

# CASO CLÍNICO

## TESTOTOXICOSIS: FORMA POCO FRECUENTE DE PUBERTAD PRECOZ EN VARONES, A PROPÓSITO DE UN CASO.

*Rocelyn Palma, María Esperanza Velásquez, Lisette Palma, Elizabeth Gazzotti.*

Servicio de Endocrinología Infantil del Hospital de Niños J.M. de los Ríos, Caracas, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2026;24(1): 35-43.

### RESUMEN

**Objetivo:** La testotoxicosis o pubertad precoz familiar limitada a los varones (FMPP), es una causa poco frecuente de pubertad precoz periférica (PPP), causada por mutaciones activadoras del receptor de la hormona luteinizante/coriogonadotropina (LHCGR), promoviendo la producción de AMPc en ausencia de ligando hormonal, produciendo una estimulación autónoma de las células de leydig con aumento de la producción de testosterona. El objetivo de este caso fue describir las características clínicas, estrategias diagnósticas y terapéuticas de un lactante con testotoxicosis.

**Caso Clínico:** Lactante masculino de 23 meses, quien presenta bromhidrosis desde los 2 meses, concomitante aceleración de la velocidad de crecimiento, asociándose a los 10 meses macrogenitosomía, erecciones espontáneas, engrosamiento del tono de voz y pubarquia. Al examen físico aumento del trofismo muscular, testículos de consistencia blanda sin evidencia de tumoraciones (izquierdo de 5ml, derecho de 4 ml), pene de 10,3 cm de longitud, tanner A1G2VP3. Niveles séricos de testosterona elevados (1385ng/dl) con niveles de LH y FSH disminuidos, resto de laboratorios dentro de la normalidad. Edad ósea de 9 años, ecografía testicular y abdominal sin alteraciones. Se inicia tratamiento con bicalutamida (12,5 mg) y anastrozol (0,5mg) con posterior activación central secundaria del eje gonadotrópico asociándose análogos de GnRH (triptorelina 11,25mg trimestral).

**Conclusión:** El conocimiento de la testotoxicosis, contribuye a una precoz sospecha clínica y diagnóstica, con un oportuno inicio de protocolos terapéuticos que garanticen un manejo eficaz, para así poder evitar los efectos negativos que pueden originar los niveles elevados de testosterona sobre el crecimiento, maduración sexual y comportamiento del niño.

**Palabras clave:** Testotoxicosis; FMPP; pubertad precoz periférica; mutación activadora; receptor LHCGR.

## TESTOTOXICOSIS: A RARE FORM OF PRECOCIOUS PUBERTY IN MALES, A CASE REPORT.

### ABSTRACT

**Objective:** Familial male-limited testotoxicosis (FMPP) is a rare cause of peripheral precocious puberty (PPP) caused by activating mutations in the luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor (LHCGR). These mutations promote cAMP production in the absence of a hormonal ligand, leading to autonomous stimulation of Leydig cells and increased testosterone production. The objective of this case report was to describe the clinical characteristics, diagnostic strategies, and therapeutic approaches for an infant with testotoxicosis.

**Clinical Case:** 23-month-old male infant, who presented bromhidrosis since 2 months, concomitant acceleration of growth velocity, associated at 10 months with macrogenitosomia, spontaneous erections, deepening of the voice and pubarche. Physical examination revealed increased muscle trophism, soft testicles with no evidence of

---

Artículo recibido en: agosto 2025. Aceptado para publicación en: enero 2026.

Dirigir correspondencia a: Rocelyn Palma. Email: rocelyn3palma18@gmail.com. ORCID: 0009-0009-2559-972X.

tumors (left 5 ml, right 4 ml), penis 10.3 cm long, tanner A1G2VP3. Elevated serum testosterone levels (1385 ng/dl) with decreased LH and FSH levels, rest of laboratory tests within normal limits. Bone age 9 years, testicular and abdominal ultrasound without alterations. Treatment was started with bicalutamide (12.5 mg) and anastrozole (0.5 mg) with subsequent secondary central activation of the gonadotropic axis, associating GnRH analogues (triptorelin 11.25 mg quarterly).

**Conclusions:** Knowledge of testotoxicosis contributes to early clinical and diagnostic suspicion, with timely initiation of therapeutic protocols that guarantee effective management, in order to avoid the negative effects that high testosterone levels can cause on the growth, sexual maturation and behavior of the child.

**Key words:** Testotoxicosis; FMPP; peripheral precocious puberty; activating mutation; LHCG receptor.

## INTRODUCCIÓN

La pubertad precoz (PP) en varones corresponde al desarrollo de los caracteres sexuales secundarios junto al adelanto de la maduración ósea y aceleración del crecimiento antes de los 9 años<sup>1-3</sup>. La PP se clasifica en pubertad precoz central (PPC) o dependiente de gonadotropinas, en donde existe una activación precoz de la liberación de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y secundariamente, de hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH); y pubertad precoz periférica (PPP) o independiente de gonadotropinas, la cual es producida por aumento de esteroides sexuales sin elevación de gonadotropinas<sup>3-5</sup>.

Se estima que más del 95% de los casos adecuadamente diagnosticados de PP pertenecen al grupo de PPC y menos del 5% a PPP<sup>1</sup>. A diferencia de lo que ocurre con la PPC, no hay datos epidemiológicos generales sobre PPP. Se estima una prevalencia de PPP de 0,14 por cada 10.000 personas, con claro predominio femenino (4:1)<sup>3,4</sup>.

Las causas de PPP en varones pueden ser de origen genético o adquirido. Las causas genéticas incluyen, hiperplasia suprarrenal congénita, mutación gen DAX1, síndrome de McCune-Albright y testotoxicosis. Las causas adquiridas, secundarias al aumento de esteroides sexuales exógenos o endógenos incluyen tumores testiculares, suprarrenales, hipotiroidismo primario y exposición a esteroides sexuales exógenos<sup>3-5</sup>.

La pubertad precoz familiar limitada a los varones (FMPP), fue descrita por primera vez por Schedewie y col en 1981, en dos hermanos con virilización rápida, adelanto de edad ósea y espermatogénesis avanzada<sup>6</sup>. En 1983 Rosenthal y col, propusieron el término testotoxicosis familiar, para distinguir este trastorno de otras formas de precocidad sexual<sup>7</sup>. Y en 1993 Shenker y col, relacionaron este trastorno con una mutación activadora del gen del receptor de la hormona luteinizante/coriogonadotropina (LHCGR)<sup>8</sup>.

La testotoxicosis o FMPP es una forma poco frecuente de PPP con una prevalencia estimada de 1 a 9 casos por 1.000.000 de personas<sup>9,10</sup>. Es causada por la elevación de los niveles de testosterona de forma autónoma. Esta alteración precoz de la síntesis de testosterona es producida por mutaciones activadoras constitutivas del gen del LHCGR que se heredan de forma autosómica dominante (familiar o esporádica), con expresión fenotípica limitada a los varones<sup>11-14</sup>. Las mutaciones activadoras dan lugar a la sustitución de un solo aminoácido en el gen del LHCGR; estas mutaciones se encuentran principalmente en el exón 11, aunque en otros exones se han encontrado mutaciones, que principalmente resultan en formas esporádicas de la enfermedad. Estas mutaciones originan la estimulación de la proteína G, que promueven la producción del AMPc, en ausencia del ligando hormonal y, como consecuencia, las células de Leydig secretan testosterona de manera autónoma a niveles superiores al rango adulto<sup>14-17</sup>.

La afección generalmente se manifiesta entre el primer y cuarto año de vida, y se caracteriza por una rápida virilización incluyendo: macrogenitosomía, crecimiento testicular, pubarquia, acné, aumento de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea, con compromiso de la talla final adulta<sup>14,17-20</sup>. Los niveles elevados de testosterona pueden provocar alteraciones neurocognitivas como son agresividad, trastorno por déficit de atención e hiperactividad<sup>17,21,22</sup>.

Tras la exclusión de otras etiologías de PPP, el diagnóstico de testotoxicosis puede confirmarse mediante análisis genético en el que se identifiquen mutaciones activadoras del gen LHCGR<sup>12,14,23</sup>.

En el tratamiento de la testotoxicosis se han empleado fármacos que inhiben la síntesis de testosterona y asociaciones con inhibidores del receptor de andrógenos e inhibidores de la síntesis de estrógenos. En el pasado, el tratamiento incluía el uso de inhibidores de la síntesis de testosterona (ketoconazol), agentes antiandrógenos débiles (espirolactona) e inhibidores de la aromatasa (IA) de primera generación (testolactona). Aunque estas terapias son eficaces para reducir la velocidad de crecimiento y la virilización, el riesgo de hepatotoxicidad, insuficiencia suprarrenal y la necesidad de múltiples dosis diarias fueron un obstáculo para lograr un resultado terapéutico favorable<sup>20,24-26</sup>. Recientemente la terapia combinada a corto plazo con un agente antiandrogénico (bicalutamida), y un IA de tercera generación (anastrozol, letrozol), han demostrado eficacia en la disminución de la tasa de crecimiento, la virilización y mejoraría de la talla final adulta, con la ventaja de una dosificación menos frecuente, sin embargo, el costo de la terapia con estos medicamentos es mayor. Entre los efectos secundarios más comunes relacionados con la bicalutamida están la ginecomastia y la mastalgia, mientras que se informa que el anastrozol está asociado con un mayor riesgo de fractura<sup>20,21,24,25,27</sup>.

A continuación, se presenta el siguiente caso con el objetivo de describir las características clínicas, las estrategias diagnósticas y terapéuticas de un lactante con testotoxicosis.

## CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de lactante masculino de 23 meses de edad, quien es referido al Servicio de Endocrinología del Hospital de Niños J.M. de los Ríos, cuya madre refiere aparición de bromhidrosis a los 2 meses de edad, concomitante aceleración de la velocidad de crecimiento, evidenciando a los 10 meses macrogenitosomía, erecciones espontáneas, acné, engrosamiento del tono de voz, comportamiento agresivo y pubarquia.

Producto de unión no consanguínea de madre 33 años, IV gestas, I parto, II abortos, sin complicaciones durante el embarazo, obtenido por parto eutócico a las 39 semanas con PAN: 3,500 gr (P75-90) y TAN: 52 cm (P90). Pesquisa neonatal negativa, niega complicaciones y hospitalizaciones durante periodo neonatal.

Desarrollo psicomotor con retardo en la adquisición del lenguaje (lenguaje monosilabo con predominio de sonidos guturales) y trastorno de adaptación social. Sin antecedentes patológicos ni exposición a hormonas sexuales exógenas.

Madre sana con antecedente de menarquia a los 11 años, talla de 163,4 cm. Padre sano, talla referida de 175 cm. 3 medios hermanos, aparentemente sanos. Sin antecedentes familiares de relevancia.

Exploración física: Talla: 101,5 cm, PT: 9 cm >P97. Peso: 23,6 kg, PP: >P97. FC: 101 lpm. FR: 23 rpm. TA: 96/61 mm Hg. Lactante en estables condiciones generales, constitución atlética con aumento del trofismo muscular, presencia de acné no comedogénico en cara. Tono de voz grave. Cardiopulmonar estable. Abdomen sin megalias ni masas palpables. Genitales de aspecto masculino con testículos presentes en

bolsas escrotales, izquierdo de 5 ml, derecho de 4 ml, de consistencia blanda sin evidencia de tumoraciones, pene de 10,3 cm de longitud por 2,4 cm de ancho, tanner A<sub>1</sub>G<sub>2</sub>VP<sub>3</sub>. Extremidades con evidencia de acortamiento rizomélico en miembros superiores y genu varo. Neurológico vigil, hiperactivo, lenguaje monosílabo con predominio de sonidos guturales (Imagen 1).

Se encontraron niveles de testosterona total elevados (1387 ng/dl) con niveles de LH y FSH disminuidos. Valores de IGF1, hormonas tiroi-



#### Imagen 1. Características clínicas.

A. Aumento del trofismo muscular, genu varo.  
B. Macrogenitosomía, pubarquia estadio 3 de tanner.

deas, 17 hidroxiprogesterona y otros andrógenos dentro de la normalidad. Niveles de fracción  $\beta$  de la gonadotropina coriónica humana, antígeno carcinoembrionario y alfafetoproteína negativos (Tabla 1).

Edad ósea de 9 años, según atlas de maduración ósea del venezolano (FUNDACREDESA). (Imagen 2). Ecografía testicular sin evidencia de masas tumorales, testículos aumentados de tamaño; ecografía abdominal y resonancia magnética de silla turca con protocolo de hipófisis sin alteraciones.

Se plantea dado los hallazgos antes mencionados, diagnóstico probable de PPP secundaria a testotoxicosis, por lo que se solicita estudio genético para el análisis mutacional del gen LHCGR, el cual a la fecha no ha podido ser realizado. Se decide iniciar tratamiento bajo el consentimiento de la madre con bicalutamida a dosis de 12,5 mg/día y anastrozol a 0,5 mg/día.

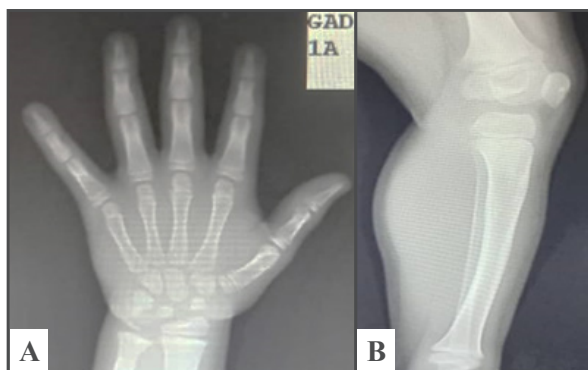
A los 3 meses se evalúa a paciente con adecuada tolerancia al tratamiento, ausencia de efectos secundarios y mejoría del comportamiento agresivo, pero con persistencia de las erecciones, evidenciando velocidad de crecimiento de 12 cm/año, aumento del trofismo muscular, progresión de la pubarquia y volumen testicular de ambos

Tabla I. Análisis de laboratorios.

	1era consulta	2da consulta	VR
LH (mUI/ml)	<0,1	<0,05	
FSH (mUI/ml)	<0,1	<0,5	
Testosterona total (ng/dl)	1387	1065	2,0 – 2,5
17OHprogesterona (ng/dl)	19	86	4,0 – 114,0
DHEA-S ( $\mu$ g/dl)	92	45	1,0 – 18,0
Androstenediona (ng/dl)	51	53	5,0 – 51,0
IGF1 (ng/ml)	92,76		56 – 344
TSH (mUI/ml)	0,39		0,4 – 4,8
T4L (pmol/l)	21,59		1,00 – 100
$\beta$ HCG (mUI/ml)		0,28	
$\alpha$ -fetoproteína (ng/ml)		2,0	
CEA (ng/ml)		2,13	

LH: hormona luteinizante. FSH: hormona foliculoestimulante. DHEA-S: Dehidroepiandrosterona sulfatada. IGF1: factor de crecimiento similar a la insulina 1. TSH: hormona estimulante de la tiroides. T4L: tiroxina libre.  $\beta$ HCG: fracción  $\beta$  de la gonadotropina coriónica humana. CEA: Antígeno carcinoembrionario. VR: valores de referencia.

testículos en 6 ml (Imagen 3) con niveles de testosterona total en 130 ng/dl. En vista de estos hallazgos, se decide aumentar la dosis de bicalutamida a 25 mg/día y anastrozol a 1 mg/día. Llama la atención aumento de los niveles de gonadotropinas (LH 2,48 mUI/ml y FSH 1,19 mUI/ml) asociado a niveles de hormona antimulleriana disminuidos (AMH 3,2 ng/ml), sugestivos de PPC por lo que se decide iniciar tratamiento con agonista de GnRH (triptorelina 11,25 mg trimestral).



**Imagen 2. Edades óseas.**

**A.** Radiografía anteroposterior de mano y muñeca izquierda. Edad ósea de 9 años, según atlas de maduración ósea del venezolano (FUNDACREDESA). **B.** Radiografía lateral de rodilla izquierda. Edad ósea de 96 meses (8 años), según atlas de Pyle & Hoerr.



**Imagen 3. Evolución clínica.**

**A.** Aumento del trofismo muscular. **B.** Progresión de la pubarquia, aumento del volumen testicular y crecimiento del pene.

## DISCUSIÓN

Ante la sospecha clínica de PPP en nuestro paciente, se solicitaron estudios paraclínicos y de imagen para investigar las posibles etiologías. El perfil hormonal obtenido, caracterizado por niveles marcadamente elevados de testosterona (1387 ng/dl) junto con gonadotropinas (LH y FSH) suprimidas, confirmó un diagnóstico de PPP o independiente de gonadotropinas. Los estudios de imagen y paraclínicos permitieron descartar las principales etiologías adquiridas y genéticas: la normalidad de la 17-hidroxiprogesterona excluyó la hiperplasia suprarrenal congénita y la ausencia de signos de insuficiencia suprarrenal hizo improbable la mutación del gen DAX1. El síndrome de McCune-Albright se descartó clínicamente, dado que el paciente carecía de las lesiones óseas (displasia fibrosa poliostótica) y las máculas café-au-lait (manchas color café con leche) características de la tríada. Además, los valores normales de hormonas tiroideas descartaron el hipotiroidismo primario. Adicionalmente, el panel negativo de marcadores tumorales (fracción  $\beta$  de hCG, alfafetoproteína y antígeno carcinoembrionario), en conjunto con la ausencia de masas tumorales en la ecografía testicular y la resonancia magnética hipofisaria sin alteraciones, descartó tumores testiculares, suprarrenales o productores de HCG. Con la exclusión de estas causas frecuentes, y ante la evidencia de una elevación de testosterona de forma autónoma con crecimiento testicular bilateral, aunado a una edad ósea de 9 años, el diagnóstico diferencial se centró en la testotoxicosis, la cual se planteó como la etiología más probable debido a su presentación clínica característica de disfunción testicular independiente de la hipófisis.

Este trastorno, la testotoxicosis, es una forma poco frecuente de PPP con una prevalencia estimada de 1 a 9 casos por 1.000.000 de personas<sup>9,10</sup>, con manifestaciones clínicas entre el primer y cuarto año de vida<sup>14,17,18</sup>, sin embargo, algunos autores han descrito casos en pacientes menores de 12 meses de edad<sup>12,15,24</sup>. En una revisión de la literatura desde el año 2000 hasta el 2024, se encontró el reporte

de 38 casos de testotoxicosis, en donde la edad de inicio de los síntomas varió desde los 6 meses a 7,9 años, de los cuales tres casos se presentaron a una edad menor a los 12 meses, siendo reportados en Turquía 2015<sup>15</sup>, Florida 2018<sup>28</sup>, y Estados Unidos 2021<sup>17</sup>, con una edad de presentación de 6 meses, 7 meses y 6 meses respectivamente, siendo nuestro paciente el cuarto caso más joven reportado hasta la fecha, con una edad de presentación a los 10 meses, seguido de un reporte de caso en Corea 2024<sup>23</sup>, con una edad de presentación de 12 meses. Todos estos pacientes presentaron PPP, que llevó a una rápida virilización asociada a cambios conductuales y físicos relacionados con la misma, datos que coinciden con lo referido en nuestro paciente.

El hallazgo de niveles elevados de testosterona junto con niveles bajos o suprimidos de LH y FSH, indican una producción autónoma de testosterona independiente de la señalización trófica de LH, sugestiva de testotoxicosis<sup>16,17,28</sup>. En el año 2018, Bhangoo y cols<sup>28</sup>, publicaron un caso grave de testotoxicosis, debido a una mutación del gen LHCGR c.1732G>C (p.ASP578His), en un niño de 7 meses de edad el cual presentó niveles extremadamente elevados de testosterona sérica (1383 ng/dl – 2177 ng/dl), siendo mayores que las reportadas hasta esa fecha en la literatura, sugiriendo que dicha mutación favorece una progresión mucho más severa de la enfermedad, con una edad de presentación significativamente más joven que las reportadas previamente y refractaria al tratamiento médico<sup>28</sup>. Nuestro paciente, a pesar de no contar con el estudio genético para el análisis de la mutación del gen LHCGR, cumple con criterios clínicos y paraclínicos para el diagnóstico de testotoxicosis, encontrándose niveles elevados de testosterona (1065 ng/dl – 1387 ng/dl), siendo el segundo caso reportado en la literatura en demostrar valores superiores a 1.000 ng/dl. No se puede descartar la posibilidad de estar ante la presencia de una mutación con expresión clínica severa o una mutación de novo, que pudiera explicar la severidad de este caso.

En los pacientes con testotoxicosis, la ecografía testicular muestra homogeneidad en los testículos

ligeramente agrandados<sup>14</sup>, en ocasiones se evidencian testículos heterogéneos con lesiones ecogénicas que comúnmente representan un proceso benigno<sup>28</sup>, pudiéndose observar hiperplasia de células de Leydig por sobreestimulación de las mismas<sup>13,15</sup>. Recientemente se ha informado en la literatura que las mutaciones constitutivamente activadas de los receptores acoplados a proteína G y de varias proteínas G pueden conducir a la transformación celular y al desarrollo de neoplasias<sup>29</sup>. Martin y cols<sup>30</sup> describieron a un adulto a quien se le diagnosticó testotoxicosis a los 27 meses de edad, identificándose una mutación A578G en el gen LHCGR, descubriéndose posteriormente un seminoma testicular a los 37 años, sugiriendo que esta transformación en un tumor de células germinales testiculares posiblemente estuvo relacionada con la exposición temprana y prolongada a la testosterona y la aromatización a estradiol<sup>30</sup>, causando un desequilibrio en la esteroidogénesis lo cual podría conducir a la diferenciación alterada de los gonocitos y a la promoción de cambios neoplásicos, sin embargo, todavía no se ha proporcionado evidencia clara del mecanismo subyacente<sup>29</sup>; otros autores han relacionado el desarrollo de neoplasias con ciertas mutaciones específicas de la línea germinal del gen LHCGR<sup>12,28</sup>. En nuestro paciente no se encontraron masas testiculares clínica ni ecográficamente, sin embargo, en vista de los fuertes indicios reportados en la literatura, donde la testotoxicosis podría aumentar el riesgo de desarrollar tumores de células germinativas a nivel testicular en la edad adulta temprana en comparación con la población general, se sugiere el seguimiento periódico de estos pacientes con ecografía testicular, lo cual podría contribuir a la detección temprana y por lo tanto, al tratamiento oportuno de probables neoplasias.

A la fecha, se han utilizado diferentes regímenes de tratamiento con el objetivo de actuar sobre el exceso de andrógenos existente, inhibiendo su síntesis o bloqueando su acción para así minimizar la virilización y mejorar la predicción de talla adulta final. Se han utilizado dos modalidades de tratamiento: la primera dirigida a la inhibición de la síntesis de testosterona

(ketoconazol); y la segunda dirigida a disminuir los efectos de la testosterona mediante el bloqueo del receptor de andrógeno, utilizando agentes antiandrogénicos (espironolactona, acetato de ciproterona, bicalutamida) e inhibir la conversión de testosterona en estrógeno mediante el uso de inhibidores de la aromatasas (testolactona, anastrozol, letrozol)<sup>20,24-26</sup>. Recientemente se ha informado que la asociación de anastrozol a dosis de 1 mg y bicalutamida a dosis de 25 a 50 mg es bien tolerada y eficaz en estos pacientes, demostrando disminución de la velocidad de crecimiento, de la progresión de la edad ósea y de la virilización, no reportándose efectos secundarios importantes<sup>20,21,24-27</sup>. En un estudio realizado por Leschek y col<sup>31</sup>, donde evaluaron el efecto de los agentes antiandrogénicos e inhibidores de la aromatasas, en 28 niños con testotoxicosis, evidenciaron que la talla adulta final fue solo 0,4 desviaciones estándar por debajo de aquella de la población masculina general de EE.UU. y cercana pero inferior a la talla diana familiar<sup>31</sup>.

En nuestro caso, por no disponer del estudio genético, se decidió iniciar tratamiento con dosis bajas de bicalutamida y anastrozol pudiendo observar a los 3 meses descenso de los niveles de testosterona total de 1387 ng/dl a 130 ng/dl. A pesar de ello, la velocidad de crecimiento y los signos de virilización progresaron por lo que se decidió aumentar la dosis indicada de bicalutamida a 25 mg/día y anastrozol a 1 mg/día. El conocimiento del tipo de mutación influye en la toma de decisiones terapéuticas, dado que basado en las experiencias publicadas a la fecha, existe variabilidad de la efectividad de la misma en relación con el principio activo utilizado y la respuesta al tratamiento, describiendo incluso cuadros refractarios asociados a ciertas mutaciones de difícil manejo, demostrando que el análisis genético es de utilidad no solo para el diagnóstico sino para la toma de decisiones en relación con las estrategias terapéuticas y el seguimiento.

Por otra parte, la activación secundaria del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal ocurre en

aproximadamente el 40% de los niños con testotoxicosis<sup>13,19</sup>. Esta activación secundaria del eje, puede acelerarse con la terapia con IA, lo cual conduce al aumento de LH secundario a la falta de retroalimentación estrogénica a nivel del hipotálamo y la hipófisis, ameritando un tratamiento complementario con análogos de GnRH de acción prolongada<sup>12</sup>. Datos de la literatura que se presentaron en nuestro paciente.

## CONCLUSIÓN

El conocimiento de la testotoxicosis, contribuye a una precoz sospecha clínica y diagnóstica, con un oportuno inicio de protocolos terapéuticos que garanticen un manejo eficaz, para así poder evitar los efectos negativos que pueden originar los niveles elevados de testosterona sobre el crecimiento, maduración sexual y comportamiento del niño pudiendo provocar malestar psicológico en el niño y su familia. El análisis genético del gen LHCGR es de suma importancia en estos pacientes, no solo para el diagnóstico sino para la toma de decisiones en relación con las estrategias terapéuticas y el seguimiento. A corto plazo, la eficacia del tratamiento combinado con bicalutamida y anastrozol ha demostrado buenos resultados clínicos, incluyendo reducción de la virilización, velocidad de crecimiento y maduración ósea. Sin embargo, se necesitan estudios a largo plazo con un gran número de pacientes para evaluar estos agentes en cuanto al pronóstico, la eficacia del tratamiento y los efectos a largo plazo sobre la talla adulta, función testicular, fertilidad y parámetros metabólicos, así como el riesgo asociado de deformidades o fracturas vertebrales.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores manifiestan que no tienen conflictos de interés.

La información médica y fotografías del paciente exhibidas en el presente caso clínico han sido bajo la aprobación y consentimiento de los padres, autorizando su publicación a fines científicos y docentes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Guillén L, Argente J. Pubertad precoz. En: Cruz M, García J, Martínez O, Mintegi S, Moreno J. Manual de pediatría. 4a ed. Madrid;2019. P798-802.
- Faizah M, Zuhani A, Rahmah R, Raja A, Wu L, Dayang A, Zulfiqar M. Precocious puberty in children: A review of imaging findings. *Biomed Imaging Interv J* 2012;8: e6 1-8. doi: 10.2349/bij.8.1.e6.
- Guillén L. Pubertad precoz periférica. En: Pérez J. XXX Curso de Actualización en Endocrinología Pediátrica de la SEEP. 1a ed. España: Evidenze Health;2023. P33-38.
- Soriano Guillén L, Argente J. Pubertad precoz periférica: fundamentos clínicos y diagnóstico-terapéuticos. *An Pediatr* 2012;76:229.e1-229.e10. doi: 10.1016/j.anpedi.2011.09.014
- Schoelwer M, Eugster EA. Treatment of peripheral precocious puberty. *Endocr Dev* 2016; 29:230-239. doi: 10.1159/000438895.
- Schedewie HK, Reiter EO, Beitins IZ, Seyed S, Wooten VD, Jimenez JF, Aiman EJ, DeVane GW, Redman JF, Elders MJ. Testicular leydig cell hyperplasia as a cause of familial sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:271-278. doi: 10.1210/jcem-52-2-271.
- Rosenthal SM, Grumbach MM, Kaplan SL. Gonadotropin-independent familial sexual precocity with premature Leydig and germinal cell maturation (familial testotoxicosis): effects of a potent luteinizing hormone-releasing factor agonist and medroxyprogesterone acetate therapy in four cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:571-579. doi: 10.1210/jcem-57-3-571.
- Shenker A, Laue L, Kosugi S, Merendino JJ Jr, Minegishi T, Cutler GB Jr. A constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor in familial male precocious puberty. *Natur*. 1993;365(6447):652-654. doi: 10.1038/365652a0.
- Matthew A. Cornacchia, Samay Bhushan, Raul Arguello. A Case of Familial Male-Limited Precocious Puberty in a Child With Klinefelter Syndrome. *J Endocr Soc* 2018; 2 (10): 1131-1136. doi: 10.1210/je.2018-00192
- Narayan P. Genetic models for the study of luteinizing hormone receptor function. *Front Endocrinol* 2015; 6 (152):1-12. doi:10.3389/fendo.2015.00152
- Yuan X, Chen R, Zhang Y, Yang X, Lin X. Long-term treatment with letrozole in a boy with familial male-limited precocious puberty. *Front Endocrinol* 2022; 14 (13):906852. doi: 10.3389/fendo.2022.906852.
- Daussac A, Barat P, Servant N, Yacoub M, Missonier S, Lavran F, Gaspari L, Sultan C, Paris F. Testotoxicosis without Testicular Mass: Revealed by Peripheral Precocious Puberty and Confirmed by Somatic LHCGR Gene Mutation. *Endocr Res* 2020;45(1):32-40. doi: 10.1080/07435800.2019.1645163
- Lane L, Flowers J, Johnstone H, Cheetham T. Adult height in patients with familial male-limited precocious puberty and the role of an aromatase inhibitor in patient management. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018; 31 (5):551-560. <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0363>
- Ellen Werber Leschek. Familial Male-Limited Precocious Puberty. *The Endocrinologist* 2004;14: 148-151. doi: 10.1097/01.ten.0000127927.01216.90
- Özcabı B, Tahmiscioğlu F, Ceylaner S, Özcan R, Büyükcinal C, Ercan O, Tüysüz B, Evliyaoğlu O. Testotoxicosis: report of two cases, one with a novel mutation in LHCGR gene. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7(3):242-248. doi: 10.4274/jcrpe.2067.
- Fanelli F, Themmen AP, Puett D. Lutropin receptor function: insights from natural, engineered, and computer-simulated mutations. *IUBMB Life* 2001;51(3):149-155. doi: 10.1080/152165401753544214.
- Gurnurkar S, DiLillo E, Carakushansky M. A case of familial male-limited precocious puberty with a novel mutation. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2021;13(2):239-244. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2020.2020.0067.
- Almeida MQ, Brito VN, Lins TS, Guerra-Junior G, de Castro M, Antonini SR, Arnhold IJ, Mendonca BB, Latronico AC. Long-term treatment of familial male-limited precocious puberty (testotoxicosis) with cyproterone acetate or ketoconazole. *Clin Endocrinol* 2008;69(1):93-98. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03160.x.
- Cunha-Silva M, Brito VN, Macedo DB, Bessa DS, Ramos CO, Lima LG, Barroso PS, Arnhold IJP, Segaloff DL, Mendonca BB, et al. Spontaneous fertility in a male patient with testotoxicosis despite suppression of FSH levels. *Human Reproduction* 2018; 33 (5): 914-918. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey049>
- Lenz AM, Shulman D, Eugster EA, Rahhal S, Fuqua JS, Pescovitz OH, Lewis KA. Bicalutamide and third-generation aromatase inhibitors in testotoxicosis. *Pediatrics* 2010; 126(3): e728-e733. doi: 10.1542/peds.2010-0596.
- Reiter EO, Mauras N, McCormick K, Kulshreshtha B, Amrhein J, De Luca F, O'Brien S, Armstrong J, Melezinkova H. Bicalutamide plus anastrozole for the treatment of gonadotropin-independent precocious puberty in boys with testotoxicosis: a phase II, open-label pilot study (BATT). *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23(10):999-1009. doi: 10.1515/jpem.2010.161.
- Maras A, Laucht M, Gerdes D, Wilhelm C, Lewicka S, Haack D, Malisova L, Schmidt MH. Association of testosterone and dihydrotestosterone with externalizing behavior in adolescent boys and girls. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28(7): 932-940. doi:10.1016/s0306-4530(02)00119-1.
- Ha J, Choi Y, Jung MK, Yoo EG, Yoo HW. Familial male-limited precocious puberty due to an activating mutation of the LHCGR: a case report and literature review. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2024;29(1):60-66. doi: 10.6065/apem.2346042.021.
- Kor Y. Central precocious puberty in a case of late-diagnosed familial testotoxicosis and long-term treatment monitoring. *Hormones* 2018; 17:275-278. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0029-1>
- Kreher NC, Pescovitz OH, Delameter P, Tiulpakov A, Hochberg Z. Treatment of familial male-limited precocious puberty with bicalutamide and anastrozole. *J Pediatr* 2006;149(3):416-420. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.04.027.

26. Yoshizawa A, Katsumata N, Horikawa R, Satoh M, Urakami T, Tanaka T. Third-generation Aromatase Inhibitor Improved Adult Height in a Japanese Boy with Testotoxicosis. *Clin Pediatr Endocrinol* 2014, 23(2):53-58. doi: 10.1297/cpe.23.53
27. Haddad NG, Eugster EA. Peripheral precocious puberty including congenital adrenal hyperplasia: causes, consequences, management and outcomes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019;33(3):101273. doi: 10.1016/j.beem.2019.04.007.
28. Bhangoo A, Tao Z, Young I, Sassoon A, Taguibao R, Khoury A. A severe case of testotoxicosis in an infant due to a C.1732G>C (p.asp578his) LHCGR gene mutation associated with nodular leydig cell hyperplasia. *Int J Med Rev Case Rep* 2019; 3(2): 87-90. doi: 10.5455/IJMRCR. Leydig-cell-hyperplasia-mutation
29. Kooij C, Mavinkurve A, Kremer I, Looijenga L, Rinne T, Giltay J, de Kort L, Klijn A, Krijger R, Verrijn A et al. Familial male-limited precocious puberty (FMPP) and testicular germ cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: 3035-3044. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac516>
30. Martin M, Wu S, Martin A, Rennert1 O, and Chan W. Testicular seminoma in a patient with a constitutively activating mutation of the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor. *Eur J Endocrinol* 1998; 139:101–106. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1390101>
31. Leschek EW, Flor AC, Bryant JC, Jones JV, Barnes KM, Cutler GB Jr. Effect of Antiandrogen, Aromatase Inhibitor, and Gonadotropin-releasing Hormone Analog on Adult Height in Familial Male Precocious Puberty. *J Pediatr* 2017;190:229-235. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.07.047.