



UIT

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Det helsevitenskapelige fakultet

Kongenital adrenal hyperplasi – Klassisk medfødt binyrebarksvikt

Et litteraturstudium

Heidi Repstad Grimsøen

Masteroppgave i Medisin (MED-3950), oktober 2016 – juni 2018

Veiledere: Trond Flægstad/ Arild Leknessund



Forord

Plutselig var det tid for å skrive masteroppgaven på 5. studieår. Jeg har gledet meg til å arbeide på egenhånd og gå mer i dybden på et tema enn det vi vanligvis rekker i en travel studiehverdag. Valget av oppgave var ikke lett, men jeg endte innen fagfeltene pediatri og endokrinologi. Begge fagene interesserer meg. I og med at min veileder ble en pediatr ønsket jeg å skrive om den sjeldne, men spennende diagnosen medfødt binyrebarksvikt. Noe av det jeg synes er interessant med denne sykdommen er den økte påvirkningen av androgener på barnet gjennom svangerskapet og videre etter fødsel. Denne påvirkningen blir spesielt interessant når det gjelder jentebarn. Det hender at jenter med denne sykdommen fødes med så tvetydig genitalia at helsepersonellet tar feil av kjønnet og forteller de nybakte foreldrene at de har fått en gutt. Videre kan man reflektere rundt de psykososiale utfordringene som ev. kan oppstå hvis et jentefoster gjennom hele graviditeten har blitt stimulert med store mengder androgener. Kan man se dette på oppførselen og interessene til jenta senere i livet? Er det en større grad av ønske om kjønnskifte i denne gruppen mennesker? Kan det påvirke hva slags type kjønn man i fremtiden blir tiltrukket av? I dag har vi nyfødtscreening for medfødt binyrebarksvikt som plukker opp de aller fleste alvorlige tilfeller av sykdommen. Spesielt guttebarna er det gjerne vanskelig å få klinisk mistanke om siden de ikke har noen fysiske symptomer ved fødsel. Men oppdages alle som trenger behandling? Vil leger kunne gjenkjenne senere symptomer på sykdommen hvis barnet ikke plukkes opp i nyfødtscreeningen? Kan helsepersonell nok om medfødt binyrebarksvikt? Det var slike spørsmål som startet min interesse for sykdommen. I denne oppgaven skal jeg skrive en litteraturoversikt over temaet basert på et systematisk litteratursøk i PubMed, med spesielt fokus på nyfødtscreeningen og i hvilken grad den hjelper i diagnostikken.

Mine veiledere er Trond Flægstad og Arild Leknessund (biveileder). Tusen takk for alle innspill og tilbakemeldinger! Jeg har satt stor pris på at jeg fikk bli med i klinikken og møte en pasient med medfødt binyrebarksvikt. Jeg har også fått svært god hjelp av Jon Widding Fjalstad i forbindelse med litteratursøk og praktisk hjelp med databasene. Tusen takk! Jeg var heldig som kom i kontakt med deg! Ellers vil jeg rette en stor takk til min kjære mann Markus Grimsøen som stadig har laget middager til meg og hjulpet meg med både tekniske og praktiske ting i denne perioden.

Heidi Repstad Grimsøen, Tromsø, 04.05.18

Innholdsfortegnelse

Sammendrag.....	3
1 Innledning.....	4
1.1 Introduksjon.....	4
1.2 Problemstilling.....	5
1.3 Formål.....	5
2 Materiale og metode.....	5
2.1 Litteratursøk og utvelgelse av artikler.....	5
2.2 Begrepsavklaringer.....	9
3 Resultater.....	10
3.1 Fysiologi, anatomi og genetikk.....	10
3.1.1 Binyrenes anatomi og fysiologi.....	12
3.1.2 Genetikk.....	13
3.2 Symptomer og funn.....	13
3.2.1 Akutt binyrebarkkrise.....	13
3.2.2 Virilisering av genitalia.....	14
3.2.3 Andre og senere symptomer.....	15
3.3 Diagnostikk.....	16
3.3.1 Screening.....	17
3.3.2 Ingen screening.....	20
3.3.3 Dobbel screening.....	21
3.4 Behandling.....	22
3.4.1 Medisinsk behandling.....	23
3.4.1.1 Glukokortikoider.....	23
3.4.1.2 Mineralkortikoider.....	25
3.4.1.3 Akutte binyrebarkkriser.....	25
3.4.2 Kirurgisk behandling.....	26
3.5 Prognose.....	27
4 Diskusjon.....	28
4.1 Svakheter i oppgaven.....	30
5 Konklusjon.....	30
Referanser.....	32

Sammendrag

Formål: Nyfødtscreeningen for binyrebarksvikt i Norge redder sannsynligvis mange barn fra akutte binyrebarkkriser i løpet av barnets første leveuker. Likevel har noen vestlige land bevisst valgt å ikke ta med binyrebarksvikt i screeningprogrammene sine. Andre land har innført en ekstra screeningtest i perioden 8-14 dager etter fødsel. Denne studiens formål er å systematisk gjennomgå litteraturen vedrørende binyrebarksvikt med et spesielt fokus på den diagnostiske effekten av nyfødtscreening.

Metoder: Jeg gjorde et systematisk litteratursøk i PubMed i august 2017. Jeg inkluderte studier som omhandlet diagnostikk av klassisk kongenital adrenal hyperplasi hos barn, og som var publisert i løpet av de siste 10 år. Overskrifter og abstrakter ble lest og vurdert, og relevante artikler ble valgt ut. Disse artiklene danner grunnlaget for mitt litteraturstudie.

Resultater: Medfødt klassisk binyrebarksvikt er en relativt vanlig arvelig sykdom i Norge. Så mange som 1 av 60 er bærere av sykdommen. De fleste har en mutasjon i genet som koder for enzymet 21-hydroksylase. Det fører til nedsatt eller ingen dannelse av kortisol og aldosteron i binyrene. Klassisk binyrebarksvikt er den alvorligste og vanligste typen binyrebarksvikt og deles opp i salttapende og ikke-salttapende type. Den salttapende typen debuterer ofte med akutt binyrebarkkrise i løpet av de første ukene etter fødsel. Funksjonssvikten i 21-hydroksylase fører til en opphopning av substrater som *shuntet* videre til dannelse av androgener. Dette skjer allerede i svangerskapet og de fleste jenter med sykdommen fødes med tvetydig genitalia. I Norge har vi nyfødtscreening som fra 2012 har inkludert binyrebarksvikt. Det fører til at de fleste av disse barna oppdages på et tidlig stadium. Mindre alvorlige tilfeller kan imidlertid gi falske negative resultater på screeningen. Disse oppdages gjerne senere og får dermed forsinket behandling. Dette er uheldig med tanke på senvirkninger som kunne vært unngått.

Konklusjon: Nyfødtscreening er effektivt for å diagnostisere de alvorligste typene binyrebarksvikt og kan dermed forhindre akutte binyrebarkkriser og død. Screeningene er derimot ikke effektive nok til å diagnostisere alle klassiske tilfeller av sykdommen. For å diagnostisere flere kan det innføres en ekstra screeningtest 8-14 dager etter fødselen. Situasjonen i dag krever at klinikere vet at en negativ screeningtest ikke utelukker sykdommen, og at de kan gjenkjenne symptomer på denne i barne- og ungdomsalder.

1 Innledning

Jeg søkte ved hjelp av VPN i *Munin* for å se om jeg fant noen lignende oppgaver. Søkeord: Congenital adrenal hyperplasia, binyrebarksvikt, binyrebarkinsuffisiens og Addisons sykdom. Det nærmeste jeg fant var oppgaven ”En litteraturstudie om teorier for dannelse av kjønnsidentitet og hvordan disse har påvirket behandlingen av barn født med tvetydige genitalia”. Jeg så igjennom denne oppgaven og fant at det kun var et kort underkapittel som var skrevet om medfødt binyrebarksvikt med defekt i 21-dehydroksylase. Ingen andre tidligere oppgaver var skrevet om medfødt binyrebarksvikt. Jeg finner det derfor ikke nødvendig å søke til komitéen om godkjenning av oppgaven, og regner med at jeg ville fått beskjed etter innlevering av prosjektbeskrivelsen, hvis det tilfeldigvis var andre på mitt kull som planla å skrive om noe lignende.

1.1 Introduksjon

Nyfødtscreeningen i Norge gjøres etter barnet er blitt 48 timer gammelt. En blodprøve tas fra barnets hæl, dråpene avsettes på filterpapir og prøven sendes til lab for analyse. I dag screener man for 25 ulike alvorlige sykdommer. En av dem er medfødt binyrebarksvikt (CAH). CAH ble ikke inkludert i nyfødtscreeningen i Norge før i 2012. Mange andre land, bl.a. Sverige, hadde da allerede hatt sykdommen som en del av nyfødtscreeningen i flere år (1).

Utredningen av CAH i Norge skjer ved Haukeland sykehus eller OUS Rikshospitalet der de har tilgang på DSD-team (Disorder of Sexual Development-team) (2).

CAH er en arvelig, recessiv sykdom som kommer av en mutasjon i genet som koder for et av enzymene i binyrebarken. Det vanligste er en mutasjon som gir en defekt i enzymet 21-hydroksylase. 21-hydroksylase er svært viktig for dannelsen av kortisol og aldosteron i binyrene. Videre deler vi opp sykdommen i 3 undergrupper: Klassisk salttapende type, klassisk ikke-salttapende type og ikke-klassisk type CAH. Den ikke-klassiske typen gir mildere symptomer, oppdages gjerne senere og er mindre alvorlig enn de klassiske typene. I denne oppgaven skal jeg fokusere på klassisk CAH.

Jentebarn med sykdommen oppdages ofte raskt etter fødsel grunnet tvetydig genitalia. Imidlertid kan noen jenter ha så alvorlig grad av virilisering at både helsepersonell og foreldre tror barnet er en gutt. Uten screening kan disse barna leve udiagnostisert og ubehandlet i mange år. Nyfødte guttebarn har få eller ingen synlige symptomer, men barn med salttapende

type CAH kan debutere med akutt binyrebarkkrise innen et par uker etter fødselen. Med nyfødtscreening kan man forhindre både binyrebarkkriser og forsinket diagnostikk. Imidlertid vil det alltid være noen som ikke plukkes opp av screeningen (falskt negative). Disse vil som oftest oppdages senere i barndommen basert på kliniske symptomer. Noen vanlige debut-symptomer i senere barneår er unormal vekstspurt og premature pubertetstegn som kjønnsbehåring og vekst av penis hos gutter. Generelt kan vi se at fenotype korrelerer med genotype slik at graden av defekt i 21-hydroksylase reflekteres i symptomene (3, 4).

1.2 Problemstilling

Utarbeide en oversiktlig litteraturgjennomgang av klassisk medfødt binyrebarksvikt med spesielt fokus på effekten av nyfødtscreening.

1.3 Formål

Formålet med oppgaven er å øke oppmerksomheten og kunnskapen om diagnosen og å gi en vurdering av om nyfødtscreeningen vi har i dag fungerer i tilstrekkelig grad. Jeg kommer ikke til å skrive så mye om seneffekter av sykdommen, mitt hovedfokus vil være på barn i prepubertal alder. Oppgaven vil i hovedsak inneholde fysiologi, symptomer, diagnostikk og behandling av sykdommen, samt forskning på hvordan nyfødtscreening fungerer som diagnostikk i ulike land. Jeg konsentrerer meg om den vanligste typen medfødt binyrebarksvikt, klassisk binyrebarksvikt, med defekt i enzymet 21-hydroksylase. Jeg vil altså ikke fokusere på ikke-klassisk type, selv om denne også innebærer en grad av 21-hydroksylasesvikt.

2 Materiale og metode

2.1 Litteratursøk og utvelgelse av artikler

Systematisk litteratursøk i PubMed ble gjennomført 23.08.17. Jeg gjorde først et søk med alle aktuelle søkeord som ”MeSH”, deretter brukte jeg de samme søkeordene uten MeSH. Jeg la sammen de to søkeresultatene og fjernet duplikater.

PICO:

P	Population	Children
I	Intervention	Neonatal screening
C	Comparison	No neonatal screening
O	Outcome	Diagnosis of congenital adrenal hyperplasia

Søk med MeSH:

Søkeord	Antall treff i PubMed 23.08.17
<i>Uten filtre</i>	
Adrenal hyperplasia, congenital [Mesh] OR steroid 21-hydroxylase [Mesh] OR congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency [Mesh]	6941
Adrenal hyperplasia, congenital [Mesh] OR steroid 21-hydroxylase [Mesh] OR congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency [Mesh] AND Infant, Newborn [Mesh] OR Infant [Mesh] OR Child, Preschool [Mesh] OR Child [Mesh] OR Adolescent [Mesh]	3550
Adrenal hyperplasia, congenital [Mesh] OR steroid 21-hydroxylase [Mesh] OR congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency [Mesh] AND Infant, Newborn [Mesh] OR Infant [Mesh] OR Child, Preschool [Mesh] OR Child [Mesh] OR Adolescent [Mesh] AND Neonatal screening [Mesh]	191
Adrenal hyperplasia, congenital [Mesh] OR steroid 21-hydroxylase [Mesh] OR congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency [Mesh] AND Infant, Newborn [Mesh] OR Infant [Mesh] OR Child, Preschool [Mesh] OR Child [Mesh] OR Adolescent [Mesh] AND Neonatal screening [Mesh] AND	191

Diagnosis [Mesh]	
<i>Aktiverer filtre: Last 10 years, Humans, English, Child 0-18 years, Classical article, clinical study, clinical trial, review, systematic review, RCT.</i>	81

Søk uten MeSH:

Søkeord	Antall treff i PubMed 23.08.17
<i>Uten filtre</i>	
Adrenal hyperplasia, congenital OR steroid 21-hydroxylase OR congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency	8597
Adrenal hyperplasia, congenital OR steroid 21-hydroxylase OR congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency AND Infant, Newborn OR Infant OR Child, Preschool OR Child OR Adolescent	4667
Adrenal hyperplasia, congenital OR steroid 21-hydroxylase OR congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency AND Infant, Newborn OR Infant OR Child, Preschool OR Child OR Adolescent AND Neonatal screening	354
Adrenal hyperplasia, congenital OR steroid 21-hydroxylase OR congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency AND Infant, Newborn OR Infant OR Child, Preschool OR Child OR Adolescent AND Neonatal screening AND Diagnosis	332
<i>Aktiverer filtre: Last 10 years, Humans, English, Child 0-18 years, Classical article, clinical study, clinical trial, review, systematic review, RCT.</i>	106

Etter å ha sammenfattet disse søkeresultatene og fjernet duplikater sto jeg igjen med 105 artikler. Overskriftene på alle de 105 artiklene ble vurdert og på bakgrunn av disse ble 41 artikler valgt ut for videre vurdering. Abstraktene ble lest, og videre vurdert ut ifra følgende inklusjonskriterier:

- Artikkelen må omhandle klassisk CAH med defekt i enzymet 21-hydroksylase
- Artikkelen må være max 10 år gammel fra søkstidspunkt
- Artikkelen må omhandle barn under 16 år
- Artikkelen må være basert på studie av mennesker
- Artikkelen må være på engelsk

Ut ifra inklusjonskriteriene og relevans ble 19 artikler valgt ut til å leses i sin helhet. To av disse artiklene var ikke tilgjengelige i fulltekst, så jeg sto dermed igjen med 17 artikler som jeg har lagt til grunn for min oppgave.

Seleksjon av artikler	Antall artikler
Overskrifter lest	105
Artikler valgt ut for å lese abstrakt	41
Tilgjengelige abstrakt	40
Abstrakter lest	40
Artikler valgt ut for å lese i fulltekst	19
Tilgjengelige i fulltekst	17
Artikler som tilfredsstill inklusjonskriteriene	17
Artikler funnet ved hjelp av andre kilder	0
Inkluderte artikler	17

2.2 Begrepsavklaringer

CAH: Congenital adrenal hyperplasia, det samme som medfødt binyrebarksvikt, medfødt binyrebarkinsuffisiens og medfødt binyrebarkhyperplasi.

17-OHP: 17 hydroksyprogesteron. Et steroidhormon som produseres i binyrebarken som et mellomstadium i syntesen av kortisol. Ved 21-hydroksylasesvikt akkumuleres dette hormonet, og det brukes derfor i diagnostikk og screening for å påvise CAH.

ACTH: Adrenokortikotropt hormon. Et binyrebarkstimulerende hormon som utskilles fra hypofysens forlapp. Hormonet stimulerer binyrene til vekst og dannelse av glukokortikoider, mineralkortikoider og androgener. Utskillelsen skjer periodevis gjennom døgnet og reguleres i hovedsak av CRH fra hypothalamus og mengden kortisol i blodet.

CRH: Corticotropin releasing hormone. Et hormon som dannes i hypothalamus og stimulerer hypofysens forlapp til utskillelse av ACTH. Reguleres av nervesystemet og mengden kortisol i blodet.

GnRH: Gonadotropin releasing hormone. Et peptidhormon som utskilles fra hypothalamus og stimulerer hypofysens forlapp til sekresjon av LH og FSH.

LH: Luteinizing hormone. Dannes og utskilles fra hypofysens forlapp. Stimulerer ovarier og testikler til produksjon av henholdsvis østradiol og testosteron.

FSH: Follicle stimulating hormone. Dannes og utskilles fra hypofysens forlapp. Viktig for vekst og utvikling av follikler i ovariene, og for spermieproduksjon i testiklene.

PPV: Positiv prediktiv verdi. Sannsynligheten for at personer med positiv test faktisk er syke.

PCOS: Polycystisk ovariesyndrom. En tilstand der det dannes væskefylte cyster i minst én av eggstokkene til kvinnen. Disse cystene kan føre til hormonforstyrrelser.

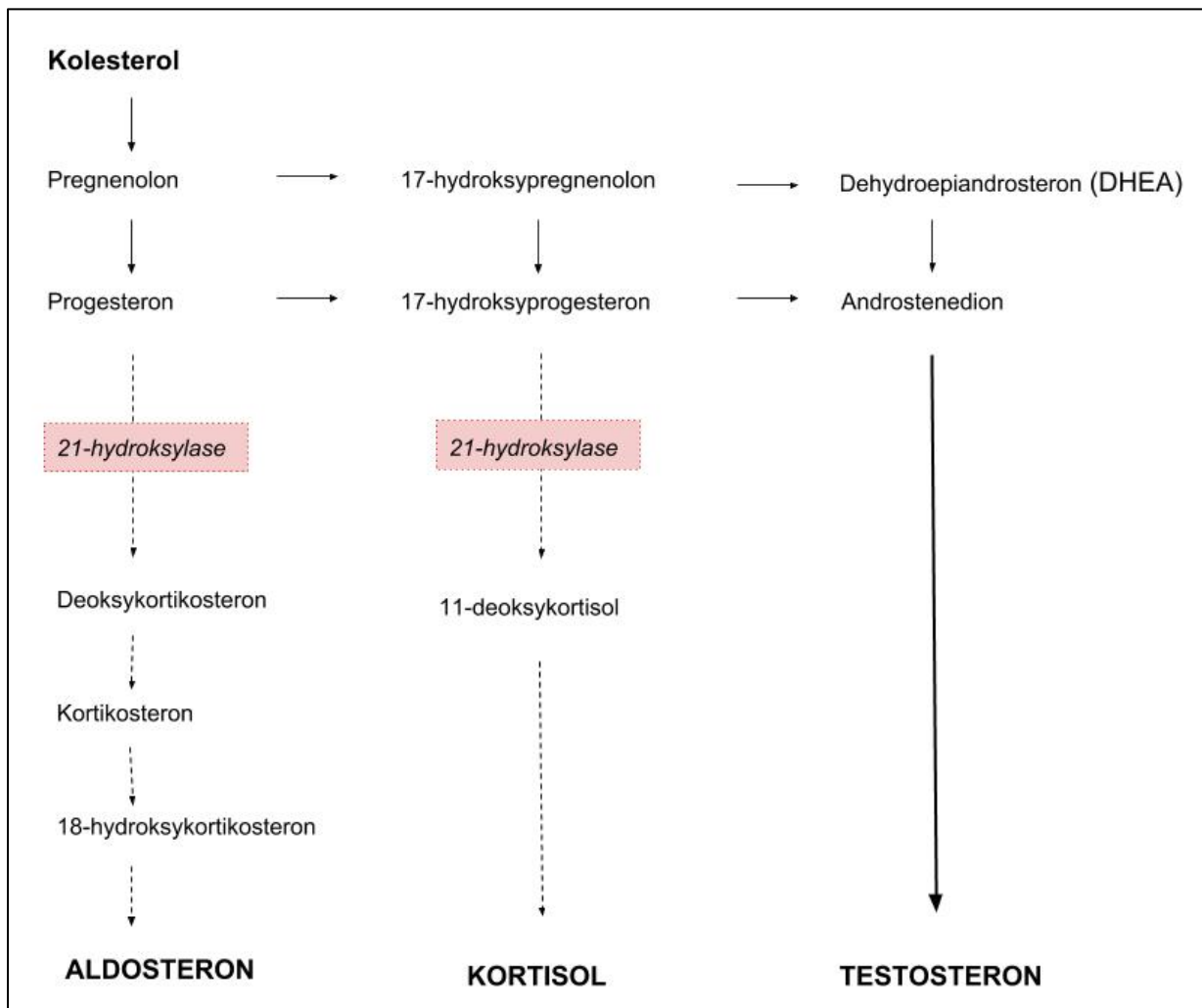
3 Resultater

3.1 Fysiologi, anatomi og genetikk

CAH er en genetisk sykdom som nedarves autosomt recessivt. Sykdommen kommer av nedsatt aktivitet i et enzym som er nødvendig for dannelsen av steroider i binyrene (se figur 1). I 90-95% av tilfellene ligger defekten i enzymet 21-hydroksylase. Defekten kommer av en mutasjon i genet som koder for 21-hydroksylase, CYP21A2, som er lokalisert på den korte armen på kromosom 6 (6p21.3) (5-9). Det finnes 3 undergrupper av sykdommen: Klassisk salttapende type (*salt wasting type, SW*), klassisk ikke-salttapende type (*simple virilizing type, SV*) og ikke-klassisk type der symptomene er mildere og ofte debuterer ved senere alder. Uten et normalt fungerende 21 hydroksylase-enzym produserer barnets binyrebark for lite kortisol og det hoper seg opp unormale mengder av mellomstadiehormonene progesteron og 17-hydroksyprogesteron (17-OHP). Siden enzymet som katalyserer disse substratene er defekt, *shuntes* de videre til dannelse av androgener (figur 1). Enzymfeilen fører altså til en overproduksjon av androgener, uavhengig av om barnet er jente eller gutt. De som har salttapende type har en totaldefekt i 21-hydroksylase og klarer derfor heller ikke å produsere aldosteron. I tillegg til hyperandrogenismen fører dette også til alvorlig stort salttap fra nyrene (5, 6, 9, 10). Klassisk salttapende CAH er den mest alvorlige typen CAH og debuterer ofte med en akutt binyrebarkkrise (Addison krise) i løpet av de første ukene etter fødsel (11, 12). Kliniske symptomene kan være redusert matinntak, oppkast, diarè, dehydrering, dårlig trivsel og vekst, apati og sjokk (5, 11, 12).

Av alle barn født med klassisk CAH er det 75% som har salttapende type (4, 11, 12). Ikke-salttapende CAH gir ingen risiko for binyrebarkkrise. Disse barna har 1-2% enzymaktivitet i 21-hydroksylase, og det er nok til å opprettholde saltbalansen (13). De vanligste symptomene i denne typen CAH er virilisering av jenters ytre genitalia og tidlig modning av skjelettet hos begge kjønn. Begge deler oppstår grunnet hyperandrogenisme (11). Tvetydig genitalia og dermed usikkerhet rundt kjønn på et nyfødt barn er svært problematisk for de nybakte foreldrene. Ikke minst hvis foreldrene har fått vite feil kjønn ved fødselen og dette ikke oppdages før barnet er eldre. Dette kan gi store psykososiale vansker for både familien og ikke minst barnet selv. Operasjon av tvetydig genitalia bør da tilbys (5).

Steroidhormonet 17-OHP er markøren man bruker i nyfødtscreeningen for å påvise CAH. Det normale hos friske nyfødte er at dette hormonet har relativt høye verdier ved fødsel og deretter gradvis synker til stabile verdier i løpet av 1-3 uker. Hos nyfødte med CAH vil derimot verdiene av 17-OHP øke i tiden etter fødsel. Høye verdier vil gi positiv screening-test (14).



Figur 1 - Dannelsen av steroidhormoner i binyrene fra kolesterol. Ved CAH er enzymet 21-hydroksylase helt eller delvis defekt. Dette fører til nedsatt eller ingen produksjon av kortisol og aldosteron, og substratene shuntes videre til en overproduksjon av androgener. Figuren er basert på figur 1 i Tidsskr. Nor. Legeforen. sin artikkel "Klassisk medfødt binyrebarkhyperplasi" (1).

Binyrebarksvikt kan også påvirke katekolaminutskillelsen fra binyremargen. Enzymet fenyletanolamin N-metyltransferase som er viktig i siste fase av omgjørelsen fra noradrenalin

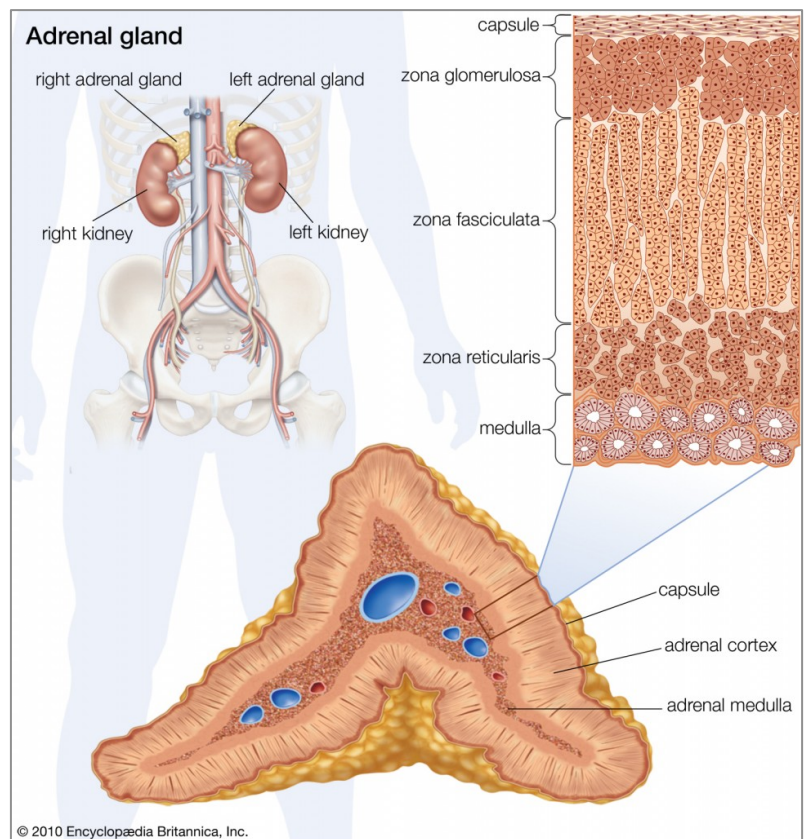
til adrenalin stimuleres av høye lokale nivåer av kortisol. Ved en svekket kortisolproduksjon vil det i situasjoner med stress dannes mindre adrenalin og dette kan igjen føre til at pasienter utvikler katekolamin-resistent hypotensjon (4).

3.1.1 Binyrenes anatomi og fysiologi

Binyrene består av en marg (medulla) og en bark (cortex). I medulla produseres katekolaminene adrenalin og noradrenalin. Cortex er delt opp i 3 ulike lag: Zona glomerulosa, zona fasciculata og zona reticularis (figur 2). Det ytterste laget, zona glomerulosa, danner i hovedsak mineralokortikoider (aldosteron) og reguleres primært av angiotensin II. Det midterste laget, zona fasciculata, danner i hovedsak glukokortikoider (kortisol) og det innerste laget, zona reticularis, danner i hovedsak androgener. Begge de to sistnevnte reguleres i hovedsak av ACTH fra hypofysen (4).

Mangel på kortisol i blodet fører til en *positiv feedback* på hypothalamus/hypofyse slik at disse stimuleres til å øke utskillelsen av CRH/ACTH. ACTH stimulerer til en økt steroidsyntese i binyrene. Mangelen på kortisol i blodet vil altså føre til ytterligere produksjon av androgener i binyrene (12). Den konstante stimuleringen med ACTH på binyrene gjør at de etter hvert vil øke i størrelse, både zona fasciculata og zona reticularis vil bli hypertrofiske (3, 9).

Figur 2 – Binyrenes plassering og anatomi. Binyrene er to trekantede endokrine kjertler lokalisert til toppen av hver nyre. De består av en marg og en bark. Barken deles opp i 3 lag: Zona glomerulosa, zona fasciculata og zona reticularis. I disse lagene syntetiseres henholdsvis mineralokortikoider, glukokortikoider og androgener (15).



3.1.2 Genetikk

Pasienter med klassisk salttapende CAH har som oftest ulike typer mutasjoner i hvert allel, som begge gir fullstendig tap av enzymfunksjonen til 21 hydroksylase. De er sammensatt heterozygote. Én av mutasjonene arves fra mor og én fra far. I 1% av tilfellene arver barnet kun én mutasjon, men kan likevel bli syk hvis det i tillegg oppstår en spontan mutasjon i det andre allelet (4). Hvis man har ett barn med diagnosen, eller har fått påvist at begge foreldre er bærere av sykdommen, er det 25% sannsynlighet for at et nytt barn også vil få sykdommen (12). Det er 50% sannsynlighet for at barnet blir bærer, altså har ett sykt og ett friskt allel.

3.2 Symptomer og funn

Overproduksjon av androgener kan blant annet føre til virilisering av jenters ytre genitalia, vekstspurt, tidlig modning av skjelettet og tidlig lukking av epifyseskivene (6, 10). Økt virilisering av nyfødte guttebarn kan være vanskelig å oppdage, men hos noen kan man se økt penislengde i forhold til gjennomsnittet og scrotal hyperpigmentering (4, 16). Riepe og Sippell (2007) har kommet frem til de vanligste symptomene hos (ubehandlede) gutter og jenter med henholdsvis salttapende og ikke-salttapende CAH: Vanligste symptomer hos gutter med salttapende type er dehydrering, redusert matinntak og dårlig trivsel. Hos jenter med salttapende type er det dehydrering, klitoromegali og tvetydig genitalia (8). Interessant nok er det ingen korrelasjon mellom grad av virilisering og graden av salttap hos disse jentene (8). Ifølge Lee et al. (2010) viste gutter med ikke-salttapende CAH raskt lengdevekst, høyde over gjennomsnittet og tidlig modning av skjelett. Tilsvarende hos jenter var klitoromegali og tidlig modning av skjelett (7).

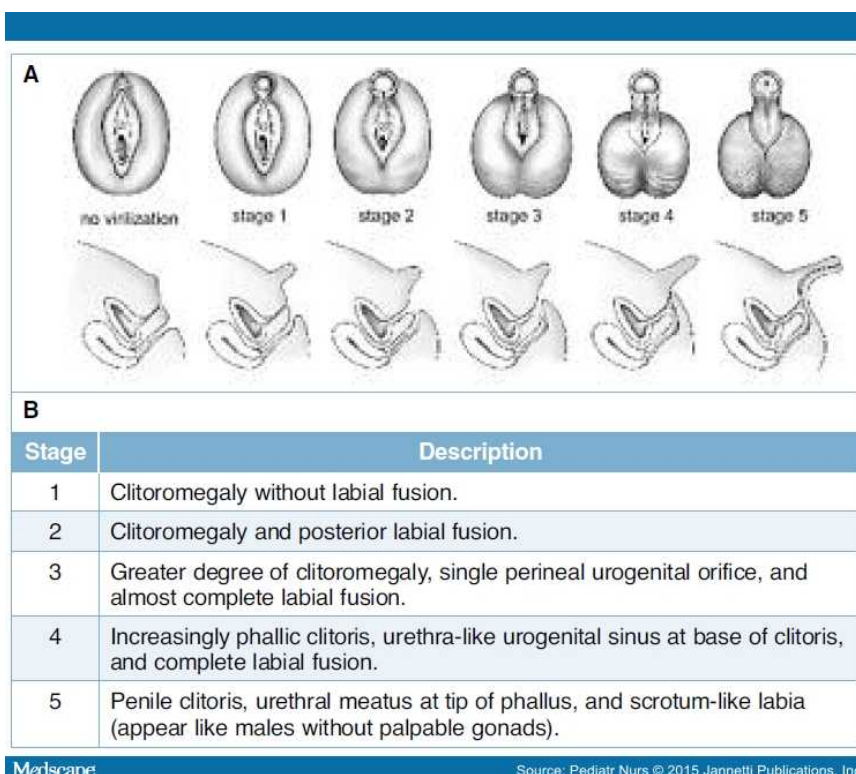
3.2.1 Akutt binyrebarkkrise

De nyfødte med salttapende CAH debuterer ofte med akutt binyrebarkkrise få uker etter fødselen. Vanlige symptomer på dette er dårlig allmenntilstand, apati, oppkast, diarè, dehydrering og økt behov for morsmelk (4, 5, 11, 12). Det økte behovet for morsmelk kommer sannsynligvis av dehydrering eller salthunger. Redusert matinntak er et sent tegn på alvorlig binyrebarkkrise (4). Ved klinisk undersøkelse kan man finne lavt blodtrykk, dårlig trivsel, apati og tegn til dehydrering, som tørre slimhinner (4, 5, 11, 12). Lab-verdiene viser hyponatremi, hyperkalemi, forhøyet renin, hypoglykemi og metabolsk acidose (12, 13). I en

slik tilstand vil barnet kunne utvikle hypovolemisk sjokk. Salttapet fra nyrene vil trekke med seg væske og fører til dehydrering og redusert blodtrykk. I tillegg vil mangelen på kortisol føre til dårligere hjertekontraktilitet og redusert vaskulær tonus som vil senke blodtrykket ytterligere (13). Barnet kan også i tilfeller med alvorlig hyponatremi utvikle krampeanfallet (7).

3.2.2 Virilisering av genitalia

Alle jenter som lider av klassisk CAH har en viss grad av maskuliniserte ytre genitalia. Graden av virilisering er delt inn i 5 stadier, ut ifra Prader klassifiseringen (figur 3). Ved Prader stadium 1 har jenta kun klitoromegali, mens ved Prader stadium 5 har hun full sammenvoksning av labialfoldene og en penis-lignende kraftig forstørret klitoris (8). Labia majora kan få en ruglete overflate og det kan oppstå en felles urogenital sinus istedenfor separat uretra og vagina (3). I de alvorligste stadiene kan den nyfødte jenta bli tatt for å være en gutt. Man bør være spesielt oppmerksom på nyfødte ”gutter” med bilateral testikkelretensjon (3). De interne genitalia; uterus, eggledere og ovarier er fullstendig normale. Uterus kan lett påvises hos nyfødte ved hjelp av en ultralydundersøkelse (3, 8). Jenter med minimal klitoromegali ved fødsel og som ikke oppdages, kan oppleve økende klitoromegali i løpet av sitt første leveår (3).



Figur 3 - Praders klassifisering av virilisering hos nyfødte jenter. Til venstre i del A vises normal presentasjon av ytre og indre genitalia. Mot venstre ser man økende virilisering av de ytre genitalia. I stadium 5 er viriliseringen så kraftig at jentas ytre genitalia er lik et normalt utseende hos en nyfødt gutt. Klassifikasjonen brukes som oftest i forbindelse med sykdommen CAH (17).



Figur 4 - Bilde av ei nyfødt jentes tvetydige genitalia. Fallus på 1,5 cm. Normalt hos nyfødte gutter er 2,5 cm. Ingen palpable testikler. Hyperpigmenterte og sammenvokste labialfolder. Ingen tydelig vaginalåpning, men en perineal åpning på undersiden ved roten av fallus. Prader stadium 3. Forøvrig tilsynelatende frisk. Ingen andre funn. Normalt svangerskap (18).



Figur 5 - Eksempel på virilisering tilsvarende Prader stadium 4. Uttalt klitoromegali med fallus. Totalt sammenvokste labia majora. Hyperpigmentering av genitalia (19).

3.2.3 Andre og senere symptomer

Gutter med ikke-saltpapende CAH, som altså *ikke* debuterer med binyrebarkkrise i spedbarnsalder, oppdages gjerne i barnehagealder eller senere barneår. Det er relativt vanlig at det første symptomet på ikke-saltpapende CAH er prematur pubarche. Det vil si tidlig kjønnsbehåring, behåring i armhuler og apokrin svettelukt som oppstår før 8 års alder for jenter og 9 års alder for gutter (3). Hirsutisme, akne og overvekt er heller ikke uvanlig. Jenter kan utvikle tidlig pubertet med maskuline kjønnsstrekk, men oppleve at de kvinnelige pubertetstegnene uteblir. Senere kan de få amenorè/menstruasjonsforstyrrelser og PCOS (4, 8, 12, 20). Den høye konsentrasjonen av androgener kan også føre til vekstspurt, der barnet

vokser unormalt fort og bli høyere enn sine jevnaldrene. Dette fører igjen til for tidlig lukking av epifyseskivene og dermed redusert høyde i voksen alder (4).

Årsaken til at barn med CAH kan komme i puberteten alt for tidlig er sannsynligvis sekundær til den unormale steroidutskillelsen fra binyrene, og har muligens også en sammenheng med tidlig modning av skjelett. Den økte mengden androgener i blodet fører til at det oppstår en prematur pulsatil utskillelse av GnRH fra hypothalamus og dermed økende utskillelse av LH og FSH fra hypofysen. LH og FSH fører til oppstart av produksjon og utskillelse av steroidhormoner fra eggstokker/testikler. Mange av barna som utvikler for tidlig pubertet har effekt av GnRH-superagonister (3).

Et annet symptom som kan observeres i barndommen er hyperpigmentering, spesielt av brystvorter og genitalia. Hyperpigmenteringen oppstår fordi utskillelsen av store mengder ACTH fra hypofysen også vil føre til økt utskillelse av melanocytstimulerende hormon (MSH) (13).

Det er blitt påvist metabolske forandringer hos pasienter med klassisk CAH. Hos barn har man sett at de har høyere verdier av fastende insulin i serum, leptin og testosteron enn friske barn på samme alder. Det spekuleres i om årsaken er redusert utskillelse av katekolaminer (8).

3.3 Diagnostikk

Diagnostikken av CAH baserer seg på kliniske symptomer og laborietester. Ved tvil om diagnosen, for eksempel ved atypisk klinikk eller blodprøvesvar, tas ACTH stimuleringsstest (7, 13, 21). Karyotyping kan også gjøres (3). Vanlige funn på blodprøver for pasienter med klassisk CAH er bl.a. forhøyet progesteron, 17-OHP og androstenedion (3). Blodprøvene, som bør tas både før og etter ACTH stimuleringsstest, brukes til å finne ut hvilket enzym som er defekt. I ikke-akutte situasjoner bør måling av 17-OHP, kortisol og ACTH gjøres kl 08.00, dvs. når verdiene er på sitt høyeste fysiologisk (13, 22). Barn under 2 år har imidlertid ikke utviklet normal døgnvariasjon, og man kan derfor da testen når som helst, så lenge den gjentas (22).

I nyfødtscreeningen bruker man nivået av 17-OHP til å vurdere om barnet har en positiv eller negativ test for CAH. Ved en positiv test eller en test i grenseområdet henvises barnet til videre diagnostikk og ev. bekreftelse av diagnosen hos en endokrinolog eller pediater. I ulike

land brukes ulike metoder for målingen av 17-OHP. De aktuelle metodene er radioimmunoassays (RIA), enzyme-linked immunosorbent assays (EIA) og time-resolved fluoroimmunoassays (FIA). Det er også noen ulikheter hva angår screeningens cutoff-verdier, der USA og Canada baserer sine verdier på barnets fødselsvekt, mens Europa og Japan baserer verdiene på gestasjonsalder (8).

Måling av aldosteron og plasma-renin-aktivitet (PRA) er det ingen grunn til å gjøre på nyfødte, siden disse uansett har fysiologisk høye verdier. Etter nyfødtp perioden kan det derimot være nyttig å måle PRA for å skille mellom salttapende og ikke-salttapende type CAH (13).

I en studie fra Taiwan bekrefter Lee et al. (2010) at målinger av 17-OHP er en bedre diagnostisk test enn målinger av kortisol (7). Forfatterne skriver at de fleste av barna i studien deres hadde lave, men normale verdier på kortisol ved diagnosetidspunktet. Dette er likevel ikke normalt hvis barnet er under stress eller har høye ACTH-verdier. 17-OHP, derimot, var forhøyet i alle barnas blodprøver. Altså konkluderer forfatterne med at 17-OHP mer pålitelig å bruke i diagnostikken av CAH enn målinger av kortisol eller ACTH (7).

3.3.1 Screening

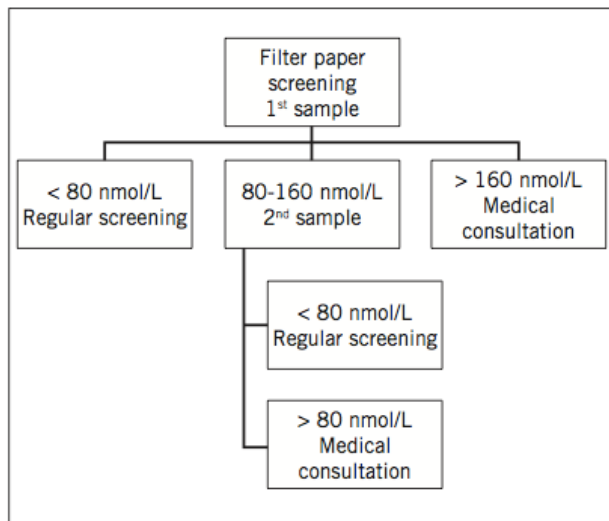
Neonatal screening har ført til signifikant bedre prognoser på mange sykdommer ved at barna får begynne behandling før kliniske symptomer oppstår. For at en sykdom skal komme med i et screeningprogram er det visse kriterier som må være innfridd. Sykdommen må være relativt vanlig i den screenede befolkningen, den må ha høy risiko for morbiditet og mortalitet hvis den ikke behandles tidlig nok og det må finnes en god behandling for sykdommen. Klassisk CAH med defekt i enzymet 21-hydroksylase har en verdens-insidens på ca 1:15.000 levendefødte barn, og ca 1 av 60 er bærer av sykdommen (6, 23). 65-75% av de syke har salttapende type som er karakterisert med høy morbiditet og mortalitet hvis den ikke behandles tidlig. Nyfødte jenter med sykdommen har ofte tvetydig genitalia som kan føre til at barnet får tildelt feil kjønn. Risikoen for dette er høyest ved alvorlig grad av sykdommen. Hos nyfødte gutter med salttapende CAH er den første kliniske manifestasjonen binyrebarkkrise (Addison krise) med risiko for død i løpet av få uker. Tidlig diagnostikk av CAH er altså svært viktig for å unngå slike hendelser. Screeningens foregår ved at man måler nivået av 17-OHP i en blodprøve tatt fra barnets hæl noen dager etter fødselen. Den største

utfordringen ved screeningen er å bestemme en god cutoff-verdi for 17-OHP slik at kost-nytte-verdien av screeningen blir adekvat og at vi unngår for mange falske positive og negative resultater. Kompliserende faktorer er at noen friske nyfødte kan ha forhøyede verdier av 17-OHP grunnet maternelle eller neonatale stressituasjoner. Det er også funnet at premature nyfødte kan ha forhøyede nivåer av 17-OHP grunnet høy konsentrasjon av konjugerte steroider i kombinasjon med umodent renalt system med utilstrekkelig utskillelsesfunksjon. Samme forhøyede nivåer kan også forekomme hos friske nyfødte med lav fødselsvekt. Man kan altså få mange falskt positive prøvesvar, og dette bør tas hensyn til i screeningen (23). Samtidig kan bruk av deksametason hos mor i svangerskapet føre til at verdiene blir lavere hos det nyfødte barnet (13). Det er også funnet at mildere former av CAH kan bli oversett i den initiale screeningen fordi verdiene av 17-OHP er under cutoff ved tidspunktet for blodprøvetakningen. Dette skjer oftest hvis prøven tas så tidlig som 24-48 timer etter fødsel, og vil da føre til falskt negative resultater. På grunn av økte nivåer av 17-OHP hos premature eller barn med lav fødselsvekt er det vanlig at man bruker ulike cutoff-verdier basert på ulik fødselsvekt eller gestasjonsalder (8, 14). Det er også viktig å huske at screeningen kun tester for de 10-12 vanligste mutasjonene, ikke for alle (3).

Nøyaktig og tidlig diagnostikk av CAH kan altså være svært utfordrende både med tanke på sykdommens ulike alvorlighetsgrader, og de store nivåvariasjonene av hormonet 17-OHP i dagene etter fødsel (8, 14). Screening for CAH hos nyfødte har likevel vist seg å redusere mortalitet og morbiditet, og øke slutt høyden til barna som vokser opp med sykdommen (12).

En pilot-studie ble gjort av Barra et al. (2012) i Minas Gerais, Brasil, fra september 2007 til mai 2008 på 159.415 nyfødte (23). På 5. dag etter fødsel ble blodprøve tatt fra hælen og 17-OHP ble målt med metoden UMELISA 17-OH Progesterona NEONATAL. De brukte to cutoff-verdier, den ene på 80 nmol/L og den andre på 160 nmol/L. Barna som målte verdier < 80 nmol/L ble antatt å være friske. De som målte >160 nmol/L ble øyeblikkelig kalt inn til medisinsk konsultasjon på pediatrik endokrinologisk poliklinikk. De som målte verdier mellom 80-160 nmol/L ble tatt inn for ny test, der de som igjen målte over 80 nmol/L ble tatt inn til medisinsk konsultasjon (Figur 5). For barn født prematurt (før uke 37) eller med lav fødselsvekt (<2.500 g), ble den nedre cutoff-verdien økt fra 80 til 160 nmol/L. Resultat: 99-persentilen for 17-OHP varierte signifikant med vekten på barnet. Denne pilotstudien viser at det er nyttig å dele pasientene inn i grupper ut ifra fødselsvekt. Da kan man justere cutoff-verdiene slik at man unngår mange falske positive resultater. Dette vil være kostnadseffektivt for samfunnet og man vil unngå unødige påkjenninger for foreldre til barn som ville testet

positivt uten at de var syke (23).



Figur 5 - Flytskjema for screening i pilotprosjektet for CAH i Minas Gerais, Brasil, med cutoff-verdier for 17-OHP (23).

Selv om stadig flere land tar CAH med i nyfødtscreeningen finnes det fortsatt land som velger å ikke ta sykdommen med i sine screeningprogrammer, for eksempel Storbritannia. Årsaken er delvis at man forventer mange falske positive testsvar, spesielt når det gjelder syke eller premature barn. En annen årsak er oppfatningen av at CAH kan bli diagnostisert klinisk, spesielt hos jenter, siden de vil være eksponert for androgener gjennom svangerskapet og ha tvetydig genitalia. På den andre siden finnes det økende evidens på at sykdommen underdiagnostiseres hos begge kjønn når man ikke har screening. I en kohorte-studie fra New Zealand fra 1994-2013 fant Heather et al. (2015) at ca. halvparten av barna som fikk påvist alvorlig CAH ved screening ikke hadde noen kliniske symptomer (16). Det inkluderte 1 av 5 jenter. Forfatterne mener derfor at klinisk diagnostikk av CAH er usikker hos begge kjønn. Uten screening ville 1 av 5 jenter med alvorlig CAH blitt oversett, enten fordi de ikke var klinisk virilisert nok til å oppdages, eller fordi de ble antatt å være gutter.

Heather et al. skriver også at kost-nytte-effekten er størst når man kun fokuserer på å finne barna med alvorlig, salttapende CAH. Ved å inkludere klassisk ikke-salttapende CAH i screeningen mener de at PPV (positiv prediktiv verdi) blir for lav og at det vil bli for mange falske positive og falske negative svar. I studien brukte de cutoff-verdien 23 nmol/L 17-OHP for nyfødte som veier >1500 g og 32 nmol/L ved fødselsvekt <1500 g. De som fikk positiv

test ble innkalt til en ny blodprøve, ev. henvist direkte til en pediater/endokrinolog.

Forfatterne hevder at denne screeningen for kun salttapende type gjorde at de oppdaget alle spedbarn med sykdommen før det inntrådte sekveler (16).

I en studie fra Minnesota, USA, har Sarafoglou et al. (2012) forsøkt å finne hvor mange falske negative resultater de fikk i nyfødtscreeningen (24). Screening ble utført 24-48 timer etter fødsel. I løpet av 12 år fant de at 22% av barna med klassisk CAH ikke ble oppdaget i screeningen. Dette var barn med både salttapende og ikke-salttapende type. Forfatterne viser med dette at et negativt screeningresultat ikke kan utelukke sykdommen, og at til og med jenter født med tvetydig genitalia kan overses og få en forsinket diagnose grunnet negativt testresultat. Forklaringen på disse falske negative resultatene kan ligge i en forsinket økning av 17-OHP hos noen av de nyfødte og/eller tidspunktet og sensitiviteten til blodprøveanalysen (24).

3.3.2 Ingen screening

I land uten screening finner man at pasienter med CAH (både klassisk og ikke-klassisk type) diagnostiseres mye senere. Det er mulig at flere barn har dødd uten diagnostikk, og at en del guttebarn med sykdommen aldri blir oppdaget. Man tror ikke at forsinket diagnostikk har ført til økt mortalitet eller nevrologiske sekveler, men man har sett at denne pasientgruppen ender opp med å være kortere av vekst enn kontrollgruppen. Ifølge Al-Maghribi (2007) som satt opp en studie i Jordan fant de at 22% av alle med CAH hadde søsken med sykdommen (5). Forfatteren fant også at kun 50% (7 av 14) av jentene som hadde vokst opp i den tro at de var gutter, valgte å benytte seg av feminiserende behandling. Halvparten ønsket altså å fortsette å være gutter på tross av at de genetisk var jenter med karyotype 46,XX (5).

I en prospektiv populasjonsbasert studie fra Storbritannia, som ikke har screening for CAH, har Knowles et al. (2014) undersøkt når barn med CAH (alle former) blir oppdaget (10). De konkluderer med at de fleste barn med CAH diagnostiseres før de er 1 år gamle. Av dem som oppdages senere, i alderen 1-15 år, ble 3/4 diagnostisert på bakgrunn av premature sekundære seksuelle karakteristikk. Median alder blant disse var 6 år. Ved diagnosetidspunkt hadde 50% av jentene viriliserte genitalia. Minst 50% av alle barna hadde tidlig modning av skjelettet (som vil kunne påvirke endelig høyde). Prematur kjønnsbehåring, genital virilisering og tidlig modning av skjelettet er irreversible symptomer som har langvarig

innvirkning på helsetilstanden til barnet. Screening vil ikke bare kunne forhindre akutte binyrebarkkriser, men vil også kunne forhindre at mange barn utvikler slike alvorlige kliniske manifestasjoner fordi flere oppdages og kan begynne behandling tidligere. Dette vil igjen kunne øke livskvaliteten til mange barn og voksne som lever med CAH (10).

3.3.3 Dobbel screening

Chan et al. (2013) satte opp en studie i Colorado, USA, der de undersøkte effekten av en ekstra screeningtest for CAH (11). Den første screeningen ble gjort innen 3 dager etter fødsel, mens den andre ble gjort 8-14 dager etter fødsel. Referanseverdiene på 17-OHP ble satt ut ifra fødselsvekt. Cutoff-verdien varierte fra 35 ng/mL for normalvektige barn >2200 g, til 125 ng/mL for barn med vekt <1299 g. Den første screeningen hadde en sensitivitet for å påvise klassisk CAH på 71,8% og en spesifisitet på 99%. PPV var 0,4%. Ved å kombinere første og andre screening økte PPV til 6,8%. Forfatterne kom frem til følgende konklusjon: Med bare en screeningtest diagnostiserte man kun 70% av barna med CAH. 30% av dem hadde lavere verdi av 17-OHP enn cutoff og ble dermed ikke diagnostisert før ved andre screening. Uten den andre screeningen ville altså 1:47.824 nyfødte med klassisk CAH blitt oversett. I denne studien betydde det 11 barn med klassisk CAH og 6 barn med ikke-klassisk CAH (11).

Det viste seg i en svensk studie gjort av Gidlof et al. (2014) at det ikke finnes signifikante forskjeller mellom gutt og jente i diagnostikken ved screening (25). Man finner derimot at det er flere barn født før termin som kommer over cutoff-verdien, og må tilbake til videre undersøkelse. Av alle barn med påvist forhøyet nivå av 17-OHP var ca. halvparten født prematurt (før uke 37). Til tross for at man tok hensyn til de prematures gestasjonsalder, var PPV lav på kun 1,4% (mot 25,1% hos barn født til termin). Studien viste også at jo mildere former av sykdommen, jo dårligere sensitivitet hadde testene. For barna med salttapende CAH var sensitiviteten 100%. For barna med ikke-salttapende type var den 79,7. Av barna med ikke-klassisk type ble kun 32,4% av barna funnet ved screening. Det viste seg også at to barn med diagnostisert CAH døde i neonatalperioden på tross av at de ble diagnostisert ved screening. Den ene av dem var prematur, født ved 25 fullgatte uker, og døde av sepsis et par uker etter fødsel. Det andre barnet var født i uke 34 og døde av laktoacidose et par uker etter fødsel. Ytterligere 39 barn som hadde positiv første screeningtest døde av ukjent årsak før de hadde kommet inn til legeundersøkelse hos pediater. Kun 13 av disse barna ble født til termin, 19 av dem ble født før uke 28. Nivåene av 17-OHP hos disse barna skulle tilsi at de ikke

hadde salttapende type CAH. Det er derfor mulig at de døde av andre årsaker enn binyrebarkkrise. Målet med screeningen i Sverige er å forhindre binyrebarkkriser og å forkorte perioden der det er usikkerhet om barnets kjønn. Det er også viktig å merke seg at alvorlig sykdom, som sepsis eller respirasjonssvikt kan føre til høyere nivåer av 17-OHP selv om barnet ikke lider av CAH. Dette kan altså føre til et falskt positivt resultat av screeningen (25).

I USA har det vist seg at stadig tidligere utskrivelse fra barselavdelingen har påvirket tidspunktet for når nyfødtscreeningen blir gjort. Screeningene gjøres ofte før 24 timer etter fødsel, av og til før 12 timer har gått. Såpass tidlig testing øker risikoen for at barn med CAH blir oversett. *Maternal and Child Health Bureau* i Helse- og omsorgsdepartementet i USA, har derfor foreslått blant annet at tester som tas før barnet er 24 timer gammelt må gjentas innen barnet er blitt 2 uker (14). En retrospektiv studie utført av Held et al. (2015) sammenlignet resultater fra stater med én og to screeningtester (14). Det viste seg at de ulike statene diagnostiserte like mange nyfødte med salttapende type CAH, mens statene med en ytterligere screeningstest diagnostiserte signifikant flere spedbarn med de mindre alvorlige typene CAH, ikke-salttapende og ikke-klassisk type. Svært mange av disse ville ikke blitt oppdaget ved kun én screeningstest, og de utgjør 36% av det totale antall barn med CAH i undersøkelsen. Selv om disse barna har en mindre alvorlig grad av sykdommen ville de fleste av dem likevel hatt nytte av tidlig medisinsk behandling: 83% av de med klassisk ikke-salttapende type og 33% av de med ikke-klassisk type. Totalt 10 barn ble ikke oppdaget i screeningen og fikk påvist diagnosen på et senere tidspunkt. Disse barna var fordelt i stater med både en og to screeningtester. Man kan altså ikke anta at man fanger opp alle barn med CAH selv om man skulle innføre en screening nr. 2. Foreløpig er evidensen når det gjelder effektiviteten til en screening nr. 2 usikker. Det er viktig at helsepersonell vet at en negativ screeningstest for CAH ikke utelukker diagnosen, uansett om man har én eller to screeningtester (14).

3.4 Behandling

Behandlingen av CAH er i hovedsak medisinsk med tilførsel av glukokortikoider og mineralkortikoider. Behandlingsmål for barn i prepubertal alder er normal veksthastighet som følger persentilene, normal modning av skjelettet, forhindre overvekt, og at barnet skal komme i puberteten i passende alder. Man forsøker å holde nivåene av androstenedion og

testosteron innenfor referanseverdiene. Normalisering av 17-OHP og progesteron tyder på overbehandling (3).

3.4.1 Medisinsk behandling

Ifølge *Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society* og *The European Society for Pediatric Endocrinology* ligger normal dosering med lavdose hydrokortison til spedbarn i intervallet 10-15 mg/m² kroppsoverflate (6). Dette fordeles på 2-3 doser daglig. Høyere doser på opptil 25 mg/m² kan imidlertid være nødvendig initialt (6, 12, 13). Norske retningslinjer, Generell veileder i pediatri, anbefaler en startdose med hydrokortison på 12 mg/m² (ev. kortisonacetat 15 mg/m²) fordelt på 3 doser med høyeste dose om morgenen (21). Forebygging av salttap gjøres ved behandling med mineralkortikoidet fludrokortison, 0,05 – 0,2 mg daglig (12, 21). Fludrokortison kan gis som én dose daglig og trenger ikke å økes ved stress, sykdom eller andre påkjenninger (21).

3.4.1.1 Glukokortikoider

Prinsippet for behandling med glukokortikoider er å erstatte manglende kortisol, men også å fungere som *negative feedback* på hypofysen. Dosene som trengs for det sistnevnte er mye større doser enn kroppens fysiologiske behov (13). Høye nivåer av glukokortikoider i blodet fører til suppresjon av hypotalamus-hypofyse-binyre-aksen slik at den høye utskillelsen av ACTH fra hypofysen reduseres (6, 20). Da vil overproduksjonen av androgener og de medfølgende symptomene dempes (6). Høyt forbruk av glukokortikoider kan imidlertid føre til veksthemming, iatrogen Cushing syndrom og vektøkning. På den andre siden vil hyperandrogenisme føre til maskulinisering, vekstspurt og redusert høyde som voksen grunnet prematur lukking av epifyseskiver. utfordringen ligger i å finne en god balanse på medisineringsen der man unngår både hyperandrogenisme og hyperkortisolisme. Målet er å finne lavest mulige dose som supprimerer overproduksjonen av androgener og opprettholder normal vekst. *Compliance* blir dermed svært viktig ved behandling av denne sykdommen og barnet skal følges opp med kontroller regelmessig (6, 12, 13, 21). I spedbarnsfasen er behandlingsmålet å forhindre binyrebarkkriser, konstatere barnets kjønn, optimalisere vekst og utvikling og ev. gjennomføre nødvendig kjønnskirurgi (12). Videre vil behandlingsmålet

rette seg mot en lineær vekst innenfor normale vekstpersentiler. Man forsøker å optimalisere veksten slik at barnet som voksen når den høyden som genetikken tilsier (6).

Hydrokortison foretrekkes fremfor prednisolon og dexametason fordi det er korttidsvirkende og man tror dermed at det har en mindre veksthemmende effekt. I tillegg er det enklere å administrere. Det er svært viktig at barnets foreldre/foresatte blir informert om at dosen hydrokortison må økes ved fysisk stress som for eksempel febersykdom, gastroenteritt, traumer eller kirurgiske inngrep. Ulike retningslinjer anbefaler dobling eller tredobling av vanlig dose i én dag eller mer. Hvis peroral behandling ikke fungerer (f.eks ved oppkast), kan man i nødtilfelle bruke intramuskulær injeksjon og man skal oppsøke sykehus eller legevakt. Normal dosering av hydrokortison titreres frem basert på estimering av hormonnivåer, blodtrykk, lengde, vekt og skjelettmodning (8, 12, 13, 21). Behandlende lege må se etter kliniske symptomer på underdosering og overdosering. Eksempler på kliniske tegn ved underdosering er trøtthet, hypoglykemi om morgenen, vekttap og magesmerter (ved hypokortisolisme), i tillegg til fortsatt hyperpigmentering og tidlige pubertetstegn. Kliniske tegn på hyperkortisolisme er Cushingoide trekk (21).

Ved mistanke om at en kvinne kan være gravid med et barn med klassisk CAH (for eksempel at foreldrene har fått et barn med diagnosen tidligere) går det an å behandle mor med deksametason som går over placenta og forhindrer hyperandrogenisme hos barnet. Dette kan forhindre maskulinisering av jentefosteres eksterne genitalia i svangerskapet. Slik behandling er fortsatt kontroversielt og man må starte såpass tidlig med denne behandlingen at man vil komme til å overbehandle mange fostre de første ukene av svangerskapet (13).

I en studie fra Tyskland fant Bonfig et al. (2011) at barn med klassisk CAH (både salttapende og ikke-salttapende type) ble født med signifikant økt lengde i forhold til friske barn (6). Dette kan komme av ubehandlet økt produksjon av androgener gjennom svangerskapet. Ved behandling med relativt lave doser hydrokortison etter fødsel (9-15 mg/m² kroppsoverflate) ble den økte veksthastigheten gradvis redusert gjennom de første 9 måneder. Ved 3 års alder fant man normal veksthastighet hos barna. Man antar at pasientene som gjennomgikk denne behandlingen senere nådde sitt genetiske høydepotensiale. Genetisk høyde ble estimert ut ifra foreldrenes høyde og korrigerert for kjønn. Man fant også at suboptimal hormonbehandling ved 3 og 6 mnd. alder ikke så ut til å patologisk øke vekst og modning av skjelettet. Man antar at årsaken til dette er redusert sensitivitet for androgener i den alderen (6).

3.4.1.2 Mineralkortikoider

Hos nyfødte og små spedbarn kan det være nødvendig å behandle med en litt høyere dose fludrokortison daglig på 0,3 mg grunnet høy metabolisme og at organene kan ha en økt resistens mot mineralkortikoider (13). Det kan også være nødvendig med ekstra NaCl-tilskudd så lenge barna blir ammet, siden brystmelk (og morsmelkerstatning) inneholder lite salt (12, 21). Doseringen er 1-3 g bordsalt daglig fordelt på én eller flere doser. Det er viktig å kontrollere blodtrykket hos spedbarn som får ekstra salttilskudd grunnet økt risiko for hypertensjon (21). Barn som har begynt å spise fast føde trenger ikke ekstra salttilskudd (13, 21).

The Endocrine Committee Guidelines anbefaler alle med klassisk CAH å behandles med fludrokortisol, selv pasientene med ikke-salttapende type og dermed normale nivåer av aldosteron. Disse pasientene har også nytte av mineralkortikoidbehandling fordi mineralkortikoider er med på å supprimere dannelsen av androgener. Ved å bruke både glukokortikoider og mineralkortikoider slipper pasientene å bruke enda høyere doser av glukokortikoider, og kan dermed unngå en del av bivirkningene. Man har sett at tidlig diagnostikk (<1 års alder) og behandling med mineralkortikoider fører til en riktigere slutthøyde hos pasienter med klassisk CAH (13).

For å unngå feildosering bør behandlende lege spørre om bl.a. salthunger og ortostatisme. I tillegg måles elektrolytter, renin, aldosteron og blodtrykk (21).

3.4.1.3 Akutte binyrebarkkriser

Nyfødte med binyrebarkkrise skal ha intravenøs væske for å behandle dehydrering. Bolus med 0,9% NaCl gis mot hypovolemisk sjokk og gjentas etter behov. Doseringen er 20 ml/kg. Etter eventuell bolus-behandling starter man opp erstatningsvæske med infusjon av vanlig NaCl med glukose 5%. Infusjonen skal pågå over 1,5 – 2 timer. Intravenøs hydrokortison (Solu-Cortef) skal gis så fort som mulig i dosering 100 mg/m² kroppsoverflate, eventuelt fordelt på 4 doser daglig (4, 13). Norske retningslinjer, Akuttveileder i pediatri, anbefaler Solu-Cortef 5-10 mg/kg i.v. støtdose (ev. i.m. ved mangel på i.v. tilgang) og deretter 25 mg som infusjon per døgn de neste 2-3 dagene (22).

For eldre barn gjelder doseringen 50 mg Solu-Cortef ved alder <5 år, eller 100 mg Solu-Cortef ved alder >5 år. Deretter gis samme dose som infusjon over 24 timer. Følg prosedyrer for væskebehandling ved sjokk og alvorlig dehydrering (22).

Når barnet blir bedre kan dosen hydrokortison trappes ned til normal vedlikeholdsdose og behandling med mineralkortikoider kan starte opp. Nyfødte kan trenge en litt høyere dose hydrokortison enn den normale anbefalingen på 10-15 mg/m² kroppsoverflate, men dosen skal ikke overskride 25 mg/m² kroppsoverflate per dag. Hydrokortison har også en mineralkortikoid effekt når dosen blir så høy som 50 mg/m² kroppsoverflate. Derfor trengs ikke tilførsel av mineralkortikoid i akuttbehandlingen. Dette gjelder også hvis man øker dosen hydrokortison til dette nivået pga stressituasjoner som sykdom, traume eller kirurgi (13).

3.4.2 Kirurgisk behandling

Kirurgi gjøres stort sett på de mest viriliserte jentebarna, dvs. Prader stadium 3 eller mer (se figur 3). Prosedyren innebærer i hovedsak å fjerne erektilt vev fra en forstørret klitoris og å sørge for en funksjonell vaginalåpning separert fra uretralåpningen. Hvor mye kirurgi som trengs er avhengig av graden av virilisering. Alvorlig virilisering opereres allerede ved 3-6 måneders alder, og er gunstig for å få minst mulig arrdannelse. Hos jenter med mindre uttalt virilisering vil klitoromegalien bli mindre prominent som følge av medisinsk behandling, og kirurgi kan vente til nærmere ettårsalderen (13). Behandlingsmålene for kirurgi er å forhindre urinveisinfeksjoner, sørge for at jenta vil kunne få en normal menstruasjonsutskillelse, at hun skal kunne bruke tampong og kunne ha vaginalt samleie (3). Dessverre er det slik at mange jenter som opereres i spedbarnsalder utvikler vaginal stenose som trenger utvidelse eller re-kirurgi i pubertetsalder. Resultatene av kirurgi kan på sikt bli suboptimale. Voksne kvinner rapporterer hyppig om redusert genital sensitivitet og dårlig seksualfunksjon. På tross av dette utviklet det stadig bedre kirurgiske metoder for å bevare genital sensitivitet, og man venter på studier som kan presentere resultatene av dette (13).

Noe kirurgi gjøres også på jenter som ønsker å skifte kjønn fordi de har vokst opp i den tro at de var gutter. I andre, svært spesielle tilfeller der pasienter har ukontrollert hyperandrogenisme på tross av medisinsk behandling og samtidig toksiske tegn på behandlingen kan man vurdere kirurgisk adrenalektomi. Men denne prosedyren må anses som en nødløsning (13).

3.5 Prognose

CAH kan føre til redusert fertilitet eller infertilitet hos begge kjønn. En av årsakene hos menn er at mange har vist seg å ha *testicular adrenal rest tumors* (TART) (12). Hos kvinner er det flere faktorer som spiller inn, for eksempel inadekvat genital kirurgi, hormonforstyrrelsene i seg selv, og at flere kvinner med CAH utvikler PCOS. Fertiliteten hos kvinner med klassisk 21-hydroksylasesvikt varierer mellom 7-60%. Nyere data viser likevel at grunnet tidligere diagnostikk, mer optimal behandling og bedre kirurgi øker antallet ønskede graviditeter (8).

Behandling med glukokortikoider (spesielt overbehandling) kan over tid kan føre til metabolsk syndrom, osteoporose og overvektsproblematikk (12). Flere studier har funnet at et høyere antall barn og voksne med CAH er overvektige enn friske personer i samme aldersgruppe. Det er også vist at de har høyere nivåer av insulin og leptin i serum, og høyere blodtrykk enn gjennomsnittet. Metabolsk syndrom kan videre gi en økt risiko for hjertekarsykdom. Det er likevel fortsatt usikkert om disse faktorene fører til økt morbiditet og mortalitet hos voksne personer med CAH (8).

Det er kjent at barn med CAH får en lavere slutt høyde enn gjennomsnittet. Sannsynligvis har dette både med sykdommen i seg selv å gjøre, og den medisinske behandlingen. Flere studier har forsøkt å finne ut om diagnosetidspunkt og *compliance* spiller en rolle for slutt høyden til barnet. Foreløpig viser disse studiene motstridende resultater, så det er vanskelig å si noe sikkert angående dette (8).

Flere studier har undersøkt om jenter med sykdommen viser en mer maskulin atferd i valg av leker, aktiviteter og lekekamerater gjennom oppveksten. I mange tilfeller er dette blitt bekreftet. På den andre siden har ikke disse studiene funnet noen korrelasjon mellom økt maskulin atferd og problemer med kjønnsidentitet. Andre studier har blitt gjort på om flere personer med CAH ønsker kjønnsbytte enn friske personer, men det er usikkert om resultatene av disse studiene er representative for alle med sykdommen siden de mer fornøyde pasientene har en tendens til å bli overrepresentert i slike studier. En annen interessant faktor er at man ikke har funnet noen tydelig korrelasjon mellom graden av genital virilisering hos jenter og problemer med kjønnsidentitet. Man har heller ikke funnet noen sammenheng mellom graden av genital virilisering og maskulin atferd. Det betyr at man ikke kan konkludere med at jentene med størst grad av virilisering vil ha en mer maskulin atferd eller større problemer med kjønnsidentitet enn jenter med lav grad av virilisering. Det ønskes imidlertid flere studier rundt dette (8).

Voksne med CAH har rapportert om redusert livskvalitet (10). Det er fortsatt mye vi ikke vet om seneffekter av sykdommen, grunnet lite forskning på CAH gjort i voksne og eldre aldersgrupper. Viktige kliniske utfordringer, som å optimalisere den medisinske behandlingen og å finne beste alder og teknikk for å utføre genital kirurgi, er fortsatt uløst og må studeres nærmere i fremtiden (8).

4 Diskusjon

De aller fleste forskningsartiklene konkluderer med at nyfødtscreening for CAH er gunstig. Det er imidlertid mer diskusjon rundt om man ønsker å screene for begge typer klassisk CAH eller bare den alvorligste salttapende typen. Kost-nytte-effekten blir gunstigere ved det siste alternativet. Mortaliteten av sykdommen vil være lav uansett om man screener for én eller begge typer. Ved å også screene for ikke-salttapende type ville man måtte senke cutoff-verdien og dermed få flere falske positive resultater og høyere kostnader siden flere barn må utredes nærmere. Ved kun å screene for salttapende type vil mange barn med ikke-salttapende CAH overses. Disse barna vil sannsynligvis utvikle kliniske symptomer på et senere tidspunkt, og forhåpentligvis oppdages og diagnostiseres av helsepersonell på bakgrunn av disse. Sen diagnostikk og behandling gir en økt risiko for sekveler som kan senke livskvaliteten til disse pasientene for resten av livet. For pasientene og familien rundt vil det helt klart være best å inkludere begge de klassiske formene i screeningen, men dette vil altså føre til større kostnader for samfunnet, dårligere sensitivitet på testene og flere falske positive prøvesvar. I Sverige er målet for screeningen å forhindre binyrebarkkriser og å forkorte perioden der det er usikkerhet om barnets kjønn (25). Kun salttapende type kan utvikle binyrebarkkriser, så dette vil i stor grad forhindres med screening kun for salttapende CAH. Usikkerhet om barnets kjønn er derimot like gjeldene hos barn med begge de klassiske typene CAH.

Et annet alternativ for å diagnostisere flere barn med CAH tidlig er å innføre en ekstra screeningstest som tas 8-14 dager etter fødsel. Da vil man slippe å senke cutoff-verdien på den første testen, men likevel få diagnostisert flere med de mildere variantene av CAH. Når det gjelder spørsmålet om man bør innføre en slik dobbel screening i Norge må vi tenke igjennom hva som er målet med at vi screener for CAH. Hvis målet er at alle med diagnosen, uansett

alvorlighetsgrad skal oppdages burde vi absolutt innføre en ekstra screeningstest. Hvis derimot målet er å hindre at nyfødte dør av binyrebarkkriser, vil det sannsynligvis være nok med én screeningstest med en god cutoff. Men da risikerer man forsinket diagnostikk og behandling av mange barn med mildere varianter.

En del av studiene som har sett på resultatene av screeningen i ulike land ender opp med forskjellige konklusjoner. For eksempel mener både Gidlof et al. og Heather et al. at deres land fant alle barn med salttapende CAH ved screening. Det betyr at screeningen hadde en sensitivitet på 100%. Sarafoglou et al., derimot, konkluderte med at så mye som 22% av barna ikke ble oppdaget gjennom screeningen, og det inkluderte både salttapende og ikke-salttapende type. De går imidlertid ikke nærmere inn på hvor mange av disse 22% som utgjorde salttapende type CAH. I denne sistnevnte studien utførte de screeningen 24-48 timer etter fødselen i motsetning til de to andre studiene der screeningen ble gjort *etter* 48 timer. Både tidspunkt for prøvetakning, størrelse på studiepopulasjoner og ulike cutoff-verdier kan spille inn på de ulike resultatene. Held et al. som har studert screeningresultatene i flere stater i USA fant at 6,5% av de med salttapende type ikke ble oppdaget. Det var ingen signifikant forskjell mellom stater med én og to screeningstester. Studiene påviser altså varierende kvalitet på screeningstestene.

Et annet diskusjonstema er når det er hensiktsmessig å ta screeningstesten. Tidspunktet for prøvetakningen varierer noe mellom ulike land, og dette kan påvirke sensibiliteten på screeningen. Stadig tidligere utskrivelse fra barselavdelingene er blitt en utfordring. Av praktiske årsaker tas normalt blodprøven for nyfødtscreening før mor og barn reiser hjem fra sykehuset. Hvis dette skjer tidligere enn 24-48 timer etter fødsel, er det en fare for at nivåene av 17-OHP ikke har rukket å stabilisere seg hos det nyfødte barnet, og resultatene av screeningen blir mer usikre (14). På den andre siden vil det også være risikabelt å vente for lenge med testen, siden det da kan oppstå binyrebarkkriser hos barna med salttapende type CAH.

I de ulike forskningsartiklene kan en observere at definisjonen på *alvorlig* CAH varierer. I de fleste av artiklene som ligger til grunn for min oppgave mener forfatterne *klassisk* CAH (salttapende og ikke-salttapende type) når de snakker om alvorlig CAH. I andre artikler kommer det frem at de kun mener salttapende CAH.

4.1 Svakheter i oppgaven

Utvelgelse av artikler ut ifra hovedsøket i PubMed kan utgjøre en svakhet for oppgaven. Det er mer fristende å ta med artikler som påviser interessante funn enn artikler som bare bekrefter noe man antar fra før. Studier som kommer med veldig avvikende resultater fra andre studier blir man også gjerne mer kritisk til.

Ulike land bruker ulike cutoff-verdier for hva som gir et positivt testresultat. I tillegg er det varierende om man grupperer cutoff-verdiene etter gestasjonsalder eller fødselsvekt. Jeg har ikke gått i detalj og sammenlignet disse ulike screeningmetodene. Noen av studiene har i pågått over så mange år at cutoff-verdiene har blitt endret underveis. Dette kan gi usikkerheter i forskningsresultatene deres.

De siste årene er det blitt publisert flere studier på CAH, og noen av resultatene er motstridende. Et stort problem med disse studiene er at de fleste av dem er retrospektive, heterogene og består av relativt små studiepopulasjoner (8).

5 Konklusjon

Klassisk medfødt CAH kommer av en mutasjon i genet som koder for enzymet 21-hydroksylase. Dette fører til at binyrene danner og utskiller for lite kortisol og ev. aldosteron, og for mye androgener. Nedarvingen er autosomal recessiv. Klassisk CAH deles inn i salttapende og ikke-salttapende type, der den salttapende er mest alvorlig. De vanligste symptomene i barnealder er tvetydig genitalia hos jentebarn med ulik grad av klitoromegali og sammenvokste labialfolder, hyperpigmentering av genitalia, vekstspurt, prematur pubertet og pubarche, og akutt binyrebarkkrise (gjelder kun barn med salttapende type). Jenter med stor grad av virilisering kan feilaktig bli tatt for å være gutter ved fødselen.

Diagnostikken i Norge foregår i hovedsak gjennom nyfødtscreeningen. Screeningen oppdager imidlertid ikke alle tilfeller av sykdommen. Ulike land i verden har ulik praksis når det gjelder screening for CAH. Noen få land har bevisst ikke inkludert sykdommen i nyfødtscreeningen. De fleste land har én screeningtest, slik som i Norge. Andre land har innført to screeningtester for sykdommen, og man har sett at disse landene oppdager flere av barna med de mildere variantene av sykdommen. Stort sett er det enighet om at

nyfødtscreening for CAH lønner seg. Likevel er det uenighet om hvordan screening kan gi den beste kostnad-nytte-effekten i lengden. Det er også en stor utfordring å finne en god cutoff-verdi for 17-OHP i blodprøven, slik at man unngår for mange falske positive og falske negative resultater. Det er viktig å huske på at selv om sensitiviteten og spesifisiteten er god, vil det ved screening av en hel befolkning alltid kunne forekomme feil.

Behandlingen for sykdommen er i hovedsak substitusjonsbehandling med glukokortikoider og mineralkortikoider. Jentebarn med stor grad av virilisering av genitalia bør i tillegg bli tilbudt kirurgisk behandling. Akutt binyrebarksvikt kan være dødelig og skal behandles akutt. Tidlig diagnostikk og oppstart av behandling kan forhindre binyrebarkkriser og gi mindre sekveler og bedre prognoser for barnet.

Målet for screeningen er avgjørende for hva slags screening et land bør ha. Hvis målet er å oppdage de mest alvorlige tilfellene av sykdommen og dermed forhindre akutte binyrebarkkriser og død, er én screeningstest med en god cutoff-verdi tilstrekkelig. Hvis målet er å oppdage flest mulig barn med behandlingstrengende CAH bør man vurdere å innføre en ekstra screeningstest på dag 8-14 etter fødsel.

Selv om nyfødtscreeningen i Norge i dag oppdager de aller fleste alvorlige tilfeller av sykdommen, er det viktig at klinikere vet at en negativ screeningstest ikke utelukker diagnosen. Jevnlige evaluering og forbedring av screeningen i tillegg til klinikers kjennskap til sykdommens symptomer i barne- og ungdomsalder vil bidra til å sikre at flest mulig barn diagnostiseres tidlig og kan starte på behandling.

Referanser

1. Nermoen I, Husebye ES, Myhre AG, Lovas K. Classic congenital adrenal hyperplasia. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2017;137(7):540-3.
2. Medfødt binyrebarksvikt (CAH): Senter for sjeldne diagnoser, Oslo universitetssykehus; 2009 [updated 31.10.17.Hentet 21.05.18]. Available from: <http://www.sjeldnediagnoser.no/?aid=8674&k=sjeldnediagnoser%2FMedf%C3%B8dt+binyrebarksvikt+%28CAH%29>.
3. Witchel SF, Azziz R. Congenital adrenal hyperplasia. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2011;24(3):116-26.
4. Antal Z, Zhou P. Congenital adrenal hyperplasia: diagnosis, evaluation, and management. *Pediatrics in review*. 2009;30(7):e49-57.
5. Al-Maghribi H. Congenital adrenal hyperplasia: problems with developmental anomalies of the external genitalia and sex assignment. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. 2007;18(3):405-13.
6. Bonfig W, Schmidt H, Schwarz HP. Growth patterns in the first three years of life in children with classical congenital adrenal hyperplasia diagnosed by newborn screening and treated with low doses of hydrocortisone. *Hormone research in paediatrics*. 2011;75(1):32-7.
7. Lee CT, Tung YC, Hsiao PH, Lee JS, Tsai WY. Clinical characteristics of Taiwanese children with congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency in the pre-screening era. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2010;109(2):148-55.
8. Riepe FG, Sippell WG. Recent advances in diagnosis, treatment, and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2007;8(4):349-63.
9. Wedell A. Congenital adrenal hyperplasia. *Clinical biochemistry*. 2011;44(7):505-6.
10. Knowles RL, Khalid JM, Oerton JM, Hindmarsh PC, Kelnar CJ, Dezateux C. Late clinical presentation of congenital adrenal hyperplasia in older children: findings from national paediatric surveillance. *Archives of disease in childhood*. 2014;99(1):30-4.
11. Chan CL, McFann K, Taylor L, Wright D, Zeitler PS, Barker JM. Congenital adrenal hyperplasia and the second newborn screen. *The Journal of pediatrics*. 2013;163(1):109-13.e1.

12. Marumudi E, Khadgawat R, Surana V, Shabir I, Joseph A, Ammini AC. Diagnosis and management of classical congenital adrenal hyperplasia. *Steroids*. 2013;78(8):741-6.
13. Sharma R, Seth A. Congenital adrenal hyperplasia: issues in diagnosis and treatment in children. *Indian journal of pediatrics*. 2014;81(2):178-85.
14. Held PK, Shapira SK, Hinton CF, Jones E, Hannon WH, Ojodu J. Congenital adrenal hyperplasia cases identified by newborn screening in one- and two-screen states. *Molecular genetics and metabolism*. 2015;116(3):133-8.
15. Lysne V. Hypotalamus, hypofysen og binyrene: Frisk og funksjonell; 2011 [16.05.18]. Available from: <http://www.friskogfunksjonell.no/hypotalamus-hypofysen-og-binyrene/>.
16. Heather NL, Seneviratne SN, Webster D, Derraik JG, Jefferies C, Carll J, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New Zealand, 1994-2013. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(3):1002-8.
17. Imgur. The actual science of sex. 2017 [16.05.18]. Available from: <https://imgur.com/gallery/oBdXS>.
18. Gates D. Review this baby; is it a boy or a girl? 2011 [16.05.18]. Available from: <http://doctorsgates.blogspot.no/2011/04/review-this-baby-is-it-boy-or-girl.html>.
19. Zhang L, Cooley LD, Chandratre SR, Ahmed A, Jacobson JD. A Newborn with Genital Ambiguity, 45,X/46,XY Mosaicism, a Jumping Chromosome Y, and Congenital Adrenal Hyperplasia. *Case Rep Endocrinol*. 2013;2013:747898.
20. Kashimada K, Ishii T, Nagasaki K, Ono M, Tajima T, Yokota I, et al. Clinical, biochemical, and genetic features of non-classical 21-hydroxylase deficiency in Japanese children. *Endocrine journal*. 2015;62(3):277-82.
21. Myhre AG, Bjercknes R, Margeirsdottir HD, Parfieniuk K, Tøsse K. Binyrebarksvikt Helsebiblioteket: Norsk Barnelegeforening, Generell veileder i pediatri; 2006 [updated 2017.Hentet 21.05.18]. Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/pediatri/endokrinologi/binyrebarksvikt>.
22. Knudzon J, Dahl-Jørgensen K, Myhre AG, Bjercknes R. Binyrebarksvikt Helsebiblioteket: Norsk Barnelegeforening, Akuttveileder i pediatri; 1998 [updated 2012.Hentet 21.05.18]. Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/akuttveileder-i-pediatri/endokrinologi/binyrebarksvikt>.
23. Barra CB, Silva IN, Pezzuti IL, Januario JN. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)*. 2012;58(4):459-64.
24. Sarafoglou K, Banks K, Kyllö J, Pittock S, Thomas W. Cases of congenital adrenal hyperplasia missed by newborn screening in Minnesota. *Jama*. 2012;307(22):2371-4.

25. Gidlof S, Wedell A, Guthenberg C, von Döbeln U, Nordenström A. Nationwide neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a 26-year longitudinal prospective population-based study. *JAMA pediatrics*. 2014;168(6):567-74.

Referanse:			GRADE
Held PK, Shapira SK, Hinton CF, Jones E, Hannon WH, Ojodu J.			Dokumentasjon
Congenital adrenal hyperplasia cases identified by newborn screening in one- and two-screen states.			IIa
Molecular genetics and metabolism. 2015;116(3):133-8.			Anbefaling
			B
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
To determine the effectiveness of a routine second screen to identify additional, clinically relevant cases of CAH that might be missed on the first screen.	<p>Design: Case control study (retrospective). N = 374</p> <p>Recruitment: 374 confirmed cases of CAH from 2 one-screen states and 5 two-screen states. Demographic data and diagnostic information on each reported case were collected and analyzed.</p> <p>Outcome: Comparison between the one- and two-screen states by Z-test for 2 proportions.</p> <p>Statistical methods: Univariate and multivariate logistic regressions. Analyses were conducted using SAS 9.3 (SAS Institute, Inc., Cary, NC). Chi-squared test and z-test for 2 proportions.</p>	<p>The one-screen states reported 99 cases of CAH out of 1,740,586 (1 in 17,500) newborns screened: 88 (89%) identified on first screen and 5 (5%) identified on targeted second screen.</p> <p>The two-screen states reported 275 cases of CAH out of 2,629,627 (1 in 9,500) newborns screened: 165 (60%) identified on first screen and 99 (36%) identified on second screen.</p> <p>Using a multivariate model, the only significant predictor of whether a case was identified on the first or second screen in the two-screen states was the type of CAH. Compared with classical salt-wasting CAH, classical simple virilizing and non-classical CAH cases were less likely to be detected on the first versus the second screen.</p>	<p>Var kasus-kontrollgruppene rekruttert fra sammenliknbare befolkningsgrupper? No, different states.</p> <p>Er gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Yes, probably.</p> <p>Er kasusgruppens tilstand tilstrekkelig beskrevet/diagnosen validert? Yes.</p> <p>Er kontrollgruppen fri for den aktuelle tilstanden/sykdommer? No.</p> <p>Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? Unknown.</p> <p>Var den som målte eksposisjon blindet mht hvem som var kasus/kontroll? No.</p> <p>Var responsraten tilstrekkelig i begge grupper? The two-screen state group is many times larger than the one-screen state group.</p> <p>Strengths:</p> <ul style="list-style-type: none"> - The study includes more than one state in each group. <p>Limitations:</p> <ul style="list-style-type: none"> - One group is much bigger than the other. - Different states in the same group used different cutoff-values.
Konklusjon			
The routine second newborn screen is important for identifying children with CAH, particularly simple virilizing and non-classical forms, which might otherwise not be captured through a single screen.			
Land			
USA			
År data innsamling			
2003 - 2011			

Referanse:			GRADE
Sebastian Gidlöf, Anna Wedell, Claes Guthenberg, Ulrika von Döbeln, Anna Nordenström.			Dokumentasjon
Nationwide neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in sweden: a 26-year longitudinal prospective population-based study.			IIb
JAMA pediatrics. 2014;168(6):567-74.			Anbefaling
			B
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
To determine the efficiency of the neonatal screening program for CAH in Sweden over time.	<p>Design: Longitudinal prospective study N = 1771</p> <p>Recruitment: Based on screening and follow up, the study found and investigated the outcomes for the patients with true-positive findings, late diagnosis, and false-positive findings. Nationwide study.</p>	<p>A total of 143 patients with salt-wasting CAH were identified; none were missed.</p> <p>The sensitivity was lower for milder forms of the disorder ($P = .04$), including 79.7% for simple virilizing forms and 32.4% for nonclassic forms.</p>	<p>Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? No.</p> <p>Var det sikret at utvalget ikke var selektert? Yes.</p> <p>Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? Yes.</p> <p>Er svarprosenten høy nok? Yes.</p>
Konklusjon	<p>Outcome: Sensitivity of the screening for salt-wasting CAH.</p> <p>Secondary outcome: The positive predictive values and recall rates for full-term and preterm infants and sensitivity for milder forms of CAH.</p>	<p>The positive predictive value was higher in full-term (25.1%) than preterm (1.4%) infants and correlated with gestational age ($r = 0.98$; $P < .001$). The recall rate in full-term infants (0.03%) was lower than that in preterm infants (0.57%) ($P < .001$).</p>	<p>Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdom? Yes, newborns.</p> <p>Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunktene? Yes.</p>
Screening for CAH was highly effective in detecting the salt-wasting form and thereby reducing mortality. Additional late-onset cases of CAH were detected in childhood and adolescence, reducing the sensitivity for milder forms.	<p>Inclusion: All newborns who had a positive screening test for CAH (both false and true positive), and the patients who had CAH, but were found later (false negative).</p>	<p>An analysis of previously reported results from other screening programs revealed that the sensitivity of the screening was negatively correlated with the duration of follow-up ($P = .03$).</p>	<p>Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere/validere endepunktene? Yes.</p> <p>Var registreringen av data prospektiv? Yes.</p>
Land	Sweden		
År data innsamling	1986 - 2011		<p>Strengths:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Study size - 26 years of follow up - Referring to other studies <p>Limitations:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cutoff value changes over time

Referanse:			GRADE
W. Bonfiga, b H. Schmidta H.P. Schwarza			Dokumentasjon III
Growth Patterns in the First Three Years of Life in Children with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia Diagnosed by Newborn Screening and Treated with Low Doses of Hydrocortisone.			Anbefaling C
Hormone research in paediatrics. 2011;75(1):32-7			
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
To analyze growth patterns in children with CAH diagnosed by newborn screening and treated with relatively low doses of hydrocortisone during the first year of life.	<p>Design: Cohort study N = 51</p> <p>Recruitment: All patients diagnosed with classical CAH by newborn screening in Bayern.</p> <p>Inclusion: - All newborns diagnosed with classic CAH.</p> <p>Exclusion: - Children with CAH above 1 year of age.</p> <p>Outcome: Height and growth velocity.</p> <p>Statistical methods: Wilcoxon test and Mann-Whitney U test. SPSS 10.0 software (2002; SPSS Inc., Chicago, Ill, USA). P < 0.05 was considered statistically significant.</p>	<p>At birth, height SDS (H-SDS) was 1.1 ± 1 in girls and 0.9 ± 1.5 in boys. After 3 months, H-SDS decreased to 0.4 ± 0.9 in girls and to 0.1 ± 1.3 in boys. Over the 3-year period, H-SDS further decreased to -0.4 ± 1.8 in girls and to -0.8 ± 1 in boys and approached the genetic height potential (target H-SDS of girls -0.5 ± 0.3 and target H-SDS of boys -0.9 ± 0.7). During the first 9 months of age, growth velocity was slightly decreased in girls (18.2 ± 1.9 cm) and boys (17.3 ± 1.6 cm) when compared to a healthy reference population (girls 19.0 ± 3.9 cm and boys 18.7 ± 4.7 cm). At the age of 3 years, bone age was appropriate for chronological age in both girls (2.7 ± 0.5 years) and boys (2.9 ± 0.5 years).</p>	<p>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Yes.</p> <p>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Yes.</p> <p>Var studien prospektiv? Yes.</p> <p>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Yes.</p> <p>Er det utført frafallsanalyser? No.</p> <p>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Yes, probably.</p> <p>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Unknown.</p> <p>Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? No.</p> <p>Confusions: For how long they did they collect the results? For how long did they follow up the children? Are the 51 children all children diagnosed with CAH in Bayern, or just the children going to one spesific clinic/institution?</p> <p>Strengths:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Focus on one factor: Height. - Referring to other studies. <p>Limitations:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Study size. - False negative results in the screening can make a selection bias.
Konklusjon	Birth length is above average in children with classical CAH, which might be the result of untreated hyperandrogenism in utero. With relatively low doses of hydrocortisone treatment, growth velocity decreases slightly during the first 9 months and H-SDS then approaches the genetic height potential.		
Land	Germany		
År data innsamling	1999 – 2010 ?		

Referanse: Barra CB, Silva IN, Pezzuti IL, Januario Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. Revista da Associacao Medica Brasileira (1992). 2012;58(4):459-64.	GRADE	
	Dokumentasjon	IIa
	Anbefaling	B

Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>One of the challenges relating to screening for CAH is to determine the cutoff value for 17-hydroxyprogesterone with appropriate cost-effectiveness. This study identified factors affecting the results of a pilot project of newborn screening for CAH.</p>	<p>Design: Case series N = 159.415</p> <p>Recruitment: Nearly all newborns born in Minas Gerais between september 2007 and may 2008.</p> <p>Inclusion: All newborns in Minas Gerais.</p> <p>Exclusion: None.</p> <p>Outcome: Sensitivity, spesificity and PPV.</p>	<p>The incidence of CAH was 1:19,939 in 159,415 children screened. The 99th percentile (p99) of 17OHP in the first sample was 108 nmol/L.</p> <p>In 13,298 newborns whose weight had been reported, the p99 of 17OHP were, respectively: 344 nmol/L for weight < 1,500 g; 260 nmol/L for weight between 1,500 and 1,999 g; 221 nmol/L for weight between 2,000 and 2,499 g; 109 nmol/L for weight ≥ 2,500g.</p>	<p>Var kasus-kontrollgruppene rekruttert fra sammenliknbare befolkningsgrupper? Yes.</p> <p>Er gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Yes.</p> <p>Er kasusgruppens tilstand tilstrekkelig beskrevet/ diagnosen validert? Yes.</p> <p>Er kontrollgruppen fri for den aktuelle sykdommen? Probably.</p> <p>Har forfatteren tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? Unknown.</p> <p>Var responsraten tilstrekkelig i begge grupper? Yes.</p> <p>Strengths: - Large study groups</p> <p>Limitations: - Not a blinded study</p>
<p>Konklusjon</p> <p>The use of 17OHP cutoff values, considering birth weight, was a cost-effective measure to reduce false positives.</p>	<p>Statistical methods: Microsoft SQL Management Studio Express from Microsoft SQL Server 2000 software. Mann-Whitney and Kruskal-Wallis test. Microsoft Excel 2007 software. Positive predictive value (PPV), recall rate (RR), sensitivity and specificity.</p>	<p>The rate of recall for medical consultation was 0.31%. The test sensitivity was 100%, specificity was 99.6%, and the positive predictive value was 2.2%.</p> <p>By adjusting the cutoff values of 17OHP to 110 nmol/L and 220 nmol/L, a 76% decrease in consultation referrals was projected.</p>	
<p>Land</p> <p>Brazil</p>			
<p>År data innsamling</p> <p>2007-2008</p>			

Referanse:

Natasha L. Heather, Sumudu N. Seneviratne, Dianne Webster, José G. B. Derraik, Craig Jefferies, Joan Carll, Yannan Jiang, Wayne S. Cutfield, and Paul L. Hofman

Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in New Zealand, 1994–2013

The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2015;100(3):1002-8.

GRADE

Dokumentasjon III

Anbefaling C

Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
To evaluate the efficacy of national newborn screening for severe congenital adrenal hyperplasia (CAH) in New Zealand over the past 20 years.	<p>Design: Cohort study N = 44</p> <p>Recruitment: Data on newborn screening for CAH were obtained from NMSP records for the time period 1994–2013. In addition to screening results, the NMSP collects clinical data on babies diagnosed with CAH in the neonatal period by means of standardized forms sent out to pediatric endocrinologists and pediatricians.</p>	<p>44 neonates (28 females, 16 males) were diagnosed with CAH, giving an incidence of 1:26 727. Almost half (n = 21) of the newborns with CAH were detected solely via screening (not clinically suspected), including 21% of all affected females.</p>	<p>Var gruppene sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Yes.</p> <p>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon? Yes.</p> <p>Var studien prospektiv? Yes.</p> <p>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Yes.</p>
Konklusjon	<p>Inclusion: Babies diagnosed with severe CAH in the neonatal period (salt-wasting type).</p> <p>Exclusion: Babies diagnosed with milder, simple virilizing CAH.</p> <p>Outcome: Number of newborns with CAH detected by screening, vs. number of newborns detected by clinical symptoms.</p> <p>Statistical methods: Minitab version 16 and SAS version 9.3. Frequency and percentage. Student's <i>t</i> test and Wilcoxon rank sum tests. Standard X2 test or the Fisher's exact test. Pearson correlation coefficients.</p>	<p>Increasing age at treatment was correlated with a progressive decrease in serum sodium ($r = -0.56$; $P < .0001$) and an increase in serum potassium concentrations ($r = 0.38$; $P = .017$). Compared with newborns diagnosed by screening alone, those clinically diagnosed were predominantly female (96% vs 29%; $P < .0001$), notification occurred earlier (4.8 vs 8.5 d; $P = .002$), and had higher serum sodium (136.8 vs 130.8 mmol/L; $P < .0001$) and lower serum potassium (5.3 vs 6.0 mmol/L; $P = .011$) concentrations.</p>	<p>Er det utført frafallsanalyser? No.</p> <p>Var oppfølgingen lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Yes.</p> <p>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Unknown.</p> <p>Strengths: - 20 years of follow-up</p> <p>Limitations: - Study size</p>
Land	New Zealand		
År data innsamling	1994 – 2013		

Referanse:		GRADE	
Hussein Al-Maghribi		Dokumentasjon	III
Congenital Adrenal Hyperplasia: Problems with Developmental Anomalies of the External Genitalia and Sex Assignment.		Anbefaling	C
Saudi J Kidney Dis Transplant 2007;18(3):405-413			
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
To evaluate the clinical features, special problems, and corrective interventions for patients with CAH.	<p>Design: Case series, descriptive study. N= 73</p> <p>Recruitment: All patients with CAH who were followed up at the King Hussein Medical Center (KHMC), Amman, Jordan, during the period from January 1996 to June 2006.</p>	<p>There were 62 patients with classical presentation; among them, salt-wasting (SW) form was seen in 41 patients (66%). There were 5 patients with the nonclassic form, while 6 others had cryptic presentation.</p> <p>Seven patients (9%) had hypertension, mostly due to salt-retaining CAH. Among the 39 females with CAH, 27 had developed mental anomalies of the external genitalia; 20 of them underwent surgical interventions of their external genitalia.</p> <p>Fourteen genetically female patients were wrongly diagnosed as 'male sex' at birth due to severe virilization. Seven of them were reassigned 'female sex' socially, legally, and surgically; the parents of one of them (a four-year-old girl) wanted the surgical intervention postponed for two to three years. Hysterectomy and gonadectomy were carried out for 6 of the other 7 patients who chose to keep the male gender.</p>	<p>Var studien basert på et tilfeldig utvalg av fra en egnet pasientgruppe? No.</p> <p>Var det sikret at ikke utvalget var selektert? No.</p> <p>Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? Yes.</p> <p>Er svarprosenten høy nok? Yes.</p> <p>Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdommen? No.</p> <p>Var oppfølgingen tilstrekkelig (type, omfang, tid) til å vurdere/validere endepunktene? Yes.</p> <p>Var registreringen av data prospektiv? Yes.</p> <p>Strengths:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Every child with CAH was included. <p>Limitations:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Small study group. - Risk of selection bias. - It is possible that some of the affected males might have died without a correct diagnosis or that male patients with simple virilizing CAH remained undiagnosed.
Konklusjon	<p>Inclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age of the patients at last follow-up: Between five months and 18 years. - Diagnostic criteria for CAH were typical clinical features of the illness (salt loss, dehydration, virilization, macrogenitosomia, ambiguous genitalia, and accelerated growth) and typical hormonal abnormalities (decreased serum cortisol and elevated serum 17-hydroxyprogesterone). 		
Land	Jordan		
År data innsamling	1996-2006		
	<p>Outcome: Evaluation of clinical features, special problems, and corrective interventions.</p> <p>Statistical methods: Qualitative analysis.</p>	<p>Bifunn: There was significant diagnostic delay in both classical and nonclassical groups; 24 cases were diagnosed after the age of three months. The delay did not seem to result in increased mortality or neurological sequelae but had a negative impact on the final height of these patients.</p>	

