

هامارتوم هیپوتالاموس و خون ریزی واژینال در یک دختر ۱۸ ماهه (گزارش یک مورد و بررسی متون)

دکتر سیامک شیوا^۱

تاریخ دریافت 85/5/29، تاریخ پذیرش 85/12/16

چکیده

بلوغ زودرس به صورت شروع بلوغ واقعی قبل از ۸ سالگی در دخترها و قبل از ۹ سالگی در پسرها تعریف می شود. بلوغ زودرس مرکزی در مواردی ممکن است تنها تظاهر یک تومور مغزی باشد. هامارتوم هیپوتالاموس یک مالفورماسیون مادرزادی به صورت توده نابجایی از بافت عصبی متصل به کف بطن سوم و حاوی نورون های ترشح کننده GnRH (هورمون آزاد کننده گنادوتروپین) است که یکی از علل کاملاً شناخته شده بلوغ زودرس مرکزی و در برخی موارد تشنج ژلاستیک می باشد. ظهور علائم بلوغ در سنین پایین و معمولاً قبل از دو سالگی مطرح کننده بلوغ زودرس مرکزی ناشی از هامارتوم هیپوتالاموس می باشد. MRI روش تصویر برداری انتخابی در تشخیص بلوغ زودرس مرکزی می باشد. علائم بلوغ زودرس را می توان با آگونیست LHRH (هورمون آزاد کننده LH) درمان نمود و به جز موارد استثنائی همچون تشنج های غیر قابل کنترل، نباید هامارتوم هیپوتالاموس را از طریق جراحی برداشت. در اینجا دختری معرفی می شود که دچار هامارتوم هیپوتالاموس بود و در ۱۸ ماهگی با خون ریزی واژینال در زمینه بلوغ زودرس مرکزی مراجعه نموده است.

کلید واژه ها: هامارتوم هیپوتالاموس، بلوغ زودرس مرکزی

مجله پزشکی ارومیه، سال هجدهم، شماره سوم، ص ۵۹۸-۵۹۵، پاییز ۱۳۸۶

آدرس مکاتبه: تبریز - خیابان ششگلان - بیمارستان کودکان تبریز - دکتر سیامک شیوا - تلفن: ۰۹۱۴۴۰۵۳۹۸۲ - فاکس: ۰۵۲۶۲۲۸۰-۰۴۱۱

Email: shivasiamak@yahoo.com

مقدمه

به خوبی مشخص شده که هامارتوم های هیپوتالاموس در حقیقت آنومالی مادرزادی به صورت جایگزینی نابجای سلو های عصبی ترشح کننده (GnRH)^۴ می باشند و ممکن است به عنوان منبع فرعی تولید کننده پالس های GnRH عمل نموده باعث بلوغ زودرس وابسته به گنادوتروپین شوند (۵،۴). در سال های اخیر پیشرفت تکنیک های تصویر برداری از جمله MRI باعث کشف هامارتوم هیپوتالاموس در پسرها و دخترهای کم سنی شده است که قبلاً جزو موارد ایدیوپاتیک بلوغ زودرس مرکزی در نظر گرفته می شدند و لذا امروزه هامارتوم هیپوتالاموس به عنوان شایع ترین علت شناخته شده بلوغ زودرس مرکزی معرفی می شود (۶،۴).

بلوغ زودرس با منشاء مغزی اختلالی در تکامل جنسی انسان است که خیلی درباره مکانیسم آن نمی دانیم. به نظر می رسد افزایش تولید (TGF α)^۲ در هیپوتالاموس یکی از مکانیسم های احتمالی برای شروع بلوغ طبیعی و همچنین بلوغ زودرس باشد (۱). هامارتوم های هیپوتالاموس مالفورماسیون های تکاملی هستند که باعث بلوغ زودرس مرکزی و ندرتاً تشنج های ژلاستیک می شوند (۲). با بررسی کودکانی که دچار بلوغ زودرس به همراه هامارتوم هیپوتالاموس بودند، در سال ۱۹۷۷ پیشنهاد شد که هامارتوم های هیپوتالاموس ممکن است از طریق ترشح خودکار (LHRH)^۳ به داخل سیستم پورت هیپوفیز باعث بلوغ زودرس شوند (۳). امروزه

^۱ استادیار گروه کودکان (فوق تخصص غدد کودکان) - دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۲ Transforming growth factor α

^۳ Luteinizing Hormone- Releasing Hormone

^۴ Gonadotropin Releasing Hormone

معرفی بیمار

میلی لیتر اندازه گیری شد. تخمدان راست ۱۳*۱۶ میلی متر و تخمدان چپ ۱۰*۱۵ میلی متر و دو فولیکول شش میلی متری در تخمدان راست دیده شد. در بررسی آزمایشگاهی FSH, LH و استرادیول به ترتیب، 7.4 mIU/ml، 4.4mIU/ml و 58.5Pg/ml اندازه گیری شدند.

با توجه به یافته های بالینی و پاراکلینیکی تشخیص بلوغ زودرس مرکزی و اندیکاسیون MRI مغز با توجه به سن بیمار گذاشته شد. در MRI مغز توده نسج نرم Isointense در خلف ساقه هیپوفیز و زیر بطن سوم مشاهده کردید که بعد از تزریق ماده کنتراست enhancement پیدا نکرد (تصاویر شماره ۲ و ۱).

با توجه به یافته های MRI تشخیص هامارتوم هیپوتالاموس برای بیمار گذاشته شد و درمان با آنالوگ LHRH به صورت تزریق عضلانی ماهانه برای بیمار شروع شد. شش ماه پس از شروع درمان خون ریزی واژینال تکرار نشده بود، رشد سینه ها کاملاً پس رفت کرده بود و MRI کنترل نیز تغییرات واضحی را در اندازه و مشخصات تومور نشان نداد.

دختر ۱۸ ماهه ای به علت دومین نوبت خون ریزی واژینال که از سه روز قبل شروع شده بود به کلینیک غدد کودکان آورده شد. یک ماه قبل نیز برای اولین بار دچار خون ریزی واژینال شده بود که پنج روز طول کشیده بود. در سابقه حاصل زایمان واژینال ترم و بدون مشکل از والدین غیر منسوب بوده که رشد و تکامل طبیعی داشته است. والدین از حدود یک سالگی متوجه بزرگ شدن سینه های بیمار می شوند ولی به پزشک مراجعه نمی کنند. در معاینه فیزیکی قد بیمار ۸۰ سانتی متر (صدک پنجاه)، وزن او ۱۲ کیلوگرم (صدک پنجاه)، رشد سینه ها در مرحله III تانر و موهای زهار در مرحله II تانر و خون ریزی واژینال مشهود بود. تکامل عصبی نرمال و در معاینه عصبی یافته غیر طبیعی نداشت. گرافی مچ و دست سن استخوانی حدود سه سالگی را نشان داد. در سونوگرافی لگن، رحم تیپ بالغین به ابعاد ۴۳*۱۷ میلی متر در برش مید ساژیتال و ۲۵ میلی متر در برش عرضی و ضخامت دو لایه آندومتر روی هم ۳ میلی متر و حجم آن حدود ۹/۵۶



تصویر شماره ۲: تومور در مقطع ساژیتال بعد از تزریق کنتراست (نوک پیکان سفید)



تصویر شماره ۱: تومور در مقطع عرضی قبل از تزریق کنتراست (نوک پیکان سفید)

گفته می شود و وابسته به LHRH می باشد (۶). بیشتر موارد بلوغ زودرس در دخترها ایدیوپاتیک بوده و ضایعات ارگانیک مغزی در تعداد کمی از اینها یافت می شود (۱). بر اساس مطالعات مختلف وجود ضایعات نورولوژیک در بلوغ زودرس حقیقی در دخترها از ۱۵ درصد تا ۴۹ درصد گزارش شده است (۷، ۵). بلوغ زودرس حقیقی اگرچه در پسرها کمتر از دخترها شایع می باشد ولی احتمال یافت شدن پاتولوژی در پسرها بیشتر است (۵). در مواردی ممکن است بلوغ زودرس تنها تظاهر یک تومور مغزی باشد. هامارتوم های هیپوتالاموس مالفورماسیونهای مادرزادی به صورت توده نسج نرم حاوی نورون های ترشحی، باندهای فیبری و

بحث

ظهور هرگونه علائم بلوغ قبل از هشت سالگی در دخترها و قبل از نه سالگی در پسرها را بلوغ زودرس می گویند. با اینحال اطلاعات جدید بیان گر آن هستند که حداقل سن طبیعی شروع بلوغ در دختران سفیدپوست ۷ سالگی و در دختران سیاه پوست ۶ سالگی می باشد (۶). اگرچه در مطالعه بزرگی که Cisternino و همکارانش اخیراً انجام دادند، ۱۶ درصد دختران ۷/۸-۷ ساله با بلوغ مرکزی یک ضایعه عصبی داشتند (۷).

اگر بلوغ زودرس به علت فعال شدن پیش از موعد محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد باشد، بلوغ زودرس حقیقی یا مرکزی

میلی متر (۱۹±۸ میلی متر) می باشد البته اغلب این تومورها کوچک بوده و قطری در حد چند میلی متر تا ۱/۵ سانتی متر و به ندرت ۳ تا ۳/۵ سانتی متر دارند (۶). در مواردی که تومر بزرگ بوده و با ساقه هیپوفیز تماس دارد، احتمال همراهی آن با بلوغ زودرس بیشتر می باشد (۲).

MRI مغز روش انتخابی در بررسی بلوغ زودرس مرکزی می باشد (۷، ۵) چراکه در مقایسه با CT بررسی ناحیه هیپوتالاموس-هیپوفیز را با جزئیات بیشتری ممکن می سازد (۷، ۲).

اگرچه برخی مولفین درمان جراحی را برای هامارتوم هیپوتالاموس پیشنهاد نموده اند ولی با توجه به اینکه اندازه تومور در طی زمان تقریباً ثابت می ماند به جز در موارد خاص، درمان جراحی توصیه نمی شود و مرگ به دنبال جراحی گزارش شده است (۲، ۵، ۶).

درمان با آنالوگ های LHRH درمان انتخابی برای کنترل علائم بلوغ مرکزی می باشد (۱۱، ۶). پس از قطع این درمان در شروع بلوغ طبیعی اختلالی ایجاد نمی شود (۱۲).

تشنج های این بیماران اغلب به داروهای ضد تشنج مقاوم بوده و جهت کنترل نیاز به جراحی پیدا می کنند. در موارد نادری نیز تومور باعث اثر فشاری روی بافت های مجاور شده و یا باعث هیدروسفالی می گردد که لازم می شود با جراحی برداشته شود (۶، ۱۳، ۱۴). عوارض جراحی از جمله دیابت بی مزه، کم کاری هیپوفیز، پرخوری، اینفارکت تالاموس، فلج مرکزی و عدم کنترل تشنج در صورت رزکسیون ناقص تومور، محققین را بر آن داشته تا علاوه بر بهبود تکنیک های جراحی از جمله Transcallosal Resection (۱۵)، از روش های درمانی دیگری از قبیل Gamma Knife Surgery (۱۶، ۱۷) و Interstitial Radiosurgery (۱۸) در درمان این بیماران استفاده نمایند که نتایج نوید بخشی داشته اند.

سلول های گلایال هستند و در اغلب موارد باعث بلوغ زودرس قبل از سه سالگی می شوند (۶). در حال حاضر هامارتوم های هیپوتالاموس شایع ترین اتیولوژی شناخته شده بلوغ زودرس مرکزی می باشند و در چندین مطالعه بروز آن در بلوغ زودرس مرکزی از ۱۴ درصد تا ۵۸ درصد گزارش شده است (۵، ۶). تا قبل از سال ۱۹۸۰ فقط ۳۷ بیمار با هامارتوم هیپوتالاموس گزارش شده بود و بعد از ۱۹۸۰ حدود ۸۰ مورد دیگر نیز گزارش شده است که این افزایش مدیون بکارگیری CT و MRI می باشد (۶). هامارتوم هیپوتالاموس نئوپلاسم واقعی نبوده، با گذشت زمان پیشرفت نمی کند و معمولاً بافت های مجاور را تحت فشار قرار نمی دهد (۲، ۵). شیوع آن در هر دو جنس یکسان بوده بروز فامیلی گزارش نشده است (۸، ۵). این تومور معمولاً به شکل توده گردی در قسمت بالای زین ترکی و خلف ساقه هیپوفیز دیده می شود که توسط پایه ای به سطح شکمی هیپوتالاموس متصل شده، در موارد کمی ممکن است بدون پایه باشد، یا ندرتاً داخل هیپوتالاموس باشد (۲، ۵، ۹). در CT یا MRI خصوصیت مهم توده، Isointense بودن آن با بافت طبیعی مغز و نداشتن Enhancement بعد از تزریق کنتراست می باشد (۲). در حقیقت براساس محل خاص، Isointense بودن و نداشتن Enhancement، تشخیص هامارتوم هیپوتالاموس داده می شود (۸). تظاهر بالینی تیپیک تومور به صورت بلوغ زودرس مرکزی، معمولاً در سال اول یا دوم زندگی و ندرتاً در بدو تولد می باشد. اختلال بینایی به خاطر درگیری عصب اپتیک از تظاهرات نادر بوده، تشنج و حملات خنده نیز ممکن است از دیگر تظاهرات بالینی باشد. تغییرات منتال و اختلالات یادگیری و رفتاری نیز به ندرت دیده می شوند (۸، ۵). هامارتوم هیپوتالاموس بدون علائم اختصاصی عصبی و اندوکراین فقط در سه مورد گزارش شده است (۵). به نظر می رسد تومورهای بدون پایه با تشنج و تومورهای پایه دار بیشتر با بلوغ زودرس همراه هستند (۱۰). قطر تومور بین ۸ تا ۴۲

References:

01. Rage F, Hill DF, Esteves M S, Breakefield XO, Coffey RJ, Costa ME, et al. Targeting ransforming growth factor α expression to discrete loci of the neuroendocrine brain induces female sexual precocity. Proc Nati Acad Sci 1997; 94: 2735-40.
02. Freeman JL, Coleman LT, Wellard RM, Kean MJ, Rosenfeld JV, Jackson GD, et al. MR imaging and spectroscopic study of epileptogenic hypothalamic

hamartomas: analysis of 72 cases. AJNR 2004; 25: 450-62.

03. Judge MD, Kulin HE, Page R, Santen R, Trapukdi S. Hypothalamic hamartoma: a source of luteinizing-hormone-releasing factor in precocious puberty. NEJM 1997; 296: 7-10.
04. Hochman HI, Judge DM, Reichlin S. Precocious puberty and hypothalamic hamartoma. Pediatr 1981; 67: 236-44.

05. Sharma RR. Hamartoma of the hypothalamus and tuber cinereum: a brief review of the literature JPM 1987; 33: 1-13.
06. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonosky KS. William's text book of endocrinology. 10th Ed. Philadelphia: Saunders; 2003. P. 1202-17.
07. Ng SM, Kumar Y, Cody D, Smith CS, Didi M. Cranial MRI scans are indicated in all girls with precocious puberty. Arch Dis Child 2003; 88: 414-8.
08. Shah P, Patkar D, Patankar T, Shah J, Srinivasa P, Krishnan A. MR imaging features in hypothalamic hamartoma: a report of three cases and review of literature. JPM 1999; 45: 84-6.
09. Debeneix C, Bourgeois M, Trivin C, Sainte-Rose C, Brauner R. Hypothalamic hamartoma: comparison of clinical presentation and magnetic resonance images. J Horm Res 2001; 56:12-8.
10. Jung H, Probst EN, Hauffa BP, Partsch CJ, Dammann O. Association of morphological characteristics with precocious puberty and/or gelastic seizures in hypothalamic hamartoma. JCEM 2003; 88: 4590-5.
11. De Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJP, LSS, Domenice S, Albano MCC, et al. Treatment of gonadotropin dependent precocious puberty due to hypothalamic hamartoma with gonadotropin releasing hormone agonist depot. Arch Dis Child 1999; 80: 231-4.
12. Feuillan PP, Jones JV, Barnes KM, Oerter-Klein K, Kutler GB. Boys with precocious puberty due to hypothalamic hamartoma: reproductive axis after discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog therapy. JCEM 2000; 85: 4036-8.
13. Nishio S, Morioka T, Fukui M, Goto Y. Surgical treatment of intractable seizures due to hypothalamic hamartoma. J Epileptia 1994; 35: 514-9.
14. Delalande O, Fohlen M. Disconnecting surgical treatment of hypothalamic hamartoma in children and adults with refractory epilepsy and proposal of a new classification. J Neurol Med Chir 2003; 43: 61-8.
15. Rosenfeld JV, Harvey AS, Wrennall J, Zacharin M, Berkovic SF. Transcallosal resection of hypothalamic hamartomas, with control of seizures, in children with gelastic epilepsy. J Neurosurg 2001; 48: 108-13.
16. Regis J, Bartolomei F, de Toffol B, Genton P, Kobayashi T, Mori Y, et al. Gamma knife surgery for epilepsy related to hypothalamic hamartoma. J Neurol 2000; 47: 1343-51.
17. Barajas MA, Ramirez-Guzman MG, Rodriguez-Vazquez C, Toledo-Buenrostro V, Cuevas-Solorzano A, Rodriguez-Hernandez G. Gamma knife surgery for hypothalamic hamartomas accompanied by medically intractable epilepsy and precocious puberty: experience in Mexico. J Neurol 2005; 102 suppl: 53-5.
18. Schulze-Bonhage A, Homberg V, Trippel M, Keimer R, Elger CE, Warnke PC, et al. Interstitial radiosurgery in the treatment of gelastic epilepsy due to hypothalamic hamartomas. J Neurol 2004; 62: 644-7.