

## ลักษณะภาพทางรังสีในผู้ป่วย Central Precocious Puberty ในโรงพยาบาลศิริราช

โสภา พงศ์พรทรัพย์ พ.บ.\*

อรสา ชวาลภาฤทธิ์ พ.บ.,ว.ว.,วท.ม. (ระบาศติวิทยาคลินิก)\*

ปรียชาติ ปาจารย์ พ.บ.,ว.ว.\*

**เรื่องย่อ :** Central precocious puberty เกิดจากภาวะที่มีการกระตุ้นต่อมใต้สมองและเพิ่มการผลิตของ gonadotropin ก่อนวัยอันควร มีหลายสาเหตุที่ก่อให้เกิดภาวะดังกล่าวได้โดยมีพยาธิสภาพในสมอง (organic) หรืออาจไม่พบพยาธิสภาพใดชัดเจน (idiopathic) ลักษณะทางคลินิกหรือการตรวจระดับฮอร์โมนในเลือดไม่สามารถแยกภาวะดังกล่าวได้ทั้งหมด การตรวจด้วยเอ็มอาร์ไอสมองจึงจำเป็นในการแยกสาเหตุต่างๆ

**วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาพยาธิสภาพและอุบัติการณ์ของพยาธิสภาพที่พบในเอ็มอาร์ไอสมองในผู้ป่วย central precocious puberty ในโรงพยาบาลศิริราช และศึกษาลักษณะความสูงของต่อมใต้สมองจากเอ็มอาร์ไอสมองในผู้ป่วย central precocious puberty เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

**วิธีการศึกษา** ศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย 22 รายที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น central precocious puberty และส่งตรวจเอ็มอาร์ไอสมองที่ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ระหว่างมีนาคม 2545 ถึง กรกฎาคม 2546 และในกลุ่มทดลอง 100 ราย (ชาย 54 ราย หญิง 46 ราย) ภาพเอ็มอาร์ไอสมองของทั้งกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง จะได้รับการเก็บข้อมูลความสูงของต่อมใต้สมอง, การพบ posterior bright spot และรูปร่างของต่อมใต้สมอง การประเมินลักษณะรูปร่างของต่อมใต้สมองอาศัยรูปร่างของขอบบนของต่อมใต้สมองในภาพ mid sagittal plane โดยแบ่งเป็น 5 ระดับ (grade I : marked concavity, grade II : mild concavity, grade III : flat, grade IV : mild convexity, grade V : marked convexity) นอกจากนี้ยังมีการประเมินอายุของกระดูกและการตรวจอัลตราซาวด์ในช่องเชิงกรานในผู้ป่วยกลุ่มทดลองด้วย

**ผลการศึกษา** ผู้ป่วย 22 รายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น central precocious puberty เป็นชาย 4 รายและหญิง 18 ราย การตรวจภาพเอ็มอาร์ไอในผู้ป่วยแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่คือ ไม่พบพยาธิสภาพใดชัดเจนจำนวน 15 ราย (68.18%) และมีพยาธิสภาพ 7 ราย ซึ่งได้แก่ nodule ที่ infundibulum/ pituitary stalk 3 ราย (13.63%), microadenoma 2 ราย (9.09%), germ cell tumour ที่ pineal gland 1 ราย (4.54%), hypothalamic hamatoma 1 ราย (4.54%) ความสูงของต่อมใต้สมองโดยเฉลี่ยในกลุ่มทดลอง 5.59 มม. (SD 1.7) ความสูงของต่อมใต้สมองในกลุ่มควบคุม 5.25 มม. เมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มในช่วงอายุเดียวกัน พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ค่า P น้อยกว่า 0.005

**สรุป** แม้ว่าการตรวจเอ็มอาร์ไอสมองของกลุ่มอาการ central precocious puberty ส่วนใหญ่จะไม่พบพยาธิสภาพที่แน่ชัด แต่ก็จำเป็นต้องตรวจเพื่อแยกโรคที่สามารถรักษาได้ เช่น เนื้องอก การใช้ความสูงของต่อมใต้สมองที่มากกว่า 5.25 มม. อาจมีประโยชน์ในการติดตามผลการรักษาด้วยยาซึ่งจำเป็นต้องมีการศึกษาต่อไป

**Abstract :** Imaging Findings and Prevalence of Central Precocious Puberty at Siriraj Hospital Sopa Pongpornsup, M.D.\*, Orasa Chawalparit, M.D.\*, Preeyacha Pacharn, M.D.\*  
\*Department of Radiology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, Thailand.  
*Siriraj Hosp Gaz* 2003; 55: 713-720.

Central precocious puberty occurs as a result of premature pituitary stimulation and increased secretion of gonadotropins. The differential diagnosis of true precocious puberty includes cerebral and idiopathic categories. This differentiation, which cannot be made endocrinologically due to similarities in pituitary gonadotropin and sex steroid levels, may be facilitated by Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the brain.

**Objective :** To analyze MR imaging findings and incidence of each pathology in central precocious puberty, and to compare pituitary height in patients with central precocious puberty with patients in a control group.

**Materials and methods:** A retrospective study of central precocious puberty in 22 patients was performed from March 2002 to July 2003. The control group consisted of 54 boys and 46 girls. Analyzed parameter included pituitary height, shape and posterior bright spot. The shape was assessed by a pituitary grading system which was based on the concavity of the upper pituitary surface (grade 1 = marked concavity, grade 2 = mild concavity, grade 3 = flat, grade 4 = mild convexity, grade 5 = marked convexity). Bone age, and pelvic ultrasonography were evaluated in the study group.

**Results :** Twenty two children with central precocious puberty (4 boys and 18 girls) were divided into two subgroups according to MRI findings as follows : idiopathic 15 patients (68.18%) and nonidiopathic 7 patients (3 patients had nodule at pituitary stalk, 2 had microadenoma, 1 had germ cell tumour at pineal gland, and 1 had hypothalamic hamartoma). The mean pituitary height in the study group was 5.59 mm (SD 1.7). The mean height of the control group was 5.25 mm. There was significant difference among the two groups ( $p < 0.005$ ).

**Conclusion:** The most common cause in central precocious puberty is idiopathic. However the MRI is necessary to excluding the surgical causes such as tumor. Pituitary height of more than 5.25 mm may be a helpful variable for follow up the result of medical treatment in precocious children.

**Key words :** Central precocious puberty, MRI of the brain

## บทนำ

Precocious puberty หมายถึงภาวะที่ทำให้เกิด secondary sexual characteristics ก่อนวัยอันควร โดยถือว่ามีดปกติถ้าเกิดก่อน 8 ปีในเด็กผู้หญิง และก่อน 9 ปี ในเด็กผู้ชาย<sup>1,2</sup> Precocious puberty แบ่งเป็น 2 ชนิด ได้แก่ central precocious puberty และ peripheral precocious puberty

Central precocious puberty หรือ gonadotropin-dependent precocious puberty เกิดจากภาวะที่มีการกระตุ้นให้ hypothalamic-pituitary-gonadal axis ทำงานมากขึ้นกว่าปกติก่อนวัยอันควร มักเกิดใน

เด็กผู้หญิงมากกว่าเด็กผู้ชาย อาการทางคลินิกจะพบมีเต้านมโต ประจำเดือนในเด็กผู้หญิง และมีการเพิ่มขนาดของอวัยวะและองคชาติในเด็กผู้ชาย

Peripheral precocious puberty หรือ gonadotropin-independent precocious puberty เกิดจาก gonad หรือ adrenal gland มีการหลั่ง sex steroid hormone เพิ่มขึ้นโดยไม่ได้ขึ้นกับคำสั่งจากสมองของ hypothalamic-pituitary axis ตัวอย่างเช่น adrenal hyperplasia, เนื้องอกของ adrenal gland หรือ gonad, McCune Albright syndrome

สาเหตุส่วนใหญ่ของ central precocious puberty มักเกิดจาก idiopathic คือไม่พบพยาธิสภาพที่แน่ชัดในสมอง<sup>3</sup> แต่การตรวจโดยเฉพาะด้วยเอ็มอาร์ไอสมองก็มีความสำคัญในการแยกสาเหตุอื่นๆ ของ central precocious puberty การศึกษาของ Rieth และคณะ พบว่าเกิดจาก hypothalamic hamartoma มากที่สุด สาเหตุอื่นๆ ของ central precocious puberty ได้แก่ hypothalamic glioma, astrocytoma, เนื้องอกของต่อม pineal, optic glioma สาเหตุอื่นๆที่ไม่ใช่เนื้องอก ได้แก่ หลังการติดเชื้อของสมอง, hydrocephalus, suprasellar cyst, septo-optic dysplasia, granuloma, head injury, basilar artery aneurysm<sup>4</sup>, pineal cyst<sup>5</sup> ซึ่งสาเหตุเหล่านี้มีการรักษาที่แตกต่างกันไป การวินิจฉัย central precocious puberty จึงมีความจำเป็นต้องหาสาเหตุของภาวะที่เกิดขึ้น

### วัตถุประสงค์และวิธีการ

เพื่อศึกษาพยาธิสภาพและอุบัติการณ์ของพยาธิสภาพที่พบในเอ็มอาร์ไอสมองในผู้ป่วย central precocious puberty ในโรงพยาบาลศิริราช และศึกษาลักษณะความสูงของ pituitary gland จากเอ็มอาร์ไอสมองในผู้ป่วย central precocious puberty เปรียบเทียบกับกลุ่มทดลอง

### วิธีการศึกษา

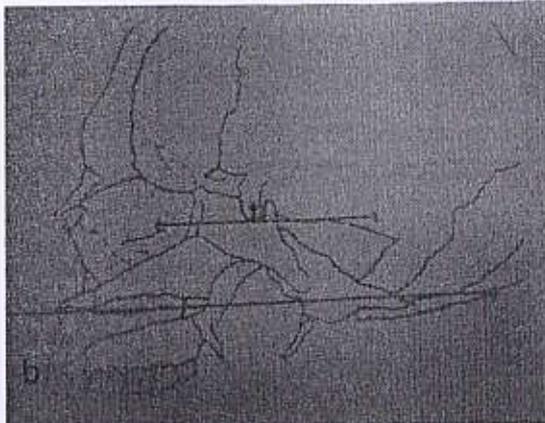
ได้ทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น central precocious puberty และส่งตรวจเอ็มอาร์ไอสมองที่ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ระหว่างมีนาคม 2545 ถึง กรกฎาคม 2546 โดยรังสีแพทย์ที่มีความชำนาญทางระบบประสาทแปลผลภาพเอ็มอาร์ไอสมองและรังสีแพทย์ที่มีความชำนาญในรังสีวินิจฉัยเด็กแปลผลภาพอายุกระดูก ส่วนอัลตราซาวด์ของท้องน้อยเก็บข้อมูลจากรายงานผลการตรวจ

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจด้วยเครื่องเอ็มอาร์ไอขนาด 1.5 tesla เทคนิคที่ใช้ในการตรวจได้แก่ axial T1-weighted image (T1wi) (TR/TE = 400-500 / 15-30 msec), dual T2-weighted image (T2wi) (TR/TE = 2000/25 msec) ด้วยความหนา 6-7 มม., coronal T2-weighted image (T2wi) และ sagittal T1-weighted image (T1wi) (TR/TE = 400-500/15-30 msec) ด้วยความหนา 2.5 มม. และ gadolinium T1-weighted image (T1wi) ใน axial, coronal และ sagittal views ด้วย parameters เดียวกับ sagittal T-weighted image (T1wi) ก่อนฉีด gadolinium

กลุ่มควบคุมเป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลศิริราชที่มาตรวจเอ็มอาร์ไอสมองโดยมีอาการหรือพยาธิสภาพต่างๆ ที่ไม่เกี่ยวข้องกับต่อมใต้สมองหรือบริเวณใกล้เคียง และไม่มี hydrocephalus ระหว่างปี 2544 ถึง 2546 อายุระหว่างแรกเกิดถึง 20 ปี (แบ่งตามอายุ 0-5 ปี, 6-10 ปี, 11-15 ปี และ 16-20 ปี ตามลำดับ) โดยวัดและสังเกตรูปร่างของต่อมใต้สมอง ในภาพ midline sagittal T1W (TR 400-500, TE 15-30 msec, ความหนา 2.5 มม.)

ภาพเอ็มอาร์ไอสมองของทั้งกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองจะได้รับการเก็บข้อมูลของ (1) ความสูงของต่อมใต้สมอง (2) การพบ posterior bright spot (3) รูปร่างของต่อมใต้สมอง

ความสูงที่มากที่สุดของต่อมใต้สมองวัดในแนวตั้งฉากกับเส้นสมมติที่สัมผัสกับ sellar turcica floor โดยเส้นสมมติดังกล่าวลากขนานกับ hard palate<sup>6</sup> (รูปที่ 1) การประเมินลักษณะรูปร่างของต่อมใต้สมองโดยใช้ Elster's grade โดยอาศัยรูปร่างของขอบบนของต่อมใต้สมองในภาพ mid sagittal plane ซึ่งแบ่งเป็น 5 ระดับดังแสดงในรูปที่ 2<sup>6</sup> grade I : marked concavity, grade II : mild concavity, grade III : flat, grade IV : mild convexity, grade V : marked convexity

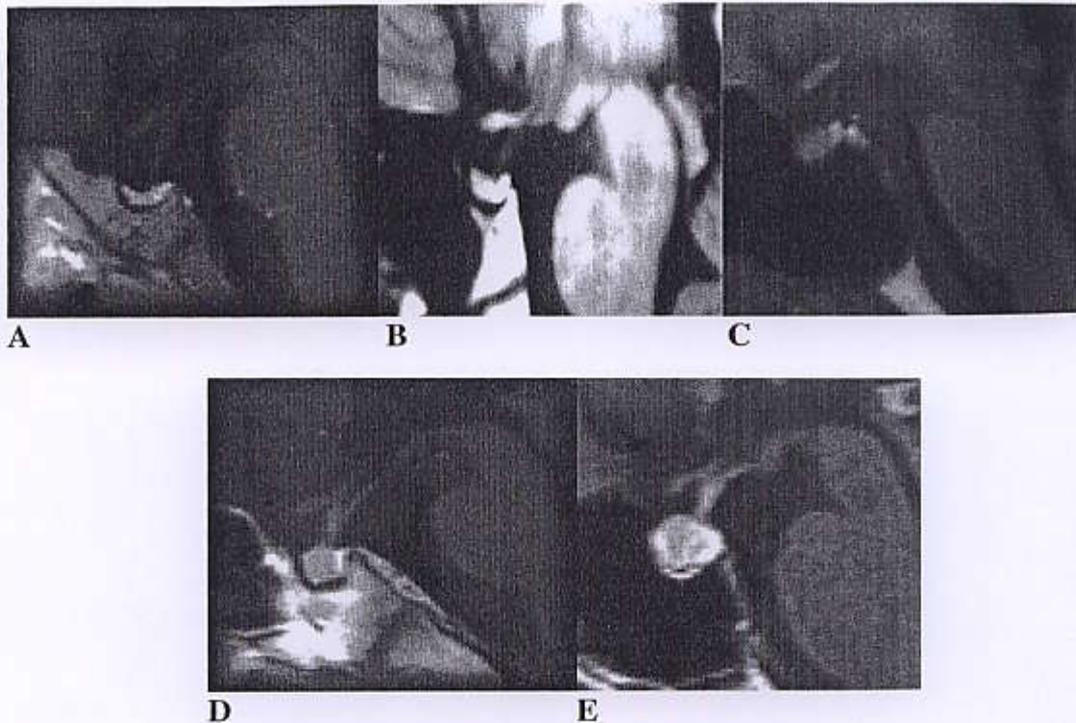


รูปที่ 1. แสดงวิธีการวัดความสูงของต่อมใต้สมองในแนวตั้งฉากกับเส้นสมมติที่สัมพันธ์กับ sellar turcica floor โดยเส้นสมมติตั้งฉากล่างากขนานกับ hard palate

นอกจากนี้ยังมีการประเมินอายุกระดูกและการตรวจอัลตราซาวด์ในช่องเชิงกรานในผู้ป่วยกลุ่มทดลอง อายุกระดูกประเมินจากภาพเอกซเรย์กระดูกโดยใช้มาตรฐานจากการศึกษาของ Greulich Pile โดยการเจริญเติบโตของกระดูกเทียบกับอายุจริง ถ้าอายุกระดูกมากกว่า 2 SD ถือว่ามีการเจริญเติบโตมากกว่าปกติ (advanced bone aged) ส่วน การตรวจอัลตราซาวด์ในช่องเชิงกรานจะมีการวัดขนาดของมดลูกและรังไข่และหาพยาธิสภาพที่อาจพบร่วมหรือเป็นสาเหตุของภาวะ precocious puberty

การวิเคราะห์ผล

การวิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลในกลุ่มศึกษาและกลุ่มทดลองเปรียบเทียบจากความสูงของ



รูปที่ 2. แสดงลักษณะรูปร่างของต่อมใต้สมองโดยอาศัย Elster's grading ซึ่งแบ่งเป็น 5 ระดับ รูป A = grade I, B = grade II, C = grade III, D = grade IV, E = grade V

ต่อมใต้สมอง โดยใช้ student's t test และถือว่ามีความสำคัญทางสถิติที่ค่า P น้อยกว่า 0.005 สำหรับอุบัติการณ์และค่าสถิติอื่นๆ ทำการวิเคราะห์ในรูปแบบค่าเฉลี่ยและร้อยละตามความเหมาะสม

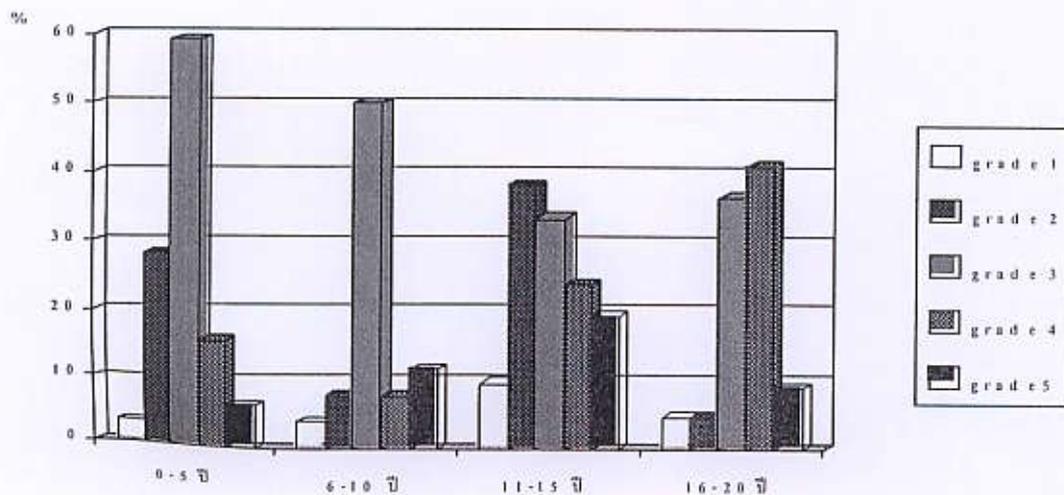
**ผล**

กลุ่มควบคุมประกอบด้วยผู้ป่วยจำนวน 100 ราย อายุระหว่าง 3 เดือน ถึง 20 ปี ในจำนวนนี้เป็นชาย

54 ราย (54%) เป็น หญิง 46 ราย (46%) (อายุเฉลี่ย 9.59 ปี) วัตถุประสงค์ของต่อมใต้สมองและหาค่าเฉลี่ยในแต่ละช่วงอายุได้ผลดังแสดงในตารางที่ 1 นอกจากนี้ยังได้บันทึกการพบ posterior bright spot ซึ่งพบว่าพบได้ในทุกรายในกลุ่มควบคุม ลักษณะรูปร่างต่อมใต้สมองเมื่อแบ่งตาม Elster's grade ในกลุ่มควบคุมพบว่าในกลุ่มอายุ 0-15 ปี ส่วนใหญ่เป็น grade II-III, ส่วนอายุมากกว่า 15 ปี ส่วนใหญ่เป็น grade III - IV ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1

ตารางที่ 1. แสดงจำนวนตัวอย่างและความสูงของต่อมใต้สมองจำแนกตามกลุ่มอายุ

อายุ	0 - 5 ปี	6 - 10 ปี	11 - 15 ปี	16 - 20 ปี
จำนวนผู้ป่วย	31	21	26	22
ขนาดเฉลี่ย $\pm$ 2 SD (mm.)	4.5 $\pm$ 1.30	5.3 $\pm$ 1.35	5.6 $\pm$ 1.69	6.4 $\pm$ 1.76



แผนภูมิที่ 1. แผนภูมิแท่งแสดงความสัมพันธ์ระหว่างช่วงอายุและ pituitary grading

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น precocious puberty และได้รับการตรวจเอ็มอาร์ไอสมองระหว่างช่วงเวลาที่ทำการศึกษาทั้งหมด 22 ราย เป็นชาย 4 ราย (18.18%) หญิง 18 ราย (81.81%) อายุเฉลี่ย 7.5 ปี (ระหว่าง 1.4 ปี - 6 ปี) อาการนำทางคลินิกของผู้ป่วย 15 ราย มาโรงพยาบาลด้วยอาการเต้านมโต 8 ราย (53.33%) มีประจำเดือน 4 ราย (26.67%) มีขนหัวหน่าวและรักแร้ 3 ราย (20.0%) ความสูงของต่อมใต้สมองโดยเฉลี่ยในกลุ่มทดลอง 5.59 มม. (SD  $\pm$  1.7) เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมในช่วงอายุเดียวกัน (0 - 5 และ 6 - 10 ปี) พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ ( $t = 2.11, p < 0.005$ ) เมื่อใช้ความสูงของต่อมใต้สมอง 5.25 มม. เป็นจุดตัดสินว่าผิดปกติ (ค่าเฉลี่ยของกลุ่มควบคุมในช่วงอายุเดียวกันลบด้วย 1 SD) จะได้ sensitivity 76%, specificity 46% เมื่อแบ่งตามลักษณะรูปร่างของต่อมใต้สมองของผู้ป่วย จากทั้งหมด 22 ราย พบว่ามี grade II 1 ราย (4.55%), grade III 14 ราย (63.64%), grade IV 4 ราย (18.18%), grade V 2 ราย (9.09%) พบ posterior bright spot ในผู้ป่วยทุกราย และสังเกตเห็นว่าในกลุ่มผู้ป่วยลักษณะรูปร่างของต่อมใต้สมองเป็น grade III-IV มากกว่า

ลักษณะพยาธิสภาพที่พบจากภาพเอ็มอาร์ไอสมองของผู้ป่วย 22 ราย ไม่พบพยาธิสภาพชัดเจน (idiopathic) 15 ราย (68.18%), nodule ที่ infundibulum/pituitary stalk 3 ราย (13.63%), microadenoma 2 ราย (9.09%), germ cell tumour ที่ pineal gland 1 ราย (4.54%), hypothalamic hamatoma 1 ราย (4.54%)

การศึกษาอายุกระดูกในผู้ป่วย 19 ราย พบว่ามีการเจริญเติบโตมากกว่าปกติ (advanced bone aged) 13 ราย (68.42%) และอายุกระดูกเจริญเติบโตอยู่ในเกณฑ์ปกติ 6 ราย (31.58%)

การศึกษาลักษณะรังสีวิทยาในช่องเชิงกรานจากผู้ป่วยทั้งหมด 11 ราย ไม่พบความผิดปกติทางพยาธิสภาพ แต่พบมีการเติบโตของมดลูกที่ใหญ่ขึ้นกว่าปกติ

เหมือนกับที่พบในวัยสาว 7 ราย (63.6%) ขนาดมดลูกและรังไข่อยู่ในเกณฑ์ปกติ 4 ราย (36.4%)

### วิจารณ์

การโตของต่อมใต้สมองขึ้นกับระยะเวลาการเติบโตของร่างกายโดยจะมีการโตของต่อมอย่างรวดเร็วในระยะที่เป็นตัวอ่อนในครรภ์และระยะทารกแรกเกิดเนื่องจากเป็นช่วงเวลาที่มีการเจริญเติบโตของร่างกายและมีการหลั่ง gonadotropin hormone<sup>a</sup> ในช่วงทารกแรกเกิดจะมีการโตของต่อมและขอบบนของต่อมจะนูนออก (convexity) หลังอายุ 2 เดือนต่อมใต้สมองจะค่อยๆ ลดขนาดลง ทำให้ขอบบนของต่อมแบนลง ซึ่งเป็นลักษณะของ prepubertal change ต่อมาเมื่อมีการเติบโตมีการเปลี่ยนแปลง เกิด secondary sex characteristic ต่อมใต้สมองจะมีการขยายขนาดอีกครั้ง เป็น physiologic hypertrophy of adolescence มีหลายภาวะที่มีการเปลี่ยนแปลงของต่อมใต้สมองเช่นกัน ได้แก่ pituitary adenoma, anorexia nervosa, ภาวะซีมเศร้า, ตั้งครรภ์, partial or complete hypopituitarism, hyperthyroidism, hypothyroidism, Addison's disease<sup>b</sup>

Central precocious puberty (CPP) ก็เป็นภาวะหนึ่งที่มีการโตของต่อมใต้สมอง ซึ่งจากการศึกษา<sup>c</sup> นี้ความสูงของต่อมใต้สมองในแนว mid sagittal plane ที่สูงมากกว่า 5.25 มม. ในเด็กที่มีอาการแสดงของ secondary sex characteristic บ่งชี้ว่าน่าจะมีการกระตุ้นก่อนเวลาของระบบ hypothalamus-pituitary-gonadal axis. Perignon และคณะ และ Pescovitz และคณะ ได้ศึกษาความสูงของต่อมใต้สมองในเด็กผู้หญิงที่มีอาการของ premature thelarche, mild CPP และ classical CPP ในเอ็มอาร์ไอสมอง พบว่าความสูงเฉลี่ยของต่อมใต้สมองเท่ากับ 4.9 $\pm$ 0.2 มม. ในเด็กผู้หญิงที่มีอาการของ premature thelarche, 5.1 $\pm$ 0.2 มม. ในกลุ่ม mild CPP และ 6.1 $\pm$ 0.2 มม. ในกลุ่ม

classical CPP ตามลำดับ<sup>8</sup> ส่วนการศึกษานี้ทำในคนไทยซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงเช่นเดียวกับในกลุ่มประชากรตะวันตก

ลักษณะที่พบในเอ็มฮาร์ไอสมองของผู้ป่วย central precocious puberty ที่พบมากที่สุดคือไม่พบมีพยาธิสภาพที่แน่ชัด (idiopathic precocious puberty) ซึ่งในการศึกษานี้พบถึง 68.18% แต่ก็ยังพบน้อยกว่าถ้าเทียบกับการศึกษาของ Robben SGF และคณะ ซึ่งพบว่ามีถึง 87%<sup>3</sup>

จากการศึกษาของ Korareich L และคณะ พบว่า precocious puberty มักพบในเด็กผู้หญิงมากกว่าเด็กผู้ชาย ซึ่งได้ผลเช่นเดียวกับการศึกษานี้ อย่างไรก็ตามพยาธิสภาพในสมองมักพบในเด็กผู้ชายมากกว่าเด็กผู้หญิง (90-94% vs. 22-25%)<sup>4,9,10</sup>

พยาธิสรีรวิทยาของ central precocious puberty สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระดับ gonadotropin hormone ซึ่งควบคุมโดย gonadotropin-releasing hormone (GnRH) ที่หลั่งจาก hypothalamus จึงเชื่อว่าพยาธิสภาพที่บริเวณ hypothalamic-pituitary จะกระตุ้นให้ hypothalamic-pituitary-gonadal axis ทำงานมากกว่าปกติ<sup>1</sup> โดยกลไกอาจเกิดจากแผลเป็นการลุกลาม หรือการกดเบียดบริเวณดังกล่าว ซึ่งจากการศึกษานี้พบพยาธิสภาพในบริเวณดังกล่าว 24.23% ได้แก่ nodule ที่ infundibulum/ pituitary stalk 3 ราย (13.63%), microadenoma 2 ราย (9.09%), hypothalamic hamartoma 1 ราย (4.54%)

สาเหตุอื่นๆ ที่สามารถก่อให้เกิดอาการของ central precocious puberty เช่น ก้อนเนื้ออกที่บริเวณ hypothalamus ได้แก่ glioma, astrocytoma, ependymomas สาเหตุอื่นๆ ที่มีความผิดปกติของสมอง ได้แก่ เยื่อหุ้มสมองอักเสบ, เนื้อสมองอักเสบ, granuloma, ฝีในสมอง, suprasellar cyst, empty sella syndrome, hydrocephalus, อุบัติเหตุที่ศีรษะ<sup>1,10,16</sup>

Hamartoma ที่บริเวณ hypothalamus เป็นความผิดปกติแต่กำเนิดที่มีเนื้อเยื่อสมองโตผิดปกติใน

บริเวณที่ผิดตำแหน่ง โดยพบที่บริเวณ tuber cinereum และ mammillary bodies ลักษณะที่พบในเอ็มฮาร์ไอ คือ isointense ในภาพ T1-weighted image (T1wi) และ T2-weighted image (T2wi) ก้อนมักเล็กกว่า 2 ซม. พยาธิสภาพชนิดนี้พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีอาการของ central precocious puberty ในหลายๆ การศึกษาพบว่ามีอัตราของ hypothalamic hamartoma ในผู้ป่วย central precocious puberty ประมาณ 19-44%<sup>3</sup> พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีพยาธิสภาพนี้มักเกิดอาการก่อนอายุ 3 ปี เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่พบในการศึกษานี้ซึ่งเกิดอาการขณะอายุ 2 ปี Hypothalamic hamartoma แบ่งออกเป็น 2 ชนิดคือ parahypothalamic type ซึ่งพยาธิสภาพอยู่ติดกับ floor of 3<sup>rd</sup> ventricle และ intrahypothalamic type ซึ่งมีพยาธิสภาพอยู่ใน hypothalamus และกดเบียด 3<sup>rd</sup> ventricle ใน parahypothalamic type ผู้ป่วยจะแสดงอาการของ precocious puberty ในขณะที่ intrahypothalamic type ผู้ป่วยจะมีอาการชักหรือมีพัฒนาการช้ากว่าปกติ สาเหตุหรือกลไกของ hypothalamic hamartoma ยังไม่ทราบชัด นักวิจัยหลายท่านพบว่า LH-RH secreting cells ใน hypothalamic hamartoma ซึ่งกระตุ้นให้ LH-RH cells ใน hypothalamus ทำงานมากขึ้น นักวิจัยบางท่านเชื่อว่าการสูญเสียกลไกที่ยับยั้ง gonadotropin secreting cells<sup>11</sup>

พยาธิสภาพที่ pineal gland เช่น germ cell tumor, pineal parenchymal tumor, pineal cyst, tumor ที่โตจาก structure ใกล้เคียง เช่น meningioma, hemangiopericytoma ก็สามารถทำให้เกิดอาการของ central precocious puberty ได้ Kitay ได้กล่าวถึงสาเหตุว่าเมื่อ pineal tumour โตจะก่อให้เกิดการกดเบียด ทำให้มีการลดการสร้าง pineal antigonadotropin substance จาก pineal gland จึงเกิดการหลั่งของ gonadotrophin hormone มากขึ้น<sup>12</sup> นอกจากนี้ยังเชื่อว่าเกิดจาก germ cell tumor ที่ pineal gland บางชนิดสามารถหลั่ง  $\beta$ -HCG hormone ทำให้เกิด precocious puberty ในเด็กชายได้ เนื่องจากมีฤทธิ์คล้าย LH ซึ่ง

กระตุ้น leydig cell ให้สร้าง testosterone ทำให้เกิด peripheral precocious puberty ขึ้น

ในกลุ่มที่พบว่าเป็น nodule ในต่อมใต้สมอง สาเหตุอาจเกิดจาก pituitary microadenoma ได้ เนื่องจากการ enhance ของต่อมใต้สมองที่ปกติกับพยาธิสภาพของ microadenoma ใกล้เคียงกัน ซึ่งอาจจะต้องตรวจ dynamic enhanced เอ็มอาร์ไอสมองเพื่อแยกภาวะดังกล่าวต่อไป

ส่วนผู้ป่วยอีกกลุ่มที่พบเป็น nodule ที่ pituitary stalk สาเหตุอาจเกิดจาก langerhan cell histiocytosis, metastasis หรือ lymphoma ก็ได้ แต่เนื่องจากไม่มีผลการตรวจที่แน่นอนทางพยาธิวิทยา จึงไม่สามารถบอกสาเหตุได้ชัดเจน ลักษณะของพยาธิสภาพบริเวณดังกล่าวมีผลต่อการทำงานของ hypothalamic-pituitary-gonadal axis ได้

ข้อจำกัดของการศึกษานี้มีหลายประการ ได้แก่รูปแบบการศึกษาที่เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง จำนวนของผู้ป่วยในการศึกษาอาจน้อยเกินไปและไม่

สามารถตามประวัติของผู้ป่วยจากแฟ้มผู้ป่วยนอกได้ทุกราย

### สรุป

แม้ว่าการตรวจเอ็มอาร์ไอของกลุ่มอาการ central precocious puberty ส่วนใหญ่จะไม่พบพยาธิสภาพที่แน่ชัด แต่ก็จำเป็นต้องตรวจเพื่อแยกโรคที่สามารถรักษาได้ เช่น เนื้องอก การใช้ความสูงของต่อมใต้สมองที่มากกว่า 5.25 มม. อาจมีประโยชน์ในการติดตามผลการรักษาด้วยยา ซึ่งจำเป็นต้องมีการศึกษาต่อไป

### กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ รศ.พญ.สุภาวดี ลิขิตมาศกุล สาขาวิชาต่อมไร้ท่อ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ที่ให้คำแนะนำในการทำวิจัย และคุณเอนก สุวรรณบัณฑิต ที่ช่วยคำนวณและวิเคราะห์ค่าทางสถิติในการศึกษานี้

### เอกสารอ้างอิง

- Cassio A, Cacciari E, Zucchini S, Balsamo A, Diegoli M, Orsini F. Central precocious puberty clinical and imaging aspects. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; **13**: 703-8.
- Fahmy JL, Kaminsky CK, Kaufman F, Nelson MD, Parisi MT. The radiological approach to precocious puberty. *Br J Radiol* 2000; **73**: 560-67.
- Robben SG, Oostdijk W, Drop SL, Tanghe HL, Vielvoe GJ, Meradji M. Idiopathic isosexual central precocious puberty magnetic resonance findings in 30 patients. *Br J Radiol* 1995; **68**: 34-38.
- Rieth KG, Comite F, Dwyer AJ, et al. CT of cerebral abnormalities in precocious puberty. *Am J Roentgenol* 1987; **148**: 1231-38.
- Franzese A, Buongiovanni C, Bellioren G, et al. Pineal cyst in a girl with central precocious puberty. *Clin Pediatr* 1997; **9**: 543-45.
- Sharafuddin MJ, Luisiri A, Garibaldi LR, et al. MR Imaging diagnosis of central precocious puberty : Importance of changes in the shape and size of the pituitary gland. *Am J Roentgenol* 1994; **162**: 1167-73.
- Argyropoulou M, Perignon F, Brunelle F, Brauner R, Rappaport R. Height of normal pituitary gland as a function of age evaluated by magnetic resonance imaging in children. *Pediatr Radiol* 1991; **21**: 247-49.
- Gupta R, Ammini AC. Precocious puberty with pituitary gland hyperplasia: Two cases in one family. *Pediatr Radiol* 1996; **26**: 418-20.
- Kornreich L, Horev G, Blaser S, Daneman D, Kauli R, Grunbaum M. Central precocious puberty : Evaluation by neuroimaging. *Pediatr Radiol* 1995; **25**: 7-11.
- Wheeler MD, Styne DM. Diagnosis and management of precocious puberty. *Pediatr Clin North Am* 1990; **37**: 1255-67.
- Arita K, Ikawa F, Kurisu K, et al. The relationship between magnetic resonance imaging finding and clinical magnifications of hypothalamic hamartoma. *J Neurosurg* 1999; **91**: 212-20.
- Nogueira K, Liberman B, Rodrigues F, et al. hCG-Secreting pineal teratoma causing precocious puberty : Report of two patients and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; **15**: 1195-201.
- Zumkeller W, Jassoy A, Lebek S, Nagel M. Clinical endocrinological and radiological features in a child with McCune-Albright syndrome and pituitary adenoma. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; **14**: 553-59.
- Rapaport R, Logrono R. Primary empty sella syndrome in childhood association with precocious puberty. *Clin Pediatr* 1991; **30**: 466-70.