

Het adrenogenitaal syndroom

GN ZEE, MML STIKKELBROECK, BJ OTTEN

Een onverwachte uitslag

Acht dagen na de geboorte van Lars word ik (GZ) opgebeld door de coördinator van het Projectbureau AGS-screening (MS). Lars heeft een afwijkende uitslag van het 17-hydroxyprogesteron in de hielprik. Ze vraagt mij Lars thuis te beoordelen en vooral te letten op tekenen van dehydratie zoals matige turgor en verminderde groei, het aanwezig zijn van hyperpigmentatie en het aspect van de genitalia externa. Lars lijkt een stralende "gezonde" baby. De ouders zijn door de uitslag in eerste instantie natuurlijk zeer verontrust. Mede daarom bel ik in het bijzijn van de ouders met de coördinator. Besloten wordt op basis van de (zeer) hoge waarde van het 17-hydroxyprogesteron snel te verwijzen naar een kinderarts-endocrinoloog in een academisch centrum voor de verdere diagnostiek van het adrenogenitaal syndroom (AGS) en behandeling. De maximale gewichtsdaling bedraagt aldaar 2% ten opzichte van het geboortegewicht en er is enige hyperpigmentatie. Uit het laboratoriumonderzoek blijkt Lars de klassieke zoutverliezende vorm van AGS te hebben. Hij wordt behandeld met hydrocortison 1-1-2 mg/dag, fludrocortison 2 maal daags 62,5 µg en 3 maal daags 2 ml 10%-NaCl. Hierop doet hij het uitstekend. Dankzij de positieve hielprik en de daaropvolgende interventie is Lars een Addisonse crisis bespaard.

Het adrenogenitaal syndroom

Het adrenogenitaal syndroom is een erfelijke stoornis in de steroïdsynthese, veroorzaakt door deficiëntie van een van de betrokken enzymen. In 95% van de gevallen gaat het om deficiëntie van het enzym 21-hydroxylase.¹ Door de deficiëntie wordt onvoldoende cortisol geproduceerd. In 75 procent van de gevallen is ook de productie van aldosteron gestoord. Door cortisolgebrek ontbreekt de negatieve feedback richting hypothalamus, waardoor de ACTH-secretie door de hypofyse toeneemt. Daardoor wordt de bijnier continu gestimuleerd om meer cortisol te pro-

Samenvatting

Zee GN, Stikkelbroeck MM, Otten BJ. Het adrenogenitaal syndroom, Huisarts Wet 2001;44 (7):301-3

Naar schatting worden er in ons land per jaar 15-20 kinderen geboren met het adrenogenitaal syndroom (AGS).

Driekwart van deze pasgeborenen heeft al gedurende de eerste levensweken kans op ernstig zoutverlies en een Addisonse crisis door een tekort aan aldosteron en cortisol. Voor deze kinderen is vroege opsporing en behandeling van vitaal belang.

Screening door middel van de hielprik en vervolgens snelle interventie door de huisarts en kinderarts-endocrinoloog vervroegt het moment van diagnose voor deze groep aanzienlijk en reduceert de morbiditeit en mortaliteit.

G.N. Zee, huisarts te Gorinchem.
UMC Sint Radboud, afdeling kinder-endocrinologie: M.M.L. Stikkelbroeck, arts en dr. B.J. Otten, kinderarts-endocrinoloog
Correspondentie: G.N. Zee, Hoofdwal 23-25, 4207 EA Gorinchem;
e-mail: nico.zee@orego.nl

duceren met als gevolg een overproductie van 17-hydroxyprogesteron en androgenen (met name androsteendion). Het klinisch effect van de 21-hydroxylase deficiëntie is afhankelijk van de ernst van de deficiëntie. In de praktijk worden twee hoofdgroepen van AGS onderscheiden: de klassieke (ernstige) vorm en de niet-klassieke (milde) vorm (zie *kader*).

De *klassieke* vorm van AGS openbaart zich meestal tijdens de neonatale periode. Bij een meisje kan al vlak na de geboorte verdenking op AGS ontstaan als er sprake is van een ambigu uitwendig genitaal. De congenitale virilisatie ontstaat door overproductie van androgenen in utero. Bij jongens leidt dit meestal niet tot zichtbare afwijkingen. Het cortisoltekort kan tezamen met aldosterontekort binnen twee weken na de geboorte leiden tot een levensbedreigende situatie. Het aldosterontekort leidt tot gewichtsverlies en dehy-

dratie door verlies van natrium via de urine. De verstoring van de elektrolytenbalans leidt tot sufheid en braken. Tenslotte raakt het kind in shock (Addisonse crisis). Biochemisch is er sprake van hyponatriëmie, hyperkaliëmie, hypoglykemie en een metabole acidose.

De *niet-klassieke* (milde) vorm wordt pas duidelijk op of na de peuter- of kleuterleeftijd. Vroege symptomen, veroorzaakt door overproductie van androgenen, zijn:

- versnelde botrijping en groei;
- het ontstaan van vroegtijdige pubisbehaarings;
- en groei van penis of clitoris.

Deze pseudo pubertas praecox kan onbehandeld leiden tot vroege uitgroei en uiteindelijk een (te) kleine volwassen lengte.

Een enkele keer komen symptomen pas rondom de volwassen leeftijd aan het licht. De overproductie van androgenen leidt bij vrouwen tot hirsutisme, acne, cyclusstoornissen en soms polycysteuze ovaria (PCO). Bij zowel mannen als vrouwen kunnen zich fertiliteitsproblemen voordoen.

Screening pasgeborenen door middel van de hielprik

Sinds juli 2000 worden alle pasgeborenen ook onderzocht op AGS door middel van bepaling van het 17-hydroxyprogesteron in het bloed van de hielprik.^{2,3} De uitslag is afwijkend indien de concentratie groter is dan of gelijk aan 90 nmol/l. Factoren zoals laag geboortegewicht, prematuriteit en hyperbilirubinemie kunnen bijdragen aan een verhoging van het 17-hydroxyprogesteron. De hoogte van het 17-hydroxyprogesteron, de anamnese én het lichamelijke onderzoek bepalen het vervolgbeleid. Als de waarschijnlijkheid groot is dat het kind AGS heeft, is verwijzing de volgende stap. Als het onwaarschijnlijk is dat het kind AGS heeft doordat er andere redenen zijn die de afwijkende uitslag kunnen verklaren, volstaat het afnemen van een tweede hielprik na een week. De positief voorspellende waarde van een afwijkende hielprikuitslag voor AGS is on-

Symptomen klassieke AGS

- Symptomen vroeg in de neonatale periode (< 2 weken)
- Komt voor bij meisjes en jongens
- Meisjes: congenitale virilisatie van de genitalia externa
- Gewichtsverlies
- Slecht drinken, braken, onvoldoende groei
- Dehydratie
- Sufheid en tenslotte shock met hyponatriëmie, hyperkaliëmie, hypoglykemie en metabole acidose.

Symptomen van niet-klassieke (milde) AGS

Kinderen

- Milde tot ernstige recidiverende vormen van bovenste en onderste luchtweginfecties
- Ernstige acne
- Hyperpigmentatie vooral van de genitalia
- Afwijkende lengtegroei
- Pseudopubertas praecox
- Late menarche of amenorroe

Volwassenen

- Kinderleeftijd gekenmerkt door bovengenoemde fenomenen
- Syncope of bijna-syncope
- Kleinere postuur dan de ouders
- Hypotensie
- Onvruchtbaarheid (azoöspermie, amenorroe)
- Clitoromegalie
- Onderontwikkelde labia
- Hirsutisme
- Polycysteus ovarium syndroom

geveer tien procent: één op de 10 pasgeborenen met een afwijkende hielprikuitslag voor AGS heeft dus ook daadwerkelijk AGS. Foutpositieve uitslagen worden meestal gevonden bij pasgeborenen die om een andere reden (prematuritas) zijn opgenomen in het ziekenhuis.

Behandeling

Alle patiënten met AGS (klassieke en niet-klassieke vorm) worden behandeld met orale glucocorticoïden om het cortisoltekort aan te vullen en door herstel van de negatieve feedback de androgeenoverproductie te reduceren. Meestal wordt hiervoor het fysiologische hormoon hydrocortison (= cortisol) gebruikt: kinderen 5-10 mg per dag en volwassenen 20-30 mg. Om de natuurlijke cortisolproductie zo goed mogelijk na te bootsen wordt de hydrocortisondosis verdeeld over drie giften per dag. De patiënten met een bevestigde aldosterondeficiëntie krijgen, naast hydrocortison, eenmaal daags ook een mineralocorticoïd (fludrocortison). Voor kinderen tot de leeftijd van ongeveer anderhalf jaar wordt NaCl suppletie voorgeschreven, omdat de inname via de voeding in die periode nog laag is. Op oudere leeftijd moet gezorgd worden voor een voldoende zoutinname: niet zoutloos koken en bij warmte en hevig transpireren extra zout eten, bijvoorbeeld soep.

Behandeling in stresssituaties

Stressvolle situaties – ziekte, koorts, maar ook examens en bijbaantjes – zullen bij een normale bijnier leiden tot een verhoogde cortisolproductie. Ter voorkoming van een Addisonse crisis moet bij een patiënt met AGS in stresssituaties de dosis worden verhoogd om aan de toegenomen behoefte te voldoen. In het geval van matige stress – temperatuursverhoging (<38,5°C), flinke verkoudheid, verjaardagsfeestje of examen – volstaat het de dosis maximaal met een factor 3 te verhogen. Bij hoge koorts of anderszins hevig ziek zijn, moet de dagdosis maximaal met een factor 5 worden verhoogd. In acute situaties is parenterale (intramusculair) toediening van glucocorticoïden aangewezen: hydrocortison of het synthetische, sterk werkend, prednison of dexamethason. Voor omrekening geldt: 30 mg hydrocortison = 7,5 mg prednison = 1 mg dexamethason. Het effect van een injectie is snel (binnen ± 1 uur). Fludrocortisonmedicatie heeft in stresssituaties niet te worden aangepast.

Erfelijkheid

Het adrenogenitaal syndroom heeft een autosomaal recessieve overerving. Van het betreffende gen, verantwoordelijk voor de productie van 21-hydroxylase (op

chromosoom 6), zijn al meer dan 50 mutaties bekend. Heterozygotie leidt tot dragerschap. Het dragerschap van een afwijkend gen voor 21-hydroxylase in de Nederlandse bevolking is 2%. Homozygotie leidt tot de enzymdeficiëntie en AGS. Een kind met AGS is dus homozygoot en zijn/haar ouders zijn beiden drager. In Nederland is de frequentie van de klassieke vorm van AGS 1:12.000. De herhalingskans, de kans op het krijgen van een volgend kind met AGS, is 25%. Als één van de ouders AGS-patiënt is, dan is de kans op AGS bij het kind afhankelijk van de genetische aanleg van de partner: is de partner drager, dan is de kans 50%, is de partner geen drager, dan is de kans nihil. Een preconceptioneel consult van een klinisch geneticus kan in dit laatste geval duidelijkheid verschaffen.

Conclusie

De huisarts die een afwijkende hielprikuitslag ontvangt, dient direct contact op te nemen met de ouders om zich te vergewissen van de toestand van de baby. Anamnese en de conditie van de baby bepalen, naast de waarde van de hielprikuitslag, het vervolgbeleid. Indien er sprake is van een grote verdenking op AGS, is snelle verwijzing (academisch kindereन्द्रocrinologisch centrum) en laboratoriumdiagnostiek aangewezen. De taak van

de huisarts is primair het beoordelen van de klinische conditie van het kind met een afwijkende uitslag en het begeleiden van en uitleg geven aan de ouders. Screening door middel van de hielprik vervroegt het moment van diagnose voor deze groep aanzienlijk en reduceert de morbiditeit en mortaliteit door snelle interventie van de huisarts en kinderarts-endocrinoloog.

Dankbetuiging

Met dank aan J.S. Burgers, huisarts te Gorinchem, voor het commentaar op eerdere versies van dit artikel.

De kern

- Het adrenogenitaal syndroom kan levensbedreigend zijn voor pasgeborenen.
- Door middel van de hielprik wordt de verdenking op AGS al aan het eind van de eerste levensweek duidelijk.
- Snelle interventie is nodig om levensbedreigend zoutverlies en een Addisonse crisis te voorkomen.

Literatuur

1. White PC, Speiser PW. Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine Reviews* 2000;21:245-291.
2. Van der Kamp HJ. Congenital adrenal hyperplasia: treatment and neonatal screening [dissertatie]. Leiden: Universiteit Leiden, 2001.
3. Projectgroep neonatale screening adrenogenitaal syndroom. *Draaiboek Neonatale Screening op AGS*. Tweede druk. Nijmegen, 2000. (ook op www.entadministraties.nl)

Nuttige adressen

- Projectbureau AGS-screening, UMC Sint Radboud, 435 Kinderendocrinologie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen; e-mail: AGS@ckskg.azn.nl.
- De Patiëntenvereniging is bereikbaar via www.addison.nl of via e-mail: holland@addison.nl ■