

Prenatal behandling av 21-hydroksylasesvikt (adrenogenitalt syndrom) med dexamethason

Robert Bjerknes^{1,2}, Knut Dahl-Jørgensen³, Kolbeinn Gudmundsson⁴, Per Eirik Hæreid⁵, Stein Høyer⁶

²Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklubben, Haukeland sykehus, Bergen, ³Barnesenteret, Ullevål sykehus, Oslo, ⁴Barneklubben, Rikshospitalet, Oslo, ⁵Barneklubben, Regionsykehuset i Trondheim, Trondheim, ⁶Barneavdelingen, Regionsykehuset i Tromsø, Tromsø.

Adrenogenitalt syndrom på grunn av 21-hydroksylasesvikt er en recessiv tilstand. De alvorlige formene av 21-hydroksylasesvikt fører til prenatal virilisering av affiserte jenter på grunn av overproduksjon av binyrebark-androgener, mens mangelen på aldosteron og kortisol medfører potensielt livstruende Addison-kriser med salttap (1,2).

Å få et barn med uklare fenotypiske kjønns-karakteristika kommer som et sjokk for foreldrene. I tillegg vil de affiserte jentene måtte gå gjennom flere operasjoner i barne- og ungdomsalderen, der det ved de mest alvorlige formene kan være svært vanskelig å få til et godt funksjonelt resultat. Affiserte jenter ville derfor isolert sett kunne ha stor nytte av behandling som kunne supprimere den fetale binyrebarken og dermed hemme produksjonen av androgener.

De første forsøk på prenatal behandling av 21-hydroksylasesvikt for å redusere viriliseringen av affiserte jenter ble presentert i 1984 (3). Dexamethason ble gitt til en gravid kvinne som tidligere hadde født et barn med et alvorlig adrenogenitalt syndrom. Siden den tid har flere hundre gravide med risiko for å føde et barn med alvorlig 21-hydroksylasesvikt fått slik

terapi, og mer enn 50 affiserte jenter har hatt nytte av behandlingen (3-8).

Prenatal behandling med dexamethason er meget effektiv når det gjelder å hindre virilisering hos affiserte jenter, men det har likevel vært reist en rekke motforestillinger mot denne form for behandling (9-11). I) For det første har etterundersøkelser vist enkeltrapporter av hjernemisdannelser, veksthemming og forsinket psykomotorisk utvikling. II) For det andre har administrasjon av svært store doser glukokortikoider til gnagere medført utviklingsforstyrrelser i hjernen, og effekter på nyrene som igjen har disponert for utvikling av hypertensjon hos voksne dyr. III) For det tredje har behandlingen effekter på den gravide (bl.a. vektoppgang) som ikke er systematisk kartlagt. IV) For det fjerde har flere pekt på at man ikke har oversikt over mulige langtidseffekter på barnet av prenatal behandling med dexamethason.

Prenatal behandling av 21-hydroksylasesvikt med dexamethason er mange steder i verden mer eller mindre etablert praksis, og i Skandinavia og Norge er det også gjennomført en rekke behandlinger. På tross av dette er det ikke gjennomført systematiske undersøkelser for å kartlegge mulige seneffekter eller bieffekter av behandlingen. På denne bakgrunn har nå fagmiljøene i store deler av Europa samlet seg om en prospektiv multisenterstudie av prenatal behandling av 21-hydroksylasesvikt med dexamethason der foster og den gravide, så vel som det voksende barnet følges opp. Studien er i vår og sommer 2000 anbefalt og godkjent av Regi-

1: Korrespondanse til:
Professor Robert Bjerknes
Seksjon for endokrinologi og metabolisme
Barneklubben, Haukeland sykehus
5021 Bergen,
Tlf: 55975250
Fax: 55975249
E-post: bjer@haukeland.no

onal komite for medisinsk forskningsetikk og Statens legemiddelkontroll.

Vi vil til slutt presisere at det at studien nå settes i gang ikke betyr en generell anbefaling om at prenatal behandling skal gjennomføres, men at om så skjer, så bør det være innenfor rammene av denne studieprotokollen. Det er også viktig at studien har til hensikt å samle inn data fra alle svangerskap der det er risiko for at barnet blir født med alvorlig 21-hydroksylases-

vikt, dvs. både der det gis behandling med dexamethason og der slik behandling ikke gjennomføres.

Det koordinerende ansvar for prenatal behandling av adrenogenitalt syndrom bør være sentralisert til regionsykehusene, mens oppfølging av den gravide og barnet må skje i nært samarbeid med lokal gynekolog og pediater. Brevet til landets barneavdelinger gjengis i sin helhet:

Til
Landets barneavdelinger

Bergen, 10. september, 2000

Prenatal behandling av 21-hydroksylasesvikt (adrenogenitalt syndrom) med dexamethason

Ved de alvorlige formene av adrenogenitalt syndrom p.g.a. 21-hydroksylasesvikt medfører overproduksjon av androgener i binyrebarken en betydelig virilisering av de ytre genitalia hos affiserte jentefostre. Disse pikene vil trenge plastikkirurgiske inngrep for å korrigere de medfødte forandringene i genitalia både i første leveår og oftest også etter puberteten.

Siden 1984 har det vært gjort forsøk med dexamethasonbehandling av gravide kvinner som tidligere har født barn med alvorlig adrenogenitalt syndrom. Dexamethason passerer placenta til fosteret, hemmer fosterets binyrebark og dermed også produksjon av androgener slik at de ytre genitalia hos affiserte piker utvikles normalt eller med betydelig mindre virilisering enn hos index-kasus.

Behandlingen med dexamethason må startes meget tidlig i svangerskapet (før graviditetsuke 7) for at den skal være effektiv. Prøvetaking fra placenta for kjønnsbestemmelse og bestemmelse av sykdom hos fosteret kan tidligst skje i uke 10. Dette betyr at behandlingen må startes før man vet om det aktuelle fosteret er sykt eller ikke, og siden bare syke jenter har nytte av behandlingen, kommer 7 av 8 fostre til å eksponeres unødvendig for dexamethason.

Fra midten av 1980 tallet har over 300 gravide blitt behandlet med dexamethason på denne indikasjon, og resultatet av behandling av rundt 50 affiserte piker gjør at behandlingen oppfattes som å være meget effektiv i å hindre virilisering av de ytre kjønnsorganer hos affiserte piker. Det samme er sett hos de som har gjennomgått behandling i Norge.

Det har imidlertid ikke blitt gjennomført større internasjonale studier for å avklare effekten av denne behandlingen på den gravide moren eller på barnas videre utvikling. Det er publisert enkelte retrospektive studier både fra Skandinavia og ellers i verden som viser at de aller fleste korttidsbehandlede barna og affiserte pikene som ble behandlet under hele svangerskapet utviklet seg normalt sammen-

lignet med ubehandlede kontroller. Likevel finnes der et lite antall barn som har vist tegn til veksthemming og sen psykomotorisk utvikling. Mødre som ble behandlet med dexamethason økte også mer i vekt i første trimester sammenlignet med ubehandlede kontroller.

De siste år har flere dyrestudier vist at svært store doser glukokortikoider i fosterlivet kan påvirke utviklingen av hippocampus og har betydning for dyrenes senere adferd. Det er også påvist effekter på nyrenes utvikling med risiko for høyt blodtrykk hos voksne dyr.

På bakgrunn av dette har det internasjonale fagmiljøet har tatt til orde for at fremtidig prenatal behandling av 21-hydroksylasesvikt med dexamethason bør skje innen rammen av prospektive kliniske studier.

Det er nå tatt initiativ til en europeisk longitudinell studie hvor man systematisk og over tid vil samle inn data om effekter og bieffekter på foster, mor og det voksende barnet. Studien er initiert av professor Martin Ritzén ved Barneklubben, Karolinska sjukhuset i Stockholm. Studien startet opp som en Skandinavisk studie og foreløpig er det inkludert pasienter i Sverige og Finland. Studien er også godkjent i Danmark, Polen, Frankrike, Spania og England, der de første pasienter inkluderes i disse dager. I Norge godkjente Regional komité for medisinsk forskningsetikk og Statens legemiddelkontroll studien på forsommeren 2000.

Subgruppen for endokrinologi og metabolisme i Norsk barnelegeforening har diskutert studien og fagmiljøet i Norge har kommet til at man vil anbefale at dersom det gis prenatal behandling med dexamethason, så bør dette skje i samarbeid med regionsykehusene og innenfor rammen av den ovennevnte studien.

Nasjonal koordinator for studien er undertegnede, som også vil fungere som regional koordinator på Barneklubben, Haukeland sykehus. De regionale koordinatorene er:

Rikshospitalet:	Seksjonsoverlege Kolbeinn Gudmundsson
Ullevål sykehus:	Professor Knut Dahl-Jørgensen
Regionsykehuset i Trondheim:	Overlege Per Eirik Hæreid
Regionsykehuset i Tromsø:	Avdelingsoverlege Stein Høyer.

Prenatal behandling av adrenogenitalt syndrom er en oppgave som i Norge altså bør være sentralisert til regionsykehusene. Rent praktisk ber vi om at alle mødre som tidligere har født et barn med alvorlig form av adrenogenitalt syndrom p.g.a. 21-hydroksylasesvikt blir informert om muligheten av prenatal behandling innenfor rammen av denne studien. Regionsavdelingene vil så være behjelpelig med å gi grundig informasjon og å koordinere praktisk gjennomføring av behandlingen med gynekolog og genetiker.

Det er i første omgang planlagt å inkludere pasienter i 3 år. Oppfølgingstiden er til sammen 21 år, noe som anses spesielt verdifullt med tanke på å avsløre mulige langtidseffekter av behandlingen.

NB! Avslutningsvis vil vi presisere at hensikten med studien er gjennom en systematisk oppfølgingsprotokoll å kunne samle inn data fra alle svangerskap der det er risiko for at barnet blir født med alvorlig 21-hydroksylasesvikt, dvs. både der det gis behandling med dexamethason og der slik behandling ikke gjennomføres. Det at studien settes i gang er således ikke en generell anbefaling om at prenatal

behandling med dexamethason skal gjennomføres. Det må derfor bli opptil foreldrene i samarbeid med pediater, gynekolog og genetiker i hvert enkelt tilfelle å bestemme om dexamethasonbehandling skal gjennomføres eller ikke.

En ber om at dette gjøres kjent blant kollegene på landets barneavdelinger og dersom det er spørsmål kan de ovennevnte regionale koordinatorene kontaktes.

Vennlig hilsen

Robert Bjerknes
Professor/Avdelingsoverlege
Nasjonal koordinator

Seksjonsoverlege Kolbeinn Gudmundsson, Barneklubben, Rikshospitalet

Professor Knut Dahl-Jørgensen, Barneavdelingen, Ullevål Sykehus

Overlege Per Eirik Hæreid, Barneavdelingen, Regionsykehuset i Trondheim

Avdelingsoverlege Stein Høyer, Barneavdelingen, Regionsykehuset i Tromsø

Referanser

1. Knudtzon J, Aarskog D. Adrenogenitalt syndrom. *Pediatrisk Endokrinologi* 1989;3:44-6.
2. New MI. Diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia. *Annu Rev Med* 1998;49:311-28.
3. David M, Forest MG. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1984;105:799-801.
4. Dörr HG, Sippell WG. Prenatal dexamethasone treatment in pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:117-20.
5. Forest MG, David M, Morel Y. Prenatal diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;45:75-82.
6. Mercado AB, et al. Extensive personal experience: Prenatal treatment and diagnosis of congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2014-20.
7. Lajic S, et al. Long-term somatic follow-up of prenatally treated children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3872-80.
8. Carlson AD, Obeid JS, Kanellopoulou N, Wilson RC, New MI. Congenital adrenal hyperplasia: Update on prenatal diagnosis and treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999;69:19-29.
9. Forest MG, Morel Y, David M. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Trends in Endocrinology and Metabolism (TEM)* 1998;9:284-9.
10. Miller WL. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: A promising experimental therapy of unproven safety. *TEM* 1998;9:290-3.
11. Ritzén EM. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *TEM* 1998;9:293-5.