

Patología tumoral ovárica infrecuente: Comentarios a partir de 3 casos

Nancy Villarreal Peña¹, Carlos Pavía Sesma², Adriana Cerdón³, José María Ribó⁴,
Mariona Suñol Capella⁵, Antonio Cardesa⁶

¹Sección de Endocrinología infantil, Servicio de Pediatría. Clínica Corachan. Barcelona.

²Endocrinología Pediátrica. Hospital de Nens de Barcelona. Barcelona.

³Sección de Radiología. Hospital de Nens de Barcelona. Barcelona.

⁴Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona.

⁵Departamento de Patología. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona.

⁶Servicio de Anatomía Patológica. Clínica del Pilar. Barcelona.

Resumen

Se presentan tres casos de patología tumoral ovárica: El primero (6 a.) se manifestó como pseudo-pubertad precoz. El segundo (8 a. 4 m.) como pubertad avanzada rápidamente progresiva y el tercero (11 a. 10m.) fué un hallazgo casual. Las dos primeras niñas presentaban telarquia, aumento de la velocidad de crecimiento y maduración ósea avanzada; en ambas se practicó la prueba de estímulo con triptorelina, dando como resultado en el caso número uno un aumento del estradiol, con supresión de gonadotropinas, mientras que en el segundo caso, fue evidente la activación del eje hipofiso - gonadal. Los marcadores tumorales fueron negativos y la ecografía pélvica mostró un nódulo ovárico izquierdo en el caso 1 y una tumoración mixta retrovesical en el caso 2. En el caso 3, el diagnóstico fue un hallazgo casual durante una ecografía abdominal solicitada para el estudio de su obesidad.

En las tres pacientes se realizó una ooforectomía izquierda, con el diagnóstico histopatológico de tumor de células de la granulosa juvenil en el caso 1 y

teratoma quístico maduro en los casos 2 y 3. Tras dos años de control, no se ha detectado recidiva en ningún caso, y la pubertad progresa de forma regular en los casos 2 y 3.

Palabras clave: Pubertad precoz, Tumor de células de la granulosa, Teratoma.

Rare ovarian tumour pathology: Comments from three cases

Abstract

Three cases were presented with ovarian tumor pathology: the first case (6yr.) was presented as precocious pseudopuberty. The second case (8yr. 4 m.) presented as rapid progression of puberty and the third case (11yr. 10 m.) was an accidental discovery. The first two girls had thelarche, increased height velocity and advanced bone maturation; in both cases, tests with triptorelina were done, case one resulted in increased estradiol with suppressed gonadotropin, whilst in the second case, the activation of pituitary gonadal axis was evident. The tumor markers were negative and pelvic ultrasound showed a left ovarian nodule in case 1 and mixed tumoration behind the bladder in case 2. In case 3, the diagnosis was an incidental finding made during an abdominal ultrasound scan, which had been requested for obesity. In all three cases left oophorectomy were carried out, pathohistological diagnosis of juvenil granulosa cell tumors in case 1 and mature cystic teratoma in cases 2 and 3. After two years of control, no recurrent tumors were found in any case, and puberty progresses in a normal way in cases 2 and 3.

Correspondencia:

Nancy Villarreal Peña.

Sección de Endocrinología infantil.

Servicio de Pediatría, Clínica Corachan.

Plaza Manuel Corachan, 4. 08017 Barcelona.

Tel: 616011962

E-mail: nancyvp@hotmail.com

E-mail: nvillarreal@corachan.com

Key Words: *Precocius puberty, Granulosa cell tumors, Teratoma.*

INTRODUCCIÓN

La pubertad precoz (PP) en las niñas se define, por consenso europeo, como la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años⁽¹⁻³⁾. Su clasificación depende del origen etiológico: pubertad precoz central (PPC) por activación del eje hipotálamo - hipófiso - gonadal y pubertad precoz independiente de dicho eje, por producción autónoma y periférica de esteroides sexuales o por iatrogenia, conocida también como pseudopubertad precoz.

La PPC es idiopática en el 74% de los casos⁽⁴⁾, diagnóstico al que se llega una vez descartada la PPC neurogénica, ya sea secundaria a patología tumoral cerebral (glioma ópticos -Neurofibromatosis-, hamartomas, microadenomas, astrocitomas del quiasma óptico) o no tumoral (irradiación, displasia septo óptica, hidrocefalia, hipotiroidismo primario, etc.).

La pseudopubertad precoz en las niñas tiene diferentes etiologías como pueden ser: quistes y tumores ováricos productores de estrógenos (entre estos el tumor de las células de la granulosa (TCG) el cual puede asociarse a síndromes como Peutz-Jeghers, síndrome de Ollier y al síndrome de Maffucci), resistencia primaria al cortisol, síndrome de McCune - Albright, estrógenos exógenos, hiperplasia suprarrenal congénita, tumores productores de andró-

genos gonadales o suprarrenales y andrógenos exógenos, estos tres últimos con manifestaciones heterosexuales en las niñas.

Presentamos tres casos con el diagnóstico de pseudopubertad precoz en el primer caso, pubertad avanzada de rápida progresión en el segundo caso y pubertad normal en el tercer caso.

CASO CLÍNICO 1

Niña de 6 años remitida por telarquia y aumento de la velocidad de crecimiento. Antecedentes personales sin interés. No hay antecedente familiar de pubertad precoz o adelantada. No había medicaciones asociadas. En la exploración física presentaba un buen estado general; peso 26,8 kg; talla 127 cm (P >99; +2,78 DE). Tiroides blando, regular y no doloroso a la palpación, la palpación abdominal fue normal y los genitales externos de configuración femenina. Estadío puberal II. En la figura 1, se presenta la velocidad de crecimiento.

En la Tabla 1 se muestran los resultados de la prueba de estímulo con triptorelina⁽⁵⁾ (FSH, LH, y estradiol (E2) se determinaron por Inmunoanálisis Quimioluminescente de Partículas -CMIA). Se realizaron los marcadores tumorales β gonadotropina coriónica humana (β -HCG) y el antígeno CA 125, así como la inhibina A y la Inhibina B, con resultados normales. La maduración ósea del 36.6% equivalía a una edad ósea de 8 años y 11 meses. Se realizó una ecografía ginecológica (figura 2), mostrando un útero de 55 x 17 mm, con línea endometrial; el ova-

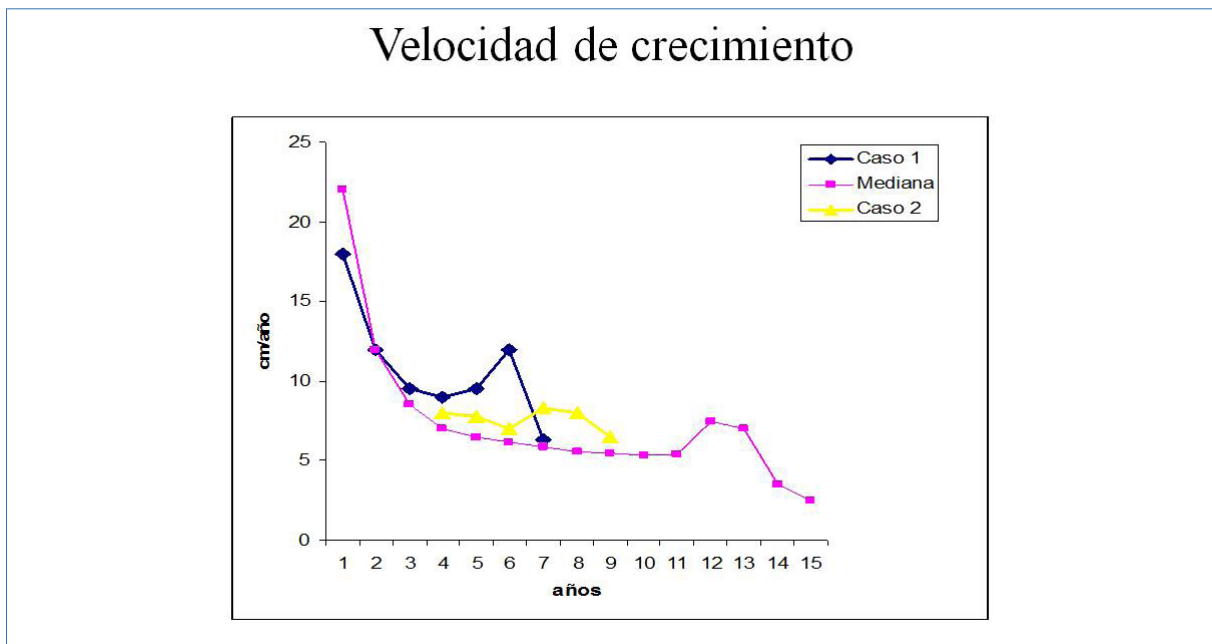


Figura 1. Velocidad de crecimiento, caso 1 y 2.

rio derecho con un volumen de 1.9 ml y el ovario izquierdo contenía una formación redondeada de 24 mm, con ecogenicidad heterogénea y con irrigación interior en el estudio doppler. La RMN cerebral fue normal.

Se realizó ooforectomía izquierda. El estudio macroscópico reveló un ovario de 3.5 x 2 x 1, 5 cm, con cápsula íntegra. Al corte presentaba un tejido amarillo de aspecto esponjoso y en su interior un nódulo bien delimitado de 3 cm. A nivel histológico (figura 3) se observaban agregados de células monomorfas, con núcleos redondos bien delimitados; estructura folicular con material eosinófilo denso y mitosis; entre los nidios tumorales se identificaba un estroma fibroblástico con algunas estructuras vasculares; no se identificó atipia. Las células tumorales expresaban vimentina, alfa-inhi-

bina y CD99. Eran negativas para citoqueratina, EMA, y proteína S100. El índice de proliferación se identificó en un 5% de las células. Diagnóstico: tumor de células de la granulosa juvenil, limitado al ovario.

A los 2 meses de la cirugía, se observó involución completa de la mama y enlentecimiento de la velocidad de crecimiento, con normalización de los niveles de estradiol. El control ecográfico a los 5 meses de la cirugía mostraba disminución del tamaño uterino y del ovario derecho. Los marcadores tumorales permanecieron normales. En el control de los 8 a. y un mes, su estadio puberal era I, la talla de 140 cm (P>99; +2,57 DE) con una velocidad de crecimiento de 6 cm/año y sin evidencia de recidiva tumoral a los 25 meses de seguimiento.

CASO CLÍNICO 2

Tabla 1. Test de Triptorelina: En el caso 1 se observa estradiol basal y postestímulo elevado. En el caso 2, se observa aumento de LH a las 3 horas postestímulo con estradiol mayor de 300 pmol/L a las 24 horas. Puntos de corte por CMIA (Inmunoanálisis Quimioluminescente de Partículas): LH Basal >0.3 U/L. LH postestímulo: > 5 U/L⁽³⁾.

Caso 1	FSH (U/L)	LH (U/L)	Estradiol (pmol/L)
0	<0.05	<0.07	187
3 horas	<0,05	<0,09	165
24 horas	<0,30	<0,1	304
Caso 2			
0	2	0,1	<65
3 horas	14,6	7	<65
24 horas	17,3	4,55	386

Niña de 8 a. y 4 m. evaluada por telarquia derecha de 15 días de evolución. De forma concomitante se había observado un aumento del ritmo del crecimiento. No refería otra sintomatología, ni había tratamientos intercurrentes. Antecedentes personales anodinos. Entre los antecedentes familiares, la menarquia materna fue a los 13 años. En la exploración física: peso 34,5 kg; talla 139.6 cm (P98; +2.19 DE). Se palpaba tiroides normal. En la palpación abdominal, presentaba sensibilidad en punto ovárico derecho, sin masas palpables. Estadio puberal II. La velocidad de crecimiento se muestra en la figura 1.

Se realizó prueba de estímulo con triptorelina, con respuesta puberal, tanto de gonadotrofinas como del estradiol (Tabla 1). Los marcadores tumorales

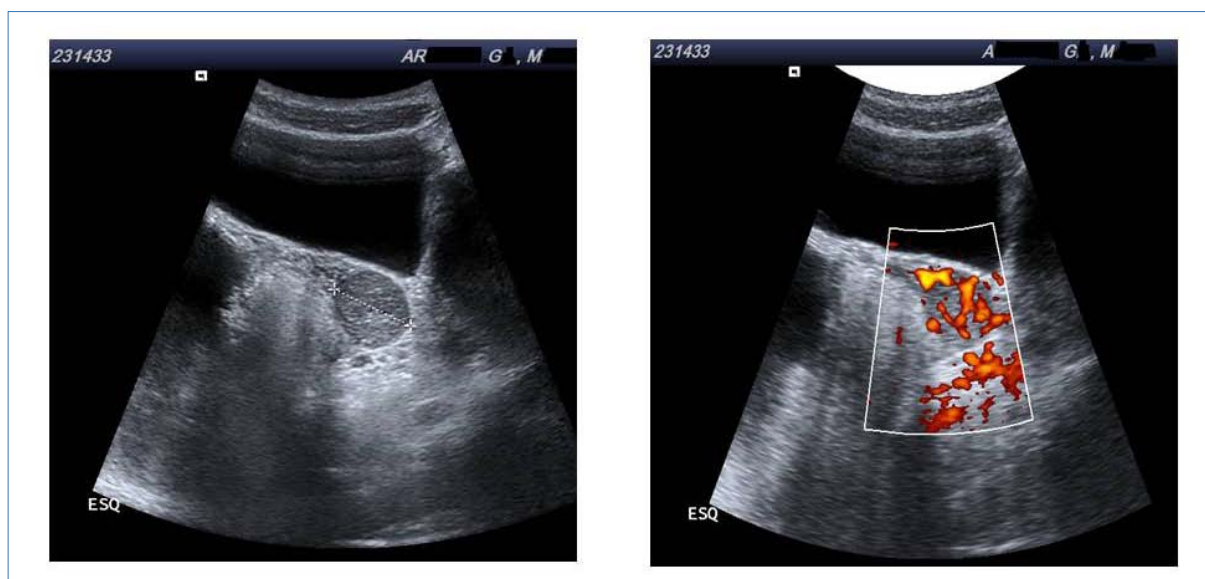


Figura 2. Ecografía pélvica, caso 1.

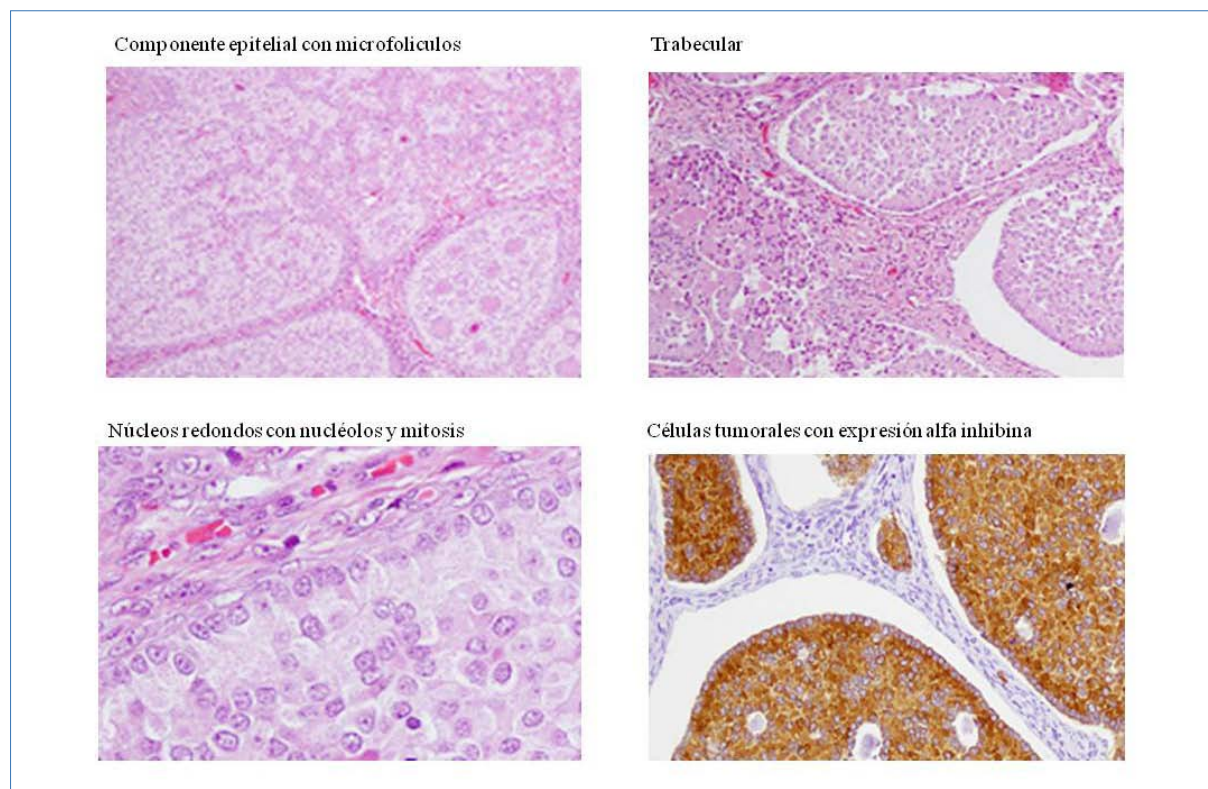


Figura 3. Histología, caso 1.

β -HCG, antígeno CA 125, CA 19.9 y el Ag carcinoembrionario fueron normales. La maduración ósea era del 46.8%, correspondiendo a una edad ósea de 10 años y 3 meses. Se realizó una ecografía ginecológica (Figura 4), que puso de manifiesto una tumoración ovárica de contenido mixto, con calcificaciones y estructuras lineales y otras en forma de dientes. El útero medía 72 x 74 mm. Con la impresión diagnóstica de probable teratoma ovárico, se realizó una ooforectomía izquierda.

El estudio macroscópico reveló una formación quística de 7 x 4.5 x 3.5 cm, con superficie lisa y blanca. Al corte presentaba un contenido seroso, adiposo y óseo. En la microscopía: superficie interna con epitelio escamoso estratificado, estructuras pilosebáceas y epitelio cilíndrico ciliado; no había atipias ni elementos inmaduros sugestivos de malignidad (Figura 5). Diagnóstico: teratoma quístico maduro.

A los 3 meses de evolución, se observó, regresión del tejido glandular mamario y disminución de la velocidad de crecimiento (Figura 1). La ecografía pélvica mostró disminución del tamaño uterino a 42 mm y el ovario derecho presentaba un volumen de 2.8 ml. A los 9 a. la niña reinició la pubertad con progresión normal y menarquía a los 10 años y 9 meses. En el último control realizado a los 10 a. y 11 m. la talla era de 159.7 cm ($P > 99$; +2,59 DE) y los ciclos eran regulares.

CASO CLÍNICO 3

Paciente de 11 a. y 10 m. que consultaba por aumento de peso. En la anamnesis, la aparición de telarquia y de la pubarquia, se situaban a los 10 años y 6 meses de edad. Entre los antecedentes personales no había nada relevante. En los antecedentes familiares, menarquía materna a los 11 años. En la exploración física inicial: peso 72.5 kg; talla 161 cm ($P97$; +2,02 DE); índice de masa corporal 27.8 kg/m² ($P99$; +2,78 DE). Leve acantosis nigricans en el cuello y en los nudillos de ambas manos. Palpación abdominal normal. Estadio puberal III. En la ecografía abdominal, además de una esteatosis hepática inicial, presentaba en el área pélvica, una formación ovoidea de 18 ml de volumen, hipocogénica, lobulada en su interior; útero de 49 mm de diámetro longitudinal y ovario derecho de 4.8 ml. Se realizó una TAC abdominal y pélvica, identificándose en la región anexial izquierda, una lesión tumoral y quística de 31.5 x 29.6 mm, con pequeñas calcificaciones en su interior.

Las determinaciones bioquímicas, incluyendo las gonadotropinas y los marcadores β -HCG y CEA, fueron normales. Su maduración ósea al 64,3%, correspondía a una edad ósea de 11 años y 7 meses.

Por medio de laparoscopia, se realizó una ooforectomía izquierda sin anexectomía, confirmándose en

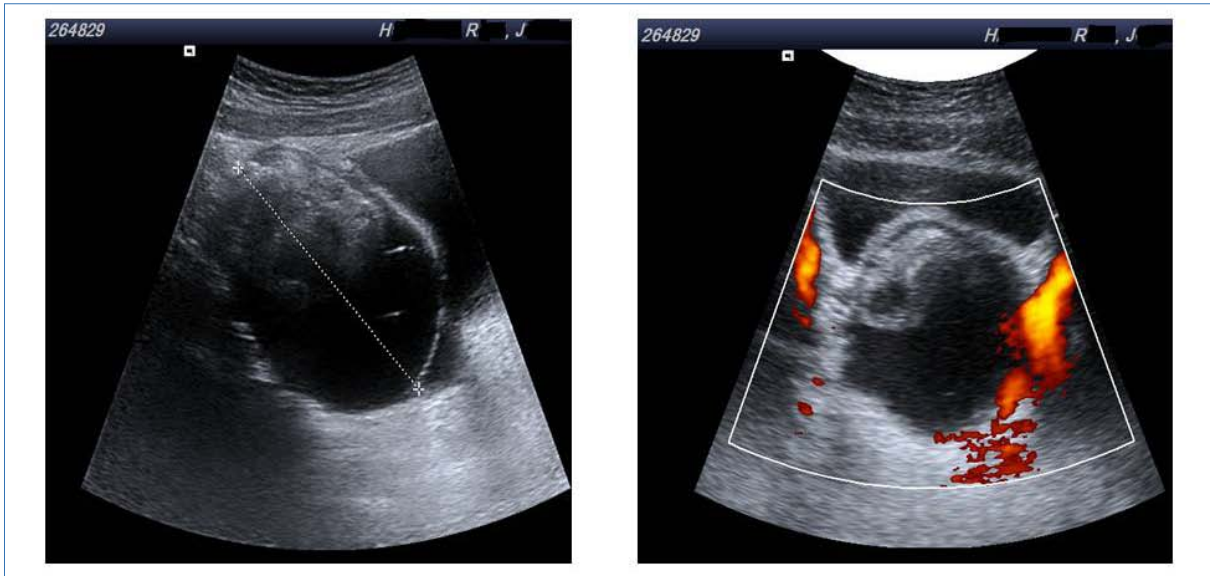


Figura 4. Ecografía pélvica, caso 2.

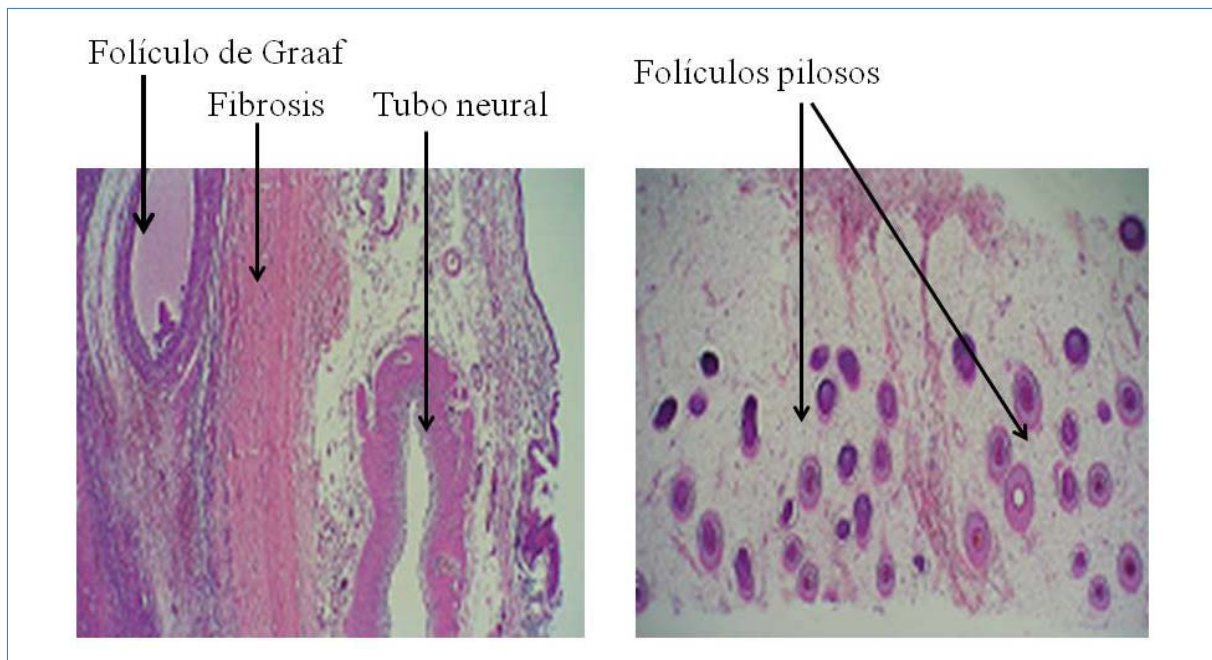


Figura 5. Histología, caso 2.

el estudio anatomopatológico teratoma ovárico maduro. El control posterior es adecuado, con progresión normal de su pubertad.

DISCUSIÓN

La incidencia de masas ováricas en niñas es baja (2.6 casos /100.000 niñas/año)^(6,7), entre éstas, el tumor de células de la granulosa (TCG) originado del estroma ovárico⁽⁸⁾, tiene dos formas de presentación histológicamente diferenciables: juvenil (TCGJ) y adulto (TCGA). La incidencia anual del TCG es de

0.4 a 1.7 casos por 100.000^(9,10) y de estos, el 5% corresponde al TCGJ. El 40% de los casos se diagnóstica en niñas menores de 10 años. Por debajo de los 8 años, se presenta como una pubertad precoz isosexual^(6,11,12), con desarrollo mamario, sangrado vaginal, maduración ósea avanzada y aumento de la velocidad de crecimiento. En muchos casos existe la tríada diagnóstica: masa anexial, estradiol alto, FSH y LH bajas. En algunas ocasiones se producen andrógenos⁽⁶⁾, dando lugar a un marcado avance de la edad ósea e hirsutismo, u otros signos de virilización de presentación abrupta. En las niñas mayores de 8 años, se manifiesta

Lesión tumoral mixta con calcificaciones



Figura 6. TAC abdominal y pélvico, caso 3.

como una pubertad rápidamente progresiva y en las niñas postmenárquicas puede coexistir con hirsutismo, irregularidad menstrual o dolor abdominal recurrente.

El patrón histológico y patológico identificado y descrito en el caso 1 es característico del TCGJ⁽¹³⁾ y se corresponde con el estadio IA.

Las recidivas son más frecuentes en los primeros 48 meses y en el control posterior a la cirugía, se aconseja, incluir el estradiol, teniendo en cuenta los rangos con respecto a los estadios puberales⁽¹⁴⁾ y la α y β inhibina^(9,10), que posee una especificidad del 89% y una sensibilidad del 100%. Otros estudios, en pacientes con tumor de células de la granulosa, incluyen la hormona antimulleriana como un marcador fiable para detectar recidivas con 11 meses de anterioridad a la presentación clínica, lo mismo que la α inhibina⁽¹⁰⁾. En algunas publicaciones^(11,13) se ha referido un aumento de CA125 en el TCG incluido el TCGJ.

En nuestro caso la resección ovárica es el tratamiento de elección⁽⁶⁾ con controles clínico-analíticos posteriores. Estos han sido normales.

En el segundo y tercer casos descritos, el diagnóstico fue de teratoma maduro ovárico. El teratoma se origina en las células germinales^(6,8,12,15,16,17) con componentes de las 3 capas embriológicas: ectodermo, mesodermo y endodermo. En el teratoma maduro predominan los tejidos originarios del componente ectodérmico. La localización ovárica es la

segunda en frecuencia (25%), después del sacrocoxígeo (40%)⁽¹⁷⁾. Los teratomas son más frecuentes en las mujeres con una relación de 4:1, en ellas, la principal ubicación es ovárica, y ocasionalmente son bilaterales⁽¹⁷⁾. La edad de mayor incidencia se sitúa entre los 15 y los 19 años⁽¹⁶⁾. Para el grupo menor de 15 años, el 20% se identifica en las niñas entre 5 a 9 años⁽¹⁷⁾.

La sintomatología del teratoma ovárico, en las niñas^(7,8,15-18), según el orden de frecuencia es: dolor abdominal agudo (torsión) o crónico, distensión, vómito e infrecuentemente masa palpable, aunque en adolescentes este hallazgo es el que más se encuentra. Se han descrito otras manifestaciones como la anemia hemolítica autoinmune⁽¹⁹⁾, hemoperitoneo⁽²⁰⁾, la encefalitis límbica paraneoplásica por anticuerpos contra receptores de NMDA^(21,22) y la cardiopatía dilatada⁽²³⁾. En una serie de 36 casos de teratomas ováricos, solo 4 casos presentaron manifestaciones endocrinas⁽¹⁸⁾.

Las metástasis identificadas en el momento del diagnóstico son raras y se relacionan con el teratoma inmaduro⁽⁶⁾. El teratoma maduro totalmente resecado tiene un riesgo de recurrencia menor del 10% frente al 33% del teratoma inmaduro; la localización también influye en el riesgo de recurrencia siendo mayor en el sacrocoxígeo.

La ecografía es un método útil y accesible para la identificación de masas ováricas y para el seguimiento posterior^(7,16,17). Puede ser necesario, en ocasiones, la realización de tomografía (TAC) abdomi-

nopélvica y también en otras áreas corporales, para definir tanto la localización y extensión del tumor como la identificación de metástasis. La radiografía de tórax es útil en la evaluación inicial de metástasis; cuando hay sospecha de metástasis cerebrales está indicado el TAC o resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral. Otras dos exploraciones de imagen que pueden ser de utilidad en la búsqueda de metástasis son: La gammagrafía ósea y la tomografía por emisión de positrones (PET); este último está indicado cuando hay marcadores tumorales elevados sin identificación de la localización por los estudios previos realizados como la TAC y la RMN.

Los marcadores tumorales se deben realizar, previo a la cirugía, o tan pronto sea posible después de la misma. Si están elevados al diagnóstico, el seguimiento debe incluirlos. En el teratoma inmaduro se hace seguimiento de: alfa feto proteína^(7,8,17,23), β-HCG^(8,17,24), CEA⁽²⁵⁾, CA 125⁽⁶⁾ y el CA19-9^(15,26); en cuanto a estos dos últimos, es más relevante el CA 19-9 y correlaciona con el tamaño, bilateralidad y síntomas. En el teratoma maduro e inmaduro se identifica aumento de la lactato deshidrogenasa (LDH)^(8,17).

Los teratomas identificados en los casos 2 y 3, corresponden a un estadio I según la clasificación de "The Children's Oncology Group (COG), y el tratamiento consiste en la ooforectomía^(8,16,17).

Aunque en el teratoma maduro no suele haber manifestaciones endocrinas, en nuestro caso 2, encontramos niveles de gonadotropinas y estradiol correspondiente a una pubertad central; una vez extirpado el tumor, presenta regresión de los caracteres sexuales secundarios, disminución de la velocidad de crecimiento y reducción del tamaño uterino; posteriormente reinicia la pubertad con progresión normal.

El teratoma se clasifica como un tumor no secretor⁽¹²⁾, sin embargo, en el Síndrome de Klinefelter^(17,27), entidad caracterizada por pubertad retrasada, pueden presentar pseudopubertad precoz como manifestación de teratomas mediastinales por aumento de la β-HCG la cual estimula la producción de testosterona por las células de Leydig en el testículo. El teratoma presacro también se ha relacionado con pseudopubertad precoz por producción de β-HCG⁽²⁴⁾. En mujeres, sólo se ha mencionado ocasionalmente la relación entre el teratoma y el desarrollo de la pseudopubertad precoz^(1,2,26), con información contradictoria en otras publicaciones⁽²⁴⁾. La pubertad precoz central o pubertad adelantada central, relacionada con el teratoma ovárico, no ha sido publicada.

En el tercer caso, no se identificaron alteraciones endocrinológicas relacionadas con el teratoma ovárico maduro.

CONCLUSIONES

Aunque la incidencia de masas ováricas en niñas es baja, es conocido que una tercera parte de ellas son malignas.

A pesar de que las manifestaciones endocrinas, de estos tumores, son infrecuentes, una evaluación integral e individualizada, incluyendo la realización de la gráfica de la velocidad de crecimiento en niñas, con pubertad precoz o aparentemente fisiológica, aporta información relevante para identificar patologías potencialmente amenazantes para la vida y la realización de un tratamiento oportuno.

Se debe efectuar un seguimiento adecuado por el riesgo de recidivas.

Referencias Bibliográficas

- Berberoğlu M. Precocious Puberty and Normal Variant Puberty: Definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009; 1(4): 164-74.
- Vela-Desojo A, Martul - Tobío P, Rica - Etxenbarria I, Aguayo - Calcenos A. Pubertad precoz. *Endocrinol Nutr* 2007; 54(5):259-264.
- Yturriaga - Matarranz R, Ros - Pérez P, Martín - Frias M. Pubertad precoz central. En *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. M. Pombo. McGraw-Hill/Interamericana, 2009.
- Vargas F, Fuentes MA, Lorenzo L, Marco MV, Martínez-Aedo MJ, Ruiz R. Pubertad precoz. *Protoc diagn ter pediatr*. 2011; 1:193-204.
- Pavía C, Lopez S, Martín M^a R, Valls C. Diagnostic utility of GnRH analog (Triptorelin) at low dose for the diagnosis of female precocious puberty. *Horm Res* 2007; 68(suppl 1): 189-190.
- Büyükkaya Bay S, Corapcioglu F, Kavurt S, Müezzinoğlu B, Anik Y, Tugay M. Oligodendroglioma arising in a mature cystic ovarian teratoma in a child. *Pediatr Hematol Oncol* 2010; 27 (8): 636 - 40.
- De Backer A, Madern GC, Oosterhuis JW, Hakvoort-Cammel FG, Hazebroek FW. Ovarian germ cell tumors in children: a clinical study of 66 patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 46(4):459-64.
- Schultz K A, Sencer SF, Messinger Y, Neglia JP, Steiner ME. Pediatric Ovarian Tumors: A Review of 67 Cases. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44 (2): 167-73.
- Sivasankaran S, Itam P, Ayensu-Coker L, Sanchez J, Egler RA, Anderson ML et al. Juvenile Granulosa Cell Ovarian Tumor: A Case Report and Review of Literature. *J. Pediatr Adolesc Gynecol* 2009; 22 (5):e114-7.
- Pectasides D, Pectasides E, Psyrris A. Granulosa Cell tumor of the ovary. *Cancer Treat Rev*. 2008; 34 (1): 1- 12.

11. Chua I S, Tan KT, Lim-Tan SK, Ho TH. A Clinical Review of Granulosa Cell Tumours of the Ovary Cases in KKH. *Singapore Med J* 2000; 42(5): 203-7.
12. Jabbar, M.A. Endocrine tumors in children. *Pediatric Endocrinology*. Fima Lifshitz. New York. 2007.
13. Fleming N A, de Nanassy J, Lawrence S, Black AY. Juvenile Granulosa and Theca Cell Tumor of the Ovary as a Rare Cause of Precocious Puberty: Case Report and Review of Literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010; 23 (4):e127-31.
14. Moyano D, Valls C, Pavía C, Ramón F. Valores de Referencia de diversas magnitudes hormonales en niños clasificados según estadios puberales. *Química Clínica* 1996; 15 (2) 72-76.
15. Kim MJ, Kim NY, Lee DY, Yoon BK, Choi D. Clinical characteristics of ovarian teratoma: age-focused retrospective analysis of 580 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205 (1): 32.e 1-4.
16. Templeman CL, Hertweck SP, Scheetz JP, Perlman SE, Fallat ME. The management of mature cystic teratomas in children and adolescents: a retrospective analysis. *Hum Reprod*. 2000; 15(12):2669-72.
17. Adkins ES. Pediatric teratomas and other germ cell tumors. <http://emedicine.medscape.com/article/939938-overview#showall>
18. Andrés M M, Costa E, Cañete A, Moreno L, Castel V. Solid ovarian tumours in childhood: a 35-year review in a single institution. *Clin Transl Oncol* 2010; 12 (4) 287-291.
19. Glorieux I, Chabbert V, Rubie H, Baunin C, Gaspard MH, Guitard J, et al. Autoimmune hemolytic anemia associated with a mature ovarian teratoma. *Arch Pediatr*. 1998;5(1):41-4.
20. Candela G, Di Libero L, Varriale S, Manetta F, Napolitano S, Scetta G et al. Hemoperitoneum caused by the rupture of a giant ovarian teratoma in a 9 year- old female. *Ann. Ital. chir.* 2009; 80 (2): 141-4.
21. Frawley KJ, Calvo-Garcia MA, Krueger DA, McMasters RL. 'Benign' ovarian teratoma and N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in a child. *Pediatr Radiol*. 2012;42(1):120-3.
22. Sonn TS, Merritt DF. Anti-NMDA-Receptor Encephalitis: An Adolescent with an Ovarian Teratoma. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010; 23 (5):e141-4.
23. Sánchez – Andrés A, Valdés- Diéguez E, Marco-Macián A, Carrasco- Moreno JL. Immature ovarian tumour and dilated myocardiopathy. *An Pediatr (Barc)* 2010; 73(6):347-51.
24. Rodríguez-Arnau MD, Rodríguez-Sánchez A, Roldán-Martín B, Molina-Hernando E. Pubertad precoz periférica. En *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. M. Pombo. McGraw-Hill/Interamericana, 2009.
25. Siurana- Rodríguez JM, Maestre- Martínez L, Correas - Sánchez A, Terrasa - Nebot M. Simple abdominal X-ray as a diagnostic method in abdominal pain. Diagnosis: mature teratoma in ovarian torsion. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67(6):615-6.
26. Rivero-Martín MJ, Alcázar-Villar MJ, Nieto-Bucio N, Sanz-Fernández M, Cueto-Callejón M, Muñoz-Casado MJ. Pubertad precoz y patología tumoral. Presentación de dos casos clínicos en niñas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2012; 3 (1): 81-6.
27. Su PH, Luh SP, Yieh DM, Chen JY, Chen SJ, Hung HM, et al. Anterior mediastinal immature teratoma with precocious puberty in a child with Klinefelter Syndrome. *J Formos Med Assoc* 2005; 104 (8) 601-4.