

## Retningslinjer for diagnostisk utredning og videre oppfølging av tilstanden

### Kongenitt adrenal hyperplasi med utgangspunkt i et patologisk screeningfunn.

Medisinsk ansvarlig lege (Nyfødtscreeningen), T: 23073179/23072791 evt 23070000, calling 26923/22791.  
Etter kl 16: Vaktavende barnelege OUS RH: Tlf 23070000, calling 26870

**Vaktavende barnelege koordinerer umiddelbar innleggelse av den nyfødte. Ta blod, urinprøve og andre undersøkelser:**

- P-Glukose, elektrolytter ,Hb, CRP, Hvite, diff, trc ,syre/base, , kreatinin. Hos premature er det i regelen allerede tatt P-glucose og elektrolytter. Er barnet klinisk uten tegn til CAH er det tilstrekkelig i første omgang å kontrollere 17-OH progesteron, kortisol og androstendion. Avtal med laboratorie om minste mengde blod og rask svar tilbake til behandler gjerne pr. Tlf.
- Urin-Na og urin-K
- Supplerende hormonundersøkelser i blod : 17-OH progesteron, kortisol, testosteron, P-ACTH (spesialglass) og renin (begge sendes frosset), aldosteron, androstendion og 11-Deoxykortisol. Ved lite materiale prioriter 17-OH progesteron, kortisol og androstendion.
- Måle blodtrykk
- Følge glukose, Na, K og blodtrykk daglig til diagnosen er avklart
- Ved økt saltbehov følges også u-Na

#### OPPSTART BEHANDLING:

**Alvorlig påvirket barn i nyfødtp perioden (Hyponatremi og hyperkalemi):**

- **Hydrokortison** (Solu-Cortef) 5 – 10mg/kg i.v. som støtdose. Deretter 25 mg som infusjon/24 t eller delt på 2 – 3 doser første døgn.

Glukose i.v. **akutt ved hypoglykemi etter vanlige retningslinjer. Deretter** Glukose 50 mg/ml i.v tilsatt NaCl etter behov.

**Moderat påvirket barn der i.v. behandling ikke anses som nødvendig:**

- **Hydrokortison** tbl p.o 30mg/m<sup>2</sup> delt på 3 doser eller kortisonacetat tbl p.o 40mg/m<sup>2</sup> delt på tre doser.
- **Fludrokortison** (Florinef) 0,05 – 0,1 mg daglig.
- Salttilskudd kan være nødvendig: gis peroralt 8 mmol/kg/døgn delt på 3 – 4 doser.
- Glukokortikoid dosen reduseres til vedlikeholdsdose etter 1 – 2 uker avhengig av klinisk tilstand.

**Upåvirket barn kan starte direkte med vedlikeholdsbehandling:**

- **Kortisonacetat** 12 – 20 mg/m<sup>2</sup>/døgn (delt på 3 doser). **Fludrokortison** (Florinef) 0,05 – 0,1mg daglig ved salttap. Evt. salttilskudd 1 – 3g NaCl daglig (20 – 55 mmol) de første leveår. Kontroller 17OHP, androstendion, testosteron . Videre tilvekst, pubertetstegn, skjelettmodning og trivsel.

**Genetisk bekreftelse av diagnosen (CYP 21 – genet) og videre behandling skjer i samråd med barneavdeling på Universitetssykehus.**

**Alle henvises til Genetisk veiledning**

# Retningslinjer for diagnostisk utredning og videre oppfølging av tilstanden

## Kongenitt adrenal hyperplasi med utgangspunkt i et patologisk screeningfunn.

**Stikkord:** Medfødt binyrebarkhyperplasi, Kongenitt adrenal hyperplasi, CAH, Congenital Adrenal Hyperplasia, Adrenogenitalt syndrom, AGS, 17-OH progesteron, 17OHP.

<http://omim.org/entry/201910>

### Screeningfunn

Filterpapirblodprøve (48-72 timer etter fødsel) blir analysert først med GSP i form av en fluorometrisk immuno-assay (**1.tier**), hvor man analyserer nivå av 17-OH progesteron (17OHP). Deretter analyseres screeningprøver med et forhøyet 17OHP nivå ved tandem massespektrometri (**2.tier**), hvor man analyserer nivå av 17OHP, kortisol og Androstendion.

### Hensikt

Retningslinjer for den diagnostiske utredning av tilstanden kongenitt adrenal hyperplasi (CAH) etter påvist avvikende analyseresultat i screeningprøven. Protokollen skal sikre enhetlig diagnostisk utredning, behandling og oppfølging av pasientgruppen.

### Forekomst og hereditet

- Incidensen varierer mye i forskjellige populasjoner. Globalt: 1:15.000 og rundt 1:10.000 i våre skandinaviske naboland.
- I Norge vil vi da i gjennomsnitt kunne se 5 – 7 nyfødte med denne tilstanden hvert år.
- CAH er en autosomalt recessiv tilstand og skyldes defekter i syntesen av visse binyrebarkhormoner (Se figur 1)

### Etiologi og patogenese

- Hyppigste årsak (> 90 %) til CAH er en defekt i 21-hydroxylase gen
- Genet som koder for enzymet 21-hydroxylase er lokalisert til kromosom 6. Genet (CYP21 (CYP21A2)) ligger ved siden av pseudogenet (CYP21P (CYP21A1P)). I disse to gener er 98 % av nukleotidsekvensene like, men mutasjoner i pseudogenet inaktiverer genproduktet. De fleste mutasjoner der fører til 21-hydroxylase defekt skyldes skadelige mutasjoner i CYP21P, der overføres til CYP21.
- Defekten fører til nedsatt eller manglende dannelse av kortisol og/eller aldosteron. Dette fører til økt ACTH stimulasjon og igjen økt pregnenolon og 17-OH progesteron syntese i binyrebarken, som vokser (binyrebarkhyperplasi). Pga defektene vil høye nivåer av

pregnenolon og 17OH progesteron føre til økt produksjon av androgener (DHEAS og androstendion) (Se figur 2).

- Den salttapende klassiske formen av CAH skylles komplett eller nesten komplett tap av aktivitet i enzymet 21-hydroxylase. Salttapet skylles mangel på hormonet aldosteron og fører således til stor utskillelse og tap av natrium i urinen.

### **Sykehistorie og forløp**

- Pga. det store overskudd av androgener vil CAH føre til virilisering av jenter i fosterlivet, og kan også føre til tidlig pubertet og kortvoksthet. Viriliseringen av ytre genitalia kan medføre ambivalente genitalia og usikkerhet vedrørende barnets kjønn. Gutter har ingen spesielle ytre kjennetegn, bortsett fra lett scrotal pigmentering.
- Hos barn som ikke screenes for denne tilstand vil de med den salttapende formen allerede i 1-3 ukers levealder kunne utvikle en sepsis-lignende krise med lav natrium, høy kalium, lavt blodtrykk og hypoglykemi. Barn utvikler brekninger og dårlig allmenn tilstand, dehydrering og hypotensjon og pludselig død. Særlig utsatt er guttebarn som ikke har tydelige ytre kjennetegn på tilstanden. Hos jenter vil virilisering av ytre kjønnsorganer i de fleste tilfeller gi mistanke om tilstanden på et tidligere tidspunkt.
- Senere manifestasjoner av sykdommen er akselerert vekst, for tidlig pubertet, kortvoksthet, vektoppgang, akne, hirsutisme og polycystisk ovariesyndrom. Hos jenter kan man se maskulinisering av adferd.

### **Bekreftelse av diagnosen**

- Supplerende serum undersøkelser: DHEAS, aldosteron, kortisol, androstendion. Evt. måling av 17OHP ved synacthen test. Reninaktivitet
- Genetisk analyse av 21-hydroxylase genet (CYP21A2) på kromosom 6.
- Premature barn har generelt et høyere nivå av 17OHP og det er også i denne gruppen at man finner flest falsk positive. Opplysning om gestasjonsalder er helt nødvendig for å tolke resultat av 17OHP nivå.

Nyfødtscreeningen ved Rikshospitalet ønsker alltid en kontroll filterblodprøve (kapillærprøve), hvor man i kontrollfeltet skriver "gjentatt screening". Sendes på vanlig måte.

Nyfødtscreeningen er forpliktet til å føre diagnose og oppfølgingsregister og er da helt avhengig av skriftlig tilbakemelding med resultat av etiologisk utredning og opplysninger om iverksatt behandling.

### **Langsiktig behandling ved etablert diagnose:**

- Peroral behandling av nyfødte med hydrokortison og fludrokortison. Salttilskudd kan være nødvendig. Tidlig behandling hindrer de livstruende salttapende kriser hos de med alvorlig klassisk CAH.
- Behandling med GnRH (Procren) motvirker vekstakselerasjonen og utviklingen av for tidlig pubertet. Overvekt og fedme er i midlertid fortsatt et problem blant behandlede barn og unge med CAH.
- Behandlingen kontrolleres biokjemisk ved måling av 17OHP, renin og elektrolytter.
- Alle henvises til Genetisk veiledning

**Spesielle forhold som må følges opp:** Piker med denne tilstand skal henvises til Team for Disorder of Sex Development ved Barneklubben, enten ved Haukeland Universitets sykehus eller ved Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet. Disse team består av barneendokrinolog, barnepsykiater, barnekirurg, gynekolog og barneendokrinologiske sykepleiere.

#### **Oppfølging – samarbeid med lokal avdeling**

Hvis OUS blir involvert i videre oppfølging, vil dette skje som et samarbeid med lokalavdeling.

**Prognose:** Med tilgjengelig nyfødtscreening kan behandling iverksettes i de fleste tilfeller før symptomdebut. På denne måten kan man bidra til å hindre salttapende kriser og død. Tidlig diagnose vil også forkorte tiden for kjønnsidentifisering hos de viriliserte pikebarn.

#### **ICD-10:**

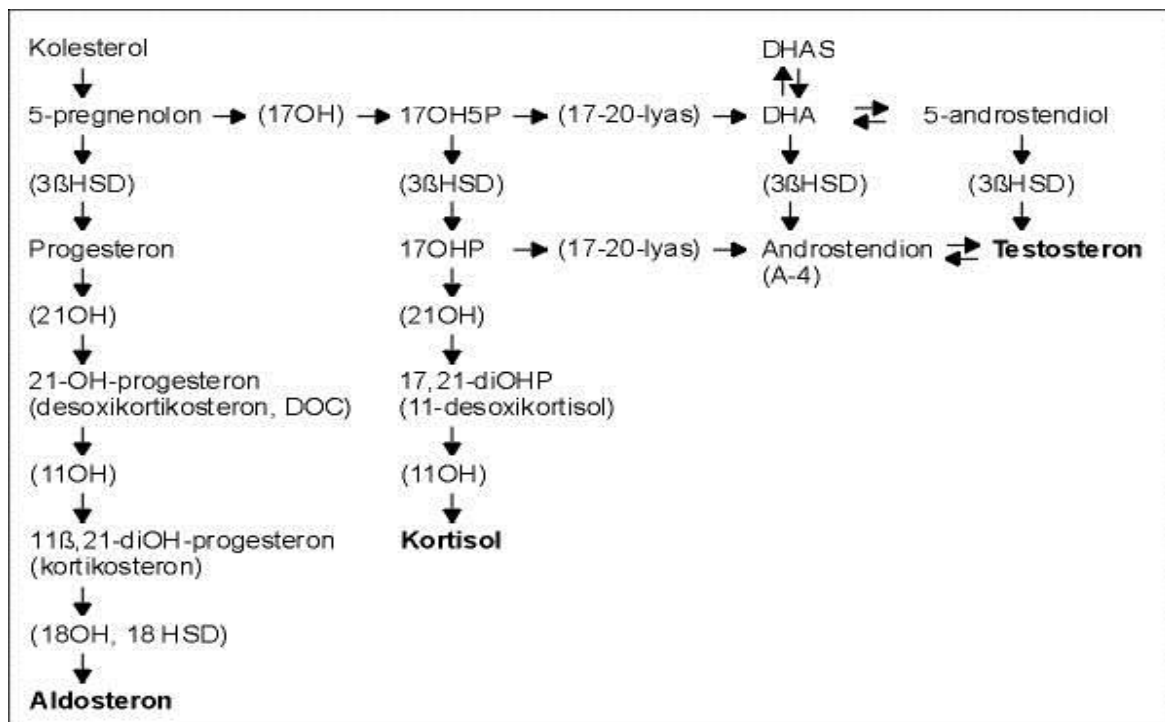
- E25.0 Medfødte adrenogenitale forstyrrelser i tilknytning til enzymmangel
- E25.8 Andre spesifiserte adrenogenitale forstyrrelser
- E25.9 Uspesifisert adrenogenital forstyrrelse

#### **Referanser og lenker:**

- (1) Anbefalinger vedrørende utvidet nyfødtscreening og screening av gravide for alloimmun trombocytopeni hos fosteret/nyfødte. Rapport fra arbeidsgruppe nedsatt av Helsedirektoratet mai 2008. IS-1689
- (2) Vårdprogram för kongenital binjurebarkhyperplasi (CAH, adrenogenitalt syndrom, AGS) - Barnläkarföreningens sektion för endokrinologi och diabetes. Version 2004-01-13 (Redaktör: Martin Ritzén)

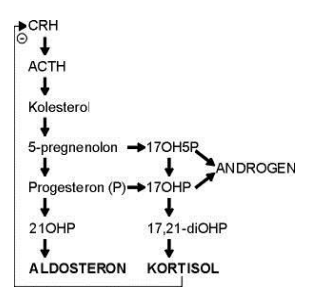
- (3) Metodebok: Pediatrisk Endokrinologi og Metabolisme. Seksjon for Endokrinologi og Metabolisme, Barneklubben, Haukeland Universitetssykehus, November 2006. ISBN 82-995966-4-5.
- (4) Veileder i generell Pediatri. Sykdommer i binyrebarken. A.G.Myhre, R.Bjerknes. Kap.2.5: s.48-53. ISBN 978-82-8070-040-4.
- (5) Veileder i akutt Pediatri. Binyrebarksvikt. A.G.Myhre, R.Bjerknes. Rev. versjon 2006 Kap.2.3: s.60-62. ISBN 978-82-8070-054-4.
- (6) Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. P.W.Speiser et al.. J Clin Endocrinol Metab. Sept.2010, 95(9):4133-4160

Figur 1

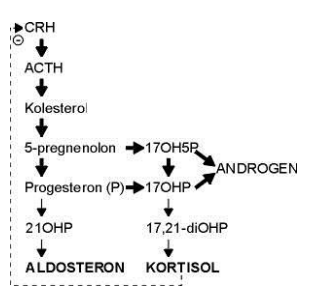


Skjematisk beskrivelse av binyrebarkens steroid syntese. Forkortelser: 17OH5P = 17a-hydroxy-5-pregnenolon, 17OHP = 17a-hydroxyprogesteron, 17,21-diOHP = 17a,21-dihydroxyprogesteron, DHA = dehydroepiandrosteron, DHAS = dehydroepiandrosteronsulfat, Enzymer: 3βHSD = 3β-hydroxysteroidoksidoreduktase, 18HSD = 18-hydroxysteroidoksidoreduktase, 11OH = 11β-hydroxylase, 17OH = 17a-hydroxylase, 18OH = 18-hydroxylase og 21OH = 21-hydroxylase.

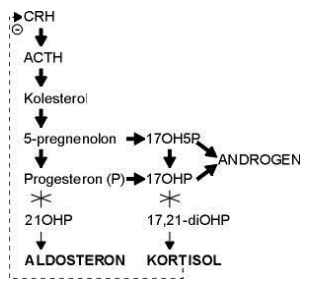
Figur 2



Figur 2. Normal binyrebark steroid syntese (1)



Figur 3. Binyrebarkens steroid syntese, enkel 21-hydroxylasedefekt. Kun Zona fasciculata er rammet (1)



Figur 4. Binyrebarkens steroid syntese, salttapende 21-hydroxylasedefekt. Både Zona fasciculata og Zona reticularis er rammet. (1)