

Leidraad Gonadale dysfunctie bij patiënten met het adrenogenitaal syndroom (AGS)

april 2023

Netwerk Gonaden NVE

Auteurs:

prof dr H.L. Claahsen-Van der Grinten, kinderarts-endocrinoloog, Radboudumc

dr M.M.L. Stikkelbroeck, internist-endocrinoloog, Radboudumc

Inhoud

Inleiding	2
1. Gonadale dysfunctie bij mannen met AGS.....	2
2. Gonadale dysfunctie bij vrouwen met AGS.....	4
3. Gonadale dysfunctie bij niet-klassieke AGS	5
4. Multidisciplinaire behandeling bij urogenitale en psychoseksuele problematiek	6
5. Preconceptionele zorg bij AGS: erfelijkheidsadvies en preconceptioneel consult	6
6. Behandeling tijdens zwangerschap bij een patiënte met AGS.....	6

Inleiding

Het adrenogenitaal syndroom (AGS) is een congenitale vorm van primaire bijnierschorsinsufficiëntie, veroorzaakt door een enzymdeficiëntie in de steroïdsynthese. In 95% van de gevallen is er sprake van 21-hydroxylasedeficiëntie. Deze vorm kenmerkt zich door een cortisol- (en aldosteron-)deficiëntie in combinatie met bijnierandrogenoverproductie. De mate van de steroïdhormoonafwijkingen wordt grotendeels bepaald door de rest enzymactiviteit bij deze autosomaal recessieve aandoening. 17-hydroxyprogesteron (17OHP) en androsteendion zijn de belangrijkste markers voor een 21-hydroxylase-deficiëntie en deze zijn door stapeling voor de enzymatische blok sterk verhoogd. De behandeling bestaat uit substitutie van glucocorticoïden en mineralocorticoïden. Met de behandeling van glucocorticoïden wordt ook de negatieve feedback op de hypofyse hersteld, wordt minder ACTH geproduceerd en neemt de bijnierandrogen productie af.

De algemene principes van diagnostiek, begeleiding en behandeling van patiënten met AGS staan beschreven in de Endocrine Society Clinical Practice Guideline (2018). Bevestiging van de diagnose door middel van genetisch onderzoek is sterk aan te bevelen, vanwege de consequenties voor behandeling en genetische counseling. Optimalisatie van de instelling op glucocorticoïden (bij voorkeur hydrocortison) en mineralocorticoïden (fludrocortison) is cruciaal in de behandeling. Maar behandeldoelen variëren met de leeftijdsfase waarin de patiënt zich bevindt. In de kinderleeftijd is het belangrijkste doel een normale groei en puberteitsontwikkeling. Op volwassen leeftijd is vooral fertiliteit en het vermijden van lange termijn complicaties zoals cardiovasculaire ziekten van belang naast uiteraard het voorkomen van een Addison's crisis.

In principe wordt normalisatie van androsteendionspiegels nagestreefd, maar normalisatie van 17OHP moet worden vermeden, aangezien dit meestal een teken is van overdosering met glucocorticoïden.

Gonadale dysfunctie is een van de belangrijkste lange termijn complicaties bij AGS. De eerste tekenen van gonadale dysfunctie kunnen al tijdens de puberteit manifest worden zowel bij mannen als bij vrouwen. Er is een verband tussen de hormonale instelling van AGS en de mate van gonadale dysfunctie. Deze leidraad focust op de diagnostiek en behandeling van gonadale dysfunctie bij patiënten met AGS.

1. Gonadale dysfunctie bij mannen met AGS

Bij mannelijke AGS patiënten kan de gonadale functie worden verstoord door primair gonadaal falen, voornamelijk veroorzaakt door de aanwezigheid van benigne testistumoren, de zogenaamde testiculaire bijnierrest-tumoren. Een ander belangrijk mechanisme is onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-gonadale as door verhoogde bijnierandrogenen (die worden gearomatiseerd) wat resulteert in secundair gonadaal falen, hypogonadotroop hypogonadisme.

1.1 Testiculaire bijnierrest tumoren (*testicular adrenal rest tumors, TART*)

Een van de meest voorkomende complicaties bij mannen met AGS is de ontwikkeling van goedaardige testistumoren (beter bekend onder de Engelstalige afkorting TART "*testicular adrenal rest tumors*"). De prevalentie bij patiënten met de klassieke vorm van AGS is rond 40% en is afhankelijk van de detectie methode (bijv. palpatie of echografie), leeftijd en ernst van het enzymdefect. Kleine tumoren < 2 cm kunnen over het algemeen niet goed gepalpeerd worden maar zijn goed te vinden middels echografisch onderzoek. De tumoren worden al op kinderleeftijd beschreven maar een zekere etiologie is nog niet bekend. In de puberteit neemt de prevalentie duidelijk toe. Slechte hormonale controle, gekenmerkt door hoge ACTH, 17OHP en androsteendion concentraties, wordt geassocieerd met de ontwikkeling en groei van TART. Men denkt dat

chronische ACTH expositie leidt tot tumor groei. Dit kan verklaard worden door de typische bijniereigenschappen van het weefsel met de aanwezigheid van ACTH receptoren op het tumor weefsel. Langdurig aanwezigheid van TART kan waarschijnlijk leiden tot irreversibele beschadiging van het testisweefsel. Azoöspermie komt vaak voor bij AGS patiënten met TART. Vanwege de centrale ligging van TART in de testes naast het mediastinum-testis is het aannemelijk dat TART leidt tot mechanische obstructie van de tubuli seminiferi met als gevolg obstructieve azoöspermie. Daarom is vroege detectie en behandeling belangrijk.

Echo testes wordt geadviseerd vanaf puberteit en op volwassen leeftijd elke 2-5 jr om de laesies vroegtijdig op te sporen tot gevorderde volwassen leeftijd of als fertiliteit niet meer relevant is. Als er sprake is van een atypische presentatie, dan is een consult bij de uroloog geïndiceerd (verdenking testistumor anderszins). Bij verhoogde kans op testisafwijkingen is maandelijks zelfonderzoek van de testes door de man aan te bevelen.

Behandeling bestaat uit optimalisering en intensivering van glucocorticoïd- en mineralocorticoïd therapie, zodat ACTH suppressie wordt bereikt. Dit vermindert bij sommige patiënten de TART-groei en ook het bijnierandrogenen-overschot. Deze benadering kan bestaan uit de volgende stappen:

1. bespreken en bevorderen van de compliance met de bestaande dosering hydrocortison (bijvoorbeeld het benadrukken van het belang om de eerste dagdosis voor 08.00u in te nemen)
2. het optimaliseren van de instelling op fludrocortison (adequate instelling op fludrocortison kan de benodigde dosering glucocorticoïden, die nodig zijn om de bijnierandrogenen te normaliseren, verminderen)
3. toevoegen van een *ante-noctem* dosis hydrocortison (5-10 mg), prednisolon (bijv. 2.5 mg) of dexamethason (0.25 mg), zodat ook suppressie van ACTH wordt verkregen op het moment dat deze het sterkst gaat stijgen (vanaf ongeveer 04.00u).
4. hydrocortisonschema in zijn geheel omzetten naar prednisolon (bijv. 2x3 mg) of dexamethason (0.5-1.0 mg), zodat langduriger suppressie van ACTH wordt verkregen.

Vanaf april 2022 is hydrocortison met vertraagde afgifte op de Nederlandse markt beschikbaar (Efmody[®]). Deze medicatie wordt gedoseerd om 23.00u (2/3 van totale dagdosis) en 07.00u (1/3 van de totale dagdosis), bij voorkeur op de lege maag (waarna de patiënt nog 1 uur nuchter moet blijven). Door de vertraagde afgifte wordt na 4-5 uur de T_{max} bereikt. Hiermee kan mogelijk betere ACTH-suppressie worden bereikt, met name in de vroege ochtend waar de fysiologische piek ligt. Bij langduriger gebruik (>6 mnd) kon in de registratie-studie ook dosisreductie worden bereikt. In bovenstaand stappenschema kan het gebruik van Efmody vanaf stap 3 worden overwogen. Er zijn geen studies waarin het effect van dit preparaat op TART of hypogonadotroop hypogonadisme is onderzocht.

Met bovengenoemd stappenplan kan soms tumorregressie worden bereikt, maar het succes van deze behandelstappen is afhankelijk van de ernst van de afwijkingen. Ook kan de androgeenoverproductie in de bijniere hiermee beter worden gereguleerd. Monitoring bestaat uit compliance checken/bespreken, biochemisch controles (androstenedion, eventueel dagritme meten d.m.v. speekselmonsters) en het evalueren van bijwerkingen zoals gewichtstoename en hypertensie. Het is van belang om de baat van deze therapie per individu af te wegen tegen de (Cushingoïde) bijwerkingen: het behandelgoal is sterk afhankelijk van de levensfase en vooral de fertiliteitswens op korte termijn. Operatie van TART niet zinvol voor behoud fertiliteit, alleen geïndiceerd bij massa/pijnklachten.

Als TART wordt vastgesteld op jongvolwassen leeftijd, dan kan cryopreservatie van semen in een vroeg stadium worden overwogen, vanwege de ongunstige effecten van TART op fertiliteit op termijn. Hiervoor is verwijzing naar een fertiliteitscentrum geïndiceerd. Vergoeding van cryopreservatie is afhankelijk van de zorgverzekeraar. Het is dus raadzaam om hierover duidelijkheid te hebben voor daadwerkelijke cryopreservatie.

1.2 Hypogonadotroop hypogonadisme

Hypogonadotroop hypogonadisme ontstaat meestal door hoge concentraties bijnier-androgenen die na aromatisering naar oestrogenen de hypothalamus-hypofyse-gonadale as onderdrukken. Het gevolg is gesupprimeerde gonadotrofines, een lage testosteronspiegel en kleine testesvolumina. Sommige auteurs suggereren dat ook steroïdproductie door TART kan bijdragen aan de onderdrukking van gonadotrofines. Klinisch kunnen deze twee mechanismen echter niet worden onderscheiden.

Niet alle mannen met AGS en hypogonadotroop hypogonadisme ervaren ook hypogonadale klachten, mogelijk door de hoge bijnierandrogeenspiegels. Een typisch biochemisch profiel is onderdrukte of normale gonadotrofines met verlaagde spiegels van vrij testosteron.

Om een indruk te krijgen van de origine van het gemeten testosteron (bijnier of testes) en daarmee van de relatie tussen het hypogonadisme en de mate van therapeutische instelling van AGS kan men bij volwassen mannen de androsteendion (A)/ testosteron (T) ratio (A/T ratio) berekenen. Goed ingestelde AGS patiënten produceren voornamelijk testiculaire testosteron met slechts een kleine hoeveelheid androsteendion, wat leidt tot een lage A/T ratio $<0,5$. Bij slecht ingestelde patiënten is de A/T-ratio >1 .

Als hypogonadotroop (of normogonadotroop) hypogonadisme wordt vastgesteld, is vanzelfsprekend ook workup nodig in de vorm van bepaling van prolactine, oestradiol en zo nodig overige hypofysaire assen om hypofyse-pathologie uit te sluiten.

Behandeling bestaat ook hier in eerste instantie uit optimalisering en intensivering van de glucocorticoïd- en mineralocorticoïd therapie. De interventies zijn zoals beschreven in de vorige paragraaf. Als er sprake is van overgewicht, dan kan afvallen ook leiden tot verbetering van de hypofyse-gonade as.

Omdat intensivering van de therapie kan leiden tot Cushingoïde bijwerkingen (inclusief overgewicht), moet ook hier het behandeldoel goed voor ogen worden gehouden. Men moet erop bedacht zijn dat in sommige gevallen hoge(re) glucocorticoïddoseringen juist de gonadotrofines zouden kunnen remmen. In het kader van een fertiliteitstraject kan ook therapie met gonadotrofines worden overwogen.

2. Gonadale dysfunctie bij vrouwen met AGS

Meisjes met AGS komen, mits goed behandeld, over het algemeen op een normale leeftijd in de puberteit. De menarche leeftijd verschilt niet van de gezonde populatie. Een suboptimale instelling kan door verhoogde androgenen leiden tot amenorroe (primair of secundair) dan wel irregulaire menses. Op volwassen leeftijd kan de gonadale functie worden verstoord door overproductie van bijnierandrogenen, verhoogde precursorprogestagenen (17OHP en progesteron) en zelden door ovariële bijnierresttumoren.

Vrouwen met de klassieke zout verliezende vorm van AGS krijgen gemiddeld minder vaak kinderen dan vrouwen in de algemene bevolking. Dit wordt deels toegeschreven aan de bevinding dat zij minder vaak een relatie aangaan en dat er problemen kunnen zijn op psychosexueel en urogenitaal gebied. Fertiliteitsproblemen zijn meestal goed te behandelen, dus als een patiënte kinderwens heeft, dan kan dat in de meerderheid van de gevallen worden gerealiseerd.

2.1. Overproductie van androgenen en progestagenen in de bijnier

Als de therapeutische instelling met glucocorticoïden niet adequaat is, dan kunnen de verhoogde bijnierandrogenen de ovariële functie remmen. Onderdrukking van de secretie van bijnierandrogeen door verhoging van de dosis glucocorticoïd kan de ovulatie herstellen en de menstruatiecycclus normaliseren. Echter ook bij ogenschijnlijk goede behandeling met onderdrukte androgenen kunnen verhoogde progesteronspiegels (afkomstig uit de bijnier) negatieve invloed hebben door inhibitie van de folliculaire groei en endometrium proliferatie. Dit verlaagt de kans op zwangerschap. Daarom is

naast normalisatie van androgenen ook een normaal folliculair progesteron (streef < 2 nmol/l, vroegfolliculair, expert opinion) een behandeldoel om de kans op zwangerschap te verhogen. Behandeling bestaat dus ook hier uit optimalisering en intensivering van glucocorticoïd- en mineralocorticoïd therapie, zodat ACTH suppressie wordt bereikt, met als gevolg normale androgenen en progesteron.

Deze benadering kan bestaan uit de volgende stappen:

1. bespreken en bevorderen van de compliance met de bestaande dosering hydrocortison (bijvoorbeeld het benadrukken van het belang om de eerste dagdosis voor 08.00u in te nemen)
2. het optimaliseren van de instelling op fludrocortison (adequate instelling op fludrocortison kan sparend werken op de benodigde dosering glucocorticoïden)
3. toevoegen van een *ante-noctem* dosis hydrocortison (5-10 mg) of prednisolon (bijv. 2.5 mg), zodat ook suppressie van ACTH wordt verkregen op het moment dat deze het sterkst gaat stijgen (vanaf ongeveer 04.00u).
4. hydrocortisonschema in zijn geheel omzetten naar prednisolon (bijv. 2x3 mg, incidenteel zijn doseringen tot 3x5 mg beschreven, bij kinderwens), zodat langduriger suppressie van ACTH wordt verkregen.

Vanaf april 2022 is hydrocortison met vertraagde afgifte op de Nederlandse markt beschikbaar (Efmody[®]). Deze medicatie wordt gedoseerd om 23.00u (2/3 van totale dagdosis) en 07.00u (1/3 van de totale dagdosis), bij voorkeur op de lege maag (waarna de patiënt nog 1 uur nuchter moet blijven). Door de vertraagde afgifte wordt na 4-5 uur de T_{max} bereikt. Hiermee kan mogelijk betere ACTH-suppressie worden bereikt, met name in de vroege ochtend waar de fysiologische piek ligt. Bij langduriger gebruik (>6 mnd) kon in de registratie-studie ook dosisreductie worden bereikt. In bovenstaand stappenschema kan het gebruik van Efmody vanaf stap 3 worden overwogen. Er zijn geen studies waarin het effect van dit preparaat op hyperandrogene klachten of fertiliteit is onderzocht.

In bovenstaande stappen is het belangrijkste verschil ten opzichte van de strategie bij mannen dat het gebruik van dexamethason wordt vermeden, omdat dexamethason de placenta passeert. Omdat intensivering van glucocorticoïdtherapie kan leiden tot Cushingoïde bijwerkingen, moet het behandeldoel goed voor ogen worden gehouden. Goede afstemming en samenwerking tussen endocrinoloog en gynaecoloog (fertiliteitsarts) is hiervoor noodzakelijk. Toepassing van clomifeencitraat of ovulatie-inductie met gonadotrofines is ook beschreven bij AGS-patiënten.

2.2 Ovariële bijnierrest tumoren

In tegenstelling tot de hoge prevalentie van TART bij mannelijke AGS patiënten, is de aanwezigheid van ovariële bijniertumoren (OART) zeer zeldzaam. Tot dusver zijn slechts enkele casus gepubliceerd. Screening op OART is niet geïndiceerd. In specifieke gevallen van persistent hyperandrogenisme kan nadere diagnostiek geïndiceerd zijn (bijv. met MRI, CT of PET-scan of sampling). Dit is zeker ook van toepassing bij patiënten die op kinderleeftijd bilaterale adrenalectomie hebben ondergaan.

3. Gonadale dysfunctie bij niet-klassieke AGS

Patiënten met de niet-klassieke vorm van AGS hebben meer enzymatische restactiviteit dan bij de klassieke vorm. Zij hebben geen aldosterondeficiëntie en vaak (maar niet altijd) een normale cortisolsynthese. De verhoging van bijnierandrogenen staat bij deze vorm van AGS centraal. Het kan leiden tot klachten van hirsutisme, menstruele dysfunctie en acne. Deze klachten zijn met name bij vrouwen relevant. Ook hier kunnen de bijnierandrogenen gesupprimeerd worden door het gebruik van glucocorticoïden met een terugkoppeling op de ACTH productie

Echter, als er geen sprake is van kinderwens, dan is glucocorticoïd behandeling bij vrouwen met niet-klassieke AGS vaak niet nodig. Bij adolescenten en volwassenen die op kinderleeftijd zijn behandeld, kan worden overwogen de glucocorticoïd behandeling te staken (indicatie stressinstructies is dan afhankelijk van uitkomst Synacthen-test, cortisol met LCMS te meten vanwege kruisreactie met precursors). Redenen om wel te behandelen met glucocorticoïden zijn subfertiliteit, TART of bijniertumoren of uitgesproken hyperandrogene klachten. Milde klachten van hirsutisme zijn soms met alleen orale anticonceptiva voldoende onder controle te houden.

Bij vrouwen met de niet-klassieke vorm van AGS is de kans op spontane zwangerschap groter dan bij vrouwen met de klassieke vorm van AGS. Fertiliteitsproblemen bij niet-klassieke AGS hebben hetzelfde ontstaansmechanisme als bij klassieke AGS (zie boven). Met glucocorticoïdbehandeling wordt de tijd tot conceptie korter en is mogelijk ook de kans op miskraam verminderd. Dezelfde behandelstappen kunnen worden gezet als onder 2.1 beschreven.

4. Multidisciplinaire behandeling bij urogenitale en psychoseksuele problematiek

Vrouwen met de klassieke zoutverliezende vorm van AGS zijn vaak al op kinderleeftijd geopereerd aan de genitalia externa (vaginaplastiek, clitorisreductie). Op volwassen leeftijd kunnen vrouwen met AGS last hebben van mictieklachten, pijnklachten en/of seksuele problemen. Het is van belang om hier actief naar te vragen. Als deze klachten bestaan, dan is verwijzing naar een gynaecoloog, uroloog, psycholoog en/of seksuoloog, bij voorkeur in een multidisciplinair verband (DSD-team), van toegevoegde waarde.

5. Preconceptionele zorg bij AGS: erfelijkheidsadvies en preconceptioneel consult

AGS is een autosomaal recessief ziektebeeld. Een AGS-patiënt draagt zijn/haar erfelijke aanleg over op het kind: het kind wordt dan in ieder geval drager. De kans dat het kind daadwerkelijk AGS heeft is afhankelijk van dragerschap van een *CYP21A2* mutatie bij de partner. Dit dragerschap kan met genetisch onderzoek worden vastgesteld. Ook bij een patient(e) met niet-klassieke AGS is dragerschapsonderzoek bij de partner geïndiceerd. Dit heeft ermee te maken dat de meeste patienten compound heterozygoot zijn en dus ook een 'ernstige' mutatie kunnen overdragen aan hun kind.

We verwijzen naar de **richtlijn Preconceptioneel advies bij AGS (2020)**, in de Richtlijnendatabase van de FMS. Het onderwerp Prenatale dexamethasontherapie ter preventie virilisatie wordt hierin ook uitgebreid beschreven.

De bovengenoemde richtlijn focust op de genetische aspecten en de verhoogde kans dat de foetus AGS heeft. Preconceptionele zorg behelst echter meer dan deze aspecten. Het is aan te bevelen om voor een zwangerschap een preconceptioneel consult bij de gynaecoloog af te spreken, met het oog op het voorbespreken van een zwangerschap en de keuzes rondom partus (in relatie tot eerdere urogenitale operaties).

6. Behandeling tijdens zwangerschap bij een patiënte met AGS

In de zwangerschap is de begeleiding van een vrouw met AGS te vergelijken met die bij een vrouw met primaire bijnierschorsinsufficiëntie zoals M. Addison. Er is indicatie voor obstetrische controles in de tweede of derde lijn. In het begin van de zwangerschap is het raadzaam om advies te geven over wat te doen met hydrocortison bij (zwangerschaps)braken.

Monitoring in de zwangerschap gebeurt op basis van kliniek en symptomen van (over- of) onderdosering. Het is niet zinvol om 17-OHP of androgenen te meten omdat er onder invloed van de zwangerschap fysiologisch al sterk verhoogde spiegels ontstaan. Dit zou tot onnodige onrust kunnen leiden en problemen bij de interpretatie. Het kind is beschermd tegen de bijnierandrogenen van moeder door de placentaire aromatisatie. Als er opvallende hyperandrogene tekenen bij de zwangere zouden ontstaan, is nadere diagnostiek geïndiceerd. In het 2^e of 3^e trimester kan dosisverhoging van de hydrocortison nodig zijn, dit op geleide van de kliniek (en dus niet op basis van biochemische bepalingen): klachten suggestief voor hypocortisolisme (zoals ernstige vermoeidheid, malaise, nausea of hypotensie) rechtvaardigen een dosisverhoging van de hydrocortison van 20-40%. Fludrocortison dosis wordt over het algemeen niet aangepast, renine-uitslagen zijn in de zwangerschap geen betrouwbare maat voor fludrocortison-instelling. Het gebruik van dexamethason moet worden vermeden omdat dit de placenta passeert. Alleen in uitzonderlijke situaties kan dexamethasonbehandeling worden overwogen (paragraaf 5) . Bij de partus is vanzelfsprekend een stress-schema geïndiceerd, zie Bijniernet.

Literatuur

Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL, Miller WL, Murad MH, Oberfield SE et al.. **Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline J Clin Endocrinol Metab 2018** 103 4043-4088.

Claahsen-van der Grinten HL, Stikkelbroeck N, Falhammar H, Reisch N. **Management of Endocrine disease: Gonadal dysfunction in congenital adrenal hyperplasia (CAH). Eur J Endocrinol. 2020** Dec 1:EJE-20-1093 (epub ahead of print)

Hedi L Claahsen – van der Grinten, MD, PhD, Phyllis W Speiser, MD, S Faisal Ahmed, FRCPCH, Wiebke Arlt, MD, DSc, Richard J Auchus, MD, PhD, Henrik Falhammar, MD, PhD, Christa E Flück, MD, Leonardo Guasti, PhD, Angela Huebner, PhD, Barbara B M Kortmann, MD, PhD, Nils Krone, MD, Deborah P Merke, MD, Walter L Miller, MD, Anna Nordenström, MD PhD, Nicole Reisch, MD, David E Sandberg, PhD, Nike M M L Stikkelbroeck, MD, PhD, Philippe Touraine, MD, PhD, Agustini Utari, MD, PhD, Stefan A Wudy, MD, Perrin C White, MD, **Congenital adrenal hyperplasia – current insights in pathophysiology, diagnostics and management, Endocrine Reviews, 2021;**

Richtlijn Preconceptioneel advies bij AGS, FMS Richtlijndatabase,
https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/preconceptioneel_advies_bij_agz/startpagina_-_preconceptioneel_advies_bij_agz.html

SmPC Efmody® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/efmody-epar-product-information_nl.pdf