

## STUDI LITERATUR: **CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA**

**Gaida G Savitri<sup>1\*</sup>, Amrullah M H.<sup>2</sup>, Andhito R Chusaeri<sup>3</sup>, Baiq G Kayla<sup>4</sup>,  
Elviena Shaffiranisa<sup>5</sup>, Trisna A K Putri<sup>6</sup>, Ulul Azmi<sup>7</sup>, Zulfa H I.<sup>8</sup>, Indana E  
Ajmala<sup>9</sup>**

<sup>1-8</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

<sup>9</sup>Departemen Pulmonologi Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

<sup>\*</sup>Email korespondensi: gaidagitas@gmail.com

**Abstracts: Study Literature: Congenital Adrenal Hyperplasia.** Congenital adrenal hyperplasia (CAH) can cause a rare and life-threatening endocrine disorder. 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 1 in 10,000 to 1 in 20,000 infants. The frequency of carriers of classic 21-hydroxylacetate deficiency is estimated to be 1 in 60 people. Clinical manifestations of CAH can be classified into classic CAH and non-classic CAH. 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. Management that can be given to CAH patients are glucocorticoids, mineralocorticoids, and surgical therapy.

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

**Abstrak: Studi Literatur: Congenital Adrenal Hyperplasia.** Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) dapat menyebabkan kelainan endokrin yang langka dan mengancam jiwa. 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. Manifestasi klinis CAH dapat diklasifikasikan menjadi CAH klasik dan CAH non-klasik. 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.

**Kata kunci:** Congenital Adrenal Hyperplasia, Defisiensi enzim 21-hidroksilase, Virilisasi

### 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 (Grinten et al., 2022; Kurtoğlu & Hatipoğlu, 2017). 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-hydroxylase* tipe 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) (Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2018). Pada pasien dengan defisiensi enzim 21-hidroksilase memiliki 2 masalah utama, yaitu insufisiensi adrenal dan kelebihan androgen. Insufisiensi adrenal dapat menyebabkan krisis adrenal, sedangkan kelebihan androgen dapat menyebabkan genitalia atipikal 46.XX neonates, menyebabkan pertumbuhan yang abnormal, virilisasi pada wanita, pubertas sebelum waktunya, dan infertilitas baik pada pria dan wanita. (Merke, D. P. et al., 2021; Ng, S. M. et al., 2020). Perawatan pasien dengan CAH dilakukan dengan penggantian glukokortikoid dengan glukokortikoid dosis seimbang, menekan hormon adrenokortikotropik, dan mengganti mineralokortikoid untuk mencegah krisis adrenal tanpa menyebabkan kelebihan glukokortikoid iatrogenik. 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

Penulisan studi literatur ini dilakukan dengan menggunakan penelusuran melalui *database PubMed*, *Proquest* dan *Google scholar* dengan kata kunci "*Congenital Adrenal Hyperplasia*", "*defisiensi enzim 21-hidroksilase*", "*virilisasi*". Sumber yang digunakan adalah berbagai jenis artikel

meliputi *case report*, *original article*, dan artikel review yang dipublikasi dalam 15 tahun terakhir. Sumber diseleksi secara manual sesuai judul.

## PEMBAHASAN

### 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 *adrenocorticotropic 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 (Simpson & Hughes, 2021; Utari, 2016).

### 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 (Speiser, 2015). CAH klasik umumnya terbagi antara subtipe *salt-wasting* (SW) dan *simple-virilizing* (SV) (Grosse & Guy, 2020). Pada subtipe *salt-wasting* (SW) terjadi mutasi pada gen CYP21A2 sehingga enzim 21-hidroksilase kehilangan hampir seluruh aktivitas enzimatisnya (Witchel, 2018). Studi sebelumnya menyatakan bahwa pasien dengan CAH klasik subtype SW memiliki gangguan adrenomedulla yang paling parah. Pembentukan adrenomedulla dan adrenokortikal bergantung pada interaksi sel adrenomedulla dengan jumlah kortisol (Verma, S. et al., 2010). Kondisi yang terjadi pada CAH klasik subtype SW adalah terdapat gangguan pada produksi kortisol dan aldosterone. Aldosteron berperan dalam regulasi natrium homeostasis tubuh, sehingga apabila kadar aldosteron rendah dapat mengakibatkan hipovolemia, hyponatremia, hiperkalemia, hiperreninemia, 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 (Podgórski et al., 2018). Pada kedua tipe terjadi virilisasi pada genitalia eksterna Perempuan. Ciri khas yang dapat ditemukan adalah klitoris membesar dan fusi labial parsial, sehingga tampak seperti penis yang kecil. Organ Wanita bagian dalam, uterus, tuba fallopi, dan ovarium tetap normal

(Nermoen et al., 2017). Pada anak laki-laki akan memiliki ciri fisik yang normal saat lahir, namun pada kulit terutama daerah genitalia terjadi hiperpigmentasi (Utari, 2016). Jika kondisi ini tidak ditangani, hiperandrogenisme postnatal dapat menyebabkan virilisasi yang progresif, timbul jerawat, perkembangan yang awal pada rambut pubis dan aksila (Podgórski et al., 2018)

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 (Kurtoğlu & Hatipoğlu, 2017).

**Metode diagnostik**

Untuk memastikan diagnosis Congenital Adrenal Hyperplasia, dapat diidentifikasi lebih mudah pada anak perempuan dari pada 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, 2016).

Dapat dilakukan pula diagnosis defisiensi 21-hydroxylase berdasarkan peningkatan kadar 17-OHP. Pada bayi dengan CAH klasik, didapatkan nilai 17-OHP setelah diekstrasi biasanya melebihi 300 nmol/L, sedangkan dan 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 (Simpson & Hughes, 2021).

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, 2016).

#### **Tatalaksana terkini**

Penatalaksanaan untuk hiperplasia adrenal kongenital antara lainnya, terapi farmakologis dan terapi pembedahan (Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2018).

##### **a. Terapi farmakologis**

Penatalaksanaan pasien dengan CAH dilakukan dengan penggantian glukokortikoid dengan glukokortikoid dosis seimbang, menekan hormon adrenokortikotropik, dan mengganti mineralokortikoid untuk mencegah krisis adrenal. Diberikan guna mengganti hormon kortisol yang berkurang dan juga menekan produksi dari androgen adrenal.

Glukokortikoid yang 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/m<sup>2</sup> yang terbagi dalam 2 – 3 dosis. Glukokortikoid yang digunakan pada pasien yang masa

pertumbuhan tulangnya sudah menutup/pada dewasa meliputi 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 25 mg untuk bayi dan usia pra-sekolah, 50 mg untuk usia sekolah, dan 100 mg untuk usia dewasa. 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 dengan tujuan untuk mengatasi terjadinya defisiensi dari hormon aldosteron. Jenis mineralokortikoid yang diberikan ialah fludrokortison oral dengan dosis 150 – 200 µg/m<sup>2</sup>/hari (sekitar 0,05 – 0,1 mg/hari) untuk neonatal dan 0,05 – 0,2 mg/hari dengan dosis tunggal atau terbagi dalam 2 dosis untuk anak.

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. Beberapa penelitian mengeksplorasi adanya penyesuaian psikologis dan/atau adanya gejala atau gangguan kejiwaan dengan hasil yang menunjukkan bahwa pria dengan CAH memiliki lebih banyak masalah yang berkaitan dengan perilaku negatif yang diarahkan ke diri sendiri dan memiliki lebih banyak emosi negatif (Daae, E. Et al., 2018) 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 pencegahan 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.

## KESIMPULAN

*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 enzimatis 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

- Daae, E., Feragen, K. B., Neramoen, I., & Falhammar, H. (2018). Psychological adjustment, quality of life, and self-perceptions of reproductive health in males with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review. *Endocrine*, 62(1), 3–13. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1723-0>
- Grinten, H. L. C. Van Der, Speiser, P. W., Ahmed, S. F., Arlt, W., Auchus,

- R. J., Falhammar, H., Flück, C. E., Guasti, L., Huebner, A., Kortmann, B. B. M., Nordenström, A., Reisch, N., & Sandberg, D. E. (2022). *Congenital Adrenal Hyperplasia – Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management* (Vol. 43, Issue 1). <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab016>
- Grosse, S. D., & Guy, V. Van. (2020). *Challenges in Assessing the Cost-Effectiveness of Newborn Screening: The Example of Congenital Adrenal Hyperplasia*.
- Ikatan Dokter Anak Indonesia. (2018). *Diagnosis dan Tata Laksana Hiperplasia Adrenal Kongenital*. *PANDUAN PRAKTIK KLINIS IKATAN DOKTER ANAK INDONESIA*.
- Kurtoğlu, S., & Hatipoğlu, N. (2017). *Non-Classical Congenital Adrenal Hyperplasia in Childhood*. 9(1), 1–7.
- Merke, D. P., Mallappa, A., Arlt, W., Brac de la Perriere, A., Lindén Hirschberg, A., Juul, A., Newell-Price, J., Perry, C. G., Prete, A., Rees, D. A., Reisch, N., Stikkelbroeck, N., Touraine, P., Maltby, K., Treasure, F. P., Porter, J., & Ross, R. J. (2021). *Modified-Release Hydrocortisone in Congenital Adrenal Hyperplasia*. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 106(5), e2063–e2077. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab051>
- Nermoen, I., Husebye, E., Myhre, A. G., & Løvås, K. (2017). *Classic congenital adrenal hyperplasia*. 7, 3–6.
- Ng, S. M., Stepien, K. M., & Krishan, A. (2020). *Glucocorticoid replacement regimens for treating congenital adrenal hyperplasia*. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3(3), CD012517. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012517.pub2>
- Podgórski, R., Aebischer, D., Stompor, M., Podgórska, D., & Mazur, A. (2018). *Congenital adrenal hyperplasia: Clinical symptoms and diagnostic methods*. *Acta Biochimica Polonica*, 65(1), 25–33. [https://doi.org/10.18388/abp.2017\\_2343](https://doi.org/10.18388/abp.2017_2343)
- Simpson, H., & Hughes, I. (2021). *Congenital adrenal hyperplasia*. *Medicine (United Kingdom)*, 49(8), 507–511. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2021.05.012>
- Speiser, P. W. (2015). *Congenital Adrenal Hyperplasia*. 4, 21–24. <https://doi.org/10.12688/f1000research.6543.1>
- Utari, A. (2016). *Diagnosis dan Tatalaksana Hiperplasia Adrenal Kongenital*. 4(1), 68–71.
- Verma, S., Green-Golan, L., VanRyzin, C., Drinkard, B., Mehta, S. P., Weise, M., Eisenhofer, G., & Merke, D. P. (2010). *Adrenomedullary function in patients with nonclassic congenital adrenal hyperplasia*. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*, 42(8), 607–612. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1253385>
- Witchel, S. F. (2018). *Congenital Adrenal Hyperplasia*. 30(5), 520–534. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2017.04.001>. Congenital