

ΧΡΥΣΑΝΘΗ ΜΑΡΑΚΑΚΗ

“Μελέτη της φλοιοεπινεφριδικής λειτουργίας και των ψυχολογικών χαρακτηριστικών κοριτσιών με πρόωμη αδρεναρχή”

Περίληψη

Εισαγωγή Στα προεφηβικά παιδιά η ήπια επινεφριδιακής προέλευσης υπερανδρογοναιμία εμφανίζεται κλινικά ως πρόωμη αδρεναρχή (ΠΑ), η οποία ορίζεται ως η εμφάνιση τρίχωσης εφηβίου ή και μασχάλης πριν από την ηλικία των 8 χρόνων στα κορίτσια και πριν από την ηλικία των 9 στα αγόρια. Δυνατόν να συνυπάρχουν εμφάνιση εφηβικής οσμής ιδρώτα, σμηγματόρροια και ακμή. Βιοχημικά χαρακτηρίζεται από αυξημένες συγκεντρώσεις επινεφριδιακών ανδρογόνων και κυρίως της DHEAS. Μέχρι πρόσφατα η ΠΑ θεωρούνταν μια καλοήθης κατάσταση αλλά νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα υπογραμμίζουν ότι πέρα από την επιτάχυνση της αύξησης, της σωματικής ανάπτυξης και της σκελετικής ωρίμανσης η ενωρίτερη περίσσεια ανδρογόνων, φαίνεται να αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου. Το πρότυπο της πρόωμης αδρεναρχής στα προεφηβικά κορίτσια αποτελεί ιδανικό μοντέλο για την παρατήρηση της επίδρασης των επινεφριδιακών ανδρογόνων στον οργανισμό και στα ψυχολογικά χαρακτηριστικά των κοριτσιών αυτών, μια και οι γονάδες δεν έχουν ξεκινήσει ακόμα τη λειτουργία τους.

Υλικό-Μέθοδοι Με σκοπό να διερευνήσουμε τυχόν συσχέτιση του στρες με την ΠΑ σχεδιάσαμε μια συγχρονική διατμηματική περιγραφική μελέτη (cross sectional) με τη συμμετοχή 53 κοριτσιών με ΠΑ και παρόμοιου αριθμού (41) υγιών κοριτσιών της ίδιας ηλικίας, τα οποία αποτελέσαν τους μάρτυρες. Σε κάθε παιδί που συμμετείχε στη μελέτη έγινε ενδελεχής κλινική εξέταση και λήφθηκαν λεπτομερή στοιχεία από το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό. Ο εργαστηριακός έλεγχος (γλυκόζη, ινσουλίνη, λιπίδια, ανδρογόνα) πραγματοποιήθηκε σε όλα τα κορίτσια με ΠΑ καθώς και εκτίμηση της οστικής ηλικίας σύμφωνα με τα πρότυπα του άτλαντα Greulich and Pyle. Η σχέση ΠΑ και στρες εκτιμήθηκε με ψυχολογικά εργαλεία, σταθμισμένα για τον ελληνικό πληθυσμό και μέτρηση κορτιζόλης σάλιου, πρωί και βράδυ, και στις 2 ομάδες.

Αποτελέσματα Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 94 κορίτσια ηλικίας 5-10,5 ετών που παρακολουθούνται στο Παιδοενδοκρινολογικό Ιατρείο της Γ' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Διαπιστώθηκε ότι οι γονείς αναζητούν ιατρική συμβουλή σύντομα μετά την εμφάνιση της τριχοφυΐας (ΜΟ 0,7 έτη μετά την εμφάνιση της αδρεναρχής) λόγω της ανησυχίας για πιθανή πρόωμη εμμηναρχή στα κορίτσια. Από τα κορίτσια με ΠΑ εφηβική οσμή του ιδρώτα παρουσιάζουν κατά την εξέταση 66% των κοριτσιών (35/53) και ακμή 41,5% (22/53) των κοριτσιών. Τα κορίτσια με ΠΑ ηλικίας ≤ 9 ετών (n:51) παρουσιάζουν αυξημένο BMI σε σχέση με τους αντίστοιχους μάρτυρες (n:35) [μέσο (\bar{x}) BMI SDS (\pm SD) ΠΑ: $1,3 \pm 1,1$ vs μάρτυρες $0,82 \pm 1$, p value=0,05]. Επίσης στο σύνολο των κοριτσιών με ΠΑ το μέσο ύψος είναι μεγαλύτερο από των μαρτύρων (\bar{x} height SDS ΠΑ: $0,755 \pm 1,0$ vs μάρτυρες $0,21 \pm 1,14$, p value=0,02). Στα κορίτσια με ΠΑ κατά τη διάγνωση δεν υπάρχει διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας, υπερινσουλιναιμία ή δυσλιπιδαιμία. Παρατηρείται ωστόσο αυξημένη τιμή της DHEAS (\bar{x} : 98 ± 49 mg/dl), με φυσιολογικές τιμές των υπολοίπων ανδρογόνων. Η οστική ηλικία στη συντριπτική πλειοψηφία των κοριτσιών με ΠΑ προηγείται της χρονολογικής (51/53). Κατά τη διάγνωση της ΠΑ κορίτσια η μέση διαφορά οστικής από χρονολογική ηλικία ήταν $1,03 \pm 0,8$ SD. Διαπιστώθηκε επίσης θετική συσχέτιση των επιπέδων της DHEAS με τη διαφορά οστικής-χρονολογικής ηλικίας στα κορίτσια με ΠΑ ($r=0,344$, pvalue<0,05). Ισχυρότερη συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ BMI SDS και διαφορά οστικής-χρονολογικής ηλικίας ($r=0,392$, pvalue<0,01). Τα παιδιά συνολικά δεν παρουσιάζουν κλινικά σημαντική ψυχοπαθολογία μια και παρουσίασαν

φυσιολογικά σκορ στις ψυχομετρικές δοκιμασίες. Παρατηρείται ωστόσο στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας των κοριτσιών με ΠΑ και της ομάδας των μαρτύρων και στις δύο δοκιμασίες που συμπλήρωσαν τα παιδιά. Στη δοκιμασία SCAS που ανιχνεύει το στρες των παιδιών (σκορ ΠΑ $26,8 \pm 11,9$ vs μάρτυρες $21,3 \pm 11,3$) και στη δοκιμασία DSRS που συμπλήρωσαν τα παιδιά και ανιχνεύει καταθλιπτικόμορφα συμπτώματα (σκορ ΠΑ $7,8 \pm 2,8$ vs μάρτυρες $6,5 \pm 3,0$) -και στα δύο τεστ $p \text{ value} < 0,05$. Αντίθετα στη δοκιμασία Achenbach (CBCL) που συμπληρώθηκε από τους γονείς δεν υπάρχει διαφορά, διαπίστωση που εξηγείται από το γεγονός ότι τα κορίτσια στο σύνολό τους δεν εμφανίζουν κλινική ψυχοπαθολογία ώστε να γίνει αντιληπτή από τους γονείς.

Συμπεράσματα: Προεφηβικά κορίτσια με ΠΑ παρουσιάζουν αυξημένο βάρος και ύψος σε σχέση με συνομήλικά τους υγιή κορίτσια. Παρουσιάζουν επίσης επιτάχυνση της οστικής ηλικίας η οποία συσχετίζεται με την τιμή της DHEAS και του BMI. Τα κορίτσια με ΠΑ που μελετήθηκαν εμφανίζουν υψηλότερα σκορ σε ψυχομετρικές δοκιμασίες που εκτιμούν το άγχος και την παιδική κατάθλιψη χωρίς να παρουσιάζουν παθολογική κλινική συμπτωματολογία ώστε να απαιτείται η περαιτέρω αξιολόγηση τους. Δεν εκτιμήθηκε εάν η ανωτέρω παρατήρηση μπορεί είναι αίτιο ή αποτέλεσμα της ΠΑ.

Τα ευρήματα της μελέτης επιβεβαιώνουν την ανάγκη για εξατομικευμένη προσέγγιση και συστηματική παρακολούθηση των κοριτσιών με ΠΑ. Μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες απαιτούνται για να καθοριστεί η σχέση της ΠΑ με το στρες και να μελετηθεί ο σχετικός μεταβολικός κίνδυνος

Summary

Introduction Excess of adrenal androgens before puberty is responsible for the appearance of pubic hair before age 8 yr in girls and 9 yr in boys which is defined as premature adrenarche (PA). Axillary hair, apocrine odor and acne may also be present. The plasma concentrations of adrenal androgens, and mainly DHEAS, are increased for age. PA was considered to be a benign condition but recent data indicate that apart from the increased growth velocity and the advanced bone maturation, the earlier androgen excess seems to predispose to metabolic syndrome. The model of PA in prepubertal girls can be an ideal observation model in order to study the influence of adrenal androgens to the human body and to the psychological characteristics, since the gonads have not yet initiated their steroid production. We aimed to elucidate any differences in laboratory findings, growth velocity, bone maturation and psychological profile between girls with PA and their healthy peers in a sample of Greek girls.

Subjects and Methods The study included 53 girls diagnosed with premature adrenarche and 41 healthy peers who were recruited from the community and matched to the PA group on age (controls). All participants underwent baseline biochemical and hormonal measurements and completed a battery of psychological tests. Anxiety symptoms were assessed using the Hellenic Spence Children's Anxiety Scale (SCAS-GR) and depressive symptoms were measured using the Hellenic edition of the Depression Self-Rating Scale for Children (DSRS). Parents completed the Achenbach Child Behavior Checklist (CBCL). Bone age was determined by the standards of Greulich and Pyle. Salivary cortisol was collected immediately on awakening and at 20:00 in the evening of the same day in order to be used as biomarker of stress.

Results A total of 94 prepubertal girls, aged 5-10,5 yr, participated in the study, which took place at the 3rd Department of Pediatrics of the Attikon University Hospital. The patients' parents seek for medical advice soon after the appearance of pubic hair (mean 0,7 yr after the appearance of pubic hair) and their main concern is premature menarche in their girls. Apocrine odor is present at the 66% (35/53) and acne at 41,5% (22/53) of the girls with PA. The girls with PA

aged ≤ 9 yr (51) have an increased BMI SDS in comparison to controls (35) (mean BMI SDS PA: $1,3 \pm 1,1$ vs controls $0,82 \pm 1$, p value=0,05). Furthermore the group of the girls with PA demonstrated increased Height SDS (mean height SDS PA $0,755 \pm 1,0$ vs controls $0,21 \pm 1,14$, pvalue=0,02). Hyperinsulinemia, dyslipidaemia or increased fasting glucose was not observed in the PA group. The plasma concentrations of DHEAS (mean 98 ± 49 $\mu\text{g/dl}$) were elevated, while the concentrations of the other adrenal androgens ($\Delta 4$ androstendione, testosterone) were within normal limits. The bone age was found to be accelerated in almost all of the girls with PA studied (51/53). At the time of diagnosis of PA the mean difference between bone and chronological age is $1,03 \pm 0,8$ SD. Statistical analysis showed that DHEAS is correlated with the difference between bone and chronological age ($r=0,389$ significant at the 0,05 level). Stronger correlation was found between BMI SDS and the difference between bone and chronological age ($r=0,344$ significant at the 0,01 level). The girls studied (both groups) did not demonstrate abnormal psychometric profiles according to the normal values from the psychological tests they completed. However there is significant difference (p value $<0,05$) between the scores at the SCAS (PA score $26,8 \pm 11,9$ vs controls $21,3 \pm 11,3$) and DSRS (PA score $7,8 \pm 2,8$ vs control $6,5 \pm 3,0$) tests, which were completed by the girls. Parent-reported data scores on childhood adversities and psychosomatic and emotional symptoms (Achenbach test) did not show any difference between the two groups.

Conclusions In this cross-sectional study we found that prepubertal girls with PA exhibit increased weight and height in comparison to their peers as well as advanced bone maturation. Plasma levels of DHEAS and BMI SDS may represent candidates responsible for potentiating BA advancement since these two parameters were highly associated with bone age advancement. The results of the psychometric tests of the girls with PA were associated with anxiety and depressive symptoms, without clinical psychopathology and therefore without need for further psychological evaluation. We did not examine whether this finding is the cause or the result of PA. The findings of this study confirm the need for a detailed prospective investigation to determine the association between PA and stress and to study the related metabolic risks.