

FÖRHINDRA VIRILISERING AV FLICKFOSTER

Adrenogenitalt syndrom innebär en defekt funktion i kortisol syntesen. Prenatal behandling genom den gravida kvinnan kan förhindra virilisering av flickfoster. Behandlingen är ännu inte klinisk praxis, varför kontakt med barnendokrinologiska laboratoriet vid Karolinska sjukhuset före igångsättande av in utero-behandling är av största vikt.

Prenatal diagnostik innebär i många fall ett första steg i ett avgörande om en graviditet skall avbrytas eller inte. Prenatal behandling har det skrivits mycket om, men få metoder har kommit att bli klinisk praxis. Den prenatala diagnostiken och behandlingen av foster med adrenogenitalt syndrom vänder på båda dessa påståenden: diagnostiken syftar till att undersöka om fostret behöver intrauterin behandling eller inte, och behandlingen innebär en relativt odramatisk tillförsel av dexametason till den gravida kvinnan (och därmed också till fostret). Därför har detta syndrom till-

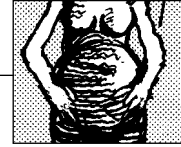
dragit sig stor uppmärksamhet under det senaste decenniet. Molekylärgenetisk diagnostik har snabbt kunnat komma till praktisk användning och har till stora delar övertagit komplicerade hormonanalysers roll i diagnostiken. Förutom att ett överskott av androgener hos ett kvinnligt foster kan ge genitala missbildningar med svårigheter att identifiera barnets kön, kan även flickfostrets hjärna i någon mån präglas i en manlig riktning [1]. Tidig prenatal diagnostik och behandling av adrenogenitalt syndrom, AGS, kan därför inte bara förhindra missbildningar utan sannolikt även minska risken för framtida psykologiska symptom.

Adrenogenitalt syndrom – enzymdefekt i binjurebarken

Adrenogenitalt syndrom är samlingsnamnet för den grupp av sjukdomar som alla är associerade med nedsatt produktion av kortisol på grund av defekt funktion av något av binjurebarkens fem enzymer, som är av betydelse för kortisol syntesen (Figur 1). De-

SERIE

Fostermedicin



Tidigare artiklar i serien har publicerats i Läkartidningen 34/97, 35/97 och 37/97.

fekter i tre av dessa steroidproducerande enzym, 21-hydroxylas, 11 β -hydroxylas och 3 β -hydroxysteroiddehydrogenas, medför förutom kortisolbrist ett överskott av binjurebarksandrogener. Den minskade kortisol syntesen stimulerar hypofysen till ökad sekretion av ACTH (kortikotropin), som i sin tur driver de ansamlade förstadierna till kortisol och aldosteron in i den opåverkade androgensyntesen med androgenöverskott som följd. Binjurebarken blir hyperplastisk eftersom ACTH även är en trofisk faktor. Över-

Figur 1. Steroidsyntesen i binjurebarken och den ökade androgenproduktionen vid selektiv 21-hydroxylasbrist.

Författare

SVETLANA LAJIC

doktorand, läkare, institutionen för kvinnors och barns hälsa, enheten för barnendokrinologi

THE-HUNG BUI

biträdande överläkare, institutionen för molekylär medicin, enheten för klinisk genetik

MIKAEL HOLST

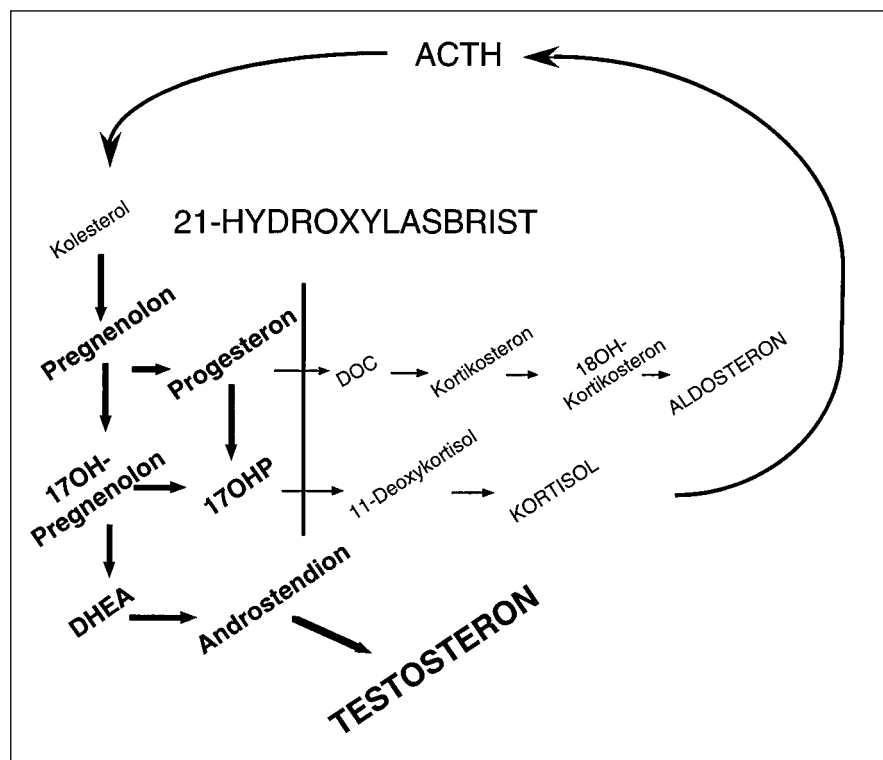
med dr, leg läkare, institutionen för kvinnors och barns hälsa, enheten för barnendokrinologi

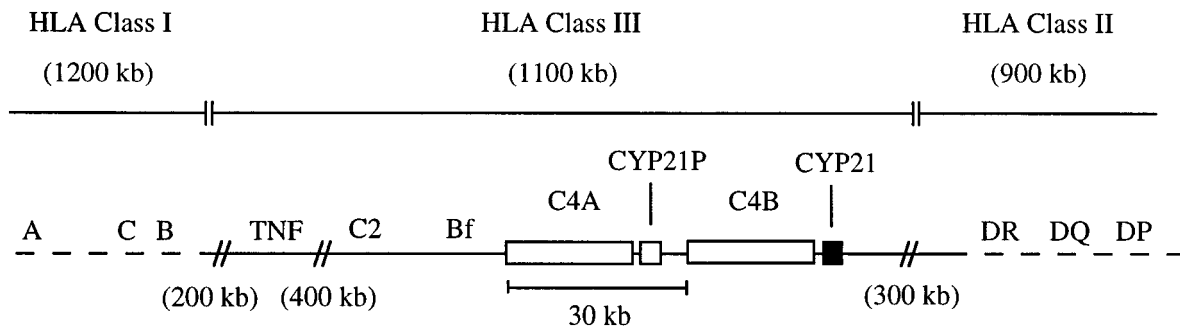
MARTIN RITZÉN

professor, institutionen för kvinnors och barns hälsa, enheten för barnendokrinologi

ANNA WEDELL

docent, leg läkare, institutionen för molekylär medicin, enheten för klinisk genetik; alla vid Karolinska sjukhuset, Stockholm.





Figur 2. Genregionen. Den inaktiva pseudogenen (CYP21P) och den aktiva 21-hydroxylasgenen (CYP21) är belägna i HLA klass III-regionen, repeterade med generna för komplementfaktor 4 (C4A och C4B).

skottet av androgener påverkar det kvinnliga fostret tidigt i fosterutvecklingen och medför virilisering av yttre genitalia redan in utero.

Beroende på vilket enzym som är defekt kommer även mineralokortikoiderna att minska eller öka vid AGS, resulterande i antingen hypoton cirkulatorisk chock (saltförlustkris) eller hypertoni hos det nyfödda barnet.

Samtliga enzymdefekter i binjurebarken nedärvs autosomt recessivt. Den vanligaste orsaken till AGS (>95 procent av fallen) är en defekt funktion av enzymet 21-hydroxylas med efterföljande brist på kortisol och aldosteron samt androgenöverskott (Figur 1). Incidensen för 21-hydroxylasbrist är 1:10 000 i den svenska befolkningen [opubl data, 1997].

Den näst vanligaste enzymatiska de-

fekten är 11 β -hydroxylasbrist [2]. Båda dessa steroidenzymdefekter är idag föremål för prenatal diagnostik och behandling i syfte att förhindra virilisering av flickfoster.

Varierande sjukdomsbild

Den kliniska bilden vid AGS är mycket varierande, framförallt för 21-hydroxylasbrist. De svåraste formerna medför en total avsaknad av kortisol och aldosteron samt ett kraftigt androgenöverskott. Barn med denna form av sjukdomen drabbas av en akut cirkulatorisk svikt vid ett par veckors ålder på grund av de stora natriumförlusterna.

Sedan drygt 10 år screenas alla nyfödda barn i Sverige genom analys av 17-hydroxyprogesteron i blodfläckar på filterpapper, och dessa s k saltkriser kan därför oftast undvikas. Flickorna blir viriliserade redan in utero eftersom binjurebarksandrogenerna stimulerar klitoris tillväxt samt slutning av de stora blygdläpparna i medellinjen. Vid födseln kan det därför ofta vara svårt att fastställa barnets könstillhörighet.

Lindrigare former av 21-hydroxylasbrist ger upphov till samma grad av virilisering, men tillräckligt stora mängder aldosteron bildas för att saltförlust skall undvikas. Ännu lindrigare former leder till accelererad tillväxt och förtidig pubertet hos både pojkar och flickor, fortsatt virilisering av flickor samt risk för infertilitet hos båda könen om barnen inte behandlas korrekt.

Slutligen förekommer former med mycket milda sjukdomsyttringar såsom hirsutism, menstruationsrubbningsar och infertilitet hos vuxna kvinnor.

Barn med 11 β -hydroxylasbrist får, förutom kortisolbrist och androgenöverskott, även överskott av mineralokortikoider, vilket kan orsaka hypertoni.

Hittills har inga milda fall av 11 β -hydroxylasbrist beskrivits i litteraturen.

Svårt balansera över- och underbehandling

Behandlingen av AGS syftar till att ersätta de saknade hormonerna kortisol och, i svåra fall av 21-hydroxylasbrist, även aldosteron. Medicinering med glukokortikoider kommer att hämma ACTH-frisättningen och därmed förhindra överproduktionen av androgener. Det är en svår balansgång mellan underbehandling, med risk för androgenöverskott och snabb skelettmognad (som medför kort slutlängd), och överbehandling med åtföljande Cushingliknande bild.

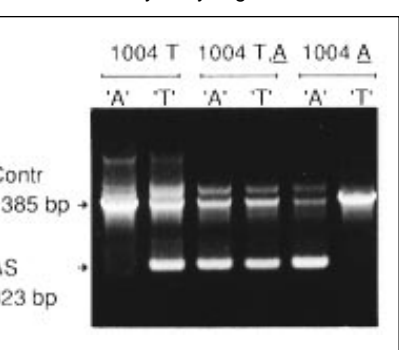
De flickor som föds med viriliserade yttre genitalia genomgår korrigerande plastikkirurgi, helst så tidigt som vid några månaders ålder. Med optimal behandling kan man förvänta sig att uppnå fertilitet även hos de flickor som har den svåraste formen av AGS.

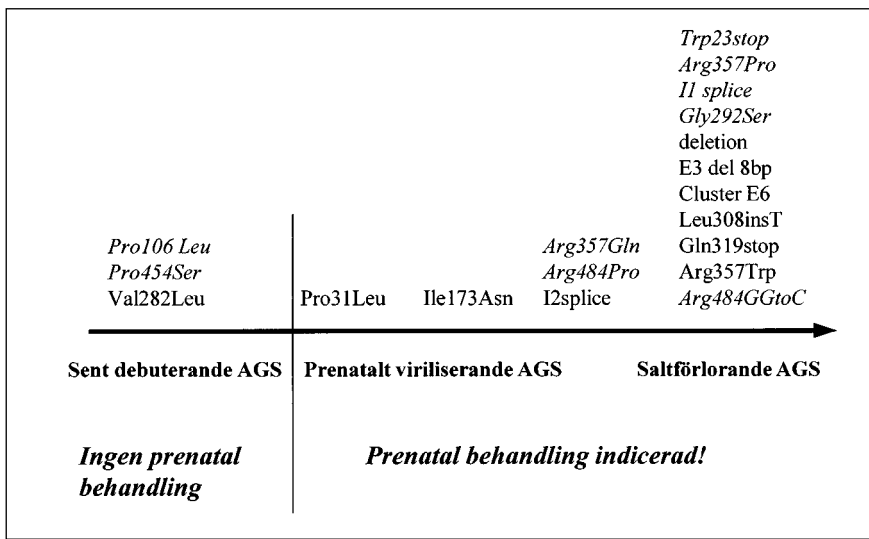
Molekylärgenetisk diagnostik

Eftersom AGS nedärvs autosomt recessivt är upprepningsrisken inom en familj som fått ett barn med sjukdomen 25 procent vid senare graviditeter. Risken för att fostret är en sjuk flicka (som riskerar virilisering) är 1:8.

Genen för 21-hydroxylas finns på kromosom 6 inom den region där HLA klass III-generna är belägna [3, 4]. Det finns en inaktiv pseudogen (CYP21P), och en aktiv gen (CYP21) som kodar för det funktionella enzymet (Figur 2). Eftersom CYP21P och CYP21 är mycket lika till sin struktur kan dessa gener utbyta material (rekombinera) under meiosen. De vanligaste sjukdomsframkallande mutationerna utgörs av sekvenser som normalt påträffas i pseudogenen. Således bär vi alla på sjukdomsframkallande mutationer i våra pseudogener, och det är när dessa överförs till den aktiva 21-hydroxylasgenen genom rekombination som resultatet blir AGS. Det faktum att det finns en pseudogen som samlat på sig mutationer utan att

Figur 3. Allelspecifik PCR för snabbtypning av mutationer i 21-hydroxylasgenen. Tre individer är analyserade, med primer(startsekvens)specifika antingen för muterad (A) eller normal (T) sekvens i positionen för en av de vanliga mutationerna som orsakar AGS. De korta DNA-fragmenten är allelspecifika (AS), vilket innebär att sekvensen motsvarande primern finns representerad i individens arvs massa. Saknas denna sekvens amplificeras i stället ett långt kontrollfragment (Contr).





Figur 4. Korrelation mellan genotyp och fenotyp. Översikt av de mutationer i 21-hydroxylasgenen som orsakar olika grader av AGS. Mutationerna skrivna med kursiv stil är ovanliga; de övriga är vanligt förekommande och kan analyseras med allelspecifik PCR.

dess sorterats bort under evolutionen gör 21-hydroxylasgenen sårbar och är en av orsakerna till att 21-hydroxylasbrist är en relativt vanlig ärftlig sjukdom. Det medför även att de allra flesta patienter med AGS, ca 90 procent, har en kombination av några av de tio vanligaste mutationerna i sina 21-hydroxylasgener.

Mutationsanalys på alla barn med AGS

Den genetiska diagnostiken av AGS byggde tidigare på kopplingsanalys då man utnyttjade att 21-hydroxylasgenen är belägen i den variabla HLA-regionen. Idag finns en snabbmetod utvecklad för mutationsspecifik diagnostik av de tio vanligaste mutationerna i 21-hydroxylasgenen som förekommer i Sverige [5]. Metoden bygger på allelspecifik PCR – polymeraskedjereaktion. PCR innebär att man kan amplifiera en DNA-sekvens genom att använda kända startsekvenser, primers, som passar på vardera sidan om det fragment man vill analysera. Allelspecifik PCR innebär att man konstruerar ett system med startsekvenser som är specifika antingen för den muterade sekvensen eller för normalvarianten. På detta sätt amplifieras de olika allelerna var för sig, beroende på vilka startsekvenser som inkluderats i reaktionen. Figur 3 visar ett exempel på diagnostik med allelspecifik PCR för en av de tio vanliga mutationerna 21-hydroxylasgenen, mutationen Ile173 Asn.

En mindre andel patienter bär på ovanliga mutationer som endast förekommer inom en familj eller befolkningsgrupp. Dessa mutationer kan detekteras genom sekvensanalys av 21-

hydroxylasgenen, ett arbete som är mer tidskrävande än snabbtypningen.

Sedan 1992 har ca 200 patienter analyserats med den mutationsspecifika diagnostiken i Sverige. En god korrelation mellan en patients genotyp och fenotyp har påvisats (Figur 4) [6]. Detta innebär att man kan förutsäga hur allvarliga symtom en patient skulle få utan behandling om man känner till vilka

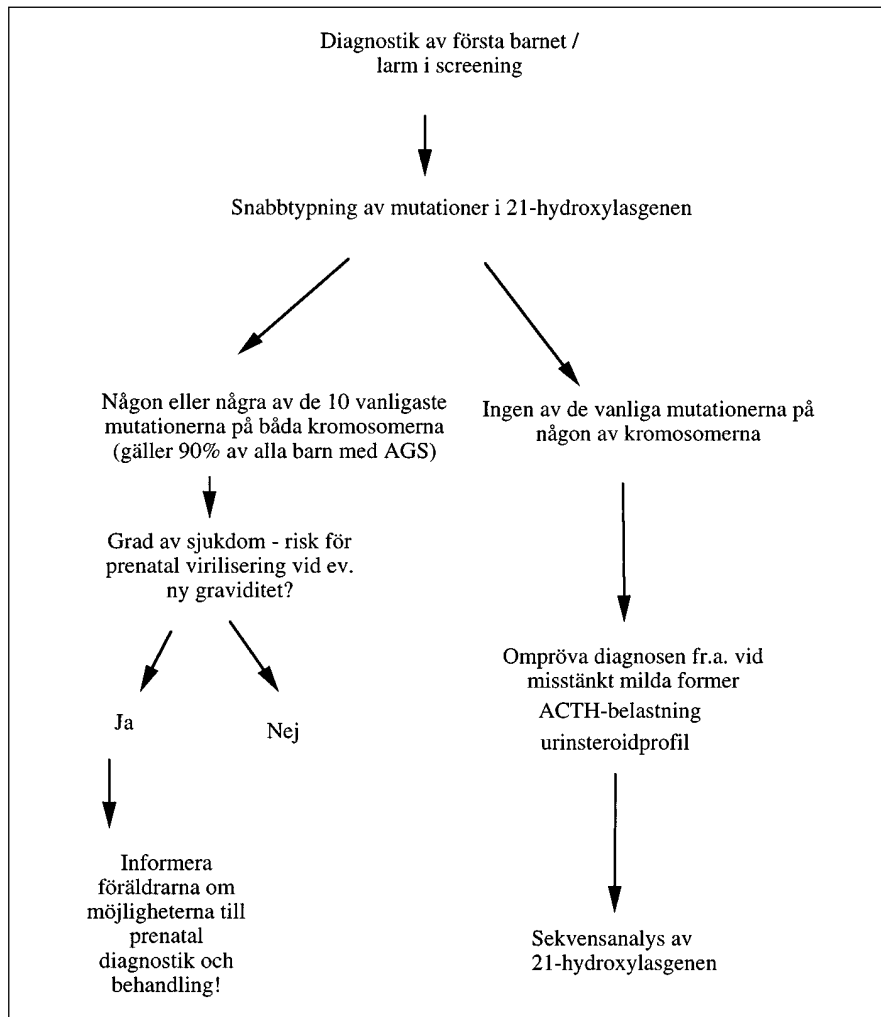
mutationer patienten har. Vi rekommenderar därför att man utför en mutationsanalys på alla barn som får diagnosen AGS. Denna ger en bekräftelse av diagnosen, inklusive sjukdomens svårighetsgrad och möjliggör en snabb och säker fosterdiagnostik när det är dags för nästa syskon i familjen.

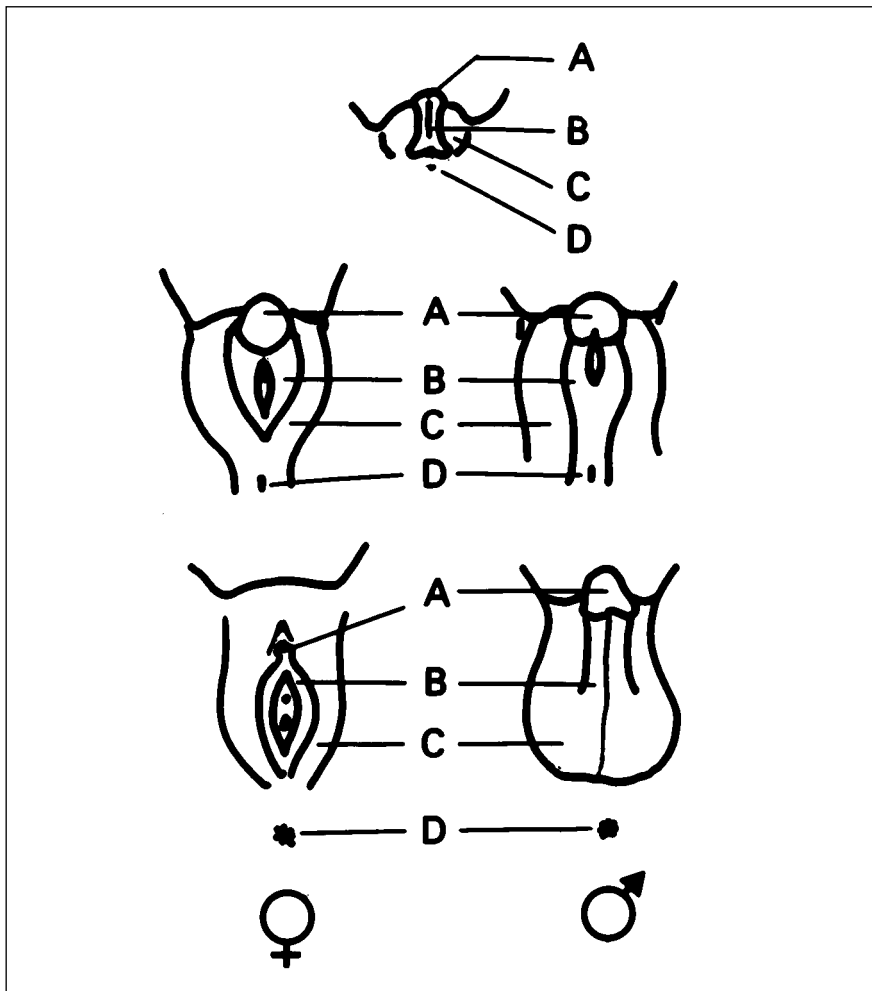
Genotypningen är även ett viktigt diagnostiskt komplement i de fall där 17-hydroxyprogesteron är lätt förhöjt. Det är annars svårt att bekräfta diagnosen mild AGS, framförallt hos prematura barn. Den genetiska utredningen av familjer med AGS sammanfattas i Figur 5.

Diagnostik och behandling av foster med AGS

När en flicka med viriliserade yttre genitalia föds i en familj innebär det stora känslomässiga påfrestningar för hela familjen och ett stort psykiskt och fysiskt lidande för barnet i och med de krävande plastikkirurgiska ingrepp som måste genomföras. Ofta är både förlösningsspersonal och föräldrar osäkra på barnets kön. I syfte att förebygga dessa missbildningar hos syskon till barn med

Figur 5. Genetisk utredning av familjer med AGS.





Figur 6. Differentiering av kvinnliga och manliga yttre genitalia under fosterutvecklingen. (A) klitoris/glans penis, (B) inre blygdläpparna/penisskafet, (C) yttre blygdläpparna/scrotum, (D) anus.

svår form av AGS, och minimera det psykologiska traumat, kan man idag behandla in utero.

Viriliseringen av yttre genitalia orsakas av den ökade mängd androgener som fostrets binjurebark insöndrar på grund av bristen på kortisol, via stimuleringen av hypofysens feed-backsystem med ökade nivåer av ACTH, som driver den androgensyntetiserande axeln i binjurebarken.

De yttre könsorganen utformas från samma strukturer hos manliga och kvinnliga foster. Det som hos flickor bildar klitoris utvecklas till penis hos pojkar, och de strukturer som bildar yttre blygdläpparna sluter sig i medellinjen för att bilda scrotum (Figur 6). Komplet manlig differentiering av yttre genitalia sker endast om organen utsätts för höga nivåer av androgener under en kritisk period i fosterutvecklingen, 9:e till 14:e graviditetsveckan. Efter den 14:e graviditetsveckan kan blygdläpparna inte längre sluta sig, men klitoris tillväxt är känslig för androgener under hela livet. Det är därför av betydelse att

in utero-behandlingen av kvinnliga foster med AGS fortsätter under hela fosterutvecklingen, inte bara för att motverka slutningen av blygdläpparna utan även för att förhindra klitoris hypertrofi.

Prenatal diagnostik i amnionvätska

Redan 1965 föreslog man att prenatal diagnostik av AGS kunde göras genom att analysera metaboliter av androgener och 17-hydroxyprogesteron (17-OHP), 17-ketosteroider och pregnantriol, i amnionvätska [7]. 1975 analyserade man för första gången 17-OHP i amnionvätska i detta syfte [8], och under mer än ett decennium baserades den prenatala diagnostiken på hormonella mätningar, framförallt 17-OHP, androstendion, testosteron och 21-deoxykortisol i amnionvätska tidigast från den 14:e graviditetsveckan. I mitten av 1980-talet kompletterades denna diagnostik med HLA-typning och kopplingsanalys. De hormonella mätningarna var inte alltid tillförlitliga eftersom foster med milda former av 21-hydroxylasbrist inte alltid hade förhöjda nivåer av 17-OHP, och HLA-diagnostiken försvarades när föräldrarna var HLA-identiska med varandra, indexfallet och med fostret [9].

Den första prenatala behandlingen genomfördes 1984 i Frankrike [10], och sedan dess har denna behandling praktiserats på många håll i världen med goda resultat vad gäller att förhindra virilisering av flickfoster med AGS.

Behandling med dexametason

Prenatal behandling utförs genom att den gravida kvinnan behandlas med dexametason, en glukokortikoid som passerar placentan. Härmed kompenseras barnets kortisolbrist, binjurebarkens androgenproduktion undertrycks och viriliseringen av kvinnliga yttre genitalia motverkas. Dagens prenatala diagnostik utförs genom direkt mutationsanalys med allelspecifik PCR på DNA från korionvillibiopsier. Korionvillibiopsi utförs för närvarande inte före graviditetsvecka 10, men androgenerna börjar påverka yttre genitalia i manlig riktning redan i graviditetsvecka 7-9. Av dessa skäl bör den gravida kvinnan som tidigare fått ett barn med en svår form av AGS påbörja dexametasonbehandling så snart graviditeten konstaterats, för att virilisering skall kunna förhindras. För att minimera behandlingstiden hos pojkar och friska flickor är det viktigt att varje familj är utredd genetiskt i god tid innan nästkommande graviditet planeras, eftersom enstaka familjer bär på ovanliga mutationer som inte kan identifieras med genetisk snabbtypning.

En av de största fördelarna med mutationsanalys är att man får information om sjukdomens svårighetsgrad redan innan barnet är fött och framförallt innan symtom har hunnit utvecklas. I Sverige identifieras nästan alla barn med AGS i den neonatala screeningen, och behandlingen initieras innan saltbristsymtomen har debuterat. Mutationsanalys är därmed det enda säkra sättet att bedöma underliggande grad av enzymdefekt. Detta gäller framförallt pojkar där man inte har de genitala missbildningarna som vägledning. Med kännedom om patientens genotyp kan risken för prenatal virilisering av en framtida eventuell sjuk syster bedömas.

Av Figur 4 framgår att de flesta, men inte alla, mutationer är förenade med prenatal virilisering av flickor. I de familjer som har de mildaste mutationerna kan man avstå från prenatal diagnostik och behandling vid påföljande graviditeter. I dessa lindriga fall är dessutom risken för saltbrist mycket liten, varför man kan välja mycket låga glukokortikoiddoser till dessa barn med mindre risk för överbehandling.

De senaste åren har funktionella in vitro-studier av 21-hydroxylas bidragit till kunskapen om vilken enzymatisk aktivitet respektive mutation resulterar i. Vid milda former av 21-hydroxylas-

brist har enzymet en kvarstående aktivitet på ca 50 procent. Endast ett par procent kvarvarande enzymatisk aktivitet räcker för att skydda patienten från saltförlust [11-13].

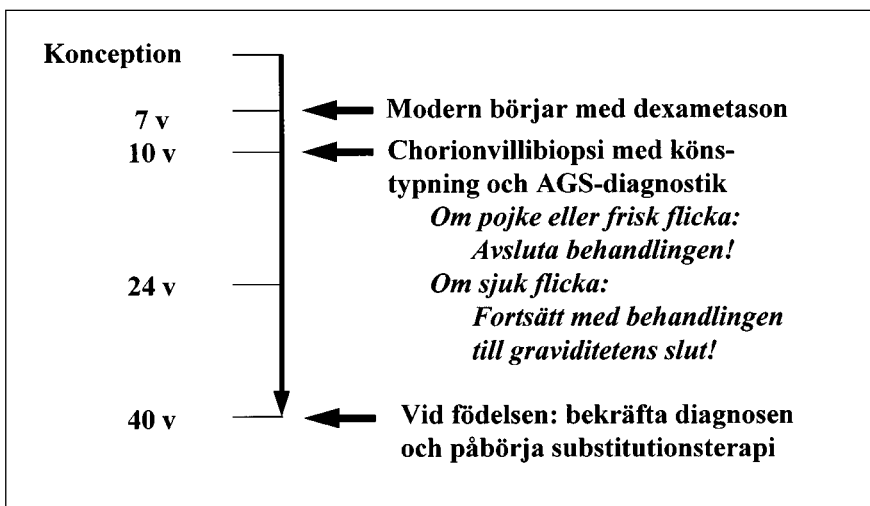
Genetisk utredning i familjen

En schematisk översikt över tillvägagångssättet vid prenatal diagnostik och behandling presenteras i Figur 7.

Familjer som har ett barn med AGS bör i god tid före nästa graviditet utredas genetiskt. Om svårighetsgraden medför risk för virilisering av en flicka informeras föräldrarna om möjligheten till prenatal behandling. När modern i familjen ånyo blir gravid bör hon omgående kontakta sin läkare (oftast det sjuka barnets barnläkare) för att få instruktioner inför den prenatala behandlingen. Modern bör registreras vid sin lokala mödravårdscentral eftersom ett flertal urinanalyser kommer att utföras innan behandlingen inleds och under behandlingens gång. Läkare vid barnendokrinologiska laboratoriet vid Karolinska sjukhuset står till förfogande för rådgivning inför beslut om eventuell behandling. Besked bör också lämnas till kliniskt genetiska avdelningen vid Karolinska sjukhuset att en korionvilli-biopsi för prenatal AGS-diagnostik är att vänta.

Före behandlingens start bör en dygnsmängd urin från modern säkras för analys av U-kortisol. Från graviditetsvecka 14 skall U-östriol och U-kortisol i dygnsurinsamling analyseras var 14:e dag för att följa behandlingseffekten. U-kortisolnivån bör vara låg, som ett tecken på att det tillförda dexametasonet är tillräckligt för att undertrycka moderns binjurebarksaktivitet. Det är också ett mått på ordinationsfölj-samhet. Normalt börjar fostrets binjurebark att syntetisera stora mängder androgener från och med den andra trimestern. Vissa av dessa androgener metaboliseras av placentan till östriol som passerar över till moderns blodomlopp och senare utsöndras i urinen. Ett tecken på att fostrets binjurebarksaktivitet är häm-mad är således att moderns U-östriol är lågt.

Korionvilli-biopsi utförs för närvarande tidigast efter graviditetsvecka 10. Prenatal diagnostik av AGS utförs vid kliniskt genetiska avdelningen, Karolinska sjukhuset, medan könstypning kan utföras på alla sådana laboratorier i landet. AGS-diagnostiken är färdig senast inom två veckor från biopsitillfället, förutsatt att utredning av indexfallet är genomförd sedan tidigare. Den gravida kvinnan avbryter dexametasonbehandling om fostret är en pojke eller frisk flicka. Om fostret är en sjuk flicka fortsätter behandlingen till graviditets slut.



Figur 7. Diagnostik och behandling av foster med AGS. Tiden anges i graviditetsveckor.

När barnet är 3-4 dagar gammalt skall blodprov tas för analys av 17-hydroxyprogesteron. Medicinering av det sjuka barnet påbörjas enligt gängse principer efter denna provtagning.

RESULTAT OCH DISKUSSION

Sedan 1984 har flera hundra gravida kvinnor världen över påbörjat behandling med dexametason i syfte att förhindra virilisering av flickfoster med AGS. Ett femtiotal sjuka flickor har blivit behandlade in utero under hela graviditeten, varav sex fall i Skandinavien (Sverige och Norge). I utvärderingen av behandlingens effekter måste man beakta vilka positiva och negativa följder behandlingen har för den gravida modern och det behandlade barnet, på både kort och lång sikt. Dessutom måste man skilja på de fall som endast behandlats under en begränsad tid och de gravida kvinnor som bär på sjuka flickfoster och som behandlats under hela graviditeten.

I de data som hittills publicerats framkommer att dexametasonbehandling inte påverkar graviditetens längd, barnens födelselängd, vikt eller huvudomfång, oavsett om barnen blivit behandlade kort eller lång tid [14, 15]. Bland de sjuka flickor som behandlats har viriliseringsgraden minskat betydligt jämfört med deras obehandlade systrar. Flertalet av de fall där viriliseringen inte har förhindrats helt har man kunnat förklara med att behandlingen påbörjades för sent, avslutades för tidigt, eller att moderns ordinationsfölj-samhet inte hade varit optimal.

I det skandinaviska materialet på totalt 35 barn har enstaka fall av allvarliga avvikelser hos fostret rapporterats. En pojke föddes med svår hydrocefalus och corpus callosum agenesi, två sjuka systrar och en korttidsbehandlad frisk flicka har varit kraftigt tillväxthämmade under det första levnadsåret. Den ena av syst-

rarna misstänks även lida av en mitokondriell sjukdom, vilket försvårar bedömningen av eventuella biverkningar.

I en europeisk sammanställning, där 223 behandlade barn ingår, har två fall av sen intrauterin död beskrivits [16]. Huruvida dessa allvarliga fosterskador har orsakats av dexametasonbehandling är naturligtvis mycket svårt att bedöma. När det gäller sidoeffekter av behandlingen hos mödrarna rapporterar en fjärdedel av alla kvinnor någon form av biverkan, såsom snabb viktuppgång, ödem, Cushing-liknande drag, ökad behåring, utbredda hudbristningar och humörsvängningar.

Blyga och tillbakadragna barn

Huruvida dexametasonbehandling påverkar hjärnans utveckling är okänt. Mycket höga doser glukokortikoider (flera hundra gånger högre än vad som används vid den prenatala behandlingen) givet till apfoster har givit morfologiska förändringar i hjärnan, främst i hippocampus [17]. Preliminära data angående beteendet hos barn som behandlats med dexametason in utero har i en studie visat att dessa var blygare och mer emotionella än de obehandlade barnen. De var även mindre sociala och mer tillbakadragna. Däremot kunde inga negativa effekter på den kognitiva utvecklingen ses [18].

Denna rapport bör betraktas som ytterst preliminär eftersom antalet barn som ingick i studien var litet, och man skilde inte på kort- respektive långtidsbehandlade barn. Barnens beteende hade inte heller studerats direkt utan resultatet var baserat på de uppgifter som barnens mödrar rapporterade i en enkät. Det kan exempelvis vara svårt att skilja dessa symtom från dem man kan finna efter överbeskydd av ett barn med verklig eller befarad kronisk sjukdom.

I andra studier har man inte märkt några avvikelser i barnens psykomotoriska utveckling och skolprestationer [14, 15].

Sammanfattningsvis är den prenatala diagnostiken av AGS och in utero-behandlingen ett effektivt sätt att förhindra virilisering hos flickor med sjukdomen. Detta besparar dessa barn och deras föräldrar det trauma det innebär att födas med missbildade genitalia och gör att man oftast slipper plastikkirurgiska ingrepp. Behovet av noggrann långtidsuppföljning av både de kort- och långtidsbehandlade barnen är dock ytterst stort, med avseende på deras fysiska och psykiska utveckling. Det är viktigt att mödrarna övervakas under graviditeten med de angivna proven, och att de informeras om vilka biverkningar behandlingen kan tänkas ge.

Eftersom långtidseffekterna för behandlade barn ännu är ofullständigt utredda, måste behandlingen fortfarande betraktas som experimentell. Det är viktigt att föräldrarna informeras om detta, och att kontakt tas med någon av författarna inför varje ställningstagande till in uterobehandling. Detta är främst för att se till att genetisk utredning är utförd, samt för att möjliggöra en enhetlig registrering och uppföljning av dessa familjer. Eftersom detta inte alltid har fungerat optimalt, anser vi nu att behandling bör ske inom ramen för en klinisk prövning, innefattande skriftlig information till föräldrarna samt ett noggrant behandlingsprotokoll som underlättar den långsiktiga uppföljningen av de behandlade barnen.

Referenser

1. Helleday J, Edman G, Ritzén EM, Siwers B. Personality characteristics and platelet MAO activity in women with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Psychoneuroendocrinology* 1993; 18: 343-54.
2. White PC, Curnow KM, Pascoe L. Disorders of steroid 11 β -hydroxylase isozymes. *Endocr Rev* 1994; 15: 421-38.
3. White PC, Grossberger D, Onufer BJ, Chaplin DD, New MI, Dupont B et al. Two genes encoding steroid 21-hydroxylase are located near the genes encoding the fourth component of complement in man. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 1089-93.
4. White PC, New MI, Dupont B. Structure of human steroid 21-hydroxylase genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 5111-5.
5. Wedell A, Luthman H. Steroid 21-hydroxylase deficiency: two additional mutations in salt-wasting disease and rapid screening of disease-causing mutations. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 499-504.
6. Wedell A, Thilén A, Ritzén EM, Stengler B, Luthman H. Mutational spectrum of steroid 21-hydroxylase gene in Sweden: Implications for genetic diagnosis and association with disease manifestation. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1145-52.
7. Jeffcoat TNA, Fliegner JRH, Russell SH, Davis JC, Wade AP. Diagnosis of adrenogenital syndrome before birth. *Lancet* 1965; 2: 553.
8. Frasier SD, Thorneycroft IH, Weiss BA, Horton R. Elevated amniotic fluid concentration of 17-hydroxyprogesterone in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 1975; 86: 310.
9. Pang S, Pollack MS, Loo M, Green O, Nussbaum R, Clayton G et al. Pitfalls of prenatal diagnosis of 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 89-97.
10. David M, Forest MG. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1984; 105: 799-803.
11. Tusie-Luna MT, Traktman P, White PC. Determination of functional effects of mutations in the steroid 21-hydroxylase gene (CYP21) using recombinant vaccinia virus. *J Biol Chem* 1990; 265: 20916-22.
12. Nikosjkov A, Lajic S, Holst M, Wedell A, Luthman H. Synergistic effect of partially inactivating mutations in steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 194-9.
13. Lajic S, Levo A, Nikosjkov A, Lundberg Y, Partanen J, Wedell A. A cluster of missense mutations at Arg356 of human steroid 21-hydroxylase may impair redox partner interaction. *Hum Genet* 1997; 99: 704-9.
14. Forest MG, David M, Morel Y. Prenatal diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 45: 75-82.
15. Mercado AB, Wilson RC, Cheng KC, Wei JQ, New MI. Prenatal treatment and diagnosis of congenital adrenal hyperplasia owing to steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2014-20.
16. Forest MG, Dörr HG. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency: European experience in 223 pregnancies at risk [abstract 10]. *Pediatr Res* 1993; 33: 3.
17. Uno H, Lohmiller L, Thieme C, Kemnitz JW, Engle MJ, Roecker EB et al. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus. *Develop Brain Res* 1990; 53: 157-67.
18. Trautman PD, Meyer-Bahlburg HFL, Postelnek J, New MI. Effects of early prenatal dexamethasone on the cognitive and behavioral development of young children: results of a pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20: 439-49.

Summary

Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia prevents virilisation of female fetuses

Svetlana Lajic, The-Hung Bui, Mikael Holst, Martin Ritzén, Anna Wedell

Läkartidningen 1997; 94: 4781-6

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is the common name of a constellation of diseases that impair cortisol synthesis in the adrenal cortex. As defects in each of three steroidogenic enzymes, 21-hydroxylase, 11 β -hydroxylase, and 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase, promote overproduction of adrenal androgens, affected female fetuses may be virilised. The major cause of CAH is 21-hydroxylase deficiency, the incidence of which is 1:10 000 live births in the Swedish population. Of the 10–15 children born in Sweden each year with 21-hydroxylase deficiency, 3–5 will be virilised girls who must undergo traumatic surgery of the external genitalia. This can be prevented by administration

of dexamethasone to the gravida during pregnancy.

Prenatal treatment was introduced in Sweden in 1985, prenatal diagnosis being based in most cases on direct mutational analysis using allele-specific PCR on DNA from chorionic villus samples. In our experience, genotype corresponds well to phenotype, and we recommend that all children with 21-hydroxylase deficiency be genotyped in order to prepare the family for rapid and reliable prenatal diagnosis and possible treatment when the next child is awaited.

Since 1985, 35 women have received prenatal treatment in Sweden, six of the 35 fetuses being found to be affected females and treated until term. As compared with their older sisters, all of these six girls were characterised by no signs, or only minor signs, of virilisation, and only one required surgery because of labial fusion and recurrent urinary tract infections. As a group, the 35 infants were characterised by normal birth weight and length, and normal growth during the first year of life. Passage of developmental milestones was normal though several adverse events, both in treated mothers and infants, have been reported.

Approximately one fourth of the women treated throughout pregnancy reported some side-effect (e.g., excessive weight gain, severe cutaneous striae, mood fluctuations and irritability, acne and hirsutism, or oedema). One unaffected boy, treated for seven weeks, was born with severe hydrocephalus and agenesis of the corpus callosum; two affected sisters and one unaffected girl were characterised by failure to thrive during the first year of life, but later recovered (one of the affected sisters was later diagnosed as suffering from mitochondrial disease).

Although in our experience prenatal treatment with dexamethasone is effective in preventing virilisation of girls with 21-hydroxylase deficiency, some adverse events have been noted in treated infants. As it remains unknown whether these events were attributable to the treatment, it must still be regarded as experimental, and its use should be centralised and meticulously monitored until more experience has been gained.

Correspondence: Professor Martin Ritzén, Pediatric Endocrinology Unit (L 5:02), Karolinska sjukhuset, S-171 76 Stockholm.