

Adrenogenitaal syndroom

Vivian Raaijmakers, Pieter-Jan Beckers, Rick Willems

Het adrenogenitaal syndroom is een erfelijke stoornis in de productie van bijnierschors hormonen. Daardoor ontstaat een tekort aan aldosteron en cortisol en een overmaat aan androgenen. Het syndroom is zeldzaam, slechts 2% van de Nederlandse bevolking is drager. Het klassieke adrenogenitaal syndroom wordt binnen enkele dagen na de geboorte ontdekt via de hielprik screening. Daarnaast is er ook een *late-onset* type, dat zich vaak pas na enige jaren openbaart. Het is een chronische aandoening waarvoor vaak langdurige suppletie met hydrocortison nodig is. Vooral met deze patiënten zal de huisartsen te maken krijgen.

EEN 11-JARIG MEISJE MET PUBISBEHARING

Sinds zes maanden is de pubisbehaarung aanwezig. Sinds ze 8 jaar was, heeft ze vettig haar, milde acne en een volwassen zweetgeur. Haar puberteitsontwikkeling is normaal en ze heeft een groeisput. Haar moeder heeft een lengte van 165 cm en had haar menarche op 18-jarige leeftijd.

Bloedonderzoek door de kinderarts toont verhoogde concentraties 17-hydroxyprogesteron en androsteendion, en een sterk verhoogde concentratie 21-doxycortisol. De arts vermoedt dat er sprake is van een *late-onset* adrenogenitaal syndroom op basis van 21-hydroxylase-deficiëntie, en laat aanvullend een 24-uurs urinesteroidprofiel bepalen en genetische diagnostiek uitvoeren naar het gen *CYP21A2*. Gezien de milde klachten is een behandeling niet geïndiceerd. Met de patiënte en haar ouders wordt besproken dat zij halfjaarlijks gecontroleerd zal worden door de kinderarts-endocrinoloog. Met vragen kan zij terecht bij haar huisarts; bij stresssituaties, ziekte of ongeval moet zij zich met spoed bij een arts melden.

EPIDEMIOLOGIE EN PATHOGENESE

Het adrenogenitaal syndroom (AGS) is een van de meest voorkomende autosomaal recessief overervende aandoeningen.¹ Men onderscheidt een klassieke en een niet-klassieke vorm. Het klassieke AGS is tamelijk zeldzaam, met in West-Europa een prevalentie van 1 op de 12.000 pasgeborenen; in Nederland worden jaarlijks vijftien tot twintig baby's met het syndroom geboren, vrijwel evenveel meisjes als jongens.^{2,3} De niet-klassieke vorm, *late-onset* AGS, komt ruim zevenmaal zo vaak voor met een prevalentie van circa 1 op de 1700.² Iedere fulltime werkende huisarts met een normpraktijk van 2095 patiënten ziet dus weleens een patiënt met het AGS.⁴ De uitdaging is om dit syndroom zo vroeg mogelijk te ontdekken en zo nodig te starten met behandeling om de complicaties, zoals vermannelijking en subfertiliteit, te beperken.

Het AGS berust op een stoornis in de aanmaak van bijnierschors hormonen [figuur]. Bij 90% van de patiënten is de oorzaak een tekort aan het enzym 21-hydroxylase, dat betrokken



Het is een uitdaging om het adrenogenitaal syndroom zo vroeg mogelijk te ontdekken.

Foto: Hollandse Hoogte.

is bij de aanmaak van cortisol en aldosteron.^{2,5} Doordat de cortisolproductie afneemt, gaat de hypofyse meer adrenocorticotroop hormoon (ACTH) produceren, waardoor de bijnierschors groeit.¹ De toename van ACTH zorgt voor een overproductie van de enzymen vóór de deficiëntie, hetgeen leidt tot een overproductie van androgenen.^{1,2,5} Het klinische effect hiervan wordt bepaald door de ernst van de enzymdeficiëntie.

DIAGNOSTIEK VAN KLASSIEKE AGS EN VAN LATE-ONSET AGS

Bij klassieke AGS is het tekort aan 21-hydroxylase zo groot dat het tekort aan cortisol en aldosteron binnen enkele dagen na de geboorte tot zoutverlies leidt en daarmee tot hyponatriëmie, hyperkaliëmie, hypoglykemie, metabole acidose en shock (bijniersufficiëntie).^{1,2,5} Pasgeborenen worden sinds juli 2000 via de hielprik gescreend op het klassieke AGS.² Verreweg de meeste patiënten hebben echter *late-onset* AGS.^{1,2} Bij hen is de deficiëntie van 21-hydroxylase niet volledig. De eerste levensjaren verlopen vaak asymptomatisch; vanaf de kleutertijd tot aan de volwassen leeftijd kunnen zich (milde) manifestaties voordoen. De symptomen staan bij meisjes vaak meer op de voorgrond dan bij jongens.³

De huisarts moet bedacht zijn op *late-onset* AGS bij tekenen van androgeenoverproductie of pseudopubertas praecox, bijvoorbeeld een groeiversnelling in combinatie met haargroei in de schaamstreek en de oksels. Bij meisjes kan een AGS tot uiting komen in clitoromegalie, hirsutisme en irregulaire of

uitblijvende menstruatie, bij jongens kan het leiden tot oligospermie en tot penisgroei zonder toename van testisvolume. Symptomen die bij beide geslachten kunnen optreden, zijn prepubertaire groeiversnelling met een uiteindelijk kleinere eindlengte, pubertas praecox, acne en subfertiliteit [tabel].^{1,2,5} Bij de hiehprik wordt de diagnose AGS gesteld op basis van verhoogde concentraties 17-hydroxyprogesteron en androsteendion in het bloed.^{2,5} Een vermoeden van late-onset AGS kan op dezelfde wijze worden bevestigd, en daarnaast kan een afwijkend steröidprofiel in 24-uursurine worden ontdekt. Om de diagnose definitief te bevestigen is DNA-onderzoek noodzakelijk.^{1,2} Verwijs patiënt hiervoor bij voorkeur naar een gespecialiseerde kinderarts-endocrinoloog.

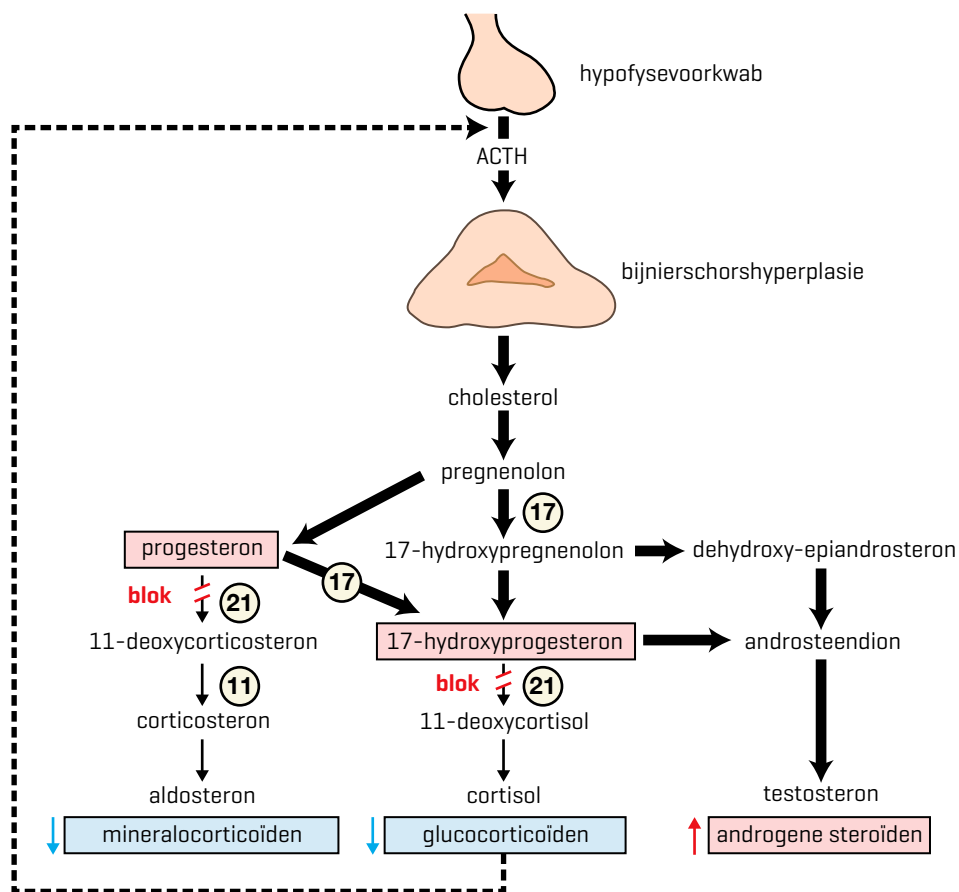
BEHANDELING EN FOLLOW-UP

Meisjes met het klassieke AGS hebben soms bij de geboorte een mannelijk fenotype. In dat geval wordt vaak al in de eerste levensmaanden begonnen met chirurgische reconstructie van de vrouwelijke geslachtsorganen. De operatie is complex en wordt alleen gedaan in gespecialiseerde ziekenhuizen. Soms is op de puberleeftijd nogmaals een operatie nodig.^{2,3,5}

Voor het overige is AGS een chronische ziekte waarvan de gevolgen meestal goed te bestrijden zijn met suppletie van glucocorticöiden. De suppletie heft het cortisoltekort op en maakt zo een einde aan de negatieve feedback die de hypofyse aanzet tot overproductie van ACTH. Doordat er minder ACTH vrijkomt, komt er ook een eind aan de overmatige androgeenproductie in de bijnier en worden verdere virilisatie en vervroegde intreding van secundaire puberteitskenmerken voorkomen.^{2,5} Goed ingestelde patiënten kunnen een normaal leven leiden en hebben een normale levensverwachting. Bij het klassieke AGS en bij de ernstigste vormen van late-onset AGS zal levenslange suppletie noodzakelijk zijn. Eerste keus is de natuurlijke vorm van cortisol, hydrocortison. Dit middel heeft een korte halfwaardetijd en moet driemaal daags worden toegediend (8 tot 12 mg per m² lichaamsoppervlak per dag). Bij zoutverlies kan fludrocortison worden toegevoegd, in een zo laag mogelijke dosis (0,12 tot 0,17 mg per m² per dag).² Bij oudere kinderen met late-onset AGS is er veelal nog restactiviteit van 21-hydroxylase aanwezig, zodat een onderhoudsbehandeling met hydrocortison meestal niet nodig is. Wel kan bij deze kinderen kortdurende suppletie van glucocorticöiden

Figuur

De steröidsynthese in de bijnier



ACTH = adrenocorticotroop hormoon; 17 = 17 α -hydroxylase; 21 = 21 α -hydroxylase; 11 = 11 α -hydroxylase. Het tekort aan 21 α -hydroxylase leidt tot stijging van de testosteronproductie en daling van de cortisolproductie. Door dat laatste valt bovendien de negatieve terugkoppeling naar de hypofyse weg [stippellijn] en gaat deze meer ACTH produceren, waardoor de hoeveelheid precursorhormonen toeneemt.

Tabel

Symptomen van late-onset AGS

Vrouwen	Mannen
vermannelijking van de uitwendige genitaliën (bijvoorbeeld clitoromegalie) onregelmatige of uitblijvende menstruatie prepubertaire groeiversnelling pubertas praecox acne subfertiliteit	penisgroei zonder toename van testisvolume oligospermie prepubertaire groeiversnelling (pseudo-)pubertas praecox acne subfertiliteit

worden overwogen om de versnelde botrijping die het gevolg is van de androgeenoverproductie te onderdrukken, zodat ze een grotere eindlengte bereiken. Bij adolescenten kunnen hirsutisme, acne en oligomenorroe redenen zijn voor een behandeling met hydrocortison, op latere leeftijd ook fertiliteitsproblemen.⁶ De behandeling van een AGS is in eerste instantie in handen van een kinderarts-endocrinoloog of internist-endocrinoloog, die zich zo nodig kan laten bijstaan door een gynaecoloog, uroloog, klinisch geneticus of psycholoog. Zodra de patiënt goed is ingesteld en stabiel is, wordt de zorg overgedragen aan de huisarts.³ Diens opdracht zal vooral zijn de ouders te begeleiden en zelfvertrouwen te geven bij de behandeling van hun kind, en alert te blijven op mogelijke bijwerkingen van glucocorticoiden bij langdurig gebruik, zoals cataract, glaucoom, diabetes mellitus type 2, osteoporose, maagklachten en hypertensie.³ Bij een goede medicamenteuze instelling komen deze bijwerkingen echter vrijwel niet voor.

Stressschema

Bij stress, ziekte of ongeval lopen patiënten met een AGS verhoogd risico op een addisoncrisis en moet de dosis hydrocortison worden verhoogd. Zowel de huisarts als de behandelend specialist moeten daarom de patiënt en diens omgeving er goed van doordringen dat zij zich direct melden bij verschijn-

selen die passen bij een dreigende addisoncrisis: braken, misselijkheid, gebrek aan eetlust, krampende buikpijn en diarree, hoofdpijn, koorts, slaperigheid, afwezigheid of sufheid. De behandelend specialist zal dan de toe te dienen dosis cortisol bepalen en dit in een stressschema meegeven aan de patiënt.³

Psychosociale begeleiding en erfelijkheidsvoorlichting

De psychosociale gevolgen van AGS verdienen speciale aandacht. Meisjes met een AGS vertonen vaker jongensachtig gedrag en patiënten met het AGS krijgen op latere leeftijd minder vaak dan gemiddeld een partner of kinderen. Vaak is begeleiding nodig vanwege vruchtbaarheidsproblemen en omdat AGS een erfelijke aandoening is, kunnen patiënten ook behoefte hebben aan erfelijkheidsvoorlichting.⁷ De huisarts kan (ouders van) patiënten voor aanvullende informatie verwijzen naar Thuisarts.nl of naar een patiëntenvereniging zoals de Bijnierverseniging NVACP. ■

LITERATUUR

1. Claahsen-van der Grinten HL, Hoefsloot LH. Van gen naar ziekte; het adrenogenitaal syndroom en het CYP21A2-gen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:1174-7.
2. Stikkelbroeck MML, Otten BJ. Het adrenogenitaal syndroom: klinische aspecten en neonatale screening. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:246-9
3. Informatie voor de huisarts over adrenogenitaal syndroom (AGS). Nijkerk/Soest/Utrecht: Bijnierverseniging NVACP/VSOP/NHG, 2019.
4. Kleine I. Normpraktijk huisarts zakt naar 2095. *Med Contact*, 17 juli 2017.
5. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015.
6. Walenkamp MJE, Otten BJ. Adrenogenitaal syndroom. In: Noordam C, Rotteveel J, Schroor EJ, redactie. *Werkboek kinderendocrinologie*. Amsterdam: VU University Press, 2010.
7. Kuhnle U, Bullinger M. Outcome of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Surg Int* 1997;12:511-5.

DE KERN

- Het adrenogenitaal syndroom is een aangeboren, chronische ziekte die leidt tot virilisatie, verkorte eindlengte, menstruatiestoornissen en vruchtbaarheidsproblemen.
- Het klassieke adrenogenitaal syndroom wordt al bij de geboorte ontdekt, maar er is ook een late-onset type dat zich soms pas na jaren openbaart.
- Met suppletie van hydrocortison, mits vroeg begonnen, kan de patiënt een nagenoeg normaal leven leiden en is ook de levensverwachting normaal.
- Bij de begeleiding van de patiënt moet de huisarts rekening houden met de mogelijkheid van een Addisoncrisis en de behoefte aan erfelijkheidsvoorlichting en vruchtbaarheidsbegeleiding.

Raaijmakers VT, Beckers PH, Willems RP. Adrenogenitaal syndroom. *Huisarts Wet* 2019;62: DOI:10.1007/s12445-019-0307-4. Maastricht University: V.T.P. Raaijmakers, masterstudent Geneeskunde. Huisartsenpraktijk Limbricht: P.H.W. Beckers, huisarts, pieter-jan.beckers@maastrichtuniversity.nl. Catharina Ziekenhuis Eindhoven: R.P.P. Willems, kinderarts. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.