



## Etiology and clinical features of precocious puberty in children referred to the endocrinology clinic of Kashan University of Medical Sciences, Iran

Kobra Shiasi-Arani <sup>1\*</sup>, Seyed Mohammad Enayati-Arani <sup>2</sup>, Hamidreza Gilasi <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Research Center for Biochemistry and Nutrition in Metabolic Diseases, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

<sup>2</sup> Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

<sup>3</sup> Department of Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Health, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

\*Corresponding author: Kobra Shiasi-Arani, Research Center for Biochemistry and Nutrition in Metabolic Diseases, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran  
Email: kobra.shiasi@gmail.com

Received: 21 December 2022 Revised: 24 December 2023 Accepted: 24 December 2023

### Abstract

**Background and Aim:** Precocious puberty presents a variety of causes and clinical features, with its prevalence on the rise. This study aimed at investigating the etiology and clinical characteristics of precocious puberty in children referred to the endocrinology clinic of Kashan University of Medical Sciences, Iran.

**Methods:** In this retrospective study, the medical records of children diagnosed with precocious puberty who attended the pediatric endocrinology clinic at Kashan University of Medical Sciences, Iran, between 2007 and 2014, were retrospectively reviewed. A comprehensive history and clinical examination were conducted by a pediatric endocrinologist, along with left hand X-rays and specific hormonal tests.

**Results:** Among the 357 children meeting the inclusion criteria, only two were boys, one with isolated adrenarche and the other with central precocious puberty. Out of the 355 girls, 315 (88.2%) had central precocious puberty, 19 (5.3%) presented with premature thelarche, 20 (5.6%) exhibited pubarche, and three (0.8%) had transient thelarche. Only 172 children maintained regular follow-up visits, with an average follow-up duration of 23±16 months. Of these, 42 were undergoing treatment, while 130 were monitored for the progression of puberty and the necessity for intervention. Over a 3-6-month period, no change in pubertal stage was observed in 49.6% of children, while 42.6% progressed in thelarche or pubarche, and 7.8% advanced in both pubarche and thelarche. Additionally, 24.8% of children experienced a height growth rate exceeding the 97th percentile.

**Conclusion:** Central precocious puberty emerged as the predominant cause of precocious puberty symptoms in this study. Furthermore, more than half of girls with true precocious puberty displayed a slow progressive course that did not warrant therapeutic interventions.

---

**Keywords:** Precocious puberty, Thelarche, Pubarche, Adrenarche



## ارزیابی علل و سیر بالینی بلوغ زودرس در کودکان مراجعه کننده به درمانگاه غدد دانشگاه علوم پزشکی کاشان

کبرا شباسی آرانی<sup>۱\*</sup>، سید محمد عنایتی آرانی<sup>۲</sup>، حمیدرضا گیلاسی<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

<sup>۲</sup> دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

<sup>۳</sup> گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۰۹/۳۰ اصلاح مقاله: ۱۴۰۲/۱۰/۳ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۱۰/۳

### چکیده

**زمینه و هدف:** بلوغ زودرس علل و سیر بالینی متنوعی دارد و از سویی، فراوانی آن رو به افزایش است. این مطالعه به منظور تعیین علل و سیر بالینی بلوغ زودرس در کودکان مراجعه کننده به درمانگاه غدد دانشگاه علوم پزشکی کاشان انجام شد.

**روش‌ها:** در این مطالعه گذشته‌نگر، پرونده‌های کودکان مبتلا به بلوغ زودرس مراجعه کننده به درمانگاه غدد اطفال دانشگاه علوم پزشکی کاشان از سال ۱۳۸۷ تا ۱۳۹۴ بررسی شدند. اخذ شرح حال و معاینه بالینی همه کودکان توسط فوق تخصص غدد کودکان انجام شد. از کودکان گرافی دست چپ گرفته شد و آزمایشات هورمونی اختصاصی انجام گرفت.

**یافته‌ها:** ۳۵۷ کودک معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، از این تعداد ۲ نفر پسر بودند که یکی مبتلا به ادرنارک ایزوله و دیگری مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی بود. از بین ۳۵۵ دختر، ۳۱۵ نفر (۸۸/۲٪) مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی، ۱۹ نفر (۵/۳٪) مبتلا به تلارک زودرس و ۲۰ نفر (۵/۶٪) مبتلا به پوبارک زودرس بودند، و ۳ نفر (۰/۸٪) تلارک گذرا داشتند. تنها ۱۷۲ نفر برای ادامه پیگیری یا درمان، مراجعه منظم داشتند که به طور متوسط  $23 \pm 16$  ماه تحت پیگیری قرار داشتند. ۴۲ نفر از این کودکان تحت درمان بوده و ۱۳۰ نفر از نظر سرعت پیشرفت بلوغ و نیاز به درمان تحت پیگیری قرار داشتند. در یک دوره ۳-۶ ماهه، در ۴۹/۶٪ کودکان، تغییری در مرحله بلوغ گزارش نشد. ۴۲/۶٪ پیشرفت در تلارک یا پوبارک داشتند و ۷/۸٪ در پوبارک و تلارک پیشرفت داشتند. ۲۴/۸٪ افراد سرعت رشد قدی بالاتر از صدک ۹۷ داشتند.

**نتیجه‌گیری:** در مطالعه حاضر، بلوغ زودرس مرکزی شایع‌ترین علت بروز علائم بلوغ زودرس بوده است و بیش از نیمی از دختران مبتلا به بلوغ زودرس حقیقی سیر آهسته پیشرونده داشتند که نیازی به مداخلات درمانی نبود.

**کلیدواژه‌ها:** بلوغ زودرس، تلارک، پوبارک، ادرنارک

## مقدمه

بلوغ زودرس با ظهور صفات ثانویه جنسی در سن قبل از ۸ سالگی در دختران و قبل از ۹ سالگی در پسران مشخص می‌شود [۱،۲]. هنگامی که علت بلوغ زودرس، فعال شدن زود هنگام محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد باشد، به عنوان بلوغ زودرس کامل یا حقیقی خوانده می‌شود و اگر ترشح نابجای گنادوتروپین یا استروئید های جنسی وجود داشته باشد، به عنوان بلوغ زودرس ناقص یا کاذب نامیده می‌شود [۳]. اهمیت بلوغ زودرس از آن جهت است که می‌تواند سبب پیشرفت ثانویه صفات جنسی، رفتارهای پرخطر، اختلالات اضطرابی و مهمتر از همه کاهش قد نهایی در بزرگسالی شود [۴-۹]. وقوع کلی بلوغ زودرس در کودکان ۵۰۰۰ تا ۱۰۰۰۸٪ تخمین زده می‌شود که نسبت دختر به پسر تقریباً ۱۰ به ۱ است [۱۰]. آمارها نشان می‌دهد ۷۴-۹۵٪ دختران مبتلا به بلوغ زودرس به نوع حقیقی ایدیوپاتیک آن مبتلا هستند ولی در پسرها در بیش از ۵۰٪ موارد باید به دنبال یک اتیولوژی شناخته شده گشت [۱۱]. طیف وسیعی از بیماری‌ها و اختلالات می‌توانند ایجاد بلوغ زودرس نمایند و لذا سیر بیماری و پیش آگهی، ممکن است بسیار متغیر باشد [۱۲،۱۳]. بلوغ زودرس مرکزی ممکن است پیشرفت سریع یا آهسته داشته باشد. موارد پیشرفت آهسته از بلوغ زودرس مرکزی، سن استخوانی نرمال دارند و بدون درمان، پتانسیل قدی خود را حفظ می‌کنند [۱۱]. تالارک زودرس ساده که افزایش تکامل استخوانی و رشد موهای پوییس ندارد، قد نهایی نرمال برایش پیش بینی می‌شود و نیاز به درمان ندارد. عوامل اصلی تعیین کننده قد دوران بزرگسالی در کودکان دختر با بلوغ زودرس وابسته به گنادوتروپین (GDPP) درمان شده با آنالوگ های GnRH شامل فاصله کوتاه تر بین شروع بلوغ و شروع درمان، همچنین قد بلندتر در شروع و انتهای درمان و قد هدف (height Target) می‌باشد [۱۴،۱۵]. در مطالعات انجام شده در ایران، از فراوانی بلوغ زودرس مرکزی با سیر آهسته، اطلاعات کافی در دسترس نیست [۱۶،۱۷]. هدف از مطالعه حاضر، تعیین علل و سیر بالینی بلوغ زودرس در کودکان مراجعه کننده به درمانگاه غدد دانشگاه علوم پزشکی کاشان بود.

## روش‌ها

در این مطالعه مقطعی گذشته نگر، پرونده ۳۵۷ بیمار مبتلا به بلوغ زودرس مراجعه کننده به درمانگاه غدد دانشگاه علوم پزشکی کاشان طی سال‌های ۱۳۸۷-۱۳۹۴ بررسی شدند. از فرمول کوکران برای برآورد حجم نمونه استفاده شد که در محاسبات Z در سطح خطای  $\alpha = 0.05$  و برابر  $1/96$  لحاظ شد. مقدار خطای  $d = 0.05$  در نظر گرفته شد. حداقل حجم نمونه با واریانس ۱ و خطای  $1/0$  برابر ۳۸۴ نفر برآورد گردید.

روش نمونه‌گیری یک مرحله‌ای، غیر احتمالی آسان بود. تمام کودکان توسط فوق تخصص غدد کودکان معاینه شدند. برای افراد مورد مطالعه قد، وزن، BMI، مرحله بلوغ جنسی (SMR) ثبت شد. قد با استفاده از استادیومتر Harpenden و وزن با استفاده از ترازوی SECA اندازه‌گیری شد. BMI با استفاده از فرمول وزن (kg) / مجذور قد (m) محاسبه شد. سایر اطلاعات لازم از جمله سن، جنس، علت مراجعه، سن شروع بلوغ در خانواده و سابقه موارد بلوغ زودرس در سایر اعضای خانواده و سابقه مصرف داروهای خاص، سابقه مسائل CNS از جمله تصادف یا ضربه به سر، مننژیت یا آسفالیت از پرونده پزشکی کودکان استخراج شد. مراحل بلوغ بر اساس جدول تانر در پرسشنامه تعیین شد. بررسی‌های پاراکلینیک شامل آزمایش خون جهت تعیین سطح پلاسمایی FSH, LH, TSH, T4، پرولاکتین، تستوسترون، ۱۷ هیدروکسی پروژسترون، HCG و استرادیول و DHEAS (دی هیدرو آندروسترون سولفات)، تعیین سن استخوانی، MRI و سونوگرافی رحم و تخمدان و بیضه‌ها بر اساس جنس، علایم بالینی و ضرورت انجام شد.

از همه افراد مورد مطالعه گرافی دست چپ گرفته شد و سن استخوانی با استفاده از روش Greulich-Pyle محاسبه گردید. PAH (پیش بینی قد بزرگسالی) با استفاده از سن استخوانی با روش Pinneau & Bayley محاسبه شد و قد هدف و PAH با یکدیگر مقایسه شدند.

قد هدف در کودکان پسر: حاصل جمع قد پدر و مادر + ۱۳ تقسیم بر ۲  
قد هدف در کودکان دختر: حاصل جمع قد پدر و مادر - ۱۳ تقسیم بر ۲

## معیارهای ورود و خروج مطالعه

## معیارهای ورود

دختران کمتر از ۸ سال با هر یک از علایم بلوغ (تالارک، پوبارک و یا ادرنارک) یا منارک قبل از ۹ سال، پسران کمتر از ۹ سال با هر یک از علایم بلوغ (بیضه با قطر  $2/5$  سانتیمتر یا بیشتر، پوبارک یا ادرنارک)

## معیارهای خروج

- پرونده پزشکی ناقص  
- موارد مشکوک به بلوغ زودرس (کودکانی که با تاخیر و سن استخوانی پیشرفته مراجعه می‌کنند و حدس می‌زنیم که بلوغ زودرس دارند، ولی بر اساس شرح حال مطمئن نیستیم).  
- سابقه مواجهه با استروئیدهای جنسی  
- محاسبات آماری: داده‌ها با SPSS ۱۶ آنالیز شد. متغیرهای زمینه‌ای با شاخص‌های مرکزی و پراکندگی برای متغیرهای کمی و جداول توزیع فراوانی برای متغیرهای کیفی توصیف شد و در صورت نیاز از نمودار استفاده گردید. برای بررسی همبستگی از ضریب همبستگی پیرسون و اسپیرمن استفاده شد. مقدار پی کمتر از  $0.05$  سطح معنی داری لحاظ شد.

## نتایج

در این مطالعه مقطعی گذشته‌نگر، پرونده ۴۴۲ کودک مبتلا به بلوغ زودرس بررسی شد و ۸۵ نفر به دلیل نقص اطلاعات از مطالعه خارج شدند و ۳۵۷ کودک معیارهای ورود برای مطالعه را داشتند، از این تعداد ۲ نفر پسر و بقیه دختر بودند. از ۲ نفر پسر یکی مبتلا به ادرنارک ایزوله و دیگری مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی بود. به دلیل تعداد کم پسران، در ادامه فقط اطلاعات اماری مربوط به دختران ذکر می‌شود. از بین ۳۵۵ دختر ۳۱۵ نفر (۸۸٪) مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی، ۱۹ نفر (۵/۳٪) مبتلا به تالارک زودرس و ۲۰ نفر (۵/۶٪) مبتلا به پوبارک زودرس بودند، و ۳ نفر (۰/۸٪) تالارک گذرا داشتند. یک کودک در ابتدا تالارک زودرس داشت که بعد به سمت بلوغ زودرس مرکزی پیشرفت کرد.

بیماری‌های همراه به شرح زیر بود: دیابت نوع یک، کمبود هورمون رشد، سابقه انسفالیت، سابقه توکسوپلاسموز مادرزادی و سندرم ویلیامز هر کدام در یک دختر مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی وجود داشت. سابقه هیپوتیرویدیسم در ۷ دختر مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی ثبت شد. مشخصات دختران با بلوغ زودرس در جدول ۱ آمده است.

از بین ۴۱ دختر مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی که برای آنها MRI مغز انجام شد، ۳۴ نفر یافته نرمال داشتند. ۷ نفر ناهنجاری‌هایی در MRI داشتند که شامل میکروآدنوم هیپوفیز (۳ مورد)، یک مورد malformation chiari (نوع یک)، یک مورد deposition fat اطراف هیپوفیز و یک بیمار با prominent gland pineal، و یک بیمار با نواحی منتشر اسکروز در مغز بود. از این ۷ نفر، ۵ نفر در بدو مراجعه به دلیل علائم بالینی و آزمایشگاهی به نفع بلوغ زودرس پیشرونده تحت درمان قرار گرفتند (P=۰/۰۴). از ۲ نفر باقیمانده در دوره پیگیری، یک نفر دیگر به دلیل بلوغ با سیر سریع تحت درمان قرار گرفت. تنها یک نفر تا پایان دوره پیگیری بلوغ زودرس با سیر آهسته پیشرفت داشت.

از مجموع ۳۱۵ نفر، ۱۲۱ نفر (۳۸،۴ درصد) همزمان تالارک و پوبارک داشتند، PAH آنها  $158 \pm 7/7$  سانتی‌متر بود و PAH گروه با تالارک یا پوبارک  $160 \pm 7/3$  سانتی‌متر بود (P=۰/۰۲) و قد هدف به ترتیب  $158 \pm 8/4$  و  $158 \pm 5/2$  سانتی‌متر (P=۰/۴۶) بود. کسانی که با مرحله پیشرفته تری از بلوغ مراجعه کرده بودند PAH پایین تری نسبت به سایرین داشتند (P=۰/۰۱۶). همبستگی معنی‌داری بین PAH پایین تر از ۱۵۰ سانتی‌متر و همزمانی تالارک و پوبارک (R=۰/۰۰۱; P=۰/۲۲۳) یافت شد. از مجموع ۲۹۶ نفر، ۸۴ نفر (۲۸،۴٪) سن استخوانی پیشرفته داشتند که رابطه معنی‌داری بین آن و تفاضل TH و PAH یافت شد (جدول ۲).

از مجموع ۱۶۲ نفر که اطلاعات مربوط به قد هر دو والد را داشتیم، در ابتدای مراجعه، ۳۷ نفر (۲۲/۸٪) PAH اولیه ۵ سانتی‌متر

یا بیشتر پایین تر از قد هدف داشتند. ۲۷ نفر (۷۳٪) از این افراد  $155 > \text{cm PAH}$  و ۱۰ نفر  $150 > \text{cm PAH}$  داشتند. در این گروه قد هدف  $161/7 \pm 4/26$  سانتی‌متر بود، در حالی که PAH  $152/7 \pm 150$  سانتی‌متر بود. رابطه تفاضل PAH و TH با PAH کمتر از ۱۵۵ و ۱۵۰ معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۱). همبستگی معنی‌داری بین PAH پایین تر از ۱۵۰ سانتی‌متر و سن (P=۰/۰۰۳; R=۰/۱۹۲) یافت شد. همبستگی معنی‌داری بین PAH پایین تر از ۱۵۵ سانتی‌متر و سن (P=۰/۰۰۱; R=۰/۲۹۴) گزارش شد.

رابطه‌ای بین سطح استرادیول با سرعت رشد (P=۰/۱۵)، PAH (P=۰/۸۳۸)، اختلاف PAH و TH (P=۰/۲۹۵) و سن استخوانی پیشرفته (P=۰/۶۱۸) ثبت نشد، اما سطح استرادیول و LH رابطه معنی‌دار داشتند (P=۰/۰۰۰۱). سطح LH با اختلاف TH و PAH رابطه معنی‌دار نداشت (P=۰/۴۴۲). همچنین رابطه LH با PAH (P=۰/۷۰۸)، سن (P=۰/۱) و سرعت رشد طی سال اول (P=۰/۴۶۱) و پیشرفت سن استخوانی (P=۰/۲۸۱) معنی‌دار نبود. رابطه معنی‌داری بین LH < ۲ و سرعت رشد قدی گزارش شد (P=۰/۰۱۷). ۴۵/۵ درصد کسانی که LH < ۲ داشتند سرعت رشد بیش از صدک ۹۷ داشتند، در حالی که تنها ۲۱/۴ درصد کسانی که LH > ۲ داشتند سرعت رشد بالا داشتند. اما LH < ۲ با پیشرفته بودن سن استخوانی بیش از دو سال همراهی نداشت (P=۰/۲۱۳). سطح FSH و استرادیول نیز با اختلاف TH و PAH ارتباط معنی‌دار نداشت (P=۰/۸۰۹) و (P=۰/۸۸۸).

از مجموع ۳۴۹ نفر تنها ۱۷۲ نفر برای ادامه پیگیری یا درمان به درمانگاه، مراجعه منظم داشتند که به طور متوسط  $23 \pm 16$  ماه تحت پیگیری تا زمان مطالعه قرار داشتند. ۴۲ نفر از این کودکان تحت درمان بودند و ۱۳۰ نفر از نظر سرعت پیشرفت بلوغ و نیاز به درمان، تحت پیگیری قرار داشتند. در یک دوره ۳-۶ ماهه در ۴۹/۶٪ کودکان، تغییری در مرحله بلوغ گزارش نشد. ۴۲/۶٪ پیشرفت در تالارک یا پوبارک داشتند و ۷/۸٪ در پوبارک و تالارک پیشرفت داشتند. ۲۴،۸٪ کودکان سرعت رشد قدی بالاتر از صدک ۹۷ داشتند و ۷۵/۲٪ آنها سرعت رشد قدی نرمال داشتند. همبستگی معنی‌داری بین سن استخوانی پیشرفته (بیش از دو سال) و سرعت رشد قدی بالای صدک ۹۷ یافت نشد (P=۰/۹۴۶). از ۸۸ نفر ۵۹ نفر (۶۷٪) سرعت پیشرفت استخوانی بیش از یک سال داشتند و ۲۹ نفر (۳۳٪) سرعت پیشرفت استخوانی کمتر از یک سال داشتند.

از بین ۱۳۰ کودک مورد پیگیری، از ۸۴ نفر در فاصله  $11 \pm 5/6$  ماه گرافی مجدد دست چپ اخذ شد که PAH  $159/4 \pm 6/8$  داشتند و ۳۱ نفر (۳۶/۹٪) افت PAH به میزان ۳ سانتی‌متر یا بیشتر داشتند.

در مجموع از ۱۳۰ نفر که برای پیگیری مراجعه داشتند، ۴۳ نفر (۳۳٪) بلوغ زودرس با پیشرفت سریع و ۸۷ نفر (۷۷٪) بلوغ زودرس با پیشرفت آهسته داشتند.

## جدول ۱. مشخصات دختران به تفکیک نوع بلوغ زودرس

| متغیر             | بلوغ زودرس مرکزی |         |     | پوبارک زودرس |         |    | تلاک زودرس   |         |    |
|-------------------|------------------|---------|-----|--------------|---------|----|--------------|---------|----|
|                   | انحراف معیار     | میانگین | N   | انحراف معیار | میانگین | N  | انحراف معیار | میانگین | N  |
| سن (سال)          | ۱/۰۸             | ۷/۲     | ۳۱۵ | ۱/۶۳         | ۶/۸     | ۲۱ | ۷۳           | ۱/۵۰    | ۱۸ |
| وزن (کیلوگرم)     | ۸/۳              | ۳۱/۶    | ۳۱۳ | ۱۲/۲۷        | ۲۳/۹    | ۲۱ | ۴/۶۵         | ۱۰/۶    | ۱۷ |
| قد (سانتی‌متر)    | ۸/۳              | ۱۲۶     | ۳۱۲ | ۱۲/۳         | ۱۲۰     | ۲۱ | ۱۲/۹         | ۷۹      | ۱۷ |
| سن استخوانی (سال) | ۱/۸              | ۸/۴۸    | ۲۹۶ | ۲/۳۳         | ۷/۴۱    | ۲۱ | ۱/۲۳         | ۱/۹۲    | ۱۶ |
| CA-BA (y)         | ۱/۲۷             | ۱/۲۴    | ۲۹۶ | ۱/۳۵         | ۶۰      | ۲۱ | ۹۶           | ۴۹      | ۱۶ |
| LH                | ۲/۶۵             | ۱/۳۴    | ۲۸۸ | ۳۶           | ۳۷      | ۱۴ | ۱/۵۹         | ۹۲      | ۹  |
| FSH               | ۲/۱۹             | ۲/۶۲    | ۲۸۸ | ۴/۷۴         | ۲/۷     | ۱۳ | ۴/۵          | ۵/۲     | ۱۳ |
| Estradiol         | ۱۰۵              | ۵۷      | ۲۵۶ | ۱۴۸          | ۷۴      | ۱۴ | ۱۰۱          | ۴۹      | ۱۱ |
| قد هدف            | ۴/۹              | ۱۵۸     | ۲۰۲ | ۱۷/۷         | ۱۵۳     | ۱۶ | ۵/۱          | ۱۵۹     | ۱۱ |

## جدول ۲. توزیع شاخص‌های مرتبط با سن در گروه‌های با سن استخوانی پیشرفته

| متغیر    | CA-BA > ۲ yr میانگین (انحراف معیار) | CA-BA ≤ ۲ yr میانگین (انحراف معیار) | * P     |
|----------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------|
| تعداد    | ۲۱۲ (۷۱/۶)                          | ۸۴ (۲۸،۴٪)                          |         |
| سن (سال) | ۷/۰۸ (۱/۴)                          | ۷/۶۱ (۹۲)                           | < ۰/۰۰۱ |
| PAH (cm) | ۱۶۱/۱۳ (۷/۱۵)                       | ۱۵۵/۷۳ (۶/۲۵)                       | < ۰/۰۰۱ |
| قد هدف   | ۱۵۷/۸۷ (۴/۶)                        | ۱۵۸/۹ (۵/۳)                         | ۰/۱۶    |
| PAH- TH  | ۲/۳۵ (۶/۸)                          | ۳/۰۱ (۷/۱)                          | < ۰/۰۰۱ |

PAH پیش بینی قد بزرگسالی، TH: قد هدف، CA-BA: سن استخوانی منهای سن تقویمی \* Independent sample t test

## بحث

این مطالعه به منظور تعیین علل و سیر بالینی بلوغ زودرس در کودکان مراجعه کننده به درمانگاه غدد دانشگاه علوم پزشکی کاشان انجام شد. از عوامل مهم موثر بر پیش آگهی قدی در کودکان با بلوغ زودرس مرکزی سن پایین‌تر شروع علائم بلوغ زودرس است. در مطالعه حاضر میانگین سن بیماران  $7/2(1/08)$  سال بود. در مطالعه روحانی و همکاران میانگین سنی بیماران برای دختران و پسران به ترتیب  $7/4 \pm 1/4$  و  $5/8 \pm 2/1$  سال بود که اندکی از مطالعه ما بالاتر است [۱۳]. در مطالعه Moayeri و همکاران نیز بیشترین فراوانی در سن ۷ سال بود [۱۸]. در مطالعه حاضر، بلوغ زودرس مرکزی ایدیوپاتیک شایع‌ترین علت بروز صفات ثانویه جنسی بود.  $69/5\%$  کودکان در بدو مراجعه فاقد شواهد پیشرفت سریع بلوغ بودند و سن بالاتر از ۶ سال داشتند و  $30/5\%$  در بدو مراجعه کاندید درمان قرار گرفتند (به دلیل سن زیر ۶ سال و یا به دلیل شواهد بلوغ پیشرفته) و از ۱۳۰ نفر که جهت پیگیری سیر بلوغ، مراجعه داشتند نیز ۸۵ نفر ( $65/4\%$ ) بلوغ زودرس آهسته پیشرونده داشتند. مطالعه Leger و همکاران که روی ۲۶ دختر با بلوغ زودرس مرکزی انجام شد، فراوانی بلوغ زودرس با پیشرفت آهسته ۶۵ درصد اعلام شد [۱۹]. در مطالعه مویری و همکاران کودکانی را که کاندید درمان شده بودند ( $33\%$ ) به عنوان پیشرونده سریع در نظر گرفته شدند، بدون اینکه کرایتریای مشخصی برای افتراق بلوغ زودرس سریع پیشرونده از آهسته پیشرونده در نظر گرفته باشند [۱۸]. نتایج این مطالعات همسو با نتایج بدست آمده از مطالعه حاضر است.

عواملی که با پیشرفت سریع بلوغ همراهی دارند عبارتند از سن

پایین تر هنگام شروع بلوغ، تسریع رشد قدی، تسریع پیشرفت سن استخوانی، پیشرفت علائم بلوغ، افت PAH و افزایش اختلاف TH و PAH [۱۴]. متأسفانه علایم فوق همراهی بالایی با یکدیگر ندارند یعنی ممکن است علی‌رغم تسریع رشد قدی و پیشرفت سریع سن استخوانی، PAH طبیعی باقی بماند یا حتی بهبود یابد. در اکثر مواقع سرعت رشد قبلی کودک در اختیار نیست، بنابراین از سرعت رشد بالای صدک ۹۷ یا بیش از ۲ انحراف معیار به عنوان شاخصی از تسریع رشد قدی استفاده می‌شود. در مطالعه Leger و همکاران پیشرفت سن استخوانی کمتر از ۲ سال صرف نظر از فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمدان یا هر مقدار از پیشرفت سن استخوانی در غیاب فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمدان به عنوان شاخص پیشرفت کند بلوغ در نظر گرفته شد و تنها کودکان با سن استخوانی پیشرفته بیشتر از ۲ سال از سن تقویمی با شواهد فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمدان را مورد درمان قرار دادند [۱۹].

یکی از شواهد بالینی پیشرفت بلوغ مرحله تانر پستان یا موهای پوبیس است. در مطالعه ما کودکانی که در بدو مراجعه، تلاک و پوبارک را به طور همزمان داشتند از سن بالاتری برخوردار بودند و نیز PAH پایین‌تری نسبت به سایر کودکان با بلوغ زودرس داشتند. اما این کودکان در سیر پیگیری، افت PAH بیشتری نسبت به سایرین نداشتند. همزمانی تلاک و پوبارک و نیز سن بالاتر این کودکان حاکی از تاخیر در مراجعه به درمانگاه می‌باشد و لذا موجب افزایش اختلاف PAH و TH در این کودکان و نیز PAH پایین‌تر آنها شده است و شاخصی از پیشرونده بودن بلوغ می‌باشد. مطالعه Calcaterra و همکاران، با هدف بررسی سونوگرافی پستان در



کوتاهی قد والدین باشد و با اینکه می‌تواند دلیلی برای درمان باشد ولی الزاماً نشانه تسریع بلوغ نیست. در مطالعه حاضر، همبستگی معنی‌داری بین PAH پایین و سن بالاتر در زمان مراجعه، همزمانی تالارک و پوبارک و سن استخوانی پیشرفته (بیش از ۲ سال) یافت شد.

یکی از عواقب پیشرفت سریع بلوغ، تسریع پیشرفت سن استخوانی و به دنبال آن افت PAH و افزایش اختلاف TH و PAH است [۲۵]. متأسفانه علایم فوق همراهی بالایی با یکدیگر ندارند یعنی ممکن است علی‌رغم تسریع رشد قدی و پیشرفت سریع سن استخوانی PAH طبیعی باقی بماند یا حتی بهبود یابد. در مطالعه حاضر از ۸۶ نفر، ۵۹ نفر (۶۸/۶٪) سرعت پیشرفت استخوانی بیش از یک داشتند، اما از ۸۶ نفر در یک فاصله  $11 \pm 5/6$  ماه تنها ۲۵ نفر (۳۱/۴٪) افت PAH به میزان ۳ سانتیمتر یا بیشتر داشتند. بنابراین سرعت پیشرفت استخوانی بیش از یک نمی‌تواند شاخص مناسبی برای پیشگویی پیشرفت سریع بلوغ باشد.

مطالعه حاضر محدودیت‌هایی داشت که میتوان به عدم دسترسی به اطلاعات قد هر دو والد برای محاسبه تفاوت PAH و قد هدف (TH)، عدم اندازه‌گیری سن استخوانی، عدم انجام سونوگرافی رحم و تخمدان و عدم انجام تست تحریکی GnRH برای کودکان اشاره کرد.

### نتیجه‌گیری

یافته‌های حاضر نشان داد که بلوغ زودرس حقیقی، شایعترین علت بروز علایم بلوغ زودرس می‌باشد و بیش از نیمی از دختران مبتلا به بلوغ زودرس حقیقی سیر آهسته پیشرونده دارند که نیازی به مداخلات درمانی ندارند. همچنین در پیگیری کودکان نیز کمتر از نیمی از آنها نیاز به درمان پیدا کردند. در مطالعه حاضر نشان داده شد سن بالاتر در زمان مراجعه و همزمانی تالارک و پوبارک در بدو مراجعه و سن استخوانی که بیش از ۲ سال پیشرفته باشد، با آسیب قد نهایی پیش‌بینی شده همراهی دارد.

### تشکر و قدردانی: این پژوهش حاصل طرح تحقیقاتی با

کد ۹۳۰۲۶ دانشگاه علوم پزشکی کاشان است، از معاونت محترم پژوهشی و کارکنان گرامی آن کمال تشکر را داریم. نویسندگان از واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان شهید بهشتی کاشان کمال تشکر و قدردانی را دارند.

### نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله

یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

### تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ گونه تضاد

منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

تشخیص بلوغ زودرس و پیشنهاد یک شاخص پروگنوستیک برای شناسایی دختران با بلوغ زودرس مرکزی با پیشرفت سریع انجام شد. مشاهده گردید که حجم‌سینه بیشتر از  $0/385 \text{ cm}$  در سونوگرافی با بلوغ زودرس مرکزی با پیشرفت سریع ارتباط دارد. همچنین حجم رحم بیشتر از  $5/3 \text{ cm}$ ، پیک LH بیشتر از  $7 \text{ L/IU}$  و سن استخوانی بیشتر از ۲ انحراف معیار بالای انتظار، به طور معنی‌داری با بلوغ زودرس مرکزی با پیشرفت سریع رابطه داشت [۲۰]. در مطالعه ما نیز متغیر مرحله ۳ تانر پستان یا بیشتر در دختران زیر ۷ سال رابطه معنی‌داری با تفاضل TH و PAH داشت (۰/۰۱۱ = P). در مطالعه Adan و همکاران، جهت درمان دختران مبتلا به بلوغ زودرس مرکزی از معیار قد پیش‌بینی شده نهایی کمتر از ۱۵۵ سانتیمتر یا  $0/6 < \text{ratio peaks FSH/LH}$  جهت تمایز بلوغ زودرس سریعاً پیشرونده استفاده گردید. در این مطالعه درجه پیشرفت مرحله پستان و سرعت پیشرفت سن استخوانی به عنوان عوامل پیش‌بینی کننده سیر بلوغ معرفی شدند [۲۱].

در مطالعه حاضر، سطح LH و FSH پایه بین دختران با بلوغ زودرس با پیشرفت آهسته و دختران با بلوغ زودرس با پیشرفت سریع تفاوتی نداشت (نه در ابتدا و نه در سیر پیگیری). در مطالعه Zung و همکاران نیز نشان داده شد که سطح LH و FSH پایه نمی‌تواند در تمایز بین بلوغ زودرس با پیشرفت آهسته از بلوغ زودرس با پیشرفت سریع در دختران کمک کننده باشد [۲۲]. در مطالعه مروری Giabicani و همکاران نشان داده شد که غلظت LH پایه و پیک غلظت LH بعد از تست تحریکی و همچنین ratio peaks FSH/LH تطابقی با هیچ‌یک از معیارهای بالینی پیشرفت بلوغ نداشته است [۲۳]. سطح LH پایه با اختلاف TH و PAH رابطه معنی‌دار نداشت. همچنین رابطه LH با PAH، سن و اختلاف PAH اول و دوم و سرعت رشد طی سال اول و نیز پیشرفت سن استخوانی معنی‌دار نبود. تنها رابطه معنی‌داری بین  $2 < \text{LH}$  و سرعت رشد قدی یافت شد، اما  $2 < \text{LH}$  با پیشرفته بودن سن استخوانی بیش از ۲ سال و با RP همراهی نداشت.

در مطالعه حاضر، سن استخوانی پیشرفته بیش از ۲ سال رابطه معنی‌داری با PAH اولیه و نیز افت PAH طی دوره پیگیری داشت. بدیهی است در صورتی که کودکی سن استخوانی کمتر از ۶ سال دارد و بلوغ وی اخیراً شروع شده، سن استخوانی پیشرفته ندارد، در حالی که در اکثر منابع، این گروه نیاز به درمان دارند و تاخیر درمان، موجب افت قد نهایی خواهد شد. در مطالعه ما ۴۳ درصد از کسانی که سن استخوانی پیشرفته داشتند به دلیل PAH مناسب کاندید درمان نبودند و ۲۲/۴ درصد از کسانی که سن استخوانی پیشرفته نداشتند به دلایل دیگر (سن پایینتر از ۶ سال، PAH پایین و یا افت PAH) کاندید درمان شدند.

یکی از مواردی که به عنوان اندیکاسیون درمان ذکر شده است PAH پایین‌تر از ۱۵۵ یا ۱۵۰ و یا PAH پایین نسبت به والدین است [۲۴]. PAH پایین می‌تواند نتیجه بلوغ سریع یا ناشی از

## منابع

1. Jaruratanasirikul S, Thaiwong M. Etiologies of precocious puberty: 15-year experience in a tertiary hospital in southern Thailand. *Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23(12):1263-71. doi:10.1515/jpem.2010.200 PMid:21714460
2. Laube C, Fuhrmann D. Is early good or bad? Early puberty onset and its consequences for learning. *Curr Opin Behav Sci.* 2020; 36: 150-6 doi:10.1016/j.cobeha.2020.10.005
3. Shiva S, Fayyazi A, Melikian A. Causes and types of precocious puberty in North-West Iran. *Iran J Pediatr.* 2012; 22(4):487-92.
4. Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: An update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6): 2198-207. doi:10.1210/jc.2013-1024 PMid:23515450
5. Kim D, Cho SY, Maeng SH, Yi ES, Jung YJ, Park SW, et al. Diagnosis and constitutional and laboratory features of Korean girls referred for precocious puberty. *Korean J Pediatr.* 2012; 55(12): 481-6. doi:10.3345/kjp.2012.55.12.481 PMid:23300504 PMCID:PMC3534162
6. Kim EY, Lee MI. Psychosocial aspects in girls with idiopathic precocious puberty. *Psychiatry Investig.* 2012; 9(1):25-8. doi:10.4306/pi.2012.9.1.25 PMid:22396681 PMCID:PMC3285737
7. Antunes Franzini I, Massahito Yamamoto F, Bolfi F, Rauber Antonini SR, Nunes-Nogueira VdS. Comments on Adult height after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in girls with early puberty: A meta-analysis. *Clin Endocrinol.* 2020; 93(4): 511-4. doi:10.1111/cen.14292 PMid:33464581
8. Williams VSL, Soliman AM, Barrett AM, Klein KO. Review and evaluation of patient-centered psychosocial assessments for children with central precocious puberty or early puberty. *J Pediatric Endocrinol Metabol.* 2018;31(5): 485-95. doi:10.1515/jpem-2017-0465 PMid:29649000
9. Mercader-Yus E, Neipp-Lopez MC, Gomez-Mendez P, Vargas-Torcal F, Gelves-Ospina M, Puerta-Morales L, et al. Anxiety, Self-esteem and Body Image in Girls with Precocious Puberty. *Rev Colomb Psiquiatr (Engl Ed).* 2018;47(4):229-36. doi:10.1016/j.rcpeng.2017.05.015 PMid:30286845
10. Sultan C, Gaspari L, Kalfa N, Paris F. Clinical expression of precocious puberty in girls. In: Sultan C, editor. 2012. p. 84-100 doi:10.1159/000334304 PMid:22846523
11. Soriano-Guillen L, Argente J. Central precocious puberty: epidemiology, etiology, diagnosis and treatment *An Pediatr (Barc).* 2011;74(5):336.e1-336.e13. doi:10.1016/j.anpedi.2010.11.003 PMid:21334274
12. de Vries L, Guz-Mark A, Lazar L, Reches A, Phillip M. Premature Thelarche: Age at Presentation Affects Clinical Course but Not Clinical Characteristics or Risk to Progress to Precocious Puberty. *J Pediatr.* 2010; 156(3):466-71. doi:10.1016/j.jpeds.2009.09.071 PMid:19914634
13. Rohani F, Salehpur S, Safari F. Etiology of precocious puberty, 10 years study in Endocrine Reserch Centre (Firouzar), Tehran. *Iran J Reproductive Med.* 2012;10(1): 1-6.
14. Pourhaji F, Delshad MH, Khorasani N. Impact of family-centered study: the theory-based intervention to increase preventive behaviors iron deficiency anemia on the primary students: A randomized controlled trial protocol. *Novel Clin Med* 2023; 2(2): 111-119. doi: 10.22034/ncm.2023.380641.1063
15. Brito VN, Latronico AC, Cukier P, Teles MG, Silveira LF, Arnhold IJ, et al. Factors determining normal adult height in girls with gonadotropin-dependent precocious puberty treated with depot gonadotropin-releasing hormone analogs. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7): 2662 doi:10.1210/jc.2007-2183 PMid:18460564
16. Moayeri H, Rabbani A. Frequency of different types of precocious puberty, determining the predisposing factor and need to treatment in children - Emam Hospital (1993-2000). *Tehran Univ Med J.* 2002; 60(2):124-30.
17. Qaemi N, Vakili R. Investigating the causes of precocious puberty in 55 girls referred to the Endocrine and Metabolism Clinic of Mashhad University of Medical Sciences. *J Midwifery Infertil Women.* 2000; 5(11):20-29
18. Moayeri H, Rahvarian M. A prospective study of height, age and bone age in children with precocious puberty -Imam Hospital (1993-2000). *Tehran Univ Med J.* 2002; 60(2): 131-8.
19. Leger J, Reynaud R, Czernichow P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? *J Pediatr.* 2000; 137(6): 819-25 doi:10.1067/mpd.2000.109201 PMid:11113839
20. Calcatera V, Sampaolo P, Klersy C, Larizza D, Alfei A, Brizzi V, et al. Utility of breast ultrasonography in the diagnostic work-up of precocious puberty and proposal of a prognostic index for identifying girls with rapidly progressive central precocious puberty. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 33(1): 85-91 doi:10.1002/uog.6271 PMid:19086040
21. Adan L, Chemaitilly W, Trivin C, Brauner R. Factors predicting adult height in girls with idiopathic central precocious puberty: implications for treatment. *Clin Endocrinol.* 2002; 56(3): 297-302 doi:10.1046/j.1365-2265.2002.01488.x PMid:11940040
22. Zung A, Burundukov E, Ulman M, Glaser T, Rosenberg M, Chen M, et al. The diagnostic value of first-voided urinary LH compared with GnRH-stimulated gonadotropins in differentiating slowly progressive from rapidly progressive precocious puberty in girls. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(5): 749-58. doi:10.1530/EJE-14-0010 PMid:24536086
23. Giabicani E, Allali S, Durand A, Sommet J, Couto-Silva AC, Brauner R. Presentation of 493 Consecutive Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty: A Single-Center Study. *PLoS One.* 2013; 8(7). doi:10.1371/journal.pone.0070931 PMid:23936254 PMCID:PMC3728106
24. Fontoura M, Brauner R, Prevot C, Rappaport R. Precocious puberty in girls: early diagnosis of a slowly progressing variant. *Arch Dis Child* 1989; 64 (8):1170-6 doi:10.1136/adc.64.8.1170 PMid:2782932 PMCID:PMC1792536
25. Lanes R, Soros A, Jakubowicz S. Accelerated versus slowly progressive forms of puberty in girls with precocious and early puberty. Gonadotropin suppressive effect and final height obtained with two different analogs. *J Pediatric Endocrinol Metabol.* 2004; 17(5): 759-66 doi:10.1515/JPEM.2004.17.5.759 PMid:15237711

**How to Cite this Article:**

Shiasi Arani K, Enayati Arani S M, Gilasi H. Etiology and clinical features of precocious puberty in children referred to the endocrinology clinic of Kashan University of Medical Sciences, Iran. *Fez Med Sci J.* 2023; 27 (6):696-702. doi: 10.48307/FMSJ.2023.27.6.696