

ALTERAÇÕES ELETRENEFALOGRÁFICAS EM PACIENTES COM HIPERPLASIA SUPRA-RENAL CONGÊNITA SECUNDÁRIA À DEFICIÊNCIA DA 21- HIDROXILASE

MIRIAM DA COSTA OLIVEIRA*, PAULO HENRIQUE GONZÁLES**,
MARIA HELENA FERNANDES***, HENRY WOLFF****

RESUMO - Alterações eletrencefalográficas têm sido detectadas em crianças com pubarca precoce. Esse achado poderia ser o reflexo da presença atual ou passada de patologia do sistema nervoso central ou consequência do nível aumentado de esteróides sexuais. Com o objetivo de testar essa última hipótese, submetemos à avaliação eletrencefalográfica 10 pacientes (7F, 3M) com hiperplasia supra-renal congênita (HSRC) por deficiência da 21-hidroxilase, 4 deles com a forma clássica e 6 com a forma não-clássica da doença. O exame neurológico tradicional foi realizado em 7 pacientes, sendo normal em todos, enquanto o exame neurológico evolutivo diagnosticou distúrbio de hiperatividade e déficit de atenção em dois. Em outro paciente, dados de história foram compatíveis com retardo do desenvolvimento neuropsicomotor. A avaliação eletrencefalográfica, quantitativa com mapeamento cerebral nos pacientes com idade superior a 3 anos (n= 9), e tradicional no restante, foi considerada anormal para a idade em 8 pacientes (80%), sendo o traçado em 7 casos caracterizado como lento. A alta frequência de alterações eletrencefalográficas nessa amostra, bem como na pubarca precoce, sugere que esses achados sejam secundários à presença de níveis androgênicos elevados em faixa etária inapropriada e alerta para a importância da avaliação e acompanhamento neurológico de crianças portadoras de HSRC.

PALAVRAS-CHAVE: eletrencefalograma, esteróides sexuais, hiperplasia supra-renal congênita, deficiência de 21-hidroxilase.

Electroencephalographic changes in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency

ABSTRACT - Electroencephalographic changes have been detected in children with premature pubarche. These findings might be the result from past or current central nervous system dysfunction, or from increased sex steroids. In order to test the last assertion we have performed electroencephalographic studies in 10 patients (7F, 3M) with congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency, of whom 4 classic and 6 nonclassic forms of the syndrome. Traditional neurologic examination was performed in 7 patients, the result being considered normal in everyone, while evolutionary neurologic examination detected hyperactive disturbance and attention deficit in two patients. In another patient, the clinical findings were compatible with delay of neuropsychomotor development. Quantitative electroencephalography with brain mapping in patients over three years-old (n= 9), and conventional EEG in the remaining patient, were considered abnormal for age in 8 patients (80%), the record being characterized as slow in 7 patients. The high rate of electroencephalographic changes in this sample, as well as in premature pubarche, suggests that these findings might result from high inappropriate for age androgenic levels, and warns about the importance of neurologic examination and follow-up in children with CAH.

KEY WORDS: electroencephalogram, sexual steroids, congenital adrenal hyperplasia, 21-hydroxylase deficiency.

Estudo desenvolvido nas Disciplinas de Endocrinologia e de Neurologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFCMPA): *Professora Adjunta Doutora da Disciplina de Endocrinologia; **Médico Residente da Disciplina de Endocrinologia; ***Professora Auxiliar da Disciplina de Neurologia; ****Professor Titular da Disciplina de Endocrinologia. Aceite: 15-dezembro-1995.

Dra. Miriam da Costa Oliveira - Rua Dona Mimi Moro, 40 - 90480-050 Porto Alegre RS - Brasil

Há 30 anos, Liu e col. relataram a presença de alterações eletrencefalográficas de padrão inespecífico em 80% de uma série de 42 crianças com puberdade verdadeira idiopática⁸. Recentemente, um novo estudo avaliando os achados eletrencefalográficos em uma série de 15 crianças com várias apresentações de precocidade sexual detectou alterações em 66% da amostra, incluindo os 5 casos de pubarca precoce¹³. Esses achados poderiam estar relacionados a lesões neurológicas não diagnosticadas pelos métodos convencionais, ou serem consequentes ao hiperandrogenismo em faixa etária precoce. Para testar a última hipótese foi realizado o presente estudo, que objetiva a investigação de alterações eletrencefalográficas em crianças com hiperplasia supra renal congênita (HSRC) por deficiência da 21- hidroxilase.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram avaliadas prospectivamente 10 crianças com HSRC, 7 do sexo feminino e 3 do masculino, que consultaram no Serviço de Endocrinologia da FFFCMPA/ISCOMPA. Em 6 pacientes foi diagnosticada a forma não-clássica da HSRC por deficiência da 21- hidroxilase e, em 4, a forma clássica, sendo em 2 casos perdora de sal.

Na avaliação do crescimento e estadiamento puberal foram utilizadas as curvas de Tanner¹⁶. O exame neurológico tradicional e o evolutivo foram efetuados pelo mesmo neuropediatra.

A radiografia de mãos e punhos para avaliação da idade óssea foi interpretada conforme Greulich e Pyle⁴, sendo considerado como avanço na idade óssea um valor superior a 2 desvios-padrão da média.

Das dosagens hormonais constaram a 17-hidroxiprogesterona (17OHP) em nível basal e aos 30 e 60 minutos após a administração intravenosa de 250 mcg de 1-24 ACTH (Cortrosina), o sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA), a androstenediona, a testosterona total e a testosterona livre. Foi utilizado como critério diagnóstico um nível basal de 17OHP superior a 5 ng/mL e/ou valor de pico pós-ACTH superior a 10 ng/ml². Os valores dos andrógenos considerados adequados para a faixa etária dos pacientes são os citados por Rosenfield¹⁵.

O eletrencefalograma (EEG) foi realizado da maneira tradicional em 1 paciente com idade inferior a 3 anos e pelo método quantitativo com mapeamento cerebral, utilizando o software Meditron, nos demais. A técnica utilizada e a interpretação de cada EEG seguiu uma rotina anteriormente descrita¹³. As frequências analisadas foram: delta=1-3,5 Hz; teta=4-7,5 Hz; alfa=8-12,5 Hz; beta=13-32 Hz. Resumidamente, foram considerados como representativos de anormalidade a presença de assimetrias ou de atividade paroxística epileptogênica, alterações da frequência, quer em relação à forma dominante ou à sua topografia, e a redução na porcentagem do ritmo alfa na região occipital direita. A presença de ritmo alfa occipital foi considerada essencial nas crianças com 4 anos ou mais⁶. O predomínio de atividades lentas delta ou teta na áreas posteriores e a redução de 33% ou mais na porcentagem do ritmo alfa occipital à direita, caracterizaram os EEGs como "lentos".

RESULTADOS

Os dados clínicos e de maturação óssea dos pacientes estão discriminados na Tabela 1. Os 4 primeiros casos, com a forma clássica da doença, apresentaram genitália ambígua ao nascimento. Entre os pacientes com a forma não-clássica, 2 meninas tiveram como primeira manifestação clínica a pubarca, num dos casos aos 5 anos e, no outro, aos 6 anos e 2 meses, e a restante (Caso 7), hirsutismo aos 10 anos. Os 3 meninos se apresentaram com pubarca e macrogenitossomia, observados entre os 9 meses de idade e os 5 anos.

O mais baixo nível de 17OHP basal observado (Tabela 1) na ausência de tratamento foi de 7,4 ng/mL, enquanto o valor mais baixo de pico pós-ACTH foi de 15,1 ng/mL. Na dosagem dos andrógenos, foi constatado valor aumentado de SDHEA em todos os pacientes, com exceção do Caso 7, de androstenediona em 3 (Casos 1,7 e 8), e de testosterona total em 4 (Casos 1,6,7 e 9). A testosterona livre foi dosada em 5 casos, estando elevada em 3 (Casos 1,7 e 8).

O exame neurológico tradicional não foi realizado em um dos pacientes (Caso 9), por falta de sua colaboração, e nas Pacientes 3 e 4, irmãs, por terem recusado acompanhamento neurológico. Nas outras crianças esse exame foi inalterado. Na história gestacional foram detectados: uso materno de carbamazepina, fenotiazinico e anticoncepcional oral (Caso 6), ameaças de aborto e tabagismo materno (Caso 9) e uso materno de álcool e outras drogas de abuso (Caso 10). Em 6 pacientes foram

Tabela 1 - Dados clínicos, maturação óssea e níveis de 17-hidroxiprogesterona na apresentação de pacientes com hiperplasia supra-renal congênita.

Caso	HSRC	Sexo	Idade (anos,meses)	Altura (°P)	Pelos Pubianos**	IO***	17OHP (ng/mL)	
							Basal	Pico Pós-ACTH
1. TSB	C-PS*	F	4a6m	>97	III	A	>25,0	-
2. ERS	C-PS*	F	8a3m	<3	V	C	20,0	-
3. AKCC	C*	F	6a	3-10	II	C	0,1	-
4. ACC	C*	F	14a	3-10	V	-	4,2	-
5. VNM	NC	F	6a8m	50-75	II	C	12,9	41,5
6. VFM	NC	F	7a11m	75	II	C	18,8	>20,0
7. SMS	NC	F	12a4m	90	II-III	A	13,0	70,0
8. WRS	NC	M	1a11m	>97	III	A	13,1	15,1
9. AJ	NC	M	6a8m	>97	III	A	>20,0	-
10. WB	NC	M	7a8m	25-50	II	A	7,4	16,5

HSRC, hiperplasia supra-renal congênita; C-PS, Clássica, perdedora de sal; C, clássica; NC, não-clássica.

*Avaliação sob tratamento. O Caso 1 utilizava apenas mineralocorticoide.

** Segundo Tanner³

*** Idade óssea: A, avançada; C, compatível. (de acordo com Pacientes e Métodos.)

obtidos dados referentes ao parto, sendo todos a termo, 2 cesáreas e ausência de história de baixo peso ao nascer ou outro acontecimento adverso perinatal. O exame neurológico evolutivo detectou déficit na área de persistência motora que, associado a dados de história, foi compatível com o diagnóstico de hiperatividade e déficit de atenção em 2 pacientes dos 7 avaliados (28,5%; Casos 6 e 10). No paciente masculino que não realizou exame neurológico, informações sobre os primeiros anos de vida foram compatíveis com retardo de desenvolvimento neuropsicomotor.

Por ocasião do EEG, 6 pacientes estavam na vigência de tratamento para HSRC (Tabela 2), em 3 deles iniciado no período neonatal. Na época do exame, os valores basais da 17OHP (dados não apresentados) estavam excessivamente suprimidos - abaixo de 5 ng/mL¹², em 2 pacientes (Casos 3 e 10), com supressão insatisfatória - acima de 10 ng/mL¹², em 2 (Casos 2 e 8) e adequado nos restantes.

O resultado final dos EEGs encontra-se na Tabela 2. Em 8 pacientes o resultado foi interpretado como anormal para a idade. No Caso 2, o ritmo de base estava pouco organizado, com ritmo alfa predominando no limite inferior, 8,5 Hz, ocupando pequena incidência (menos de 40%), sendo pobremente modulado; também foi observado aumento moderado de frequências lentas teta nas áreas posteriores. No Caso 3, o EEG se mostrou lento, com predomínio das frequências teta 5 Hz nas áreas frontocentrals; nas regiões occipitais o ritmo alfa ocupava apenas 20%, com predomínio de frequências teta e delta. No Caso 4, o EEG foi discretamente lento, ritmo alfa com 40% nas áreas occipitais, e frequências teta um pouco aumentadas nas áreas centrais e posteriores. No Caso 5, foi detectada atividade de base lenta, existindo nas áreas occipitais um aumento das frequências teta e redução do ritmo alfa. No Caso 6, foi observada redução do ritmo alfa occipital e aumento moderado das frequências lentas teta, com aparente aumento difuso da atividade delta. No Caso 7, o traçado apresentou atividade de base desorganizada, com trechos de ritmo alfa mal modulados, embora na faixa superior desta banda de frequência (11 a 12 Hz); dados quantitativos mostraram pequena incidência de ritmo alfa nas áreas occipitais e aumento das frequências lentas teta. Foram também registrados sinais irritativos com descarga de ponta-onda nas áreas anteriores, iniciando à direita, na

Tabela 2 - Achados Eletrencefalográficos em crianças com hiperplasia supra-renal congênita por deficiência da 21-Hidroxilase.

Caso	Idade na época do EEG	Tempo de uso de glicocorticoide	Diagnóstico eletrencefalográfico
1. TSB	4a 11m	5 meses	Normal
2. ERS	15a 5m	sempre	lento
3. AKCC	12a 5m	sempre*	lento
4. ACC	18a 5m	sempre	lento
5. VFM	8a 5m	zero	lento
6. VNM	7a 2m	zero	lento
7. SMS	12a 5m	zero	lento e paroxístico
8. WRS	2a 4m	5 meses	normal**
9. AJ	6a 8m	zero	lento e assimétrico
10. WB	10a 11m	2 anos	paroxístico

*Desde o diagnóstico, no período neonatal.

**Realizado durante sono induzido.

região frontal, e aparecendo a seguir na região frontal esquerda. No Caso 9, foi observada redução do ritmo alfa na região occipital esquerda em porcentagem e amplitude, e aumento da frequência teta na região occipital esquerda. No Caso 10, a atividade de base foi normal para a idade, com predomínio de ritmo occipital e sem assimetrias, mas com sinais irritativos na região temporal direita.

DISCUSSÃO

A pubarca, nos casos desta série, é uma apresentação clássica da forma tardia da HSRC por deficiência da 21-hidroxilase. Os níveis de 17OHP, basais e pós-estímulo, são similares aos observados por outros autores^{11,14}.

Chama a atenção em nossos resultados a presença de concentrações aumentadas de SDHEA na quase totalidade dos pacientes, enquanto que a androstenediona mostrou-se elevada em apenas 3. O SDHEA não tem sido recomendado como marcador diagnóstico da HSRC¹. Por sua vez, o aumento da androstenediona foi constante nos 11 pacientes com a forma não-clássica da deficiência da 21-hidroxilase, 3 dos quais com pubarca precoce, no relato de Elias e Moreira³.

Em relação ao tratamento da HSRC, os controles obtidos em nossos pacientes na época que realizaram o EEG demonstram as dificuldades no manuseio terapêutico. O glicocorticoide aqui utilizado foi a prednisona. Esta opção se baseia na difícil aderência ao tratamento comumente associada ao uso de hidrocortisona via oral, corticoide esse que exige um fracionamento diário em 3 doses, em função da sua meia-vida curta. A dose preconizada na literatura e aqui empregada foi de aproximadamente 6 mg/m²/24h¹⁰. As duas pacientes desta série com a forma clássica não perdedora de sal não utilizavam mineralocorticoide, o qual poderia ser indicado em função da atividade antagonista aos mineralocorticoides e consequente aumento da atividade da renina plasmática e do ACTH, apresentadas pela 17OHP e pela progesterona. Uma dessas pacientes apresentava controle adequado da doença.

Os resultados da avaliação eletrencefalográfica, alterados em 80% da amostra, com EEGs caracterizados como lentos em 7 pacientes, chama a atenção. Esse padrão é sugestivo da presença atual ou passada de patologia neurológica⁶. Lesões neurológicas associadas a trauma de parto não

parecem ser a etiologia das alterações aqui detectadas, visto os dados da avaliação neurológica evolutiva. Outra possibilidade é a de que esses achados sejam secundários aos níveis excessivos de andrógenos e/ou à precocidade com que ocorreu o aumento desses níveis. Explicação similar, isto é, elevação prematura da secreção de andrógenos, seria operante nos casos de pubarca, nos quais as mesmas anormalidades eletrencefalográficas são encontradas.

Em animais de experimentação, a testosterona causa efeito direto e específico no sistema nervoso central, interferindo com o período refratário neuronal, por alterações na membrana celular⁷. A progesterona também interage com receptores de membrana, alterando a liberação de substâncias neuroativas e o fluxo de cloro⁹. Além das ações de membrana, os esteróides adrenais afetam a sobrevivência neuronal e a estrutura dendrítica no hipocampo, regulando vários processos neuroquímicos, efeitos esses que resultam da ação sobre a expressão de genes⁹.

Em humanos há evidências de que os andrógenos possuam, ao nível do sistema nervoso central, ações similares às das drogas psicotrópicas⁵.

Independentemente do mecanismo fisiopatológico envolvido nas alterações observadas neste estudo os autores concluem sobre a importância da avaliação e acompanhamento neurológico em crianças com HSRC.

REFERÊNCIAS

1. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:810-815.
2. Dewailly D, Vantyghem-Haudiquet MC, Sainsard C, Buvat J, Cappoen JP, Ardaens K et al. Clinical and biological phenotypes in late-onset 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:418-423.
3. Elias LLK, Moreira AC. Aspectos clínicos e laboratoriais da forma não-clássica da hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1992;36:72-75.
4. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Ed 2. California: Stanford Univ Press, 1974.
5. Hermann WM, Beach RC. Psychotropic effects of androgens: a review of clinical observations and new human experimental findings. *Pharmakopsych* 1976;9:205-219.
6. Kellaway P. An orderly approach to visual analysis: characteristics of the normal EEG of adults and children. In Daly D, Pedley T. (eds). *Current practice of clinical electroencephalography*. New York: Raven Press, 1990:139-199.
7. Kendrick KM. Electrophysiological effects of testosterone on the medial preoptic-anterior hypothalamus of the rat. *J Endocr* 1983;96:35-42.
8. Liu N, Grumbach MM, De Napoli RA, Morishima A. Prevalence of electroencephalographic abnormalities in idiopathic precocious puberty and premature pubarche: bearing on pathogenesis and neuroendocrine regulation of puberty. *J Clin Endocr* 1965;25:1296-1308.
9. McEwen BS. Our changing ideas about steroid effects on an ever-changing brain. *Neurosciences* 1991;3:497-507.
10. Migeon CJ, Donohoue PA. Adrenal disorders. In Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ, (eds). *The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence*. Springfield: Charles C Thomas, 1994:717-856.
11. Moreira AC, Elias LLK. Pituitary-adrenal responses to corticotropin-releasing hormone in different degrees of adrenal 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:198-203.
12. New MI. Steroid 21-hydroxylase deficiency (congenital adrenal hyperplasia). *Am J Med* 1995; 98 (Suppl 1A):1A-2S
13. Oliveira MC, Fernandes MH, Barea LM, Pereira-Lima J, Hoffmann K, Puiatti D et al. Achados neurológicos em crianças com várias apresentações de precocidade sexual. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1994;38:146-154.
14. Pang S, Clark A. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder. *Screening* 1993;2:105-139.
15. Rosenfield RL. The ovary and female sexual maturation. In Kaplan SA (ed). *Clinical pediatric endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders, 1990:259-323.
16. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and the stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976;51:170-179.