

PUBLIKASI ILMIAH

CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

Diajukan sebagai Syarat Meraih Gelar Sarjana pada
Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran
Universitas Mataram



Gaida Gita Savitri

H1A020039

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MATARAM
2023**

CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

Gaida Gita Savitri^{1*}, Amrullah Muliawan H.¹, Andhito Rafid Chusaeri¹,
Baiq Ghassani Kayla¹, Elviena Shaffiranisa¹, Trisna Ayu Kurnia Putri¹, Ulul
Azmi¹, Zulfa Hasyimiyyah I.¹, Indana Eva Ajmala²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

²Departemen Pulmonologi Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*) Email: gaidagitas@gmail.com

Diajukan sebagai syarat meraih gelar sarjana pada Fakultas Kedokteran
Universitas Mataram

ABSTRAK

CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

Gaida Gita Savitri^{1*}, Amrullah Muliawan H.¹, Andhito Rafid Chusaeri¹, Baiq Ghassani Kayla¹, Elviena Shaffiranisa¹, Trisna Ayu Kurnia Putri¹, Ulul Azmi¹, Zulfa Hasyimiyyah I.¹, Indana Eva Ajmala²

Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

Latar Belakang: *Congenital Adrenal Hyperplasia* (CAH) merupakan kelainan autosomal resesif yang menyebabkan gangguan pembentukan kortisol akibat hambatan dari salah satu tahap enzimatik yang dibutuhkan untuk biosintesis kortisol dan aldosteron. Kondisi tersebut umumnya ditemukan pada 1 dari 10.000 dan 1 dari 20.000 bayi. Frekuensi pembawa/karier defisiensi 21- hydroxylasetipe klasik diperkirakan 1 diantara 60 orang.

Metode: Kajian literatur ini membahas tentang patofisiologi, manifestasi klinis, serta tata laksana untuk kasus *congenital adrenal hyperplasia*. Sumber dari kajian literatur ini diperoleh dari *database pubmed* dan *google scholar*

Hasil: *Congenital adrenal hyperplasia* diklasifikasikan menjadi CAH klasik untuk bentuk yang berat dan CAH non klasik untuk bentuk yang ringan atau munculnya lambat CAH klasik terjadi akibat defisiensi enzim yang parah, sehingga menyebabkan rendahnya kadar aldosteron dan kortisol, namun kadar androgen tinggi, sedangkan CAH Non-klasik terjadi karena kelainan pada tahap sintesis steroid dari protein *steroidogenic acute regulatory protein* (StAR). Diagnosis CAH dapat ditegakkan berdasarkan peningkatan kadar 17-OHP. Tata laksana yang dapat diberikan pada pasien CAH adalah glukokortikoid, mineralokortikoid, dan terapi pembedahan.

Kesimpulan: *Congenital Adrenal Hyperplasia* (CAH) merupakan suatu kelainan autosomal resesif yang menyebabkan gangguan pembentukan kortisol yang dibutuhkan untuk biosintesis kortisol dan aldosteron. CAH dapat diklasifikasikan menjadi CAH klasik dan CAH non-klasik. Tata laksana CAH meliputi pemberian glukokortikoid, mineralokortikoid, dan terapi pembedahan.

Kata kunci: *Congenital Adrenal Hyperplasia*, defisiensi enzim 21-hidroksilase, virilisasi

ABSTRACT

CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

Gaida Gita Savitri1*, Amrullah Muliawan H.1, Andhito Rafid Chusaeri1,
Baiq Ghassani Kayla1, Elviena Shaffiranisa1, Trisna Ayu Kurnia Putri1,
Ulul Azmi1, Zulfa Hasyimiyyah I.1, Indana Eva Ajmala2

Faculty of Medicine, University of Mataram

Background: *Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) is an autosomal recessive disorder that causes impaired cortisol formation due to inhibition of one of the enzymatic steps required for cortisol and aldosterone biosynthesis. The condition is commonly found in between 1 in 10,000 and 1 in 20,000 infants. The carrier/carrier frequency of classic 21- hydroxylase deficiency is estimated to be 1 in 60 people.*

Methods: *This literature review discusses the pathophysiology, clinical manifestations, and management of congenital adrenal hyperplasia. The sources of this literature review were obtained from pubmed and google scholar databases.*

Results: *Congenital adrenal hyperplasia is classified into classical CAH for severe forms and non-classical CAH for mild or slow-onset forms. Classical CAH occurs due to severe enzyme deficiency, resulting in low levels of aldosterone and cortisol, but high levels of androgens, while Non-classical CAH occurs due to abnormalities in the steroid synthesis stage of the steroidogenic acute regulatory protein (StAR). The diagnosis of CAH can be made based on elevated levels of 17-OHP. The management that can be given to CAH patients is glucocorticoids, mineralocorticoids, and surgical therapy.*

Conclusion: *Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) is an autosomal recessive disorder that causes impaired cortisol formation needed for cortisol and aldosterone biosynthesis. CAH can be classified into classic CAH and non-classic CAH. Management of CAH includes the administration of glucocorticoids, mineralocorticoids, and surgical therapy.*

Keywords: *Congenital Adrenal Hyperplasia, 21-hydroxylase enzyme deficiency, viriliza*

PENDAHULUAN

Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) atau Hiperplasia Adrenal Kongenital (HAK) merupakan suatu kelainan autosomal resesif yang menyebabkan gangguan pembentukan kortisol akibat hambatan dari salah satu tahap enzimatik yang dibutuhkan untuk biosintesis kortisol dan aldosteron (1,2). Kondisi tersering pada CAH adalah defisiensi enzim 21-hidroksilase yang merupakan 95% penyebab kasus CAH.

Congenital adrenal hyperplasia diklasifikasikan menjadi CAH klasik untuk bentuk yang berat dan CAH non klasik untuk bentuk yang ringan atau munculnya lambat. Hiperplasia adrenal kongenital klasik dapat menyebabkan kelainan endokrin yang langka dan mengancam jiwa. Kondisi tersebut umumnya ditemukan pada 1 dari 10.000 dan 1 dari 20.000 bayi. Frekuensi pembawa/karier defisiensi 21-hydroxylasetipe klasik diperkirakan 1 diantara 60 orang. Pada tipe nonklasik atau bentuk ringan berkisar 1–5 diantara 50 orang. Tercatat 343 kasus CAH yang telah dikumpulkan oleh Unit Kerja Koordinasi (UKK) Endokrinologi Anak dan Remaja Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) (3). Memahami patofisiologi, manifestasi klinis, dan terapi CAH diharapkan dapat meningkatkan kewaspadaan terhadap CAH, sehingga nantinya dapat mengurangi mortalitas serta meningkatkan kualitas hidup penderita CAH.

METODE

Kajian literatur ini membahas tentang patofisiologi, manifestasi klinis, serta tata laksana untuk kasus *congenital adrenal hyperplasia*. Sumber dari kajian literatur ini diperoleh dari *database pubmed* dan *google scholar*

PATOFISIOLOGI

Korteks adrenal memiliki 3 zona, yaitu zona glomerulosa, zona fasikulata, dan zona retikularis. Zona retikularis memproduksi mineralokortikoid, glukokortikoid dan steroid seks. Kelenjar adrenal dapat

memproduksi kortisol karena mendapatkan stimulasi oleh *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) dan diregulasi melalui mekanisme umpan balik negatif. Pada CAH terjadi defisiensi enzim 21-hidroksilase yang berperan dalam steroidogenesis (proses pembentukan steroid dan kolesterol). Enzim tersebut berfungsi untuk mengubah *17-hydroxyprogesterone* (17OHP) menjadi *11-deoxycortisol* dan progesteron menjadi *11-deoxycortisone*, yang merupakan prekursor untuk kortisol dan aldosteron, oleh karena itu defisiensi enzim 21-hidroksilase dapat menyebabkan gangguan produksi kortisol dan aldosteron. Produksi kortisol yang diatur oleh mekanisme umpan balik negatif menyebabkan peningkatan produksi ACTH setiap terjadinya penurunan sekresi kortisol sehingga sintesis produk adrenal menjadi berlebihan, dan untuk memenuhi kebutuhan produksi ini kelenjar adrenal akan mengalami hiperplasia. Produksi berlebihan androgen adrenal terjadinya berbagai tingkatan virilisasi dari genitalia perempuan. Janin perempuan yang terpapar androgen sejak usia kehamilan 8 minggu menyebabkan pembesaran klitoris dan penyatuan lipatan labioscrotal. Selain itu, kurangnya aldosterone menyebabkan kehilangan garam pada Sebagian besar bayi yang baru lahir dengan CAH (4,5).

MANIFESTASI KLINIS

CAH memiliki tiga tipe, dengan tipe CAH yang berat sering dikenal dengan CAH klasik, sedangkan CAH yang lebih ringan disebut dengan CAH non-klasik.

a. CAH Klasik

CAH klasik terjadi akibat defisiensi enzim yang parah, sehingga menyebabkan rendahnya kadar aldosteron dan kortisol, namun kadar androgen tinggi (6). CAH klasik umumnya terbagi antara sub tipe *salt-wasting* (SW) dan *simple-virilizing* (SV) (7). Pada sub tipe *salt-wasting* (SW) terjad mutase pada gen CYP21A2 sehingga enzim 21-hidroksilase

kehilangan hampir seluruh aktivitas enzimatisnya (8). Kondisi tersebut menyebabkan gangguan pada produksi kortisol dan aldosterone. Aldosteron berperan dalam regulasi natrium homeostasis tubuh, sehingga apabila kadar aldosteron rendah dapat mengakibatkan hypovolemia, hyponatremia, hiperkalemia, hiperrenimia, gangguan perkembangan, penurunan berat badan, kejang, dan kematian bayi baru lahir 1-4 minggu setelah lahir. CAH klasik subtype *simple-virilizing* (SV) terjadi akibat kekurangan enzim yang lebih ringan sehingga produksi aldosteron masih cukup untuk mencegah timbulnya kehilangan garam dan krisis adrenal (9). Pada kedua tipe terjadi virilisasi pada genitalia eksterna Perempuan. Ciri khas yang dapat ditemukan adalah klitoris membesar dan fusi labial parsial, sehingga sehingga tampak seperti penis yang kecil. Organ Wanita bagian dalam, uterus, tuba fallopi, dan ovarium tetap normal (10). Pada anak laki-laki akan memiliki ciri fisik yang normal saat lahir, namun pada kulit terutama daerah genitalia terjadi hiperpigmentasi (5). Jika kondisi ini tidak ditangani, hiperandrogenisme postnatal dapat menyebabkan virilisasi yang progresif, timbul jerawat, perkembangan yang awal pada rambut pubis dan aksila (9)

b. CAH Non-klasik

CAH Non-klasik terjadi karena kelainan pada tahap sintesis steroid dari protein *steroidogenic acute regulatory* protein (StAR). Pada saat lahir tidak ditemukan adanya virilisasi genital pada pasien. Temuan klinis CAH Non-klasik muncul pada akhir masa kanak-kanak, remaja dan dewasa. Temuan yang paling awal muncul adalah rambut pubis yang tumbuh prematur, selanjutnya akan muncul klitoromegali, peningkatan panjang penis, peningkatan usia tulang, pubertas dini, jerawat, ginekomastia prapubertas, oligomenore, anovulasi, dan infertil (2).

METODE DIAGNOSTIK

Untuk memastikan diagnosis Congenital Adrenal Hyperplasia, dapat diidentifikasi lebih mudah pada anak-anak perempuan daripada laki-laki. Hal ini disebabkan pada anak laki-laki dibutuhkan kecurigaan yang lebih terutama pada CAH 21-hydroxylase dengan tipe *salt wasting*, di mana seringkali menimbulkan kematian yang tidak diketahui. Perlu dilakukan anamnesis pula untuk melihat ada tidaknya riwayat keluarga (genetic), seperti adanya saudara laki-laki yang meninggal dengan muntah muntah serta gagal tumbuh pada usia bayi (Utari 2017).

Dapat dilakukan pula diagnosis defisiensi 21-hydroxylase berdasarkan peningkatan kadar 17-OHP. Pada bayi dengan CAH klasik, didapatkan nilai 17-OHP setelah diekstraksi biasanya melebihi 300 nmol/L, sedangkan pada bayi normal berada di bawah 3 nmol/L. Hiponatremia dan hiperkalemia mengindikasikan krisis kehilangan garam, dan bisa juga terjadi hipoglikemia. Pada bentuk CAH Non-klasik dikonfirmasi dengan menunjukkan respons progesteron 17OH yang berlebihan terhadap stimulasi ACTH kerja pendek (4).

Berat tidaknya kelainan hormonal pada pasien dengan CAH sendiri tergantung pada derajat gangguan enzimatik yang bergantung pada genotip dari pasien. Untuk membedakan bayi dengan CAH klasik baik tipe *salt wasting* maupun *simple virilizing*, dapat dilihat pada peningkatan *Plasma Renin Activity* (PRA) yang menunjukkan suatu gangguan sintesis aldosterone serta berkurangnya rasio aldosterone terhadap PRA (Utari 2017).

TATALAKSANA TERKINI

Penatalaksanaan untuk hiperplasia adrenal kongenital antara lainnya, terapi farmakologis dan terapi pembedahan (3).

- a. Terapi farmakologis :
 - Glukokortikoid

- Diberikan guna mengganti hormon kortisol yang berkurang dan juga menekan produksi dari androgen adrenal
- Beberapa jenis glukokortikoid yang bisa diberikan, antara lainnya hidrokortison, prednisone, prednisolone, dexamethasone, atau kortison asetat
- Salah satu obat yang direkomendasikan dalam pengobatan HAK ialah hidrokortison karena memiliki efek supresi yang paling kecil. Sementara itu untuk obat prednisone, prednisolone, dan dexamethasone sebaiknya dihindari untuk anak – anak
- Dosis hidrokortison yang dianjurkan ialah 10 – 15 mg/m² yang terbagi dalam 2 – 3 dosis.
- Dosis obat glukokortikoid pada pasien yang masa pertumbuhan tulangnya sudah menutup/pada dewasa :
 - ❖ Hidrokortison 15 – 25 mg/hari terbagi dalam 2 – 3 dosis
 - ❖ Prednisone 5 – 7,5 mg/hari terbagi dalam 2 dosis
 - ❖ Prednisolone 4 – 6 mg/hari terbagi dalam 2 dosis
 - ❖ Deksametason 0,25 – 0,5 mg/hari dengan dosis tunggal
- Apabila pasien berada dalam kondisi demam >38,5° C, gastroenteritis dengan dehidrasi, dan trauma mayor maka pemberian glukokortikoid perlu ditingkatkan dosisnya sekitar 3 – 5 kali lipat. Namun apabila pasien tersebut tidak bisa minum obat maka dapat diberikan hidrokortison secara intravena dengan dosis :
 - ❖ Bayi dan usia pra-sekolah : 25 mg
 - ❖ Usia sekolah : 50 mg
 - ❖ Dewasa : 100 mg

Apabila pasien sudah mengalami perbaikan gejala maka dosis hidrokortison dapat diturunkan secara bertahap dan pemberian hidrokortison secara intravena dapat digantikan secara oral.

- Mineralokortikoid

- Diberikan untuk HAK dengan tipe kehilangan garam

- Bertujuan untuk mengatasi terjadinya defisiensi dari hormone aldosterone
- Jenis mineralokortikoid yang diberikan ialah fludrokortison oral dengan dosis :
 - ❖ Neonatal : 150 – 200 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{hari}$ (sekitar 0,05 – 0,1 mg/hari)
 - ❖ Anak : 0,05 – 0,2 mg/hari dengan dosis tunggal atau terbagi dalam 2 dosis
- Pada pasien HAK dengan tipe kehilangan garam bisa diberikan tambahan suplementasi natrium sebanyak 1 – 2 gram/hari yang diberikan sejak anak tersebut lahir hingga usia 1 – 2 tahun
- Pada neonatus dengan hyponatremia berat perlu diterapi dengan natrium yang diberikan secara intravena dan ditambahkan glukosa

b. Terapi pembedahan

Pada terapi pembedahan ini bisa dilakukan dua cara, yaitu klitoroplasti dan vaginoplasty. Biasanya pembedahan ini dilakukan pada pasien HAK dengan jenis kelamin perempuan. Terapi pembedahan ini dilakukan guna mendapatkan kualitas hidup seksual yang lebih baik (Marzuki & Utari, 2018).

c. Konseling

Pada pasien dengan HAK, diperlukan konseling pada pasien maupun orang tua mengenai kondisi HAK pada pasien tersebut. Konseling yang diperlukan adalah:

1. Konseling Genetik

HAK atau Hiperplasia Adrenal Kongenital adalah penyakit bawaan dari lahir yang diturunkan secara autosomal resesif. Konseling genetik ini dilakukan pada orangtua yang berencana untuk memiliki anak lagi di kemudian hari. Maka dari itu, diperlukan adanya

pengecahan berulang kondisi tersebut. Pada pasangan dengan riwayat anak HAK, resiko pada setiap kehamilan berikutnya untuk si anak mengalami HAK adalah 25%, 50% pembawa sifat seperti orangtuanya (carrier), dan 25% normal untuk HAK.

2. Konseling Fertilitas

Pada pasien HAK dengan gangguan fertilitas dianjurkan untuk melakukan konseling fertilitas pada ahli endokrinologi reproduktif atau spesialis fertilitas. Pada laki-laki dengan HAK yang tidak mendapatkan terapi optimal, 21-28% dapat ditemukan testicular adrenal rest tumors (TART). Kondisi tersebut meningkatkan kemungkinan terjadinya infertilitas. Selain itu, konseling mengenai fertilitas ditujukan untuk masalah kehamilan dan persalinan pada HAK perempuan.

3. Konseling Kesehatan Mental

Pada pasien HAK dengan masalah psikososial yang berhubungan dengan gangguan perkembangan seksual harus dirujuk ke psikolog atau ke psikiater. Konseling kesehatan mental yang dapat diberikan mencakup:

- Edukasi kepada orangtua/ keluarga mengenai prognosis psikososial dan untuk mengurangi keresahan orangtua,
- Konsultasi untuk evaluasi gender dan konseling mengenai pilihan gender terutama pada anak yang didiagnosis terlambat dan mengalami kebingungan dalam menentukan gender,
- Dalam hal pilihan gender yang membingungkan pasien dan keluarga terapi medis, pembedahan maupun terapi psikososial sebaiknya.

SIMPULAN

Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) atau Hiperplasia Adrenal Kongenital (HAK) merupakan suatu kelainan autosomal resesif yang menyebabkan gangguan pembentukan kortisol akibat hambatan dari salah satu tahap enzimatik yang dibutuhkan untuk biosintesis kortisol dan aldosteron. CAH dapat diklasifikasikan menjadi CAH klasik dan CAH non-klasik. Tata laksana CAH meliputi pemberian glukokortikoid, mineralokortikoid, terapi pembedahan, serta pemberian konseling pada pasien dan orang tuanya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Grinten HLC Van Der, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia — Current Insights in Pathophysiology , Diagnostics , and Management. Vol. 43. 2022. 91–159 p.
2. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N. Non-Classical Congenital Adrenal Hyperplasia in Childhood. 2017;9(1):1–7.
3. Ikatan Dokter Anak Indonesia. Diagnosis dan Tata Laksana Hiperplasia Adrenal Kongenital Diagnosis dan Tata Laksana Hiperplasia Adrenal Kongenital. Pandu Prakt Klin Ikat Dr ANAK Indones. 2018;
4. Simpson H, Hughes I. Congenital adrenal hyperplasia. Med (United Kingdom). 2021;49(8):507–11.
5. Utari A. Diagnosis dan Tatalaksana Hiperplasia Adrenal Kongenital. 2016;4(1):68–71.
6. Speiser PW. Congenital Adrenal Hyperplasia. 2015;4:21–4.
7. Grosse SD, Guy V Van. Challenges in Assessing the Cost-Effectiveness of Newborn Screening : The Example of Congenital Adrenal Hyperplasia. 2020;
8. Witchel SF. Congenital Adrenal Hyperplasia. 2018;30(5):520–34.
9. Podgórski R, Aebischer D, Stompor M, Podgórska D, Mazur A. Congenital adrenal hyperplasia: Clinical symptoms and diagnostic methods. Acta Biochim Pol. 2018;65(1):25–33.
10. Nermoen I, Husebye E, Myhre AG, Løvås K. Classic congenital adrenal hyperplasia. 2017;(7):3–6.

