مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
سال چهارم ـ شمارهٔ ۲ ـ صفحه‌های ۱۳۸ ـ ۱۳۱ (تابستان ۱۳۸۱)

مقالهٔ مروری

بلوغ زودرس: چه کسی را درمان کنیم؟

دکتر مریم رزاقی‌آذر

چکیده

استفاده از آنالوگ‌های GnRH برای درمان بلوغ زودرس و اثر آن برای حفظ قد نهایی، پزشکان را بیش از پیش به درمان بلوغ زودرس ایدیوپاتیک ترغیب کرده است. در سال ۱۹۹۹ در یک مطالعه ۲۰ دختر با نوع آهستهٔ پیشروندهٔ بلوغ زودرس با سن شروع ۰/۲±۴/۱ سال گزارش شدند که بدون هیچ درمانی قد نهایی طبیعی پیدا کرده بودند. سن شروع بلوغ بر اساس سن پیدایش علایم اولیهٔ بلوغ در ۹۵٪ اجتماع یا دو انحراف معیار زیر متوسط سن شروع بلوغ دختران طبیعی تعریف می‌شود، مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۷ در یک شبکهٔ تحقیقاتی اطفال بر روی بیش از ۱۷۰۰۰ دختر بین ۱۲-۳ سال در آمریکا انجام شد که نشان داد رشد پستان در دختران سفیدپوست در سن متوسط ۱/۸۲±۹/۹۶ سال و در دختران سیاهپوست در سن متوسط ۱/۹۳±۸/۸۷ سال اتفاق می‌افتد که این امر در دختران سفید پوست تقریباً ۱ سال و در سیاهپوستان تقریباً ۲ سال زودتر از مطالعات قبل بود. از طرفی چون درمان بلوغ زودرس حقیقی بر اساس سرکوبی محور هیپوتالاموس ـ هیپوفیزـ گناد (HPGA) با آنالوگ هورمون آزاد کنندهٔ گنادوتروپین (GnRH) است، فعالیت بلوغ باید در محور شروع شده باشد که این درمان مؤثر باشد. تفسیر سطح LH و FSH بستگی به متد اندازه‌گیری دارد. جدیدترین روش ICMA است که سطح سرمی کمتر ولی حساسیت بیشتری نسبت به روش‌های قدیمی RIA دارد. با روش جدید ICMA، basal LH بیشتر از ۰/۳ IU/L و بعد از آزمون تحریکی با گنادوتروپین کوتاه اثر (GnRH test) اوج LH بیش از ۵ IU/L می‌تواند مؤید بلوغ زودرس باشد. هر چه سن شروع بلوغ کمتر باشد، مدت بلوغ و مدت جهش رشد بیشتر است. متوسط افزایش قد بعد از قاعدگی برای دختران با قاعدگی زودرس، بیشتر (تقریباً ۱۰ سانتی‌متر) و برای دختران با شروع قاعدگی دیررس، کمتر (تقریباً ۵ سانتی‌متر) است. در این مقاله مروری داریم بر شاخص‌های آزمایشگاهی و بالینی و حد سنی که برای تعریف بلوغ زودرس به کار می‌رود.

واژگان کلیدی: بلوغ زودرس، سن بلوغ، آزمون GnRH، استرادیول، تستوسترون

مقدمه

طبق تعاریفی که در اکثر کتاب‌های پزشکی وجود دارد، بلوغ زودرس به شروع بلوغ قبل از ۸ سالگی در دختر و قبل از ۹ سالگی در پسر گفته می‌شود.[۱،۲] ولی این تعریف بر اساس مطالعات قدیمی است که هر یک نقایصی دارند. وقوع کلی بلوغ زودرس در کودکان ۱/۵۰۰۰ تا ۱/۱۰۰۰ تخمین زده می‌شود. نسبت دختر به پسر تقریباً ۱۰ به ۱ است.[۳] بلوغ زودرس نه تنها سبب ظهور علایم ثانویهٔ جنسی می‌شود بلکه افزایش رشد قدی و پیشرفت سن استخوانی ایجاد کرده، منجر به بسته شدن زودرس اپی‌فیزها و کوتاهی قد نهایی می‌گردد. بر حسب تعریف، بلوغ زودرس مرکزی یا حقیقی بلوغی است که از نظر فیزیولوژیک طبیعی و از نظر زمانی

بیمارستان حضرت علی‌اصغر،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران
نشانی مکاتبه: تهران، خیابان دستگردی، بین نفت و مدرس، کد ۱۹۱۶۴، بیمارستان حضرت علی‌اصغر.
E-mail: emazar@iums.ac.ir

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-13]

زودرس است. این پدیده ناشی از ترشح اپیزودیک گنادوتروپین‌ها از هیپوفیز قدامی است که خود نتیجهٔ تحریک هورمون آزادکنندهٔ گنادوتروپین[i] از هیپوتالاموس است.[۲،۴] ۹۵-۷۴٪ دختران مبتلا به بلوغ زودرس، به نوع حقیقی ایدیوپاتیک آن مبتلایند[۵] ولی در پسرها در بیش از ۵۰٪ موارد باید به دنبال یک اتیولوژی شناخته شده گشت. بلوغ زودرس حقیقی در اثر فعال شدن محور هیپوتالاموس ـ هیپوفیز ـ گناد ایجاد می‌شود. علل بلوغ زودرس حقیقی این موارد است:

۱. ضایعات یا آنومالی‌های سیستم عصبی مرکزی
۲. ثانوی به بلوغ زودرس غیروابسته به گنادوتروپین
۳. ایدیوپاتیک

در سیستم عصبی مرکزی، سابقهٔ التهاب و عفونت، ضربه، شیمی‌درمانی، رادیوتراپی و تومور یا تومور همزمان و هامارتوم هیپوتالاموس می‌توانند بلوغ زودرس حقیقی ایجاد نمایند. هامارتوم هیپوتالاموس معمولاً با MRI مغز و علایم بالینی تشخیص داده می‌شود. هامارتوم هیپوتالاموس به دو گروه طبقه‌بندی می‌شود: نوع پاراهیپوتالامیک که هامارتوم به کف بطن سوم چسبیده یا به وسیلهٔ پایه‌ای از آن آویزان است، و نوع داخل هیپوتالاموس که به وسیلهٔ هیپوتالاموس احاطه شده و بطن سوم را منحرف کرده است. نوع پاراهیپوتالامیک معمولاً همراه با بلوغ زودرس است ولی تشنج یا تأخیر تکاملی با آن توأم نیست، در حالی که نوع داخل هیپوتالاموس معمولاً همراه با تشنج است، دو سوم آنها تأخیر تکاملی و نصف آنها بلوغ زودرس پیدا می‌کنند.[۶] بلوغ زودرس محیطی یا کاذب به علت ترشح هورمون‌های جنسی بدون تحریک گنادوتروپین‌های هیپوفیزی ایجاد می‌شود. علل آن شامل موارد زیر است:

۱. ترشح غیرطبیعی گنادوتروپین‌ها (تومورهای مولد hCG در پسرها)؛ ۲. ترشح هورمون‌های جنسی (هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، تومور آدرنال یا گناد)؛ ۳. موتاسیون‌هایی که بر روی تولید هورمون‌های گنادی تأثیر می‌گذارند (موتاسیون فعال کنندهٔ گیرندهٔ LH در پسرها و موتاسیون فعال کنندهٔ پروتئین G[ii] در سندرم مک‌کیون آلبرایت) و ۴. هیپوتیروئیدی مزمن (به علت اثر تحریکی TSH بر گیرندهٔ FSH در تخمدان)، این سندرم به وسیلهٔ درمان جانشینی مناسب با هورمون‌های تیروئید بهبود می‌یابد.

وقتی بلوغ زودرس محیطی درمان می‌شود این بیماران معمولاً به علت پیشرفت سن استخوانی، بلوغ زودرس مرکزی ثانویه را تجربه می‌کنند.[۷]

درمان استاندارد بلوغ زودرس، سرکوبی این محور با مواد مشابه یا آنالوگ GnRH می‌باشد. این مواد با ایجاد سطح خونی ثابت باعث پوشاندن ترشح ضربانی GnRH شده، از ترشح گنادوتروپین‌ها جلوگیری می‌کنند. زمانی که بلوغ زودرس، ایدیوپاتیک نباشد، درمان بر اساس علت متفاوت است و پس از درمان در صورت ظهور بلوغ زودرس حقیقی درمان با داروهای مشابه GnRH هم لازم می‌شود. مثلاً هیپرپلازی مادرزادی آدرنال از نوع ویریلیزان ساده ممکن است با بلوغ زودرس کاذب تظاهر کند و بعد از درمان با هیدروکورتیزون ممکن است بلوغ زودرس حقیقی به دنبال داشته باشد و درمان آن نیز لازم باشد. در مورد بلوغ زودرس با علت خاص و لزوم درمان آن بحثی نیست ولی در بلوغ زودرس ایدیوپاتیک، سن شروع بلوغ، اثرات جسمی و روانی آن و اندیکاسیون‌های شروع درمان مسایل بحث برانگیزی است و هدف این مقاله مروری بر مقالات و کتاب‌ها است تا بیشتر به این مسأله پرداخته شود و از درمان‌های بیجا که روز به روز بر تعداد آن افزوده می‌شود، جلوگیری گردد.

در این بررسی مروری شده است بر مقالات سال ۱۹۹۵ تا کنون که اهم آن در فهرست منابع آورده شده است. به جز چکیدهٔ مطالعاتی که در این مقاله آورده شده است، مطالعات دیگری نیز مرور گردید که به دلیل تکراری بودن محتوا در این مقاله از آنها نام برده نشده است اما مراجع آنها در انتهای مقاله آورده شده است.

چرا بلوغ زودرس را درمان می‌کنیم؟

دانستن این مطلب که چرا بلوغ زودرس مرکزی را درمان می‌کنیم، در فهم این مطلب که چه کسی را درمان کنیم کمک می‌کند. تنها عارضهٔ طولانی مدت بلوغ زودرس حقیقی تهدید قد نهایی است[۸] که قد نهایی با درمان بهبود می‌یابد. بنابراین تصمیم انتخاب بیمار برای درمان تا حدودی هم بر اساس قد فعلی و سن استخوانی است تا با توجه به قد فعلی، قد پیش‌بینی شده تعیین گردد و با قد قابل انتظار یا قد بینابینی

i- Gonadotropin releasing hormone (GnRH)
ii- Sub-unit G protein

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-13]

جدول ۱ـ مطالعات انجام شده در مورد سن شروع بلوغ

محقق و همکار	زمان تحقیق	نوع‌مطالعه	تعدادنمونه	سن بیماران (سال)	پستان مرحلهٔ۲ (سال)	موهای زهار (سال)	سن متوسط قاعدگی (سال)
رینولد و وینس[۱۱]	۱۹۴۸	طولی	۴۹	۱۸–۸	۱۰/۸	۱۱	۱۲/۹
نیلکسون وهنلی[۱۱]	۱۹۵۳	طولی	۲۵۲	۱۸–۸	۱۰/۶	۱۱/۶	۱۲/۸
مارشال و تانر[۱۱]	۱۹۶۹	طولی ـ مقطعی	۱۹۲	۱۸–۸	۱۱/۱۵	۱۱/۷	۱۳/۵
روک و همکاران[۱۱]	۱۹۹۵	طولی	۶۷	۱۶–۹/۵	۱۱/۲	–	–
لی[۹]	۱۹۸۰	طولی	۱۸	۱۷/۸–۸/۶	۱۱/۲	۱۱/۹	۱۳/۳
هارلن[۹]	۱۹۸۹	مقطعی	۲۶۸۸	۱۷–۱۲	–	–	۱۲/۸
ویلارل[۹]	۱۹۸۹	مقطعی	۶۹۹	۱۷–۱۰	۱۱	۱۱/۳	–
امین‌الرعایاوهمکاران[۱۲]	۱۳۷۳	مقطعی	۱۳۳۱	۱۵–۷	۱۰/۶	۱۰/۲	۱۲/۹
هرمن گیدن[۹]	۱۹۹۷	مقطعی	۱۷۰۷۷	۱۲–۳	سفید ۹/۶ سیاه ۸/۸۷	سفید ۱۰/۵۱ سیاه ۸/۷۸	۱۲/۸۸ ۱۲/۱۶

پدر و مادر و همچنین قد طبیعی جامعه مقایسه شود. معیار دیگر برای تصمیم به درمان، وضعیت روانی ـ اجتماعی و رفتاری است؛ برای مثال یک کودک ۴ ساله که در او قاعدگی ایجاد شده است، حتی اگر قد پیش‌بینی شدهٔ خوبی نیز داشته باشد، نیاز به درمان دارد. یا یک کودک ۷ ساله که در مدرسه عقب کلاس می‌نشیند و به طور غیرعادی از همهٔ همکلاسان خود بلندتر است، ممکن است نیازمند درمان باشد تا هم از همکلاسی‌های خود متفاوت نباشد و هم هیجانات مربوط به هورمون‌های بلوغ را که برایش قابل درک نیست، تجربه ننماید.

سن بلوغ چیست؟

تعریف سن طبیعی بلوغ بر اساس سن پیدایش علایم اولیهٔ بلوغ در ۹۵٪ اجتماع یا دو انحراف معیار زیر متوسط سن شروع بلوغ در دختران طبیعی است. از آنجایی که شروع بلوغ در ۲/۵٪ دختران طبیعی زیر ۸ سال است، اگر بلوغ بین ۶ تا ۸ سال شروع شود، این پرسش مطرح می‌شود که آیا واقعاً این موارد بلوغ زودرس است یا به سادگی، حد پایین سن بلوغ طبیعی است؟ چه تفاوتی است میان کودکانی که شروع بلوغ زودرس برایشان طبیعی محسوب می‌شود و کودکان دیگر، که بلوغ برای آنها زودرس است؟[۴] تعریف سن شروع بلوغ بر اساس مطالعاتی است که در جدول ۱ نشان داده شده است.

مارشال و تانر به فواصل سه ماهه کودکان مورد مطالعه را بررسی کردند و مرحلهٔ ۲ رشد پستان (جدول ۱) را در سن ۱۱/۲ و رویش موهای پوبیس را در سن ۱/۲۱±۱۱/۶۹ سال گزارش کردند.[۱۱] دختران مورد مطالعهٔ آنها از جمعیتی انتخاب شده بودند که در مراکز نگهداری دختران زندگی می‌کردند و در طبقهٔ اجتماعی ـ اقتصادی پایینی قرار داشتند و در حدود ۳ تا ۶ سالگی، قبل از آنکه وارد این مراکز بشوند، تحت مراقبت کافی نبودند، لذا نمی‌توانند نمایندهٔ جمعیت طبیعی انگلیسی باشند. به خصوص اینکه قاعدگی آنها در سن متوسط ۱۳/۴۷ سال رخ داد که ۴ ماه زودتر از ساکنان لندن بود. با این حال این سخن که اولین علایم بلوغ بین سنین ۸/۵ تا ۱۳ سال اتفاق می‌افتد، مورد قبول عدهٔ زیادی واقع شد و به یک استاندارد برای شروع بلوغ در دختران تبدیل گردید. مطالعهٔ روک و همکارانش نیز،[۱۱] با توجه به اینکه حداقل سن ورود به مطالعه ۹/۵ سال بود، حد پایین بلوغ جنسی طبیعی را معلوم نمی‌کند. از طرف دیگر حجم کم نمونه، عدم مطالعه بر نژادهای دیگر به جز سفیدپوستان و تعریف سن بلوغ بر اساس گفتهٔ بیمار و نه معاینهٔ طبیب از نقایص این تحقیق است. در مطالعهٔ دکتر امین‌الرعایا در تهران نیز کودکان زیر ۷ سال بررسی نشدند.[۱۲]

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-13]

جدول ۲ـ سن متوسط گذر به بلوغ جنسی مرحلهٔ ۲ و ۳ و قاعدگی

		سن متوسط (سال)
پستان(مرحلهٔ ۲ تانر)	سفیدپوست*	۹/۹۶±۱/۸۲**
	سیاهپوست*	۸/۸۷±۱/۹۳
پستان(مرحلهٔ ۳ تانر)	سفیدپوست	۱۱/۳±۱/۴۲
	سیاهپوست	۱۰/۱۹±۱/۴۲
موهای زهار (مرحلهٔ ۲ تانر)	سفیدپوست	۱۰/۵۱±۱/۶۷
	سیاهپوست	۸/۷۸±۲/۰۰
موهای زهار (مرحلهٔ ۳ تانر)	سفیدپوست	۱۱/۵۳±۱/۲۱
	سیاهپوست	۱۰/۳۵±۱/۶۳
هرنوع رشد جنسی† (مرحلهٔ ۲ تانر)	سفیدپوست	۹/۷۱±۱/۸۷
	سیاهپوست	۸/۱۱±۲/۰۲
هرنوع رشد جنسی† (مرحلهٔ ۳ تانر)	سفیدپوست	۱۱/۱۴±۱/۴۲
	سیاهپوست	۹/۸۵±۱/۵۹
قاعدگی	سفیدپوست	۱۲/۸۸±۱/۲۰
	سیاهپوست	۱۲/۱۶±۱/۲۱

* $p<۰/۰۰۱$ برای مقایسهٔ سفیدپوستان و سیاهپوستان آمریکایی برای هر مرحله رشد پستان، موهای زهار و قاعدگی.

** اعداد معرف (متوسط ± انحراف معیار) هستند.

† ظهور پستان یا رویش موهای زهار یا هر دو

گیدن و همکاران[۹] در مطالعه‌ای مقطعی که بر ۱۷۰۷۷ دختر بین ۳ تا ۱۲ سال در ۶۵ نقطهٔ مختلف آمریکا با شرکت ۲۲۵ پزشک انجام گرفت، به نتایجی دست یافتند که در جدول ۱ و ۲ نمایان است. در این مطالعه شروع رشد پستان در دختران سفیدپوست تقریباً ۱ سال و در سیاهپوستان تقریباً ۲ سال زودتر از مطالعات قبل بود و متوسط سن برای شروع موهای زهار ۱۰/۵۱±۱/۶۷ سال برای سفیدپوستان و ۸/۷۸±۲ سال برای سیاهپوستان آمریکایی گزارش شد که پایین‌تر از گزارش‌های قبلی بود. سن متوسط قاعدگی ۱۲/۸۸ سال برای سفیدپوستان و ۱۲/۱۶ سال برای سیاهپوستان آمریکایی بود. این موضوع نشان دهندهٔ این است که حداقل در دختران سفیدپوست آمریکایی در ۵۰ سال اخیر سن متوسط قاعدگی تغییر نکرده است. در این مطالعه درجه‌بندی تانر بر اساس عکسبرداری بوده است نه معاینهٔ بالینی پزشک؛ بنابراین مثبت کاذب در بچه‌های چاق و منفی کاذب در بچه‌های لاغر محتمل است. برای ارزیابی درجهٔ اطمینان[i]، تعدادی از بیماران مجدداً معاینه شدند که عدد آن برای لمس پستان ۰/۸۶ و برای موهای پوبیس ۰/۹۳ بود. اگر طبق تعریف، سن بلوغ زودرس، ۲ انحراف معیار پایین‌تر از متوسط باشد، بر اساس این آمار، در سیاهپوستان آمریکایی، شروع پایین‌تر از ۵ سالگی و در سفیدپوستان پایین‌تر از ۶/۳ سالگی، بلوغ زودرس محسوب می‌شود. به هرحال در این مطالعه، ارزیابی غدد مترشحهٔ داخلی و پیگیری انجام نشده است که مشخص کند دخترانی که زودتر بالغ شده‌اند حقیقتاً بلوغ زودرس داشته‌اند یا خیر. در مطالعه‌ای که سیسترنینو و همکاران[۵] بر وقوع و اتیولوژی بلوغ زودرس در ۴۳۸ دختر

i- Inter-rater reliability

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-13]

جدول ۳ـ شاخص‌های آزمایشگاهی برای تأیید بلوغ زودرس سریعاً پیشرونده

رفرانس	LH پایه (IU/L)	FSH پایه (IU/L)	استرادیول پایه دختران (pg/mL)	تستوسترون پایه پسران (ng/dL)	آزمون GnRH			روش اندازه‌گیری
					حداکثر LH (IU/L)	حداکثر FSH (IU/L)	LH/FSH	
۱۰	–	–	–	–	>۲۵	–	>۱	RIA*
۴	–	–	–	–	>۱۵	–	>۰/۶۶	RIA
۷	>۰/۹	>۵	>۱۵	–	>۱۰	–	>۱	DFA†, RIA
۷	–	–	–	–	>۷	–	–	Third generation
۱۳	>۷/۵	>۴	>۹	۲۰–۱۲۰۰	>۱۵	>۷/۵	–	Polyclonal RIA
۱۴	>۰/۳	–	–	–	>۵	–	–	ICMA†

† ارزیابی فلورومتریک دلفیا (Delfia Fluorometric Assay)

* بر اساس دومین معیار استانداردهای بین‌المللی گنادوتروپین (LH) یائسگی در انسان.

‡ بررسی به روش ایمونوکمی ایمیونوکمی لومینومتریک لومینومتریک با استفاده از دومین استاندارد بین‌المللی سازمان بهداشت جهانی و LH هیپوفیزی انسان ۸۰/۵۲۲

انجام دادند، در ۷٪ دختران بالای ۷ سال، آنومالی سیستم عصبی مرکزی با منشأ تومورال یا مادرزادی تشخیص داده شد و نوع ایدیوپاتیک در ۷۴٪ دختران دیده شد. شیوع بلوغ زودرس با منشأ اختلالات عصبی در دختران کوچکتر از ۴ سال بیشتر بود و این مسأله نشان می‌دهد که شروع بلوغ در بسیاری از دختران بزرگتر از ۷ سال ناشی از زودرس بودن است. با این حال یافتهٔ آنومالی سیستم عصبی مرکزی در این بچه‌ها این سؤال را برمی‌انگیزد که آیا برای این بیماران نیز باید بررسی تشخیصی کامل انجام شود؟

چه چیزی شروع بلوغ را تعریف می‌کند؟

حتی پس از اینکه سن بلوغ تعریف شد، هنوز باید پرسید که چه چیز شروع بلوغ را نشان می‌دهد؟ تغییرات بدنی بلوغ تحت کنترل محور هیپوتالاموس ـ هیپوفیز ـ گناد (HPGA) است. فعالیت HPGA با شروع بلوغ افزایش می‌یابد که با افزایش تعداد و دامنهٔ ضربان‌های ترشحی خود به خود گنادوتروپین‌ها یعنی هورمون لوتئین کننده (LH) و تحریک کنندهٔ فولیکول (FSH) همراه است. از طرفی با آزمون تحریکی GnRH مقدار LH و FSH افزایش می‌یابد. متأسفانه تشابهی بین مقادیر قبل از بلوغ و مقادیر زمان بلوغ این هورمون‌ها و جوابگویی آنها به آزمون GnRH دیده می‌شود که تفسیر این آزمایش‌ها را مشکل می‌سازد. تفسیر سطح LH و FSH بستگی به متد اندازه‌گیری نیز دارد. جدیدترین روش، ICMA[i] است که سطح سرمی کمتر ولی حساسیت بیشتری از روش‌های قدیمی RIA[ii] نشان می‌دهد. چون درمان بلوغ زودرس حقیقی بر اساس سرکوبی محور HPGA با آنالوگ GnRH است، باید فعالیت بلوغ در محور شروع شده باشد که این درمان مؤثر باشد.

تلارک زودرس عبارت است از رشد پستان بدون رشد موهای پوبیس که با تشدید بلوغ استخوانی همراه نیست، با یک قد نهایی طبیعی همراه است و احتیاجی به درمان ندارد. آدرنارک زودرس ساده تنها به رشد موهای پوبیس بدون تظاهرات دیگر بلوغ اطلاق می‌شود و آن نیز درمانی نیاز ندارد. ممکن است طیفی بین تلارک زودرس تا بلوغ زودرس حقیقی وجود داشته باشد. پسکوویتز و دیگران دخترها را به ۶ گروه تقسیم کردند:[۴]

۱. رشد پستان ایزوله، بدون موهای پوبیس، بدون جهش رشدی و بدون پیشرفت سن استخوانی؛
۲. رشد پستان و پیشرفت سن استخوانی بدون موهای پوبیس و جهش رشدی؛
۳. رشد پستان و موهای پوبیس بدون پیشرفت سن استخوانی یا جهش رشدی؛

i- Immunochemiluminometric assay

ii- Radioimmunoassay

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-13]

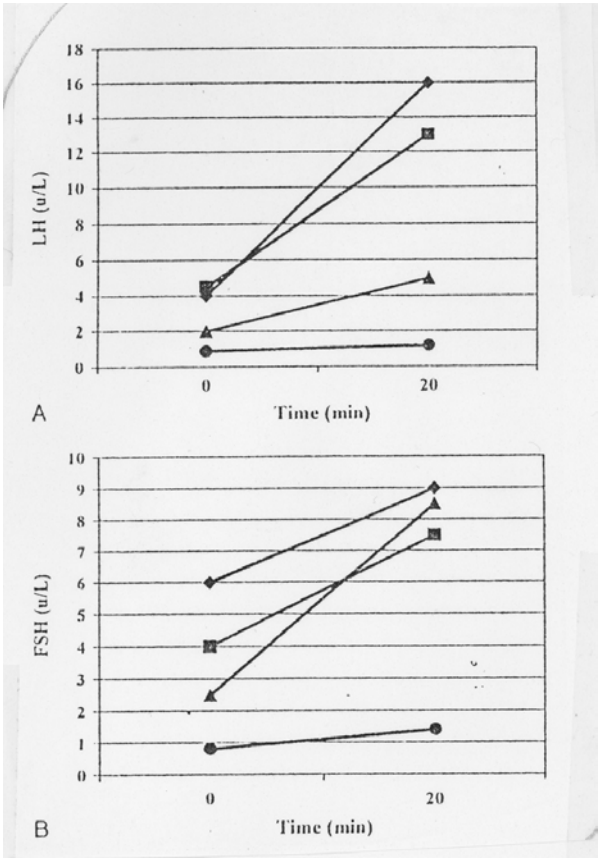
٤. رشد پستان، جهش رشدی، پیشرفت سن استخوانی بدون موهای پوبیس؛
٥. رشد پستان و موهای پوبیس یا با جهش رشدی و یا با پیشرفت سن استخوانی؛
٦. رشد پستان و موهای پوبیس و جهش رشدی و پیشرفت سن استخوانی.

گروه ۱ و ۲ جوابگویی بالاتر FSH را نسبت به LH در آزمون GnRH نشان می‌دهند. گروه ۶ جوابگویی بالاتر LH را در این آزمون دارند و در گروه‌های وسط جوابگویی از نظر بالاتر بودن FSH یا LH در آزمون متغیر است. بعضی از دخترها جواب بالاتر FSH و برخی LH را نشان می‌دهند. پالمرت و همکاران در سال ۱۹۹۹، ۲۰ دختر با بلوغ متوقف شده یا آهستهٔ پیشرونده[i] را شرح دادند که هیچ کدام تحت درمان قرار نگرفتند.[۱۰] بعضی از آنها در گروه‌های وسطی پسکوویتز و همکارانش قرار می‌گیرند. این گزارش طیف تغییرات فیزیکی و بیوشیمیایی بلوغ را نشان می‌دهد که پزشکان باید در هنگام تصمیم‌گیری برای درمان به آن توجه کنند.

برای تعیین اینکه ترشح گنادوتروپین به شکل بلوغ وجود دارد یا خیر، می‌توان سطح بازال FSH و LH را اندازه‌گیری کرد، آزمون GnRH انجام داد یا LH و FSH را در طول زمان به تناوب اندازه‌گیری نمود. اندازه‌گیری سطح پایهٔ گنادوتروپین‌ها اگر چه همیشه کمک‌کننده نیست، ممکن است اطلاعات کافی از وضعیت این هورمون‌ها بدهد و لزوم انجام آزمون GnRH را حذف نماید.

آزمون GnRH با ۲/۵ میکروگرم برای هر کیلوگرم (حداکثر ۱۰۰ میکروگرم) انجام می‌شود. بنابر گزارش‌های موجود، قبل از بلوغ وقتی است که اوج FSH بیشتر از اوج LH باشد. هیچ سطح واحدی از FSH، LH و استرادیول، ویژگی و حساسیت صد درصد ندارد. سطح استرادیول برای تشخیص بلوغ زودرس قابل اطمینان نیست،[۴،۷] ولی مؤثر بودن روش‌های اندازه‌گیری با حساسیت بالا در حال ارزیابی است. در مقالات مختلف با توجه به انواع روش‌های آزمایشگاهی معیارهای متفاوتی برای بلوغ زودرس حقیقی سریع پیش‌رونده در نظر گرفته شده است که این تفاوت‌ها در جدول ۳ نمایان است. جوابگویی به آزمون GnRH در شرایط مختلف در نمودار ۱ نشان داده شده است.

i- Slowly progressive



نمودار ۱ـ پاسخ LH و FSH به گنادوتروپین بعد از تحریک با GnRH

□ بالا رفتن هورمون‌ها همانند بلوغ واقعی در یک بلوغ زودرس حقیقی
■ جواب مشابه بعد از قطع درمان با آنالوگ GnRH و از سرگیری ترشح گنادوتروپین
▲یک جواب قبل از بلوغ که بلوغ زودرس مرکزی را رد می‌کند
□ فقدان جوابگویی، یعنی سرکوب آزاد شدن گنادوتروپین در حین درمان با آنالوگ GnRH

چه کسی باید درمان شود؟

هر دختری که با علایم بلوغ زودرس مراجعه کند، سن استخوانی وی پیشرفت قابل ملاحظه‌ای داشته باشد، کاهش قد پیش‌بینی شده و جوابگویی به آزمون گنادوتروپین در سطح بلوغ داشته باشد، باید با آگونیست GnRH درمان شود تا جلوی پیشرفت بلوغ وی گرفته شده، قد نهایی افزایش یابد. مسأله اینجاست که هر یک از این متغیرها هنوز به خوبی تعریف نشده‌اند. در گزارش پالمرت و همکاران[۱۰] از ۲۰ دختری که بدون درمان، قد نهایی مناسبی پیدا کرده بودند، ۱۰ نفر شروع بلوغ در سن ۵ سال یا بعد از آن را داشتند. در ۱۳ نفر سن استخوانی با فاصلهٔ بیش از ۲ سال از سن

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-13]

تقویمی دیده شد. هیچ یک در آزمون GnRH اوج LH بالای ۲۵ IU/L نداشتند و در همهٔ آنها اوج FSH بالاتر از اوج LH بود. بنابراین پیگیری کافی در همهٔ دختران مبتلا بسیار مهم است، زیرا در طول زمان معلوم می‌شود که چه کسی احتیاج به درمان دارد. یکی از مطالعات اخیر نشان می‌دهد که چرا بلوغ زودرس اثر کمی بر قد نهایی دارد. در این مطالعه، رابطهٔ بین فاصلهٔ ظهور پستان تا قاعدگی با سن شروع بلوغ بررسی شده است. بر اساس این مطالعه هر چه سن شروع بلوغ زودتر باشد، طول مدت بلوغ و مدت جهش رشد طولانی‌تر است که این موضوع قسمتی از تهدید شدن قد نهایی را جبران می‌کند. روک متوسط افزایش قد را برای همهٔ دختران بعد از قاعدگی ۷/۴ سانتی‌متر می‌داند، ولی این حالت برای دختران با قاعدگی زودرس بیشتر (تقریباً ۱۰ سانتی‌متر) و برای دختران با شروع قاعدگی دیررس کمتر (تقریباً ۵ سانتی‌متر) است. بنابراین بیان این موضوع که «دختران با شروع بلوغ در حد پایین طبیعی مثلاً بین ۸-۶ سال بدون دخالت پزشکی اغلب قد نهایی بسیار کوتاهی خواهند داشت» تا حدی اغراق‌آمیز به نظر می‌رسد، زیرا آنها در اکثر موارد قد نهایی در حد طبیعی خواهند داشت.[۱۱] از طرفی نمی‌توان نتیجه گرفت که درجهٔ پیشرفت سن استخوانی همیشه در اینکه کدام یک از کودکان باید درمان شوند راهگشاست. در ۱۳ بیمار از ۲۰ بیمار گزارش شده به وسیلهٔ پالمرت و همکارانش[۱۰،۱] که بلوغ کند پیشرونده یا متوقف شونده داشتند، سن استخوانی ۲ تا ۴/۳ سال پیشرفته‌تر از سن تقویمی بود. آمار نشان می‌دهد که درمان مداوم با آنالوگ GnRH در سنین بالاتر از ۱۱ سال قد نهایی را بهتر نکرده، حتی عملاً از قد نهایی کم می‌کند. اختلاف بین ترشح گنادوتروپین‌ها در سال‌های قبل از بلوغ بین دو جنس متفاوت است. مخصوصاً برای FSH که در دختران قبل از بلوغ به مقدار بیشتری نسبت به پسران ترشح می‌شود. فعالیت تخمدانی طبیعی در طول دوران قبل از بلوغ فرایندی دینامیک است که به احتمال زیاد مربوط به ترشح قابل ملاحظهٔ FSH در این سنین است و انتقال از حالت ترشحی پیش از بلوغ FSH به مرحلهٔ بلوغ در دخترها مشکل‌تر از پسرهاست. وقتی بلوغ در پسرها شروع می‌شود، بررسی ترشح تستوسترون تحریک شده به وسیلهٔ گنادوتروپین و تغییرات فیزیکی بدن در هنگام معاینه می‌تواند بلوغ را اثبات کند. بر عکس، در دخترها ممکن است تشخیص اینکه پستان رشد کرده یا خیر مشکل باشد. حتی اگر وقوع تلارک تشخیص داده شود ممکن است تغییر مختصری در طول ماه‌ها یا سال‌های بعد رخ دهد. در مواردی که احتمال بلوغ زودرس مبهم است (مانند ۱ـ سن تقویمی بین ۵ تا ۸ سال؛ ۲ـ سن استخوانی نه چندان پیشرفته؛ ۳ـ قد پیش‌بینی شده نزدیک به قد میانی پدر و مادر؛ و ۴ـ آزمون GnRH غیرواضح) بسیار مهم است که براورد دقیق از موارد زیر داشته باشیم: ۱ـ پیشرفت تغییرات فیزیکی بدن؛ ۲ـ رشد قدی؛ ۳ـ بلوغ استخوانی؛ ۴ـ پیش‌بینی قدنهایی؛ و ۵ـ آزمون تحریکی با گنادوتروپین.

نتیجه‌گیری

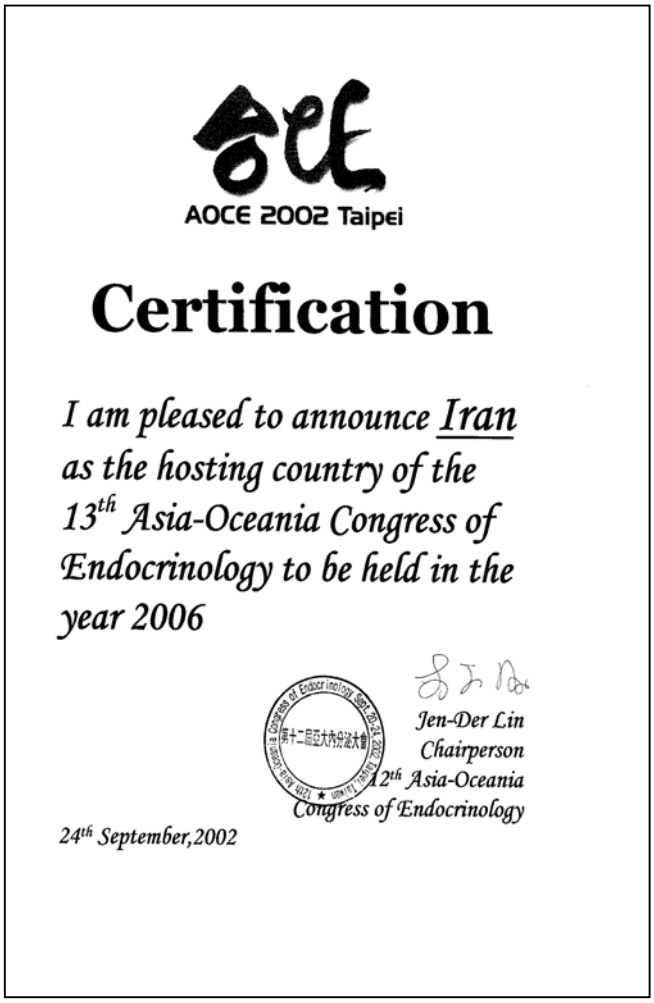
۱. بلوغ برای دختران سفیدپوست بالای ۷ سال و سیاهپوست بالای ۶ سال ممکن است حد پایین بلوغ طبیعی باشد و زودرس محسوب نشود ولی گزارش‌هایی مبنی بر اختلالات سیستم عصبی مرکزی به عنوان علت بلوغ زودرس در این سن نیز دیده شده است.
۲. تحقیق برای بررسی علت پاتولوژیک باید در پسرهایی که تغییرات بلوغ را قبل از سن ۹ سال نشان می‌دهند انجام گیرد.
۳. ثابت نشده است که استفاده از درمان با آنالوگ GnRH در دختران ۶ تا ۸ ساله با بلوغ کند پیشرونده در صورت قابل قبول بودن قد پیش‌بینی شده بر اساس سن استخوانی، بتواند افزایش معنی‌داری در قد نهایی ایجاد کند.

References

1. Blondell RD, Foster MB, Dave KC. Disorders of puberty. Am Fam Physician. 1999 ;60:209-24.
2. Styne DM. New aspects in the diagnosis and treatment of pubertal disorders. Pediatr Clin North Am. 1997; 44:505-29.
3. Partsch CJ, Sippell WG. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. Hum Reprod Update. 2001; 7:292-302.
4. Klein KO. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84:411-4.
5. Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, Tinelli C, Antoniazzi F, Beduschi L, Bindi G, Borrelli P, De

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-13]

Sanctis V, Farello G, Galluzzi F, Gargantini L, Lo Presti D, Sposito M, Tato L. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000; 13:695-701.
6. Kazunori A, Fusao I, Kaoru K, et al. The relationship between magnetic resonance imaging findings and clinical manifestations of hypothalamic hamartoma. J Neurosurg. 1999; 91:212-220.
7. Lee PA. Central precocious puberty, and overview of diagnosis, treatment and outcome. Pediatric Endocrinology. 1999; 28:901-918.
8. Oerter K, Kevin BM, Janet JV. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonisis: The National Institute of Health experience. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:4711-16.
9. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, Hasemeier CM. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. Pediatrics. 1997; 99:505-12.
10. Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84:415-23.
11. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Pediatrics. 1999; 104:936-41.
۱۲. امین‌الرعایا اشرف، میرمیران پروین، حامدی پروین، عزیزی فریدون. بررسی مراحل مختلف بلوغ در دختران شرق تهران (سال ۱۳۷۳) پژوهش در پزشکی ۱۳۷۴، شمارهٔ ۳.
13. Sperling MA Pediatric Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders; 1996. pp.355-361.
14. Neely EK, Wilson DM, Lee PA, Stene M, Hintz RL. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. J Pediatr. 1995; 127:47-52.


AOCE 2002 Taipei

Certification

I am pleased to announce Iran as the hosting country of the 13th Asia-Oceania Congress of Endocrinology to be held in the year 2006

Jen-Der Lin
Chairperson
12th Asia-Oceania Congress of Endocrinology

24th September,2002

«سیزدهمین کنگرهٔ آسیا ـ اقیانوسیهٔ غدد درون‌ریز»

بر مبنای رأی اعضاء شرکت‌کنندهٔ فدراسیون انجمن‌های غدد آسیا و اقیانوسیه در جلسهٔ مورخ ۲۳ سپتامبر ۲۰۰۲ در تایپه (تایوان) مقرر گردید سیزدهمین کنگره در ایران برگزار گردد.

اطلاعات بیشتر را بزودی بر روی سایت:

www.erc-iran.com

خواهید یافت.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-13]