

بلوغ و اختلالات آن

الف- بلوغ زودرس

پیدا شدن هر علامتی از صفات ثانویه جنسی در سن کمتر از ۲ انحراف معیار از متوسط جامعه، بلوغ زودرس گفته میشود. در گذشته پیداشدن علائم بلوغ در دختران کمتر از ۸ سال و امروزه در سن کمتر از ۷ سال را بلوغ زودرس میگویند. در پسران ظهور علائم بلوغ در سن کمتر از ۹ سال را بلوغ زودرس میگویند. بلوغ زودرس در دختران در آمارهای مختلف ۵ تا ۱۰ برابر شایعتر از پسران میباشد.

در بررسی بیماران مبتلا به بلوغ زودرس باید سرعت پیشرفت مراحل بلوغ و وجود علائم بیماریهای سیستم عصبی مرکزی و علائم سایر بیماریهای مزمن ایجاد کننده بلوغ زودرس (مثل سندرم مک کون آلبرایت، کم کاری غده تیروئید، هیپرپلازی مادرزادی آدرنال و نئوپلاسمهای بیضه و تخمدان و آدرنال) مد نظر باشد.

علل

علل بلوغ زودرس را به دو دسته تقسیم بندی میکنند:

۱- مرکزی یا وابسته به هورمونهای محرک غدد جنسی (بلوغ زودرس حقیقی)

۲- محیطی یا غیر وابسته به هورمونهای محرک غدد جنسی (بلوغ زودرس کاذب)

بلوغ زودرس مرکزی در اثر فعال شدن زودرس محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-غده جنسی و تحت تاثیر ترشح ضرباندار LHRH از هیپوتالاموس است که منجر به ترشح ضرباندار هورمونهای محرک غدد جنسی از هیپوفیز میشود و FSH و LH روی غدد جنسی اثر کرده و استروئیدهای غدد جنسی ترشح میشوند. ولی در بلوغ زودرس محیطی استروئیدهای غدد جنسی (تستوسترون در پسران و استروئیدها در دختران) بدون فعال شدن محور فوق مستقیماً از غدد جنسی یا با منشاء غده فوق کلیه منجر به بلوغ زودرس میشوند.

علل بلوغ زودرس مرکزی

در دختران ۸۰ تا ۹۰ درصد موارد علت بلوغ زودرس مرکزی بدون علت است ولی در پسران ۵۰ درصد موارد بدون علت و ۵۰ درصد ضایعه ای در سیستم عصبی مرکزی وجود دارد. ضایعات سیستم عصبی مرکزی که باعث بلوغ زودرس مرکزی میشوند شامل: تومورهای سیستم عصبی مرکزی، هامارتوم (خال) هیپوتالاموس آنسفالیت، آنسفالوپاتی پابر جا، آبسه مغز، گرانولوم سلی

یا گرانولوم سارکوئید، ضربه به جمجمه، هیدروسفالی، کیست آراکنوئید، میلومننگوسل، ضایعات، عروقی و پرتودرمانی جمجمه میباشد.

علل بلوغ زودرس محیطی

• در پسران:

-انواع هیپرپلازی مادرزادی آدرنال(بزرگ شدن مادرزادی غده فوق کلیه) از نوع کمبود ۲۱-هیدروکسیلاز و کمبود-۱۱هیدروکسیلاز از علل نسبتاً شایعتر بلوغ زودرس محیطی هستند.

تومورهای مترشح HCG در سیستم عصبی مرکزی(ژرمینوما، تراتوما، کوریوپتیلیوما) و خارج از سیستم عصبی مرکزی شامل (هیپاتوما، تراتوما و کوریوکارسینوما، سرطان های آدرنال، آدنوم سلولهای لیدیک بیضه، تستوتوکسیکوز فامیلی و سندرم مقاومت به کورتیزول) است.

• در دختران:

کیستهای اتونوم(خودکار) تخمدان شایعتر هستند. سایر علل شامل نئوپلاسمهای(سرطان های) مترشحه استروژن در تخمدان و آدرنال و سندرم پوتز جگر است.

• در هر دو جنس:

-در هر دو جنس، سندرم مک کون آلبرایت، کم کاری غده تیروئید و تماس اتفاقی با استروئیدهای گنادی(جنسی) با منشاء خارجی، میتواند باعث بلوغ زودرس شوند. در ضمن بلوغ زودرس محیطی درمان نشده میتواند با افزایش سن استخوانی باعث بلوغ زودرس مرکزی شود.

تشخیص

اولین علامت بلوغ زودرس مرکزی در پسرها بزرگ شدن بیضه ها و در دخترها جوانه زدن پستان میباشد.

- | | |
|---------------------------------------|---|
| • پسران | • دختران |
| • بزرگ شدن بیضه(اولین علامت) | • *بزرگ شدن سینه ها(اولین علامت) |
| • بزرگ شدن آلت تناسلی(در بلوغ زودرس) | • *بزرگ شدن لوب کوچک تناسلی |
| • پیدا شدن موهای عانه | • *تغییرات مخاط واژن |
| • آکنه | • *پیدایش موهای عانه (در سنین بالای ۶ سال) |
| • نعوظ | • خونریزی واژن به صورت دوره ای |

کلفت شدن صدا

تشخیص افتراقی

مهمترین مرحله، افتراق اختلالات کاملاً بی خطر شامل تارک زودرس (بزرگی پستان)، آدرنارک زودرس (رویش موهای زیر بغل) و بلوغ طبیعی ولی زودرس، از بیماریهای کشنده، مثل تومورهای مغز، آدرنال و غدد جنسی است. سایر ضایعات آناتومیک مثل هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، تستوتوکسیکوز فامیلی، کیست های اتونو م تومورهای مغز، آدرنال و غدد جنسی است. سایر ضایعات آناتومیک مثل هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، تستوتوکسیکوز فامیلی، کیست های اتونو م تخمدان، با آنکه کشنده نیستند ولی عدم تشخیص و درمان آنها منجر به کوتاه شدن قد نهایی و اختلالات روانی و عاطفی در بیمار و خانواده میشود.

درمان

درمان دارویی باعث توقف بلوغ در انواع بلوغ زودرس محیطی و مرکزی میشود. نیاز به درمان، باید بر اساس مورد ارزیابی شود. درمان در موارد زیر انجام میشود:

۱. بلوغ زودرسی که منجر به کاهش قد نهایی شود. در شروع بلوغ، این کودکان افزایش رشد قد، نسبت به همسالان خود دارند ولی با بسته شدن زودرس صفحه رشد، قد نهایی کوتاه خواهد شد.

نکته بسیار مهم این است که در مواردی که بلوغ بعد از ۸ تا ۸ سال در جنس مونث شروع شده باشد، درمان روی قد نهایی هیچ تاثیری نخواهد داشت.

۲. عوامل روانی و اضطراب والدین (کودکان با بلوغ زودرس، از همسالان خود بزرگتر به نظر میرسند و این مسئله میتواند باعث مشکلاتی در مدرسه و جامعه شود)

۳. شروع خونریزی قاعدگی قبل از ۹ سال در دختران

۴. در کودکان با ضایعات عضوی (در این بیماران سیر بیماری پیشرونده است و این افراد قریب به اتفاق نیاز به درمان دارند).

درمان بلوغ زودرس مرکزی

در موارد بدون عارضه و سایر ضایعات سیستم عصبی مرکزی که جراحی امکانپذیر نباشد از درمان دارویی استفاده میشود. بدیهی است هنگامی که افزایش LH پایه یا با تحریک وجود ندارد، این درمان کاربردی ندارد. در هر دو جنس بهترین درمان، آگونیستهای (معادلها مصنوعی) GnRH است که با تحر یک مداوم گیرنده های GnRH به جای تحریک ضرباندار روی سلولهای محرک غده جنسی در هیپوفیز قدامی منجر به غیر حساس شدن این سلولها به اثر GnRH می شوند در کشور ایران نوع طولی الاثر آگونیست محرک غده جنسی با نامهای تجاری مختلف به صورت ویالهای یک دهم و

۱۱/۲۵ و ۳/۷۵ میلیگرمی وجود دارد. دوز دارو ۵۰ تا ۶۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و هر ۴ هفته یک بار به صورت عضلانی تزریق میشود. در بسته بندی این دارو، سرنگ و سرسوزن مخصوص تزریق وجود دارد. دارو بعد از آماده سازی بسرعت باید تزریق شود در صورت استفاده از سرسوزن دیگر یا تاخیر در تزریق، دارو میتواند در سرنگ گیر کرده و قابل

تزریق نباشد. با درمان در طی یک تا دو هفته ترشح ضرباندار FSH و LH سرکوب شده. در مدت ۴ تا ۲ هفته در دختران و ۶ هفته در پسران استروئیدهای غدد جنسی به سطح قبل از بلوغ برمیگردد. ارزیابی دوره‌های هورمونه‌های محرک غدد جنسی سرم و استروئیدهای غدد جنسی، در اوایل، هر یک تا سه ماه و سپس با فواصل طولانیتر برای بررسی کیفیت درمان در یک آزمایشگاه معتبر انجام میشود. معاینات بالینی و سونوگرافی رحم و تخمدانها نیز با همین فواصل انجام میشود. تغییرات صفات ثانویه جنسی در ۶ ماه اول درمان مشاهده خواهد شد در دختران این تغییرات شامل کوچک شدن پستان (در صورتی که مرحله بلوغ پیشرفته باشد ممکن است با جایگزینی بافت چربی پستان کوچک نشود) کاهش موهای عانه، توقف عادت ماهیانه و کاهش اندازه رحم و تخمدانها در سونوگرافی است. در پسران موهای عانه نازکتر میشوند، آکنه و سیوره پسرفت مینماید، تحریکات جنسی و رفتارهای تهاجمی نیز کاهش مینماید یا از بین می رود. افزایش سرعت رشد و پیشرفت سن استخوانی در هر دو جنس کاهش مینماید. سرعت رشد به میزان متناسب با همسالان میرسد.

طول مدت درمان مورد بحث است در اغلب موارد حداکثر تا سن استخوانی ۱۱سال و سن تقویمی ۱۲ تا ۱۳ سال درمان ادامه مینماید

با قطع درمان، شروع عادت ماهانه در دختران بین صفر تا ۶۰ ماه بعد رخ میدهد. در هر دو جنس در عرض یکسال بعد از قطع درمان پاسخ LH به GnRH به سطح بعد از بلوغ میرسد. در پسران افزایش اندازه بیضه ممکن است بیشتر طول بکشد.

عوارض درمان:

کاهش تراکم استخوان با درمان بلوغ زودرس گزارش شده ولی بعضی مطالعات تراکم طبیعی استخوان در حین و بعد از درمان را اثبات کرده اند افزایش BMI با درمان نیز گزارش شده که مورد بحث است. در تعداد کمی از بیماران دررفتگی سراسخوان ران گزارش شده است

• درمان جراحی

وقتی امکان پذیر باشد جهت تومورهای سیستم عصبی مرکزی به کار میرود. اشعه درمانی، اغلب بعنوان درمان اولیه و یا مکمل درمان جراحی برای تومورهای سیستم عصبی مرکزی به کار میرود

• سایر درمانها در بلوغ زودرس مرکزی

در مواردی که به علل مختلف مثل هزینه درمان و یا عدم تحمل دارویی از آگونیستهای GnRH استفاده نمی شود، روشهای درمانی دیگر شامل مدروکسی پروژسترون استات خوراکی و یا تزریقی و سیپروترون استات در هر دو جنس استفاده میشود و لازم به ذکر است این دو دارو روی افزایش قد نهایی تاثیری ندارند.

• درمان دارویی کیستهای اتونوم تخمدان

درمان این بیماران با مدروکسی پروژسترون استات، ترجیحاً خوراکی، انجام میشود. مدروکسی پروژسترون استات اثر مستقیم روی تولید استروژن از طریق مهار آنزیم ۳ بتا هیدروکسی استروئید دهیدوژناز نوع II دارد. همچنین اثر ممانعت کننده از ترشح

ضرباندار LHRH نیز دارد که در کیستهای اتونوم تخمدان این اثر مد نظر نیست مگر بلوغ زودرس مرکزی ثانویه، شروع شده باشد دوز مدروکسی پروژسترون استات بصورت قرص خوراکی ۵ تا ۲۰ میلی گرم دو بار در روز است. عوارض آن به علت اثرات شبیه گلوکوکورتیکوئیدها افزایش اشتها، افزایش وزن، فشارخون و ظاهر شبیه کوشینگ است. میتوان از آمپولهای طویل الاثر دپو پروورا هر ۲ هفته ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی گرم عضلانی استفاده نمود که این روش کمتر استفاده میشود.

• درمان دارویی در تستوتوکسیکوز فامیلی

مدروکسی پروژسترون استات با مهار نوع II ۳- بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز از ساخت تستوسترون ممانعت بعمل میآورد و با مقدار ۵ تا ۲۰ میلی گرم خوراکی ۲ بار در روز استفاده میشود. سایر درمانها شامل: کتوکونازول که ساخت تستوسترون را در مراحل متعدد آنزیمی متوقف می کند با دوز ۲۰ میلی گرم هر ۸ تا ۱۲ ساعت خوراکی به کار میرود. عوارض کتوکونازول شامل صدمات کبدی که بندرت شدید هستند، صدمات کلیوی، راش جلدی و پنومونی بینایی است.

آنتی آندروژن مثل اسپرونولاکتون، فلوتاماید همراه با ممانعت کننده آروماتاز مثل لتروزول (جهت جلوگیری از تبدیل آندروژن به استروژن و جلوگیری از اثرات استروژن روی پیشرفت سن استخوانی) نیز به کار رفته است. درمان بلوغ زودرس در اثر انواع هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، با گلوکوکورتیکوئیدها و مینرالوکورتیکوئیدها است تماس طولانی مدت با آندروژن همامکن است موجب بلوغ زودرس حقیقی (مرکزی) شود که در این موارد درمان با اگونیست GnRH ممکن است لازم باشد. در سندروم مک کون آلبرایت از ممانعت کنندههای آروماتاز مثل لتروزول استفاده میشود.

مواردی که بلوغ زود رس را تقلید می کنند:

۱. آدرنارک زود هنگام: یعنی رویش موهای جنسی قبل از بروز سایر علائم بلوغ.

آدرنارک زودرس: در ۲۰ تا ۳۰ درصد موارد در هر دو جنس مونث و مذکر رویش موهای جنسی بویژه ناحیه زیر بغل در سنین ۶ تا ۸ سالگی و قبل از شروع بلوغ واقعی آغاز می شود. این حالت ناشی از ترشح زود هنگام هورمون های جنسی غده فوق کلیه است، کاملاً خوش خیم است، ربطی به بلوغ واقعی ندارد و بیماری محسوب نمی شود گر چه در تمام موارد مراجعه پزشکی و کنار گذاشتن موارد بیماری و خطرناک لازم است.

۲. تلارک زودرس

بزرگ شدن یک طرفه یا دو طرفه پستانها بدون سایر علائم بلوغ در سن زیر ۷ سال در دختران را تلارک زودرس مینامند. معمولاً در سنین زیر ۴ سال دیده میشود ولی ممکن است در سنین بالاتر نیز رخ دهد. باید توجه داشت که بزرگ شدن پستان اولین علامت بلوغ زودرس نیز میباشد. جهت افتراق تلارک زودرس منفرد از بلوغ زودرس، در معاینه فیزیکی نوک پستان و هاله اطراف نوک، تکامل نیافته و شبیه قبل از بلوغ است و تغییرات مخاط واژن نیز دیده نمیشود.

مهمترین علامت افتراق دهنده از بلوغ زودرس اندازه رحم در سونوگرافی است که در تارک زودرس حجم آن و طول کمتر از مقادیر بلوغی است. در تخمدانها ممکن است کیستهای بیش از ۵ میلی متر ولی کمتر از ۹ میلی متر دیده شود. استرادیول پلاسمو LH پایه و تحریک شده در سطح قبل از بلوغ است ولی FSH ممکن است در سطح بعد از بلوغ باشد. علت تارک زودرس را پاسخ تخمدانها به افزایش گذرای FSH میدانند که باعث افزایش گذرای استروژن میشود. تارک زودرس پدیدهای خوش خیم است و بهبودی خودبخود در عرض ۶ ماه تا ۶ سال دیده میشود و نیاز به درمان ندارد.

ترجمه و تلخیص دکتر دهقان منشادی فوق تخصص غدد _ متابولیسم و رشد کودکان

برگرفته از کتاب مرجع طب غدد و پليامز

گرد آوری: دکتر سید حسین دهقان منشادی

آدرس مطب: تهران خ شریعتی، متروی شریعتی، جنب حسینیه ارشاد، کوچه ارشاد، پلاک ۱، طبقه ۳ واحد ۲۱

تلفن:

۰۹۱۰۶۸۲۵۰۹۹

۰۲۱-۲۲۸۹۴۱۰۸