



Vårdprogram för kongenital binjurebarkhyperplasi CAH (adrenogenitalt syndrom, AGS)

2016 03 11

Barnläkarföreningens sektion för endokrinologi och diabetes

Redaktörer: Anna Nordenström och Martin Ritzén

Innehållet i detta vårdprogram vänder sig till endokrinologiskt kunniga barnläkare. Den intresserade läsaren får gärna läsa och skriva ut texten. Behandling och medicinskt omhändertagande måste dock alltid anpassas individuellt för varje patient och sjukdomstillfälle. Råd och rekommendationer i dessa texter kan därför inte anses som allmängiltiga i alla situationer utan måste alltid kompletteras med ansvarig läkares bedömning av den enskilda patientens situation.

Innehållsförteckning

| | |
|---------------------------------------------------------------------|-----------|
| Innehållsförteckning | 1 |
| Förkortningar | 3 |
| Inledning I | 4 |
| Inledning II | 5 |
| Författare | 5 |
| <i>Barn- och vuxenendokrinologer</i> | 5 |
| <i>Barnkirurger</i> | 5 |
| <i>Barnpsykiater</i> | 5 |
| <i>Gynekologer</i> | 5 |
| <i>Genetiker</i> | 5 |
| <i>Laboratorieexpert</i> | 5 |
| Diagnostik | 6 |
| <i>Klinisk diagnostik</i> | 6 |
| <i>Laboratoriediagnostik av 21OHD</i> | 6 |
| <i>Molekylärgenetisk diagnostik</i> | 7 |
| Sammanfattning | 8 |
| Steroidsyntes | 8 |
| <i>Binjurebarkens steroider</i> | 8 |
| <i>Binjurebarksteroidernas biosyntes</i> | 9 |
| <i>Konsekvenser av 21- och 11beta-hydroxylasdefekt</i> | 10 |
| <i>Laboratoriediagnostik</i> | 10 |
| ACTH-belastningstest | 11 |
| <i>Tolkning av 17OHP-värden</i> | 11 |
| <i>Gonadernas bidrag till 17OHP</i> | 11 |
| <i>Övriga enzymdefekter</i> | 12 |
| Sammanfattning | 12 |
| Definition av behandlingskrävande 21OHD | 12 |
| Sammanfattning | 12 |
| Differentialdiagnoser | 13 |
| Screening för CAH | 13 |
| <i>Åtgärder vid "screeninglarm"</i> | 14 |
| Sammanfattning | 14 |
| Behandling | 14 |
| <i>Medikamentell behandling vid CAH</i> | 14 |
| <i>Glukokortikoid</i> | 15 |
| <i>Ungefärliga riktlinjer för den initiala behandlingen under:</i> | 16 |
| Nyföddhetsperioden | 16 |
| Småbarnsperioden | 17 |
| Skolåldern | 17 |
| <i>Pubertet</i> | 17 |
| <i>Substitution med mineralkortikoid</i> | 17 |
| <i>Individuell känslighet för hydrokortison och Florinef</i> | 18 |
| <i>Stressituationer</i> | 18 |
| <i>Substitutionsterapi vid operation eller annan uttalad stress</i> | 19 |
| Sammanfattning | 19 |
| Behandlings uppföljning hos patienter med CAH | 19 |
| <i>Klinisk undersökning:</i> | 19 |
| <i>Laboratorieundersökningar</i> | 19 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Övriga undersökningar | 21 |
| Skelettålder | 21 |
| <i>Kirurgisk handläggning av flickor med virilisering</i> | 21 |
| <i>Utredning inför operation</i> | 21 |
| <i>Tidpunkt för operation</i> | 21 |
| Operationer | 21 |
| <i>Postoperativ kontroll</i> | 22 |
| Sammanfattning | 22 |
| Psykiatriskt/psykologiskt omhändertagande av viriliserade flickor | 22 |
| <i>Praktisk handläggning av viriliserade flickor</i> | 23 |
| <i>Fortsatt uppföljning</i> | 24 |
| <i>Vid ettårsåldern</i> | 24 |
| <i>Vid fyraårsåldern</i> | 24 |
| <i>Inför skolstarten</i> | 24 |
| <i>Inför prepubertet/pubertet</i> | 24 |
| <i>Under adolescensperioden/perioden som unga vuxna</i> | 24 |
| Sammanfattning | 24 |
| Långtidsuppföljning | 25 |
| Den vuxna kvinnan med CAH | 25 |
| Sammanfattning | 27 |
| Den vuxne mannen med CAH | 27 |
| Sammanfattning | 28 |
| Genetisk rådgivning, prenatal diagnos och prenatal behandling | 28 |
| <i>Prenatal behandling</i> | 28 |
| Resultat | 29 |
| Biverkningar | 29 |
| Studie uppföljning | 29 |
| Sammanfattning | 30 |
| Hormonell påverkan på CNS-utvecklingen vid CAH | 30 |
| Sammanfattning | 31 |
| Referenser för fördjupade studier | 31 |
| <i>Allmänt</i> | 31 |
| <i>Steroidsyntes</i> | 32 |
| <i>Neonatal screening</i> | 32 |
| <i>Behandling</i> | 32 |
| <i>Bentäthet vid CAH</i> | 33 |
| <i>Vuxna med CAH</i> | 33 |
| <i>Den vuxna kvinnan med CAH</i> | 33 |
| <i>Den vuxne mannen med CAH</i> | 34 |
| <i>Genetisk rådgivning, prenatal diagnos och prenatal behandling</i> | 35 |
| <i>Psykologi, psykiatri</i> | 36 |
| <i>Figurer</i> | 37 |

Förkortningar

| | |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AGS | Adrenogenitalt Syndrom = CAH |
| 17OH5P | 17 α -hydroxy-5-pregnenolon |
| 17OHP | 17 α -hydroxyprogesteron |
| 21OHD | 21-hydroxylasbrist (eng. 21-hydroxylase deficiency) |
| 3β-HSD | 3 β -hydroxysteroid-dehydrogenas |
| 11β-HSD | 11 β -hydroxysteroiddehydrogenas |
| A-4 | androstendion |
| AGS | adrenogenitalt syndrom (numera används benämningen "kongenital adrenal hyperplasi", CAH, även på svenska) |
| BMI | eng. Body Mass Index: kroppsvikt/(kroppslängd i meter) ² |
| CAH | eng. Congenital Adrenal Hyperplasia = AGS |
| CRH | eng. Corticotrophin Releasing Hormone |
| CYP21A2 | den aktiva genen för 21-hydroxylas |
| DEXA | eng. Dual Emission X-ray Absorbimetry (metod för att mäta kroppssammansättning) |
| DHEAS | dehydroepiandrosteronsulfat |
| GR | glukokortikoidreceptorn |
| HPA | hypotalamus-hypofys-binjure-axeln |
| P-3 | pregnantriol |
| PCOS | polycystiskt ovariesyndrom |
| SHBG | eng. Sex Hormone Binding Globulin |

Inledning I

Kongenital binjurebarkshyperplasi (= Adrenogenitalt syndrom, AGS; eng. Congenital Adrenal Hyperplasia, CAH) är ett samlingsnamn för flera olika ärftliga enzymbrister, som alla för med sig en alltför låg produktion av kortisol. Kortisolbristen leder i sin tur till en kraftigt ökad insöndring av ACTH för att råda bot på underskottet av binjurebarkshormoner - men eftersom enzymbristen förhindrar vidare steroidsyntes, kommer det i stället för ökad produktion av kortisol att bli en ökning av olika hormonförstadiet före enzymblocket. I de flesta fall är dessa steroider utmärkta substrat till androgena hormoner och steroidsyntesen drivs i den riktningen med virilisering som följd.

Den helt dominerande formen av CAH beror på en brist på 21-hydroxylas-aktivitet (21-hydroxylasbrist, 21OHD). En allvarligt nedsatt funktion av 21-hydroxylas drabbar både kortisol- och aldosteronsyntesen, medan en partiellt nedsatt funktion tillåter en (under basala betingelser) tillräcklig hormonsyntes - men på bekostnad av ökat påslag av ACTH och renin, liksom ökade androgena förstadiet. Brist på 11-hydroxylas hämmar också både kortisol- och aldosteronsyntes, men eftersom aldosteronförstadiet deoxykortikosteron (se Figur 1) har en egen mineralokortikoid verkan, kommer saltbalansen ändå att upprätthållas eller t o m leda till saltretention och förhöjt blodtryck.

En brist på något av de enzymer, som leder till testosteronsyntes, kommer att leda till en bristande maskulinisering av manliga foster. Trots detta kan ökningen av vissa svagt androgena förstadiet (DHEA) vid exempelvis 3 β -hydroxysteroid-dehydrogenasbrist (3 β -HSD-brist) resultera i en paradoxal maskulinisering av ett kvinnligt foster. Varje form av CAH ger således sin specifika symtombild och sitt speciella steroidmönster.

Mer än 95% av de identifierade CAH-patienterna i Sverige har 21OHD. Därför kommer detta vårdprogram huvudsakligen att beskriva handläggningen av denna specifika enzymbrist.

En fullständig eller svår brist på fungerande 21-hydroxylas ger hos flickor grav virilisering under fosterlivet och senare, och dessutom saltförlust med dehydrering efter födelsen hos både pojkar och flickor. De mildare formerna upptäcks kanske hos kvinnor först i tonåren och/eller vid vuxen ålder, på grund av ökad behåring eller nedsatt fruktsamhet. Trots att CAH är en s.k. monogen sjukdom visar olika patienter således en mycket varierande sjukdomsbild - huvudsakligen beroende på vilken mutation deras 21-hydroxylasgener (CYP21A2) bär på. Detta vårdprogram belyser olika aspekter på CAH: genetisk bakgrund, diagnostik, medicinsk och kirurgisk behandling, psykologiskt omhändertagande, fruktsamhet, barnafödande, m.m. Innehållet avspeglar vår kunskap om CAH idag - med en ödmjuk insikt att dagens sanningar kan vara förlegade i morgon.

Även om författarna har bidragit med olika avsnitt, skall resultatet ses som gruppens gemensamma åsikt om hur diagnostik och behandling av CAH bör ske - med dagens kunskap.

I flera avsnitt påpekas att CAH är en sällsynt sjukdom som kräver handläggning av erfaren personal under patientens hela liv. Det innebär att varje familj/patient med CAH bör ha regelbunden kontakt med barnendokrinolog vid ett regionsjukhus under barn- och ungdomsåren och endokrinolog/gynekolog i vuxen ålder. Om det är långt till regionsjukhuset bör en intim kontakt skapas mellan "hemmadoktorn" och regionsjukhuset mellan de årliga kontrollerna på det senare. För allvarligt viriliserade flickor är det särskilt angeläget; de bör omedelbart (inom första dygnet!) efter födelsen remitteras till ett kompetent team av barnendokrinolog, -kirurg, -psykiater och gynekolog för att dessa på bästa sätt skall kunna ta hand om den psykologiska kris som det innebär för föräldrarna att få ett barn med osäker könstillhörighet.

Januari 2004

Redaktör: Martin Ritzén, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska sjukhuset

Inledning II

Kunskapen om CAH utvecklas hela tiden, även om utvecklingen går framåt med till synes små steg upptäcker man i backspegeln att en märkbar förändring skett. Vårdprogrammet har uppdaterats och reviderats men det är naturligtvis fortfarande den åsikt om hur diagnostik och behandling av CAH bör ske med utgångspunkt från dagens kunskap som presenteras, och med en medvetenhet om att detta kommer att förändras.

Januari 2015

Redaktör: Anna Nordenström, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset

Författare

Barn- och vuxenendokrinologer

Martin Ritzén, Professor emeritus, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset

Anna Nordenström, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset

Svetlana Lajic, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset

Marja Thorén, Endokrinologkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

Henrik Falhammar, Endokrinologkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

Otto Westphal, Drottning Silvias Barn- och Ungdomssjukhus, Göteborg

Jarmo Jääskeläinen, Barnkliniken, Universitetssjukhuset, Kuopio, Finland

Raimo Voutilainen, Barnkliniken, Universitetssjukhuset, Kuopio, Finland

Barnkirurger

Gundela Holmdahl, Drottning Silvias Barn- och Ungdomssjukhus, Göteborg

Göran Läckgren, Akademiska Barnsjukhuset, Uppsala

Agneta Nordenskjöld, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset

Barnpsykiater

P-A Rydélius, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset

Louise Frisé, Karolinska Universitetssjukhuset

Gynekologer

Kerstin Hagenfeldt, Professor emeritus, Kvinnokliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

Angelica Hirschberg, Kvinnokliniken, Karolinska Universitetssjukhuset

Genetiker

T-H Bui, Avd för klinisk genetik, Karolinska Universitetssjukhuset

Anna Wedell, Avd för klinisk genetik, Karolinska Universitetssjukhuset

Laboratorieexpert

Kjell Carlström, Hormonlaboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset

Diagnostik

Klinisk diagnostik

Symtombilden vid kongenital binjurebarkhyperplasi (CAH) är olika hos pojkar och flickor. Svåra former visar sig som bristande viktuppgång redan under första veckan/veckorna efter födelsen, följt av intensiva kräkningar, dehydrering och i värsta fall döden. Hos flickor väcks misstanke om CAH av en mer eller mindre allvarlig virilisering, ofta (i ca 40 %) så påtaglig att man är osäker om vilket kön barnet har. (Cave: en "pojke" utan palpabla testiklar kan vara en viriliserad flicka!)

Lättare former av 21OHD kan komma till diagnos senare på grund av ökad tillväxthastighet eller tidig hudpubertet (könsbehåring, pormaskar, akne, apokrin svettdoft). Observera att barn med måttligt eller lätt nedsatt 21-hydroxylas-aktivitet kan ha en helt normal tillväxthastighet under de första 18(-24) månaderna för att därefter öka tillväxttakten. En normal tillväxthastighet under denna tid utesluter således inte CAH. Skelettåldern efter 2-årsåldern är alltid, vid obehandlad CAH, högre än den kronologiska och avspeglar den ökade tillväxttakten. Ibland kan CAH yttra sig endast som en något tidig pubertet, och hos flickor hirsutism, oligomenorré och nedsatt fruktsamhet, och komma till diagnos först i vuxen ålder.

Laboratoriediagnostik av 21OHD

Detta beskrivs mer utförligt på sidorna 9 till 11.

21OHD karakteriseras alltid av förhöjda nivåer av 17-hydroxyprogesteron (17OHP) i blod. I Sverige diagnostiseras idag alla barn med svåra former av 21OHD genom screening av nyfödda (bestämning av 17OHP i blodfläckar på filterpapper, se avsnittet Screening för CAH). Däremot faller 17OHP-nivåerna för en del barn med lätta och måttligt svåra former av 21OHD under gränsvärdet för screeningundersökningen, och dessa barn kan därför komma till diagnos senare. Hos barn och vuxna med gränsvärden av 17OHP i blod kan en ACTH-test med bestämning av 17OHP och kortisol före och en timme efter ACTH-injektionen vara värdefull.

De allra flesta barn med 21OHD har en identifierbar deletion av eller mutation i den aktiva 21-hydroxylasgenen (se nedan under molekyलगenetisk diagnostik). Genetisk diagnostik kan vara det snabbaste sättet att komma till en säker diagnos. Eftersom det oftast är en god korrelation mellan mutation och kliniska symtom, ger den genetiska undersökningen också en värdefull prognostisk information och rekommenderas därför för samtliga patienter med misstänkt 21OHD.

17OHP metaboliseras till pregnantriol (P-3), som utsöndras i urinen. Bestämning av P-3 före 1 månads ålder är dock inte alltid konklusivt, ett lågt U-P-3 kan inte säkert utesluta diagnosen CAH. Mängden P-3 i en dygns mängd urin avspeglar den genomsnittliga koncentrationen av S-17OHP under dygnet och är därför ett säkrare mått på 21-hydroxylasaktivitet än enstaka 17OHP i blod, som har stora dygnsvariationer. Av samma anledning är P-3-utsöndringen ett bra mått på graden av binjurebarkshämning under pågående behandling med glukokortikoider. Insamling av urin under ett helt dygn är emellertid svår hos små barn och avskydd av många äldre barn. Därför har användningen P-3 i urin minskat till förmån för upprepade blodprover för bestämning av 17OHP.

De olika enzymdefekterna som leder till CAH har sina karakteristiska kliniska symtom och typiska steroidmönster. Saltretention och/eller hypertoni talar för 11-hydroxylasbrist och bristande maskulinisering av en pojke kan bero på 3beta-HSD-brist. I praktiken avslöjas dessa defekter enklast av steroidmönstret i urin, analyserat med hjälp av gaskromatografi och masspektrometri.

Molekylärgenetisk diagnostik

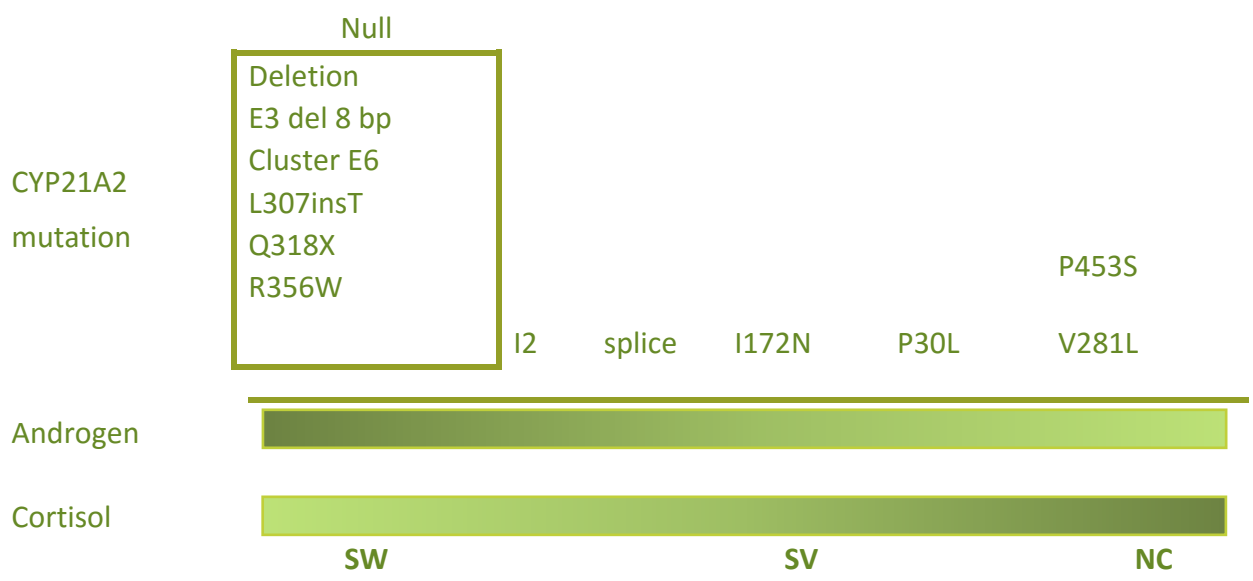
Den molekylärgenetiska diagnostiken vid 21-hydroxylasbrist är mycket användbar; genotypning av sjukdomsframkallande mutationer i CYP21A2-genen är ett värdefullt instrument för diagnostik och framtida handläggning av dessa patienter. Bakgrunden till detta är följande:

Genen för 21-hydroxylas (CYP21A2) har en speciell organisation. Den är belägen på kromosom nummer 6, mitt i den genregion som innehåller de olika HLA-generna. I de flesta fall finns två varianter av 21-hydroxylasgenen på varje kromosom. Den ena är aktiv, medan den andra innehåller ett antal strukturella varianter som gör den inaktiv. Denna inaktiva gen kallas för en pseudogen. Det förekommer dock en stor interindividuell variation i denna genregion; kromosomer hos olika individer har visat sig ha olika antal 21-hydroxylasgener och pseudogener. Eftersom 21-hydroxylasbrist är en recessiv sjukdom, innehåller alla 21-hydroxylasgener hos CAH-patienter mutationer. Vid analys av ett stort antal patienter har det visat sig att de vanligaste sjukdomsframkallande mutationerna i 21-hydroxylasgenen utgörs av sekvenser som normalt påträffas i den intilliggande pseudogenen. Vi bär alltså alla på sjukdomsframkallande mutationer i våra pseudogener och det är när dessa överförs till den aktiva 21-hydroxylasgenen som även denna inaktiveras, helt eller delvis.

Strukturen av denna genregion, med en aktiv gen och en inaktiv pseudogen som utbyter sekvenser, gör alltså 21-hydroxylasgenen "sårbar". Detta är orsaken till att 21-hydroxylasbrist är en förhållandevis vanlig ärftlig sjukdom. Det innebär också att de allra flesta patienter med CAH har någon av ett mindre antal mutationer i sina 21-hydroxylasgener, vilket i sin tur innebär att man kan använda typning av dessa få mutationer för diagnostik. En liten andel CAH-patienter har dock ej dessa vanliga mutationer. Även dessa kan utredas genetiskt, genom sekvensanalys av hela genen.

Det är en god överensstämmelse mellan de olika mutationerna och grad av sjukdom, vilket innebär att man oftast kan förutsäga hur allvarliga symtom en patient skulle få utan behandling om man känner till vilken kombination av mutationer patienten bär på (Figur 1) Detta är mycket väsentligt då det är svårt att utifrån kliniken göra denna bedömning framförallt vad gäller pojkar, vilka ju ofta fångas i den neonatala screeningen innan de hunnit utveckla symtom. Med kännedom om genotypen kan man bedöma risken för prenatal virilisering av flickor.

Figur 1 Samband mellan de vanligaste mutationerna i 21-hydroxylasgenen och svårighetsgrad av CAH. Den mildaste mutationen bestämmer sjukdomsgrad



All molekylär diagnostik av CAH utförs numera genom direkt mutationsanalys. Som nämnts ovan, är det ett begränsat antal mutationer som utgör det stora flertalet (95 % av alla alleler). Eftersom genregionen är komplicerad, och en del kromosomer har mer än en 21-hydroxylasgen som kan innehålla olika mutationer, är det alltid en stor fördel att segregera mutationerna i familjen; man bör alltså, om möjligt, analysera både patienten och båda föräldrarna. Vår rekommendation är att man gör mutationsanalys på alla barn som får diagnosen CAH. Detta ger en bekräftelse på diagnosen, inklusive svårighetsgrad av sjukdomen.

De allra lindrigaste formerna av CAH utgör en speciell situation. Ibland är 17OHP endast lindrigt förhöjt, och det kan vara svårt att avgöra om ett barn har sjukdomen eller inte. Även här kan den första åtgärden vara mutationsanalys; patienter med mild CAH har karakteristiska genotyper. När man misstänker en lindrig form men inga av de vanliga mutationerna påträffas, rekommenderar vi ACTH-belastning, helst följd av en urinsteroidprofil för att säkerställa diagnosen. Flera barn med förmodad 21OHD på grund av lindrigt förhöjt 17OHP men med negativ mutationsanalys har på detta sätt visats vara friska.

Sammanfattning

Ett begränsat antal mutationer i 21-hydroxylasgenen orsakar majoriteten av alla fall av CAH. Dessa kan identifieras med genetisk analys. De olika CYP21A2 mutationerna är korrelerade till olika former, dvs. svårighetsgrad, av sjukdomen (Figur 2). Mutationsanalys kan därför användas för att bedöma svårighetsgraden av CAH, exempelvis när man vill bedöma risken för saltförlust eller prenatal virilisering vid senare graviditet.

Ett litet antal patienter har ovanliga mutationer, vilket kräver mer omfattande analyser. Mutationsanalysen av indexfallet bör helst göras så snart man ställt (eller börjat misstänka) diagnosen.

För mutationsanalys behövs EDTA-blod från patienten och (om möjligt) båda föräldrarna. 1-10 ml sänds med vanlig post, i rumstemperatur, till:

DNA-laboratoriet
Avd för klinisk genetik
Karolinska Universitetssjukhuset
SE-171 76 Stockholm
Tel. 08/51 77 0000

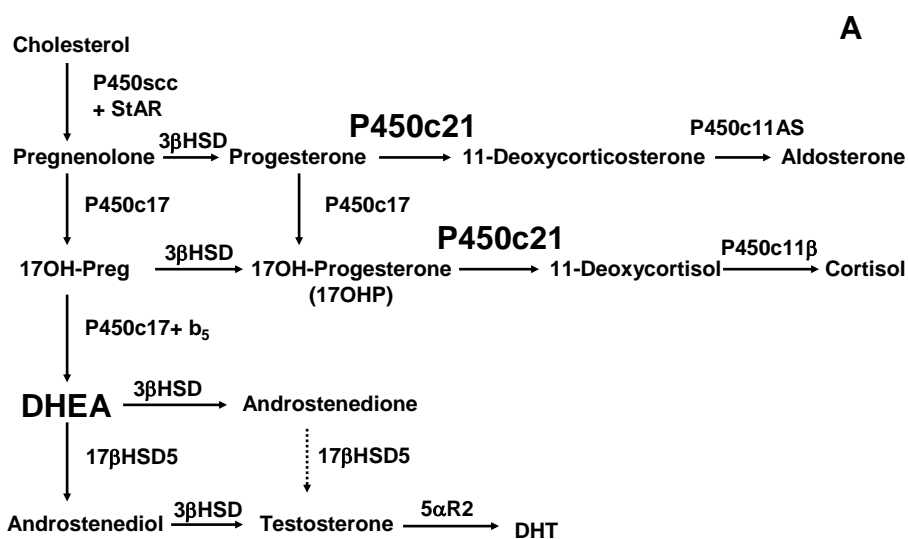
Steroidsyntes

Binjurebarkens steroider

Av binjurebarkens tre zoner insöndrar den yttre (zona glomerulosa) mineralkortikoider, främst aldosteron, den mellersta (zona fasciculata) glukokortikoiden kortisol och den inre (zona reticularis) de svaga binjureandrogenerna dehydroepiandrosteron (DHEA) och dess sulfat (DHEAS) samt androstendion (A-4). Den biologiska betydelsen av mineral- och glukokortikoiderna är välkänd. Binjurebarksandrogener har betydelse för androgenstatus hos kvinnor och prepubertala barn. Genom konversion i perifer vävnad och målorgan svarar de för 50 % av cirkulerande testosteron hos kvinnor och nära 100 % hos prepubertala barn. Binjurebarkens direkta sekretion av testosteron är försumbar. Hos friska vuxna män saknar binjurebarken betydelse för androgenstatus, eftersom testosteron från testiklarna dominerar.

Binjurebarksteroidernas biosyntes

Binjurebarkens steroidsyntes illustreras schematiskt i figur 1. Den inleds med att kolesterol omvandlas till 5-pregnenolon. Sedan hydroxyleras pregnenolon till 17alfa-hydroxy-5-pregnenolon (17OH5P). I zona fasciculata omvandlas 17OH5P med hjälp av enzymet 3 β -hydroxysteroid-oxidoreduktas (3 β -HSD) till den viktiga mellanprodukten 17alfa-hydroxyprogesteron (17OHP). 17OHP hydroxyleras i 21- och därefter i 11beta-ställning till kortisol. Metabolismen av 17OH5P i zona reticularis följer en helt annan väg. Genom oxidativ sidokedjenedbrytning (C17-20-lyas) omvandlas 17OH5P till binjurebarksandrogenet DHEA. En del av DHEA sulfateras i binjurebarken till DHEAS (resterande DHEAS bildas genom sulfatering av DHEA i levern), en mindre del omvandlas till Androstendion (A-4). Resterade adrenalt A-4 bildas genom sidokedjenedbrytning av 17OHP, på samma sätt som DHEA från 17OH5P.



Figur 2 A: Den vanliga syntesvägen från kolesterol till kortisol, aldosteron och testosteron/dihydrotestosteron. B. Vid överskott av 17OHP som vid 21-hydroxylasbrist kan 17OHP via flera mellansteg ("back door pathway") omvandlas till androstandiol och slutligen dihydrotestosteron (DHT). Därigenom kan mätning av androstendion och testosteron inte helt komma att avspegla den totala androgenexpositionen. Från Speiser et al 2010.

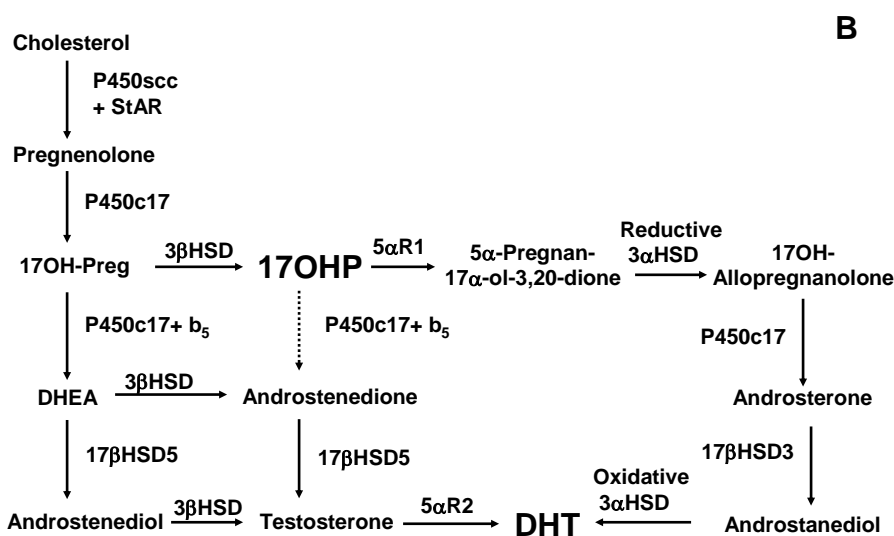
Steroidsyntesen i zona fasciculata och zona reticularis regleras båda av ACTH och visar stora variationer under dygnet. De genomsnittliga kortisolnivåerna är inte åldersberoende, medan nivåerna av binjurebarksandrogen däremot uppvisar dramatiska åldersrelaterade, icke könsberoende variationer. Vid t ex trauma eller brännskada skiljer sig också sekretionsmönstren för kortisol och binjurebarkandrogen. Orsaken till dessa variationer är inte känd, men en hypotetisk orsak kan vara behovet av en i alla lägen adekvat försörjning av livsnödvändigt kortisol. DHEA och 17OHP är de första stegen från det gemensamma förstadiet 17-hydroxypregnenolon (17OHP5) mot binjurebarksandrogen respektive kortisol. Produktionen av 17OHP5 avtar med stigande ålder.

Syntesen av *aldosteron* i zona glomerulosa regleras av angiotensin II, stigande kalium och indirekt också av ACTH. Zona glomerulosa saknar 17alfa-hydroxylas, CYP17A1. 5-pregnenolon överförs av 3 β HSD till progesteron, som därefter hydroxyleras i 21-ställning av 21-hydroxylas till 11-deoxikortikosteron. Detta 11beta-hydroxyleras därefter av CYP11B2 till kortikosteron. Det sista steget i aldosteronsyntesen utgörs av en hydroxylering av metylgruppen i position 18 och oxidation av 18-hydroxylgruppen till en aldehydgrupp av 18-hydroxy-steroidoxidoreduktas. Båda dessa reaktioner katalyseras också av CYP11B2.

Konsekvenser av 21- och 11beta-hydroxylasdefekt

Frisättningen av ACTH från hypofysen stimuleras av peptiden "corticotropin releasing hormone" (CRH) från hypotalamus. Kortisol utövar i sin tur en feedback-hämning på CRH-sekretionen och på sekretionen av ACTH.

Hydroxylering i position 21 och därefter i position 11beta är de två steg som omvandlar 17OHP till kortisol i binjurebarkens zona fasciculata. 21-hydroxylering ingår även i syntesen av aldosteron i zona glomerulosa. Vid otillräcklig 21- eller 11beta-hydroxylering är kortisolsyntesen nedsatt. Detta leder till en kompensatorisk ökning av ACTH-insöndringen för att upprätthålla normala kortisolnivåer. Vid mildare defekter lyckas detta, men till priset av en ackumulering av stora mängder av prekursorsteroider, såsom 17OHP och deras biprodukter, dvs adrenala androgener. Förutom den vanliga androgensyntesvägen där androstendion omvandlas till testosteron och den mer potenta androgenen dihydrotestosteron (DHT) har det nyligen beskrivits en "backdoor pathway" för ytterligare ökning av androgenproduktionen vid CAH. Fig. 3.



Figur 3 B

17OHP kan omvandlas till androstandiol som sedan omvandlas till DHT med hjälp av CYP17A1, 17betaHSD och 3betaHSD. På så sätt kan DHT bildas utan att gå via syntes av A4 eller testosteron.

Den förhöjda androgenproduktionen medför virilisering av flickor och vuxna kvinnor och alltför tidig hudpubertet (pubis- och axillarbehåring, akne, fet hy) hos både pojkar och flickor. 21-hydroxylasbrist är vanligast och svarar för >95 % av alla former av CAH. Enzymbristen kan vara lindrig och bara drabba kortisolsyntesen eller svårare, varvid också aldosteronsyntesen påverkas.

Flera enzymsteg i binjurebarkens hormonsyntes kräver P450oxidoreduktas (POR) som elektrondonator; CYP17A1, CYP21A2, CYP19A1 (p450_{c17}, p450_{c21} och p450_{c19}). Ett defekt POR resulterar därför i nedsatt aktivitet i dessa enzymsteg. Den kliniska bilden kan variera, en del av dessa patienter har förutom endokrina symptom samtidigt en skelettmisbildning, Antley Bixler syndrom.

Laboratoriediagnostik

Symptomgivande 21OHD karakteriseras alltid av förhöjda 17OHP-nivåer i blod. Vid misstanke på 21OHD analyseras 17OHP i serum och 17OHPs urinmetabolit, pregnantriol (observera dock att pregnantriol kan vara falskt normalt under första veckorna efter födelsen). Hos barn och vuxna med gränsvärden av serum-17OHP respektive urinpregnantriol bör ACTH-test utföras.

ACTH-belastningstest

Serumnivåerna av 17OHP och kortisol mäts före och en timme efter i.v. injektion av 0.25 mg ACTH1-24 (Synachten). Vid alla 21OHD, även milda former, och hos heterozygoter är den ACTH-inducerade ökningen i 17OHP förhöjd, även om basalnivån är normal. Vid ACTH-belastning av vuxna och barn i puberteten skall man, på grund av att bidraget av 17OHP från gonaderna kan variera (vide infra), inte använda absolutnivåer av 17OHP utan den ACTH-inducerade ökningen av 17OHP. Man skall också hålla i minnet att denna ökning är starkt åldersberoende hos friska individer, med högre värden hos småbarn och gamla och lägst värden mellan 15-50 års ålder.

Serumnivåerna av androstendion, testosteron och (oftast) DHEA/DHEAS är också förhöjda vid 21OHD. I motsats till vad som i regel är fallet vid ovariell hyperandrogenism (vanligen polycystiskt ovariesyndrom, PCOS) är SHBG-nivåerna ofta normala. Vid svåra former av CAH (saltförlorande form) är plasmareninivåerna höga och aldosteron nivån låg.

Till skillnad från patienter med androgenproducerande tumörer svarar patienter med 21OHD på dexametasonhämningstest. Prov för analys av S-testosteron, S-A-4, och eventuellt S-DHEAS, samt vid misstänkt 21-hydroxylasdefekt 17OHP, tas på första dagens morgon kl 8. Kl 23-24 ges en engångsdos (vanligen 1,0 mg) dexametason, varpå blodprov tas kl 8 påföljande morgon för samma analyser. S-DHEAS har mycket lång biologisk livstid och sjunker därför långsammare än de andra steroiderna.

Tolkning av 17OHP-värden

Standardiserad provtagningstid för analys av 17OHP är viktig. 17OHP nivån varierar över dygnet, med högst nivå på morgonen på samma sätt som för kortisol.

Vid tolkning av 17OHP-värden finns flera laboratoriediagnostiska fallgropar. De högsta 17OHP-värdena ses hos barn med obehandlad kongenital 21OHD. 17OHP stiger i samband med födelsen och minskar sedan till normala nivåer de första levnadsveckorna. Hos patienter med CAH stiger 17OHP i stället över tid. Stress, t.ex. sjukdom eller trauma kan ge förhöjda 17OHP nivåer hos endokrint friska barn, särskilt i nyföddhetsperioden då binjurebarken är omogen. I dessa fall av somatisk stress är dock även kortisolnivån förhöjd. Prematura barn har ofta mycket höga 17OHP värden under första levnadsveckan, även om de i övrigt är friska. Det kan bero på att antikropparna vid immunoassays kan korsreagera med andra steroider. Tandemmasspektrometri kommer i framtiden att minska detta problem.

Gonadernas bidrag till 17OHP

Hos barn i puberteten och hos vuxna måste bidraget från gonaderna till cirkulerande 17OHP beaktas. Hos prepubertala barn är 17OHP till 100 % av adrenalt ursprung. I och med puberteten ökar emellertid bidraget från gonaderna. Hos vuxna, friska män kommer 75 % av cirkulerande 17OHP från testiklarna. Pojkar med central pubertas praecox har sålunda förhöjda 17OHP-värden för åldern; dock är förhöjningen måttlig (maximumnivå för vuxna friska män är 10-15 nmol/l, beroende på analysmetod). Här är ACTH-belastning enligt ovan värdefull. Det gonadala bidraget hos vuxna kvinnor i fertil ålder varierar med cykelfas. Det är försumbart under tidig follikelfas men under lutealfasen är >70 % av 17OHP i cirkulationen av ovariellt ursprung. Endast hos kvinnor i midcykel- och lutealfas saknas dygnsrytm. Dock är 17OHP-nivåerna under lutealfas mycket lägre än progesteronnivåerna. Även här är ACTH-belastning av värde, men ett enklare sätt är att samtidigt analysera progesteron. Ligger 17OHP-värdena och samtidigt progesteronvärdena på lutealfasnivå är 21OHD föga sannolik.

Övriga enzymdefekter

Utredning och behandling av den i Sverige ovanliga 11beta-hydroxylasdefekten sker enligt likartade principer. 3beta-HSD-defekt och störd reglering av 17alfa-hydroxylas är två rubbningar, som satts i samband med adrenal och i det senare fallet även ovariell hyperandrogenism.

Kortisol inaktiveras normalt till kortison av 11beta-hydroxysteroid dehydrogenas typ 2 (HSD11B2) i njuren. Det är kroppens sätt att möjliggöra en styrning av den mineralokortikoida effekten av aldosteron, eftersom både kortisol och aldosteron binder och aktiverar mineralokortikoidreceptorn. Det har visat sig att vissa patienter har en nedsatt förmåga att inaktivera kortisol på detta sätt. Sjukdomens engelska namn är "Apparent mineralocorticoid excess syndrome", eftersom den imiterar ett överskott av aldosteron. Dessa patienter utvecklar hypertoni.

Det enzym som reaktiverar kortison till kortisol, 11betaHSD typ 1, kan också ha nedsatt aktivitet. Det kan leda till ökad androgen produktion då det ställer högre krav på nyproduktion av kortisol, och som bieffekt ökar prekursorer från binjurarna. Patienter med denna defekt kan inte behandlas med kortisonacetat eftersom de inte kan omvandla kortison till den aktiva metaboliten kortisol.

Sammanfattning

Vid 21OHD är 17-hydroxyprogesteronbestämning (17OHP) i blod eller pregnantriol (P3) i urin det säkraste diagnostiska provet. Dock bör dygnsvariationer, menstruationscykelfas och patientens ålder liksom stresspåverkan beaktas vid bedömningen av 17OHP-värden. Nyfödda och särskilt prematura barn har högre nivåer av 17OHP i blod, vilket försvårar diagnostiken. Samtidigt uppmätt kortisol kan ge vägledning.

Definition av behandlingskrävande 21OHD

Grundregeln är att behandling av kortisol- och aldosteronbristen liksom androgenöverskottet vid 21OHD skall genomföras så effektivt som möjligt utan att samtidigt orsaka problem med längdtillväxt, vikt och mineralisering av skelettet. Detta mål kan tyvärr ofta vara svårt att nå. Därför kan det vara motiverat att vid de mildaste formerna av 21OHD överväga när behandlingen bör sättas in och hur intensiv den bör vara. En pojke som upptäcks ha CAH vid neonatal screening på grund av en 17OHP-koncentration strax över gränsvärdet och som inte har några symptom kommer sannolikt inte att visa några tecken på vare sig ökad tillväxt, ökad skelettmognad eller tidig pubertet under de första 1 ½ åren. Däremot kan det vara risk för binjurebarksvikt under kraftig somatisk stress. Föräldrar och sjukvårdspersonal bör därför vara beredda att skärpa övervakningen och eventuellt behandla vid sådana situationer. Under uppväxten bör en sådan pojke följas med tillväxt, laboratorieanalyser i blod eller urin och skelettåldersundersökningar på samma sätt som den som står på behandling. Behandling bör sättas in när hormonanalyserna stiger över acceptabla värden (se ovan) eller tillväxthastigheten och skelettåldern accelererar. För flickor gäller motsvarande, med särskild uppmärksamhet på eventuellt ökande virilisering.

Sammanfattning

Alla patienter med symptomgivande 21OHD kräver behandling. Däremot bör man iaktta försiktighet med kortisondoserna vid lindriga former, särskilt under första levnadsåret.

Differentialdiagnoser

En nyfödd flicka med viriliserade yttre genitalia kan till det yttre inte skiljas från en pojke med hypospadi och bilateral retentio testis. Palpabla testiklar utesluter således flicka med 21OHD! Undersökning av könskromosomer och genotypning av *CYP21A2* bör göras i tveksamma fall.

Differential diagnostiska problem under första till andra levnadsveckan kan finnas hos pojkar med bristande viktuppgång, kräkningar och dehydrering. Detta orsakas oftast av mag-tarminfektion, men om barnet trots dehydrering och hyponatremi har god diures, bör man misstänka saltförlorande CAH eller lågt urinvägshinder.

De huvudsakliga symtomen vid 21OHD efter spädbarnsperioden är tidig hudpubertet och ökad tillväxt som avspeglar den ökade androgenproduktionen, oavsett om detta beror på CAH, binjurebarkstumör eller (hos pojkar) på pubertas praecox. En tumregel är att pubertas praecox hos en pojke med små testiklar (<3-4 ml) har sitt ursprung i binjurarna!

Screening för CAH

Sedan mitten av 1986 innefattas CAH i screeningen av samtliga nyfödda i Sverige. Screeningen baseras på bestämning av 17alfa-hydroxyprogesteron (17OHP) i torkade blodfläckar på filtrerpapper, dvs. samma prov som används för screening för bl. a. fenylketonuri (PKU). Nyfödda (speciellt för tidigt födda) barn har relativt höga nivåer i blodet. Det beror bl.a. på att den omogna binjurebarken har nedsatt 11hydroxylasaktivitet och på immunologiskt korsreagerande metaboliter. För att undvika falsk positivitet på grund av detta är de s.k. larmgränserna för 17OHP gestationsåldersrelaterade (se Tabell 1).

Tabell 1 Aktuella larmgränser

| Graviditetslängd | 17OHP (nmol/L plasma) |
|------------------|-----------------------|
| > 37 v | 65 |
| 35-36 v | 80 |
| < 34v | 350 |

Hämatokriten förutsätts vara 50 %.

Fram till årsskiftet 2014/2015 har mer än 3,5 miljoner barn screenats för CAH i Sverige, och mer än 250 barn med CAH identifierats. Under samma period har 24 barn som ej upptäcktes genom screeningen diagnostiserats sent. Om dessa patienter medräknas blir sjukdomsincidensen 1:10 500.

Ett antal barn med CAH missas i screeningen. Det beror framför allt på att barn med de mildare formerna av CAH inte alltid detekteras med den larmgräns som används. Om larmgränsen skulle sänkas för att detektera även dessa barn skulle antalet falskt positiva larm bli oacceptabelt högt. Syftet med screeningen är att undvika saltkris och förkorta tiden med fel könstillhörighet för viriliserade flickor. Barn med de milda formerna riskerar inte att utveckla saltkris. Man har därför medvetet avstått från att detektera barn med de mildare formerna för att undvika oacceptabelt många falskt positiva larm. Ett negativt screeningresultat kan således inte anses utesluta diagnosen CAH.

Ett falskt positivt resultat noteras hos <0,05 % av barnen. Trots högre larmgränser vid lägre gestationsålder, svarar de för tidigt födda barnen för två tredjedelar av de falskt positiva utfallen. Detta underlättar i praktiken uppföljningen av dessa patienter, då barnen i de flesta fall ligger kvar på en neonatalavdelning och inte behöver återkallas från hemmet för kontrollprov.

I drygt hälften av de screeningsupptäckta fallen med CAH har det neonatala förloppet varit utan anmärkning och barnen har utskrivits från BB som friska, 25 % av flickorna och 75 % av pojkarna. Hos de övriga har misstanke om diagnosen förelegat redan innan screeningresultatet blivit klart (virilisering, saltförlust, äldre syskon med CAH).

Åtgärder vid "screeninglarm"

Vid nivåer av 17OHP som ligger över de ovan angivna larmgränserna, kontaktar en läkare vid PKU-laboratoriet ansvarig barnläkare. På grund av risken för en akut saltförlustkris bör dessa barn snarast återkallas för kontroll. För fullgångna barn ger 17OHP-nivån i screeningprovet viss vägledning om det finns risk att barnet har den saltförlorande formen av sjukdomen eller inte. Vid denna första kontroll görs en klinisk undersökning. Dessutom tas ett nytt filtrerpapperprov till PKU laboratoriet liksom andra prov som behövs för att säkerställa diagnosen (elektrolytstatus, 17-hydroxyprogesteron, kortisol, och eventuellt renin och 11-deoxykortisol). Behandlande läkare tar vid denna första kontroll ställning till om behandling bör sättas in omgående, utan att avvakta resultatet av nya hormonanalyser. I praktiken är det endast elektrolytresultaten som finns tillgängliga vid den första kontakten. Man ska vara medveten om att kalium stiger innan natrium nivåerna sjunker. Det finns således en risk att feltolka resultaten som hemolysorsakade. Dålig viktuppgång, med eller utan kräkningar, stärker diagnosmisstanken. Då det gäller för tidigt födda barn, kan denna procedur förenklas, så att man endast tar ett nytt filtrerpapperprov på de barn som befinner sig under uppsikt på neonatalavdelning och inte har några symptom som inger misstanke på CAH.

För ytterligare information kontakta:

PKU-lab, CMMS, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Tel: 08-51770000

Sammanfattning

Tjugo års erfarenhet av screening av nyfödda har visat en incidens av 1:10 000 barn. I ca 50 % av fallen finns det inte någon klinisk misstanke om CAH eller någon annan sjukdom innan screeningresultatet kommer. Med screening kan ev. saltförlustkris förebyggas. Med screening har också en del flickor fått sin könsidentitet fastställd tidigare. Mellan 5-10 % av barn med 21OHD missas i screeningen med nuvarande larmgränser, de har samtliga milda till måttligt svåra former av CAH. Bland de falskt positiva (<0,05%) bildar de för tidigt födda barnen den största gruppen.

Behandling

Medikamentell behandling vid CAH

Behandlingen består av substitutionsdoser av glukokortikoid och mineralokortikoid med samtidig normalisering av androgennivåerna. Målet med behandlingen är att uppnå normal tillväxt och utveckling under uppväxten och undvika binjurebarkskriser i samband med infektioner och stress.

Det är en utmaning för barnendokrinologer att finna behandlingsformer för CAH som inte, som ofta har varit fallet, resulterar i vuxna med kortvuxenhet, övervikt, skelettskörhet och låg fruktsamhet. Strategin för behandlingen har i huvudsak varit oförändrad under de senaste decennierna; glukokortikoider ges dels för att ersätta kortisolbristen, dels för att hämma ACTH-insöndringen så att man inte får en överproduktion av androgenmetaboliter. Problemet är att ACTH-insöndringen normalt styrs genom en snabb återkoppling via cirkulerande kortisolnivåer, en timme-för-timme-variation, som inte helt kan efterliknas genom tablettmedicinering. Tabletterna ges relativt schablonmässigt över dygnet utan omedelbar information om stundens behov och med relativt

långsam resorption och eliminering. För att undvika fortsatt virilisering och alltför tidig pubertetsutveckling tvingas man därför ofta använda alltför stora doser glukokortikoider, vilka kan medföra överdoseringstecken som kortvuxenhet, övervikt och skelettskörhet - alternativt för små doser med risk för alltför tidig pubertet och skelettmognad som ger kortvuxenhet av den anledningen.

Generellt gäller att övervikt ska undvikas. Behandlingen kompliceras betydligt om patienten utvecklar övervikt. Det tycks driva en hyperandrogen situation i sig, för patienter med CAH.

Glukokortikoid

Hydrokortison 10-15 mg/kvm kroppsytta och dygn. Dosen fördelas på tre dostillfällen och sker lämpligen med en "snedfördelning" under dygnet med en något högre dos tidigt på morgonen.

- T. Hydrokortison à 10 eller 20 mg
- Hydrokortison kan förskrivas Ex tempore i form av kapslar med önskat innehåll av hydrokortison, ex. 1, 2 eller 4 mg. För små barn, som inte kan svälja hela kapslar anger man då speciellt att laktos ska användas som bärarsubstans (inte magnesiumstearat). Apotekets tillverkningsenhet tillverkar dessa (till en högre kostnad än de vanliga tablettorna eller prefabricerade kapslar). För extempore recept behövs inte licensansökan! Det är praktiskt att på receptet ange olika färg på kapslar med olika styrka. Apoteket (APL) tillhandahåller även färdigställda hydrokortison kapslar á 1 mg (vita) och 2,5 mg (röda). Dessa innehåller magnesiumstearat vilket gör att innehållet inte går att slamma upp i vatten. Ange på receptet att det ska vara extempore. Till små barn som inte kan svälja kapslarna måste man skriva på receptet att laktos ska användas som bärarsubstans, annars går det inte att lösa läkemedlet i vatten.
- Kortisonacetat 12-20 mg/kvm kroppsytta. Obs. att kortisonacetat inte finns tillgängligt som farmaceutisk specialitet utan måste förskrivas som kapslar med angiven styrka – räkna med att den glukokortikoida potensen av hydrokortison är minst 1,2 ggr högre än den för kortisonacetat!
- Hydrokortison (Solu-Cortef) injektionssubstans i kombinationsförpackning 100 mg, 200 mg och 1 g. Kombinationsförpackning för intravenös eller intramuskulär injektion. Används i akutsituationer.
- Prednisolon. Tabl 2,5 mg, 5 mg. Har en glukokortikoid effekt motsvarande 3,5 - 5 ggr hydrokortisonets.
- Dexametason. Tabl 0,5 mg. Har en glukokortikoid effekt motsvarande 25-50 ggr hydrokortisonets.

Valet av glukokortikoid varierar beroende på patientens ålder. Under tillväxtperioden väljer man i regel ett kortverkande preparat (hydrokortison eller kortisonacetat). Hydrokortison är att föredra, ex. Hydrokortison Orion 10 mg, eller Hydrokortison Nycomed 20 mg, båda kan förskrivas utan licens och finns registrerade i Fass. Enstaka barn har en bristfällig förmåga att metabolisera (overksam) kortison till aktivt kortisol (11beta-HSD typ1-brist). Under pubertet minskar 11beta -HSD typ1 aktiviteten normalt. Det finns därför skäl att använda hydrokortison som förstahandspreparat. Det bör observeras att för de flesta patienter motsvarar 10 mg hydrokortison ca 12 - 14 mg kortisonacetat.

Prednisolon och möjligen dexametason, kan vara praktiskt när ungdomarna vuxit färdigt, eftersom det medger färre doseringstillfällen. I regel är de mer långverkande preparaten mer

tillväxthämmande och undviks därför under barnåren. Risken för överbehandling med dexametason är emellertid stor även hos vuxna och sannolikt medför dexametasonbehandling också större risk för skelettskörhet.

Ungefärliga riktlinjer för den initiala behandlingen under:

Nyföddhetsperioden

Svår 21OHD avslöjas oftast vid någon veckas ålder på grund av kräkningar, utebliven viktökning och medtaget allmäntillstånd, om man inte redan reagerat på virilisering (flickor). Alternativt kan det komma ett besked från screeninglaboratoriet att nivån av 17-hydroxyprogesteron i blod varit förhöjd. Intensiteten i den initiala behandlingen varierar beroende på situationen och barnets kliniska symptom.

Vid diagnos

1. **Kliniskt svårt påverkat barn med hyponatremi och hyperkalemi:**
 - a. Solu-Cortef 5-10 mg/kg i v initialt och ytterligare 25 mg under resterande del av dygnet i dropp eller fördelat på 2-3 stöddoser. Infusion av glukos 50 mg/ml med tillsats av NaCl till 0,08 M, efter behov.
Om det inte går att få iv infart kan Solu-Cortef ges im!
2. **Måttligt påverkat barn där i.v. tillförsel inte anses nödvändig** samt under de följande 2-3 dagarna hos patient enligt 1 ovan:
 - a. Hydrokortison 20-30 mg/m² kroppsytta, fördelat på 3 doser.
 - b. Florinef, ca 100 mikrogram/m² kroppsytta, alternativt 100 mikrogram/dygn (se nedan)
Koksalt - Addex natriumklorid 0,23 g/ml, 2 ml/kg och dag fördelat på 3-4 doser.
3. **Vid diagnos utan sjukdomstecken**, (där mutationsdiagnostik visat behandlingskrävande form):
 - a. Omedelbar start av behandling som vid underhållsbehandling

Underhållsbehandling

- Hydrokortison 10-15 mg/m² kroppsytta per dygn, fördelat på 3 doser.
- Florinef ca 100-150 mikrogram/m² kroppsytta, eller 100 mikrogram/dygn (se nedan)
- Koksalt - Addex natriumklorid; 2 ml/kg och dag fördelat på 3-5 doser. Alternativt smaktäckt koksalt ca 0,5 g/kg och dag fördelat på 3-4 doser, eller, till barn som accepterar detta, i form av bordssalt. Ett kryddmått = 1 ml motsvarar 1,2 g koksalt.

Dosen anpassas alltid individuellt, då känsligheten för glukokortikoider kan vara mycket olika hos olika individer. Under första levnadsåret inriktas behandlingen på att ge lägsta möjliga dos hydrokortison med bibehållet gott allmäntillstånd, frånvaro av stora kräkningar, normal aptit och normal viktökning. Man bör under denna tid inte sträva efter att helt normalisera 17OHP i serum eller pregnantriol (P-3) i urin - det resulterar ofta i överbehandling.

Addex natriumklorid 4 mmol/L dvs. 0,23 g/ml ges lättast per os med 2 ml injektionsspruta – sprutas direkt i munnen, eventuellt utspädd med bröstmjölk. Med en lagom stor skopa kan också vanligt bordssalt (utan jod) användas. Man kan då med fördel använda en 1-ml injektionsspruta i plast, där toppen klipps av, som "mätglas". En del barn mår illa av saltsmaken.

Smaktäckt NaCl, granulat med dragerade saltkorn, som tar bort saltsmaken (tills drageringen lösts bort av saliven!) kan beställas från apotekets produktionsenhet. Detta kan förskrivas på recept, - ej

licenspreparat, dyrt. Om man förskriver smaktäckt salt i lösvikt (med dosering enl. ovan) blir priset ca 1/10 av det som uppvägda doser i kapslar betingar. Smaktäckt NaCl tolereras bättre än vanligt koksalt eller Addex NaCl av en del patienter.

Småbarnsperioden

Efter första levnadsåret styrs hydrokortisondosen individuellt genom bedömning av tillväxt, eventuella kliniska symtom och laboratorieprover. Tidigare användes uteslutande pregnantriol (P-3) i urin i 24-tim portioner. Ett alternativ eller komplement till urinsamling är att mäta 17OHP i upprepade prover över dygnet (se nedan). Ett överskott på androgener (en alltför låg hydrokortisondos) avslöjas först av ökat 17OHP i serum och P-3 i urinen, fet hy och pormaskar/akne samt eventuellt en ökad pigmentering av scrotum och labiae. En ökad tillväxthastighet, accelererande skelettmognad och könsbehåring märks först senare, och inte före 1,5 års ålder. En alltför hög hydrokortisondosering ger på analogt sätt lågt (omätbart) P-3 i urin, nedpressat 17OHP, sjunkande tillväxthastighet, rundad ansiktsform, ökad aptit och övervikt. Den perfekta balansen mellan över- och underbehandling är ibland svår att uppnå.

Skolåldern

Under senare delen av skolåldern och i puberteten ses ett ökat behov av glukokortikoid i stressituationer. Patienten bör få frihet att vid behov ta en extrados, vanligen 2,5 mg (i undantagsfall 5 mg) hydrokortison, exempelvis i samband med påfrestande idrottsdagar etc.

Från tio års ålder kan det ibland vara svårt att få god kontroll framför allt under efternatten och tidiga morgontimmar (dygnsrytm med ökad ACTH insöndring vid denna tidpunkt). I vissa fall kan en kvällsdos av prednisolon i stället för hydrokortison ge lägre 17OHP värden. Den glukokortikoida effekten av prednisolon är 3-5 ggr effekten av hydrokortison, varför kvällsdosen vanligen är 1,25 mg prednisolon. Ett annat alternativ kan vara att patienten får sin första dos hydrokortison mycket tidigt på morgonen (vid 5-tiden!), så att koncentrationen i blod och vävnader är maximal vid 6-7-tiden, då patienten ska vakna och komma igång i skolan. Detta schema kan förstås bara användas om familjens vanor inte störs för mycket.

Pubertet

Behandlingen av CAH hos tonårsflickor är ofta besvärlig, med ökande krav på rätta hydrokortisondoser för att nå tillfredsställande hämning av binjurebarken. Ibland kan orsaken ligga i bristande compliance, men det har visats att vissa patienter, särskilt under puberteten har en annorlunda metabolism, med snabbare inaktivering, av kortisol. Hydrokortison behöver därför ofta ökas, och ibland kan en fjärde dos, tagen på eftermiddagen vara en bra strategi.

Om tonåringen är mycket "seg" på morgonen kan ett tidigareläggande av första dosen till 4-5-tiden hjälpa. Många tonåringar tycks kunna ställa väckarklockan, ta medicinen och somna om omedelbart!

Substitution med mineralkortikoid

Enda tillgängliga preparatet är 9alfa-fludrokortisonacetat (Florinef, tabl à 0,1 mg – kan erhållas i lägre styrka på licens)

Under de första 1-3 åren kan olika strategier med avseende på salt-tillskott och Florinef medicinering användas. Florinef, ca 50-100 mikrogram/m² kroppsytta och dag ges som 1-2 doser i kombination med tillskott av NaCl se nedan. Om det blir svårigheter att få i det lilla barnet tillräckligt stora mängder NaCl, pga. kräkningar och annat kan en högre Florinef dos prövas vilket möjliggör en minskning av NaCl doserna. I enstaka fall kan upp till 2-3 tabletter per dag behöva ges. I dessa fall

måste man vara uppmärksam på patientens blodtryck, risk för hypertoni utveckling särskilt efter ett par års ålder finns.

Symtom på för låg tillförsel av mineralkortikoid är att patienten uppvisar ett ökat saltbehov, t ex saltar mer än tidigare. Andra symtom är att de börjar favorisera starka kryddor, etc. Under det andra levnadsåret lär sig de flesta barn att själva anpassa sitt koksaltbehov om de ges tillgång till vanligt koksalt. Om patienten aldrig visat något ökat saltbehov, kan vid 2-3 års ålder försök att seponera Florinef göras, men om stigande reninvärden ses, föreligger fortsatt behov av mineralkortikoid. Vanligtvis är det även vid måttligt svåra former av 21OHD lättare att hålla nere hydrokortisondoserna om man samtidigt ger Florinef.

Under de första levnadsåren kan man se bristande tillväxt, viktuppgång och längdtillväxt, vid mineralkortikoid- och/eller saltbrist.

Individuell känslighet för hydrokortison och Florinef

Ovanstående riktlinjer angående dosering av hydrokortison och Florinef skall betraktas som ungefärliga. Känsligheten för både gluco- och mineralkortikoider kan variera betydligt mellan olika patienter. Det är därför viktigt att man söker sig fram till rätt dosering för den individuella patienten genom att noga följa de ovan nämnda hormonerna i blod och urin, liksom utvecklingen av längd, vikt, skelettålder och allmäntillstånd under hela behandlingen och anpassa doseringen därefter. Särskilt i tonåren kan metabolismen av kortisol och kortison förändras påtagligt genom ändrad aktivitet av 11 beta hydroxysteroid-dehydrogenas (11betaHSD) vars aktivitet påverkas av GH, IGF-1 och steroidhormoner. Man kan få en uppfattning om detta via analys av steroidmetaboliter i urin (särskild remiss till Kem. lab, Karolinska Universitetssjukhuset prof. Magnus Axelson).

Stressituationer

Stressituationer (feber, operationer, etc.) skall alltid mötas med ökad dos glukokortikoider.

Lämpliga tumregler vid feber:

- >38° ge två gånger den vanliga dygnskortisondosen
- >39° ge tre gånger — ” —
- >40° ge minst 3 ggr den vanliga dygnsdosen.

Grundregel är att kortvarigt vid akuta stressituationer hellre ge för mycket än för litet! Doserna bör fördelas jämnt över dygnet, gärna uppdelat på fler dostillfällen än i vanliga fall.

Vid feber över 40° ges minst 3 ggr den normala substitutionen, eventuellt kan iv eller im tillförsel av Solu-Cortef bli nödvändig - se nedan. Föräldrarna bör uppmuntras att kontakta sin läkare vid minsta tecken till dåligt allmäntillstånd.

Patienten bör ha dessa rekommendationer tillgängliga, lämpligen i form av skriftlig information för eget bruk men också för information till läkare som ej känner patienten. När barnen börjar röra sig utan föräldrar, är det bra om de har med sig/på sig identifikation av något slag samt information om att de har en sjukdom som kräver behandling med Hydrokortison i akutsituation. Det finns en bricka att bära om halsen med information om hydrokortison behandling som kan fås på de flesta endokrinmottagningar alternativt en "amulett" - en dosa som innehåller uppgifter om namn, diagnos, medicinering och behandlande läkare/sjukvårdsinrättning. "Amuletten" säljs av "Acke´s SOS-medaljonger", tel. 0433-306 80. Det kan kännas tryggt (för både barnen/ungdomarna och föräldrarna).

Substitutionsterapi vid operation eller annan uttalad stress

Preoperativt:

- En timme före operation ges 50 mg hydrokortison iv eller im
- Under operation hydrokortison iv 1-5 mg/kg. Kan behöva upprepas vid blodtrycksfall eller vid långvariga operativa ingrepp (>4 timmar).

Postoperativt:

Operationsdygnet:

Optimalt sker hydrokortisontillförseln kontinuerligt iv. (2-3 mg/m² och tim). Alternativt 25 mg hydrokortison var sjätte timme iv eller im.

Andra dygnet:

25 mg hydrokortison var åttonde timme iv eller im eller hydrokortison 20 mg x 3-5 per os.

Tredje dygnet:

25 mg hydrokortison var 12:e timme iv eller im eller hydrokortison 20 mg x 3-4 per os.

Ovanstående gäller vid stora kirurgiska ingrepp eller allvarliga stresstillstånd. Vid enkla ingrepp kan man återgå till patientens vanliga underhållsterapi dag 2. All terapi måste individualiseras. Några förändringar i mineralkortikoid-substitutionen behöver inte göras.

Sammanfattning

Medikamentell behandling av 21OHD syftar till att ersätta kortisol- och aldosteronbristen och hämma androgenöverskottet. Balansen mellan över- och underbehandling kan vara svår. Det är viktigt att öka glukokortikoiddosen vid akut stress. Florinefdosen ska inte ökas.

Behandlings uppföljning hos patienter med CAH

Klinisk undersökning:

Föreligger tecken på virilisering? Hyperpigmentering? Oljig hud på näsan? Pormaskar, akne? Striae? Bedöm pubertetsutveckling, mät blodtryck. Observera att många flickor uppfattar det som mycket störande att få sin klitoris inspekterad gång på gång. Sedan det kirurgiska resultatet har kontrollerats under första året efter operation finns det i allmänhet ingen anledning att titta efter annat än eventuell pubesbehåring. Utlämnande s.k. "gynställning" ska undvikas. Kontroll av resultatet av operationen i småbarnsåldern kan lämpligen ske strax före puberteten och då i narkos. Sonderingar är kontraindicerade, innan flickan själv kan medverka, i tonåren. Normal längd- och viktutveckling förväntas, överbehandling ger sämre längdtillväxt och viktökning, underbehandling leder till tillväxtacceleration.

Laboratorieundersökningar

17OHP varierar under dygnet vilket har gjort att P3 utsöndring i 24 timmars urinsamling använts som mått på 17-OHP nivåerna under dygnet. Under senare år har det blivit allt vanligare att mäta 17OHP i upprepade prover över dygnet.

En lämplig rutin kan vara att göra någon lab-undersökning, P-3 24 timmar eller 17OHP var 3-6:e månad för att kunna justera hydrokortisondosen innan en över- eller underbehandling har hunnit påverka tillväxt och skelettmognad.

1. **Pregnantriol i urin**

Trots att urinsamling är svår att göra hos såväl små flickor som äldre barn (compliance) är mätning av pregnantriol (P3) ett bra test för långtidsuppföljning. Det ger en samlad bild över hela dygnet och avspeglar "vardagen". Observera att urinsamlingen bör ske under basala förhållanden - inte vid infektioner eller annan stress.

Referensnivåer: Spädbarn <0,5 mikromol/dygn. Dessa låga nivåer ska dock ej eftersträvas - se under "Behandling". Därefter <3 mikromol/dygn. P3-utsöndringen bör vara mätbar men under 2-4 mikromol/dygn/m² under den prepubertala perioden. Under puberteten kan högre värden (10-20 mikromol/24 tim) accepteras hos pojkar, eftersom de ändå har en kraftig androgenproduktion från testiklarna. Det har föreslagits att en exposition av ovarierna för androgener kan resultera i framtida PCO-syndrom. Därför bör flickor med CAH även under puberteten ha en fullgod hämning av binjureandrogener.

2. **17alfs-hydroxyprogesteron (17OHP) i blodprov**

Referensnivå: <4 nmol/l för barn före puberteten (kan variera mellan olika laboratorier). För barn med CAH bör emellertid 17OHP-nivåerna tidigt på morgonen vara högre (10-100 nmol/L), annars riskerar man överbehandling. Det föreligger dygnsvariation i 17OHP-insöndringen. Stress (provtagning!) liksom tidpunkt för provtagningen i relation till intag av glukokortikoider påverkar värdet. Enstaka provtagning för 17OHP är därför ofta missledande. Däremot kan 17OHP-variationer vid upprepade prover under dygnet vara av värde för att korrigera hydrokortisondosen över dygnet.

För att bedöma hur hydrokortisonet skall fördelas över dygnet, kan upprepade kapillärprover tagna i hemmet och uppfångade på filtrerpapper (de vanliga "PKU-remisserna") ge god information. Ett lämpligt provtagningsschema kan vara att ett kapillärprov tas 3-4 ggr/dygn, före varje dosering (morgon-middag-kväll-morgon). Två ringar på remissen bör vara fyllda med blod vid varje tidpunkt. Upprepas vid behov eller var 3-6:e månad. På remissen med blodprov antecknas tidpunkt för provtagningen och doseringen av hydrokortison. Remissen med blodfläckarna får torka och sänds sedan till PKU-laboratoriet, CMMS, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna 171 76 Stockholm, med uppgift om ordinerande läkare och dennes adress. Ange att analys av 17OHP-koncentration i blod önskas. 17OHP bör vara 10-100 nmol/L på morgonen, betydligt lägre på e. m. och kväll. En utsläckt dygnsvariation indikerar överbehandling.

3. **Reninaktivitet i serum, P-renin**

Reninnivån ger en uppfattning om mineralkortikoidstatus. Ett flertal metoder finns och referensvärden varierar. Värden runt +2 SD måste accepteras som normala för denna patientgrupp. Nedpressade värden för renin ger risk för hypertoni. Elektrolytstatus brukar inte vara av något större värde annat än i samband med svåra infektioner eller stressituationer.

4. **Övriga androgener i serum**

Det kan ge stöd i bedömningen att mäta androstendion i serum. A4 har inte stor dygnsvariation och ett helt nedpressat A4 kan tyda på överbehandling. Mätbart testosteron hos prepubertala barn är ett relativt sent tecken på underbehandling.

Övriga undersökningar

Skelettålder

Denna mycket grova metod kräver erfarenhet och intresse av bedömare. Metodfelet uppgår till ± 1 år, även hos en van bedömare. Skelettålders bestämning är av värde i långtidsuppföljningen.

Sammanfattning

Behandlingen följs var 3e - 6e månad genom kliniskt status, längd- och viktutveckling och genom mätning av pregnantriol i dygnsurin, eller dygnsprofil av 17OHP.

Kirurgisk handläggning av flickor med virilisering

Under senare år har feminiserande operation av genitalia vid CAH diskuterats. Operation av måttlig virilisering har ifrågasatts, och görs allt mer sällan. Även tidpunkten för operation har diskuterats bland annat med argumentet att flickan själv bör kunna vara med och bestämma när irreversibla kosmetiska ingrepp görs. Sammantaget gör detta att betydligt färre barn opereras tidigt i Sverige idag.

Feminiserande kirurgi

Feminiserande kirurgi innebär clitorisplastik, vulvoplastik och vaginalplastik. Målet med operation är god kosmetik, välbevarad känslighet och separata mynningar för uretra och vagina som möjliggör normal sexuell aktivitet. All kirurgi på clitoris innebär risk för sensibilitetsstörningar, vilket är ytterligare anledning till att en måttligt förstörd clitoris inte ska opereras. Tidpunkt för operation är något som diskuteras idag och som är beroende av grad av virilisering. I många fall avvaktar man med operation till tonåren, då patienten själv kan vara med och fatta beslut om behandling.

Utredning inför operation

Barnurolog/barnkirurg i DSD-teamet deltar i bedömningen av patienten och diskussionen med föräldrarna samt ge en plan för eventuell kirurgisk handläggning. För bedömning av operationsindikation är cysto-vaginoscopi vid ca 2-6 månaders ålder obligat. Ultraljudsundersökning kan vara av värde.. Det är också värdefullt att ha patientens genotyp klarlagd.

Tidpunkt för operation

Det är viktigt att komma ihåg att klitoris omedelbart neonatalt ofta är svullen och betydligt mer framträdande än några månader senare. Beslut om operation kan därför ofta vänta, åtminstone till 6-12 månaders ålder.

Ålder för operation har ifrågasatts och är under omvärdering.

Många kirurger anser att vaginalplastik är lättare under första halvåret, dels därför att vävnaderna fortfarande är östrogenstimulerade, dels för att avståndet mellan en hög vaginalingång i urethra och perineum är kortare. Familjen bör informeras om att resultatet av kirurgin bör kontrolleras barnurolog och gynekolog strax före puberteten, eventuellt i narkos, Denna undersökning görs för att eventuellt kompletterande kirurgi ska kunna planeras när flickan själv är motiverad, i allmänhet vid 13-17 års ålder.

Operationer

Klitorisplastik.

Observera att en måttlig förstoring av klitoris inte behöver åtgärdas. All kirurgi innebär en risk för minskad/ändrad sensibilitet. Vid en eventuell klitorisplastik är det viktigt att bibehålla sensibiliteten i

klitoris och omgivande slemhinnor och hud genom att bevara nerv- och kärlförsörjningen. Vid operationen reduceras eller extirperas svällkropparna. Enbart "veckning" av svällkroppen skall undvikas, då den metoden ofta resulterar i smärtor vid erektion.

Vulvoplastik.

Clitorishuden delas i medellinjen och används till labia minora på vardera sidan. De skrotal-liknande labia majora reduceras beroende på utseende.

Vaginalplastik.

...under spädbarnsåret: Om clitoris ska opereras görs en total/ partiell mobilisering av sinus urogenitalis ("common channel"), urethra och vagina samtidigt som clitoris reduceras. Den initiala operationen kan eventuellt behöva kompletteras vid 15-17-års åldern.

...efter puberteten: Vid uttalad virilisering, då vagina mynnar i proximala uretra, kan det i enstaka fall vara bäst att först göra klitorisplastik före 6 månaders ålder men vänta med slutlig rekonstruktion till efter inträdd pubertet. I puberteten kan ibland en operation behövas för att vidga själva nedre delen av vagina. I många fall räcker det dock med dilatationsbehandling av den trånga vaginalmyrningen.

Postoperativ kontroll

Sex månader efter rekonstruktion rekommenderas en klinisk kontroll eller möjligen en cysto-vaginoscopi i narkos; detta för att bättre kunna informera om operationsresultatet och framtida kontroller. Om allt är tillfredsställande, görs nästa kontroll (av både opererade och icke-opererade) strax före, eller i puberteten, tillsammans med en erfaren gynekolog. Då planeras även eventuellt kompletterande operationer, som sedan utförs i 13-17 års ålder, när flickan själv är motiverad. All korrigerande kirurgi bör utföras vid regionsjukhus med god erfarenhet av detta, vanligen av barnurologen i DSD-teamet.

Sammanfattning

Feminiserande kirurgi bör utföras endast av kirurg med god erfarenhet av dessa ingrepp och bör centraliseras till ett, eller ett par centrum i Sverige. Vid tidig operation krävs ofta kompletterande vaginalplastik i övre tonåren, då flickan själv är motiverad. Måttlig klitorisförstoring behöver inte åtgärdas.

Psykiatriskt/psykologiskt omhändertagande av viriliserade flickor

Det psykiatriska/psykologiska omhändertagandet som är särskilt viktigt när en flicka med svår virilisering har fötts, har två huvudsyften:

- Det första och mer generella syftet är att hjälpa föräldrarna och barnet att förstå bakgrunden till åkomsten, hur behandlingen går till, vilka konsekvenser som åkomsten och behandlingen kan ge upphov till, hur dessa konsekvenser kan påverkas och slutligen hur långtidsutfallet vanligen brukar vara.
- Det mer specifika syftet är att hjälpa föräldrarna vid tidpunkten då diagnosen ställs, att stödja och hjälpa under krissituationer under barnets uppväxt, att undvika att barnet överbeskyddas, att hjälpa barnet till en så normal uppväxt som möjligt och successivt ge barnet individuellt stöd vid sådana utvecklingsfaser som skolstart, förpubertet och adolescens.

För att uppnå det första syftet har psykiatrikern/psykologen vanligen sin huvuduppgift i de gemensamma behandlingsdiskussionerna, som bör ske mellan denne/denna och den/de som har huvudansvaret för kontakten med barnet och föräldrarna, dvs. barnläkaren, barnkirurgen, endokrinologen, genetikern, plastikkirurgen och gynekologen. Det faktiska psykologiska/psykiatriska omhändertagandet sker genom de senares direktkontakt med föräldrarna och barnet.

För att uppnå det andra syftet bör psykiatrikern/psykologen finnas med vid det primära omhändertagandet när det gäller kraftigt viriliserade flickor, då särskild kompetens kan vara bra vid planeringen av krisomhändertagandet. Genom denna tidiga kontakt underlättas också senare psykiatrisk/psykologisk behandling om detta blir nödvändigt.

Praktisk handläggning av viriliserade flickor

Viktigt är att...

- det sker en tidig (under ankomstdygnet) planeringskonferens mellan barnläkaren (endokrinologen) som har huvudansvaret och det psykiatriska/psykologiska teamet. Syftet är att enas om hur psykiatrikern/ psykologen skall presenteras för föräldrarna så att dessa blir motiverade för kontakten. Viktigt är också att sinsemellan fördela arbetsuppgifterna om hur informationen bör ske.
- de läkare och övrig personal som föräldrarna och barnet kommer att träffa under de kommande åren bör alla presenteras för föräldrarna och kortfattat informera om sin roll och uppgift.
- ta ställning till om fortsatt psykiatrisk hjälp kan behövas på hemorten.
- etablera kontakt med och låta föräldrarna ha telefonkontakt med den läkare på hemorten som skall sköta kontrollerna. Kontrollera att det finns stöd för föräldrarna hos sin hemortsläkare, innan de återvänder hem.

Psykiatrikerns/psykologens viktigaste uppgift initialt är att förstå föräldrarnas tidigare livssituation, deras stöd från närstående, deras tidigare eventuella psykiatriska morbiditet. Syftet är att få information om en "patologisk" kris kan komma att uppstå eller ej.

I det akuta skedet

- Första kontakten syftar dels till att skapa en allians med föräldrarna, dels till att bedöma omfattningen av krissituationen och föräldrarnas förmåga att hantera den.
- Värdefulla anamnestiska uppgifter, förslagsvis tidigare obstetrisk historia, tidigare psykiatrisk morbiditet, familjesituation och socialt nätverk, bör inhämtas från journaler och/eller annan vårdpersonal.
- Ta hänsyn till kulturella aspekter. Vad betyder detta för just det här föräldraparet?
- Diskutera med föräldrarna vad för information man ska ge anhöriga i den akuta situationen.

Barnets psykosociala anpassning är helt beroende av föräldrarnas förmåga att hantera situationen. För att hjälpa föräldrarna med detta kan man exempelvis:

- Betona barnets potential, att det är ett fint barn, och inte det som är avvikande.
- Sträva efter att minimera risken för skam, stigma och fixering vid genitalt utseende. Här kan behandlande doktorer "föregå med gott exempel" i så stor utsträckning som möjligt, t.ex. genom att undvika "onödiga" upprepade genitala undersökningar och demonstrationer, och fotografera företrädesvis i samband med operation när barnet är sövt.

- Uppmuntra öppenhet (motsats till skam).
- Uppmuntra dokumentation, t.ex. fotografera tiden på sjukhuset, gör en minnesbok av den första tiden etc.
- Eftersträva en öppen kommunikation med föräldrarna och deras medverkan i alla beslut.
- Planera informationsprocessen tillsammans med föräldrarna (åldersadekvat information till barnet från tidig ålder, d.v.s. anpassad till kognitiv och psykologisk utveckling).
- Vara lyhörd för föräldrarnas funderingar när det gäller barnets beteende (könsroll) och informera exempelvis om följande, enligt behov och efterfrågan:
 - att beteendet kan vara mer pojkaktigt hos flickor med CAH,
 - att det inte låter sig påverkas av föräldrarnas styrning,
 - att detta kan förändras över åren,
 - att det inte handlar om könsidentiteten, som (oftast) är kvinnlig

Fortsatt uppföljning

Vid varje "huvudkontroll" på specialenheten bör samtliga läkare som skall komma att träffa barnet vara informerade om att besöket sker. Föräldrarna skall informeras om "att alla berörda sjukvårdskontakter vet". Personlig hälsning bör eftersträvas. Psykiatriker/psykologen bör träffa föräldrarna för ett uppföljningssamtal. Syftet med detta är att hjälpa föräldrarna att så långt möjligt avdramatisera svårigheter och att hjälpa dem att så långt möjligt lämna saklig information om barnets situation till närstående och andra betydelsefulla personer som daghemspersonal, kamraters föräldrar etc.

Vid ettårsåldern

Psykiatrisk och psykologisk bedömning bör ske. Syftet är att bedöma föräldrarnas situation. Särskilt viktigt är att ta ställning till om krisförloppet är det förväntade och om överbeskydd av barnet håller på att utvecklas.

Vid fyraårsåldern

Psykiatrisk/psykologisk bedömning på samma sätt som vid ettårsåldern.

Inför skolstarten

Särskilt väsentligt är att i de fall där den feminiserande kirurgin av någon anledning inte är färdig, och då pubisbehåring är påtaglig i tidig ålder, med föräldrarna och barnet diskutera vad skolbad, skolgymnastik etc kan komma att innebära och hur föräldrarna bör stödja barnen i dessa situationer.

Inför prepubertet/pubertet

En gemensam konferens bör ske, där alla berörda discipliner är med. Syftet är att utvärdera den hittillsvarande utvecklingen och behandlingen och vilka ytterligare åtgärder som kan komma att bli aktuella. Ställning tas till behovet av särskilda psykiatriska/psykologiska stöd som bör ges.

Under adolescensperioden/perioden som unga vuxna

På motsvarande sätt som vid prepubertet/pubertet diskuteras varje fall särskilt och behovet av psykiatriska/psykologiska stödåtgärder fastställs.

Sammanfattning

De fall där könstillhörigheten är tveksam vid födelsen skall betraktas som "psykologiska akutfall" och snarast komma under sakkunnig somatisk och psykologisk/psykiatrisk handläggning. Barnendokrinologen är en sammanhållande nyckelfigur, som behöver barnpsykiaterns stöd både

under det första krisbearbetandet och senare under uppföljningen. Föräldrarnas insikter i orsakerna till missbildningen och acceptans av flickan är avgörande för en lyckad framtida psykologisk utveckling.

Långtidsuppföljning

I svenska register studier har 588 patienter med CAH jämförts med matchade kontroller, 100 kontroller per patient. Man har noterat en signifikant ökad mortalitet bland vuxna med CAH, kopplad till binjurebarkskris. Man har även sett en ökning av kardiovaskulär sjukdom. Både kvinnor och män hade en ökad sjukskrivning. Både män och kvinnor hade färre barn än kontrollpopulationen. Kvinnorna levde oftare ensamma men männen var oftare gifta än sina kontroller. Risken för missbruk och att få psykiatrisk diagnos kopplad till stress och oro ångest var ökad.

Den vuxna kvinnan med CAH

Den medicinska behandlingen av kvinnor med CAH har som huvudsakligt mål att hindra virilisering och saltförlust, uppnå normal kroppsutveckling, gonadfunktion och fertilitet. Beträffande kroppsutveckling är det tidigare känt att både klassisk och icke klassisk kongenital binjurebarkshyperplasi resulterar i kortare slutlängd för många kvinnor. Kvinnor med CAH är ofta inte bara kortare utan också relativt tyngre, med högre BMI

Flera studier har rapporterat en låg graviditetsfrekvens hos kvinnor med CAH, speciellt vid svåra former. Adekvat substitution i puberteten ger i allmänhet en normal ålder för menarche och i stort sett regelbundna menstruationscykler. Orsaker till den låga fruktsamheten kan vara förhöjda androgener, förhöjda progesteronnivåer i follikelfas och hög frekvens av polycystiska ovarier, men även anatomiska och psykologiska orsaker kan inverka.

I svenska studier har denna låga fruktsamhet verifierats. Frekvensen polycystiska ovarier i gruppen var inte högre än vad man ser i en normalpopulation. Däremot konfirmerades störningarna i menstruationscykelns hormonella bild avseende förhöjda progesteronhalter i follikelfas och ett stort antal anovulatoriska cykler. I motsats till tidigare antaganden om en hyperandrogen situation hos kvinnor med CAH, låga nivåer av A-4, testosteron, DHEA och DHEAS. Alla kvinnor i den svenska studien hade normalt blodtryck och normala nivåer av renin, under behandling.

Förutom dessa endokrina förändringar kan den låga fruktsamheten förklaras med en låg sexuell aktivitet; flera debuterar sexuellt senare och många av de som hade heterosexuell erfarenhet hade ingen aktuell partner. Flera framhöll att osäkerhet inför sexuell aktivitet berodde på genitala missbildningar, som i många fall lett till upprepade kirurgiska ingrepp under barnaår och i puberteten.

I den svenska studier har en sänkt benmineralmassa mätt med s.k. DEXA-teknik noterats. Detta var mest uttalat i ländkotorna, den hormon känsligaste delen av skelettet. Orsaken är sannolikt en långvarig överbehandling med glukokortikoider i kombination med mycket låga androgennivåer i blod. Av speciell betydelse är huruvida denna situation förelegat under åren kring menarche, då en stor del av benmineralinnehållet i kotorna anläggs. Även fraktur förekomsten var ökad hos svenska kvinnor med CAH men inte männen. I en italiensk studie av yngre CAH-kvinnor, medelålder \pm SD 17,45 \pm 2,39 år, fann man inga tecken på benmineralförluster, vilket möjligen är ett uttryck för en mindre uttalad överbehandling under tonåren i denna patientgrupp.

Det bör också framhållas, att det förekommer sent debuterande och icke klassiska former av 21-hydroxylasdefekt som kan manifesteras hos kvinnor vid puberteten eller t o m i vuxen ålder med symtom på androgenöverskott hos kvinnor; hirsutism och menstruationsstörning. Även milda former av 11alfa -hydroxylasdefekt och 3beta-hydroxysteroid-dehydrogenasdefekter kan ge sig till känna som hirsutism och menstruationsstörning hos den vuxna kvinnan.

För att uppnå ett gott hälsotillstånd hos den vuxna CAH-kvinnan är behandlingen under barna- och tonåren väsentlig.

- Noggrann övervakning av skelettutvecklingen pre- och post menarche med bedömning av benmineralinnehåll i ryggkotorna med DEXA-teknik. Undvik överbehandling med glukokortikosteroider!
- Tidig kontakt i puberteten med endokrinologiskt/sexologiskt kunnig gynekolog, som kan övervaka stabiliseringen av menstruationscykeln, utveckling av ovulatoriska cykler och bistå med sexualrådgivning. Första kontakten kan vara vid diagnosen, även i nyföddhetsperioden, och då mest för föräldrarnas skull. Mamman har ofta många frågor om framtiden.
- Centralisering till ett fåtal centra i landet är sannolikt nödvändig för att kompetens skall utvecklas och behållas

När det gäller valet av glukokortikoidpreparat för behandling i vuxen ålder kan noteras, att risken för överbehandling förefaller större med dexametasonbehandling. Hydrokortison eller prednisolon bör därför föredras om tillräcklig hämning av ACTH och binjuresteroider kan uppnås med dessa preparat. Glukokortikoiddosen behöver sällan överstiga 30 mg hydrokortison (37,5 mg kortisonacetat) eller 7,5 mg prednisolon. Majoriteten av patienterna har tillägg av fludrokortison (Florinef®). Erfarenheten visar att de flesta patienter, sedan de nått korrekt substitutionsbehandling i postpubertet, inte behöver ändra sin medicinering de närmaste åren.

Behandling med fludrokortison anpassas så att renin-nivåerna i serum normaliseras, eller ligger något över normalintervallet, utan tecken på överdosering i form av hypertoni eller ödem; i regel är dosen 0,1-0,2 mg/dygn. Observera att dosen ofta behöver sänkas hos äldre patienter.

Vid kontroller av den vuxna CAH-kvinnan är följande viktigt:

- Årlig kontroll med receptförnyelse. Bedöm eventuell över- eller underdosering av mineralkortikoid- och glukokortikoid anamnestiskt och i status.
- Gynekologisk undersökning bör ske årligen med kontroll av menscykel och ovulation.
- Information om glukokortikoiddoser vid interkurrenta sjukdomar.
- Längd, vikt, blodtryck, kroppsundersökning, Na⁺, K⁺, kreatinin och renin i serum. Antingen 17-OHP dygnsprofil eller pregnantriol i urin (vid 21OHD), 11-deoxikortisol i serum eller tetrahydro-11-deoxikortisol i urin (vid 11alfa-hydroxylasdefekt).
- Övervakning av viktutvecklingen, kostrådgivning, motionsföreskrifter. Observera att detta är väsentligt även i pubertet och post pubertet!
- Utvärdering av benmineralinnehåll för kontroll av eventuell osteroporosutveckling med DEXA-teknik vart tredje år. Upp till 50 års ålder är det lämpligt att följa bentäthet i ländkotor, därefter mätning i både ländrygg och lårbenshals.
- CAH-kvinnor med PCO behandlas på etablerat sätt med kombinerade p-piller eller cykliska gestagener vid anovulation. Bedömning av insulinresistens är väsentlig.

- Under graviditet: kontroll hos kunnig gynekolog/endokrinolog. Förlossningssätt diskuteras i god tid, eventuellt planeras sectio med tanke på tidigare operativa ingrepp.
- Om osteoporos föreligger vid menopaus, ge adekvat östrogensubstitution.

Sammanfattning

Vuxna svenska kvinnor med 21OHD har ofta varit överbehandlade med glukokortikoider. Det leder till övervikt och benskörhet. Barnafödandet är lågt. Centraliserad handläggning rekommenderas.

Den vuxne mannen med CAH

Fertilitet och psykosexuell utveckling hos män med CAH har endast ägnats liten uppmärksamhet. Den första systematiska studien från 1978 (Urban et al) rapporterade slutlängd och fertilitet hos män. Tjugofem män intervjuades med enkät, 18 av dessa undersöktes biokemiskt, 17 genomgick psykiatrisk undersökning och spermieanalys fanns från 11 män. Tretton av de 25 var gifta och 10 hade barn. Ytterligare två graviditeter som resulterat i abort, gav en fertilitet om 48 % i hela gruppen och 92 % bland dem som var gifta. Nio av de 11 män som undersöktes med spermieprov hade normala värden. Det är viktigt att notera att den studerade gruppen innehöll män som aldrig behandlats för sin CAH-sjukdom och män som avbrutit glukokortikoidsubstitution många år innan studien (och som sannolikt hade en mild form av CAH). Då fertiliteten var god, och spermieantal, serum-testosteron och gonadotropin-nivåer i de flesta fall var inom normalgränserna, blev slutsatsen att fertiliteten är normal hos män med CAH och att glukokortikoidbehandling ej är nödvändig för normal fertilitet.

Den nämnda studien gav en alltför gynnsam bild av situationen för vuxna män med CAH. Senare studier har rapporterat sämre resultat. Ultraljudsundersökning har påvisat adrenala resttumörer (testikulära tumörer med adrenalt ursprung) i testiklarna. Vid spermieprov har sub normalt antal spermier konstaterats hos en del män. Av sex undersökta män i gruppen med normal ultraljudsundersökning av testiklarna hade en azospermi, medan de andra hade normalt antal spermier. Männerna med adrenala resttumörer hade lägre testosteron- och högre gonadotropinkoncentrationer i serum än männen med normalt ultraljudsresultat. Adrenala resttumörer har rapporterats i 10-94 % av män med CAH. Dessa tumörer ses oftast hos män med den saltförlorande formen av CAH, hos vilka testikulära noduli kan uppträda redan när glukokortikoid-substitutionen är något suboptimal. Omvänt förekommer patienter med mildare former av sjukdomen som inte uppvisar tumörer, inte ens då patienterna är helt utan substitution.

Adrenala resttumörer i testiklarna ger ibland symtom (smärta, tryckkänsla) och palpation kan avslöja förstorade och knöliga testiklar med fastare partier. I de flesta fall är emellertid tumörerna symtomfria och ultraljudsundersökning med en teknik som visat sig vara lämplig för detta ändamål krävs för att påvisa dem. Tumörerna lokaliseras oftast till övre delen av testikeln, ofta bilateralt och de uppvisar sänkt ekogenicitet. Att skilja dessa från differentialdiagnosen Leydigcell-tumör är ofta svårt. I regel är dock en hypoeogen testikulär tumör hos en man med CAH inte indikation för biopsi. Behandling med en låg dos dexametason (t ex 0,35-0,5 mg kl 23) har givit tillfredsställande resultat i många fall, men dessa adrenala rester försvinner oftast med adekvat substitution av valfri glukokortikoid, inklusive hydrokortison. Ibland försvinner inte adrenala rester med glukokortikoidbehandling. I dessa fall kan man försöka en försiktig kirurgisk behandling. Tumörerna kan medföra infertilitet. Förbättrad spermie kvalitet har beskrivits efter kirurgisk behandling, men långtidsprognosen vad gäller fertilitet är oklar.

En annan mekanism som kan leda till infertilitet är hämning av gonadotropin-produktionen när androgenproduktionen i binjurarna är förhöjd, dvs. när den medikamentella behandlingen inte är optimal.

Jääskeläinen och Voutilainen har följt upp vuxna, finska män med CAH. Generellt var översubstitution mer vanligt än undersubstitution. Behandling med dexametason hade i de flesta fall medfört låg bendensitet, övervikt och t.o.m. striae. Den genomsnittliga slutlängden var -0,8 SDS (173,6 cm) för män som diagnostiserats som spädbarn, men endast -2,1 SDS (165,3 cm) för dem som diagnostiserats senare i barndomen. Ett oväntat resultat var att männen ofta hade problem med självkänslan, endast ett fåtal hade regelbundna förhållanden med kvinnor och bara två (7 %) av männen hade barn. Endast en man hade sökt behandling för infertilitet och hade befunnits ha lågt spermietal av okänd orsak. Adrenala resttumörer påvisades i 2 av de 16 (13 %) patienter som genomgick kroppsundersökning. Serumgonadotopinvärdena var normala hos samtliga 16 män. Testosteronhalten var normal hos 15 av 16 män, men en man hade låga nivåer (5,6 nmol/L). Intressant var att så många som 6 av 16 (38 %) hade lätt förhöjda nivåer av prolaktin i serum.

Sammanfattning

Vi rekommenderar regelbunden glukokortikoids substitution (helst hydrokortison om compliance är god) och årliga kontroller av män med CAH. Speciell uppmärksamhet behövs om dexametason används – dosen skall inte överskrida 0,5 mg/dag. Ultraljudsundersökning av testiklarna skall genomföras regelbundet (kanske vart annat år) för att utesluta resttumörer. Pregnantriolhalten i urin och/eller androstendionhalten i serum är bra hjälpmedel för att följa substitutionsbehandlingen. Enstaka prov på 17OHP i serum är inte användbart för detta ändamål, men subnormala nivåer kan indikera översubstitution. Reninkoncentrationen i serum är användbar vid uppföljning av saltförlorare. Adrenala resttumörer i testiklar och hämmad gonadotropin-insöndring är kända mekanismer för infertilitet. Frågan om orsakerna till infertilitet och låg sexuell aktivitet hos män med CAH är ännu obesvarad.

Genetisk rådgivning, prenatal diagnos och prenatal behandling

CAH som orsakas av 21-hydroxylasbrist nedärvs autosomt recessivt. Det första barnet med CAH i en familj kommer oftast att upptäckas vid födelsen, p g a virilisering av yttre genitalia hos en flicka och/eller förhöjda 17OHP-värden i den neonatala screeningen. Vid ytterligare graviditeter i denna familj kommer upprepningsrisken att vara 25 %.

Prenataldiagnostik och fosterbehandling görs på många håll i världen och har tidigare erbjudits familjen i form av en klinisk studie även i Sverige. På grund av en möjlig påverkan på arbetsminne och beteende som observerats i de svenska uppföljningsstudierna har vi beslutat att göra uppehåll, dvs inte starta behandling och inkludera fler barn i dexametasonuppföljningsstudierna i Sverige. Det betyder att vi för närvarande inte startar dexametasonbehandling under graviditet i Sverige men uppföljningen av de tidigare inkluderade barnen fortsätter.

Prenatal behandling

Den prenatala behandlingen av CAH går ut på att medicinera den gravida kvinnan med dexametason, som passerar placenta och kompenserar fostrets kortisolbrist. Härigenom minskar androgennivåerna hos fostret och viriliseringen av yttre genitalia hos drabbade flickor mildras eller t o m förhindras. Det är alltså bara flickor som kan ha nytta av att behandlas in utero, och bara de som har tillräckligt svår form av sjukdomen för att riskera prenatal virilisering.

Androgener börjar påverka fostrets genitalia i manlig riktning redan i 5:e till 6:e graviditetsveckan. Prov från placenta för fosterdiagnostik kan inte tas förrän i 10:e graviditetsveckan. Av denna anledning startas behandling av den gravida kvinnan i CAH-familjerna redan 6-7 veckor efter senaste mens. I vecka 10-11 utförs därefter en korionvillibiopsi, med könsbestämning och mutationsanalys av fostrets DNA. Om det väntade barnet är en pojke eller en frisk flicka, avbryts behandlingen. Om det visar sig vara en sjuk flicka, fortsätter kvinnan med dexametasonmedicinering graviditeten ut.

Efter förlossningen trappas behandlingen av mamman ned under ca två veckor. Glukokortikoidberedskap vid extrem stress bör iaktas upp till 6 månader därefter. Barnets diagnos verifieras med provtagning för S-17OHP, urinsamling och mutationsanalys. Under dexametasonbehandlingen och några dagar efter födelsen bör man räkna med att både mammans och barnets binjurar är hämmade.

Resultat

En uppföljning av ett 40-tal behandlade graviditeter i Skandinavien har genomförts. I sex fall visade analys av korionvilli att fostret var en sjuk flicka och flickorna behandlades under hela graviditeten. Dessa flickor föddes med betydligt lindrigare virilisering än sina äldre systrar (5 fall) och även i jämförelse med vad flickor med samma mutation normalt uppvisar. I övriga fall avbröts behandlingen i graviditetsvecka 12-14, då DNA-undersökningen visade på manligt kön eller frisk flicka.

Biverkningar

Flerårig uppföljning av hittills genomförda prenatala behandlingar pågår och resultat fram till småbarnsåldern har rapporterats. Sidoeffekterna hos mödrarna överensstämmer med de biverkningar som anges i preparatets FASS-text. Inga missbildningar har hittills kunnat kopplas till behandlingen.

Den prenatala behandlingen innebär att mor och barn utsätts för relativt stora doser dexametason. För modern innebär det i vissa fall en kraftig viktökning med kvarstående striae som följd, i vissa fall också påfrestande sömnstörningar och humörsvängningar.

Mot bakgrund av att man i djurförsök har funnit CNS-förändringar (främst i hippocampus) efter fetal behandling med mycket stora doser dexametason, har den prenatala behandlingen vid CAH kommit att ifrågasättas.

I tidigare rapporter har inga biverkningar för barnet kunnat upptäckas. Men i uppföljningsstudier genomförda i Sverige har vi sett påverkan på fr.a. verbalt arbetsminne både hos de barn som visat sig inte ha CAH och som behandlats en kortare period under tidig graviditet och de som behandlats under hela graviditeten. Vi har därför i Sverige beslutat att inte starta prenatal behandling vid CAH och i stället invänta resultat från fler studier, som kan ge mer information om behandlingens eventuella negativa effekter. Till dess inkluderas alltså inga fler barn i prenatala studien.

De barn som har behandlats med dexametason kommer fortsätta följas enligt de protokoll som finns fastställda för behandlingsstudien (PREDEX) en Europeisk samarbetsstudie som administreras via Karolinska Universitetssjukhuset.

Studie uppföljning

- Kontaktpersoner är doc Svetlana Lajic, CMM Karolinska Universitetssjukhuset; doc Anna Nordenström, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset; prof Anna Wedell, Avd för Kliniskt Genetik, Karolinska Universitetssjukhuset
- Barnläkaren är ansvarig för att samordna uppföljningen av både mor och barn.

- Barnen kallas för glesa uppföljningsbesök och undersökningar enligt schema fram till 18 års ålder.

Sammanfattning

Prenatal diagnostik är möjlig från prov från placenta i vecka 10 -11. Virilisering av flickfoster med CAH kan minskas genom dexametasonbehandling via mamman. På grund av en möjlig påverkan på arbetsminne och beteende som observerats i de svenska uppföljningsstudierna har vi beslutat att inte starta dexametasonbehandling under graviditet i Sverige i väntan på större uppföljningsstudier. Behandlingen följs upp i vetenskaplig form.

Hormonell påverkan på CNS-utvecklingen vid CAH

Psykologiska skillnader mellan flickor och pojkar har studerats av utvecklings- psykologer i decennier. Stabila skillnader har kunnat visas för val av leksaker, aktiviteter och lekkamrater. Man har också påvisat skillnader i socialt beteende, där pojkar visar mer direkt, fysisk aggressivitet och utåtriktade problembeteenden. Pojkar har visat sig ha bättre spatial förmåga, t ex spatial rotation och flickor har något bättre verbal förmåga, t.ex. verbalt flöde.

Flickor med CAH exponeras för höga androgennivåer redan tidigt under embryogenesen. Det har diskuterats vilken effekt detta androgenöverskott pre- och tidigt postnatalt har på CNS-utvecklingen. Ehrhardt et al postulerade redan på 60-talet att detta kunde vara orsaken till CAH-flickors pojkkaktiga beteende.

Flickor med CAH utvecklar ofta en del beteenden och egenskaper som vi i dagligt tal kallar pojkkaktiga eller manliga. Pojkar och flickor med CAH har studerats av Berenbaum och jämförts med sina friska syskon med bland annat lekbeteende och kognitiva funktioner. Barn i åldrarna 3-10 år videofilmades under lek med i förväg utvalda leksaker placerade på ett bestämt sätt. Man såg att flickor med CAH valde pojkleksaker i betydligt högre utsträckning och flickleksaker i betydligt lägre utsträckning än sina friska systrar. För pojkar med CAH kunde man inte se några skillnader i lekbeteende jämfört med friska bröder. I en svensk studie har man kunnat visa att CYP21A2 mutationen, dvs. svårighetsgrad av sjukdom och därmed graden av prenatal androgenexposition, korrelerar med valet av pojkleksaker. Lek tillsammans med förälder gav en tendens till mindre lek med pojkleksaker och mer med s.k. könsneutrala leksaker än när barnen lekte ensamma. Resultaten tyder på att maskuliniseringen i lekbeteende till stor del styrs av den prenatala androgenexpositionen och inte av föräldrarnas påverkan.

Andra studier av barn och vuxna med CAH tyder på att prenatal androgenexposition även påverkar andra aspekter av socialt beteende och personlighet: yrkesval, "rough and tumble play", konflikthantering, aggressionsmönster med mer direkt än indirekt aggression. Pojkar har högre aktivitetsnivå och möjligen ökad aggressivitet jämfört med flickor vilket också sågs hos flickor med CAH jämfört med kontroller.

Kognitiva funktioner är till största delen könsneutrala men efter puberteten har män bättre 3D spatial rotationsförmåga och kvinnor har bättre resultat för verbalt flöde. Flickor/kvinnor med CAH har också sämre resultat än kontroller vid test av verbalt flöde och bättre för 3D spatial rotation vilket stöder att detta åtminstone delvis styrs av hormoner.

Könsidentiteten har rapporterats inte vara påverkad hos flickor/kvinnor med CAH men de förefaller mindre intresserade av att bilda familj och ha egna barn. Mycket tyder på att prenatala androgener

påverkar sexuell läggning. Ungefär 25 % av CAH kvinnor rapporterar bi- eller homosexuella fantasier och/eller erfarenheter, dvs. i mer än dubbelt så hög utsträckning som befolkningen i stort.

Kvinnor med svårare former av CAH, dvs högre androgenexposition prenatalt är i högre utsträckning bi- eller homosexuella. Det råder delade meningar om dessa skillnader beror på fetal eller aktuell hormonell påverkan eller på den annorlunda situation som kvinnorna ställs inför p.g.a. sina (tidigare) viriliserade yttre genitalia och de operationer som de föranlett.

Sammanfattning

Flickor med CAH visar större intresse för "pojkleksaker" och pojklekar än sina friska systrar. Även andra aspekter av beteende såsom yrkesval, sexualitet, konflikthantering och aggressionsmönster påverkas i manlig riktning hos vuxna kvinnor med CAH.

Referenser för fördjupade studier

Allmänt

Joint ESPE/LWPES working group (Clayton P, Miller WL, Oberfield SE, Ritzén EM, Sippell WG, Speiser PW): Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Jointly published in J Clin Endocr Metab 2002; 87:4048-4053 and in Hormone Res 58:188-195, 2002

Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HF, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M, White PC; Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2010, 95:4133-60. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab. Nov;95:5137.

Falhammar H, Wedell A, Nordenström A. Biochemical and genetic diagnosis of 21-hydroxylase deficiency. Endocrine. 2015 Nov;50(2):306-14.

Falhammar H, Nordenström A. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome. Endocrine. 2015 Sep;50(1):32-50.

Gidlöf S, Falhammar H, Thilén A, von Döbeln U, Ritzén M, Wedell A, Nordenström A. One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a retrospective, population-based cohort study. Lancet diabetes and endocrinology 2013 1(1):35-42. www.thelancet.com/diabetes-endocrinology

Strandqvist A, Falhammar H, Lichtenstein P, Hirschberg AL, Wedell A, Norrby C, Nordensköld A, Frién L, Nordenström A. Suboptimal psychosocial outcomes in patients with congenital adrenal hyperplasia: epidemiological studies in a nonbiased national cohort in Sweden. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Apr;99(4):1425-32.

Krone N, Reisch N, et al Arlt W. Genotype-phenotype analysis in congenital adrenal hyperplasia due to P450 oxidoreductase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Feb;97(2):E257-67.

Linkowski P, Van Underbergen A, Kerkhofs M, Bosson D, Mendlewicz J, Van Cauter E (1993) Twin study of the 24 h cortisol profile; evidence for genetic control of the human circadian clock. Am J Physiol 264, E173-E181

Thilén A, Woods KA, Perry LA, Savage MO, Wedell A, Ritzén EM (1995) Early growth is not increased in untreated moderately severe 21-hydroxylase deficiency. Acta Paediatr 84, 894-898.0

Steroidsyntes

Hughes IA (1982) Congenital and acquired disorders of the adrenal cortex. *J Clin Endocrinol Metab* 11, 89-125. (Detta är en gammal referens, men där står en hel del mycket matnyttigt, bl.a. beträffande diagnostiska fallgröpar, som inte står i nyare litteratur.)

Miller W (1988) Molecular biology of steroid hormone synthesis. *Endocrine Rev* 9,295-318.

Neonatal screening

Gidlöf S, Falhammar H, Thilén A, von Döbeln U, Ritzén M, Wedell A, Nordenström A. One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet diabetes and endocrinology* 2013 1(1):35-42. www.thelancet.com/diabetes-endocrinology

Gidlöf S, Nordenström A. Does newborn screening have 100% sensitivity to detect salt wasting congenital adrenal hyperplasia?-Reply. *JAMA Pediatr.* 2014 Oct;168(10):971.

Nordenström A, Thilén A, Hagenfeldt L, Larsson A, Wedell A. Genotyping is a Valuable Diagnostic Complement to Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84:1505-15, 1999.

Nordenström A, Wedell A, Hagenfeldt L, Marcus C, Larsson A. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: 17-hydroxyprogesterone levels and CYP21 genotypes in preterm infants. *Pediatrics.* 2001 Oct;108(4):E68.

Nordenström A, Forest MG, Wedell A. A case of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase type II (HSD3B2) deficiency picked up by neonatal screening for 21-hydroxylase deficiency: difficulties and delay in etiologic diagnosis. *Horm Res.* 2007;68(4):204-8. Epub 2007 May 10.

Nordenström A, Ahmed S, Jones J, Coleman M, Price DA, Clayton PE, Hall CM. Female preponderance in congenital adrenal hyperplasia due to CYP21 deficiency in England: implications for neonatal screening. *Horm Res.* 2005;63(1):22-8. Epub 2004 Dec 22.

Pang S, Clark A (1993) Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder. *Screening* 2, 105-139.

Pang S, Shook MK (1997) Current status of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Pediatr* 9, 419-423.

Thilén A, Nordenström A, Hagenfeldt L, von Döbeln U, Guthenberg C, Larsson A (1998) Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Sweden. *Pediatrics Electronic Pages* 99,

Behandling

Joint ESPE/LWPES working group (Clayton P, Miller WL, Oberfield SE, Ritzén EM, Sippell WG, Speiser PW): Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Jointly published in *J Clin Endocr Metab* 2002; 87:4048-4053 and in *Hormone Res* 58:188-195, 2002

Reisch N. Substitution therapy in adult patients with congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jan;29(1):33-45. doi: 10.1016/j.beem.2014.11.002. Epub 2014 Nov 14. PubMed PMID: 25617171.

Charmandari E, Lichtarowicz-Krynska EJ, Hindmarsh PC, Johnston A, Aynsley-Green A, Brook CGD. Congenital adrenal hyperplasia: Management during critical illness. *Arch Dis Childhood* 85:26-28, 2001.

Gunther DF, Bukowski TP, Ritzén EM, Wedell A, Van Wyk JJ (1997) Prophylactic adrenalectomy of a three-year-old girl with congenital adrenal hyperplasia: Pre- and postoperative studies. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 3324-3327.

Helleday J, Siwers B, Ritzén EM, Carlström K (1993) Subnormal androgens and elevated progesterone levels in women treated for congenital virilizing. 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 76, 933-936.

Nordenström A, Marcus C, Axelson M, Wedell A, Ritzén M Failure of cortisone acetate treatment in congenital adrenal hyperplasia because of defective 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase reductase activity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* Vol 84:1210-1213, 1999.

Stikkelbroeck NM, Beerendonk CC, Willemsen WN, Schreuders-Bais CA, Feitz WF, Rieu PN, Hermus AR, Otten BJ. The long term outcome of feminizing genital surgery for congenital adrenal hyperplasia: anatomical, functional and cosmetic outcomes, psychosexual development, and satisfaction in adult female patients. *J Pediatr Adolesc Gynecol*.16:289-96, 2003

Van Wyk JJ, Ritzén EM: The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocr Metab* 88:2993-2998,2003

Bentäthet vid CAH

Hagenfeldt K, Ritzén EM, Ringertz H, Helleday J and Carlström K (1999) Bone mass and body composition in adult Swedish women with congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency after glucocorticoid treatment since infancy. *Europ J Endocr* 143:667-671, 2000.

Jääskeläinen J, Voutilainen R (1996) Bone mineral density in patients with 21-hydroxylase deficiency in relation to glucocorticoid substitution therapy. *Clin Endocrinol* 45:707-713

Mora S, Saggion F, Russo G, Bellini A, Prinster C, Chiumello G (1996) Bone density in young patients with congenital adrenal hyperplasia. *Bone* 18,337-340.

Vuxna med CAH

Falhammar H, Frisé L, Hirschberg AL, Norrby C, Almqvist C, Nordenskjöld A, Nordenström A. Increased Cardiovascular and Metabolic Morbidity in Patients With 21-Hydroxylase Deficiency: A Swedish Population-Based National Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Sep;100(9):3520-8. doi: 10.1210/JC.2015-2093. Epub 2015 Jun 30.

Falhammar H, Frisé L, Norrby C, Hirschberg AL, Almqvist C, Nordenskjöld A, Nordenström A. Increased mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Dec;99(12):E2715-21.

Den vuxna kvinnan med CAH

Dittman RW et al (1990) Congenital adrenal hyperplasia II: Gender-related behaviour and attitudes in female salt-wasting and simple-virilizing patients. *Psychoneuroendocrinology* 15, 421-434.

Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, Nordenskjöld A, Hagenfeldt K, Thorén M. Fractures and bone mineral density in adult women with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Dec;92(12):4643-9.

Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, Nordenskjöld A, Hagenfeldt K, Thorén M. Metabolic profile and body composition in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jan;92(1):110-6.

Frisén L, Nordenström A, Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, Thorén M, Hagenfeldt K, Möller A, Nordenskjöld A. Gender role behavior, sexuality, and psychosocial adaptation in women with congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Sep;94(9):3432-9.

Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, Falhammar H, Filipsson H, Frisé L, Thorén M, Nordenskjöld A. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod*. 2008 Jul;23(7):1607-13.

Hague WM, Adams J, Rodda C, Brook CGD, Dewhurst CJ, Jacobs H (1990) The prevalence of polycystic ovaries in patients with congenital adrenal hyperplasia and their close relatives. *Clin Endocrinol (Oxf)* 33, 501-510.

Holmes-Walker DJ, Conway GS, Honour JW, Rumsby G, Jacobs H (1995) Menstrual disturbance and hypersecretion of progesterone in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 43, 291-296.

Migeon CJ, Donahue PA (1991) Congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. Its molecular basis and its remaining problems. *Endocrinol Metab Clin N America* 20, 277-296.

Mulaikal R, Migeon C, Rock J (1987) Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 316,178-182.

New MI, Gertner JM, Speiser P, del Balzo P (1988) Growth and final height in classical and non-classical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr Japon* 30(suppl), 79-88.

Nordenskjöld A, Holmdahl G, Frisé L, Falhammar H, Filipsson H, Thorén M, Janson PO, Hagenfeldt K. Type of mutation and surgical procedure affect long-term quality of life for women with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Feb;93(2):380-6.

Nordenström A, Frisé L, Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, Thorén M, Hagenfeldt K, Nordenskjöld A. 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.

Nygren U, Södersten M, Falhammar H, Thorén M, Hagenfeldt K, Nordenskjöld A. Voice characteristics in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Aug 22.

Pardini DP, Kater CE, Vasserman J, Baract EC, Chacra AR, Rodriguez de Lima G (1989) Hiperplasia adrenal congénita e gravidez. *Rev Paul Med* 107, 88-92.

Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S (1988) Polycystic ovaries – a common finding in normal women. *Lancet* 870-872.

Den vuxne mannen med CAH

Cabrera M, Vogiatzi M, New M (2001) Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 86,3070-3078.

Falhammar H, Nyström HF, Thorén M. Quality of life, social situation, and sexual satisfaction, in adult males with congenital adrenal hyperplasia. *Endocrine*. 2014 47(1):299-307.

Falhammar H, Nyström HF, Ekström U, Granberg S, Wedell A, Thorén M. Fertility, sexuality and testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. 2012 166(3):441-9.

Falhammar H, Filipsson Nyström H, Wedell A, Brismar K, Thorén M Bone Mineral Density, Bone Markers, and Fractures in Adult Males with Congenital Adrenal Hyperplasia. *European Journal of Endocrinology* 2013 168:331–341.

Falhammar H, Filipsson Nyström H, Wedell A, Thorén M Cardiovascular Risk, Metabolic Profile, and Body Composition in Adult Males with Congenital Adrenal Hyperplasia. *European Journal of Endocrinology* 2011 164:285-293

Jääskeläinen J, Tiitinen A, Voutilainen R (2001) Sexual function and fertility in adult females and males with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res* 56,73-80. Review

Reisch N, Rottenkolber M, Greifenstein A, Krone N, Schmidt H, Reincke M, Schwarz HP, Beuschlein F. Testicular adrenal rest tumors develop independently of long-term disease control: a longitudinal analysis of 50 adult men with congenital adrenal hyperplasia due to classic 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Nov;98(11):E1820-6.

Tiitinen A, Välimäki M (2002) Primary infertility in 45-year-old man with untreated 21-hydroxylase deficiency: successful outcome with glucocorticoid therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 87,2442-2445.

Urban MD, Lee PA, Migeon CJ (1978) Adult height and fertility in men with congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 299, 1392-1397.

Genetisk rådgivning, prenatal diagnos och prenatal behandling

Forest MG, Bétuel H, David M (1989) Prenatal treatment in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Update 88 of the French multicentric study. *Endocrine Res* 15, 277-301.

Hirvikoski T, Nordenström A, Wedell A, Ritzén M, Lajic S. Prenatal dexamethasone treatment of children at risk for congenital adrenal hyperplasia: the Swedish experience and standpoint. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun;97(6):1881-3.

Hirvikoski T, Nordenström A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzén EM, Lajic S. Long-term follow-up of prenatally treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia: does dexamethasone cause behavioural problems? *Eur J Endocrinol.* 2008 Sep;159(3):309-16. Epub 2008 Jun 25.

Hirvikoski T, Nordenström A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzén EM, Wedell A, Lajic S. Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Feb;92(2):542-8. Epub 2006 Dec 5.

Karaviti LP, Mercado AB, Mercado MB, Speiser PW, Buegeleisen, Crawford C, Antonian L, White PC, New MI (1992) Prenatal diagnosis/treatment in families at risk for infants with steroid 21-hydroxylase deficiency (congenital adrenal hyperplasia) *J Steroid Biochem Mol Biol* 41, 445-451.

Lajic S, Bui T-H, Holst M, Ritzén M, Wedell A (1997) Prenatal diagnostik och behandling av adrenogenitalt syndrom. Förhindra virilisering av flickfoster. *Läkartidningen* 94, 4781-4786.

Lajic S, Wedell A, The-Hung B, Ritzén EM, Holst M. Long-term Somatic Follow-up of Prenatally Treated Children with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocr Metab* 83: 3872-3880, 1998

Lajic S, Nordenström A, Hirvikoski T. Long-term outcome of prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Dev.* 2008;13:82-98. Review.

Trautman PD, Meyer-Bahlburg HFL, Postelnek J, New MI (1995) Effects of early prenatal dexamethasone on the cognitive and behavioral development of young children: Results of a pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 20, 439-449.

Wedell A, Thilén A, Ritzén EM, Stengler B, Luthman H (1994) Mutational spectrum of the steroid 21-hydroxylase gene in Sweden: Implications for genetic diagnosis and association with disease manifestation. *J Clin Endocrinol Metab* 78, 1145-1152.

Psykologi, psykiatri

Engberg H, Butwicka A, Nordenström A, Hirschberg AL, Falhammar H, Lichtenstein P, Nordenskjöld A, Frisén L, Landén M. Congenital adrenal hyperplasia and risk for psychiatric disorders in girls and women born between 1915 and 2010: A total population study. *Psychoneuroendocrinology*. 2015 Oct;60:195-205. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.06.017.

Falhammar H, Butwicka A, Landén M, Lichtenstein P, Nordenskjöld A, Nordenström

A, Frisén L. Increased psychiatric morbidity in men with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Mar;99(3):E554-60.

Strandqvist A, Falhammar H, Lichtenstein P, Hirschberg AL, Wedell A, Norrby C, Nordenskjöld A, Frién L, Nordenström A. Suboptimal psychosocial outcomes in patients with congenital adrenal hyperplasia: epidemiological studies in a nonbiased national cohort in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Apr;99(4):1425-32.

Baker SW, Ehrhardt AA (1974) Prenatal androgen, intelligence, and cognitive sex differences. In Friedman RC, Richart RM, Vande Wiele RL, eds. *Sex Differences in Behaviour*. Wiley, New York.

Berenbaum SA, Snyder E (1995) Early hormonal influences on childhood sex-typed activity and playmate preferences: Implications for the development of sexual orientation. *Dev Psychol* 31, 31-42.

Berenbaum SA, Hines M (1992) Early androgens are related to childhood sex-typed toy preferences. *Psychol Sci* 3, 203-206.

Dittman RW, Kappes MH, Kappes ME, Börger D, Stenger H, Eillig RH, Wallis H (1990) Congenital adrenal hyperplasia I: Gender related behaviour and attitudes in female patients and sisters. *Psychoneuroendocrinology* 15, 401-420.

Ehrhardt AA, Epstein R, Money J (1968) Fetal androgens and female gender identity in the early treated adrenogenital syndrome. *John Hopkins Med J* 122, 160-167

Ehrhardt AA, Evers K, Money J (1968) Influence of androgen and some aspects of sexually dimorphic behaviour in women with the late treated adrenogenital syndrome. *John Hopkins Med J* 123, 115-122.

Helleday J, Edman G, Ritzén EM, Siwers B (1993) Personality characteristics and platelet MAO activity in women with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Psychoneuroendocrinology* 18, 343-354

Helleday J, Siwers B, Ritzén EM, Carlström K (1993) Subnormal androgen and elevated progesterone levels in women treated for congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 76, 933-939.

Helleday J, Bartfai A, Ritzén EM, Forsman M (1994) General intelligence and cognitive profile in women with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Psychoneuroendocrinology* 19, 343-356.

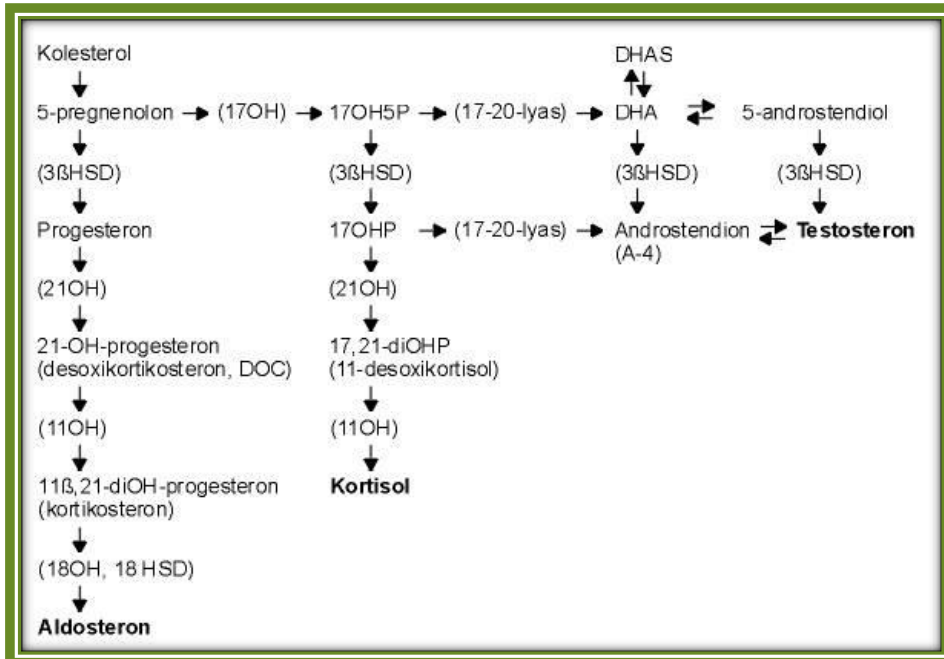
Money J, Schwartz M (1977) Dating, romantic and nonromantic friendships, and sexuality in 17 early treated adrenogenital females aged 16-21. In Lee PA,

Nordenström A, Servin A, Bohlin G, Larsson A, Wedell A. Sex-typed toy play behavior correlates with the degree of prenatal androgen exposure assessed by CYP21 genotype in girls with congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 87(11):5119-24, 2002.

Servin A, Nordenström A, Larsson A, Bohlin G. Prenatal androgens and gender-typed behavior: a study of girls with mild and severe forms of congenital adrenal hyperplasia. *Dev Psychol*. 2003 May;39(3):440-50.

Figurer

Figur 4 Schematisk beskrivning av binjurebarkens steroidsyntes.



17OH5P = 17a-hydroxy-5-pregnenolon

17OHP = 17a -hydroxiprogesteron

17,21-diOHP = 17a,21-dihydroxiprogesteron

DHA = dehydroepiandrosteron

DHAS = dehydroepiandro-steronsulfat

Enzym: 3βHSD = 3β-hydroxisteroidoxidoreduktas ("3β-oldehydrogenas")

18HSD = 18-hydroxisteroidoxidoreduktas

11OH = 11β-hydroxylas

17OH = 17a-hydroxylas

18OH = 18-hydroxylas

21OH = 21-hydroxylas.