

PSIHOSOCIJALNO FUNKCIONIRANJE BOLESNICA S KONGENITALNOM ADRENALNOM HIPERPLAZIJOM

MARINA GRUBIĆ*

Rano izlaganje androgenima u bolesnica s kongenitalnom adrenalnom hiperplazijom (KAH) dovodi do maskulinizacije ponašanja. Djevojčice s KAH-om vole grublju i aktivniju igru izvan kuće, igračke tradicionalno namijenjene dječacima, ne zanimaju ih lutke, nakit i tipično ženske aktivnosti, češće za igru biraju dječake i više se bave sportom. U djevojaka i odraslih žena s KAH-om opisuju se općenito muški obrasci ponašanja u socijalnom funkcioniranju, pokazuju interes za tipično muška zanimanja, aktivnosti i način provođenja slobodnog vremena. One imaju značajno manje interesa za sve heteroseksualne aktivnosti te pokazuju manje interesa za ulogu majke i supruge, a više za karijeru. Rjeđe doživljavaju orgazam i imaju više problema tijekom spolnog odnosa. Velika većina žena s KAH-om imaju ženski spolni identitet, ali su češće biseksualne i homoseksualne orijentacije u odnosu na zdrave žene.

Deskriptori: KONGENITALNA ADRENALNA HIPERPLAZIJA, ANDROGENI, PONAŠANJE POVEZANO SA SPOLOM

Uvod

Kongenitalna adrenalna hiperplazija (KAH) je nasljedna metabolička bolest koja nastaje zbog nedostatka nekog od enzima potrebnih u sintezi kortizola. Najčešće se radi o manjku enzima 21-hidroksilaze (21-OH). Enzimski defekt rezultira smanjenom sintezom kortizola, te povećanom produkcijom ACTH iz prednje hipofize.

Hipersekrecija ACTH dovodi do hiperplazije nadbubrežnih žlijezda i nagomilavanja steroida koji se stvaraju prije specifičnog enzimskog bloka, primarno 17-hidroksiprogesterona (17 OHP) koji je supstrat enzima 21-OH, te steroida za čiju sintezu nije potreban specifičan enzim. Budući da enzim 21-OH ne sudjeluje u sintezi adrenalnih androgena, u bolesnika s manjkom 21-OH oni se izlučuju u povećanim količinama.

Razlikuju se tri kliničke forme bolesti: klasični oblik s potpunim nedostatkom 21-OH (s gubitkom soli), klasični oblik s nepotpunim nedostatkom 21-OH (bez gubitka soli) i neklasični oblici bolesti (simptomatski i asimptomatski) u kojima je enzimski defekt blaži i koncentracije androgena u krvi su niže nego u klasičnim oblicima bolesti. Hipersekrecija androgena u fetalnoj dobi uzrokuje virilizaciju vanjskog spolovila ženskih fetusa, pa se djevojčice s klasičnim oblikom bolesti rađaju s dvosmislenim spolovilom, koje u najvećem broju slučajeva zahtijeva kiruršku korekciju. Uvođenjem trajne peroralne supstitucije hidrokortizonom nakon rođenja normalizira se lučenje androgena i sprječava daljnja virilizacija. Rano prenatalno izlaganje ženskih fetusa visokim koncentracijama androgena ima međutim i dugoročne učinke na ponašanje tih osoba (1).

Opisuje se opća maskulinizacija ponašanja u djetinjstvu, odnosno sklop ponašanja koji se smatra prikladnim za dječake. Djevojčice s KAH-om vole grublju i aktivniju igru izvan kuće, igračke tradicionalno namijenjene dječacima, ne zanimaju ih lutke, nakit i tipično ženske aktivnosti, češće za igru biraju dječake, više se bave sportom i često ih nazivaju muškobanjastima (2-4). Veličina razlika varira, posebno kad se uspoređuju djevojčice s potpunim i nepotpunim oblikom bolesti, pri čemu su razlike više izražene u djevojčica s potpunim oblikom bolesti (5).

Mc Guire nije našao razlike u ponašanju povezanom sa spolom koristeći intervju, skalu maskuliniziranosti-feminiziranosti i listu preferiranih igara, u 15 bolesnica u dobi između 3 i 30 godina i kontrolne skupine (6). Suprotno tome Berenbaum i Snyder su pokazali da djevojčice s KAH-om značajno više vremena provode u maskuliniziranim igrama u odnosu na vršnjake. Više se igraju igračkama namijenjenim dječacima i više za igru biraju dječake, što je prisutno od rano djetinjstva do adolescencije (2).

Ponašanje djevojčica s KAH-om

Istraživanja ponašanja djevojčica i odraslih žena s KAH-om zbog nedostatka 21-OH jasno pokazuju da se one razlikuju od zdravih.

*KBC Zagreb
Klinika za pedijatriju

Adresa za dopisivanje:
Dr. sc. Marina Grubić, prof. psihologije
Klinika za pedijatriju KBC Zagreb
10000 Zagreb, Kišpatićeva 12
E-mail: marinagrubic@inet.hr

U istraživanju Berenbaum i Hines, direktnom opservacijom igre djevojčica s KAH-om i zdravih djevojčica pokazalo se da se djevojčice s KAH-om više igraju s tipično muškim igračkama i značajno manje s tipično ženskim nego djevojčice iz kontrolne grupe, iako su se obje grupe jednako igrale sa igračkama koje su neutralne, namijenjene podjednako dječacima i djevojčicama.

Djevojčice s KAH-om se manje igraju s lutkama i pokazuju manji interes za bavljenje malom djecom. Preferiraju igračke namijenjene dječacima, kao što su auti, kamioni, i imaju smanjeni interes za lutke (7). Ovi nalazi su potvrđeni u istraživanjima više autora iz različitih zemalja, upotrebljavajući intervju i upitnike, kao i promatranje igre. Razlike su dokazane u usporedbi s različitim kontrolnim grupama, uključujući zdrave sestre bolesnica i djevojčice izjednačene po demografskim karakteristikama.

Djevojčice s KAH-om pokazuju drugačije preferencije u izboru prijatelja za igru. Oko 50% njihovih prijatelja za igru su djevojčice i 50% su dječaci, dok se zdrave djevojčice u 80-90% slučajeva igraju sa djevojčicama (8).

U istraživanju Golomboka i Rusta pokazalo se da je na upitniku o načinu igre (PSAI - Pre-School Activities Inventory) ponašanje djevojčica s KAH-om više maskulinizirano nego što je to slučaj u zdravih djevojčica, ali ipak ne muški-tipično kao u zdravih dječaka (9). Razlike u ponašanju djevojčica s KAH-om i dječaka autori objašnjavaju socijalizacijskim procesima obzirom da su djevojčice s KAH-om odgajane kao djevojčice. S druge strane, iako se čini da je prenatalna razina androgena u djevojčica s KAH-om slična onoj u dječaka, razlikuju ih drugi aspekti izlaganja androgenima kao što je možda vrijeme djelovanja.

Ponašanje žena s KAH-om

Interes za tipično muške aktivnosti nastavlja se u adolescenciji i u odrasloj dobi. Adolescentice s KAH-om pokazuju interes za tipično muška zanimanja, npr. inženjer, pilot, građevinar (10). Takvi tipično muški odabiri zanimanja su pro-

nađeni u skoro svih djevojaka s klinički i genotipski težim oblikom bolesti (5). Povećani interes za tipično muške aktivnosti praćen je paralelno smanjivanjem tipično ženskih interesa, uključujući igre s igračkama za djevojčice i interesima za hobije i zanimanja koji su tipično ženski (5, 10).

Djevojke s KAH-om su muškobanjastog i agresivnijeg ponašanja, kasnije počinju izlaziti sa vršnjacima, imaju smanjeni interes za heteroseksualna druženja, od zabavljanja do seksualnih odnosa (11-13).

U odraslih žena opisuju se općenito muški obrasci ponašanja u socijalnom funkcioniranju. One imaju značajno manje interesa za druženje sa muškarcima, za svim heteroseksualnim aktivnostima te pokazuju manje interesa za ulogu majke i supruge, a više za karijeru. Žene s KAH-om koje su heteroseksualno aktivne, imaju manje iskustava s različitim heteroseksualnim aktivnostima, rjeđe doživljavaju orgazam, te imaju više problema tijekom spolnog odnosa. Subjektivna procjena zadovoljstva sa seksualnim aktivnostima je značajno niža.

Velika većina žena s KAH-om imaju ženski spolni identitet, a vrlo mali broj onih koje su nezadovoljne što su žene nisu uvijek one s najviše izraženom virilizacijom genitala ili najvećom razinom prenatalne izloženosti androgenima (14). Ipak, kad se uspoređi učestalost poremećaja spolnog identiteta u zdravih žena (1 u 30000 do 100000) i žena s KAH-om (1 u 14000) onda se može reći da je ta učestalost značajno veća u žena s KAH-om unatoč tome što se javlja vrlo rijetko.

U žena s KAH-om veća je učestalost biseksualne i homoseksualne orijentacije (seksualna orijentacija se odnosi na seksualnu, emocionalnu i romantičnu privlačnost prema osobama drugog i/ili istog spola), izražena je tendencija homerotskim fantazijama, Zbog socijalnog pritiska iskazivanja homoseksualnog ponašanja, važno je istražiti spolnu privlačnost, a ne samo iskustvo i upotrijebiti odgovarajuću kontrolnu grupu. Jedino metodološki jasno istraživanje seksualne orijentacije žena s KAH-om je pokazalo da imaju manje heteroseksualnog isku-

stva, ali nemaju više homoseksualnog u odnosu na njihove zdrave sestre (15). Razlike su u spolnoj privlačnosti i maštanjima. Žene s KAH-om iskazuju više interesa za žene i manje interesa za muškarce u odnosu na njihove sestre. Ipak, većina žena s KAH-om ima heteroseksualne interese, a ostali biseksualne, ne ekskluzivno homoseksualne. Globalna procjena u fantazijama je 66% isključivo heteroseksualne, 27% biseksualno i 7% nema fantazije (15).

Pokazalo se da postoje i razlike u osobinama ličnosti žena s KAH-om i žena iz kontrolnih skupina, ali te razlike nisu tako izražene kao razlike u igri i interesima.

Na upitnicima ličnosti koji pokazuju spolne razlike žene s KAH-om imaju rezultate slične muškarcima, kao što je to na Skali indirektno agresivnosti i Skali reakcija na stres.

Istraživanja agresivnosti u bolesnika s KAH-om pokazuju neujednačene rezultate: jedno ukazuje na povećanu razinu agresivnosti u djevojčica s KAH-om, a dva nisu našla višu razinu agresivnosti u djevojčica s KAH-om (16-18). Navedena istraživanja su imala mali broj ispitanika (11 do 20) što može biti jedan od razloga nekonzistentnih rezultata. Za razliku od njih, istraživanje Pasterske i suradnika uključivalo je 38 djevojčica i 29 dječaka s KAH-om i 25 zdravih sestara i 21 zdravog brata kao kontrolnu skupinu. Rezultati su pokazali da su djevojčice s KAH-om značajno agresivnije i aktivnije od njihovih zdravih sestara, te da nema razlike između dječaka s KAH-om i njihove zdrave braće u stupnju agresivnosti i razini aktivnosti (19).

Bolesnice s KAH-om se razlikuju od zdravih žena i u kognitivnom funkcioniranju. Imaju bolje spacijalne sposobnosti, uključujući prostornu orijentaciju, predočavanje i snalaženje (20). Njihovi rezultati na testovima kognitivnih sposobnosti slični su rezultatima muškaraca. Poznato je da muškarci u prosjeku postižu bolje rezultate na testovima spacijalnih sposobnosti (sposobnosti prostornog predočavanja), mehaničkih i matematičkih sposobnosti, dok su žene u prosjeku uspješnije u verbalnoj fluen-

tnosti, verbalnoj memoriji i perceptivnoj brzini (21).

Maskulinizirano i defeminizirano ponašanje bolesnica s KAH-om potvrđeno je mnogim istraživanjima s različitim metodama i izborom uzorka. Važno je napomenuti da nisu sva istraživanja pronašla razlike između bolesnica s KAH-om i zdravih žena, pri čemu se u velikoj broju radi o istraživanjima koja su imala određena metodološka ograničenja, posebno ona koja se odnose na izbor upitnika koji ne pokazuju spolne razlike ili se radi o istraživanjima s malim uzorkom. Veličina uzorka je posebno važna kad se ispituju ponašanja koja pokazuju male spolne razlike, obzirom da je za očekivati da će razlike između bolesnica s KAH-om i zdravih žena biti manje nego što su razlike između muškaraca i žena.

Razlike u ponašanju bolesnika s KAH - om i zdravih, općenito se smatraju posljedicom prenatalnog izlaganja androgenima, s obzirom da se upravo taj period smatra najvažnijim u procesu spolne diferencijacije mozga i ponašanja. U to vrijeme su i najveće razlike u koncentraciji spolnih hormona među spolovima. Većina dosadašnjih istraživanja ukazuje da su promjene u ponašanju zamijećene u djevojčica i žena sa KAH-om posljedica povišene razine androgena upravo u tom razdoblju (5, 22).

Zaključak

Rezultati istraživanja ukazuju na maskulinizaciju ponašanja djevojčica i žena s KAH-om. Može se očekivati da će se djevojčice s KAH-om češće uključivati u igru tradicionalno namijenjenu dječacima, da će biti aktivnije, manje će birati mirnu igru i da će imati više izraženu agresivnost u odnosu na zdrave djevojčice. Pritom će djevojčice s težim oblicima bolesti imati više izraženu maskulinizaciju ponašanja. U odrasloj dobi se očekuje povećan interes za tipično muška zanimanja i aktivnosti, smanjeni interes za heteroseksualna druženja i više poteškoća u seksualnom funkcioniranju u odnosu na zdrave žene. Žene s KAH-om su većinom ženskog spolnog identiteta i heteroseksualne orijentacije iako je u njih veća učestalost biseksualne i homoseksualne orijentacije.

Poznavanje psihoseksualnog funkcioniranja bolesnica s kongenitalnom adrenalnom hiperplazijom olakšava proces informiranja i savjetovanja bolesnika i njihovih roditelja te omogućuje pravovremene intervencije u cilju poticanja psihosocijalne prilagodbe.

LITERATURA

- Dumić M. Bolesti endokrinog sustava. U: Mardešić D, ed: Pedijatrija. 6. izmijenjeno i dopunjeno izd. Zagreb: Školska knjiga, 2000.
- Berenbaum SA, Snyder E. Early hormonal influences on childhood sex-typed activity and playmate preferences: implications for the development of sexual orientation. *Dev Psychol* 1995; 31: 31-42.
- Berenbaum SA, Hines M. Early androgens are related to childhood sex-typed toy preferences. *Psychological Science* 1992; 3: 203-6.
- Hines M, Kaufman FR. Androgen and the development of human sex-typical behavior: rough and tumble play and sex of preferred playmates in children with congenital adrenal hyperplasia. *Child Development* 1994; 65: 1042-53.
- Servin A, Nordenstrom A, Larsson A. Prenatal androgens and gender-typed behavior: a study of girls with mild and severe forms of congenital adrenal hyperplasia. *Dev Psychol* 2003; 9: 440-50.
- McGuire LS, Omenj GS. Congenital adrenal hyperplasia. *Cognitive and behavioral studies. Behavior Genetics* 1975; 5: 175-88.
- Hines M. Sex steroids and human behavior: prenatal androgen exposure and sex-typical play behavior in children. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 Dec;1007: 272-82.
- Hines M, Kaufman FR. Androgen and the development of human sex-typical behavior: rough-and-tumble play and sex of preferred playmates in children with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Child Dev.* 1994 Aug;65 (4): 1042-53.
- Golombok S, Rust J. The measurement of gender role behaviour in pre-school children: a research note. *J Child Psychol Psychiatry.* 1993 Jul;34 (5): 805-11.
- Berenbaum SA. Effects early androgens on sex-typed activities and interests in adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav* 1999; 35: 102-10.
- Dittmann RW, Kappes MH, Kappes ME. Sexual behavior in adolescent and adult females with congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17: 153-70.
- Hines M, Brook C, Conway GS. Androgen and psychosexual development: core gender identity, sexual orientation, and recalled gender role behavior in women and men with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *J Sex Res* 2004; 41: 75-81.
- Zucker KJ, Bradley SJ, Oliver G, Blake J, Fleming S, Hood J. Psychosexual development of women with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav* 1996; 30: 300-18.
- Berenbaum SA, Bailey JM. Effects on gender identity of prenatal androgens and genital appearance: evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*
- Dittmann RW, Kappes MH, Kappes ME, et al. Congenital adrenal hyperplasia I: gender related behaviors and attitudes in female patients and their sisters. *Psychoneuroendocrinology* 1990; 15: 401-20.
- Berenbaum SA, Resnick SM. Early androgen effects on aggression in children and adults with congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22: 505-15.
- Money J, Schwartz M. Fetal androgen in the early treated adrenogenital syndrome 46XX. Hermaphroditism: influence on assertive and aggressive types of behavior. *Aggressive Behavior* 1976; 2: 19-30.
- Ehrhardt, A.A., Epstein, R., Money, J. Fetal androgens and female gender identity in the early-treated adrenogenital syndrom. 1968. *Johns Hopkins Med. J.*: 122; 165-7.
- 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. *Hormones and Behavior* 2007; 52: 368-74.
- Hines M, Fane BA, Pasterski VL, Mathews GA, Conway GS, Brook C. Spatial abilities following prenatal androgen abnormality: targeting and mental rotations performance in individuals with congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 1010-26.
- Hampson E, Rovet JF, Altmann D. Spatial reasoning in children with congenital adrenal hyperplasia due to 21- hydroxylase deficiency. *Dev Neuropsychol* 1998; 14: 299-320.
- Berenbaum SA, Duck SC, Bryk K. Behavioral effects of prenatal versus postnatal excess in children with 21- hydroxylase- deficient congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (2): 727-33.

Summary

PSYCHOSOCIAL FUNCTIONING IN FEMALE PATIENTS WITH CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

M. Grubić

Early androgen exposure in female patients with congenital adrenal hyperplasia (CAH) results in behavioral masculinization. Girls with CAH prefer rough and more active outdoor games, toys traditionally preferred by boys, are not interested in dolls, jewelry and typical female activities, more often choose to play with boys and are more engaged in sports. Typical masculine behavioral patterns in social functioning are described in adolescent girls and females with CAH. They show interest in typically male activities, occupations and leisure activities. They are significantly less interested in all heterosexual activities and prefer career over parenthood and marriage. They have more problems during sexual intercourse and experience orgasm less frequently. The majority of women with CAH have female sexual identity but show increased rates of bisexual and homosexual orientation in comparison to healthy women.

Descriptors: CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA, ANDROGENS, GENDER-RELATED BEHAVIOR