonadal o suprarrenal y también por producción de gonadotropina coriónica humana ectópica por un tumor de células germinales, o incluso puede ser de origen exógeno por consumo o aplicación de sustancias que contengan esteroides sexuales. 3) pubertad precoz incompleta, que consiste en el desarrollo aislado de la mama (telarquia prematura) o del vello púbico o axilar mediado por andrógenos producidos en las glándulas suprarrenales (adrenarquia precoz). El curso de la pubertad también varía y su espectro comprende desde formas lentamente progresivas hasta rápidamente progresivas. En las que progresan pausadamente el potencial de crecimiento puberal habitualmente se conserva y por tanto la talla

adulto no suele afectarse; mientras que la PP que progresa rápidamente se caracteriza por un rápido desarrollo de las características sexuales secundarias, menarquia temprana en las niñas, aceleración de la velocidad de crecimiento y una talla que suele ser elevada con respecto a lo que se esperaría por potencial genético en el momento del diagnóstico pero que finalmente acabará comprometiendo la talla adulta. La principal preocupación en la evaluación inicial en estos pacientes es identificar la etiología subyacente y excluir patología del SNC o gonadal. La preocupación secundaria es definir el ritmo de progresión puberal para poder seleccionar a aquellos pacientes que deberían recibir tratamiento⁽⁴⁾.

En el análisis clínico de los trastornos de la pubertad el estudio de la EO tiene un papel importante. En la PPC la exposición prematura a las hormonas sexuales acelera la tasa de maduración ósea de tal manera que la EO en el paciente con PPC está generalmente avanzada con respecto a su edad cronológica. De hecho, la evaluación de la EO en el momento del diagnóstico ayuda a diferenciar entre el paciente con PPC rápidamente progresiva y variantes lentas. El adelanto de la EO con respecto a la EC en las formas rápidamente progresivas es mayor de 2 SD, mientras que en las lentamente progresivas es solo de 1 a 2 SD. No obstante, el grado de avance de la EO no siempre puede servir como un marcador preciso del ritmo puberal. Por ejemplo, podría estar solo algo adelantada cuando el diagnóstico se realiza cerca del inicio de la pubertad y ya en etapas posteriores del desarrollo puberal si se podría encontrar un avance mayor con respecto a la EC. La predicción de talla final, si bien no es un método exacto y absolutamente fiable, continúa siendo una herramienta de análisis en el estudio del paciente con PPC e incluso un factor a valorar para la indicación de tratamiento. A pesar de ello es importante tomar en consideración que por ejemplo en series de pacientes históricas con PPC no tratados, la precisión de la predicción de talla no fue satisfactoria ya que se observó una sobreestimación de la talla final de entre 3,7 y 5,9 cm en niñas, mientras que, en los niños, si bien existe poca información disponible, la diferencia parece ser aún mayor. Esta inexactitud se debe a que los métodos más ampliamente utilizados para el cálculo del pronóstico de talla adulta que son el de Bayley-Pinneau y TW están basados en estudios realizados en muestras sin endocrinopatías subyacentes⁽⁴⁾. También la evaluación de la MO como se analiza en el artículo relacionado con el manejo terapéutico de la pubertad precoz tiene un papel destacado en la decisión de la indicación del tratamiento y evidentemente en el análisis y evolución de la eficacia terapéutica.

La PP incompleta bien sea la telarquia prematura o adrenarquia precoz, se consideran variantes de la

pubertad normal. En estos casos la EO se encuentra acorde a la EC o ligeramente avanzada y la velocidad de crecimiento no está acelerada. No obstante, en estos niños debe vigilarse su evolución ante la posibilidad de estar en periodos iniciales de una PP verdadera. La telarquia prematura se caracteriza por un desarrollo mamario aislado y ausencia de otros signos de pubertad, velocidad de crecimiento normal y EO normal o, como ya se comentó, con un leve adelanto en relación a la EC. La mayoría de los casos son idiopáticos y se presentan alrededor de los 2 años de edad, aunque puede ya observarse en la recién nacida, puede remitir espontáneamente o tener una progresión muy lenta. De un 14% a un 20 % pueden progresar a una PP isosexual verdadera. Estas pacientes deben seguir un control regular que incluya evaluación de los signos de pubertad, velocidad de crecimiento y maduración ósea⁽⁴⁾.

En relación a la adrenarquia prematura definida por la aparición de vello pubiano o axilar antes de los 8 años en niñas y 9 en varones, cuando se han excluido otras causas de adrenarquia como tumores productores de andrógenos o defectos de la esteroidogénesis, se observa que la EO está algo adelantada, aunque con una progresión lenta de su avance y de manera general no parece haber un compromiso de la talla final⁽⁴⁾.

Pubertad retrasada y maduración ósea

La pubertad retrasada se define como la ausencia de características sexuales secundarias (incremento del volumen testicular > 4 cm en niños y desarrollo de la mama en niñas) a una edad mayor de 2 a 2,5 DE que la media de la población. De manera general cuando se inicia la pubertad a la edad de 14 años en niños y 12-13 años en niñas. La pubertad retrasada es consecuencia de una secreción inadecuada de esteroides gonadales debida a trastornos del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Se suele clasificar en dos grupos: 1) fallo gonadal primario debido a diversas enfermedades gonadales, que se caracterizan por niveles elevados de gonadotropinas y bajos de hormonas sexuales. 2) hipogonadismo secundario debido a la disfunción hipotalámica, hipopituitarismo, o hiperprolactinemia, caracterizada por niveles bajos de hormonas sexuales y gonadotropinas. La alteración de la secreción y / o acción de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropina (GnRH) es la causa más frecuente de hipogonadismo secundario. Puede ser funcional, como ocurre en el retraso constitucional del crecimiento y la pubertad, deberse a enfermedades crónicas, ejercicio excesivo, desnutrición, estrés e incluso algunos medicamentos. También en entidades patológicas como el Síndrome de Kallmann, el hipogonadismo hipogonadotrópico (HH) aislado idiopático y en tumores que afecten el área

hipotálamo-hipofisaria; por ejemplo, craneofaringiomas ⁽⁴⁾.

El diagnóstico del retraso constitucional del crecimiento y la pubertad (RCCP) es esencialmente un diagnóstico de exclusión, estos niños son sanos, aunque presentan retraso en el inicio de pubertad, pero con progresión normal y el crecimiento durante la pubertad está ligeramente reducido. Aunque en general parece no comprometerse la talla final, hay discusión sobre ello. En niños con insuficiencia gonadal primaria o hipogonadismo permanente se observa que, durante la pubertad, la aceleración del crecimiento no ocurre y la fusión epifisaria se retrasa considerablemente y el paciente puede adquirir un hábito eunocóide. No obstante, en el síndrome de disgenesia gonadal el patrón de crecimiento que presentan no se atribuye a la falla gonadal primaria sino a defectos esqueléticos asociados como se observa en el síndrome de Turner. En pacientes con retraso constitucional del crecimiento y la pubertad o con hipogonadismo hipogonadotropo funcional el retraso del crecimiento y la EO retrasada se manifiesta antes de la edad esperada de inicio puberal y, debido a que la mayoría de estos trastornos tienen en común un defecto funcional en la secreción de GnRH y / o su acción, no hay ninguna prueba confiable que facilite el diagnóstico diferencial en el periodo prepuberal ⁽⁴⁾.

La información que aporta la EO en estos casos suele ser útil y debería realizarse de forma rutinaria en niños con retraso del crecimiento y / o pubertad. El inicio de la pubertad normalmente corresponde con un rango EO de 11 a 13 años en niños y de 9,5 a 11 años en niñas. Aunque el grado de retraso de la EO no permite clarificar el diagnóstico, su determinación podría ser útil en la evaluación inicial y diferencial entre RCCP y el HH aislado. Por otra parte, cuando la maduración ósea retrasada está asociada con una velocidad de crecimiento reducida se deberían investigar otros trastornos endocrinos como la deficiencia de GH, hipotiroidismo, y enfermedades sistémicas crónicas. Como se comentó en el apartado sobre la pubertad precoz la EO en el paciente que necesite recibir tratamiento resulta importante no solo para la decisión y momento de iniciar el tratamiento, sino para el seguimiento del paciente ⁽⁴⁾.

1.3. Otras utilidades de la radiografía de mano para el diagnóstico

La radiografía de mano-muñeca ofrece además de la posibilidad de valorar la edad biológica o maduración ósea, información que ayuda al clínico para el diagnóstico de entidades que pueden estar asociadas o no a una MO anormal. Por ejemplo, en la deficiencia de SHOX se puede observar la deformidad de madelung o en el síndrome de Turner el acorta-

miento del cuarto metacarpiano, ambos signos radiológicos característicos de dichas entidades. Y en el pseudohipoparatiroidismo acortamiento de los metacarpianos cuarto y quinto. También en otras enfermedades endocrinas se visualizan hallazgos radiográficos típicos en la radiografía de mano y muñeca: mineralización anormal en el raquitismo, retraso en el desarrollo del carpo en el hipotiroidismo, signos de resorción cortical en el hiperparatiroidismo. Asimismo, muchas enfermedades crónicas también tienen alteraciones óseas que se puede reconocer en este estudio, por ejemplo, osteopenia periarticular y ampliación metafisaria en la artritis idiopática juvenil. Huesos del metacarpo y falanges alargados y gráciles en el síndrome de Marfan, entre otros. De allí que, aunque actualmente se están desarrollando métodos automatizados para la evaluación de la EO sigue siendo importante que la radiografía sea valorada por el radiólogo y el endocrinólogo pediatra en la búsqueda de otros aspectos que puedan ayudar al diagnóstico del paciente. También hay que considerar otros estudios radiográficos como la serie ósea en algunos casos de pubertad precoz; por ejemplo en el síndrome de McCune-Albright que cursa con PPP, en la serie ósea se pueden observar signos característicos como la displasia fibrosa poliostótica y lesiones de esclerosis (figura 4).

Figura 4. Paciente diagnosticada de síndrome de McCune-Albright con pubertad precoz periférica en la que se observan lesiones de esclerosis en el estudio óseo.



2. ECOGRAFÍA

La ultrasonografía o ecografía es un estudio versátil y muy útil por su accesibilidad e inocuidad como prueba complementaria para el diagnóstico y seguimiento en el campo de la endocrinología pediátrica. Ya se comentó en la sección anterior la utilidad que podría tener incluso en la determinación de la maduración ósea. Aunque donde adquiere, sin duda, relevancia es en la evaluación de las características de los órganos sexuales en niñas y niños y también en la evaluación de las alteraciones adrenales.

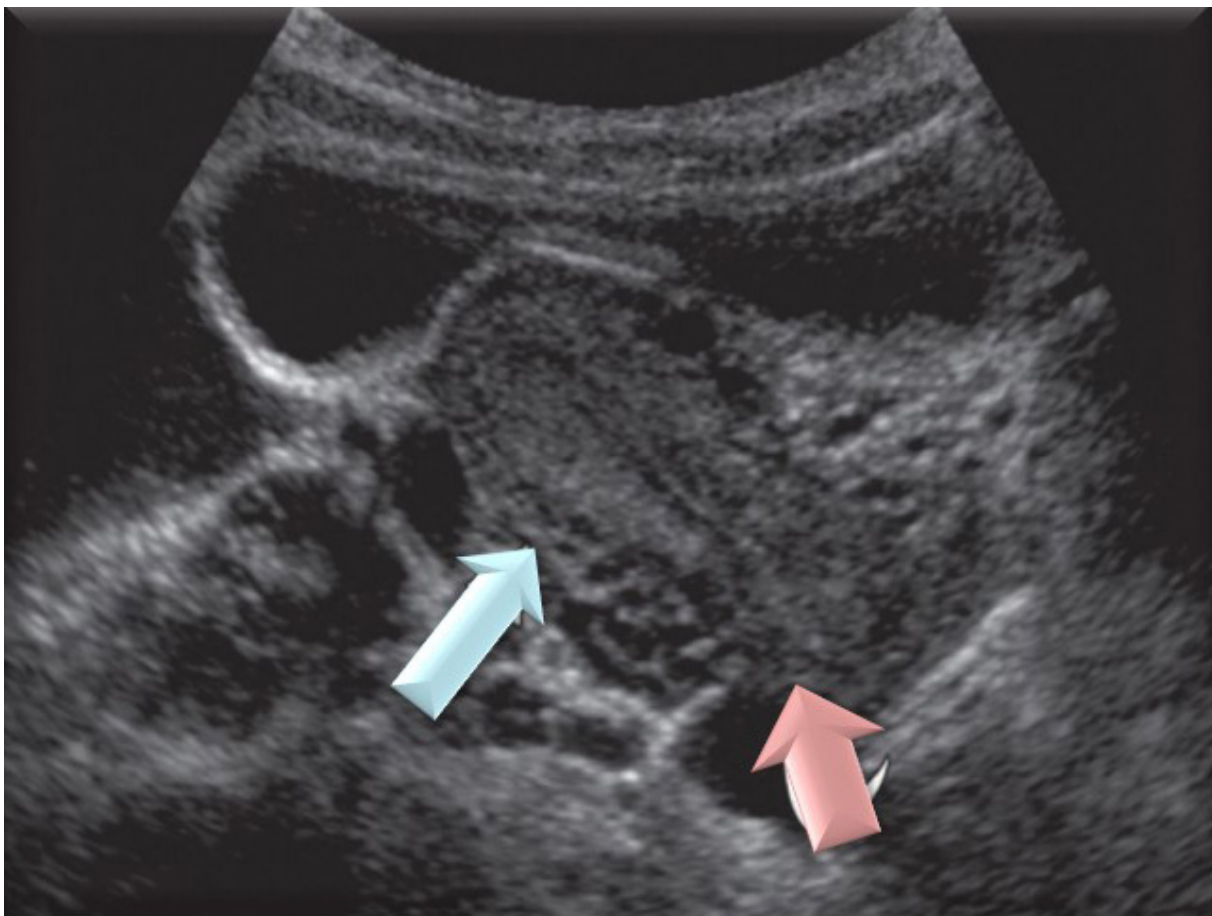
Esta técnica de imagen resulta de primera elección para la evaluación de la anatomía normal de pelvis, ovarios, testículo y en consecuencia en la evaluación de la pubertad normal y patológica. Una interpretación adecuada de los hallazgos ecográficos requiere que el ecografista esté familiarizado con la apariencia de los órganos y las características evolutivas de los mismos dependientes de la edad del paciente ⁽²⁵⁻²⁷⁾.

El mejor método de imagen para explorar el tamaño y la morfología de los órganos pélvicos femeninos

es la ecografía. El útero neonatal está agrandado debido a la influencia de las hormonas maternas, el cérvix es más grande que el *fundus*. La longitud máxima del útero es de 3,4 cm, y el diámetro anteroposterior promedio es de 1,4 cm con un máximo de 2,1 cm. En la gran mayoría de las recién nacidas la banda endometrial es visible como una línea ecogénica que puede estar rodeada por un halo hipoeoico. Después de los primeros meses de vida el útero es recto y de configuración tubular, con el cuello uterino del mismo tamaño o ligeramente más largo que el fondo uterino. La longitud media es de 3,3 cm, con un límite de hasta 4-4,5 cm a los 7 años de edad. El límite superior de normalidad para el diámetro anteroposterior del útero prepuberal es de 1 cm. El revestimiento endometrial generalmente no es visible, aunque con transductores de alta frecuencia podría verse. Al inicio de la pubertad debido a la influencia estrogénica se observa un agrandamiento mayor del fondo uterino con respecto al cuello uterino, la línea endometrial se podría observar y el útero adquiere la forma de pera característica de la mujer (figura 5) ^(5, 28).

Los ovarios se pueden visualizar en la ultrasonografía transabdominal en la mayoría de las niñas pre-

Figure 5. Imagen ecográfica que muestra la morfología del útero puberal.



Se observa que el cuerpo uterino (flecha azul) es más grande que el cuello uterino (flecha rosa). (Adaptado ⁵).

púberes. El tamaño y la apariencia del ovario en las niñas es más variable de lo que se creía. En los primeros meses de vida, el volumen medio de los ovarios es de 1,06 cm³ con un límite superior de 3,6 cm³. Este volumen máximo disminuye a 2,7 cm³ a la edad de 12 meses, luego a 1,7 cm³ entre el primer y el segundo año de vida. Después de los 2 años, el volumen medio permanece por debajo de 1 ml hasta los 7 años. El ovario prepuberal entre los 2 y 7 años de edad suele ser homogéneo, pero muchas niñas tienen algunos folículos pequeños (< 9 mm). Se han encontrado folículos pequeños en el 84% de los ovarios en niñas menores de 2 años y en al menos la mitad de las niñas prepúberes mayores de 2 años. Solo un porcentaje pequeño de niñas sanas en edad prepuberal tienen quistes más grandes (> 9 mm) ⁽⁵⁾.

Los ovarios de pacientes con pubertad precoz e incluso con telarquia prematura aislada o adrenarquia pueden tener un ovario con una morfología madura con seis o más quistes pequeños o incluso mayores de 9 mm. No obstante, para muchos clínicos el tamaño y la forma del útero son unos indicadores de estimulación estrogénica más confiables que el tamaño y características del ovario ⁽⁵⁾.

En el varón la ecografía y los transductores de alta frecuencia permiten identificar perfectamente a los testículos en el interior del escroto o en el canal inguinal. Los testículos de un neonato son bastante pequeños, midiendo 1 cm de longitud. Aumentan lentamente de tamaño hasta la pubertad, cuando la liberación de gonadotropinas provoca un agrandamiento rápido de los testículos. Aparte de su reducido tamaño, los testículos de los niños pequeños son similares en su patrón ecográfico al de etapas posteriores del desarrollo. Su morfología es ovoide con un apéndice superior en forma de coma que corresponde al epidídimo y un contenido con un patrón ecogénico medio y homogéneo ⁽²⁴⁾.

La ecografía y su papel en el diagnóstico de la patología de la pubertad

Los estudios ecográficos constituyen una herramienta diagnóstica en el estudio de la patología puberal que aporta información relevante en la investigación de la etiopatogenia del cuadro clínico, especialmente en los casos de sospecha clínica de PPP ⁽⁵⁾.

El conocimiento de la apariencia ecográfica normal de los órganos pélvicos es la base para el reconocimiento de los hallazgos patológicos. El ultrasonido es el estudio de imagen de elección para evaluar los órganos pelvianos, especialmente en la niña, y sus indicaciones incluyen el estudio de quistes observados en ultrasonido fetal, malformaciones uro-

genitales en recién nacidos, pubertad precoz, flujo vaginal o sangrado anormal y amenorrea ^(26, 28).

La ecografía pélvica en la niña puede detectar quistes ováricos e incluso tumores. El volumen uterino mayor a 2,0 ml ha mostrado un 89% de sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de pubertad precoz ⁽²⁾. El hallazgo de un quiste ovárico de 9 mm o más en una niña con pubertad precoz es muy sugestivo de PPP debida a la secreción autónoma de estrógenos ováricos, en estos casos el ovario contralateral está dentro de los límites de tamaño normal, pero el útero tiene una morfología y tamaño puberal debido a la estimulación estrogénica. Por el contrario, las niñas con PPC a menudo tienen quistes bilaterales pequeños (< 9 mm). Los quistes ováricos también se observan en niñas con hipotiroidismo antiguo no tratado. Estos quistes generalmente son bilaterales. El tratamiento con tiroxina produce una regresión de los mismos ^(5, 24-29).

En el varón la ecografía testicular puede detectar microlitiasis testicular que se encuentra en la mayoría de los niños con síndrome de McCune-Albright, tumores de las células de Sertoli, tumores de células de Leydig no palpables y debe realizarse en casos de observarse asimetría testicular o pubertad precoz periférica. Los tumores de células de Leydig representan alrededor del 1% -3% de todos los tumores testiculares. Aproximadamente el 20% de los casos ocurren en pacientes menores de 10 años de edad y son con frecuencia unilaterales y solitarios, pero el 3% son bilaterales. Estos tumores producen esteroides sexuales dando lugar a síntomas de pubertad precoz. Alrededor del 10% -15% de los tumores de células de Leydig son malignos ^(5, 24-29).

3. RESONANCIA MAGNÉTICA

En todos los casos de pubertad precoz central progresiva la RM cerebral debería realizarse para determinar si existe una lesión hipotálamo hipofisaria. La prevalencia de estas alteraciones es más alta en varones (40 a 90%) que en niñas (8-33%) con pubertad precoz; aunque cuando la pubertad en ellas se inicia después de los 6 años la prevalencia puede disminuir a un 2%, según algunos estudios. Diferentes autores han intentado desarrollar algoritmos diagnósticos para la toma de decisión de realización de RM basados en la edad y niveles de estradiol que podría excluir la necesidad de su realización en un tercio de las niñas, aunque no han sido validados. Hay estudios que señalan que, a una menor edad, una rápida progresión de la pubertad y altas concentraciones de estradiol son factores que pueden predecir un mayor riesgo de anomalías cerebrales. En este sentido hay autores que señalan en base a sus observaciones que niñas que presentaban hamartomas hipotalámicos eran menores de

6 años y tenían elevadas las medias tanto basales como estimuladas de LH, la razón LH/FSH, las concentraciones de estradiol y también la longitud uterina. Sin embargo, esta información no parece ser predictiva claramente de lesión cerebral, ya que todos los parámetros se superponen ampliamente en las niñas con y sin lesiones cerebrales^(2-3, 30).

La RNM permite valorar las características anatómicas de la región hipotálamo-hipofisaria y detectar alteraciones congénitas, quistes hipofisarios, hamartomas del *tuber cinereum* (figura 6), lesiones tumorales hipotalámicas e hipofisarias como el craneofaringioma y el astrocitoma, así como tumores de la región pineal entre otros. De ellos es el hamartoma hipotalámico la lesión del SNC que con más frecuencia se relaciona con casos de PPC, especialmente cuando la clínica se presenta a edades tempranas. Los hamartomas pueden sésiles (intra-hipotalámicos) o pedunculados (parahipotalámicos). Los pedunculados son los que más se asocian con PPC^(5, 25).

También se han encontrado en pacientes con PP hallazgos incidentales en la resonancia magnética cerebral que no parecen estar relacionados con el

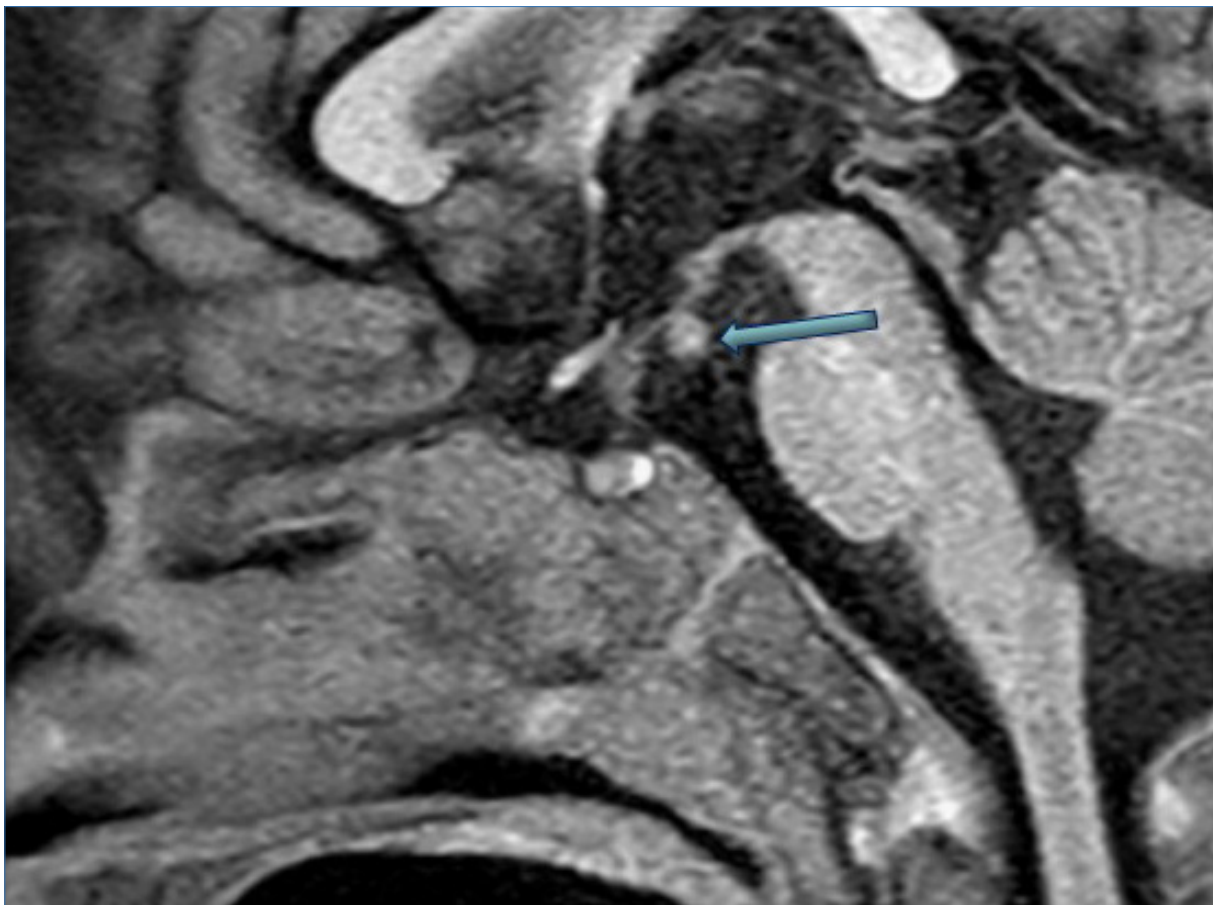
cuadro clínico y que generan preocupación en la familia y en ocasiones estudios repetitivos innecesarios. Entre los más frecuentemente descritos, 11% de los casos, se encuentran agrandamiento de la glándula, microadenomas y quistes pineales^(3, 31-32).

La resonancia magnética cerebral no parece ser útil en pacientes con historia familiar de PPC. En estos casos los estudios genéticos podrían preceder a la realización de la RM, que podría posponerse al resultado del estudio genético o incluso evitar su realización. Por ejemplo, en pacientes portadores de mutaciones de pérdida de función en *MKRN3*, causa frecuente de enfermedad familiar, ya que no muestran alteraciones en la RM^(3, 33).

CONCLUSIONES

- Las pruebas de imagen en la evaluación de la pubertad y patología asociada continúan siendo parte de las pruebas complementarias fundamentales para efectuar una adecuada aproximación diagnóstica y seguimiento clínico y terapéutico.

Figura 6. RM cerebral centrada en región sellar en la que se identifica (flecha) un hamartoma del tuber cinereum en un niño de 1,1 años de edad con pubertad precoz.



- Entre las pruebas habría que destacar la evaluación de la EO que, aunque es una medida cualitativa y no cuantitativa, proporciona tanto en el estudio de la pubertad precoz como de la pubertad retrasada información relevante necesaria para precisar el diagnóstico clínico, la evolución e incluso para apoyar decisiones terapéuticas y monitorización de su eficacia.
- Pruebas de imagen como la ecografía pélvica, la ecografía testicular, y la RNM cerebral ayudan a precisar el diagnóstico etiológico en el paciente con patología puberal y también son un apoyo en el seguimiento clínico.
- La ecografía pélvica en la niña puede detectar quistes ováricos e incluso tumores. El volumen uterino mayor a 2.0 ml ha mostrado un 89% de sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de pubertad precoz y la ecografía testicular puede detectar tumores de células de Leydig no palpables y debe realizarse en casos de observarse asimetría testicular o pubertad precoz periférica.
- La PPC suele ser idiopática en las niñas mientras que en los niños se relaciona con lesiones del SNC con mayor frecuencia; siendo por tanto esencial la realización de una RNM cerebral en ellos. En las niñas, aunque se discute su realización, debería siempre realizarse en las menores de 6 años. En las mayores de esta edad es discutible, aunque la mayoría de los centros continúan incluyéndola en el plan diagnóstico.
- A pesar de la importancia de las pruebas de imagen para el diagnóstico de los trastornos de la pubertad; solo son útiles en el contexto de una evaluación clínica exhaustiva que incluya una anamnesis, exploración física y auxológica completa, realización de pruebas bioquímicas e incluso genéticas. La integración de estos aspectos es la única forma de llegar a una aproximación diagnóstica del cuadro clínico que presenta el paciente y, además, permite valorar el momento apropiado para el inicio y fin del tratamiento en el paciente que lo requiera.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Abreviaturas: EC: Edad cronológica, EO: Edad ósea, G&P: Greulich y Pyle, MO: Maduración ósea, mSv: milisievert, PPC: pubertad precoz central, PPP: pubertad precoz periférica, RM: resonancia magnética, SNC: Sistema Nervioso Central, TAC:

Tomografía Axial Computarizada, TW: Tanner y Whitehouse, RCCP: retraso constitucional del crecimiento y la pubertad.

Referencias Bibliográficas

1. Nathan BM, Palmert MR. Regulation and disorders of pubertal timing. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34(3):617-41.
2. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008;358 (22):2366-77.
3. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4(3):265-74.
4. Lazar L, Phillip M. Pubertal Disorders and Bone Maturation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012; 41(4):805-25.
5. Chung EM, Biko DM, Schroeder JW, Cube R, Conran RM. From the radiologic pathology archives: precocious puberty: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2012; 32(7): 2071-99.
6. Acchermann J.C. Delayed puberty. En *Pediatric Endocrinology. Mechanisms, Manifestations and Management.* Pescovitz O H and Eugster E A. Ed. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia USA, 2004: 334-348 .
7. Martin DD, Wit JM, Hochberg Z, Sävendahl L, van Rijn RR, Fricke O, et al. The use of bone age in clinical practice– part 1. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 1-9.
8. Martin D.D, Wit J.M, Hochberg Z, van Rijn R.R, Fricke O, Werther G, et al. The use of bone age in clinical practice– part 2. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 10-16.
9. Greulich WW, Pyle S. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. *Am J Med Sci* 1959; 238 (3): 393.
10. Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron N, Marshall WA, Healy MJR, Goldstein H. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height, 2nd ed. London: Academic Press, 1983.
11. De Sanctis V, Di Maio S, Soliman AT, Raiola G, Elalaily R, Millimaggi G. Hand X-ray in pediatric endocrinology: skeletal age assessment and beyond. *Indian J Endocrinol Metab* 2014; 18 (Suppl 1): S63-71.

12. Bull RK, Edwards PD, Kemp PM, Fry S, Hughes IA. Bone age assessment: a large scale comparison of the Greulich and Pyle, and Tanner and Whitehouse (TW2) methods. *Arch Dis Child* 1999; 81 (2): 172-3.
13. Tanner JM, Whitehouse RH, Healy MJR. A new system for estimating the maturity of the hand and wrist, with standards derived from 2600 healthy British children. Part II. The scoring system. Paris, International Children's Centre; 1962.
14. Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron N..., Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 method), 2a ed London. Academic Press Limited 1975.
15. Hernández M. El patrón del crecimiento humano y su evaluación. En *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 4ta Edición. Pombo ed. Mc Graw Hill interamericana 2009: 152-174.
16. Tanner JM, Healy MJR, Goldstein H, et al. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW3 method). 3rd ed. London: Saunders; 2001
17. Satoh M. Bone age: assessment methods and clinical applications. *Clin Pediatr Endocrinol* 2015; 24:143-52.
18. Thodberg HH, Kreiborg S, Juul A, Pedersen KD. The BoneXpert method for automated determination of skeletal maturity. *IEEE Trans Med Imaging* 2009; 28: 52-56.
19. Terada Y, Kono S, Tamada D, Uchiumi T, Kose K, Miyagi R, et al. Skeletal age assessment in children using an open compact MRI system. *Magn Reson Med* 2013; 69: 1697-702.
20. Terada Y, Kono S, Uchiumi T, Kose K, Miyagi R, Yamabe E, et al. Improved reliability in skeletal age assessment using a pediatric hand MR scanner with a 0.3T permanent magnet. *Magn Reson Med Sci* 2014;13: 215-9.
21. Mentzel HJ, Vilser C, Eulenstein M, Schwartz T, Vogt S, Böttcher J, et al. Assessment of skeletal age at the wrist in children with a new ultrasound device. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 429-33.
22. Shimura N, Koyama S, Arisaka O, Imataka M, Sato K, Matsuura M. Assessment of measurement of children's bone age ultrasonically with Sunlight BonAge. *Clin Pediatr Endocrinol* 2005;14 (Suppl 24): 17-20.
23. Khan KM, Miller BS, Hoggard E, Somani A, Sarafoglou K. Application of ultrasound for bone age estimation in clinical practice. *J Pediatr* 2009;154 (2): 243-7.
24. Rachmiel M, Naugolni L, Mazor-Aronovitch K, Koren-Morag N, Bistritzer T. Bone Age Assessments by Quantitative Ultrasound (SonicBone) and Hand X-ray Based Methods are Comparable. *Isr Med Assoc J*. 2017;19(9):533-538.
25. Rovira i Gols A, Sentis i Crivellé M, Bertomeu Valecillos M. Diagnóstico por la imagen en endocrinología pediátrica. En: *tratado de Endocrinología Pediátrica IV Edición*. M. Pombo ed. McGraw Hill Interamericana 2009: 913-941.
26. Asăvoaie C, Fufezan O, Coșarcă M. Ovarian and uterine ultrasonography in pediatric patients. Pictorial essay. *Med Ultrason*. 2014;16(2): 160-7.
27. Badouraki M1, Christoforidis A, Economou I, Dimitriadis AS, Katzos G. Sonographic assessment of uterine and ovarian development in normal girls aged 1 to 12 years. *J Clin Ultrasound*. 2008;36(9):539-44.
28. Badouraki M1, Christoforidis A, Economou I, Dimitriadis AS, Katzos G. Evaluation of pelvic ultrasonography in the diagnosis and differentiation of various forms of sexual precocity in girls. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(6):819-27
29. Stranzinger E1, Strouse PJ. Ultrasound of the pediatric female pelvis. *Semin Ultrasound CT MR*. 2008;29(2):98-113.
30. Chalumeau M, Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Bréart G, Brauner R. Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. *Pediatrics*. 2002;109(1):61-7
31. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon, et al. Pathological and incidental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty. *PLoS One*. 2012;7(1):e29829
32. Pedicelli S, Alessio P, Scirè G, Cappa M, Cianfarani S. Routine screening by brain magnetic resonance imaging is not indicated in every girl with onset of puberty between the ages of 6 and 8 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4455-61.
33. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Brito VN, Gill JC, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med* 2013; 368: 2467-75.