

# Måling av binyrebarksteroider hos premature barn: Noen praktiske poenger

Robert Bjerknes<sup>1,2</sup>, Unni Mette Köpp<sup>2,4</sup>, Ernst Lien<sup>3</sup>, Hallvard Reigstad<sup>2</sup>,

<sup>2</sup>Barneklubben og <sup>3</sup>Hormonlaboratoriet, Haukeland Universitetssykehus, Bergen og

<sup>4</sup>Barneavdelingen, Sørlandet Sykehus, Kristiansand

## Innledning

Binyrene begynner å produsere steroider rundt åttende svangerskapsuke, og etter dette øker mengden steroidhormoner i fosterets sirkulasjon med gestasjonsalder. Dette medfører bl.a. at selv barn som er født svært prematurt vil ha målbare nivåer kortisol i sin sirkulasjon. Som hos fullbårne er det imidlertid ingen etablert døgnrytme i utskillelsen av kortisol hos for tidlig fødte barn.

Premature kan øke sekresjonen av kortisol ved stress, noe som også betyr at av utskillelse av binyrebarksteroider kan induseres i tester med CRH eller ACTH. Selv om dette er et tema som har vært mye diskutert, vil de fleste i dag hevde at for tidlig fødte har en redusert evne til å svare på stress sammenlignet med fullbårne (1-4). Som en tommelfingerregel kan man si at kapasiteten til å skille ut kortisol ser ut til å være omvendt proporsjonal med gestasjonsalder. I tråd med dette er det vist at Synacthen-indusert kortisolutskillelse er klart lavere hos for tidlig fødte sammenlignet med barn som er født til termin (2,3).

Dette er bl.a. blitt tolket slik at de aller minste premature må være disponerte for å utvikle partiell, og i noen tilfeller alvorlig, binyrebarksvikt. Et slikt syn støttes også av den kliniske observasjon at hypotensjon og hypoglykemi i en del tilfeller raskt kan bedres ved å administrere glukokortikoider.

Steroidmetabolismen i binyrene til fostre er svært kompleks, med en rekke trinn som interagerer både med placentær og maternell steroidturnover. Vi skal ikke gå gjennom dette her, men viser i den forbindelse til andre gode oversikter (4,5). Det er imidlertid viktig å nevne at binyrebarken hos fostre og premature på mange vis er umoden sammenlignet hos større barn, og at den sirkulerende mengden av flere steroidprekursorer er helt forskjellig fra det som ses senere i barnealder (2,3,6-8).

## Kortisol og stimulasjonstester for å vurdere kortisolutskillelsen

Om funksjonen til hypothalamus-hypofyse-binyreaksen skal vurderes hos nyfødte, er nytten av målinger av basal kortisolmengde i sirkulasjonen begrenset. Fordi mengden påvirkes av en rekke faktorer (pre- og postnatal glukokortikoidbehandling, sykdom hos barnet, blodprøvetaking, operasjoner, mating og stell) blir det vanskelig å tolke en enkelt kortisolverdi, selv om man har

<sup>1</sup>: Korrespondanse til:  
Professor Robert Bjerknes  
Barneklubben  
Haukeland Universitetssykehus  
5021 Bergen  
Tlf: 55975250  
Fax: 55975249  
E-post: [bjerk@helse-bergen.no](mailto:bjerk@helse-bergen.no)

rimelig god oversikt over den kliniske situasjon barnet er i. Det har vært foreslått at kortisol i en tilfeldig prøve under ca. 140 nmol/L skulle indikere binyrebarksvikt hos premature, og tilsvarende at en verdi på over ca. 360 nmol/L skulle definere normal binyrebarkfunksjon (9). Dette har imidlertid vist seg lite brukbart i klinisk hverdag, da mange for tidlig fødte kan ha betydelig lavere enkeltverdier enn 140 nmol/L uten å ha tegn på binyrebarksvikt, mens atter andre kan ha steroidfølsom hypotensjon og hypoglykemi med korresponderende kortisolverdier klart over 360 nmol/L. Vurderingen av analysesvar kompliseres også av at premature har lavere mengde sirkulerende kortisol enn fullbårne, og at verdiene normalt faller den første tiden postnatalet. Endelig foreligger det ikke store referansematerialer som tar høyde for prematuritet.

Synacthentest har vært benyttet i flere studier for å studere binyrebarkens sekretoriske reserve hos premature (2,4,8). Svært forskjellige stimulasjonsdoser har vært benyttet, noe som bl.a. gjør det vanskelig å sammenligne resultatene fra ulike studier. Synacthentesten gir som kjent også bare informasjon om sekretorisk kapasitet i binyrene, mens hypothalamisk eller hypofysær svikt må avklares på annen måte. Ved insulin-hypoglykemitest undersøkes i prinsippet hele hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen, men denne testen har bare sjeldent blitt benyttet hos nyfødte, på grunn av risikoen for å påføre barnet hypoglykemi-indusert hjerneskade. I tillegg er hypoglykemi et svakere stimulus for kortisolutskillelse hos premature enn senere i barnealder. Induksjon av hypoglykemi anbefales derfor ikke brukt for å undersøke kortisolsekresjon hos premature. Dette har gjort at noen har anbefalt bruk av kort metyrapontest (10), men erfaringene med denne testen er også svært begrensede.

Totalt sett betyr dette at i klinisk hverdag er det i praksis lite informasjon å hente fra enkeltmålinger av kortisol og av stimulasjonstester, spesielt om de målte kortisolverdiene er lave. Det blir derfor klinikken, samt kunnskap om disponerende faktorer for binyrebarksvikt eller manifest binyresykdom (for eksempel adrenogenitalt syndrom), som blir veiledende for om behandling med glukokortikoider er indisert hos det enkelte barnet.

## Sirkulerende nivåer av steroidhormonprekursorer

Enzymmønsteret i fosterets binyrer er signifikant forskjellig fra det som finnes senere i barnealder, med bl.a. lav aktivitet av  $3\beta$ -hydroksysteroid dehydrogenase i den føtale sonen av binyrebarken (4,5). Dette gjør bl.a. at nivåene av de såkalte 5-steroidene er høyere enn hos fullbårne, særlig de sulfaterte formene, og at for eksempel den sirkulerende mengden av dihydroepiandrostendionsulfat (DHEAS) er økt. De høye nivåene av hormonprekursorer kan i immunoassays interferere signifikant med målinger av andre hormoner (11), og det er derfor helt essensielt at spesifikke metoder benyttes når sirkulerende steroider skal måles hos nyfødte uansett gestasjonsalder. Dette kan innbefatte ekstraksjonsprosedyrer før immunologisk baserte metoder benyttes, evt at man benytter gasskromatografi eller massespektrometri (4). For eksempel vil man kunne få kraftig falskt forhøyede verdier for både 17-OH-progesteron og 11-deoksykortisol om eterekstraksjon ikke utføres før måling med radioimmunassays (12).

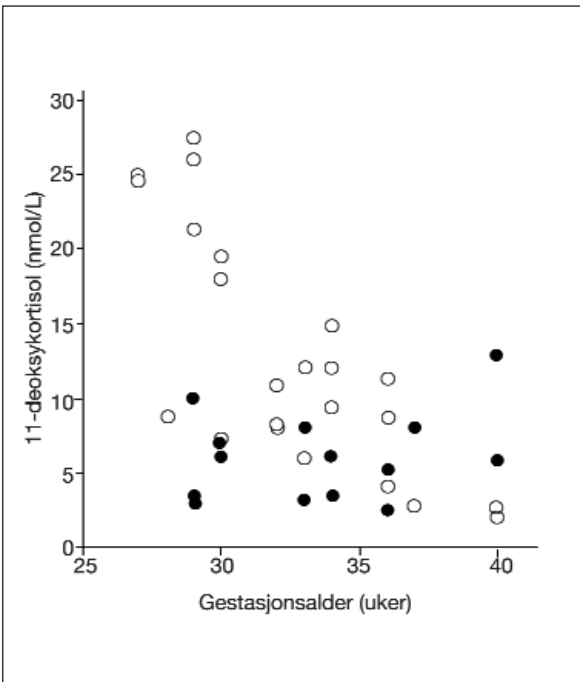
17-OH-progesteron er en viktig prøve når 21-hydroksylasesvikt mistenkes. Ved debut av denne tilstanden i nyfødtp perioden finnes ulike grader av virilisering av affiserte jenter, mens alvorlig salttap vanligvis utvikles i løpet av 1-2 uker (12). Hos premature friske jenter kan klitoris ofte være litt fram-bukende, noe som kan gi inntrykk av at det foreligger virilisering. I tillegg vil de mest for tidlig fødte ha tendens til salttap. Når så 17-OH-progesteronverdier skal tolkes, må en være oppmerksom på at premature, men også fullbårne, har klart høyere sirkulerende verdier ved fødsel enn senere i barnealder (6-8,12). I tillegg kommer det et signifikant fall i blodverdiene i løpet av den første leveuken (6). Begge disse forhold må det tas hensyn til i diagnostikken, noe som også er gjort når det anbefales at prøve tas til bestemmelse av 17-OH-progesteron på dag 3-4 etter fødsel og cut-off-verdien i ulike programmer for neonatal skrening ofte blir satt til rundt 75 nmol/L (13). I klinisk hverdag må det ellers tas høyde for at 17-OH-progesteron nivåene øker ved ulike former for stress, og at verdiene er signifikant høyere hos syke premature enn hos friske (7,8).

11 $\beta$ -hydroksylasesvikt er en betydelig sjeldnere årsak til adrenogenitalt syndrom, som i tillegg til glukokortikoidmangel og virilisering av affiserte jenter, er assosiert med hypertensjon (12). Måling av 11-hydroksykortisol er beheftet med de samme metodologiske feilkilder som bestemmelse av 17-OH-progesteron (se over). De sirkulerende nivåene av 11-deoksykortisol er dessuten høyere hos premature enn hos fullbårne (Figur 1) (6-8), mens fallet i 11-deoksykortisol er mindre den første uken enn det som ses for 17-OH-progesteron (6). Det er også viktig å ha med seg at 11-deoksykortisol verdiene hos syke premature er høyere enn hos friske for tidlig fødte (7). Årsakene til det endrede steroidhormonmønsteret hos premature er ikke fullstendig avklart. Det har imidlertid vært rapportert at premature har redusert aktivitet i 11 $\beta$ -hydroksylasen, og kanskje også 21-hydroksylasen, sammenlignet med mature og eldre barn (7,8). Dette kan være en delforklaring på hvorfor både 11-deoksykortisol og 17-OH-progesteron er høyere hos premature enn hos fullbårne, og også forklare hvorfor de mest premature har en redusert evne til å produsere kortisol.

## Oppsummering

Flere studier har vist at svært premature barn har en redusert kapasitet til å produsere og skille ut kortisol. Dette kan disponere for utvikling av binyrebarksvikt ved uttalt stress og alvorlig sykdom. Måling av kortisol i enkeltstående prøver, så vel som bruk av Synacthentest, gir begrenset informasjon. Det må derfor være totalbildet av klinikken og en rekke andre biokjemiske prøver som (evt. sammen med kortisolbestemmelser) må være veiledende for om det i en gitt situasjon er indikasjon for glukokortikoidbehandling eller ikke.

Ved mistanke om adrenogenitalt syndrom måles 17-OH-progesteron og 11-deoksykortisol (evt. andre steroidprekursorer) på dag 3 etter fødsel. Selv betydelig forhøyede verdier må tolkes med varsomhet, spesielt om det dreier seg om alvorlig syke og svært premature barn. Det betyr videre at endelig diagnostikk av adrenogenitalt syndrom må basere seg på mutasjonsanalyser av genene for 21-hydroksylasen, 11 $\beta$ -hydroksylasen eller evt. andre enzymer der feil vil gi denne sykdommen.



**Figur 1**

Diagram som viser spredning i serum 11-deoksykortisol målt hos 24 premature og fullbårne barn i en pilotstudie gjennomført ved Barneklubben, Haukeland Universitetssykehus. Prøvene er delt inn i de som ble tatt innen 24 timer etter forløsning (o) og de som ble tatt fra 3-12 dager etter fødsel (•). Hos 14 barn er det tatt prøver på to ulike tidspunkt, slik at totalt antall prøver er 38. Det kan ikke dras bastante slutninger av en slik pilotstudie, men resultatene bekrefter at det må forventes høyere verdier hos nyfødte enn det som finnes hos eldre barn (Se bl.a. ref. 6-8). I tillegg kan det ses en tendens både til at verdiene øker med fallende gestasjonsalder og at nivåene er høyere første levedøgn enn det som ses rundt en ukes alder. Målingene ble utført etter eterekstraksjon og med et kommersielt tilgjengelig RIA-kit (ICN Pharmaceuticals Inc, Costa Mesa, Ca, USA).

## Referanser

1. Aarskog D. Cortisol in the newborn infant. *Acta Paediatr Scand* 1965;118 (Suppl):23-30.
2. Korte C, Styne D, Merritt TA, Mayes D, Wertz A, Helbock HJ. Adrenocortical function in the very low birth weight infant: Improved testing sensitivity and association with neonatal outcome. *J Pediatr* 1996;128:257-63.
3. Watterberg KL, Gerdes JS, Cook KL. Impaired glucocorticoid synthesis in premature infants developing chronic lung disease. *Pediatr Res* 2001;50:190-5
4. Willmann HA. Aspects of prematurity. I: Diagnostics of endocrine function in children and adolescents. Ranke MB (red). Karger, Basel, 2003, pp. 450-9.
5. Dörr HG, Sippell WG, Versmold HT, Bidlingmaier F, Knorr D. Plasma mineralocorticoids, glucocorticoids, and progestins in premature infants: Longitudinal study during the first week of life. *Pediatr Res* 1988;23:525-9.
6. Sperling MA. *Pediatric endocrinology*. Saunders, Philadelphia, 2002.
7. Lee MA, Rajagopalan L, Berg GJ, Moshang Jr T. Serum adrenal steroid concentrations in premature infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:1133-6.
8. Hingre RV, Gross SJ, Hingre KS, Mayes DM, Richman RA. Adrenal steroidogenesis in very low birth weight preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:266-70.
9. Alkalay A, Klein AH, Nagel RA, Pomerance JJ. Evaluation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in premature infants treated with dexamethasone. *Am J Perinatol* 1996;13:473-7.
10. Wudy SA, Homoki J, Haack D, Jung D, Sorgo W, Teller WM, et al. Assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in dexamethasone treated very low birth weight infants by a single dose metyrapone test and gas chromatographic mass spectrometric determination of urinary steroids. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1995;8:281-6.
11. Murphy BE. Human fetal cortisol levels at delivery: A review. *Endocrine Rev* 1983;4:150-4.
12. Knudtzon J, Aarskog D. 21-hydroksylasesvikt. *Pediatrisk Endokrinologi* 1989;3:47-56.
13. Ritzén M. Vårdprogram för adrenogenitalt syndrom (Version 99 10 01).  
<http://www.svlis.se/sektioner/blf/endodiab/vprogags.htm>