

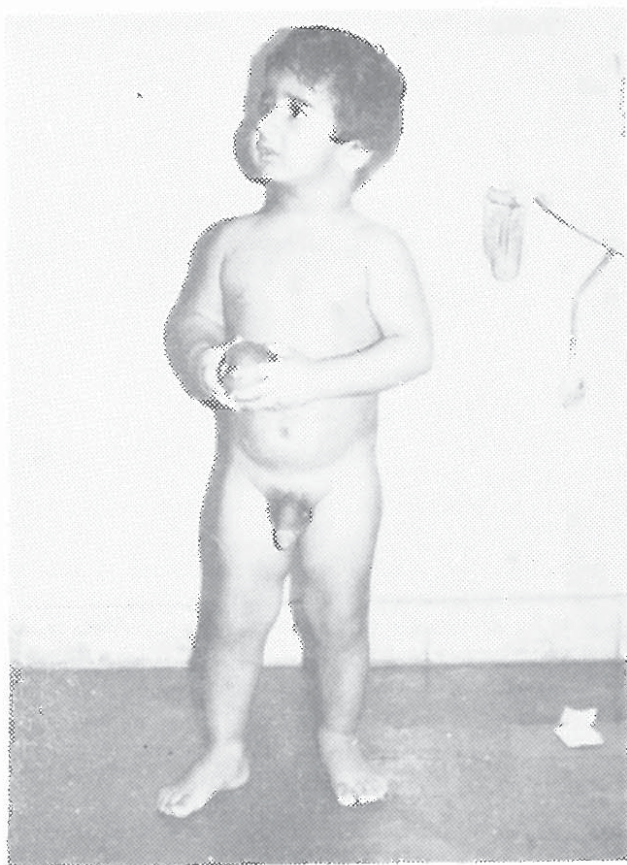
بلوغ زودرس در پسر بچه دوساله

دکتر حسینعلی عسکری دکتر عباس مؤمن زاده دکتر محسن خلیلی
دکتر هوشنگ احسانی دکتر فریدون مصطفوی

بلوغ زودرس واقعی، پیدایی صفات ثانوی جنسی است. مشابه بلوغ طبیعی که در سنی کمتر از بلوغ معمولی بروز کند. اکثر مؤلفین شروع بلوغ را زودتر از هشت سال در دختر و قبل از ده سال در پسر پاتولوژیک شناخته و عنوان بلوغ زودرس به آن می‌دهند؛ ولی در روی این حد اتفاق نظر وجود ندارد و شاید در هر مورد باید با در نظر گرفتن متوسط بلوغ در اجتماع و خانواده، مرز بین زودرس بودن و طبیعی بودن بلوغ را تعیین کرد (۱). بلوغ زودرس واقعی در پسرها بمراتب کمیابتر از دختران است (۶). در این مقاله یک مورد بلوغ زودرس در یک پسر دوساله همراه مطالعات هورمونی معرفی میشود و مشکلات تشخیصی مورد بحث قرار میگیرد.

شرح حال

(ج. م) پسر بچه دوساله، بعثت بزرگی شدن آلت تناسلی و بیخوابی به بیمارستان آورده شد. در ترم بدنی آمده و تواش بطور طبیعی بوده است. رشد آلت تناسلی و موی زهار از ۵ ماه قبل از مراجعه شروع شده بود. قد ۹۵ سانتیمتر و وزنش ۱۷/۵ کیلوگرم (برای سن کودک هر دو بالاتر از حد طبیعی بود: سن قدی = سه ساله و سن وزنی = سه ساله). مسن تر از سنش بنظر میآمد و حجم عضلاتش بطور واضحی افزایش یافته بود. طول آلت تناسلی حدود ۹ سانتیمتر و حجم بیضه ها افزایش یافته و در بزرگترین قطر هر کدام ۳/۵ سانتیمتر بود. در بیضه ها توده ای لمس نشد و هر دو تقریباً مساوی بودند. موی زهار حدود (+ +)، سایر معاینات فیزیکی طبیعی بود.



(شکل ۱)

۰/۵ تا ۴) LH سرم ۰/۷ نانو گرم در میلی لیتر بود (طبیعی مرد بالغ، ۰/۴ تا ۳). جواب بیمار با تزریق L.R.F مشابه بالغین بود (شکل شماره ۳).

پروژسترون سرم ۰/۵ نانو گرم در میلی لیتر بود که بعد از تجویز دگزامتازون به ۰/۱۵ نانو گرم در میلی لیتر تنزل کرد.

فرمول و شمارش گلبولی سدیم، پتاسیم، کلسیم و قند خون و رادیوگرافی جمجمه وریه همگی در حد طبیعی بودند.

باز نظر گرفتن بالا بودن LH و FSH و جواب به LRF مشابه بالغین، بلوغ زودرس از نوع هیپوتالامیک تشخیص داده شد؛ و چون ضایعه‌ای در این ناحیه پیدا نشد فرض ایدیوپاتیک بودن آن محتمل بنظر می‌رسید. با عدم سقوط تستوسترون بالای پلازما بدنبال تجویز دگزامتازون امکان بعید منشاء فوق کلیوی تستوسترون که بطور ثانوی منجر به پیش‌رسی هیپوتالاموس شده باشد رد شد. بیمار با این تشخیص روی درمان با مدر و کسی پروژسترون - استات Medroxy Progesterone Acetate عضلانی ۲۰۰ میلی‌گرم هر دو هفته قرار گرفت. بعد از چهار هفته تستوسترون پلازما به ۲/۱ نانو گرم در میلی لیتر سقوط کرده بود و FSH به ۱/۸ نانو گرم در میلی لیتر و LH به ۰/۵ نانو گرم در میلی لیتر رسید. در این هنگام تست مجدد LRF، مهار نسبی سیستم هیپوتالاموپیتوئی تر را نشان میداد و جواب ترشحات LH و FSH بطور بارز کمتر از قبل از درمان شده بود.

(شکل شماره ۳)

بیمار با دستور ادامه درمان و مراجعه مجدد برای پی‌گیری مرخص شد.

بحث

زودرسی جنسی - بر حسب علت - یا بصورت بلوغ زودرس واقعی است و یا بشکل بلوغ زودرس کاذب. بلوغ زودرس واقعی معمولاً در اثر ترشح زودتر از موعد گونا دوتروپین‌ها از پی‌توئی تر قدامی صورت می‌گیرد و یا مربوط به یک ضایعه داخل جمجمه است و در صورت نیافتن چنین ضایعه‌ای عنوان ایدیوپاتیک به آن میدهند.

بعضی عنوان بلوغ زودرس هیپوتالاموسی و یا مغزی Cerebral Precocious Puberty را به بلوغ زودرس واقعی ترجیح میدهند که در این بحث از همین عنوان استفاده خواهد شد.

بلوغ زودرس کاذب یا ناقص معمولاً بعلت ازدیاد ترشح هورمونهای جنسی استروئیدی از منشاء غدد قشری فوق کلیه، گونا دها و یا استفاده داروئی از این هورمون‌ها رخ میدهد، و بهر حال معمولاً همراه فعال شدن هیپوتالاموس پی‌توئی تر نمیشد.

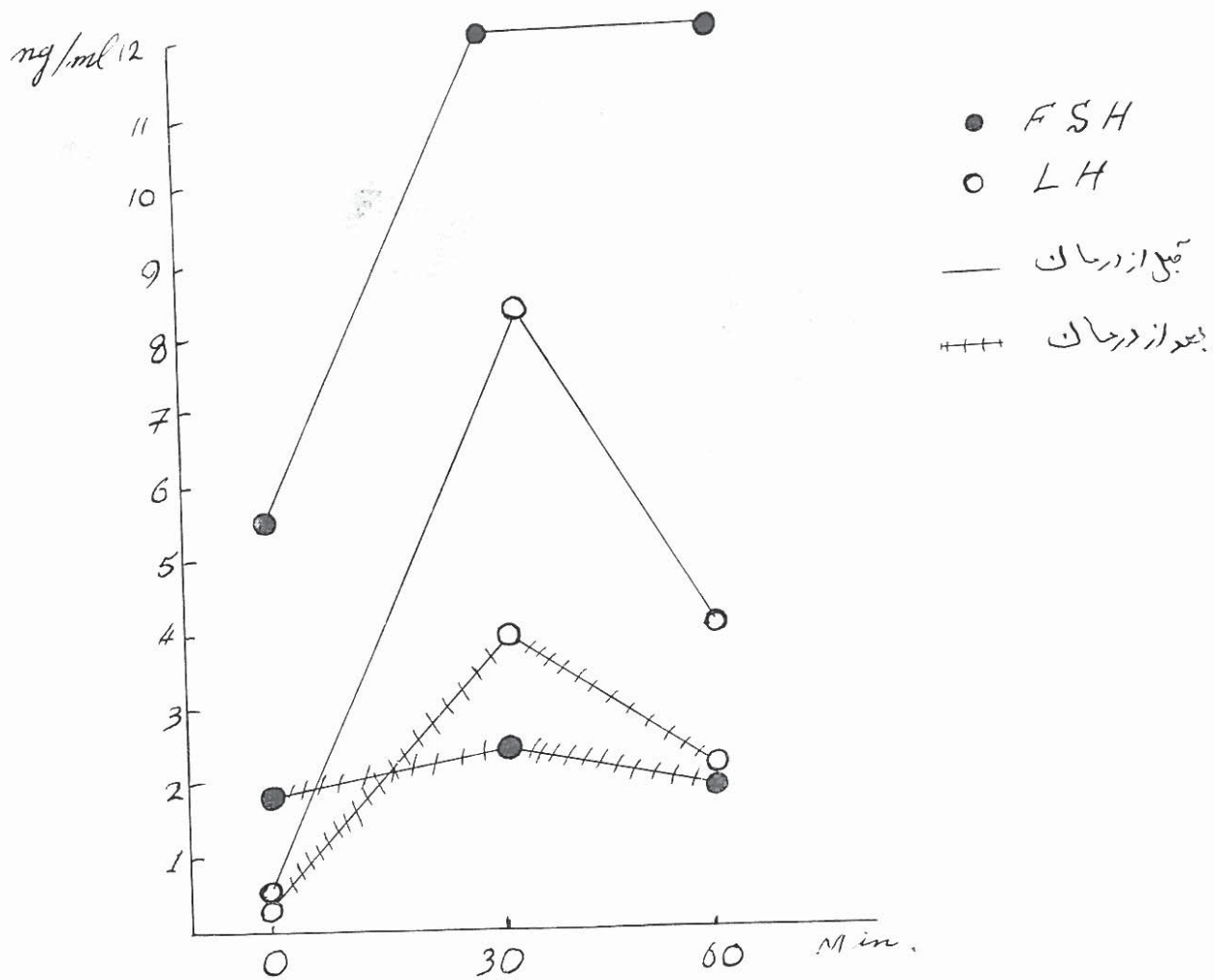


(شکل ۲)

رادیوگرافی مچ دست سن بیمار را حدود سه ساله نشان میداد. در رادیوگرافی جمجمه؛ زین ترکیبی طبیعی بود و آثاری از افزایش فشار داخل جمجمه و یا کالسیفیکاسیون غیر طبیعی دیده نشد. پنوموآنسفالوگرافی و سنتیگرافی مغز با Tc 99m طبیعی گزارش شدند. الکتروآنسفالوگرافی امواج تحریکی منتشر بخصوص در ناحیه فرونتال را نشان داد.

آزمایشهای هورمونی: دفع ۱۷-کتواستروئیدهای ادراری ۲/۵ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت بودند که با تجویز دگزامتازون روزانه دو میلی‌گرم بمدت ده روز به ۱/۴ میلی‌گرم رسیدند. تستوسترون پلازما در اندازه گیری های مکرر - در مدت سه ماهی که بیمار تحت نظر بود - از ۲/۵ به ۴/۵ نانو گرم در میلی لیتر افزایش یافت (مقدار طبیعی برای مرد بالغ سه تا هفت نانو گرم در میلی لیتر و برای پسر بچه قبل از بلوغ کمتر از ۰/۱ نانو گرم در میلی لیتر است).

با تجویز دگزامتازون تغییری در سطح تستوسترون پیدا نشد. LSH سرم، ۴/۱ نانو گرم در میلی لیتر (طبیعی مرد بالغ) =



(شکل ۳)

جدول شماره (۱) فهرستی از انواع زودرسی جنسی و معیارهای تشخیصی بالینی و آزمایشگاهی آنها را نشان میدهد.

جدول شماره (۱): بلوغ زودرس در تهران

فعالیت سلولهای لیدیک	توپول و اسپر- ماتوزوئید	بزرگ شدن بیضه	افزایش ۱۷- کتواستروئید	تستوسترون پلازما یا ادرار	افزایش گونا- دوتروپین ها	
+	نارس تا رسیده	+	+	↑	+	۱- بلوغ زودرس هیپوتالامیک ایدیوپاتیک ضایعه عضوی مغز
		+++	+	↑	+	
			+	↑		
+	اغلب نارس	تا +	O+/+++	↑	+++	۲- تومرهای تولید کننده گوناودوتروپین کوریواپیتلیوم هیپاتوم
O			+ / +++	↑	+++	
+						
O	نارس	تا بزرگ شدن	O +++ O	↑ ↑ ↑ ↑	O O	۳- تومور هیپریپلازی تولید کننده هورمون جنسی هیپریپلازی مادرزادی فوق کلیه
O	نارس	یکطرفه	+++			
+	نارس	+	++	↑	+	۴- مصرف داروهای هورمونی گوناودوتروپین کوریونی انسانی آندروژن استروئیدهای آنابولیزان
		O	+ / +++	N یا ↑	O	
O	نارس					

نفر آنها دختر و ۱۱۱ نفرشان پسر بودند. از اینجاست میتوان نتیجه گرفت که دختران چهاربار بیشتر به این بیماری مبتلا میشوند. اگر تمام مواردی را که تاکنون منتشر شده در نظر بگیریم نسبت دختر به پسر ۷/۸ به ۱ است. ۸۵ درصد دختران و ۴۵ درصد پسرانی که مبتلا به بلوغ زودرس هستند دچار نوع ایدیدوپاتیک اسپورادیک این بیماری هستند (۶).

از انواع ژنتیک بیماری، شکل اتوزومال مغلوب است که در هر دو جنس پیدامیشود و نادر است. شکل اتوزومال غالب فقط در

انواع مغزی بلوغ زودرس - از نظر پاتولوژی، آناتومی و فیزیولوژی - پاتولوژی - اختلالات مختلف الشکی را تشکیل میدهد.

هامار توم مادرزادی توپوسینتروم بخودی خود میتواند LH - RH تولید نماید ولی ضایعات دیگر مغزی احتمالاً باعث مهار آن مناطق از مغز میشوند که بطور طبیعی باعث مهار مرکز جنسی در دوران کودکی میگردد (۱).

مشکلترین مسئله کلینیکی از نظر شیوع، بلوغ زودرس ایدیدوپاتیک است که علت آن تاکنون روشن نشده است.

Wilins، ۵۱۲ مورد را معرفی کرده است که ۴۰۱

نگرفته است. تغییرات غیرطبیعی و غیراختصاصی در EEG بیمار مورد بحث مانیز مشاهده شد (۴).

شیوع نوع ایدیوپاتیک دردختران نشان میدهد که مراکز تنظیم کننده دیانسفال - که شاید سیستم کنترل پیچیده تری را نسبت به پسران برای تنظیم سیکلیک ترشح گوناودتروپین لازم دارند - بیشتر دچار اختلال میشود (۲).

درهامارتوم دیانسفال، علامت اصلی شروع غیرعادی و سریع بلوغ است که در موقع تولد نیز قابل تشخیص میباشد. علائمی که اغلب همراه آن است عبارتست از عقب افتادگی روانی و تشنجات مغزی. در بعضی بیماران علائم عصبی نیز وجود دارد که همیشه بعلت خود تومر - که غالباً کوچک است - نمیشد و مربوط است به مالفورماسیونهای مادرزادی توأم با آن. حملات خنده غیر قابل کنترل بسیار اختصاصی است که معمولاً همراه تغییرات EEG بصورت حملات Poly-Spike wave میباشد (۱).

برای تحقیق در وجود ضایعات عضوی هیپوتالاموس و بخصوص هامارتومها، روشهای رادیولوژیک خاصی لازم است که بتوان قاعده بطن سوم را توسط پر کردن سیسترنهای قاعده ای نشان داد. قبلاً تشخیص هامارتوم اکثراً توسط پاتولوژیستها در اتوپسی داده میشد ولی امروزه با این روش میتوان بطور بالینی بیماری را تشخیص داد. پیش آگهی آن بدست و اغلب کودکان در ده سال اول عمر با ازدیاد فشار داخل جمجمه فوت میکنند و در بسیاری مرگ پس از عمل جراحی رخ میدهد. سعی در برداشتن هامارتوم توسط عمل جراحی خطرات زیادی در بر دارد و بررسی اعمال جراحی گذشته این موضوع را ثابت میکند (۵۷).

از نظر هیستولوژیک هامارتومها از افزایش بیش از حد بافت موضعی هیپوتالاموس مثلاً سلولهای کوچک گانگلیونی تو بر سیزوم تشکیل شده اند که معمولاً این سلولها خصوصیت بلاستی ندارند هر چند که دژنراسیون ثانویه بلاستوماتوز دیده شده است.

در سال ۱۹۶۷ و ۱۹۶۹ Bierich و همکارانش افزایش اولیه LH-RH را در هامارتوم دیانسفال نشان دادند؛ به این ترتیب که این ماده را در مایع نخاع سه بیمار با غلظت زیاد یافتند، همراه هامارتومها - همانطوریکه ذکر شد - گاهی آنومالیهای دیگری مانند میکروژیاریا، هتروژیاریا و نقص کورپ -

کالودیده نمیشود (۵۸). سندرم McCune-Weil-Albright معمولاً در پسران دیده نمیشود (۶).

هیپوتروئیدی همراه بلوغ زودرس در چند مورد گزارش شده است که بیشتر موارد دختر بوده اند. علت این پدیده را احتمالاً Hormonal overlapping در سطح هیپوفیز میدانند که تحریک طولانی و شدید پی توئیر قدامی به ترشح TSH منجر به ترشح غیر اختصاصی و زودرس گوناودتروپینها شده باشد. البته این توجیه مورد قبول همه متخصصین نمیشد (۳).

بلوغ زودرس، بعلت ضایعات ارگانیک داخل جمجمه، در پسرها بیشتر دیده میشود؛ بنابراین احتمال اینکه یک بیماری مغزی باعث بلوغ زودرس واقعی شده باشد در پسران بیشتر از دختران است (۶).

پسران اتفاق میافتد و تاحدی شایعتر است. انتقال از طریق پدران مبتلا و یا از طریق مادرانی که از نظر فنوتیپ سالم هستند و خود بیماری را نشان نداده اند منتقل میشود (۷۹).

جدول شماره (۲): نموداری از شیوع علل بلوغ زودرس در هر دو جنس میباشد و از موارد گزارش شده در انتشارات پزشکی تا سال ۱۹۶۹ استخراج شده است (۱).

جدول شماره ۲

هامارتوم هیپوتالاموس	۴۰ مورد
سایر ضایعات مغزی	۷۲۰۰ مورد
بلوغ زودرس ایدیوپاتیک	۷۶۰۰ مورد
سندرم Weil-Albright	۴۸ مورد
هیپوتروئیدی معالجه نشده	۹ مورد

باید در نظر داشت که این جدول نسبت واقعی شیوع علل بلوغ زودرس را نشان نمیدهد زیرا بلوغ زودرس ایدیوپاتیک معمولاً در بسیاری از موارد ضایعات مغزی و علل دیگر گزارش نمیشوند. در اکثر موارد رشد جنسی مراحل طبیعی بلوغ را طی میکنند. در پسرها ابتدا بیضه ها بزرگتر میشوند (برعکس هیپرپلازی مادرزادی سورنال که گوناودها کوچک و بچه گانه باقی میمانند). شروع و سرعت رشد جنسی بطور قابل توجهی متفاوت است. رشد سریع صفات ثانویه جنسی ما را به فکر تومر مغزی تومرهای بیضه و فوق کلیه و یا یک تومر اکتوپیک توشح کننده گوناودتروپین میاندازد.

در ابتدای بلوغ زودرس، مشابه بلوغ طبیعی رشد جسمانی قدی همراه با افزایش سرعت پیشرفت سل استخوانی دیده میشود. سرعت رشد استخوانی باعث بسته شدن زودرس اپی فیزها میگردد که نتیجتاً رشد قدی در سنی کمتر از معمول متوقف میشود و منجر به کوتاهی نهائی قد بیمار میشود (۶۰۵).

در بلوغ زودرس ایدیوپاتیک از نظر بیوشیمیک مشابه بلوغ فیزیولوژیک غلظت FSH و LH پلاسما و دارار افزایش میباشد؛ هم چنین استروئیدهای گونادی و ۱۷-کتواستروئیدها افزایش مشابهی نشان میدهند (۱).

گوناودتروپینهای پلاسما بعد از تزریق LH-RH افزایش بیشتری نشان میدهند (مشابه بلوغ طبیعی). تمام این تغییرات در بیمار گزارش شده در بالا مشاهده شد.

مقادیر هورمونی، بیشتر با درجه بلوغ و سن استخوانی مطابقت دارد تا با سن واقعی بیمار. علت بلوغ زودرس ایدیوپاتیک هنوز روشن نیست. در موارد فامیلی یک اختلال در تنظیم Gonadostat هیپوتالاموس را میتوان قبول کرد که بطور ارثی منتقل میشود ولی علت آن در انواع اسپورادیک ناشناخته است، علاوه بر آن از نظر عصبی هیچ چیز دال بر اختلال ارگانیک مغز وجود ندارد (۱).

شیوع اختلالات مختصر EEG را در بلوغ زودرس ایدیو-پاتیک ذکر کرده اند ولی یک مقایسه آماری با گروه طبیعی انجام

زودرس واقعی است. بالابودن زیاد و غیرطبیعی یکی از گوناودن-
تروپین ها باید نظرها متوجه تومرهای مولد گوناودن تروپین مثل
کوریوکارسینوم و موارد نادر هیپاتوم ها نماید.

بلوغ زودرس واقعی بصورت عارضه هیپرپلازی مادرزاد
سورنال دیده شده است. در هیپرپلازی هاوتومرهای سورنال،
معمولا مقدار ۱۷ کتوستروئید از بلوغ زودرس واقعی بالاتر است
و بر حسب نوع بیماری متابولیت های دیگر نیز در ادرار افزایش
یافته اند. بعلاوه در هیپرپلازی مادرزاد سورنال ۱۷ کتوستروئید-
های ادراری و تستوسترون پلاسما با تجویز کورتیکوئیدها
نزول میکنند.

درمان

درمان اساسی، درمان علت بیمار است؛ ولی در بسیاری
موارد با برداشتن تومر مغزی و یا درمان ضایعات مشابه، جریان
بلوغ متوقف نمیشود. در این موارد و در مورد بلوغ های پیشرس
ایدیوپاتیک، مهار هیپوتالاموس با تزریق هفتگی

Medroxy Progesteron acetate توصیه میشود. داروی
ضد آندروژن Cyproterone acetate امید زیادی در درمان
بلوغ زودرس - به ویژه در جلوگیری از پیشرفت سن استخوانی -
ایجاد کرده است ولی هنوز تجربه کافی در مورد این دارو در بلوغ
زودرس موجود نیست.

خلاصه

پسر بچه دوساله ای با بلوغ زودرس ایزوسکوال مورد
بحث قرار گرفت.

مقادیر در حد بلوغ LH و FSH و نیافتن عوامل پاتو-
لوژیک رهنمون تشخیص بلوغ زودرس ایدیوپاتیک بود.

نتیجه تست LRF مشابه بالغین بود.

مقادیر LH و FSH و تستوسترون پس از درمان با
مدروکسی پروژسترون استات عضلانی کاهش یافت، و واکنش
نسبت به LRF خفیف تر شده بود.

SUMMARY

Precocious Puberty in a 2-year-old boy

(1) A 2-year-old boy with precocious isosexual maturation is reported.

(2) The pubertal values of serum LH, FSH and Testosterone and lack of any other pathologic finding were in favour of diagnosis of idiopathic sexual precocity.

(3) The L.R.F. response test was of the adult pattern. The serum LH, FSH and Testosterone decreased following treatment with intramuscular Medroxy-Progesterone Acetate, and the L.R.F. response was blunted.

REFERENCES

(1) Bierich, J.R.: Sexual Precocity, Clinics in Endocrinology

تشخیص و تشخیص افتراقی: نکات زیر در تشخیص

علت زودرسی جنسی در پسران اهمیت بیشتری دارند:

۱- سابقه شخصی و سابقه خانوادگی (بلوغ جنسی).

۲- ترتیب پیدایش صفات ثانویه جنسی، اندازه اعضاء تناسلی و بخصوص اندازه بیضه ها.

۳- قد بیمار و سن استخوانی در رادیوگرافی.

۴- رادیوگرافی جمجمه، یافته های عصبی، میدان دید و ته چشم.

۵- یافته های لمس رکتوم و شکم.

۶- اندازه گیری هورمون ها در خون و ادرار و در صورت لزوم تست های تحریکی و مهار عمل غدد داخلی مربوطه.

باید معین شود که آیا دارو هائیکه دارای اثر هورمونی جنسی هستند مانند استروئید های آنابولیران و گوناودن تروپین مصرف شده است یا نه؟

برعکس مواردی که در دختران دیده میشود، بلوغ زودرس واقعی در پسران باید با بلوغ زودرس کاذب بعلمت سندرم آدرنوژنیثال افتراق شود زیرا در اینجا علائم مشابه بلوغ ایزوسکوال در پسران است که تشدید یافته و مسئله مشکلی را ایجاد مینماید. سابقه فامیلی بیمار کمک زیادی مینماید زیرا در هیپرپلازی مادرزادی سورنال برادران و خواهران مبتلا گاهی دیده میشوند. ارزش تعیین اندازه بیضه تاکید شده است. در بلوغ زودرس واقعی بیضه ها بزرگ هستند در صورتیکه معمولا در بلوغ کاذب کوچک بانی میمانند. بزرگ شدن ناگهانی و تومرال بیضه تومر سلولهای Leydig و یا تومر بقایای غده آدرنال را در هیپرپلازی مادرزادی آدرنال نشان میدهد. عامل مهم در تشخیص نهائی اندازه گیری های هورمونی است.

بالابودن تستوسترون پلاسما و ادرار در انواع بلوغ زودرس کاذب حقیقی در پسران دیده میشود ولی بالا رفتن گوناودن تروپین ها به حدود طبیعی مردان بالغ، دلیل محکمی بر وجود بلوغ

logy & Metabolism 4/1, 107, 1975.

(2) Griffith, E.C. and Hooper, K.C.: The effect of neonatal androgen on hypothalamus, Acta Endocr. 70, 767 - 774, 1972.

(3) Laron, Z. et al: Juvenile hypothyroidism with testicular enlargement, Acta Pediat. Scand. 59, 317, 1970.

(4) Liu, N. Grumbach, M.M.: E.E.G abnormalities in precocious puberty, J. Clin. Endocr. & Metab. 25: 1296-1308, 1965.

(5) Thamdup, E.: Precocious Sexual Development. Copenhagen, Munksgard, 1961.

(6) Wilkins, L.: The diagnosis and treatment of the Endocrine Disorders in Childhood. C.C. Thomas, 1969.

(7) Wolman, L. & Bolmforth, G.V.: Precocious Puberty due to hypothalamic hamartoma. J. Neurosurgery & Psychiat. 26: 275, 1963.