

KONGENITALNA ADRENALNA HIPERPLAZIJA UDRUŽENA SA MENTALNIM POREMEĆAJIMA – PRIKAZ SLUČAJA

Roberto Grujičić¹, Jovana Maslak¹, Sanja Stupar¹,
Milica Pejović Milovančević^{1,2}

¹Institut za mentalno zdravlje, Beograd

²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Apstrakt: Uvod: Kongenitalna adrenalna hiperplazija (KAH) je nasledno autozomno-recesivno oboljenje koje se karakteriše defektom u sintezi steroidnih hormona adrenalnog korteksa što rezultira visokim nivoima androgena u serumu. Dokazano je da androgeni imaju značajan uticaj na mozak u razvoju tokom prenatalnog i postnatalog života, što može da vodi u slabije neurokognitivno funkcionisanje i doprinese razvoju psihijatrijskih bolesti. **Cilj:** U ovom radu prikazaćemo pacijentkinju sa KAH koja je u adolescentnom periodu razvila ozbiljne psihijatrijske tegobe. Cilj prikaza je razmatranje uzročno-posledične veze ova dva poremećaja i razmatranje dijagnostičko-terapijskih modaliteta u cilju prevencije i lečenja. **Prikaz slučaja:** Pacijentkinji je na rođenju postavljena dijagnoza klasične forme KAH. Nakon visemesečne supstitucione terapije kortikosteroidima, pacijentkinja je na uzrastu od 7 meseci tretirana hirurški, kada je rađena vaginoplastika i klitoroplastika. Pacijentkinja je u ranom adolescentnom periodu razvila ozbiljne psihijatrijske tegobe iz depresivno-anksioznog spektra praćene poremećajem u kontroli impulsa i agresivnošću. U prikazu su opisane sprovedene dijagnostičko-terapijske intervencije sprovedene na Kliničkom odeljenju za decu i adolescente Instituta za mentalno zdravlje. **Zaključak:** S obzirom na postojanje dokaza o uticaju KAH na kognitivne sposobnosti i psihosocijalno funkcionisanje, neophodno je osmisliti i sprovesti komplementarne multidisciplinarne dijagnostičko-terapijske intervencije kod ovih pacijenata. Ovakve intervencije bi za cilj imale prevenciju nastanka psihijatrijskih komorbiditeta i sledstveno poboljšanje kvaliteta života i funkcionalnosti ovih pacijenata.

Cljučne reči: Kongenitalna adrenalna hiperplazija; psihijatrija; zlostavljanje i zanemarivanje; agresivnost

Uvod

Kongenitalna adrenalna hiperplazija (KAH) je nasledno autozomno-recesivno oboljenje koje se karakteriše spektrom deficita u sintezi steroidnih hormona adrenalnog korektsa. U najvećem broju slučajeva KAH je uzrokovan poremećajem u sintezi gena za enzim 21-hidroksilazu (CYP21 gen), što za posledicu ima poremećaj u sintezi kortizola i aldosterona [1]. Niski nivoi sinteze kortizola rezultiraju povećanom produkcijom adenokortikotropnog hormona (ACTH) što dovodi do povećane sinteze steroidnih prekursora i visokih nivoa androgena u serumu. Ovakav visok nivo androgena prisutan je još od rane embriogeneze i najčešće utiče na proces virilizacije spoljašnjih genitalija kod devojčica [1]. Osim na fenotipsku ekspresiju genitalija, poznato je da povišena koncentracija polnih hormona u organizmu ima značajan uticaj na mozak u razvoju. Velikim brojem studija je pokazano da polni hormoni svoj uticaj u velikoj meri ispoljavaju na razvoj regiona mozga odgovornih za psihoseksualnu diferencijaciju (rodni identitet, rodne uloge i seksualna orijentacija) i neurokognitivno funkcionisanje [2-4]. Osim na mozak u razvoju, pokazano je da adrenalne krize i visoki nivoi hormona utiču i na mozak kod odraslih pacijenata sa KAH [5].

Ono što je i dalje nejasno jeste u kojoj meri prenatalna i postnatalna ekspozicija akumuliranim androgenima utiče na razvoj mozga, kao i kakav uticaj imaju kako endogeni tako i egzogeni (supstitutivni) hormoni u postnatalnom periodu na psihosocijalni razvoj deteta sa KAH.

Iz ovog razloga, u poslednje dve decenije rađena su ekstenzivna istraživanja vezana za psihijatrijski komorbiditet kod dece, adolescenata i odraslih sa KAH. Naime, pokazano je da kod mladih pacijenata sa KAH postoji viša incidencija psihijatrijskih simptoma kao što su anksiozno-depresivni simptomi, problemi u sferi mišljenja, pažnje i socijalnog funkcionisanja. Takođe, pokazano je da devojčice sa KAH značajno češće ispoljavaju rizično, agresivno i internalizujuće ponašanje u poređenju sa zdravim kontrolama [6-8]; kod dečaka se značajno češće javlja zloupotreba psihoaktivnih supstanci, kao i suicidalne ideje i pokušaji [7].

Konvencionalni tretman osoba sa KAH obuhvata medikamentoznu supstituciju hormona kao i hirurške metode rekonstrukcije genitalija. Iako se pretpostavlja da će ovakve intervencije u ranom periodu dovesti do poboljšanja psihosocijalnog blagostanja osobe i boljeg kvaliteta života, postoje studije koje pokazuju da ovakve metode potencijalno uzrokuju emocionalne probleme kod ovakvih pacijenata [9,10]. Iako postoje jasni dokazi o izloženosti ovih pacijenata raznim psihijatrijskim stanjima, psihološka podrška često ne ulazi u rutinski tretman. Neophodne su dodatne studije koje bi pokazale ishod postojećih intervencija i naglasile potrebu za specifičnim psihosocijalnim ranim i kontinuiranim intervencijama, odnosno podrškom dece sa KAH.

Prikaz slučaja

NN je devojčica rođena iz druge, održavane trudnoće. Trudnoća je održavana lekovima iz grupe tokolitikata, usled prevremenih kontrakcija. Porodaj je završen u terminu, carskim rezom, plodova voda je bila zamućena i žuta. Po rođenju novorođenčice je opisano kao asfiktično, hipertrofično, upućeno u jedinicu intenzivne nege. PTM 4350gr, PTD 53cm; AS 8/9. Na rođenju postavljena sumnja na dijagnozu KAH. Bila je u jedinici intenzivne nege na oksigenoterapiji, rehidrirana 48 časova uz simptomatsku terapiju. Nakon stabilizovanja dobila je BCG vakcinu. Na uzrastu od 18 dana realizovana prva hospitalizacija na Odeljenju endokrinologije Univerzitetske dečje klinike (UDK) zbog nediferenciranih genitalija. Nakon citogenetskog nalaza (46, XX) postavljena je dijagnoza KAH – klasična forma. Ordinirana je sledeća terapija: Hydrocortison 0,375mg *per diem* uz 1gram soli. Na uzrastu sedam meseci izvršen operativni zahvat u UDK – *Resectio corpora cavernosa et clitoroplastica*.

Prema heteroanamnestičkim podacima dobijenim od majke rani psihomotorni razvoj devojčice (razvoj govora i motorike) proticao je uredno. Uključena je u jaslice na uzrastu od 19 meseci. Devojčica je imala primarnu enurezu skoro svake noći do uzrasta od 13 godina. Na uzrastu 5 godina i šest meseci operisala je strabizam. Majka opisuje da devojčica dugo nije bila sasvim motorički spretna, odnosno nije bila samostalna u oblačenju. Opisuje je i kao emocionalno nezrelu u odnosu na svoje vršnjake. U anamnezi nije bilo podataka vezanih za povrede glave, krize svesti, druge operacije i telesne povrede.

Prvi psihijatrijski pregled u Institutu za mentalno zdravlje (IMZ) realizovan je na uzrastu 14 godina i 4 meseca zbog bezvoljnosti i izostanaka iz škole. Devojčica je bila izložena vršnjačkom nasilju u školi, a kod kuće fizičkom i emocionalnom zlostavljanju od strane oca. Devojčica se oduvek družila isključivo sa dečacima, kao mala pričala je u muškom rodu i oblačila se kao dečak. Kako navodi, nije volela „igračke za devojčice“, uglavnom se igrala autićima i superherojima. Početkom četvrtog razreda počinje da se osamljuje, retko svoje slobodno vreme provodi u društvu. Počinje da komunicira sa nepoznatim ljudima putem društvenih mreža, a vreme uglavnom provodi igrajući igrice. Povremeno je bila verbalno i fizički agresivna prema predmetima u kući i prema majci. Devojčica je promenljivog raspoloženja, sa izraženom diskontrolom impulsa. Često izostaje iz škole, ima puno neopravdanih izostanaka i dovedeno je u pitanje završavanje školske godine. Kada ne ode u školu, vreme provodi pasivno, po ceo dan bi ležala ili igrala igrice. Majka je zaposlena i često nije imala uvid u to kako devojčica provodi vreme.

Prema autoanamnestičkim podacima, devojčica opisuje da je uglavnom tokom dana na internetu gde stiže nove prijatelje. Devojčica referiše o narušenim porodičnim odnosima, tvrdi da ih je otac verbalno i fizički maltretirao. Otac aktuelno ima zabranu prilaska, ali devojčica strahuje da otac ponovo ne počne da ih maltretira.

Tokom hospitalizacije sprovedene su sledeće dijagnostičko-terapijske procedure: pedijatrijski pregled, EEG snimanje, psihološko testiranje, individualna i grupna psihoterapija, kao i pedagoško vođenje.

Rezultati psiholoških testova (WB skala, Rošah tehnika, Mahover tehnika) ukazuju na prosečno razvijene vizuo-spacijalne sposobnosti i značajno slabije razvijene verbalne sposobnosti kao i elemente socijalne nezrelosti. Procena intelektualnih sposobnosti ukazuje na značajnu razliku između verbalnog količnika koji odgovara kategoriji lake mentalne zaostalosti (IQv-63) i neverbalnog koji je u kategoriji proseka (IQm-83) te je snižena vrednost ukupnog količnika inteligencije (IQt-69). Prilikom primene projektivnih tehnika registruje se usporena i oslabljena ideo-asocijativna aktivnost kao korelat depresivnosti, kao i teškoće u verbalizaciji. Aktuelno afektivno funkcionisanje je obeleženo depresivnim izmenama, a emocionalna modulacija je značajno ispod očekivanog za uzrast, te je verovatnije javljanje epizoda afektivne diskontrole, a na bihevioralnom planu se može očekivati značajan stepen negativizma i opozicionalnosti. EEG nalaz je bio uredan.

Tokom hospitalizacije uočene su tegobe u vidu bezvoljnosti, ispoljavanja verbalne i fizičke agresije, teškoća pri koncentraciji i izraženo socijalno povlačenje i postavljena je dijagnoza depresivnog poremećaja ponašanja (F92.0).

Diskusija

Ovaj prikaz slučaja ilustruje devojčicu sa dijagnozom KAH, kod koje su se u adolescentnom periodu razvili psihički i ponašajni problemi koji su doveli do značajnih problema u svakodnevnom funkcionisanju.

Kod devojčice je zabeleženo intelektualno funkcionisanje na nivou lake mentalne ometenosti. Studije rađene na pacijentima sa KAH pokazale su značajne promene u kognitivnom funkcionisanju koje su najverovatnije posledica uticaja povišene koncentracije androgena na prenatalni i postnatalni razvoj mozga. Neuroimidžing studije sprovedene na pacijentima sa KAH pokazale su značajne reduktivne promene bele mase [11,12] u poređenju sa zdravim kontrolama. Lezije bele mase su bile difuzno rasprostranjene po moždanim regionima, ali najčešće su detektovane u periventrikularnim regionima, cerebelumu, hipokampusu, talamusu i moždanom stablu. Dalje ispitivanje je pokazalo da je kognitivno funkcionisanje (radna memorija, brzina rešavanja zadataka) bilo sniženo kod ovih osoba u poređenju sa kontrolama koje su imale isti nivo obrazovanja. Tačan mehanizam nastanka ovih lezija je i dalje nedovoljno razjašnjen. Međutim, pokazano je da ekspozicija povišenim nivoima androgena i 17-OH-progesterona uzrokuje destabilizaciju mijelina vodeći u njegovu degeneraciju [13]. Pored toga, dodatna izloženost jatrogenim steroidima može da utiče na maturaciju neurona i njihovu mijelinizaciju preko inhibicije diferencijacije oligodendrocitnih prekursora [13]. Takođe, pokazano je i da nedostatak aldosterona može da indukuje promene u strukturi cerebralnih arterija, te stoga i sledstvenu ishemiju bele mase [13].

Pacijentkinja iz prikaza je imala značajne probleme sa kontrolom impulsa i ponašanja ispoljavajući značajne heteroagresivne epizode tokom preadolescentnog i adolescentnog perioda. U literaturi je ustanovljena značajno povišena impulsivnost i agresivno ponašanje kod devojčica sa dijagnozom KAH. Studije koje su istraživale uticaj prenatalne ekspozicije androgena, takođe ukazuju na značajno povišene skorove agresivnosti i hiperaktivnosti [14,15].

Morfološka i funkcionalna podloga agresivnosti kod ovih pacijentkinja nije u potpunosti razjašnjena. Međutim, struktura za koju se smatra da predstavlja fokus za razvoj agresivnosti je medijalno amigdaloidno jedro [16]. Naime, kod sisara (glodara i primata) koji su izloženi sličnim hormonalnim uticajima kao pacijenti sa KAH, pronađena je veća gustina androgenih receptora u medijalnom amigdaloidnom jedru te su ove životinje ispoljavale značajno češće agresivno ponašanje [15]. Merke i saradnici su takođe pokazali da postoji smanjen volumen ovog jedra kod pacijenata sa KAH, što je moguća strukturalna podloga za agresivnost kod ovih pacijenata [17].

Kako iz prikaza vidimo, devojčica se oduvek družila sa dečacima, kao mala pričala je u muškom rodu i oblačila se kao dečak. U literaturi je pokazano da devojčice sa KAH mnogo češće biraju da se igraju sa dečacima. U igri najčešće koriste „igračke za dečake” (kao što su autići) i nešto agresivnije igre poput rvanja i tuče [18]. U vezi sa tim, devojčice sa KAH i u drugim studijama pokazuju značajno češće narušen rodni identitet i snižene heteroseksualne interese [4,19]. Izloženost ovakvim spoljašnjim uticajima može da bude dodatno objašnjenje za povećan nivo agresivnosti i hiperaktivnosti kod ovih devojčica.

Glavne tegobe kod pacijentkinje iz prikaza, pored poremećaja kontrole impulsa i agresivnosti, bile su iz anksiozno-depresivnog spektra. Navedene tegobe su bile izražene u meri da su dovodile do socijalne izolacije, hipobulije i znatno narušene funkcionalnosti kako u školi tako i van nje. Studije koje su ispitivale druge moždane regione kod dece sa KAH su pokazale su abnormalnosti u strukturi i funkciji nekoliko drugih regiona: temporalnog lobusa, amigdala i hipokampusa [11,17]. Kada se uporede sa zdravim kontrolama, deca koja su izložena prenatalnoj deficijenciji glikokortikoida, kao i postnatalnoj terapiji istim, imale su značajno snižene volumene navedenih moždanih regiona. Pretpostavlja se da su alteracije u funkciji ovih regiona podloga za razvoj psihijatrijskih simptoma kod ovih osoba, kao što su depresivnost i anksiozne tegobe. Takođe, pokazano je da devojčice sa KAH imaju naglašen odgovor na negativne facijalne ekspresije emocija (ljutnja i strah) [20].

Zaključak

Potrebna su ekstenzivnija i prospektivna istraživanja kako bi se utvrdile psihosocijalne poteškoće kod pacijenata sa dijagnozom KAH. Ovakve studije bi u budućnosti umnogome pomogle u planiranju i realizovanju novih strategija u terapiji ovih pacijenata. S obzirom na hroničan tok i raznolikost u simptomatologiji ove kongenitalne bolesti, ovim prikazom smo želeli da ukažemo na

važnost multidisciplinarnе saradnje u terapijskom procesu pacijenata sa KAH. Kompletan i pravovremeni multidisciplinarni pristup i praćenje ovih pacijenata potencijalno bi doveo do smanjivanja psihijatrijskog komorbiditeta kod ovih pacijentkinja, kao i sledstveno boljeg kvaliteta života.

CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA ASSOCIATED WITH MENTAL DISORDERS – A CASE REPORT

Roberto Grujicic¹, Jovana Maslak¹, Sanja Stupar¹,
Milica Pejovic Milovancevic^{1,2}

¹Institute of Mental Health, Belgrade, Serbia

²Faculty of Medicine University of Belgrade, Serbia

Abstract: Introduction: Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is an inherited autosomal recessive disorder characterized by a defect in the synthesis of steroid hormones of the adrenal cortex. This defect results in elevated serum androgen levels. Androgens have been shown to have a significant effect on the developing brain during prenatal and postnatal period, which can lead to impaired neurocognitive functioning and contribute to the development of psychiatric disorders. **The aim:** In this paper, we will present a patient with CAH who developed serious psychiatric problems during adolescence. The aim of this case report is to discuss a possible connection between these two conditions and to consider possible diagnostic and therapeutic interventions. **Case report:** The patient was diagnosed with the classic form of CAH at birth. After months of corticosteroid substitution therapy, the patient was surgically treated at 7 months of age with vaginoplasty and clitoroplasty. The patient developed serious psychiatric problems from the depressive-anxiety spectrum in the early adolescent period, followed by impaired impulse control and aggression. This report illustrates the diagnostic and therapeutic interventions conducted at the Clinical Department for Children and Adolescents of the Institute of Mental Health. **Conclusion:** Given the abundant evidence on the impact of CAH on cognitive ability and psychosocial functioning, it is necessary to develop and implement complementary multidisciplinary diagnostic and therapeutic interventions in these patients. Such interventions would aim to prevent the onset of psychiatric comorbidities and consequently improve the quality of life and functionality of these patients.

Key words: *Congenital adrenal hyperplasia, psychiatry, abuse and neglect, aggressiveness*

Literatura:

1. Speiser PW. Congenital Adrenal Hyperplasia. F1000Research [Internet]. 2015 Aug 20;4(F1000 Faculty Rev):601. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26339484>
2. Frisén L, Nordenström A, Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Jansson PO, et al. Gender Role Behavior, Sexuality, and Psychosocial Adaptation in Women with Congenital Adrenal Hyperplasia due to CYP21A2 Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 Sep 1;94(9):3432-9. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0636>
3. Nordenstrom A, Frisen L, Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Jansson PO, et al. Sexual function and surgical outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 deficiency: clinical perspective and the patients' perception. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Aug;95(8):3633-40.
4. Pasterski V, Zucker KJ, Hindmarsh PC, Hughes IA, Acerini C, Spencer D, et al. Increased Cross-Gender Identification Independent of Gender Role Behavior in Girls with Congenital Adrenal Hyperplasia: Results from a Standardized Assessment of 4- to 11-Year-Old Children. *Arch Sex Behav*. 2015 Jul;44(5):1363-75.
5. Kamoun M, Feki MM, Sfar MH, Abid M. Congenital adrenal hyperplasia: Treatment and outcomes. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Oct;17(Suppl 1):S14-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24251136>
6. Idris AN, Chandran V, Syed Zakaria SZ, Rasat R. Behavioural Outcome in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia: Experience of a Single Centre. Dufau ML, editor. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2014;2014:483718. Available from: <https://doi.org/10.1155/2014/483718>
7. Falhammar H, Butwicka A, Landén M, Lichtenstein P, Nordenskjöld A, Nordenström A, et al. Increased Psychiatric Morbidity in Men With Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 Mar 1;99(3):E554-60. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3707>
8. Liang H-Y, Chang H-L, Chen C-Y, Chang P-Y, Lo F-S, Lee L-W. Psychiatric manifestations in young females with congenital adrenal hyperplasia in Taiwan. *Chang Gung Med J*. 2008;31(1):66-73.
9. Diamond M, Sigmundson HK. Sex reassignment at birth. Long-term review and clinical implications. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997 Mar;151(3):298-304.
10. Raveenthiran V. Neonatal Sex Assignment in Disorders of Sex Development: A Philosophical Introspection. *J neonatal Surg* [Internet]. 2017 Aug 10;6(3):58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28920018>
11. Mnif MF, Kamoun M, Mnif F, Charfi N, Kallel N, Rekik N, et al. Brain magnetic resonance imaging findings in adult patients with congenital adrenal hyperplasia: Increased frequency of white matter impairment and temporal lobe structures dysgenesis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 Jan;17(1):121-7.

12. Webb EA, Elliott L, Carlin D, Wilson M, Hall K, Netherton J, et al. Quantitative Brain MRI in Congenital Adrenal Hyperplasia: In Vivo Assessment of the Cognitive and Structural Impact of Steroid Hormones. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2017 Nov 20;103(4):1330–41. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01481>
13. Bergamaschi R, Livieri C, Uggetti C, Candeloro E, Egitto MG, Pichiecchio A, et al. Brain white matter impairment in congenital adrenal hyperplasia. *Arch Neurol*. 2006 Mar;63(3):413-6.
14. Spencer D, Pasterski V, Neufeld S, Glover V, O'Connor TG, Hindmarsh PC, et al. Prenatal androgen exposure and children's aggressive behavior and activity level. *Horm Behav* [Internet]. 2017/11/01. 2017 Nov;96:156-65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28939371>
15. Pasterski V, Hindmarsh P, Geffner M, Brook C, Brain C, Hines M. Increased aggression and activity level in 3- to 11-year-old girls with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Horm Behav* [Internet]. 2007/06/06. 2007 Sep;52(3):368-74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17673215>
16. Aleyasin H, Flanigan ME, Russo SJ. Neurocircuitry of aggression and aggression seeking behavior: nose poking into brain circuitry controlling aggression. *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. 2018 Apr;49:184-91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29524848>
17. Merke DP, Fields JD, Keil MF, Vaituzis AC, Chrousos GP, Giedd JN. Children with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased amygdala volume: potential prenatal and postnatal hormonal effects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Apr;88(4):1760-5.
18. Pasterski V, Geffner M, Brain C, Hindmarsh P, Brook C, Hines M. Prenatal hormones and childhood sex segregation: Playmate and play style preferences in girls with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav*. 2011 Feb 1;59:549-55.
19. Kanhere M, Fuqua J, Rink R, Houk C, Mauger D, Lee PA. Psychosexual development and quality of life outcomes in females with congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2015;2015(1):21. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13633-015-0017-z>
20. Ernst M, Maheu FS, Schroth E, Hardin J, Golan LG, Cameron J, et al. Amygdala function in adolescents with congenital adrenal hyperplasia: a model for the study of early steroid abnormalities. *Neuropsychologia*. 2007 May;45(9):2104-13.

Dr Roberto GRUJIČIĆ, Institut za mentalno zdravlje, Beograd, Srbija

Dr Roberto GRUJICIC, Institute of mental health, Belgrade, Serbia

E-mail: roberto.grujicic@imh.org.rs