

PUBERTAD PRECOZ CENTRAL Y PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL. A PROPÓSITO DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

Natali González Rozo (1), Yajaira Briceño (2), María Angelina Lacruz –Rengel (3)

Recibido: 15/9/2015
Aceptado: 17/6/2016

RESUMEN

En la pubertad precoz central (PPC) existe una activación prematura del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HHG) que incrementa la producción de esteroides sexuales, los que a su vez estimulan la velocidad del crecimiento, el avance en la edad ósea y la aparición de los caracteres sexuales secundarios en ambos sexos. La presencia de PPC obliga a descartar patología endocraneal, aunque con diferencias notables entre niños y niñas. El concepto de que la parálisis cerebral infantil (PCI) se asocia con la maduración sexual anormal se ha planteado pero no se ha establecido. El mecanismo íntimo por el cual un insulto endocraneal produce una activación precoz de la pubertad se desconoce, aunque se especula, en que por un lado, pueda existir un factor mecánico que altere la inhibición de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y, por otro, en función del tipo de lesión, pueda predominar uno u otro tipo celular capaz de secretar sustancias que activen la secreción de gonadotropinas.

Palabras clave: parálisis cerebral infantil, pubertad precoz central.

Central Precocious Puberty and infantile Cerebral Palsy. Case Report

SUMMARY

In central precocious puberty (cPP) there is a premature activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal (hPg) axis that increases the production of sex steroids, which in turn stimulates growth rate, bone age advancement and the emergence of secondary sexual characteristics in both sexes. In the presence of cPP intracranial pathology must be ruled out, although with significant differences between boys and girls. The concept that cerebral palsy is associated with abnormal sexual maturation has been raised but has not been established. The intimate mechanism by which an intracranial activation insult occurs in early puberty is unknown, although it is speculated that on one hand there may be a mechanical factor that alters the inhibition of gonadotropin releasing hormone (gnrh) and secondly, depending on the type of injury there may be a predominance of one or other cell type, capable of secreting substances that trigger the secretion of gonadotropins.

Keywords: cerebral palsy, central precocious puberty.

La pubertad corresponde al periodo de transición entre la niñez y la adultez, durante el cual el individuo adquiere los caracteres sexuales secundarios y la capacidad reproductiva. Desde el punto de vista clínico, la edad de inicio puberal se considera normal desde los 8 a los 13 años en las niñas y desde los 9 a los 14 años en los varones (1).

La edad de inicio puberal puede variar en distintas poblaciones de acuerdo con el estado nutricional, la etnia, condiciones climáticas, desarrollo socioeconómico, la presencia de enfermedades crónicas entre otros (2).

La pubertad precoz se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios a una edad no fisiológica, que se acepta antes de los 8 años en las niñas y de los 9 años en los niños que se acompaña de adelanto de la edad ósea y aceleración de la velocidad de crecimiento. Se definen dos subtipos

de pubertad precoz en función de la activación de la liberación de gonadotropinas: a) Pubertad Precoz Central (PPC) o dependiente de gonadotropina: existe una activación precoz de la liberación de hormona liberadora de gonadotropinas y, por ende, de FSH y LH; b) Pubertad Precoz Periférica (PPP) donde no existe producción de gonadotropinas (1,3).

En la literatura internacional se ha relacionado escasamente a la Parálisis Cerebral Infantil (PCI) con la PPC. La PCI describe un grupo de trastornos del desarrollo del movimiento y la postura, causantes de limitación de la actividad, que se atribuyen a trastornos no progresivos que ocurrieron en el cerebro fetal o infantil en desarrollo. Los trastornos motores de la PCI se acompañan a menudo de trastornos sensoriales, cognitivos, de la comunicación, perceptivos y/o de conducta, y/o por un trastorno convulsivo. La prevalencia de PCI globalmente se encuentra aproximadamente entre 2 y 3 por cada 1.000 nacidos vivos (4).

El mecanismo íntimo por el cual una lesión endocraneal produce una activación precoz de la pubertad se desconoce (3,5) y la incidencia de esta asociación aún no se ha estudiado. Se abre por consiguiente una brecha de investigación al conocimiento de los mecanismos fisiopatogénicos y factores que predisponen esta asociación, lo que permitiría ofrecer estrategias de prevención y control que favorezcan la calidad de vida de esta población, por demás vulnerable.

El objetivo de este estudio es reportar el caso de una escolar femenina portadora de PPC y PCI, haciendo énfasis en los

(1) Residente Tercer Año Posgrado de Puericultura y Pediatría Universidad de Los Andes.

(2) Pediatra puericultor. Endocrinólogo Infantil. Adjunto del Servicio de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida-Venezuela.

(3) Pediatra Puericultor. Neurólogo Infantil. Profesora del Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Premio mejor Caso Clínico. LXI Congreso Nacional de Pediatría 2015

Autor corresponsal: Dra. María Angelina Lacruz-Rengel
Telfs: +58 274 2403225 / + 58 4147441876 / lacruz_rengel@hotmail.com

aspectos clínicos y paraclínicos complementarios que conllevaron al diagnóstico, con la finalidad de brindar atención integral a ésta población.

CASO CLINICO

Escolar femenina de 6 años 7 meses de edad, natural y procedente del medio rural, Estado Mérida, conocida en el servicio de Neuropediatría con diagnóstico de PCI, quien es referida al servicio de Endocrinología por ser portadora de desarrollo de caracteres sexuales secundarios no acordes a su edad. Al interrogatorio, la madre precisa la aparición de telarquia a los 5 años 6 meses, pubarquia y olor apocrino a los 5 años 8 meses y menarquia a los 6 años y 7 meses de edad.

Antecedentes:

Producto de madre de 31 años, primigesta, embarazo controlado, obtenido a las 38 semanas por cesárea segmentaria secundaria a sufrimiento fetal agudo y depresión neonatal. Peso al nacer: 2800gr. (p. 10-50), Talla: 51cm. (p.50-75), Apgar 3/6 puntos. Requirió hospitalización durante 2 meses por asfisia perinatal, neumonía asociada a ventilación mecánica y sepsis nosocomial. Cursó a los 18 meses con meningitis bacteriana tratada, actualmente con epilepsia en manejo con Fenobarbital (10mg/kg/día), Oxcarbazepina (30mg/kg/día) y Lamotrigina (3mg/kg/día) desde hace 3 años.

Examen Físico de ingreso a la consulta:

TA: 80/50mm Hg, FC: 88lpm, FR: 21 rpm, Saturación O₂: 96%. Edad Cronológica: 6años 7meses. Peso: 16,8kg (P/E: p.3-10), Talla: 110 cm (T/E: p.3-10), IMC 14 kg/m² (p. 10-25), PC 45cm (-2DS), Potencial genético: 159,5 + - 9 cm. Leve palidez mucocutánea con lesiones tipo comedones en región frontal y malar, microcefalia, ojos simétricos, pabellones auriculares normoimplantados, paladar ojival, cuello móvil, tórax asimétrico, aumento del diámetro anteroposterior normo expansible, ruidos cardiacos rítmicos sin soplos, murmullo vesicular conservado sin agregados pulmonares. Abdomen sin masas ni visceromegalias. Examen neurológico: Poca respuesta a estímulos externos, rendimiento intelectual por debajo de la norma,

lenguaje: llanto gutural muy escaso: desproporción cráneo-facial evidente, PC 45 cms. (-2DS), cuadriparesia 4/5 próximo-distal espástica, hiperreflexiaosteotendinosa e hipotrofia universal, limitaciones en movilidad de los ángulos articulares por contracturas múltiples, tendencia a retrocolix, signo de candelabro, muelle de navaja (+), Empuñamiento bilateral de pulgares, signo de tijera (+) y pie equinovaro bilateral. Babinski ausente por contractura. Escoliosis no restrictiva de concavidad derecha, sensibilidad conservada. Escala GMFCS(6) nivel V. Desarrollo puberal: Tanner estadio V dado por el pezón que protruye, aréola con el mismo contorno de la mama, vello pubiano con extensión hacia la cara interna de muslos (Figura 1.)

Paraclínicos complementarios:

FSH: 4.10 UI/L, LH 7.14 UI/L, Estradiol: 41.9 pg/mL Testosterona total: 0,23ng/mL, TSH: 1,3 MUI/mL, T4libre: 1,7ng/dL, T3 libre: 2,9 ng/dLDHEAS: 1,7 ug/dL, 17OHP: 2,5ng/mL, esta última prueba se repitió: y reporta: 1,2 ng/mL (normal).

Edad ósea (Atlas de Maduración Ósea del Venezolano):11 años, para edad cronológica de 6 años 7 meses (Figura 2).

TAC abdominal: normal. Eco Pélvico: útero aumentado de tamaño 7,58 x 4,31 x 2,69cm, endometrio delgado, hiperecogénico de 0,6 cm, Ovario Derecho: 2,91 x 2,15 x 1,24 cm, volumen de 4 cm³. Ovario izquierdo: 2,1x 1,97x 1,49 cm, volumen de 3,2 cm³, con presencia de folículos (Figura 3).

RMN cerebral contrastada: discreta prominencia y asimetría entre las cavidades de los ventrículos laterales, por leve mayor amplitud en el sistema ventricular lateral izquierdo sin efecto de masa sobre estructuras. Hipófisis normal (Figura 4).



Figura 1. Caracteres sexuales secundarios



Figura 2. Edad ósea adelantada. Cierre precoz de epífisis

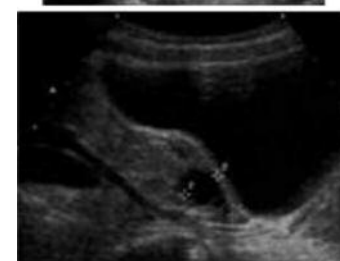
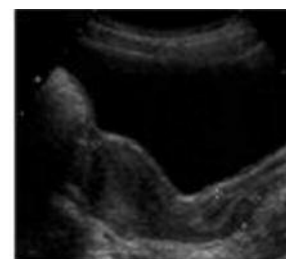
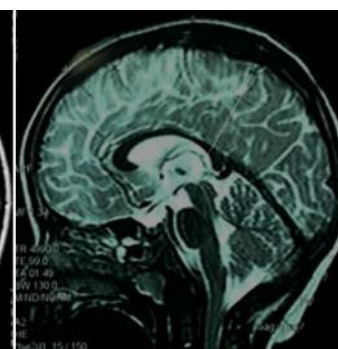
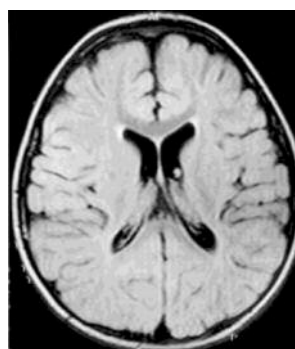


Figura 3. Ultrasonido pélvico. Folículo dominante

Figura 4. RMN cerebral. A. Corte Axial. Asimetría ventricular sutil de predominio ventricular lateral izq. B. Corte Sagital. Ausencia de LOE en silla turca.



EEG: Trazado anormal paroxístico frontal bilateral específico. Signos de focalización lenta frontal bilateral no específico.

Recibió análogos de LHRH (Triptorelina) a dosis de 100ug/kg en inyección intramuscular cada 28 días durante 4 años, presentando evolución clínica satisfactoria, denotada en la detención de signos puberales y avance de la maduración esquelética.

DISCUSION

Es conocido que en la pubertad normal existen dos sistemas neuronales que parecen desempeñar el papel más importante en la activación puberal de la secreción de GnRH. Estos dos sistemas utilizan aminoácidos como neurotransmisores: uno de ellos emplea el glutamato como aminoácido excitatorio (AAE); el otro utiliza el ácido gamma amino butírico (GABA) como neurotransmisor inhibitorio. El inicio de la pubertad parece depender de un aumento de las influencias neuronales excitatorias o una disminución de las influencias neuronales inhibitorias que controlan la secreción de GnRH a nivel de la Hipófisis (5,7).

Es muy posible que los dos sistemas funcionen en íntima conexión, de modo que, por ejemplo un aumento de la neurotransmisión de AAE pueda aumentar la secreción de GnRH tanto directamente por medio de una acción sobre las neuronas productoras de GnRH, como indirectamente, a través de alteraciones en el sistema neuronal GABA-érgico a su vez conectado a las neuronas productoras de GnRH y a otras neuronas que normalmente facilitan la secreción del neuropéptido Y (7).

Otro mecanismo que parece participar en la regulación de la secreción de GnRH en la pubertad son las células gliales, que afectan a la función neuronal a través de la producción de factores de crecimiento. Estos factores pueden actuar directamente, sobre las neuronas productoras de GnRH o indirectamente, estimulando la secreción de sustancias neuroactivas en otras células gliales (8).

Partiendo de estos hallazgos, se puede concluir que la activación puberal de la secreción de GnRH depende de un cambio coordinado de impulsos transinápticos y astrogiales. Es posible que una activación de circuitos neuronales que utilizan AAE sea el primer cambio transináptico que lleva a la pubertad, ya que en otras regiones del cerebro, un aumento de los impulsos AAE provoca inhibición de la descarga Gabaérgicas. Otros neurotransmisores que contribuyen al proceso son el neuropéptido Y (NPY) y la noradrenalina (NA). El NPY es capaz de estimular la secreción de GnRH. Puesto que la liberación de NA endógena en la eminencia media no aumenta hasta después de la fase media de la pubertad, parece evidente que un aumento de la transmisión no adrenérgica no es un factor que inicie la pubertad, sino más bien ayuda a mantener el curso del proceso(8,9).

En la PPC existe una activación prematura del eje hipotálamo-hipófisis gonadal que incrementa la producción de esteroides sexuales, lo que a su vez estimulan la velocidad del

crecimiento, el avance de la edad ósea y la aparición de los caracteres sexuales secundarios en uno y otro sexo. Se ha descrito como causas de pubertad precoz central a la PCI, hamartomas hipotalámicos, tumores; gliomas, ependimomas, astrocitomas, tumor pineal; quistes; hidrocefalia, post-infección, postraumática, post radioterapia, encefalopatía epiléptica, neurofibromatosis, (9,10).

El mecanismo íntimo por el cual una lesión endocraneal produce una activación precoz de la pubertad se desconoce. Aunque se especula en que, por un lado, pueda existir un factor mecánico que altere la inhibición de la hormona liberadora de gonadotropina GnRH y por otro, en función del tipo de lesión, pueda predominar uno u otro tipo celular capaz de secretar sustancias que activen la secreción de gonadotropinas (11,12). En publicaciones más recientes se ha sugerido, además el posible efecto disrregulador hormonal ejercido por la exposición a medicamentos anticonvulsivantes, justificada en el control de epilepsia, comorbilidad frecuente en PCI (13-15).

No está claro si la disfunción hormonal en pacientes con epilepsia es atribuible a ésta por sí misma, o al tratamiento con FAE en monoterapia o combinada. Se ha especulado que la actividad de descarga epileptiforme en femeninas pudiera alterar la actividad pulsátil de las hormonas gonadotróficas hipotalámicas, y ser ésta la base de la disfunción, y una modulación no selectiva inducida por fármacos antiepilépticos pro inhibición (Gabaérgicos) o controladora de la excitabilidad (glutaminérgicos).

Dado los antecedentes del caso propósito, de injuria sobre el Sistema Nervioso Central de tipo hipóxico, infeccioso, convulsivo y farmacológico, cabe considerar la posible coexistencia de los mecanismos favorecedores de PPC, tanto por lesión neuronal transináptica como por lesión astrogial.

El diagnóstico de PPC se basa además de la clínica en pruebas de laboratorio que incluyen mediciones basales de LH/FSH, la importancia de su medición está relacionada con las diferencias del perfil hormonal; así puede encontrarse una ligera disminución de FSH (es la hormona predominante en el periodo prepuberal) con un aumento de los niveles de LH mayores a 0,8 MUI /ml debido a la pulsatibilidad característica de esta hormona en la pubertad. Niveles de estradiol elevados mayores a 15pg/ml orienta hacia el inicio puberal. La prueba de estimulación con GnRH se considera la prueba de oro para evaluar la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, los picos de LH o FSH y el pico de la relación LH/FSH pueden ser utilizados para evaluar la respuesta al estímulo (16,17).

En la paciente propósito, debido al avance tan importante de la maduración esquelética, los valores basales de gonadotropinas elevados, el aumento del volumen uterino y ovárico, sumado a no haber disponibilidad del medicamento en Venezuela, no se consideró pertinente realizar la prueba diagnóstica de estimulación con GnRH.

Ante la aparición de caracteres sexuales secundarios en forma tan temprana en menores de 5 años, como en la pa-

ciente propósito, cabe hacer diagnóstico diferencial con otros cuadros clínicos que ocasionan Pubertad Precoz Periférica como la hiperplasia adrenal congénita clásica y no clásica (con elevación de 17-OH progesterona) y el síndrome de McCune-Albright (displasia fibrosa poliostótica, manchas café con leche) (18,19).

El diagnóstico de PPC se basa también en estudios imagenológicos que incluyen edad ósea la cual generalmente se encuentra avanzada, aproximadamente 2DS por encima de la edad cronológica, excepto en los casos de hipotiroidismo. Esta medida debe realizarse en el estudio inicial del paciente y repetirse anualmente para comprobar la velocidad de progresión y evaluar eficacia del tratamiento. La ecografía pélvica es otra herramienta de fácil realización que permite evaluar las dimensiones uterinas y ováricas, la relación cuerpo/cérvix y el engrosamiento endometrial; además puede mostrar masas o quistes foliculares. Un volumen ovárico mayor de 2ml tiene una sensibilidad de 88,8 % y una especificidad de 89,4% para el diagnóstico de pubertad precoz, mientras que una longitud uterina mayor de 3,5 cm, las cifras son 80,2% y 57,8 respectivamente (20). Otro estudio que debe realizarse en los casos de PPC incluye la RMN cerebral contrastada haciendo énfasis en la silla turca, especialmente en varones y en niñas menores de 6 años de edad.

La controversia diagnóstica entre PPC y telarquia precoz (aun sin tomar en cuenta la condición de PCI), se define por la combinación de la clínica, los valores de laboratorio, el ultrasonido y la maduración esquelética que se encuentran aumentados en pacientes con PPC, en cambio en las pacientes solo con telarquia precoz los valores de laboratorio son normales y el ultrasonido podría no confirmar el diagnóstico, ya que puede solaparse en niñas con desarrollo puberal temprano y no precoz (21).

El objetivo del tratamiento de la PPC debe estar encaminado a interrumpir la maduración sexual: regresión o estabilización de caracteres sexuales secundarios hasta la edad normal de inicio puberal, suprimir el avance de la maduración esquelética y mantener el potencial de crecimiento estatural. Desde el año 1981 se utilizan análogos de GnRH, estos tienen un efecto de desensibilización de la hipófisis y por tanto de la secreción de gonadotropinas. El tratamiento es muy eficaz sobre los caracteres sexuales secundarios, la menstruación desaparece si está presente y el volumen mamario regresa casi totalmente (21). En cambio se modifica poco el vello pubiano.

En la paciente propósito, disminuyó el tamaño de las mamas, se inhibió la menstruación y se espera una mejoría de la talla final. El tratamiento debe mantenerse hasta que la edad ósea, edad cronológica, y las estimaciones de talla final sean adecuadas para la pubertad. En la paciente propósito se mantuvo la terapia hasta que la edad ósea alcanzó los 13 años y 6 meses.

Con respecto a la PCI, se ha reportado que puede estar asociada con maduración sexual anormal, se han planteado pero no se han establecido los mecanismos fisiopatológicos.

En un trabajo realizado por Siamak y colaboradores (10) se describe que en una serie de casos de 260 niños con PPC, con un seguimiento hasta los 8 años de edad, 26 de 161 niñas tenían diagnóstico de PCI, de los cuales (12%) comenzaron la pubertad antes de los 8 años de edad (5,17). Gordon y colaboradores (24), en un estudio multicéntrico compararon el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios en doscientos ocho niños entre 3 y 18 años con PCI según escala (GMFCS) nivel III-V observando que a los 3 años de edad el 3% de las niñas de raza negra y el 1% de raza blanca mostraron aumento de mamas y/o aparición de vello púbico, concluyendo que el patrón de maduración sexual en los niños portadores de PCI difiere de los niños de la población general (5,10).

Poco se conoce sobre la epidemiología del desarrollo de las características sexuales secundarias en niños con PCI, si bien, no se ha establecido que la maduración sexual procede de manera diferente en niños y adolescentes con PCI que en la población general o que exista alguna relación entre el estado nutricional y la maduración sexual, la observación de la asociación entre PPC y PCI es cada vez más frecuente. Por lo anterior, los niños con PCI requieren monitoreo de su crecimiento y desarrollo que permita a los cuidadores, familiares y personal de salud identificar sus limitaciones y riesgos de acuerdo al tipo de PCI con el fin de favorecer el diseño e implementación de intervenciones contextualizadas y ajustadas a las necesidades individuales de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Castro F, Rodríguez P, Conde B, Arias P. Pubertad precoz y talla final. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Avances en Endocrinología Pediátrica, Ediciones Médicas. Madrid 2007, pp. 31-49.
2. Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JI, Canete R, Castro-Feijóo L, Espino R, et al. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4305-4313.
3. Rivarola MA, Belgorosky A, Mendilharzu H, Vidal G. Precocious puberty in children with tumours of the suprasellar and pineal areas: organic central precocious puberty. *Acta Paediatr* 2001;90:751-756.
4. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N, Dan B, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 571-576.
5. Jung H, Neumaier-Probst E, Hauffa BP, Partsch CJ, Dammann O. Association of morphological characteristics with precocious puberty and or gelastic seizures in hypothalamic hamartoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4590-4595.
6. Palisano R, Rosenbaum P. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 214-223.
7. Teilmann G, Carstén B, Jensen T. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiological study based on national registries. *Pediatrics* 2005;116:1323-1328.
8. Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, Tinelli C, Antoniazzi F, Beduschi L, et al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: A Multicentric Study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000, 13: 695-701.

9. Grumbach M. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res* 2002; 57 (Suppl. 2):2-14.
10. Siamak S, Afshin F, Melikian A, Shiva S. Causes and Types of Precocious Puberty in North-West Iran. *Iran J Pediatric* 2012;22:487-492.
11. Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JJ, Cañete R, Castro-Feijóo L, Espino R, et al. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95: 4305-4313.
12. Lee PA, Houk CP. Puberty and its disorders. In: F. Lifshitz (ed.). *Pediatric Endocrinology*. Informa Healthcare USA. New York 2007, pp.273-303.
13. El-Khayat HA, Abd El-Basset FZ, Tomoum HY. Physical growth and endocrinal disorders during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Epilepsia* 2004;45: 1106–1115.
14. Bilo L, Meo R. Epilepsy and polycystic ovary syndrome: where is the link?. *NeuroSci* 2006; 27:221-230.
15. Goldberg-Stern H, Yaacobi E, Phillip M, de Vries L. Endocrine effects of valproic acid therapy in girls with epilepsy: A prospective study. *EJPN* 2014, 18:759-765.
16. Vargas F, Fuentes MA, Lorenzo L. Pubertad Precoz. *Protoc Diagn Terap Pediatr* 2011;1:193-204.
17. Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, Silva PC, Guerra-Júnio G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab* 2016; 60(2): 163-172.
18. Finkelstein G P, Kim MS, Sinaï N, Nishitani M, Van Ryzin C, Hill SC, et al. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(12); 4429-4438.
19. Boyce AM, Collins MT. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome. In: R.A. Pagon, M.P. Adam, H.H. Ardinger (editors). *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington. Seattle, WA 1993-2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK274564/>. [Fecha de consulta: 26 de febrero 2015].
20. De Vries L, Horev G, Schwartz M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation of various forms of sexual precocity in girls. *Ultrasound Obst Gynecol* 2008;32:819-827.
21. Yu J, Shin SH, Kim YS, Kim JH. Usefulness of pelvic ultrasonography for the diagnosis of central precocious puberty in girls. *Korean J Pediatr* 2015; 58(8): 294-300
22. Carel J, Jeger J. Clinical practice. Precocious Puberty. *NEJM* 2008;358: 2366-2377.
23. Siamak S, Afshin F, Melikian A, Shiva S. Causes and Types of Precocious Puberty in North-West Iran. *Iran J Pediatric* 2012;22:487-492.
24. Gordon W, Houlihan C. Secondary sexual characteristics in children with cerebral palsy and moderate to severe motor impairment: A Cross-Sectional Survey. *Pediatrics* 2002;110:897-902.