

# انواع بلوغ زودرس و علل زمینه‌ای آن و لزوم درمان بیمارستان امام ۱۳۷۲-۷۹

دکتر حشمت مؤیری\* (استادیار فوق تخصص غدد کودکان)، دکتر علی ربانی (استاد)

\* بیمارستان امام خمینی، بخش غدد کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

## چکیده

**مقدمه:** بلوغ زودرس به ایجاد خصوصیات ثانویه جنسی قبل از ۸ سالگی در جنس مؤنث و قبل از ۹ سالگی در جنس مذکر اطلاق می‌شود. این مطالعه به منظور بررسی فراوانی انواع بلوغ زودرس و تعیین عوامل زمینه‌ای آن و نیز بررسی میزان فراوانی نیاز به درمان در کودکان مبتلا بر حسب جنس انجام شده است.

**مواد و روشها:** در یک مطالعه گذشته نگر کلیه پرونده های درمانگاه غدد اطفال بیمارستان امام و پرونده های مطب شخصی از سال ۱۳۷۲ تا ۷۹ مورد بررسی قرار گرفتند. با استفاده از پرسشنامه واحد اطلاعات مورد نیاز استخراج شد.

**یافته ها:** در مورد توزیع سنی بیماران، کمترین سن ۰/۸ سال و بیشترین سن ۱۰ سال با میانگین سنی ۵/۳۷ سال و بیشترین فراوانی در سن ۷ سال بود. از مجموع ۷۴ کودک مراجعه کننده ۵۰ نفر دختر (۶۷/۶ درصد) و ۲۴ نفر پسر (۳۲/۴ درصد) بودند که بنابراین بیش از دو سوم موارد در دختران دیده می‌شد. در بیماران مذکر از مجموع ۲۴ بیمار ۱۸ نفر (۷۵ درصد) دچار بلوغ زودرس مرکزی و ۶ نفر (۲۵ درصد) دچار بلوغ زودرس محیطی بودند که در بین بیماران دچار بلوغ زودرس مرکزی در ۷ نفر (۳۸/۸ درصد) با علت زمینه‌ای شناخته شده و در ۱۱ نفر بقیه (۶۱/۲ درصد) با علت ناشناخته (ایدیوپاتیک) بودند. در بیماران مذکر دچار بلوغ زودرس محیطی همه بیماران (۱۰۰ درصد) دچار هیپرپلازی مادرزادی آدرنال بودند و سایر علل بلوغ زودرس در بین بیماران مذکر ما یافت نشد. در بین بیماران مؤنث از مجموع ۵۰ بیمار ۲۰ نفر دچار بلوغ زودرس مرکزی (۴۰ درصد)، ۲۳ نفر (۴۶ درصد) دچار تلازک زودرس، ۴ نفر (۸ درصد) دچار پویارک زودرس و ۱ نفر (۲ درصد) مبتلا به منارک زودرس و ۲ نفر (۴ درصد) مبتلا به سایر انواع بلوغ زودرس من جمله سندرم مک کوئین آلبرایت (یک مورد) و کم کاری تیروئید (یک مورد) بوده‌اند. در بیماران مؤنث دچار بلوغ زودرس مرکزی در ۲ مورد علت زمینه‌ای مشخص (۱۰ درصد) و در بقیه با علت ناشناخته ایدیوپاتیک (۹۰ درصد) بودند. از ۵۰ دختر دچار بلوغ زودرس ۱۹ بیمار (۳۸ درصد) نیاز به درمان پیدا کردند و از ۲۴ پسر دچار بلوغ زودرس همه نیازمند درمان بودند (۱۰۰ درصد).

**نتیجه گیری و توصیه ها:** نتایج حاصل از بررسی ما مؤید شایع تر بودن بلوغ زودرس در جنس مؤنث نسبت به جنس مذکر است ولی در اغلب دختران با فرمهای خوش خیم بلوغ زودرس مواجه هستیم. که فقط نیاز به پیگیری منظم و صحیح و اطمینان دادن به خانواده و بیمار دارند. ولی برعکس در گروه جنسی مذکر اغلب با علت‌های زمینه‌ای مهم همراه هستند که نیاز به درمان دارند بنابراین توصیه می‌شود که در بیماران مذکر دچار بلوغ زودرس با دقت و وسواس زیادتری بیماران را پیگیری کرد و به دنبال یافتن علت زمینه‌ای برای آن بود.

## مقدمه

در ابتدا پرونده ۸۵ کودک مراجعه کننده با این شکایت مورد بررسی قرار گرفتند ولی به علت عدم پیگیری مناسب و ناقص بودن اطلاعات موجود در پرونده ۱۱ کودک از مطالعه خارج شدند و در نهایت ۷۴ کودک مورد بررسی قرار گرفتند و پس از پر شدن تمام پرسشنامه‌ها به تجزیه و تحلیل آنها پرداخته شد.

تمام بیماران توسط متخصص غدد کودکان معاینه شده بودند و تعیین درجه بلوغ جنسی (SMR) آنها بر اساس جدول تانر انجام شده بود. در همه بیماران سن استخوانی (با انجام رادیوگرافی مچ دست و انگشتان دست چپ با استفاده از جدول Grulich and pyle) تعیین و سن قدی با توجه به نمودارهای رشد تعیین شده بودند.

در موارد پیشرفته بودن سن قدی و سن استخوانی و بر اساس نتایج حاصل از معاینات بررسی‌های هورمونی لازم در برخی از بیماران در جهت تعیین نوع بلوغ زودرس و علت زمینه‌ای آن انجام شده است.

در همه بیماران که با استفاده از آزمایش تحریکی LH-RH مرکزی بودن بلوغ مشخص شده بود از CT scan و در برخی از بیماران MRI جهت رد کردن ضایعات عصبی خصوصاً ضایعات فضاگیر داخل جمجمه استفاده شده بود.

## نتایج

از ۷۴ کودک دچار بلوغ زودرس کمترین سن ۰/۸ سال و بیشترین سن ۱۰ سال بود و میانگین سن بیماران ۵/۳۷ سال (با انحراف معیار ۲/۳۶ و واریانس ۵/۵۸) و میانه سن بیماران ۶ سال بود. سنی که بیشترین فراوانی را داشت (mode) سن ۷ سال بود که ۱۱ نفر از بیماران را در برمی گرفت. از نظر تفکیک بیماران به گروه‌های سنی ۴ گانه گروه سنی ۱-۰ سال کمترین فراوانی و گروه سنی بیش از ۴ سال بیشترین فراوانی را داشته است (نمودار ۱).

از ۷۴ کودک دچار بلوغ زودرس ۵۰ نفر دختر (۶۷/۶ درصد) و ۲۴ نفر پسر (۳۲/۴ درصد) بودند (نمودار ۲).

از مجموع ۲۴ بیمار مذکر ۱۸ نفر (۷۵ درصد) دچار بلوغ زودرس مرکزی و ۶ نفر (۲۵ درصد) دچار بلوغ زودرس محیطی بودند (نمودار ۳) که در نوع مرکزی ۷ مورد (۳۸/۸ درصد) با علت شناخته شده بک مورد آستروسیتوم، یک مورد گلیوم عصب اپتیک یک مورد متعاقب رادیوتراپی CNS در زمینه لوسمی و ۴ بیمار هیپرپلازی مادرزادی آدرنال داشتند که به علت تأخیر در تشخیص

منظور از بلوغ زودرس ایجاد صفات ثانویه جنسی قبل از ۸ سالگی در دختران و قبل از ۹ سالگی در پسران است (۱، ۲).

بلوغ زودرس مرکزی در جنس مؤنث اغلب ناشناخته (ایدیوپاتیک) و در جنس مذکر اغلب با علت زمینه‌ای شناخته شده همراه می‌باشد (۳، ۴، ۵).

در حین بررسی متون متوجه شدیم مطالعات متنوعی بر روی انواع بلوغ زودرس در رابطه با سرانجام بیماران از جهت قد نهایی و در مورد روشهای تشخیصی و نوع درمان انجام (۱۱، ۱۰، ۹، ۸، ۷، ۶) ولی به هیچ مطالعه خاص داخلی و خارجی در مورد تعیین انواع بلوغ زودرس و علت زمینه‌ای شناخته شده و درصد موارد نیازمند به درمان برخورد نکردیم.

با این مقدمه این مطالعه به منظور تعیین انواع بلوغ زودرس و علت زمینه‌ای آن و موارد لزوم به درمان در ۷۴ کودک مراجعه کننده با این شکایت انجام گرفت.

## مواد و روشها

در یک مطالعه گذشته‌نگر که از اردیبهشت ۷۹ تا اردیبهشت ۸۰ انجام گرفت پرونده‌های موجود در بایگانی بیمارستان (مربوط به درمانگاه غدد اطفال بیمارستان امام) و مطب شخصی از سال ۷۹-۱۳۷۲ مورد بررسی قرار گرفتند.

جهت جمع‌آوری داده‌ها پرسشنامه‌هایی تنظیم که در آن متغیرهای مورد لزوم و سایر اطلاعات لازم من جمله سن، جنس، علت مراجعه، سن شروع بلوغ در خانواده و سابقه موارد بلوغ زودرس در خانواده و سابقه مصرف داروهای خاص، سابقه مسائل CNS من جمله زایمان مشکل، عفونت، ترومای سر، رادیوتراپی و علائم افزایش فشار داخل جمجمه مورد توجه قرار گرفته بودند.

مراحل بلوغ بر اساس جدول تانر در پرسشنامه تعیین و به علائم همراه من جمله لکه‌های شیر قهوه‌ای در پوست توجه شده بود.

در بررسی‌های پاراکلینیک سن استخوانی، CT scan یا MRI و میزان تستوسترون، ۱۷ هیدروکسی پروژسترون، HCG در جنس مذکر و استرادیول، پاسخ LH و FSH به تست LH-RH و T4 و TSH و DHEAS (دی‌هیدرو آندروسترون سولفات) و سونوگرافی رحم و تخمدان و بیضه‌ها در نظر گرفته شده بودند پرسشنامه‌ها بر اساس اطلاعات موجود در پرونده‌های بیماران تکمیل شدند.

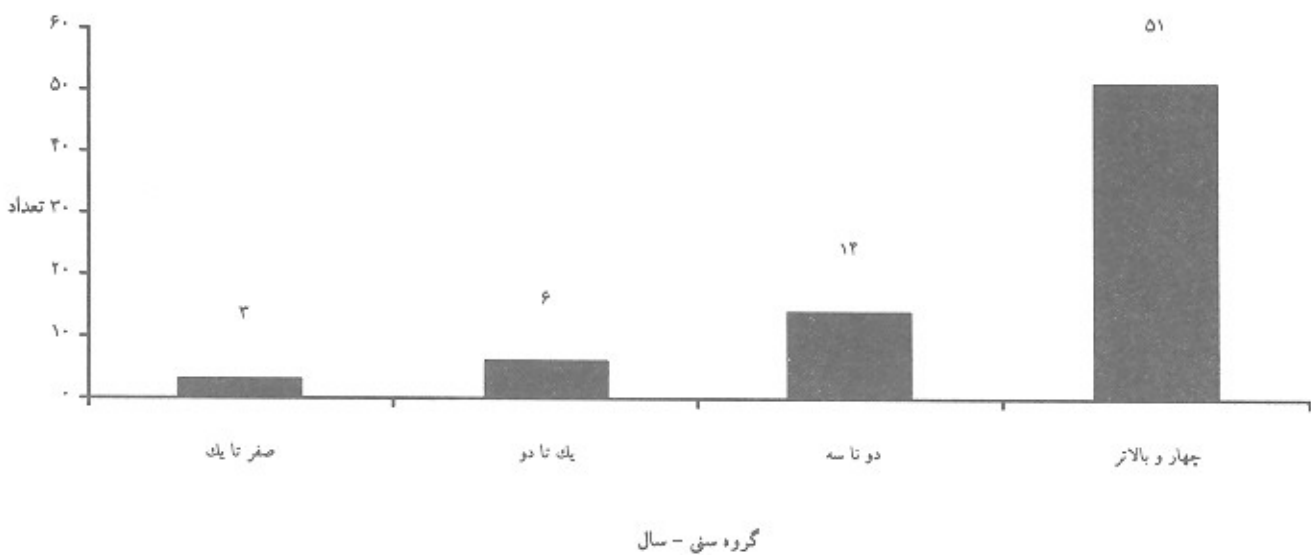
منارک زودرس و ۲ نفر (۴ درصد) دچار سایر انواع بلوغ (یک مورد کم کاری تیروئید و یک مورد سندرم مک‌کوئین آلبرایت) بودند (نمودار ۵).

در مورد علت زمینه‌ای بلوغ زودرس مرکزی در دختران گرفتار در ۲ مورد (۱۰ درصد) با علت شناخته شده (گلیوم عصب بینایی) و در بقیه موارد (۹۰ درصد) با علت ناشناخته (ایدیوپاتیک) بود. از ۵۰ دختر دچار بلوغ زودرس ۱۹ نفر (۳۸ درصد) و از ۲۴ بیمار پسر همه موارد (۱۰۰ درصد) نیاز به درمان پیدا کردند (نمودار ۷).

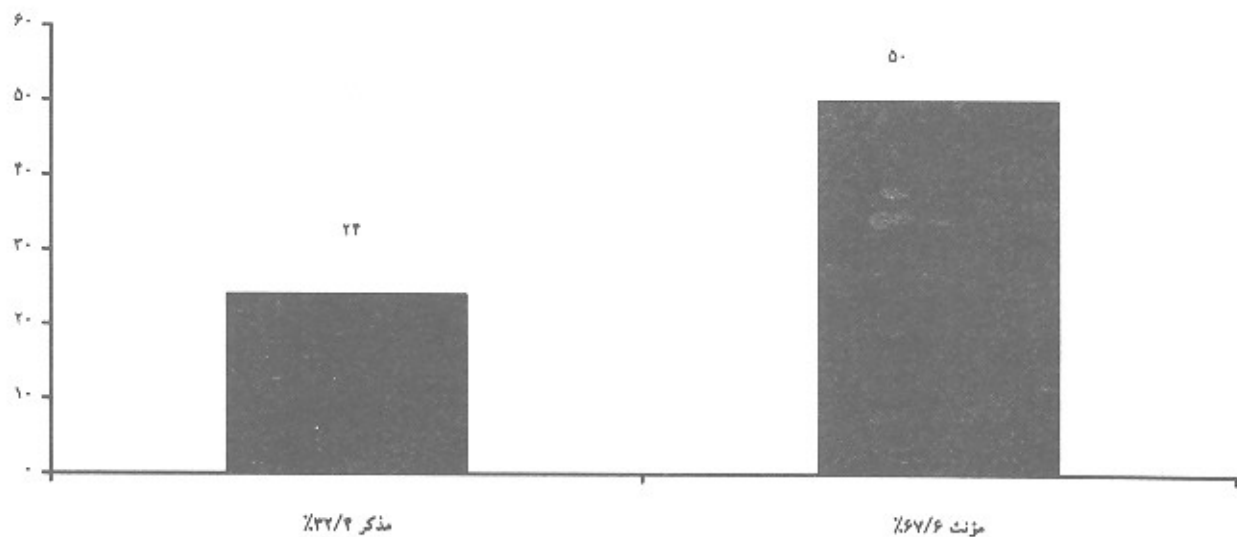
و درمان به بلوغ زودرس مرکزی تبدیل شده بودند و در ۱۱ بیمار (۶۱/۲ درصد) دیگر دچار بلوغ زودرس مرکزی علت ناشناخته (ایدیوپاتیک) بود (نمودار ۴).

در پسران دچار بلوغ زودرس محیطی هر ۶ بیمار (۱۰۰ درصد) دچار هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (۵ مورد کمبود آنزیم ۲۱ هیدروکسیلاز و ۱ مورد کمبود آنزیم ۱۱ هیدروکسیلاز) بودند.

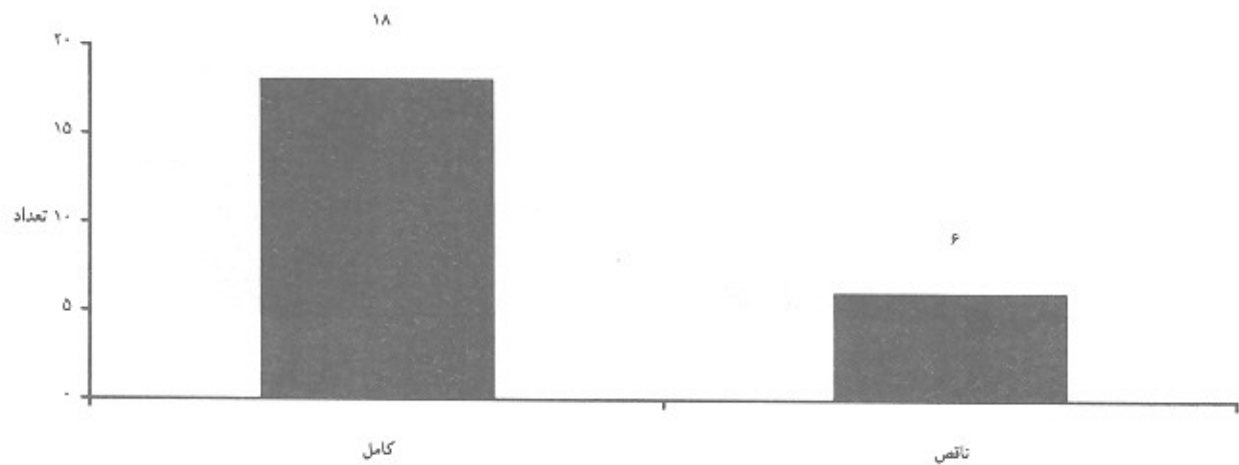
از مجموع ۵۰ دختر دچار بلوغ زودرس ۲۰ نفر (۴۰ درصد) دچار بلوغ زودرس مرکزی، ۲۳ نفر (۴۶ درصد) دچار تلارک زودرس، ۴ نفر (۸ درصد) دچار پویارک زودرس، ۱ نفر (۲ درصد) دچار



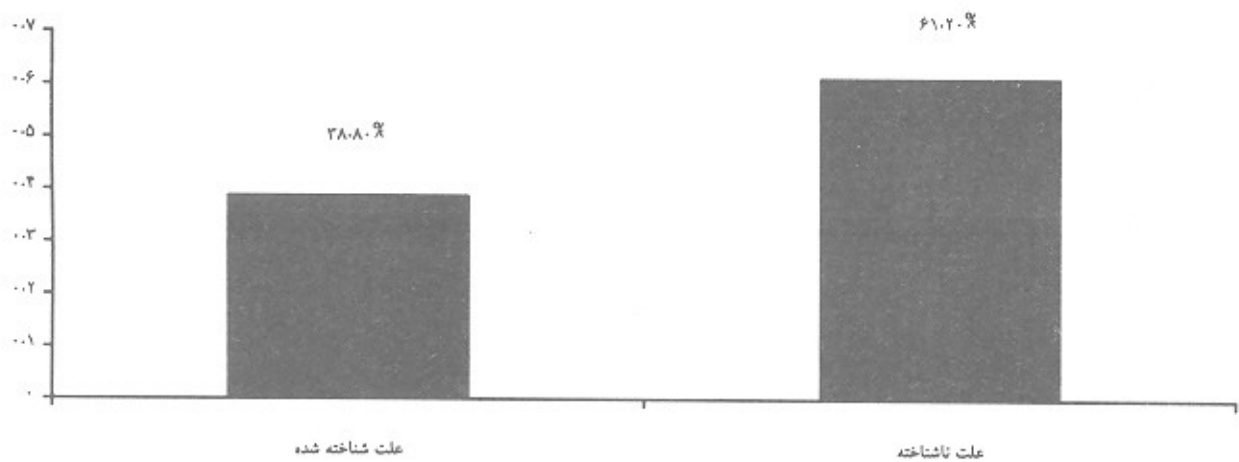
نمودار ۱- توزیع فراوانی گروه‌های سنی در بیماران تحت مطالعه



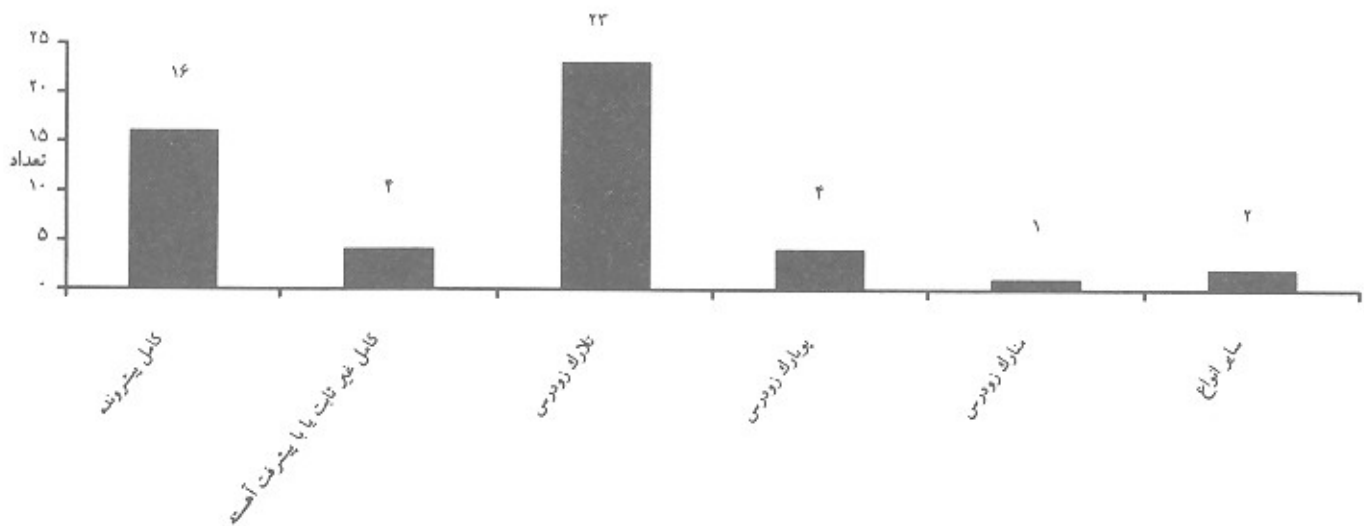
نمودار ۲- توزیع فراوانی بیماران تحت مطالعه به تفکیک جنس



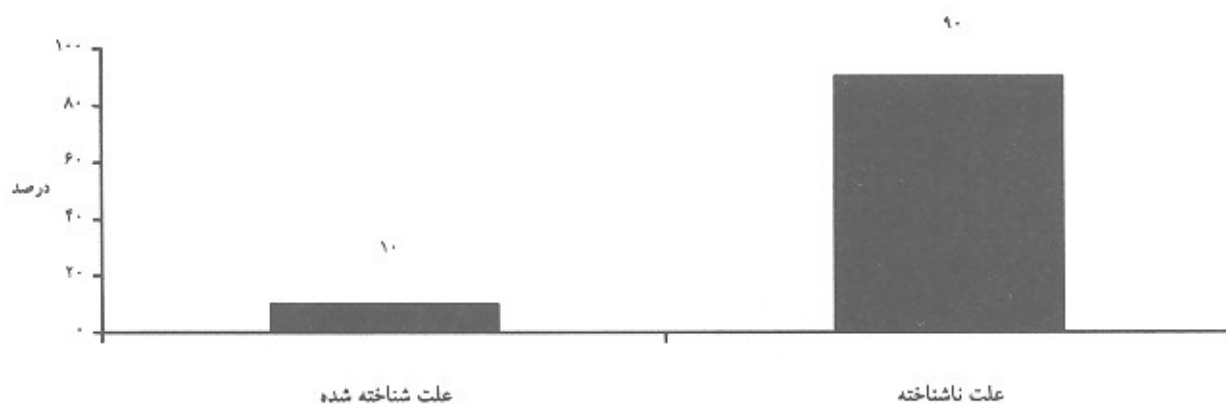
نمودار ۳- توزیع انواع بلوغ زودرس در بیماران پسر مراجعه کننده به درمانگاه غدد اطفال بیمارستان امام خمینی طی سالهای ۷۲ تا ۷۹



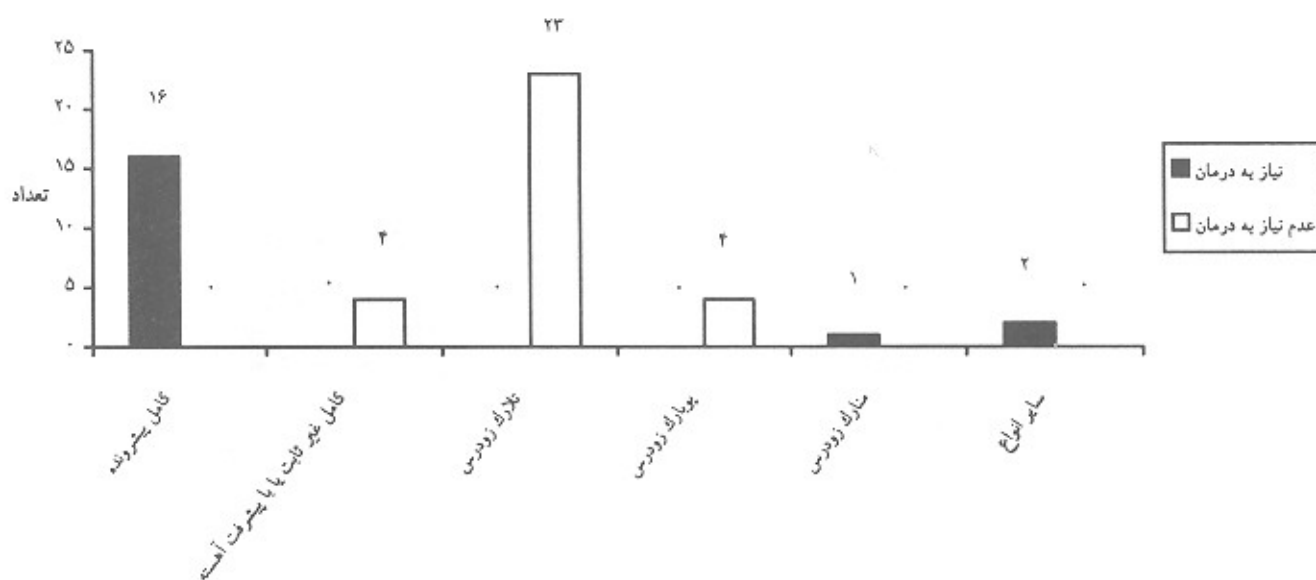
نمودار ۴- توزیع فراوانی علت بلوغ زودرس مرکزی در بیماران پسر تحت مطالعه



نمودار ۵- توزیع انواع بلوغ زودرس در بیماران دختر مراجعه کننده به درمانگاه غدد اطفال بیمارستان امام خمینی طی سالهای ۷۲-۷۹



نمودار ۶- توزیع فراوانی علت بلوغ زودرس مرکزی در بیماران دختر تحت مطالعه



نمودار ۷- توزیع فراوانی نیاز به درمان در دختران مبتلا به بلوغ زودرس مراجعه کننده به درمانگاه غدد اطفال بیمارستان امام خمینی (ره) طی سالهای ۷۲ تا ۷۹ بر حسب نوع بلوغ زودرس

## بحث

صرف‌نظر از علت در کودکان مبتلا رشد اسکلتی سریع پیدا کرده و بدون درمان در دوران کودکی بلند قد بوده ولی به علت زود بسته شدن اپی‌فیزها قد نهایی کوتاه خواهد شد و بعلاوه ایجاد تغییرات بلوغ در سن زودتر از موعد مقرر فشار روانی برای کودک و خانواده او ایجاد خواهد کرد.

در صورتی که بلوغ زودرس ناشی از فعال شدن زودرس محور طبیعی هیپوتالاموس، هیپوفیز، گوناد باشد بنام بلوغ زودرس مرکزی یا واقعی یا کامل ایزوسکونال و در صورتی که فعال شدن طبیعی محور در کار نباشد و به علت ترشح اتونوم استروئیدهای جنسی (از گونادها یا آدرنال) و یا ترشح نابجای HCG در جنس مذکر

سن بلوغ طبیعی بر اساس عوامل ژنتیکی و محیطی متفاوت بوده و ارتباط آن با بلوغ استخوانی نسبت به سن تقویمی زیادتر است (۱)، (۲).

بلوغ زودرس به ظهور هر گونه علائم از تکامل ثانویه جنسی در سنی که ۲/۵ انحراف معیار پایین‌تر از سن متوسط برای بلوغ باشد اطلاق می‌شود که معیار سنی پذیرفته شده در اکثر کشورها سن قبل از ۸ سال برای دختر و قبل از ۹ سال برای پسر است (۳، ۴، ۵).

در بیماران مذکر دچار بلوغ زودرس مرکزی در ۷ مورد (۳۸/۸ درصد) با علت زمینه‌ای مشخص (یک مورد آستروسیتوم، یک مورد گلیوم عصب بینایی، یک مورد متعاقب رادیوتراپی CNS برای درمان لوسمی و ۴ مورد هیپرپلازی مادرزادی آدرنال داشتند که بعلت تأخیر در تشخیص و درمان به نوع کامل بلوغ آنها تبدیل شده بود) و ۱۱ بیمار دیگر (۶۱/۲ درصد) با علت ناشناخته (ایدیوپاتیک) دچار بلوغ زودرس شده بودند (نمودار ۴) که در مقایسه با آمار ذکر شده در منابع مرجع (۳، ۱) شیوع بلوغ زودرس مرکزی با علت شناخته شده در بیماران مذکر در مقایسه با مؤنث در مطالعه ما نیز زیادتر بوده است.

در این مطالعه ۶ بیمار مذکر دچار بلوغ زودرس محیطی همه (۱۰۰ درصد) دچار هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (۵ مورد کمبود آنزیم ۲۱ هیدروکسیلاز و یک مورد کمبود آنزیم ۱۱ هیدروکسیلاز) بودند ولی سایر انواع بلوغ زودرس محیطی در بیماران ما یافت نشد.

در آمار ذکر شده در منابع مرجع (۵، ۴، ۱) نیز شایع‌ترین علت بلوغ زودرس محیطی در جنس مذکر هیپرپلازی مادرزادی آدرنال کمبود آنزیم ۲۱ هیدروکسیلاز ذکر شده است ولی با توجه به نتیجه بدست آمده در مطالعه ما نشانگر شیوع فراوانتر این بیماری در کشور ما می‌باشد (در این مطالعه از ۲۴ بیمار مذکر ۱۰ بیمار (۴۱/۶ درصد) در زمینه CAH دچار بلوغ زودرس شده بودند) که علت احتمالی آن شیوع زیادتر از دواجهای فامیلی در ایران و رایج نبودن غربالگری این بیماری در دوره نوزادی برای تشخیص زودرس است.

در بررسی انجام شده از جهت نیاز پیدا کردن بیماران به درمان از ۵۰ نفر دختر دچار بلوغ زودرس ۱۹ نفر (۳۸ درصد) نیاز به درمان پیدا کردند که ۱۶ نفر آنها دچار بلوغ زودرس مرکزی از نوع سریع پیشرونده و ۳ بیمار دچار بلوغ زودرس محیطی بودند و ۳۱ نفر دیگر (۶۲ درصد) نیاز به هیچگونه درمانی نداشتند (نمودار ۷).

بر عکس در ۲۴ بیمار مذکر دچار بلوغ زودرس مرکزی همه بیماران (۱۰۰ درصد) نیاز به درمان پیدا کردند که این نتیجه اهمیت زیادتر بلوغ زودرس را در جنس مذکر می‌رساند.

## نتیجه

نتایج حاصل از بررسی ما نیز همانند آمار ذکر شده در متون مؤید شایع‌تر بودن بلوغ زودرس در جنس مؤنث نسبت به جنس مذکر است ولی در اغلب دختران با فرمهای خوش‌خیم بلوغ زودرس

باشد بنام بلوغ زودرس محیطی یا کاذب یا ناقص نامیده می‌شود. بلوغ زودرس در دختران اغلب خوش‌خیم بوده ولی در پسران اغلب با بیماری‌های مهم زمینه‌ای همراه است.

بر اساس آمارهای ارائه شده در کتابهای مرجع (۱) سن شروع در ۵۰ درصد موارد ۶-۷ سال، ۲۵ درصد موارد ۶-۲ سال و ۱۸ درصد در شیرخوارگی بوده است.

در مطالعه ما ۵۱ نفر از کل بیماران (۶۸/۹ درصد) بیش از ۴ سال سن داشتند ۱۴ بیمار (۱۸/۹ درصد) در گروه سنی ۴-۲ سال و ۹ بیمار سن زیر ۲ سال (۱۲/۱ درصد) بودند که میانگین سن بیماران ۵/۳۷ سال و بالاترین میزان شیوع ۷ سال و کمترین میزان شیوع سن زیر ۲ سال (۱۲/۲ درصد) بوده است که نتایج تقریباً مشابه با آمار ارائه شده در کتابهای مرجع است (نمودار ۱).

بر اساس آمارهای ارائه شده در کتابهای مرجع (۴، ۳) میزان شیوع بلوغ زودرس در دختران زیادتر است که در مطالعه ما نیز بیش از دو سوم بیماران دختر بودند بطوری که ۵۰ بیمار (۶۷/۶ درصد) دختر و ۲۴ بیمار پسر (۳۲/۴ درصد) بودند (نمودار ۲). در این مطالعه از مجموع ۲۴ بیمار پسر ۱۸ نفر (۷۵ درصد) دچار بلوغ زودرس کامل و ۶ نفر (۲۵ درصد) دچار بلوغ زودرس ناقص بوده‌اند (نمودار ۳).

در این مطالعه از مجموع ۵۰ بیمار مؤنث ۲۰ نفر (۴۰ درصد) دچار بلوغ زودرس واقعی بودند (۱۶ نفر نوع کامل پیشرونده و ۴ نفر از نوع کامل با پیشرفت آهسته) ۲۳ نفر (۴۶ درصد) دچار تلارک زودرس، ۴ نفر (۸ درصد) پویارک زودرس، ۱ نفر (۲ درصد) منارک زودرس و ۲ نفر (۴ درصد) مبتلا به سایر انواع بلوغ زودرس (یک نفر هیپوتیروئیدی، یک نفر سندرم مک‌کونین آلبرایت) بوده‌اند (نمودار ۵) که در مقایسه با آمارهای ارائه شده در منابع مرجع (۴، ۱).

در مطالعه ما نیز شایع‌ترین علل بلوغ زودرس محیطی در دختران تلارک زودرس و در درجه دوم پویارک بوده است.

در مورد علت زمینه‌ای ایجاد کننده بلوغ زودرس در بیماران مؤنث دچار بلوغ زودرس مرکزی در ۲ مورد (۱۰ درصد) در زمینه تومور (گلیوم عصب بینایی) ایجاد و ۱۸ مورد بقیه (۹۰ درصد) با علت ناشناخته (ایدیوپاتیک) بوده است که همانند آمار ذکر شده در منابع مرجع (۵، ۴، ۱) نوع ایدیوپاتیک بلوغ زودرس در دختران ما نیز شایع‌تر بوده است (نمودار ۶).

در پایان توجه مسئولین بهداشتی کشور را به اهمیت پرداختن به بیماری ارثی هیپرپلازی مادرزادی آدرنال جلب کرده و نیز آشناسازی خانواده‌های ایرانی را از طریق رسانه‌های گروهی با پدیده بلوغ و روند طبیعی آن توصیه می‌کنیم چون بسیاری از خانواده‌ها حتی با سطح فرهنگی و اجتماعی بالا آگاهی مناسب و لازم را در این زمینه ندارند.

### سپاسگزاری

در پایان از سرکار خاتم کامیابی که زحمت ماشین‌نویسی این مقاله را بر عهده داشته‌اند تشکر می‌نمایم.

### منابع

1. Wilson, Jean D: Precocious puberty. Williams text book of endocrinology by W.B saunders. Company, 1998; 1572-1601.
2. R. Stanh Pe and CG Brooke: Disorders of puberty, clinical pediatric endocrinology, second edition, edited by CGD brooke. By Blackwell scientific publications 1990; 189-200.
3. Luigi Garibaldi: disorders of pubertal development, Nelson text book of pediatrics, 16 th edition, by W B saunders company, 2000; 1688-95.
4. Robert, P Kelch: Sexual precoicity, principle and practice of endocrinology, Kennethl Becker. By lippincott company, 1995; 747-53.
5. Luigi Garibaldi: precocious puberty, pediatric endocrinology, edited by Mark A, Sperling, 1 th edition by Saunders company, 1996; 355-61.
6. Palmet MR, Malvin HV, Boepple PA: unsustained or slowly progressive puberty in young girls, initial

مواجه هستیم که با ارزیابی دقیق بسیاری از این موارد نیاز به انجام آزمایشات و درمانهای گران‌قیمت ندارند و فقط نیاز به پیگیری منظم و صحیح و اطمینان دادن به خانواده و بیمار دارند. ولی برعکس در گروه جنسی مذکر همانگونه که در این مطالعه نیز مشخص شد اغلب با علت‌های زمینه‌ای مهم همراه هستند که نیاز به درمان دارند بنابراین توصیه می‌شود که در بیماران مذکر دچار بلوغ زودرس با دقت و وسواس زیادتری بیماران را پیگیری کرد و به دنبال یافتن علت زمینه‌ای برای آن بود.

presentation and longterm follow up of 20 untreated patients, Journal of clinical endocrinology and Metabolism volume 84, No. 2, 1999 Feb; 415-23.

7. Ghirri P, Bottone U, Gasperi M, Bernardini M, Coccoli L: Final heights in girls with slowly progressive untreated central precocious puberty, Gynecology-endocrinology volume 11, No. 5, Oct 1997; 301-5.
8. Lee PA central precocious puberty: An overview of diagnosis, treatment and out come. Journal of endocrinology and Metabolism clinic of North America, Vol 28, No 4, Dec 1999; 901-18.
9. Aritaki's Takagi A, Someya H, Jun L a comparison of patients with premature telarche and idiopathic true precocious puberty in the initial stage of the illness: Acta pediatrica Japonica, vol 39, No 1, Feb 1997; 21-7.
10. Bertelloni S, Baroncelli GI, Saggese G effect of central precocious puberty and Gn-RH analogue treatment on peak bone mass and final height in females: European journal of pediatric, Vol 57, No 5, May 1998; 363-7.
11. Kellin KO, Precocious puberty, who has it? Who should be treated? Journal clinical endocrinology and metabolism, Vol 84, No 2, Feb 1999; 411-14.