

11237

134
20j.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MEDICO

"LA RAZA"

"FRECUENCIA DE LAS ETIOLOGIAS DE LA
PUBERTAD PRECOZ CENTRAL VERDADERA EN EL
HOSPITAL GNERAL CENTRO MEDICO "LA RAZA"

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A :
DR. JOSE ALBERTO DE LA MORA RIVAS

DIRECTOR DE TESIS:
DR. HECTOR CARDENAS TIRADO



MEXICO, D. F.

1991



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE:

	PAGINA
TITULO	1
INTRODUCCION	2
OBJETIVO	4
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	5
RAZONAMIENTO DEL TRABAJO	10
HIPOTESIS	11
IDENTIFICACION DE VARIABLES	12
MATERIAL Y METODOS	13
CONSIDERACIONES ETICAS	15
METODO ESTADISTICO	16
RESULTADOS	17
DISCUSION	28
CONCLUSIONES	30
RESUMEN	32
BIBLIOGRAFIA	33

TITULO:

FRECUENCIA DE LAS ETIOLOGIAS DE LA PUBERTAD PRECOZ CENTRAL
VERDADERA EN EL HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO "LA RAZA".

INTRODUCCION:

La pubertad, es decir, el paso de la infancia a la edad adulta, se efectúa en varias etapas que están sometidas a un control neuroendocrino muy complejo; este conforma tanto el crecimiento somático como el desarrollo de las funciones endocrina y exocrina de las glándulas sexuales y, por consiguiente, la aparición y el mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios y de la capacidad de reproducción.

La Pubertad Precoz Central Verdadera implica una activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas a una edad temprana, que en general se fija en los 8 años para el sexo femenino y los 9 para el masculino.

Clinicamente todas las formas de pubertad precoz se caracterizan por desarrollo sexual completo, prematuro o isosexual; aceleración precoz del crecimiento estatural y de la maduración ósea, lo que va a condicionar un cierre prematuro de las epífisis y, por lo tanto, una talla baja en la edad adulta.

Las causas más frecuentes de Pubertad Precoz Central Verdadera son diferentes según el sexo; en la mujer se reporta que hasta en un 95% no se encuentra alguna causa anatómica de la

afección por lo que entonces se denomina idiopática; en cambio en el hombre la etiología más frecuente son los tumores cerebrales o pineales. Por lo tanto, el tratamiento debe estar dirigido de acuerdo a la etiología; si se llega al diagnóstico de pubertad precoz idiopática, o al de un tumor irreseccable, se utilizará una terapéutica que tenga como objeto hacer remitir o al menos enlentecer en lo posible la evolución en cuanto a los caracteres sexuales secundarios, maduración ósea y, por lo tanto, anulación de la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas.

En el servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital General Centro Médico "La Raza" no existe ningún estudio acerca de la frecuencia de las etiologías de la Pubertad Precoz Central Verdadera, por lo que el presente estudio está encaminado a determinar las etiologías y su frecuencia así como la incidencia por grupos de edad y sexo, todo esto con la finalidad de orientar los métodos diagnósticos y tratamiento.

OBJETIVO:

Determinar las etiologías más frecuentes así como la incidencia por grupos de edad y sexo de Pubertad Precoz Central Verdadera en el Hospital General Centro Médico "La Raza".

ANTECEDENTES CIENTIFICOS:

La pubertad se define como el periodo de la vida en el que tiene lugar la maduración sexual, es decir, el crecimiento de las gónadas, el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y la adquisición de las funciones reproductoras [1-4].

Desde mediados de la década de los 60s se estableció un concepto general sobre los factores responsables en el inicio de la pubertad [1]: Existe, como evento primario, una disminución de la sensibilidad del cerebro ("gonadostato") a la retroalimentación negativa de las hormonas sexuales, siendo secundario a la descarga de factores neurohumorales por parte del hipotálamo, los cuales a su vez, estimulan a la hipófisis para liberar gonadotropinas: hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH) [1-4]. La madurez sexual inicia, por lo tanto, cuando se activa el mecanismo de retroalimentación positivo, cesando la inhibición del gonadostato, permitiendo así, la secreción episódica de GnRH (factor liberador de gonadotropinas), detectándose los cambios de secreción de la LH y FSH inicialmente por la noche. Posteriormente las gónadas incrementan la sensibilidad a la estimulación de las gonadotropinas aumentándose los niveles

plasmáticos de hormonas sexuales. así mismo, se aumenta la secreción de GnRH en frecuencia y amplitud durante todo el día [1-3].

Existen influencias que condicionan la edad del inicio de la pubertad: las intrínsecas, inherentes a la constitución misma del individuo y las extrínsecas, como el clima, el estado nutricional y las reacciones psíquicas [2.5].

Los diversos estadios del desarrollo puberal han sido descritos por Tanner y cols. siendo hasta la actualidad bien aceptados [2.6]. En la mujer la pubertad inicia con la primera intumescencia mamaria, seguida, al cabo de unos 6 meses, del vello púbico y después de la pilosidad axilar [2]. En el varón el primer signo de pubertad es el aumento de los testículos de más de 2.5 cms. [1.2].

Se define como pubertad precoz cuando se presenta el desarrollo de los primeros caracteres sexuales secundarios antes de la edad de 8 años en la niña y de 9 años en el niño [3.4.7.8]. La pubertad precoz verdadera se debe a una activación temprana del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, dando lugar a un desarrollo puberal armonioso [1-4.7-10]. La pseudopubertad precoz generalmente se debe a la secreción de gonadotropinas o esteroides sexuales independientes del gonadostato, generalmente por tumores autónomos de la gónada o de las suprarrenales o bien por la producción androgénica excesiva como en el caso de la hiperplasia suprarrenal

congénita; además, la pubertad precoz verdadera es siempre isosexual, lo que no siempre ocurre en la pseudopubertad precoz [3,4].

Son necesarios para el diagnóstico de la pubertad precoz central verdadera las determinaciones hormonales basales, encontrando elevación de los niveles de gonadotropinas, 17 B estradiol, testosterona, la prueba con GnRH puede liberar más LH y FSH de la hipófisis para la edad y maduración [1,4.10-18].

Otros estudios auxiliares en el diagnóstico de pubertad precoz central verdadera son la determinación de la edad ósea, TAC o Resonancia Magnética de cráneo con particular atención en la región hipotálamo-hipofisiaria [1-7].

La pubertad precoz verdadera es más frecuente en niñas que en niños [3], siendo la etiología diferente según el sexo. En la niña, en la mayoría de los casos no se encuentra ninguna causa anatómica de la afección, denominándose entonces idiopática; en cambio, en los varones se observan con mayor frecuencia las causas orgánicas siendo los tumores cerebrales o pineales la principal etiología [1,4.8.15]. De acuerdo a los estudios de Reiter y Kulin en 1972, se encontró a la causa idiopática más frecuente en el sexo femenino que en el masculino en una relación de 3:1 [15]. En la serie de Bovier-Lapierre se encontró que en las niñas la causa fué idiopática en un 81.3% y neurógena en un 37.7%, en cambio en los niños fué de 18.7% y 62.3% respectivamente. Thamdrup en 1961, en un estudio de 100

niños con pubertad precoz reportaron 34 casos de causa idiopática y 11 de causa neurógena en las niñas, mientras que en los niños se reportaron 4 y 7 casos respectivamente [4]. Algunos estudios refieren que la causa de la pubertad precoz verdadera es idiopática hasta en un 95% [1]. Entre las causas orgánicas se encuentran las alteraciones intracraneanas produciendo la precocidad sexual al interferir con los mecanismos inhibidores al hipotálamo: esto se puede deber por disfunción cerebral congénita como lo es la parálisis cerebral o la hidrocefalia, las masas ocupativas del hipotálamo tales como el tuberculoma, astrocitoma o neurofibromatosis así también como el hamartoma. Bovier-Lapierre reportan que entre los tumores, los más frecuentes son los del hipotálamo posterior: gliomas y neurofibromas, astrocitomas y hamartomas [4]. Los tumores de la hipófisis tales como el teratoma, disgerminoma o pinealoma. Las lesiones similares del hipotálamo anterior generalmente provocan, en cambio, retraso del desarrollo puberal o hipogonadismo: se reporta que el craneofaringioma es excepcionalmente causa de pubertad precoz [4]. La etiología de origen orgánico en una serie de 34 casos observados en el Hospital des Enfants-Malades (1970-1980) se encontró a la hidrocefalia congénita o secuelas de meningitis en un 25% al igual que el glioma del quiasma como las causas principales [4]. En total hay dos tipos de tumores: unos que interrumpen un circuito neuroendocrino inhibidor del desarrollo puberal, y

otros que, por el contrario, son secretantes [4].

Entre las causas raras no tumorales se han citado a las secuelas de la meningitis, las encefalopatías crónicas y la hidrocefalia, así como los traumatismos craneoencefálicos; además la pubertad precoz asociada a la epilepsia y, en ocasiones, a anomalías no epilépticas del electroencefalograma [4.8.19].

Diversos síndromes específicos se acompañan de pubertad precoz siendo el más frecuente el de McCune-Albright, así también en el curso de la neurofibromatosis, esclerosis tuberosa de Bourneville y en el síndrome de Silver [4]. Se han reportado también causas de tipo genético como lo es en la pubertad precoz familiar [4.8.20].

El diagnóstico oportuno de la pubertad precoz de origen central tiene como finalidad dos aspectos fundamentales: primero, controlar el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y segundo, tratar de mejorar la talla final [11].

RAZONAMIENTO DEL TRABAJO:

- La etiología de la Pubertad Precoz Central Verdadera es muy variada.
- De acuerdo a reportes internacionales la causa más frecuente de Pubertad Precoz Central Verdadera en la mujer es de tipo idiopática (más del 95%), mientras que en el varón los tumores intracraneanos (mayor del 50%) predominando los del hipotálamo posterior.
- Por lo tanto, la causa más frecuente de Pubertad Precoz Central Verdadera en nuestro medio es semejante a lo reportado internacionalmente.

HIPOTESIS:

Las causas más frecuentes de Pubertad Precoz Central Verdadera en el Hospital General Centro Médico "La Raza" son principalmente de tipo idiopático en la mujer y tumores intracraneanos en el varón.

IDENTIFICACION DE VARIABLES:**Variable Dependiente:**

- Las diferentes frecuencias de etiologías de la Pubertad Precoz Central Verdadera.

Variable Independiente:

- La Pubertad Precoz Central Verdadera.

MATERIAL Y METODOS:

Universo de Trabajo.-

El estudio comprendió el análisis de expedientes de 35 pacientes con diagnóstico de Pubertad Precoz Central Verdadera, captados en la consulta externa del servicio de Endocrinología Pediátrica de marzo a noviembre de 1990.

Límite de tiempo.-

El estudio fue retrospectivo analizándose los expedientes de pacientes con diagnóstico de Pubertad Precoz Central Verdadera, captados de marzo a noviembre de 1990.

Metodología.-

Criterios de Inclusión:

- Pacientes masculinos y femeninos con diagnóstico de Pubertad Precoz Central Verdadera fundamentado en el cuadro clínico y perfil de gonadotropinas en rango francamente puberal (LH y FSH por arriba de 3 mU/ml en cualquier determinación basal).

- Sexo Femenino: Telarquia antes de los 8 años de edad o sangrado menstrual antes de los 8.5 años.
- Sexo Masculino: Dimensiones gonadales por arriba de 2.5 cms. antes de los 9 años de edad.
- TAC de cráneo y silla turca.
- Ultrasonido abdominal normal (en las mujeres).

Criterios de No Inclusión:

Aquellos pacientes en quienes no se concluyeron los estudios paraclínicos para el diagnóstico de Pubertad Precoz Central Verdadera.

Método:

Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Pubertad Precoz Central Verdadera de acuerdo a los criterios establecidos anteriormente. Los datos clínicos y paraclínicos se registraron en la hoja de recolección de datos para efectuarse posteriormente el análisis estadístico.

CONSIDERACIONES ETICAS:

Dado que el presente estudio fué de tipo retrospectivo y que por lo mismo no implicó modificación en la evolución del paciente, ni realización de estudios invasivos, se consideró no ser necesario el obtener autorización por parte de los padres o del paciente mismo.

METODO ESTADISTICO:

Para el análisis de los datos se utilizó el método descriptivo porcentual.

RESULTADOS:

El presente estudio se llevó a cabo mediante la revisión de los expedientes de 35 pacientes con diagnóstico de Pubertad Precoz Central Verdadera captados en la consulta externa del servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital General Centro Médico "La Raza" del I.M.S.S. en el periodo comprendido entre los meses de marzo a noviembre de 1990.

Del total de pacientes 31 correspondieron al sexo femenino (88.6%) con una media de edad al inicio del padecimiento de 2.73 \pm 2.77 años; 4 pacientes correspondieron al sexo masculino (11.4%) con una media de edad al inicio de la sintomatología de 4.08 \pm 3.97 años. La relación femenino:masculino fué de 8:1 (Tabla I y Gráfica 1).

En todos los pacientes se realizó Tomografía Axial Computarizada de cráneo y silla turca y en los pacientes del sexo femenino se realizó además ultrasonido de pelvis. En el sexo femenino el estudio tomográfico se interpretó como normal en 29 casos (93.6%) en uno (3.2%) reveló la presencia de tumoración intracraneana (adenoma de hipófisis) y en otro caso (3.2%) resultó con atrofia cortico-subcortical cerebral; cabe mencionar que esta paciente cursaba con Parálisis Cerebral Infantil. El estudio ultrasonográfico de pelvis se interpretó como normal en todos los casos. En el sexo masculino el

estudio tomográfico se interpretó como normal en 2 casos (50%) y en otros 2 (50%) se documentó la presencia de tumoración intracraneana (craneofaringioma y teratoma).

Los niveles de gonadotropinas se encontraron dentro del rango considerado como puberal (3-5 mU/ml) para ambas hormonas (LH y FSH), aclarando que para el diagnóstico de Pubertad Precoz Central Verdadera no necesariamente tuvieron que estar elevadas ambas hormonas.

La etiología de la Pubertad Precoz Central Verdadera se clasificó en idiopática y orgánica encontrando diferencias significativas en cuanto al porcentaje de presentación dependiendo del sexo. En el sexo femenino de 31 casos registrados 28 de ellos (90.4%) se consideraron como de tipo idiopático. 1 caso (3.2%) cursó con tumoración intracraneana (adenoma de hipófisis). otro caso (3.2%) se catalogó como Síndrome de McCune-Albright y el caso restante (3.2%) cursaba con Parálisis Cerebral Infantil (Tabla No. II y Gráfica No. 2). En el sexo masculino de 4 casos documentados, el 50% (2 casos) se consideraron idiopáticos y el otro 50% (2 pacientes) cursaron con tumoración intracraneana (craneofaringioma y teratoma); (Tabla No. III y Gráfica No. 3).

Las manifestaciones puberales en el inicio del padecimiento en el sexo femenino consistieron en telarquia en 26 casos (83.9%) y sangrado tranvaginal en 5 casos (16.1%); (Tabla No. IV y Gráfica No. 4). En el sexo masculino en todos los casos (4: 100%) iniciaron con gonadarquia; (Tabla No. V).

TABLA I.- PUBERTAD PRECOZ CENTRAL VERDADERA
DISTRIBUCION POR SEXO

Sexo	No. de casos	Porcentaje
Femenino	31	88.6 %
Masculino	4	11.4 %
Total	35	100 %
Relación Femenino : Masculino 8:1		

**GRAFICA 1.- PUBERTAD PRECOZ CENTRAL VERDADERA
DISTRIBUCION POR SEXO**

Femenino

88.6% (31 casos)

Masculino

11.4% (4 casos)

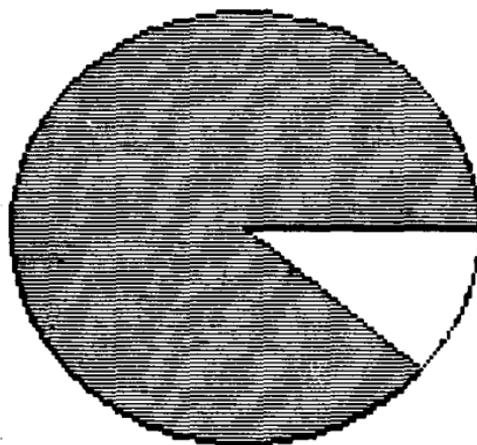


TABLA II.- FRECUENCIA DE ETIOLOGIAS DE LA PUBERTAD PRECOZ
CENTRAL VERDADERA EN EL SEXO FEMENINO.

ETIOLOGIA	No. DE CASOS	PORCENTAJE	EDAD MEDIA DE INICIO DE AÑOS.
Idiopática	28	90.4 %	3 años
Tumores Intracraneeanos (Adenoma de Hipofisis)	1	3.2 %	7 años
Síndrome de McCune-Albright	1	3.2 %	0.08 años
Parálisis Cerebral Infantil	1	3.2 %	0.5 años
Total	31	100 %	

**GRAFICA 2.- FRECUENCIA DE ETIOLOGIAS DE LA PUBERTAD
PRECOZ CENTRAL VERDADERA EN EL SEXO
FEMENINO**

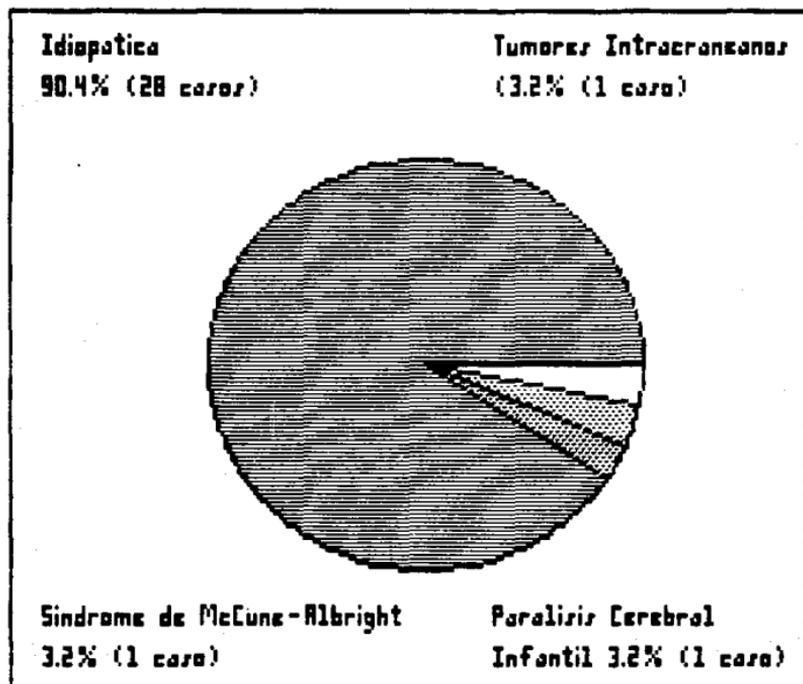
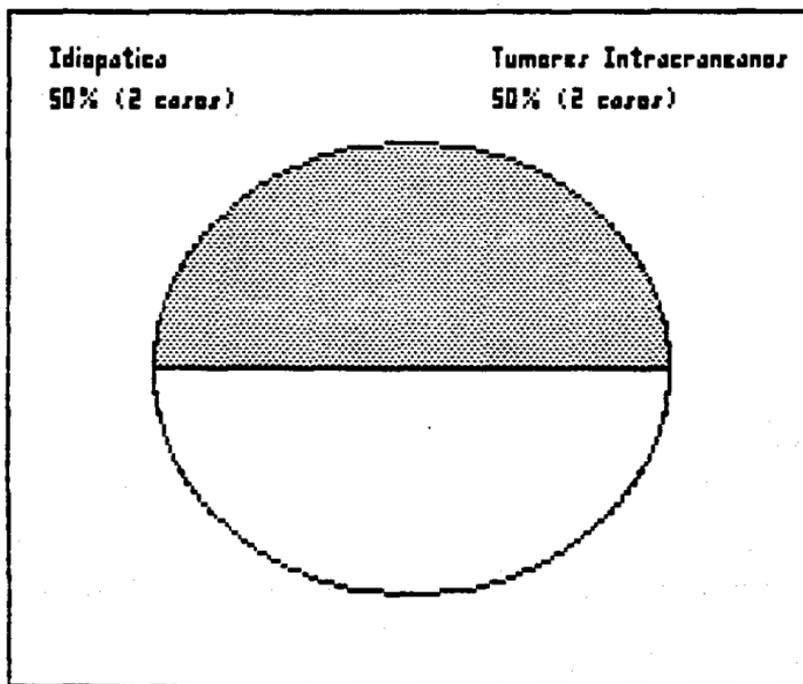


TABLA III.- FRECUENCIA DE ETIOLOGIAS DE LA PUBERTAD PRECOZ
CENTRAL VERDADERA EN EL SEXO MASCULINO.

ETIOLOGIA	No. DE CASOS	PORCENTAJE	EDAD MEDIA DE INICIO EN AÑOS.
Idiopática	2	50 %	4 años
Tumores intracraneanos	2	50 %	4.16 años
teratoma supra e intra- selar	1	50 %	0.33 años
Craneofaringiomas	1	50 %	8 años
Total	4	100 %	

**GRAFICA 3.- FRECUENCIA DE ETIOLOGIAS DE LA PUBERTAD
PRECOZ CENTRAL VERDADERA EN EL SEXO
MASCULINO**



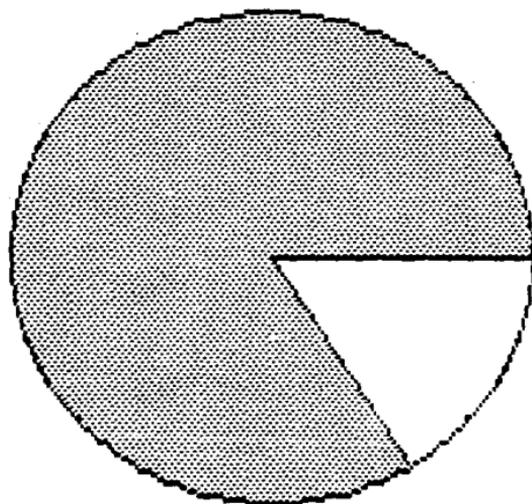
**TABLA IV.- PUBERTAD PRECOZ CENTRAL VERDADERA
DESARROLLO PUBERAL EN PACIENTES
DEL SEXO FEMENINO**

DESARROLLO PUBERAL	No. DE CASOS	PORCENTAJE
Telarquia	26	83.9 %
Sangrado Transvaginal	5	16.1 %
Total	31	100 %

**GRAFICA 4.- PUBERTAD PRECOZ CENTRAL VERDADERA.
DESARROLLO PUBERAL EN PACIENTES DEL SEXO FEMENINO**

Telarquia
83.9% (26 casos)

Sangrado Transvaginal
16.1% (5 casos)



**TABLA V.- PUBERTAD PRECOZ CENTRAL VERDADERA
DESARROLLO PUBERAL EN PACIENTES
DEL SEXO MASCULINO**

DESARROLLO PUBERAL	No. DE CASOS	PORCENTAJE
Pubarquia	0	0
Gonadarquia	4	100 %
Total	4	100 %

DISCUSION:

En este estudio encontramos diferencia significativa entre sexos, con una relación mujer:hombre de 8:1. similar a lo reportado en otras series [3].

Encontramos que la edad media al inicio del padecimiento en el sexo femenino fué de 2.73 años (± 2.77 años) y en el masculino de 4.08 años (± 3.97); lo cual coincide con lo reportado por la literatura haciéndose referencia que la pubertad precoz aparece principalmente entre las edades de 4 y 8 años [5].

Similar a lo ya reportado por la literatura las manifestaciones puberales de inicio fueron principalmente la telarquia en el sexo femenino y la gonadarquia en el masculino.

La etiología de la Pubertad Precoz Central Verdadera se puede clasificar en 2 grandes grupos: la idiopática y las causas orgánicas. En nuestros resultados la etiología más frecuente en el sexo femenino la constituyó la idiopática en un 90.4% similar a lo reportado por otros estudios donde la frecuencia es hasta en un 95% [1]. y en la serie de Bovier-Lapierre se reporta como causa idiopática hasta en un 81.3%. En el sexo masculino nuestros resultados presentaron igual proporción en cuanto a la etiología idiopática y orgánicas, lo cual difiere

de otros reportes en donde se señala que las causas orgánicas se presentan en más del 60% [4]. explicado posiblemente en función de la carencia en nuestro medio de recursos diagnósticos de mayor sensibilidad como sería la Resonancia Magnética. En un estudio realizado en el Hospital des Enfants-Malades en un periodo comprendido de 10 años (1970-1980) encontraron 34 casos de origen orgánico en la Pubertad Precoz Central Verdadera en ambos sexos, de éstos el 70.6% correspondió a tumores intracraneanos y el 29.4% restante a la hidrocefalia congénita o secuelas de meningitis; en nuestro estudio se reportaron como causa orgánica 5 casos (14.3%), de los cuales el mayor porcentaje correspondió también a los tumores intracraneanos en un 60%. de éstos los tumores de la hipófisis constituyeron el 66.6% a diferencia de otras series en donde reportan como más frecuentes a los tumores del hipotálamo posterior [5].

CONCLUSIONES:

1. La presentación en relación al sexo en la Pubertad Precoz Central Verdadera en nuestro medio es de 8:1 a favor del sexo femenino.

2. La etiología más frecuente de Pubertad Precoz Central Verdadera en el sexo femenino en el Hospital General Centro Médico "La Paza" es idiopática.

3. En nuestro medio la etiología idiopática se presentó en las mismas proporciones a la de causas orgánicas en los varones.

4. Entre las causas orgánicas las más frecuentes corresponden a tumores intracraneanos.

5. El porcentaje de pacientes clasificados como de etiología idiopática descenderá considerablemente a medida de que se disponga de medios diagnósticos más sensibles como la Resonancia Magnética.

6. Todo paciente con Pubertad Precoz Central Verdadera clasificada como idiopática deberá estar sujeto a vigilancia tomográfica cuando menos una vez al año una vez establecido el diagnóstico.

RESUMEN:

Se realizó la revisión de expedientes de 35 pacientes con diagnóstico de Pubertad Precoz Central Verdadera siendo el sexo femenino más frecuente (88.6%) en relación al masculino (11.4%) con una relación femenino:masculino de 8:1. A todos los pacientes se les efectuó Tomografía Axial Computarizada de cráneo y silla turca y en las mujeres se les efectuó además ultrasonido de pelvis para descartar pseudopubertad precoz.

En cuanto a etiología se refiere encontramos que la más frecuente en el sexo femenino es la idiopática en un 90.4%; en cambio en el masculino en un 50% fué de causa idiopática y en otro 50% secundaria a tumoración intracraneana.

Concluimos que la presentación en relación al sexo en la Pubertad Precoz Central Verdadera en nuestro medio es a favor del sexo femenino en una proporción de 8:1, siendo la etiología más frecuente la idiopática y que entre las causas orgánicas las más frecuentes corresponden a los tumores intracraneanos; posiblemente la frecuencia de la etiología idiopática descenderá en forma considerable a medida de que se dispongan de medios diagnósticos de más alta resolución como lo es la Resonancia Magnética.

1. Rosenfield RL: The ovary and female sexual maturation. En: Kaplan SA, ed: Clinical Pediatric Endocrinology. (2a. Ed). Philadelphia: NB Saunders Co, 1990. pp: 259-323.
2. Ducharme JR, Forest MG: Desarrollo puberal normal. En: Rappaport R, ed: Endocrinología Pediátrica. Barcelona: Salvat Editores, 1988. pp: 319-339.
3. Rodríguez P, Moreno BE. Pubertad fisiológica y patológica. *Medicine* 1984;102:123-31.
4. Sizonenko PC: Precocidad y retraso puberales. En: Rappaport R, ed: Endocrinología Pediátrica. Barcelona: Salvat Editores, 1988. pp: 340-65.
5. Pato I, Rodríguez P. Retrasos del crecimiento. Enanismo hipofisiario. *Medicine* 1981;15:1194-1202.
6. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1970;45:13-23.
7. Rudd BT. Precocious and delayed sexual development in children 1988;288:66-78.
8. Root AW, Shulman DI. Isosexual precocity: current concepts and recent advances. *Fertil Steril* 1986;45:749-66.
9. Levine JR, Hirsch OP, Barnes K, Lynn DL, Cutler GB. Growth hormone secretory dynamics in children with precocious puberty. *J Pediatr* 1987;110:369-72.
10. Fontoura M, Brauner R, Prevot C, Rappaport R. Precocious puberty in girls: early diagnosis of a slowly progressing variant. *Arch Dis Child* 1989;64:1170-76.
11. Chaussain M, Couprie C, Lacaille E, Simon D, Job JC. Growth and Precocious Puberty. *Acta Paediatr Scand /Suppl* 1988;347:38-43.
12. Saenger P. Abnormal sex differentiation. *J Pediatr* 1984;104:1-17.
13. Dumesic DA, Pohl H, Kamel F, Terasawa EI. Increase in Luteinizing Hormone Content Occurs in Cultured Human Fetal Pituitary Cells Exposed to Gonadotropin-Releasing Hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:606-13.
14. Hirsch OP, Hench KD, Barnes KM, Lynn DL, Cutler GB. Premature Thelarche and Central Precocious Puberty: The Relationship Between Clinical Presentation and the Gonadotropin Response to Luteinizing Hormone-Releasing Hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:474-79.

15. Sorgo W, Kiraly E, Homoki J, Heinze E, Teller WM, et al. The effects of cyproterone acetate on statural growth in children with precocious puberty. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987;115:44-56.
16. Stanhope R, Pringle PJ, Brook CG. Growth, Growth Hormone and Sex Steroid Secretion in Girls with Central Precocious Puberty Treated with a Gonadotrophin Releasing Hormone (GnRH) Analogue. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:525-30.
17. Parker KL, Lee PA. Depot leuprolide acetate for treatment of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:689-91.
18. Bourguignon JP et al. Variations in Duration of Pubertal Growth: a Mechanism Compensating for Differences in Timing of Puberty and Minimizing their Effects on Final Height. *Acta Paediatr Scand /Suppl/* 1988;347:16-24.
19. Sockaloski JJ, Kriel RL, Krach LE, Sheehan M. Precocious Puberty after traumatic brain injury. *J Pediatr* 1987;110:373-7.
20. Nakayama Y, Wondisford FE, Lash RW, Bale AE, Weintraub BD, et al. Analysis of Gonadotropin-Releasing Hormone Gene Structure in Families with Familial Central Precocious Puberty and Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1233-38.