

Het adrenogenitaal syndroom (AGS)

Werkboek voor diagnostiek en behandeling

Opgesteld door de adviescommissie neonatale screening AGS/CH

Redactie:

Prof. Hedi L. Claahsen – van der Grinten

Kinderarts – endocrinoloog

Radboudumc

Inhoudsopgave

Lijst van afkortingen

Voorwoord	1
1. Het Adrenogenitaal syndroom (AGS) – algemene inleiding	2
2. Neonatale screening op AGS - Organisatie	7
3. Diagnostiek bij verdenking op AGS	8
4. Behandeling AGS in het eerste levensjaar	11
5. Beleid bij positieve screening zonder definitieve diagnose AGS	14
6. Medicamenteuze behandeling van AGS in de niet-acute fase	16
7. Behandeling in stress situaties	21
8. Urogenitale chirurgie bij meisjes met AGS	24
9. Psychologisch begeleiding	27
10. DNA diagnostiek en genetische counseling	37
11. Perinataal beleid verhoogd risico op AGS	39
12. Gonadale functie en Fertiliteit	44
13. Transitie	49
14. Patiëntenvereniging en andere nuttige links	55
15. Literatuur	56
16. Bijlagen	58
1. Ledenlijst adviescommissie neonatale screening – AGS	
2. Bereikbaarheid Medisch Adviseurs	
3. Stressschema in de thuissituatie	
4. Perioperatief stressschema	
5. Psychologische begeleiding in verschillende levensfasen	
6. Voorbeeldbrief ouders prenataal beleid	

Lijst van afkortingen

AGS	Adrenogenitaal syndroom
ANS	Adviescommissie neonatale screening
CAH	Congenitale adrenale hyperplasie
17OHP	17-hydroxyprogesteron
A	Androsteendion
21DF	21 deoxycortisol
11DF	11 deoxycortisol
HC	Hydrocortison
FC	Fludrocortison
SW	Salt wasting
SV	Simple virilising
NC	Non classic
LO	Late onset

Voorwoord

Het adrenogenitaal syndroom (AGS) is een van de meest voorkomende autosomaal recessief overervende ziekten met een hoge dragerschapsfrequentie in Nederland. In meer dan 90% van de gevallen betreft het een 21-hydroxylase deficiëntie (21OHD), leidend tot een verminderde productie van glucocorticoiden en meestal ook mineralocorticoiden met het risico op een ernstige klinische conditie na de geboorte. Om die reden is in 2000 de neonatale screening op AGS in Nederland ingevoerd.

De adviescommissie neonatale screening (ANS) – AGS is ingesteld door de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) en heeft tot doel het bewaken en optimaliseren van de neonatale screening, diagnostiek en behandeling van kinderen met AGS. In het werkboek AGS worden de meest recente opvatting over diagnostiek en behandeling van kinderen met AGS zoals vastgesteld binnen de ANS - AGS samengevat. In dit werkboek beperken wij ons tot de diagnostiek en behandeling van AGS op basis van 21 hydroxylase deficiëntie. Het boek is bedoeld voor kinderendocrinologen en kinderartsen met interesse op het gebied van de kinderendocrinologie, die kinderen met AGS behandelen en begeleiden. Wij hopen dan ook dat het werkboek zal leiden tot een optimaal en uniform beleid bij de behandeling en follow-up van kinderen met AGS.

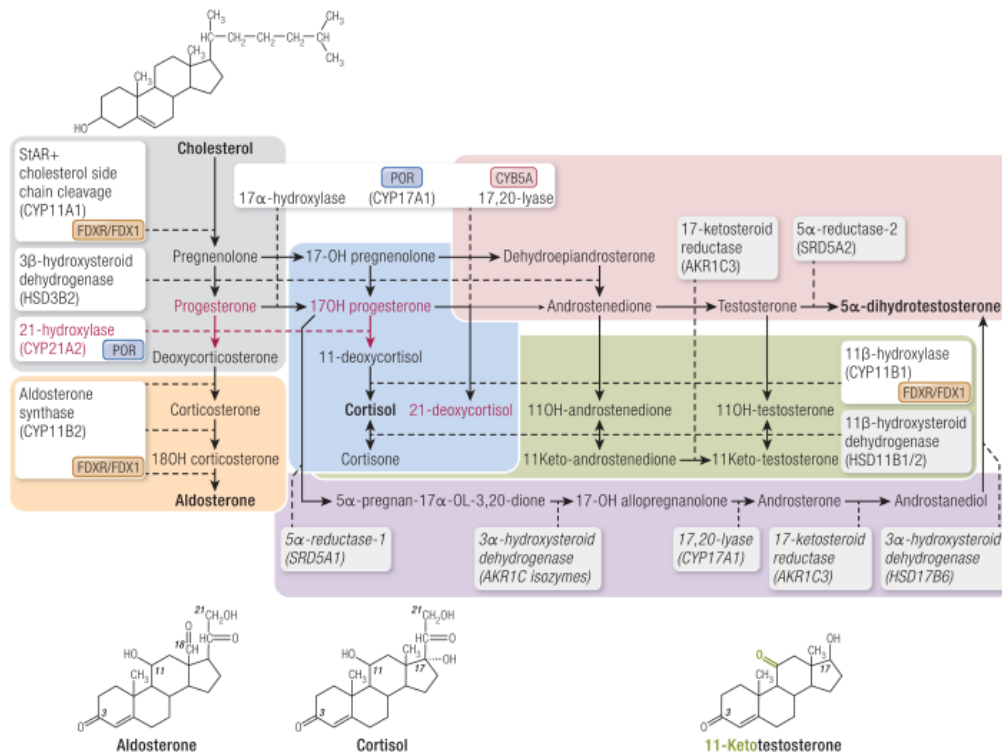
Namens de adviescommissie neonatale screening AGS,
Prof. Hedi L. Claahsen – van der Grinten
Voorzitter

1. HET ADRENOGENITAAL SYNDROOM - ALGEMENE INLEIDING

In dit hoofdstuk wordt een samenvatting gegeven van de embryonale seksuele ontwikkeling en op de pathogenese van het adrenogenitaal syndroom. In dit hoofdstuk wordt een beknopt overzicht gegeven over het ziektebeeld. Voor meer verdieping wordt verwezen naar de literatuur. <https://doi.org/10.1210/edrev/bnab016>

Inleiding

Het adrenogenitaal syndroom (AGS) is een groep erfelijke aandoeningen, die worden veroorzaakt door een defect in de synthese van cortisol in de bijnierschors. Onder normale omstandigheden wordt uit cortisol en aldosteron cholesterol via een aantal enzymatische stappen (steroïd precursors) gevormd (figuur 1). Bij AGS is er in meer dan 90% van de gevallen sprake van een 21-hydroxylase deficiëntie (21OHD). Biochemisch uit zich een 21OHD defect in een tekort aan cortisol (glucocorticoïd) en aldosteron (mineralocorticoïd) en een accumulatie van steroïd precursors zoals 17-hydroxyprogesteron (17OHP) en adrenale androgenen. In 4% van de patiënten met AGS betreft het een 11 β -hydroxylase deficiëntie en in 1 % een 3 β -dehydrogenase deficiëntie. In dit werkboek beperken wij ons tot de bespreken van 21OHD. De minder frequent voorkomende enzymdeficiënties zullen niet besproken worden. Glucocorticoïden induceren een toename van de cardiale contractiliteit en output en stimuleren de gluconeogenese. Tekort aan cortisol zal resulteren in hypotensie en hypoglykemie resulterend in een levensbedreigende Adisons crisis. Aldosteron is verantwoordelijk voor de natrium terugresorptie in de nier. Een tekort zal resulteren in renaal zoutverlies resulterend in hyponatriemie en dehydratie. Verhoogde adrenale androgenen leiden tot virilisatie van het vrouwelijke extern genitaal reeds in utero en op kinderleeftijd toegenomen lengtegroei en versnelde skeletrijping.



Figuur 1: Schema van de steroid synthese in de bijnierschors en de daarbij betrokken enzymen.

Uit: Claahsen – van der Grinten et al. *Endocrine Reviews* 2022, 43: 91-159

Cortisol is het belangrijkste glucocorticoïd dat door de bijnier wordt geproduceerd. De synthese staat onder invloed van ACTH (adreno-corticotrofin hormoon) uit de adenohipofyse, waarvan de secretie weer wordt gecontroleerd door CRH (corticotrofin-releasing hormoon). Toename van cortisol heeft een remmende werking op de productie van CRH en dus op ACTH. Als er geen of onvoldoende cortisol wordt geproduceerd zal een continue stimulatie van de bijnierschors tot bijnier hyperplasie leiden

Epidemiologie

In Nederland is de prevalentie 1: 12.000 - 15.000. In geïsoleerde gebieden zoals Alaska en bepaalde gebieden in Frankrijk en Italië werd een veel hogere prevalentie gevonden van respectievelijk 1:288, 1:4111 en 1:5580.

Historie

In 1865, werd de eerste patiënt met AGS beschreven door De Crecchio in een artikel genaamd; “un caso di apparenze virili in una donna” (DeCrecchio1865). Het betrof hier een man Giuseppe, die op volwassen leeftijd na een gastro-enteritis overleed en bij obductie een vagina, uterus en eierstokken bleek te hebben. Giuseppe werd bij geboorte als meisje aangegeven maar functioneerde vanaf de leeftijd van 4 jaar als jongen. Sindsdien zijn er diverse vrouwelijke patiënten met virilisatie en bijnierafwijkingen beschreven maar het heeft tot 1950 geduurd voordat de oorzaak van de abnormale steroid productie werd ontdekt (Bongiovanni 1963). Het eerste

review artikel dateert uit 1963 waarin diverse enzymdeficiënties lijdend tot het adrenogenitaal syndroom werden beschreven. Eind zestiger jaren werd in de Engelse literatuur de naam veranderd in congenitale bijnier hyperplasie, aangezien de aanwezigheid van genitale afwijkingen afhankelijk is van het type enzymdeficiëntie en het geslacht (Bongiovanni 1963).

Embryonale ontwikkeling en anatomie van de bijnier

Gedurende de zwangerschap speelt de foetale bijnierschors samen met de placenta een belangrijke rol in de foetomaternalen steroïd synthese. In de 6^{de}-7^{de} week begint de foetale bijnier steroïden te produceren. In de placenta wordt vanuit foetale bijnier steroïden oestradiol en oestriol geproduceerd. Oestriol in de urine van een zwangere is een belangrijke parameter voor de functie van de foetale bijnier. De foetale bijnier wordt primair gereguleerd door foetaal ACTH, welke geproduceerd wordt vanaf de 8^{ste} postconceptionele week. Elke vorm van enzymdeficiëntie in de steroïd synthese heeft invloed op de ontwikkeling van de bijnier. Antenataal heeft alleen een verhoogde androgeen productie invloed op de foetus. Een te lage concentratie aan cortisol of aldosteron worden adequaat door de moeder opgevangen.

De uitgerijpte bijniercortex heeft 3 zones waarin verschillende steroïden geproduceerd worden:

- De buiten laag is de zona glomerulosa verantwoordelijk voor de aldosteron productie
- De tweede laag is de zona fasciculata verantwoordelijk voor de cortisol productie
- De binnenste laag is de zona reticularis waarin de adrenale androgeen productie plaats vindt

Normale seksuele ontwikkeling in utero

De embryonale ontwikkeling van gonaden en geslachtsorganen is in aanleg bi-potent tot de 7de postconceptionele week. In de foetus, zijn zowel Muellerse als Wolffse structuren aanwezig. De Muellerse structuren kunnen zich ontwikkelen tot uterus, tuba en het bovenste 1/3 deel van de vagina. De Wolffse structuren kunnen zich ontwikkelen tot epididimis, vas deferens en vesiculae seminalis. Onder invloed van onder andere de aanwezigheid van de testis determinerende factor (gelokaliseerd op het Y-chromosoom) begint de gonade zich te ontwikkelen in de mannelijke richting. Testosteron wordt geproduceerd door de Leydig cellen waardoor differentiatie van de Wolffse structuren. Daarnaast produceert de testis in de Sertolli cellen een factor die de ontwikkeling van Müllerse structuren remt (anti muellerian hormone = AMH). De mannelijke externe genitalia differentiëren in een penis en scrotum onder invloed van lokaal geproduceerd testosteron. In afwezigheid van AMH zullen de Muellerse structuren zich ontwikkelen tot vrouwelijke interne genitalia, uterus en eileiders. Bij afwezigheid van testosteron ontwikkelen de Wolffse structuren niet en ontwikkelen de externe genitalia zich in vrouwelijke richting onafhankelijk van het karyotype. Androgeen productie door de bijnier tijdens de foetale ontwikkeling

verstoort de normale ontwikkeling van vrouwelijke externe genitalia en leidt tot virilisatie van het uitwendige genitaal.

Klassiek		Niet klassiek
Salt wasting	Simple virilising	Late onset
Enzymactiviteit 0 -1% Cortisol ↓↓↓ Aldosteron ↓↓↓ Androgenen ↑↑↑	Enzymactiviteit 1 - 2% Cortisol ↓↓ Aldosteron = Androgenen ↑↑	Enzymactiviteit 20 - 50% Cortisol ↓ / = Aldosteron = Androgenen ↑↑

Figuur 2: Classificatie AGS 21 hydroxylase deficiëntie

Symptomen AGS

AGS kan worden ingedeeld in 2 hoofdgroepen: de “klassieke” vorm van AGS en de “niet-klassieke” mildere vorm van AGS afhankelijk van de residuele enzymatische activiteit. In de praktijk zijn de overgangen echter meer vloeiend (tabel 1).

Symptomen klassieke AGS in de neonatale periode o.a.

- onvoldoende gewichtstoename
- braken, slecht drinken, dehydratie
- ambigue genitalia bij meisjes
- hyperpigmentatie
- hypoglycemie
- renaal zoutverlies (75%), hyponatriemie, hyperkaliemie

Symptomen niet-klassieke AGS op de basisschoollleeftijd o.a.

- pubisbeharig
- Acne, transpiratiegeur
- (milde) groeiversnelling, voorlopende skeletleeftijd

Symptomen niet-klassieke AGS op de adolescentenleeftijd o.a.

- Hirsutisme/acne
- -menstruatiestoornissen

De klassieke vorm van AGS wordt gekenmerkt door een tekort aan cortisol en in 75% van de patiënten is er ook een tekort aan aldosteron (de klassieke salt wasting (SW) vorm). Klinisch uit dit tekort zich in gewichtsverlies, hypotensie, hypoglykemie, hyponatriëmie en hyperkaliëmie.

De hyponatriëmie wordt pas na de eerste levensdagen klinisch manifest. In de 2^{de} levensweek kunnen deze patiënten dan ook door braken, dehydratie en acidose een ernstige zout verliezend crisis ontwikkelen met ene hoge kans op mortaliteit. Om die reden is de neonatale screening op AGS in veel landen over de wereld geïmplementeerd.

Behalve een tekort aan cortisol en aldosteron is er ook sprake van een overproductie van adrenale androgenen. Hierdoor kunnen meisjes prenataal viriliseren (figuur 2). De virilisatie kan variëren van een lichte clitorisvergroting met geringe labiale fusie tot complete fusie en rugering van de gonadale wallen met aanwezigheid van een urethra uitmonding aan de top van de phallus (Prader1954). In het laatste geval wordt het meisje vaak ten onrechte voor een jongetje aangezien.

Een residuele enzymactiviteit van 1 – 2 % is voldoende voor een adequate aldosteron productie. Patiënten ontwikkelen dan geen elektrolytstoornissen, maar is er wel sprake van cortisol gebrek en virilisatie (klassieke simple virilising (SV) vorm).

Naast de klassieke vormen van AGS bestaat de mildere niet-klassieke ("late-onset") variant van AGS. Deze vorm van AGS kan zich, afhankelijk van de ernst van het enzymtekort, op de kleuterleeftijd presenteren met verschijnselen van een pubertas praecox of op de adolescentenleeftijd met hirsutisme en acne. Een cortisol tekort wordt bij deze patiënten over het algemeen niet gezien. Wel hebben patiënten vaak een suboptimale cortisol oploop na ACTH stimulatie. IN deze gevallen wordt wel een stress schema met glucocorticoïden geadviseerd.

2. NEONATALE SCREENING AGS – ORGANISATIE

De coördinatie van het 'hielprik programma' is in handen van het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) van het RIVM. Het CvB heeft een Programmacommissie Neonatale Screening (PNS) ingesteld die het CvB adviseert.

Voor uitgebreide informatie over de organisatie van de neonatale screening verwijzen wij naar de website van het RIVM over neonatale screening:

Hieiprik voor professionals | Prenatale en neonatale screeningen (pns.nl)

De huidige (stand 12-2022) gehanteerde AGS afkapgrenzen voor verwijzing zijn:

Zwangerschapsduur (weken ^{+dagen}) of Geboortegewicht (gram)	OHP (nmol/l bloed)				
	0-24	25-54	55-104	105-199	≥ 200
≤ 33 ⁺⁰ of ≤ 2100	negatief	negatief	negatief	negatief	niet-conclusief
33 ⁺¹ ≤ duur ≤ 35 ⁺⁰ of 2101 ≤ gewicht ≤ 2500	negatief	negatief	negatief	niet-conclusief	afwijkend
35 ⁺¹ ≤ duur ≤ 36 ⁺⁰ of 2501 ≤ gewicht ≤ 2700	negatief	negatief	niet-conclusief	afwijkend	afwijkend
≥ 36 ⁺¹ of ≥ 2701 of onbekend	negatief	niet-conclusief	afwijkend	afwijkend	afwijkend

Bij een niet-conclusieve uitslag worde ene tweede tier ingezet waarbij de concentratie van 21-deoxycortisol wordt bepaald:

Uitslag eerste tier OHP	Uitslag tweede tier 21DOCL (nmol/l)	Actie
Afwijkend	niet van belang	verwijzing op basis van 1 ^e tier
Niet-conclusief	≥ 2, afwijkend	verwijzing op basis van 2 ^e tier
Niet-conclusief	< 2, negatief	geen actie
Negatief	niet van toepassing	geen actie

Positieve uitslagen worden rechtstreeks door de medische adviseur met de huisarts en het betrokken centrum gecommuniceerd. Contact adressen zijn de vinden in bijlage 2.

3. DIAGNOSTIEK BIJ VERDENKING OP AGS

In dit hoofdstuk wordt ingegaan op de diagnostiek bij verdenking op AGS in 3 verschillende situaties. Hierbij wordt zowel de anamnese, het lichamelijk onderzoek en de aanvullende diagnostiek in detail beschreven.

Diagnostiek naar AGS in de neonatale periode kan geïndiceerd zijn in 3 situaties:

- 1 Een neonaat met ambigue genitalia externa
- 2 Afwijkende neonatale screeningsuitslag voor AGS
- 3 Potentiële Addisonse crisis bij fout negatieve of nog niet bekende screeningsuitslag

3.1 Diagnostiek bij een neonaat met ambigue genitalia

Hiervoor verwijzen wij naar de landelijke richtlijn endocriene diagnostiek na een neonaat met onduidelijk genitaal (2018) opgesteld door de werkgroep kinderendocrinologie/Laboratorium-geneeskunde van het landelijk netwerk DSDnetNL.

<https://www.nvk.nl/themas/kwaliteit/richtlijnen/richtlijn?componentid=6881282&tagtitles=Endocrinologie>

3.2 Diagnostiek bij verwijzing i.v.m. afwijkende hielprik AGS

Bij een positieve hielprik voor AGS wordt het kind zo spoedig mogelijk (uiterlijk om 12.00 de volgende dag) verwezen naar ene kinderendocrinologisch centrum voor aanvullende diagnostiek (bijlage 2). Ouders worden via de huisarts geïnformeerd over de positieve screeningsuitslag en krijgen een informatiebrief over AGS. **83061_007747_AGS_Factsheet TG.pdf**

Criteria voor opname:

- Dehydratie
- Spugen/Slecht drinken
- Ernstige hyponatriemie
- Twijfel over adequate educatie van ouders in poliklinische setting
- Taalbarrière, die de educatie belemmert
- Twijfel over medicatie inname

Anamnese:

- Zwangerschapsduur
- Geboortegewicht
- Perinatale problemen
- Klinische verschijnselen
- Spugen
- Slecht drinken
- Gewichtsbeloop
- Uitslag AGS-screening via het screeningslaboratorium

Familieanamnese:

- AGS in de familie
- Fertiliteit moeder
- Virilisatie moeder tijdens de zwangerschap

Lichamelijk onderzoek:

- Algehele conditie
- Palpabele gonaden
- Gewicht
- Prader stadium
- Lengte
- Beharing
- Hoofdomtrek
- Polsfrequentie
- Bloeddruk
- Hyperpigmentatie

Aanvullende biochemische diagnostiek:

- Serum:
 - Natrium, Kalium, Renine of Plasma Renine Activiteit (PRA)
 - 17-hydroxyprogesteron (17OHP), 21 deoxycortisol (21DF), Androsteendion (A)
 - 11 deoxycortisol (11DF)
 - ACTH (EDTA op ijs)

PM Alle steroïd bepalingen dienen gechromatografeerd bepaald te worden vanwege de kans op foute uitslagen ten gevolge van cross reactiviteit.

- PM Karyotypering bij fenotypisch jongen zonder palpabele gonaden

- Urine (portie):
 - o Natrium, Kalium
 - o PM Steroïd profiel urine
- DNA onderzoek: indien klinisch en laboratoriumonderzoek de diagnose AGS is bevestigd. Benodigd voor bepaling DNA:
 - o Neonaten: 2 - 5 ml EDTA-bloed
 - o Oudere kinderen: minimaal 5 - 10 ml, indien mogelijk 20 ml EDTA
 - o Volwassenen: 20 ml EDTA-bloed

Beeldvormende technieken

- ECHO bijnier kan van toegevoegde waarde zijn. Echter normale bevindingen sluiten een AGS niet uit.
- Bij niet palpabele gonaden altijd op zoek gaan naar gonaden en aanleg uterus
- Bij ernstige hyponatriemie moet men ook denken aan een pseudo-hypoaldosteronisme veroorzaakt door een relatieve ongevoeligheid voor aldosteron tgv urineweginfectie en of aanlegproblemen van het urogenitaal systeem. Daarom is een echografisch onderzoek van de nieren geïndiceerd.

3.3 Diagnostiek bij potentiële Addisonse crisis of met fout negatieve of nog niet bekende screeningsuitslag

Voor diagnostiek zie 3.2.

4. BEHANDELING AGS IN HET EERSTE LEVENSJAAR

In dit hoofdstuk worden de algemene richtlijnen voor medicamenteuze behandeling in het eerste levensjaar beschreven. Hierbij wordt ook ingegaan op de eerste opvang in de acute fase na de geboorte.

4.1. Algemene richtlijnen

De voorkeur gaat uit naar poliklinische instelling. Een indicatie voor opname kan zijn:

- Dehydratie
- Spugen
- Slecht drinken
- Ernstige hyponatriemie/hyperkaliemie
- Twijfel over adequate educatie van ouders in een poliklinische setting
- Taalbarrière
- Twijfel over medicatie-inname

Medicamenteuze behandeling wordt altijd gestart **NA** afname van diagnostiek (zie hoofdstuk 3).

4.2. Beleid bij Addisonse crisis (neonaat 2 – 5 kg)

Vocht:

- onderhoud: 150-180 ml/kg/dag
- dehydratie: gewicht onder geboortegewicht beschouwen als maat voor dehydratie (aantal gram = aantal ml)

Natrium:

- onderhoud: 2 mmol/kg/dag p.o. of i.v.
- deficit: $0,7 \times \text{act.gew. (kg)} \times (135 - \text{actueel Na}) + ((\text{geb.gew} - \text{act.gew}) \times \text{act. Na}) = \text{mmol Na}$ tekort in 24 -36 uur.

Medicatie:

- Hydrocortison (HC) 2 mg/kg i.v. in een gift. Daarna 3 dd 5 mg i.v. of p.o en afbouwen op geleide van de kliniek.
- Fludrocortison (FC) 2 dd 62,5 – 100 microgram p.o. afhankelijk van der ernst van het klinisch beeld.

4.3. Behandeling van het niet acuut bedreigde kind

4.3.1 Medicatie (Neonaten 2 – 5 kg)

Hydrocortison (HC): 3 dd 1 mg (=onderhoudsdosering). Een hogere dosis kan nodig zijn als er sprake is van symptomen. De medicatie wordt gegeven op de tijden 7.00h – 15.00h – 23.00h. In de loop van het eerste levensjaar wordt de hydrocortison dosis verhoogd op geleide van de 17OHP en androsteendion waarden in het bloed.

Fludrocortison (FC): Bij alle neonaten met de sterke verdenking op AGS wordt naast hydrocortison ook met FC begonnen tenzij er sterke argumenten zijn dat er geen sprake is van zoutverlies. De start dosis is 2 dd 62,5 - 100 µg p.o en verder titreren afhankelijk van regelmatige renine waarden en bloeddruk monitoring. Het is belangrijk om in de eerste weken de renine waarde frequent te controleren omdat over het algemeen al snel een dosis aanpassing plaats moet vinden.

HC heeft ook een mineralocorticoïd effect. Voorbeeld dosis: 20 mg HC is equivalent aan 0,1 mg FC, wat betreft het mineralocorticoïd effect. Bij afbouwen van de initiële dosis HC neemt ook het mineralocorticoïd effect af, waardoor latent zoutverlies manifest kan worden.

NaCl: NaCl 10% (1 ml = 1,71 mmol) 2,0 ml/kg/dag verdeelt over de voedingen. Over het algemeen wordt begonnen met 6 dd 1 NaCl 10%. Afbouwen tot stoppen gebeurt in de eerste 4 levensmaanden. NaCl 10% is beschikbaar in verschillende vormen. Deels wordt de drank door de apotheek bereid maar er kunnen ook kosten aan verbonden zijn. Neem hiervoor contact op met de apotheek. Sommige apotheken leveren 5% drank. Dit kan potentieel leiden tot miscommunicatie met ouders en over of onderdosering.

Voor stress medicatie zie hoofdstuk 7.

4.3.2 Voorlichting ouders

- Ziektebeeld AGS (zie voorbeeld e learning AGS Radboudumc: **Meer informatie - Radboudumc**)
- Educatie in het geven van medicatie
- Stressdosering (zie hoofdstuk 7)
- Bereikbaarheid behandelingsteam
- Patiëntenvereniging (NVACP) <https://bijniervereniging-nvacp.nl/>
- BijnierNET <https://www.bijniernet.nl/>
- Bijnier APP

4.3.3 Psychologische begeleiding

Ouders maken in de eerste week kennis met de kinderpsycholoog. Verdere contacten vinden plaats na afspraak met ouders (zie ook hoofdstuk 10)

4.3.4 Follow up

Poliklinische controle:

- Eerste maand: 1 keer/week afhankelijk van de conditie
- 2 - 6 maanden: elke 4 – 6 weken
- 6 – 12 maanden: elke 8 weken

Onderzoek bij elke poli controle:

- Lengte, gewicht, RR (Dynamap)
- Bloedonderzoek:
 - o Renine
 - o Na, K in serum en urine
 - o 17OHP en A: na 3 – 6 maanden, in het eerste levensjaar niet bij elke poli controle en slechts op indicatie (gechromatografeerd, LCMS)

of

- Urine: steroïd profiel in de urine ochtend, middag en avond porties

Een voorbeeld voor het zorgpad AGS is te vinden onder **Zorgpad - Radboudumc**

5. BELEID BIJ POSITIEVE SCREENING ZONDER BEVESTIGENDE DIAGNOSE

Bij kinderen met een positieve AGS-screeningsuitslag zonder aanwijzingen voor zoutverlies en met een goede gewichtstoename, kan in de neonatale fase overwogen worden om niet direct medicamenteus te behandelen en de definitieve bevestigingsdiagnostiek verricht in de expertisecentra af te wachten. Differentiaal diagnostisch moet hierbij gedacht worden aan een milde enzymdeficiëntie (niet klassieke vorm) of een fout positieve screeningsuitslag (bv bij een prematuur of ziek kind).

Men moet zich realiseren dat de hoogte van de screeningsuitslag slechts een aanwijzing kan zijn voor de ernst van het ziektebeeld zonder nog aangetoonde betrouwbare correlatie. Ook een slechts licht verhoogde 17OHP waarde kan een uiting zijn van een ernstig fenotype. Criteria voor een afwachtend beleid zijn daarom vooral de afwezigheid van symptomen, toename gewicht en normale mineralen in het bloed. De laboratoriumuitslagen (17OHP, A, 21DF) zijn over het algemeen na maximaal 2 dagen bekend. Ouders worden in die tijd geadviseerd om het kind minimaal elke 3 uur te voeden en te letten op voldoende gewichtstoename (regelmatig wegen) en symptomen van spugen en sufheid om een zich later ontwikkelende Addisonse crisis nog tijdig op te sporen. Soms kan een additionele natrium meting in het bloed noodzakelijk zijn bij twijfel over voldoende gewichtstoename. Als de uitslagen van 17OHP, A en 21DF bij laboratoriumonderzoek binnen normaal bereik zijn is er sprake van een fout positieve screeningsuitslag en is verdere follow up niet noodzakelijk.

Bij licht verhoogde uitslagen van 17OHP, 21DF en A in de bevestigingsdiagnostiek moet men rekening houden met een mildere vorm van AGS dan wel met een fout positieve screeningsuitslag. Geadviseerd wordt om hierbij de eigen leeftijdsspecifieke referentiewaarden van het laboratorium aan te houden. Hierbij is de betrouwbaarheid van de laboratoriumuitslagen essentieel.

Afhankelijk van de uitslagen is er

1. Sprake van sterke verdenking op AGS = volg hoofdstuk 4
2. Geen aanwijzing voor AGS = geen follow up nodig
3. Dubieuze uitslagen = zie verder

Follow up bij dubieuze laboratoriumuitslagen

4 weken post partum poliklinische evaluatie:

- Kliniek
- Gewicht en gewichtsbeloop
- Lengte
- Bloeddruk

Aanvullende diagnostiek:

- 17OHP, A, 21 DF, 11DF, Na, K, glucose, renine, ACTH
- Na urine

Bij persisterende twijfel aan de diagnose overwegen:

- DNA Diagnostiek
- Synacthen test

6. MEDICAMENTEUZE BEHANDELING AGS IN DE NIET ACUTE FASE

In dit hoofdstuk wordt de medicamenteuze behandeling van AGS in de verschillende levensfase beschreven en adviezen gegeven voor de monitoring van de behandeling.

De behandeling van AGS op kinderleeftijd heeft twee hoofddoelen:

- Substitutie van de deficiënties van glucocorticoïden en meestal ook mineralocorticoïden ter preventie van Addisonse crisis en zoutverlies
- Suppressie van de pathologische adrenale androgeen secretie.

Klinische behandeldoelen op kinderleeftijd zijn:

- Normale groei en puberteitsontwikkeling
- Bereiken van een eindlengte binnen de target range
- Preventie van Addisonse klachten
- Preventie van progressieve virilisatie bij meisjes (groei van de clitoris)
- Vermijden van lange termijn complicaties (zie verder)
- Behoud van fertiliteit

6.1. Glucocorticoïden

Bij kinderen is hydrocortison (HC), de synthetische vorm van cortisol het medicament van keuze. Er zijn geregistreerde tabletten in sterktes van 1, 5, 10 en 20 mg op de Nederlandse markt. Daarnaast zijn er geregistreerde immediate release granulae op de markt (ALKINDI®) in doseringen van 0,5, 1, 2 en 5 mg. Tegenwoordig zijn er ook betrouwbare HC-dranken verkrijgbaar die in het eerste levensjaar gebruikt kunnen worden. Cortison acetaat vereist conversie tot hydrocortison voor biologische activiteit en wordt daarom afgeraden. Ook langer werkende preparaten zoals prednison en dexamethason worden voor de chronische behandeling in principe niet gebruikt vanwege de groei suppressieve werking.

Meestal is voor optimale suppressie van de adrenale androgenen een supra fysiologische dosering van glucocorticoïden noodzakelijk. Daarom is de kans op bijwerkingen van het ontwikkelen van klachten door overbehandeling bij AGS-kinderen groot. Meestal wordt een dosering van glucocorticoïden gebruikt van 10 tot 15 mg/m²/dag verdeeld over 3 doses in verhouding 2-1-1 of 1-1-2. Een dosis van lager dan de gebruikelijke substitutiedosis van 8 mg/m²/dag wordt niet aanbevolen. Er bestaat geen consensus over de timing van de hoogste dosis hydrocortison op

de dag. In enkele centra wordt een hoogste dosis laat in de avond geadviseerd om de vroege ochtend stijging van androgenen te onderdrukken, andere centra adviseren een hoogste dosis in de ochtend om het normale diurnale ritme na te bootsen. Recent onderzoek laat zien dat geen enkele dosis strategie superieur is op de korte termijn, en geadviseerd kan worden om individueel te doseren bij voorkeur op basis van herhaalde metingen van 17OHP en A over de dag.

De behandelingsstrategieën zijn afhankelijk van de leeftijdsfase:

1^e levensjaar:

Hoge doseringen van glucocorticoïden in het eerste levensjaar leiden tot blijvende groeiachterstand met een verminderde eindlengte. In het eerste levensjaar is er ook geen significant negatief effect van verhoogde androgenen op lengtegroei. De dosis HC dient dan ook in het eerste levensjaar zo laag mogelijk gehouden te worden. Wel moet een adequate substitutiedosis hydrocortison gegeven worden. Een gangbare dosis in de eerste 6 levensmaanden is 3-daags 1 mg HC (7.00 – 15.00 – 23.00) en een aanpassing op basis van gemeten A en 17OHP waarden is zelden nodig. Een reden voor ophoging van HC dosis om het eerste levensjaar kan groei van de clitoris zijn op basis van verhoogde androgenen.

2^e – 10/12^e levensjaar (pre puberale fase):

In deze periode lijken effecten op de groei van expositie aan adrenale androgenen veel meer uitgesproken. Zelfs korte perioden van androgene expositie in deze leeftijdsfase leiden tot voorlopen van de skeletleeftijd met uiteindelijk een reductie van de volwassen lengte. Denk hierbij aan chronische verhoogde androgenen in de vroege ochtend. In deze leeftijdsperiode is het dan ook belangrijk om de androgenen gedurende 24 uur binnen normaal bereik te houden. Hiervoor is meestal een licht supra fysiologische dosering HC aangewezen. Daarom moeten ook klinische tekenen van overbehandeling (toename gewicht, hypertensie, afbuigende lengtegroei) goed gemonitord worden. In grotere studies is een terugkerend fenomeen een voorlopende skeletleeftijd bij het begin van de puberteit en de negatieve invloed hiervan op de volwassen eindlengte. Door optimale suppressie van bijnierandrogenen op de kinderleeftijd kan een significante botleeftijdsvoorsprong worden voorkomen. Te adviseren is om de botleeftijd 1 keer per jaar te meten beginnend in het 2^e levensjaar. Bij kinderen met slechte hormonale instelling en met een voorlopende skeletleeftijd kan expositie aan adrenale androgenen leiden tot het ontstaan van een centrale pubertas praecox die tijdelijke behandeling met LHRH-analoga noodzakelijk maakt.

Puberteit:

In de puberteit is er enerzijds sprake van een grote gevoeligheid voor het groei remmende effect van de glucocorticoïden, anderzijds kan een toegenomen secretie aan adrenale androgenen

interfereren met een normale gonadale activiteit en ook leiden tot virilisatie bij meisjes. Daarnaast is er een grotere omzetting van cortisol naar het inactief cortisol door een verminderde activiteit van 11 β -HSD1, waardoor hogere doseringen hydrocortison nodig zijn om dezelfde bloedspiegels cortisol te bereiken. Een hoge dosis glucocorticoïden boven 17 mg/m²/dag geassocieerd met een verminderde eindlengte. Behandeling zal daarom plaats vinden met een zo laag mogelijke dosis hydrocortison met toch adequate suppressie van de bijnierandrogenen. In deze leeftijdsperiode leidt het 3 keer daags medicatieschema vaak tot compliance problemen. Het gebruik van langer werkende glucocorticoïd preparaten zoals prednison is echter in deze fase af te raden vanwege het groei remmende effect van deze medicatie. Hoge doses hydrocortison zullen een partiële zout verliezende status couperen maar bij overgaan naar langwerkende glucocorticoïden na de puberteit zal dan de behoefte aan mineralocorticoïden toenemen.

Bij patiënten bij wie extreem hoge doses glucocorticoïden nodig zijn om suppressie van adrenale androgenen te bereiken kan overwogen worden om additionele behandeling met aromatase remmers te starten om de conversie van androgenen in oestrogenen te remmen en zo een verdere toename van botrijping te vermijden. Hiermee kan mogelijk een verbetering van de groeiselnelheid en botrijping en een minder grote behoefte aan glucocorticoïden bereikt worden. De ervaring hiermee is echter beperkt en slechts experimenteel (zie hoofdstuk 9). Men moet zich realiseren dat met deze behandeling ook de androgeen concentratie zal toenemen. Daarom wordt in sommige studies een combinatie van aromatase remmers met antiandrogenen zoals flutamide geadviseerd. Hiervan zijn echter geen lange termijn resultaten van bekend en vanwege de toxiciteit van deze medicatie wordt deze behandeling niet geadviseerd. Sinds 2022 is ook een modified release HC-preparaat in Nederland geregistreerd onder de naam EFMODY[®] voor AGS patiënten vanaf 12 jaar. EFMODY[®] heeft een langere halfwaarde tijd dan conventionele HC-preparaten en is daardoor meer geschikt om ook de vroege ochtend piek van adrenale androgenen te onderdrukken. EFMODY[®] wordt 2-daags ingenomen waarvan 2/3 in de avond (23.00h) en 1/3 in de ochtend (7.00h) op dit moment is er echter nog geen ervaring met de behandeling van EFMODY[®] op kinder- en jongeren leeftijd. Binnen de ANS AGS is een behandelprotocol opgesteld voor het omzetten van patiënten op Efmody[®].

6.2. Mineralocorticoïden

Alle patiënten met een klassieke vorm van AGS worden vanaf de neonatale periode behandeld met Fludrocortison (FC). De startdosis voor neonaten varieert van 2 dd 62,5 tot 2 dd 100 mcg/dag en is afhankelijk van de inschatting van de ernst van de AGS. Bij al bestaande hyponatriemie wordt over het algemeen een hogere start dosis FC gegeven. Bruikbare medicaties voor

mineralocorticoïd suppleties zijn FC 100 mcg en FC 62,5 mcg tabletten. Een gebruikelijke onderhoudsdosis mineralocorticoïden is voor SW AGS 1-2 keer daags 62,5 mcg tot 1-2 dd 200 mcg. Bij een dergelijke dosis treedt tevens suppressie op van vasopressine en ACTH-spiegels, wat zal leiden tot een lagere glucocorticoïd behoefte.

Met name in de eerste levensmaanden moet de initiële dosis FC vaak aangepast worden omdat in de eerste levensweken een relatieve aldosteron resistentie bestaat en kinderen vaak een hoge start dosis nodig hebben. Controle van de behandeling geschiedt m.b.v. regelmatige (aanvankelijk wekelijkse) bepalingen van renine in het bloed en bloeddrukmetingen. Hypertensie en een te lage renine waarde wijzen op overbehandeling ook bij afwezigheid van een hypokaliëmie.

In de eerste levensmaanden is bij kinderen met de zout verliezende vorm van AGS additioneel NaCl suppletie aangewezen (voor dosering zie hoofdstuk 4). In de loop van de eerste levensmaanden kan de NaCl substitutie over het algemeen probleemloos gestopt worden.

6.3. Glucose

Een ernstig, maar vaak miskend probleem is de aanwezigheid van bijniermerginsufficiëntie bij patiënten met aangeboren glucocorticoïdeficiëntie. Deze bijniermerginsufficiëntie speelt een grote rol bij het ontstaan van hypoglykemie tijdens stress en kent geen oorzakelijke behandeling. Bij alle situaties met klinische ontregeling bij patiënten met AGS dient men bedacht te zijn op hypoglykemie. Behandeling met glucocorticoïden alleen blijkt in de praktijk onvoldoende om hypoglycaemie te behandelen en toediening van extra glucose is dan in deze situatie obligaat. Echter een glucosemeter voor ouders wordt niet standaard geadviseerd.

6.4 Monitoring van de ingestelde therapie

Monitoring van de medicamenteuze behandeling bestaat uit het regelmatig (3-4-maandelijks) controleren van lengte, gewicht, bloeddruk, laboratoriumdiagnostiek en het jaarlijks bepalen van de skeletleeftijd vanaf de leeftijd van 2 – 3 jaar. Bij poliklinische controle dient gevraagd te worden naar zouthonger, polyurie en oedeem en het al of niet bestaan van klachten van orthostatische hypotensie.

Het laboratoriumonderzoek moet de behandelaar idealiter in staat stellen aan te geven dat er een noodzaak bestaat tot aanpassing van de medicatie al voordat er duidelijke klinische symptomen van verhoogde androgenen zijn. In zeldzame gevallen kunnen kinderen echter klachten

van hypocortisolisme vertonen (misselijkheid, minder fit, suffer, onbegrepen koortspieken) waardoor het nodig kan zijn om de hydrocortison medicatie op te hogen zonder dat er bij laboratoriumonderzoek aanwijzingen voor verhoogde androgenen zijn. Een substitutie dosis HC is ook bij kinderen met onderdrukte androgenen aan te bevelen.

Vanwege het endogene dag- en nachtritme van ACTH is er eveneens een dag- en nachtritme voor alle bijniersteroiden met 's ochtends de hoogste waarde en in de loop van de dag een daling naar lagere waarden. De te meten steroiden bij patiënten met AGS op basis van 21-hydroxylase deficiëntie zijn 17OHP en A eventueel aangevuld met testosteron. ACTH bepalingen zijn niet bijdragend. Laboratoriumbepalingen in serum op één enkel moment van de dag zijn slechts een momentopname en geven geen indruk over het verloop over de dag. Dit kan wel bereikt worden met het meten van een speekseldagritme voor dezelfde steroiden. Ook het meten van een steroid profiel in gefractioneerde urineporties over de dag geeft een dergelijk inzicht. Omdat de hoogste concentratie van steroiden over het algemeen in de ochtend is, is aan te bevelen om bloedafname te laten plaats vinden vroeg in de ochtend voor de inname van de ochtend medicatie. Op indicatie kan het bloedonderzoek ook in de loop van de dag plaats vinden. De dosering van HC moet hoog genoeg zijn om de adrenale androgenen (androstenedion) te supprimeren. Een volledige normalisatie van 17OHP en het onderdrukken van androstenedion tot aan de ondergrens van normaal geeft het risico op overbehandeling. Meting van cortisol in speeksel kan nuttig zijn bij verdenking op chronische overbehandeling zoals frequente stressdoseringen. Het gebruik van de androstenedion/testosteron ratio kan bij jongens nuttig zijn vooral in de puberale fase om te differentiëren of testosteron van gonadale of adrenale oorsprong is.

De mineralocorticoïde behandeling wordt gemonitord met renine bepaling dan wel een plasma renine activiteit. In het eerste levensjaar is regelmatige controle elke 4 – 6 weken nodig vanwege de toename in gevoeligheid voor FC met kans op overbehandeling. Hier kan ook ene urine Natrium bepaling ene goede aanvulling zijn. In de kinderleeftijd is jaarlijkse meting van de renine waarde vaak voldoende bij voorkeur na 15 minuten rust.

7. BEHANDELING IN STRESS SITUATIES

Kinderen met een bijnierinsufficiëntie zoals AGS hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van een Addisonse crisis met kans op ernstige morbiditeit en mortaliteit. Daarom is goede instructie van ouders en verzorgers over hoe te handelen in stresssituatie essentieel.

Vier vragen zijn hierbij van belang:

1. Welke situaties zijn te beschouwen als stress?
2. Hoe is de mate van stress in te schatten?
3. Welke medicatie en in welke dosis wordt aanbevolen?
4. Welke toedieningsweg kan gekozen worden?

Ad 1. Welke situaties zijn te beschouwen als stress?

Een verhoogde cortisol behoefte kan ontstaan in 3 situaties van stress:

- a) Ziekte en trauma
- b) Lichamelijke inspanning
- c) Emotionele spanning

De behoefte aan een hogere cortisol concentratie is voor iedere patiënt verschillend en de adviezen moeten dan ook individueel per patiënt afgesproken zijn. Kortdurend lichamelijke inspanning behoeft over het algemeen geen stressdosering. Bij langdurige lichamelijke inspanning bv wedstrijd etc. is het voor sommige kinderen wel gewenst om een extra hydrocortison dosis te geven. Daarnaast is vooral bij jonge kinderen te adviseren om ook glucose houdende dranken te gebruiken (zie hoofdstuk 6).

Dezelfde individuele gevoeligheid geldt voor emotionele stress. Hierbij zijn de observaties van ouders van belang. Tegenwoordig wordt emotionele/psychische stress niet standaard beschouwd als een indicatie voor stressbehandeling. Hier kan echter per kind en leeftijdsfase van afgeweken worden .

Ad 2. Hoe is de mate van stress in te schatten?

In geval van ziekte is het van belang om de ernst van de ziekte en hiermee de ernst van de stresssituatie en de cortisol behoefte in te schatten. Men kan onderscheid maken tussen:

- Lichte stress
- Matige stress
- Ernstige stress

Er zijn geen duidelijke criteria om de ernst van de stresssituatie in te schatten. De hoogte van de lichaamstemperatuur is over het algemeen geen goede parameter voor het schatten van de ernst van de ziekte en bergt het gevaar van onder behandeling in zich, in geval van ernstige ziekte zonder koorts. Een bacteriële infectie met verhoogde infectieparameters geeft over het algemeen een grotere stress prikkel dan een virale infectie. Echter een nauwkeurige inschatting blijft lastig.

Ad 3. Welke medicatie en in welke dosis wordt aanbevolen?

Globale richtlijnen voor de streefwaarde van cortisol:

Lichte stress: geen stressdosis of verdubbelen van de dosering

Matige stress: 3-voudige HC dosering

Ernstige stress: 5-voudige HC dosering

Alleen voor de ernstige stresssituaties zijn er studies die gemeten cortisol concentraties aangeven. Bij ernstige stresssituaties is de toediening van extra glucose p.o. of i.v. noodzakelijk.

Ad 4. Welke toedieningsweg kan gekozen worden?

A. Thuisituatie (bijlage 3)

In de thuisituatie zullen ouders in geval van stress beginnen met het verhogen van de eigen medicatie (zie voorbeeld informatieblad voor ouders). Hierbij is aan te bevelen om vooral bij ernstige ziekte de dosering te verdelen over 4 doseringen met een maximaal interval van 6 uur. Op die manier is er ook steeds een observatiemogelijkheid en de mogelijkheid om het kind vocht en glucose aan te bieden. Als het kind in stresssituaties niet in staat is om een hydrocortison oraal in te nemen, dan moeten steroïden parenteraal gegeven worden. Ouders worden geïnstrueerd om hydrocortison zelf intramusculair toe te dienen. Kinderen, die niet instaat zijn om orale medicatie in te nemen (bv braken) kan ook in eerste instantie een rectale hydrocortison toediening (zetpil) geadviseerd worden. Met een zetpil in een dosering van 100 mg per m² kan in de meeste gevallen een voldoende hoog serumgehalte van cortisol bereikt worden, zodat de stress opgevangen kan worden. Deze behandeling is echter steeds een tijdelijke oplossing er dient zo snel mogelijk weer overgegaan te worden op orale medicatie. Hydrocortison zetpillen worden in verschillende sterktes voorgeschreven (100 mg per m² afronden naar boven) gemicroniseerd hydrocortison base in Witepsol H15. In geval van stress adviseren we de toediening van een zetpil **alleen** wanneer de orale route niet lukt. Van rectale hydrocortison toediening is bekend dat er beduidende spreiding is in serum cortisol levels na toediening. Als het kind na 15 minuten niet opknapt dient te worden overgegaan op parenterale medicatie en/of deze te laten geven door ambulancepersoneel. De zetpil mag zo nodig herhaald worden met een tussenpoos

van 4-6 uur maar vervangt niet de orale medicatie. Als het kind opknapt, is het aangewezen zo snel mogelijk op de orale route over te gaan. Aangezien de stabiliteit van hydrocortison in zetpilvorm niet uitgetest is en de dosering aan het lichaamsoppervlak moet aangepast worden, beperken wij ons tot het voorschrijven van een klein aantal zetpillen (bv maximaal 5 stuks). Wij dringen er bij de ouders op aan dat het voorschrift van de zetpil zal gebeuren via de behandeld kinderarts endocrinoloog. Voorzichtigheid is geboden bij kinderen met diarree. In dit geval wordt gekozen voor een injectie van hydrocortison (solu-cortef®) (100 mg/ 2ml). Bij solu-cortef® moet rekening gehouden worden met een werkingsduur van maximaal 8 uur.

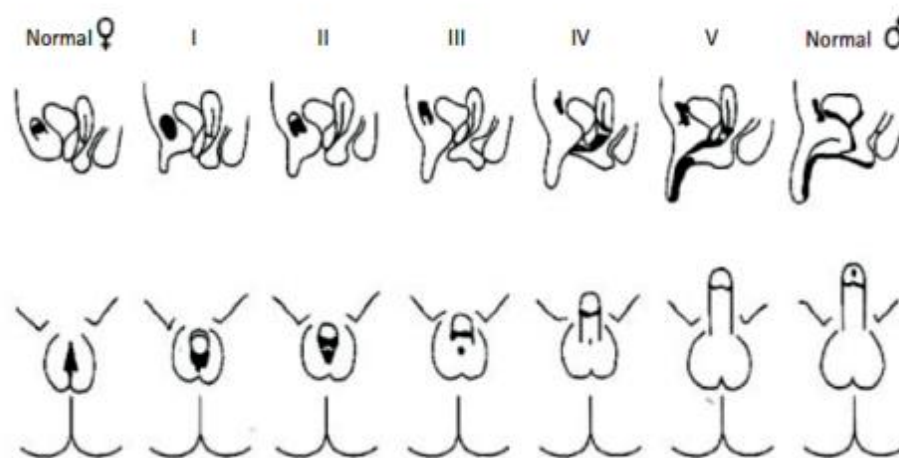
Een bijzondere situatie is de schoolreis of meerdaagse kamp bij oudere schoolkinderen. Dit is voor kinderen vaak een spannende gebeurtenis. Bovendien zijn kinderen vaak niet in staat om op tijd de medicatie in te nemen of vergeten zelf de medicatie inname. In dit geval wordt een stressschema HC geadviseerd. Alternatief kan ook worden gekozen voor een veilige twee keer dagelijkse inname van dexamethason 0,25 - 0.5 mg (tabletten van 0,5 mg). Dexamethason heeft een lange halfwaardetijd waardoor ook met een 1-2 keer daagse dosering een stressdosis gegeven kan worden. In de praktijk geven ouders sneller een zetpil en de hoop geen injectie te hoeven geven, dit is natuurlijk afhankelijk van de kliniek van het kind.

B. Peroperatief beleid (bijlage 4)

Er bestaan verschillende mogelijkheden om in de perioperatieve fase een adequate stressdosis glucocorticoiden te geven. Ook in geval van kleine ingrepen of sedatie dient een stressdosering gegeven te worden. Een voorbeeld wordt gegeven in bijlage 2 (ontwerp: Claahsen/Otten, 2008). In dit schema wordt er gekozen voor injecties met prednisolon te beginnen bij inleiding van de anesthesie en toe te dienen door de anesthesist. Prednisolon heeft een halfwaardetijd van 12 - 36 uur en biedt daarom een veilige cortisol concentratie gedurende de operatie. Bij matige stress bedraagt de dosis prednisolon 10 mg/m²/ dag en bij ernstige stress 15 mg/m²/dag verdeeld over 3 doseringen. De dosis voor de inleiding kan naar boven afgerond worden. Een richtlijn voor de dosering wordt gegeven in bijlage 4. Een alternatief is hydrocortison bolus iv, minimaal elke 6 uur te herhalen. Bij zwaardere ingrepen kan hydrocortison als continu infuus overwogen worden. Gevaar van een continu hydrocortison infuus is het onderbreken van het infuus tijdens of na de operatie. Een algemeen schema is weergegeven in het kinderformularium

8. UROGENITALE CHIRURGIE BIJ MEISJES MET AGS

De meeste meisjes met klassieke AGS worden geboren met geviriliseerde uitwendige genitaliën. Deze virilisatie kan bestaan uit een vergrote clitoris, fusie van de labia majorae, een gezamenlijke opening van urethra en vagina, de zogenaamde sinus urogenitalis, waarbij het diepere deel van de vagina in het gezamenlijke kanaal uitkomt. De mate van virilisatie is variabel, en wordt beïnvloed door de ernst van het enzymatisch defect. Om de ernst van de virilisatie aan te geven kan de Prader classificatie, worden gebruikt (fig. 1).



Deze anatomische variaties zijn van invloed op de beslissingen betreffende chirurgie: de timing, 1-fase of 2-fase chirurgie, de techniek, het tijdstip van de operatie en de uitgebreidheid van de procedure en het risico op complicaties.

Feminiserende chirurgie wordt vaak uitgevoerd in de vroege kinderjaren om een vrouwelijk uiterlijk te verkrijgen en om geslachtsgemeenschap mogelijk te maken op latere leeftijd. Deze complexe operatie kan leiden tot complicaties op lange termijn. Vroege chirurgie voor meisjes met AGS is controversieel geworden en wordt nu ook regelmatig uitgesteld totdat het meisje zelf de wens aangeeft om geopereerd te worden. Veel chirurgen geven de voorkeur aan volledige chirurgische correctie op jonge leeftijd vanwege de goede elasticiteit van het weefsel, goede wondgenezing, preventie van mogelijke hydrometrocolpos en vermindering van stress bij de ouders. Er zijn bezwaren gekomen omdat bij chirurgie op jonge leeftijd er schending van de integriteit van het lichaam plaatsvindt zonder dat het kind zelf informed consent heeft kunnen geven. Onbevredigende resultaten met betrekking tot genitaal gevoel en seksuele functie en een grotere acceptatie van een non-binair geslacht of gender hebben ertoe geleid dat sommigen ervoor pleiten de operatie uit te stellen totdat patiënten hun gender en wensen kunnen uiten.

De effecten van opgroeien met atypische genitaliën op de geestelijke gezondheid of op seksuele beleving zijn echter onbekend en kunnen per cultuur verschillen. De meerderheid van de patiënten en hun ouders in een Amerikaans onderzoek was voorstander van vroegtijdige reconstructieve chirurgie. Ouders moeten geïnformeerd worden over chirurgische opties, waaronder de mogelijkheid om chirurgie uit te stellen totdat hun kind zelf (mee) kan beslissen. Er moet een gezamenlijk besluitvormingsproces zijn waaraan de familie, de endocrinoloog, de chirurg en psycholoog deelnemen en de operatie moet worden uitgevoerd door een ervaren chirurg.

Chirurgische technieken, resultaten en complicaties

Een feminiserende genitoplastiek bestaat uit een clitorisreductieplastiek, een vagina-introïtusplastiek en een labiaplastiek. Wanneer de patiënt een hoge urethra-vaginale confluentie heeft, wordt soms de vaginoplastiek uitgesteld tot later in het leven. Chirurgische technieken zijn in de loop van de jaren aangepast ten bate van behoud van de sensitiviteit van de clitoris en een kleinere kans op stenose van de introïtus. De functionele resultaten van de huidige technieken kunnen echter pas na vele jaren worden geëvalueerd. Een systematische review en meta-analyse vond geen bewijzen om 1 benadering boven een andere te verkiezen. Er werden 29 observationele studies geïncludeerd (1178 AGS-vrouwen, gemiddelde leeftijd op het moment van operatie $2,7 \pm 4,7$ jaar, de meeste met klassieke AGS). Na een gemiddelde follow-up van 10,3 jaar had de meerderheid die een operatie onderging een vrouwelijke genderidentiteit (88,7%) en was heteroseksueel (76,2%). Vrouwen die een operatie ondergingen rapporteerden een lagere Female Sexual Function Index Score van 25,13 van de maximaal mogelijke score van 36, waarbij 26 de drempelwaarde is voor het risico voor seksuele disfunctie. Veel patiënten meldden verminderde gevoeligheid van de clitoris, problemen bij vaginale gemeenschap, en lage frequentie van gemeenschap. De meerderheid van de patiënten (79,4%) en de behandelend zorgverleners (71,8%) waren tevreden met de chirurgische resultaten. Het meest voorkomende probleem was vaginale stenose, terwijl andere chirurgische complicaties, zoals fistels, urine-incontinentie en urineweginfecties, minder vaak voorkwamen. Gegevens over kwaliteit van leven waren schaars en niet overtuigend. Tot op heden zijn er geen systematische prospectieve studies uitgevoerd bij meisjes en vrouwen met AGS die geen urogenitale reconstructie ondergingen. Tot voor kort waren de meeste niet-geopereerde meisjes slechts licht geviriliseerd bij geboorte. Re-operaties zijn meestal veel minder uitgebreide chirurgische ingrepen dan de eerste genitoplastiek. De meeste bestaan uit het verruimen van de vaginale introïtus, maar ook een tweede clitoroplastiek vindt soms plaats. Er zijn geen studies die verschillende technieken van feminiserende chirurgie, noch studies die vroege versus late chirurgie vergelijken. De richtlijn van de Endocrine Society vermeldt urogenitale mobilisatie met of zonder zenuw sparende

clitoroplastiek als de technieken waaraan nu de voorkeur wordt gegeven door veel chirurgen. Er bestaan geen op bewijs gebaseerde richtlijnen voor chirurgisch beleid, en verdere lange termijn follow-up studies zijn nodig.

9. PSYCHOLOGISCHE BEGELEIDING

AGS komt in gelijke mate voor bij jongens en meisjes, maar alleen bij kinderen met 46,XX karyotype is de geslachtsontwikkeling gestoord. Naast het omgaan met de bijnierziekte, brengt dit aanvullende vragen en uitdagingen met zich mee waarvoor intensievere begeleiding nodig is. Onderstaande tekst is geschreven voor kinderen met 46,XX en 46,XY AGS en hun ouders. In de tekst staat aangegeven voor welke kinderen informatie van toepassing is (zie ook bijlage 5 voor een overzicht per levensfase).

Van 0 tot 4 jaar:

46,XX AGS : als de verloskundige of arts aan ouders moet vertellen dat hij of zij niet direct aan het uitwendig geslachtsorgaan kan zien of er een jongetje of meisje is geboren, is dat voor veel ouders een traumatische ervaring. Extra verwarrend kan het zijn, als er in een eerdere fase van de zwangerschap, bij prenatale diagnostiek of pret-echo's al uitspraken over sekse en genitaal zijn gedaan die niet geheel matchen met het aspect van het genitaal later in de zwangerschap of na geboorte, of als het direct na geboorte het eerder toegekende geslacht moet worden veranderd. Ofschoon er tegenwoordig in de media veel meer aandacht is voor gendervariatie dan dat er vroeger was, zijn de meeste ouders nog niet bekend met het bestaan van een stoornis in de geslachtsontwikkeling. Voor veel ouders is het moeilijk zich een voorstelling te maken van een persoon waarvan het geslacht niet eenduidig mannelijk of vrouwelijk is.

Voorlichting is daarom al in de eerste fase belangrijk, ook al staan er nog veel diagnostische vragen open. Omdat voor veel ouders de informatie nieuw is en niet aansluit bij de kennis die zij hadden is het zinvol informatie in kleine hoeveelheden aan te bieden en telkens te checken of ouders het goed begrepen hebben. Door informatie over het adrenogenitaal syndroom op een neutrale, respectvolle manier te geven kan de zorgverlener proberen om bij ouders stress en verdriet zo klein mogelijk te houden en eventuele schaamte weg te nemen.

Psychologische begeleiding zal zich in deze allereerste fase richten op het ondersteunen van ouders en pogen de verwarring weg te nemen, o.a. door met ouders stap voor stap na te gaan wat de dokter heeft verteld en wat dit betekent. Als ouders te maken hebben gehad met een geslachtsbenoeming die na de geboorte aangepast moest worden is de verwarring vaak groter en kunnen er meer twijfels zijn over de waarde van diagnostische procedures. Het is belangrijk om de verwarring zo snel mogelijk weg te nemen. Goede, eenduidige uitleg over de diagnose en hoe de verloskundige of arts zich heeft kunnen vergissen is daarvoor belangrijk. Ouders fantaseren over hun toekomstig kind en het kennen van het gender stuurt de verwachtingen. Bij een

aangepaste geslachtsbenoeming moeten ouders eerdere verwachtingen loslaten, aanpassen of vervangen. Dat gaat de ene ouder makkelijker af dan de ander. Door in psychologische counseling dit proces te bespreken kunnen ouders geholpen worden om aanpassingen soepeler en sneller te maken.

46,XX en 46,XY AGS: De eerste periode brengt voor ouders veel onzekerheden mee. Als het diagnostisch proces nog niet voltooid is, is er de onzekerheid wat er met hun kind aan de hand is, hoe de behandeling er uit zal gaan zien en welke impact de ziekte zal hebben op het leven van het kind en het gezin. De psycholoog kan ouders helpen met de nieuwe onzekerheden om te gaan.

In deze eerste fase komt er veel op ouders af, waar zij niet op voorbereid zijn. Er is het verdriet dat de baby een chronische ziekte heeft. Ouders moeten leren hoe medicatie en noodmedicatie toe te dienen, wanneer de dokter te consulteren en alle andere aspecten behorend bij het goed zorgen voor een baby met een chronische ziekte. De meeste ouders vinden hun weg wel, maar voor sommige ouders drukt de zorg voor een kind met een bijnierziekte zo zwaar, dat de ziekte een grotere impact heeft op het gezinsleven dan nodig is. In psychologische counseling kunnen alternatieven worden besproken om het gezinsleven weer wat te normaliseren. Ook lid worden van de patiëntenvereniging en vernemen hoe andere ouders omgaan met de bijnierinsufficiëntie van hun kind kan ouders een bredere kijk bieden. Sommige ouders bespreken deze onderwerpen liever met een geestelijke verzorger. Het is voor het DSD team prettig om met de geestelijke verzorgende die aan het ziekenhuis is verbonden samen te werken, omdat deze bekend is met de psychosociale impact van ziekten, makkelijker contact legt met een behandelaar als er iets mis is gegaan in de communicatie en eventueel te betrekken is in een multidisciplinair overleg.

Veel ouders hebben behoefte aan support van hun naasten. Het is zinvol om met ouders te bespreken welke informatie zij willen delen en met wie en hoe zij de informatie willen verwoorden. Door dit met ouders te bespreken wordt stil gestaan bij het hele proces van informeren en de gevolgen ervan. Vaak zijn familie en vrienden tot in detail geïnformeerd tijdens de zwangerschap en is er veel belangstelling voor de pasgeborene. Ouders kunnen wat verlegen zijn met alle aandacht, nu de baby niet helemaal gezond is en ouders zelf nog aan het begin staan van het emotionele verwerkings- en aanpassingsproces.

Het kan handig zijn om met ouders een informatie-aan-derden-plan op te stellen waar beide ouders zich goed in kunnen vinden.

In de toekomst zullen ouders medische informatie met steeds meer mensen moeten delen, niet alleen in hun eigen sociale netwerk, maar als het kind groter wordt, ook in haar of zijn sociale netwerk. In de aan derden te verstrekken informatie moet balans zijn tussen de behoefte van ouders om hun zorgen te kunnen delen met hun naasten en de privacy van het kind, dat later zelf moet kunnen beslissen wat zij er aan anderen over wil vertellen. Daarnaast is het belangrijk dat eventuele andere verzorgers van de baby, zoals de oppas, pedagogisch medewerker van het kinderdagverblijf en in latere levensfase leerkracht of sportcoach, adequaat kunnen handelen indien nodig.

46,XX AGS: Veel ouders hebben vragen over de toekomstige ontwikkeling en karakter van meisjes met 46,XX AGS. Wat voor meisje zal zij zijn? Door vragen en zorgen te bespreken, kan de psycholoog aanvullende informatie verstrekken, misvattingen corrigeren of onnodige zorgen wegnemen.

Meisjes met 46,XX AGS zijn vaak wat jongensachtiger dan meisjes die geen AGS hebben. Ouders fantaseren over hun kinderen en koesteren verwachtingen, maar hun dochter met AGS heeft mogelijk meer belangstelling voor jongensspeelgoed (autootjes, speelgoedwapens, soldaatjes, computergames) en behoefte aan fysiek uitdagend spel zoals buiten spelen, klimmen en voetballen. Ofschoon bij geboorte nog niet goed te voorspellen is hoe het meisje zich later zal gedragen en welke interesses zij zal ontwikkelen, is het goed om ouders hierover te informeren. Ouders moeten weten dat dit past bij meisjes met AGS. Het is belangrijk dat ouders er mee om kunnen gaan en het meisje accepteren zoals zij is. Ouders doen er goed aan om hun dochter in haar ontwikkeling te volgen en aan te sluiten bij haar interesses. Het jongensachtige gedrag en interesses zijn onderdeel van haar karakter en is gerelateerd aan de prenatale invloed die androgenen op het brein hebben gehad. Zij kan haar gedrag en voorkeuren niet veranderen en het heeft daarom weinig zin om het jongensachtige gedrag of voorkeuren te negeren, te verbieden of te proberen om haar te interesseren voor dingen die zij niet interessant vindt. Integendeel, het meisje dat bekritiseerd wordt om wie zij is, kan onzeker worden en een negatief zelfbeeld ontwikkelen.

Ouders moeten zich erop voorbereiden dat haar gedrag ook bij familieleden of anderen uit het sociale netwerk, zoals de leerkracht of de sporttrainer, vragen op kan roepen. Kinderen die zich wat anders gedragen dan verwacht krijgen vaak kritiek te verduren. Door derden te informeren dat hun dochter wat jongensachtiger is dan de meeste meisjes en dat dit bij haar hoort, kunnen ouders het meisje in bescherming nemen. Door het gedrag te benoemen, te kaderen en te verklaren, kunnen ouders acceptatie van het gedrag vergroten en voorkomen dat anderen er een

eigen interpretatie aan gaan geven die niet passend of ongewenst is. Normaliseren bevordert acceptatie.

Jongensachtig zijn in gedrag en voorkeuren wil nog niet zeggen dat hun dochter niet gelukkig is als meisje, of beter als jongetje op kan groeien. Uit follow-up onderzoek weten we dat zo'n 98% van de 46,XX AGS vrouwen op volwassen leeftijd geen genderdysforie ervaart. Van hen identificeert zo'n 95% zich als vrouw en ongeveer 3% zich een als persoon met zowel mannelijke als vrouwelijke kenmerken (non-binair), maar geen genderdiscomfort of genderdysforie ervaart. Er zijn aanwijzingen dat de 2% die zich als man identificeert, niet alleen prenataal, maar ook postnataal onder invloed hebben gestaan van verhoogde hoeveelheden androgenen, omdat medicatie niet beschikbaar was of te duur of door gebrekkig compliance. Bij kinderen bij wie 46,XX AGS pas op oudere leeftijd wordt gediagnosticeerd, zoals we in Nederland nog wel eens bij migranten zien, is het verstandig psychodiagnostisch onderzoek naar genderontwikkeling te verrichten, eventueel over de tijd te herhalen en het kind, als dat kan, te betrekken bij een eventuele verandering van de gender.

Werd het atypische genitaal vroeger vrijwel altijd gecorrigeerd, tegenwoordig is feminiserende chirurgie geen vanzelfsprekendheid meer. De kinderuroloog zal ouders voorlichten over de mogelijkheden en onmogelijkheden van genitale chirurgie. Er is een grote variatie tussen ouders in hoe zij het atypisch genitaal ervaren en wat voor hen de gewenste behandeling is. De psycholoog kan beleving van het atypisch genitaal met ouders bespreken, ingaan op de emoties die het oproept en wat het voor hen betekent in het dagelijks leven. Dit biedt mogelijkheden om copingvaardigheden van ouders te versterken.

Zolang er geen feminiserende chirurgie heeft plaatsgevonden, kunnen er zich situaties voordoen waarin derden het afwijkend genitaal kunnen zien en erop reageren, bijvoorbeeld bij bezoek aan het consultatiebureau, in het kinderdagverblijf, of op het strand. De psycholoog kan met ouders bespreken hoe zij om willen gaan met dergelijke situaties. Als ouders van tevoren al hebben stilgestaan dat een dergelijke situatie zich kan voordoen en zich hebben voorbereid, zullen zij zich minder overvallen voelen op het moment dat het gebeurt en is het makkelijker te reageren.

In het verleden werd verondersteld dat meisjes met een ambigue genitaal moeite zouden hebben om een vrouwelijke genderidentiteit te ontwikkelen. Voorkomen van genderidentiteitsproblematiek was een belangrijk argument voor feminiserende chirurgie. Of een vrouwelijk genitaal nodig is voor het ontwikkelen van een vrouwelijke genderidentiteit is onbekend. Er groeien tegenwoordig meer meisjes op met een niet gecorrigeerd genitaal die – voor zover bekend – een vrouwelijke genderidentiteit ontwikkelen of zich op z'n minst comfortabel voelen als meisje. Echter, de meeste ouders die ervoor kiezen om niet te corrigeren, hebben dochters met mildere

vormen van genitale virilisatie. Ouders van meisjes met ernstiger vormen van virilisatie kiezen meestal wel voor genitale chirurgie. De vraag of het aspect van het genitaal van invloed is op de te ontwikkelen genderidentiteit, of zich op z'n minst comfortabel te voelen met het vrouwelijke gender, kan nog niet beantwoord worden omdat de meisjes die nu opgroeien met een atypisch genitaal nog te jong zijn om zulke conclusies te kunnen trekken.

46,XX en 46,XY AGS: Ouders worden door de klinisch geneticus en gynaecoloog van DSD-team geconsulteerd over de kans op herhaling, monitoring en behandelingsmogelijkheden bij een volgende zwangerschap. Ouders die veel zorgen en angsten uiten over wat zich in een volgende zwangerschap kan voordoen, kunnen worden verwezen voor psychologische consultatie. Psycho-educatie en het versterken van coping-vaardigheden zijn behulpzaam in het verkrijgen van overzicht en het reduceren van angst.

Van 4 tot 8 jaar:

46,XX en 46,XY AGS: Een kind met een chronische conditie is een kwetsbaar kind, en het opvoeden van het kind vraagt in de meeste gevallen meer of minder ingrijpende aanpassingen van alle gezinsleden. Zij hebben alerte, beschermende ouders nodig. Tegelijkertijd zullen zij volwassen worden, en zelfstandig in de maatschappij moeten functioneren. Voor ouders betekent dit dat zij telkens balans moeten zoeken tussen voldoende bescherming bieden en over-bescherming vermijden.

Als het kind naar de basisschool gaat, worden de actieradius en het sociale netwerk van het kind groter. De leerkracht moet geïnformeerd worden over AGS en hoe te handelen als het kind op school ziek wordt. Veel ouders vragen zich af hoe zij de leerkracht het beste kunnen informeren. De psycholoog kan met ouders bespreken welke informatie verstandig is om met school te delen en met wie zij informatie willen delen; alleen de leerkracht, andere ouders en klasgenoten?

46,XX AGS: Kleuters raken geïnteresseerd in hun eigen lichaam en dat van de ander. Zij worden zich er meer bewust van hoe lichamen er uitzien, merken verschillen in uiterlijk op en benoemen deze. "Doktertje spelen" is populair onder kleuters. Het atypische genitaal, dat tot de basisschoolleeftijd alleen door een zeer beperkte groep van naasten werd gezien, kan nu ook door anderen worden opgemerkt; bijvoorbeeld bij toiletgang op school, bij het spelen bij vriendjes of vriendinnetjes thuis, bij zwemles en bij "doktertje spelen". De psycholoog kan met ouders bespreken hoe zij met deze situaties om willen gaan, hoe zij hun kind kunnen beschermen en weerbaar maken. Het is zinvol om een paar maanden voor de start op de basisschool ouders uit te nodigen voor een gesprek waarin hierboven beschreven veranderingen en de keuzes waarvoor ouders komen te staan, te bespreken, zodat ouders tijd hebben om zichzelf en hun kind voor te

bereiden, indien nodig of wenselijk. Ouders kunnen in deze fase een belangrijke voorbeeldfunctie vervullen. Om te voorkomen dat de kleuter onaangenaam wordt verrast door een reactie van anderen, is het verstandig dat ouders hun kind informeren dat hun geslachtsorgaan er anders uitziet, dan dat van de meeste kinderen (veel peuters zijn zich hier nog niet zo bewust van). Samen met ouders kan een reactie worden geformuleerd. Het lijkt het meest verstandig om het atypische als een weinig voorkomende variatie aan te geven. Dit normaliseert zonder te ontkennen. Het is verstandig om met ouders te bespreken hoe zij de nieuwsgierigheid van anderen op eenvoudige wijze kunnen bevredigen en begrenzen. Zo leert het kind een vraag of reactie te beantwoorden en weerbaar te worden. In open zijn of beschermen van de privacy is het belangrijk dat het afwijkend genitaal een makkelijk te bespreken onderwerp is, waarbij ouders het kind beschermen waar nodig en hun kind ruimte bieden te bepalen waar het zich comfortabel bij voelt.

46,XX en 46,XY AGS: Bij het ouder worden verwerven kinderen meer algemene kennis over het lichaam en gezondheid. Zij merken het verschil op met andere kinderen en gaan vragen stellen over het medicijngebruik en het doktersbezoek. Bij het informeren van hun kind komen bij ouders vaak herinneringen en emoties terug aan de eerste (moeilijke) periode na geboorte. Dat kan het voor ouders lastig maken om hun kind te informeren en daardoor stellen sommige ouders de voorlichting uit. Het is verstandig om het informeren van het kind al vroeg te bespreken met ouders. Dan maakt het medisch team ouders duidelijk dat informeren van het kind erbij hoort en dat dit van hen wordt verwacht. Veel ouders weten niet goed of zij er goed aan doen om hun kind te informeren en hoe zij dit zouden kunnen doen. Door voorlichting tot gespreksonderwerp te maken biedt de arts ouders ruimte om vragen te stellen. Het normaliseert het praten over ziekte. Last but not least; door regelmatig uit te wisselen wat het kind al wel en niet weet kunnen ongemakkelijke situaties in de spreekkamer voorkomen worden. Als ouders het moeilijk vinden om hun kind te informeren, kan psychologische counseling behulpzaam zijn om barrières te onderzoeken, deze weg te nemen en ouders te informeren hoe zij hun kind, passend bij de leeftijd, kunnen voorlichten. Informatie op websites van de cyberpoli, NVACP, BijnierNET en clipjes op YouTube zijn daarbij zeer waardevol, maar kunnen ouders en kinderen het beste samen bekijken, zodat ouders vragen kunnen beantwoorden en aanvullende uitleg kunnen geven.

Van 8 tot 12 jaar:

46,XX en 46,XY AGS: Rond de leeftijd van 8 jaar hebben kinderen meer kennis gekregen over het lichaam en gezondheid en zullen zij meer vragen stellen over hun medicijngebruik en het doktersbezoek. Zij zijn zich ervan bewust geworden dat de meeste andere kinderen geen medicijnen

gebruiken. Vanaf 12 jaar moeten jongeren volgens de wet worden betrokken bij medische beslissingen. Dat impliceert dat de jongere al zo veel informatie moet hebben gekregen, dat hij/zij ook in staat is om mee te denken over zijn/haar behandeling.

Het is goed om kinderen stapsgewijs voor te bereiden op de puberteit en alle veranderingen die deze fase met zich mee gaat brengen. In de biologielees hebben kinderen al het één en ander geleerd over het menselijk lichaam. De meeste 8-jarigen zijn al eens verliefd geweest. Zij zijn nieuwsgierig naar seksualiteit. Op deze leeftijd stellen kinderen al hun vragen aan hun ouders, maar eenmaal in de puberteit gekomen, voelen kinderen zich ongemakkelijk om seksualiteit en aanverwante onderwerpen met ouders te bespreken. Voor seksuele voorlichting door ouders, en vaak ook andere volwassenen, is het dan eigenlijk te laat. Pubers zijn bijzonder nieuwsgierig naar seksualiteit, maar wisselen informatie liever met leeftijdsgenoten uit dan met hun ouders. Pas aan het einde van de puberteit wordt het weer wat makkelijker voor jongeren om met hun ouders over seksualiteit te praten.

Veel kinderen en adolescenten vinden het lichamelijk onderzoek vervelend, gênant. Ouders, het kind of de jongere doen er goed aan dit met de kinderarts-endocrinoloog te bespreken. De arts kan uitleggen waarom het onderzoek nodig is en duidelijk maken dat hij/ zij altijd de lichamelijke integriteit van het kind zal respecteren en het kind zoveel mogelijk autonomie wil bieden. In het gesprek kan nog eens nader gekeken worden of er een gezamenlijk plan kan worden gemaakt voor de onderzoeken, waarbij positieve formuleringen worden gebruikt voor onderzoeken en observaties en waarbij de reden voor ieder medisch onderzoek en interventie door het kind of jongere goed wordt begrepen. Biedt het kind de ruimte om onderzoeken die niet nodig zijn maar de arts wel een mogelijkheid tot preciezer monitoring bieden, af te wijzen. Als bekend is dat bij het volgende consult lichamelijk onderzoek nodig is, kan de arts dat alvast aangeven. Kind en ouders kunnen zich er dan bij het volgende consult op voorbereiden. Ook wordt voorkomen dat ieder doktersbezoek onnodig veel spanning geeft omdat niet bekend is wat er gaat gebeuren. Voor kinderen die veel moeite hebben met het lichamelijk onderzoek kan psychologische consultatie uitkomst bieden. De psycholoog kan met het kind/de jongeren bespreken wat het onderzoek zo moeilijk maakt voor hem of haar. Samen kunnen zij bedenken wat het kind/ de jongeren kan helpen om het onderzoek of medische handeling te kunnen ondergaan. Het kind leren angst-reducerende technieken te hanteren, geeft het kind/de jongere weer wat autonomie en zelfvertrouwen terug. Soms is er een nare (traumatische) ervaring geweest in het ziekenhuis. Dan is psychotherapeutische traumabehandeling nodig. Voor kinderen en jongeren met autisme, is het zinvol om samen met de kinderarts en psycholoog een plan voor de langere termijn te maken. Juist voor kinderen en jongeren met een chronische ziekte is het belangrijk de angst

of bezwaar voor medische handelingen te bespreken en samen te zoeken naar mogelijkheden voor verbetering (shared decision). Zij blijven immers altijd medische zorg nodig hebben. Men moet voorkomen, dat hij of zij in volwassenheid, beladen met negatieve ervaringen en angst, de spreekkamer gaan vermijden.

Van 12 jaar naar volwassenheid:

46,XX en 46,XY AGS De puberteit gaat gepaard met identiteitsontwikkeling, nadenken over en vorm geven aan de eigen toekomst. Op deze leeftijd gaat de jongere beter beseffen welke impact AGS op zijn/haar leven heeft en in de toekomst zal hebben. Voor sommigen is dat lastig te accepteren. De psycholoog kan hulp bieden in het acceptatieproces. Contact met lotgenoten kan van grote betekenis zijn.

Ook als de vriendschap sterk genoeg is om een vriend (vrienden) of vriendin (vriendinnen) te informeren over AGS, blijft het spannend hoe de vriend(in) zal reageren. In de adolescentie is het empathisch vermogen nog in ontwikkeling, leeftijdgenoten kunnen soms weinig tactvol reageren. Dit bespreken kan een adolescent(e) behoeden voor teleurstelling. Het kan fijn zijn om er met je vriend of vriendin over te kunnen praten, maar het is privacy gevoelige informatie waarbij het belangrijk is goed na te denken hoe en wat je met wie wilt delen.

In de puberteit worden jongeren steeds zelfstandiger en nemen zij steeds vaker eigen verantwoordelijkheid voor hun gezondheid. Het is goed om jongeren stapsgewijs voor te bereiden. Zij moeten leren om zelf het gesprek met de dokter te voeren, leren waar zij informatie in hun medisch dossier kunnen vinden, bij wie zij terecht kunnen met hun vragen en problemen, leren zelfstandig hun medicatie te beheren en weten hoe zij gezond kunnen blijven. Ook de overgang naar de “zorg voor volwassenen” moet worden besproken, omdat vanaf 18+ de zorg in sommige aspecten anders zal zijn dan daarvoor.

46,XX AGS: Bij individuen met een afwijking van het genitaal zal de seksuele ontwikkeling anders verlopen dan bij hen bij wie dit niet aan de hand is. Zij kunnen hun vragen over seks niet makkelijk delen met leeftijdsgenoten. Daarom is het belangrijk dat zij hun vragen met ouders, eventueel een ouder zusje of nichtje, broer of neef kunnen delen. Voor het bespreken van eerste ervaringen in de liefde, kan lotgenotencontact belangrijk zijn. Ook een seksuoloog kan begeleiding bieden.

Vaak moet er nog aanvullende voorlichting worden gegeven over mogelijke toekomstige behandelingen die nodig zijn om geslachtsgemeenschap mogelijk te maken; keuzes en mogelijkheden. In het verleden werd er vaak op aangedrongen om meisjes nog voor het verlaten van de kinder-kliniek te opereren zodat zij, eenmaal de leeftijd bereikt om te gaan daten, er “klaar” voor

zouden zijn. Veel volwassen vrouwen kijken terug op een periode waarin volwassenen bezig waren met hun seksualiteit maar waarin weinig aandacht was voor hoe zij zelf hun lichaam en seksualiteit beleefden. Gebaseerd op deze ervaringen denken we dat het verstandiger is de ontwikkeling en het tempo van het meisje te volgen. Net als alle andere meisjes, moet ook het meisje met AGS haar eigen seksualiteit ontdekken. Zij moet zich op haar gemak voelen om uit te gaan en plezier te maken, de liefde te leren kennen en haar seksualiteit te exploreren. De meeste jongeren groeien er stapsgewijs naar toe om eerst romantische en vervolgens seksuele relaties aan te gaan. Uit de ervaringen die zij opdoen leren zij wat bij hen past, wat zij willen in de liefde en wordt hun zelfvertrouwen gesterkt. Zij leren dat verliefd zijn op elkaar, samen plezier kunnen maken en elkaar kunnen vertrouwen belangrijker zijn dan een lichaam dat aan de “standaard” voldoet. Vanuit dit natuurlijk ontwikkelingsproces kan het meisje beter beslissen welke medische behandelingen zij nodig heeft voor haar verdere seksuele ontwikkeling. Door goede voorlichting te geven, ruimte te bieden voor vragen maar initiatieven en keuzes bij het meisje te laten, hopen we dat de huidige generatie jonge vrouwen later minder seksuele problemen zal ervaren.

Voor de start van vaginale dilatatietherapie of chirurgische behandeling zal eerst in één of meerdere gesprekken moeten worden verkend of het meisje er inderdaad aan toe is om aan een dergelijke behandeling te beginnen. Het meisje moet haar eigen seksualiteit in voldoende mate kennen. Er moet een verlangen zijn naar penile-vaginale geslachtsgemeenschap vanuit seksuele lust en nieuwsgierigheid, niet “omdat het er nu eenmaal bij hoort” of omdat zij “niet anders” wil zijn. Het meisje moet alle aspecten van de behandeling kunnen overzien en er over nadenken hoe zij het zal gaan beleven en hoe zij het wil gaan doen. Het is goed om alle stappen concreet te maken. Het in detail bespreken van de behandeling doet meisjes vaak beseffen of zij er wel of niet aan toe zijn. Het kan goed zijn non-penetratieve manieren van vrijen te bespreken, zodat het meisje meer inzicht krijgt in mogelijkheden. Het is belangrijk dat het meisje beseft dat het in de liefde gaat om haar individuele seksualiteit en dat haar seksualiteit niet aan normen of gemiddelden hoeft te voldoen. Het meisje moet weten dat er geen enkele haast bij is. Zij kan altijd starten op het moment dat zij eraan toe is. Zij moet beseffen dat een chirurgisch traject doorgaans helemaal moet worden doorlopen, en dat vaginale dilatatie altijd kan worden onderbroken om het later weer op te pakken. Inzicht in de eigen seksuele oriëntatie is gewenst.

46,XX en 46,XY AGS: Met het bereiken van de volwassenheid en transitie naar internist en gynaecoloog of uroloog stapt de jongere in een nieuwe levensfase, waarin zich nieuwe vragen over het omgaan met de ziekte kunnen voordoen. Veelvuldig besproken thema's in volwassenheid zijn identiteit, trauma, problemen in de liefde en seksualiteit, hoe er in het ouderlijk gezin om

werd gegaan met AGS en hoe patiënt dat er in zijn eigen leven wil doen, discriminatie en stigmatisatie, maar ook trots en zingeving. Psychologische en seksuologische counseling moeten daarom beschikbaar blijven.

10. DNA DIAGNOSTIEK EN GENETISCHE COUNSELING

In dit hoofdstuk wordt uitleg gegeven over de genetische achtergrond van AGS, de DNA diagnostiek en de genetische counseling van ouders.

DNA diagnostiek:

In meer dan 90 % van de gevallen wordt AGS veroorzaakt door een 21-hydroxylase deficiëntie. Andere enzymdeficiënties (11-hydroxylase deficiëntie, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiëntie en P450 oxido-reductase deficiëntie), komen minder vaak voor en worden hier buiten beschouwing gelaten.

Het *CYP21A2* gen dat codeert voor het 21-hydroxylase enzym is gelegen op chromosoom 6p21.3 en bestaat uit 10 exonen. Het gen is voor 98% identiek aan een inactief pseudo-gen (*CYP21A1P*) dat in de directe omgeving van het actieve *CYP21A2* gen ligt. In het pseudo-gen bevinden zich een aantal pathogene varianten die het *CYP21A2* gen volledig of gedeeltelijk kunnen inactiveren. De pathogene varianten (in *CYP21A2*) die bij AGS-patiënten gevonden worden zijn in ~70-75% van de gevallen via een gen conversie tijdens de meiose overgebracht van het niet-functionele *CYP21A1P* gen naar het functionele *CYP21A2* gen. Het precieze mechanisme van deze gen conversie is niet bekend, maar deze wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de grote homologie tussen beide genen. In ~20% van de gevallen leidt een ongelijke crossing-over tijdens de meiose tot een complete of gedeeltelijke deletie van het *CYP21A2* gen (figuur 1). In 4-9% van de gevallen worden pathogene varianten gevonden in *CYP21A2* die niet aanwezig zijn in het pseudogen. In de overige 1-2% zijn pathogene varianten spontaan (*de novo*) ontstaan in de patiënt en niet aanwezig in één van de ouders. Inmiddels zijn meer dan 300 pathogene varianten in het *CYP21A2* gen beschreven, waarbij voor veel varianten een duidelijke genotype – fenotype correlatie bekend is (o.a. <https://www.pharmvar.org/htdocs/archive/cyp21.htm>).

Pathogene varianten in het *CYP21A2* gen kunnen leiden tot een compleet functieverlies van het CYP21 enzym of tot een verandering in de eiwitstructuur van het CYP21 enzym waardoor nog enige rest enzymactiviteit over kan blijven. De combinatie van varianten aanwezig in een patiënt bepaald of de patiënt de SW, SV of NC vorm van AGS heeft.

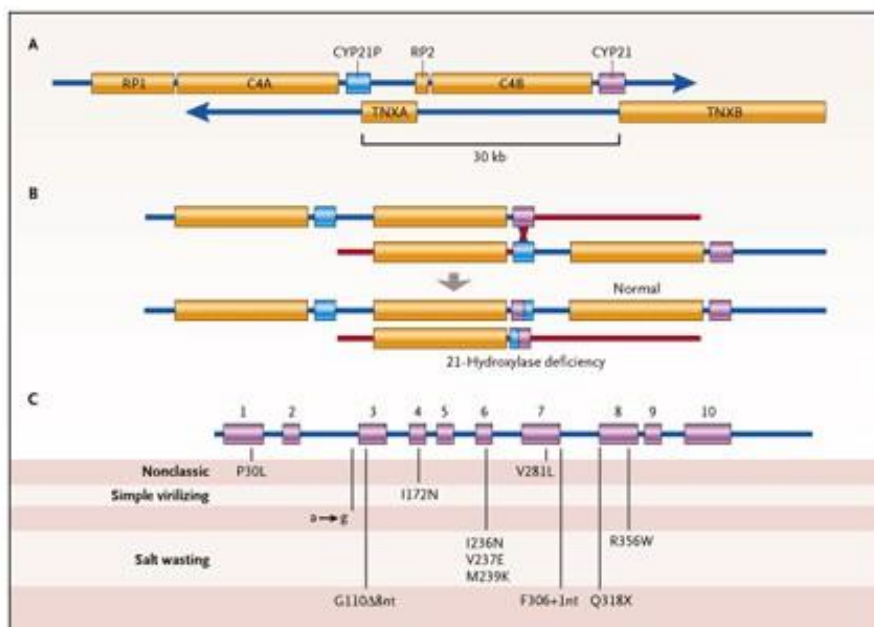
DNA-diagnostiek naar varianten in het *CYP21A2* gen (en andere zeldzamere oorzaken van AGS) is in Nederland mogelijk in het Radboudumc te Nijmegen (<https://order.radboudumc.nl/genetics>).

Genetische counseling:

AGS is autosomaal recessief erfelijk.

- 1 Ouders, die beiden drager zijn van een pathogene variant in het *CYP21A2* gen hebben in iedere zwangerschap een kans van 25% op het krijgen van een kind met AGS. Uitgaande van een prevalentie van 1:12000-1:17000 voor klassiek AGS ligt de dragerschapsfrequentie voor een pathogene mutatie (die in combinatie met een pathogene mutatie op het andere allel kan leiden tot klassiek AGS) op 1 op 55 tot 1 op 65.
- 2 Bij "gezonde" broers en zussen van een kind met AGS bestaat er een kans van 2 op 3 om drager te zijn, zodoende is hun kans $2/3 \times 1/55 \times 1/4 = 1/330$ om zelf een kind te krijgen met deze afwijking.
- 3 Broers en zussen van de ouders hebben een kans van 1 op 2 om zelf ook drager te zijn, en daarmee een $1/2 \times 1/55 \times 1/4 = 1/440$ kans om een kind te krijgen met AGS.

Geadviseerd wordt om ouders van kinderen met AGS te verwijzen naar een klinisch geneticus. Tijdens het gesprek met de klinisch geneticus komen de risico's voor een vervolgzwangerschap ter sprake als ook de mogelijkheden van prenatale diagnostiek en behandeling (zie hoofdstuk 12). Bij broers en zussen zonder klinische verschijnselen van AGS kan DNA diagnostiek plaats vinden voor het bepalen van dragerschap; dit gebeurt in principe vanaf 16-jarige leeftijd en alleen na counseling door een klinisch geneticus. Familieleden van patiënten met AGS kunnen verwezen worden voor genetische counseling. Deze verwijzing kan plaats vinden via de huisarts.



Figuur 1: Schematische weergave van het *CYP21A2* gen

(Adapted from Speiser PW, White PC. *N Engl J Med* 2003;349:776-788).

- A. Het *CYP21A2* gen is gelegen op chromosoom 6 vlak bij het pseudogen *CYP21A1P* (hier *CYP21P* genoemd), een inactief gen dat een grote hoeveelheid pathogene variant bevat, die indien aanwezig in het *CYP21A1* gen, het *CYP21* enzym volledig of gedeeltelijk inactiveren.
- B. Ongelijke crossing-over leidend tot een complete of gedeeltelijke deletie van het *CYP21A2* gen.
- C. De meest voorkomende pathogene varianten met het gecorreleerde fenotype.

11. PERINATAAL BELEID BIJ VERHOOGD RISICO OP AGS

In dit hoofdstuk wordt het perinatale beleid bij verhoogd risico op AGS beschreven. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen kinderen waarbij de diagnose reeds intra-uterien is gesteld en waarbij de diagnose nog niet bevestigd is.

11.1 Pre-conceptioneel advies bij verdenking klassieke vorm van AGS

Hiervoor verwijzen wij naar de NVK-richtlijn pre-conceptioneel advies bij AGS gepubliceerd in juli 2020

<https://www.nvk.nl/themas/kwaliteit/richtlijnen/richtlijn?componentid=85819392&tagtitel=Endocrinologie%2cErfelijke%252ben%252baangeboren%252baandoeningen%2cNefrologie%252b%252526%252buurologie%2cNeonatologie%2cSociale%252ben%252bPsychosociale%252bkindergeneeskunde>

11.2 Neonataal beleid bij meisjes en jongens met bevestigd AGS, al dan niet intra-uterien behandeld met dexamethason

Prenataal:

- Ouders hebben een counselingsgesprek gehad met de klinisch geneticus. De diagnose AGS is door de klinisch geneticus bevestigd. De klinisch geneticus legt de bevindingen naast de aanbevelingen post partum schriftelijk vast in dossier van moeder. Als de moeder niet onder controle is bij een gynaecoloog, moet er in het ziekenhuis waar de bevalling gaat plaats vinden een dossier van moeder aangemaakt worden, bv via gynaecologie of zelf patiëntnummer moeder aan laten maken via patiëntenadministratie of SEH (benodigde informatie: Naam moeder, geboortedatum, telefoonnummer en bij voorkeur huisarts). Contactdata van de dienstdoende kinderendocrinologie vastleggen in dossier moeder.
- Klinisch geneticus: Bespreken van het voorgesteld beleid met ouders. Schriftelijke informatie over het postnataal beleid mee geven aan ouders. Zie voorbeeld brief in bijlage 6.

Postnataal:

1. De partus in een kinderendocrinologisch centrum en partus onder begeleiding van een gynaecoloog is in principe niet standaard noodzakelijk indien goede informatieoverdracht plaats heeft gevonden. Een thuispartus wordt niet geadviseerd om direct de nodige behandeling in te zetten.

-
- a. Indien de partus in het kinderendocrinologisch centrum plaats vindt: de gynaecoloog neemt post partum contact op met de dienstdoende kinderendocrinoloog. Contact data van de kinderendocrinoloog moeten bekend zijn. De dienstdoende kinderendocrinoloog beoordeelt het kind en bespreekt met de ouders het verdere beleid.
 - b. Indien de partus niet in het kinderendocrinologisch centrum plaats vindt: Het kind wordt door de dienstdoende kinderarts beoordeeld en die neemt contact op met de dienstdoende kinderendocrinoloog. Contact data van de kinderendocrinoloog moeten bekend zijn. De kinderendocrinoloog bespreekt het beleid met de dienstdoende kinderarts.
2. Bloedafname incl genetische diagnostiek post partum ter bevestiging van de diagnose is niet noodzakelijk omdat de diagnostiek prenataal al is bevestigd.
 3. Klinische opname is niet standaard noodzakelijk. Uitgangspunt is dat ouders reeds voldoende kennis hebben op het gebied van AGS ivm een reeds ander kind in het gezin met AGS. Wel moet de medicatie inname gewaarborgd zijn. Ontslag is tevens afhankelijk van de conditie van het kind, educatie en evt. bijkomende problematiek.
 4. Medicatie:
 - a. Indien de bevalling gecompliceerd verloopt voor het kind zoals foetale nood, gecompliceerde vacuüm extractie, dient direct 5 mg hydrocortison oraal of intraveneus gegeven te worden en het kind voor verdere evaluatie opgenomen te worden. In dit geval dient gestart worden met een stressschema hydrocortison.
 - b. In het geval van prenataal dexamethason gebruik wordt het kind direct post partum als bijnier insufficiënt beschouwd. In dit geval dient direct begonnen te worden met een stressschema HC 4 dd 5 mg per os of iv. Bij stabiele kliniek binnen 2 dagen afbouwen naar onderhoudsmedicatie.
 - c. Onderhoudsmedicatie vanaf geboorte (zie ook hoofdstuk 4)
(beleid geldt voor een a terme neonat: gewicht 2,5 – 4 kg)
 - HC 3-daags 1 mg p.o, evt kan op de eerste dag een hogere dosis hydrocortison gegeven worden om verhoogde steroid precursors te supprimeren. Hier is echter geen wetenschappelijk bewijs voor.
 - FC 2-daags 62,5 - 100 mcg microgram bij bekend SW fenotype of 2 dd 30-50 microgram bij bekend milder fenotype (indien klinisch zoutverlies aangetoond). Bij bepaalde CYP21A2 mutaties kan het klinisch beeld variëren en kan ook gewacht worden met FC behandeling totdat het natrium gehalte daalt. In dit geval dient het Natriumgehalte frequent gecontroleerd te worden (minimaal 5 dagen post partum eerste controle).
 - NaCl 10% 6 dd 1 ml dan wel NaCl 5% 6 dd 2 ml p.o. bij verdenking SW fenotype

5. Poliklinische controle op de poli kinderendocrinologie 3 - 5 dagen postpartum. Zie voor verder beleid de hoofdstukken 4 en 6.

11.3. Neonataal beleid bij kinderen met een verhoogde kans op AGS maar bij wie de diagnose nog niet bevestigd is

Bij een bekende vorm van klassiek AGS in de familie waar nog geen aanvullende diagnostiek prenataal heeft plaats gevonden moet rekening gehouden worden met de geboorte van een kind met AGS. Er zijn geen aan AGS gerelateerde complicaties te verwachten bij de partus. De partus kan daarom ook plaats vinden in het plaatselijke ziekenhuis onder leiding van de behandelende gynaecoloog of verloskundige. Er bestaat ook geen absolute contra-indicatie voor een thuispartus. Wel is belangrijk dat de verloskundige op de hoogte is van de onderliggende problematiek.

Preconceptioneel/prenataal:

Bij voorkeur zijn ouders preconceptioneel gecounseld. Indien er is gekozen voor een afwachtend beleid (dus geen PGT, en geen DXM-behandeling) dan is het belangrijk dat ouders geïnstrueerd worden om bij een zwangerschap contact op te nemen met de klinisch geneticus.

Ook kan de kinderarts, verloskundige of gynaecoloog die van de zwangerschap weet vragen of de klinisch geneticus contact opneemt met het ouderpaar.

- De klinisch geneticus kan dan (nogmaals) het voorgesteld beleid met ouders bespreken (zie verder voor de verschillende scenario's) en dit in het dossier van moeder noteren (moeder heeft meestal al een dossier vanwege dragerschapsonderzoek).
- Het is belangrijk dat degene die de bevalling begeleid (verloskundige/gynaecoloog) op de hoogte is van het postpartum beleid.
- Ook dient het postpartum beleid in dossier van moeder te worden vermeld. Als de moeder niet onder controle is bij een gynaecoloog, moet er in het ziekenhuis waar de bevalling gaat plaats vinden een dossier van moeder aan gemaakt worden, bv via gynaecologie of zelf patiëntnummer moeder aan laten maken via patiëntenadministratie of SEH (benodigde informatie: Naam moeder, geboortedatum, telefoonnummer en bij voorkeur huisarts). Bij de schriftelijke informatie over het postnataal beleid dienen ook contact data van de dienstdoende kinderendocrinoloog te worden vermeld. Een voorbeeldbrief is te vinden in bijlage.
- In alle gevallen wordt de schriftelijke informatie ook aan ouders meegegeven met het verzoek om deze mee te nemen naar de bevalling. Deze brief kan ook door de kinderarts – endocrinoloog gemaakt worden mits er geen geneticus betrokken is.

Postnataal

Er zijn 3 mogelijke scenario's:

Voor alle scenario's geldt: Indien de bevalling gecompliceerd verloopt voor het kind dient direct of zo snel mogelijk na aankomst in de kliniek 5 mg Hydrocortison oraal of intraveneus te worden gegeven en contact opgenomen worden met het betrokken kinderendocrinologisch centrum. Dan is ook altijd een klinische observatie noodzakelijk en dient de patiënt naar het dit kinderendocrinologisch centrum te worden verwezen.

De partus in een kinderendocrinologisch centrum en partus onder begeleiding van een gynaecoloog is in principe niet standaard noodzakelijk indien goede informatieoverdracht plaats heeft gevonden.

Een poliklinische partus is niet strikt noodzakelijk mits gewaarborgd is dat het kind binnen 24 uur beoordeeld wordt door een ervaren kinderarts dan wel kinderarts endocrinoloog, die de adviesbrief, die door ouders overhandigd wordt, volgt. De gynaecoloog adviseert in dit geval of er een poliklinische partus zinvol is bv bij het bestaan van een taalbarrière.

A Neonaat geboren met ambigue genitaal/ mannelijk genitaal zonder testes

Indien er post partum sprake is van een neonaat met een onduidelijk geslacht/mannelijk genitaal zonder palpabele testes dan is de a priori kans op AGS zeer hoog en dient direct post partum contact opgenomen te worden met het betrokken kinderendocrinologisch centrum. Het kind wordt opgenomen in het kinderendocrinologisch centrum voor begeleiding, diagnostiek en behandeling. Voor verder beleid zie hoofdstuk 3 en 4.

B Neonaat geboren met vrouwelijk genitaal (kans op AGS niet uitgesloten)

Als er post partum sprake is van een kind met een volledig normaal vrouwelijk genitaal (beoordeeld door een ervaren kinderarts!) dan is de a priori kans op AGS heel klein maar niet uitgesloten en kan de hielprik afgewacht worden. Geadviseerd wordt om de hielprik bij voorkeur uiterlijk na 72 uur te laten plaats vinden en niet verder te vertragen. Indien de hielprik niet op de 3e dag post partum kan plaats vinden dan poliklinische evaluatie op dag 3 post partum. Het advies is wel om het kind regelmatig aan te leggen en dagelijks te wegen. Ouders dienen in bezit te zijn van een spoed nummer.

C Neonaat met mannelijk genitaal met ingedaalde testes (kans op AGS 25%)

- 1 Indien de partus in het kinderendocrinologisch centrum plaats vindt: Neem post partum contact op met de dienstdoende kinderendocrinoloog. Contact data van de

-
- dienstdoende kinderendocrinoloog moeten bekend zijn. De dienstdoende kinderendocrinoloog beoordeelt het kind en bespreekt met de ouders het verdere beleid.
- 2 Indien de partus niet in het kinderendocrinologisch centrum dan wel thuis plaats vindt: De dienstdoende kinderarts beoordeelt het kind binnen 24 uur en neemt contact op met de dienstdoende kinderendocrinoloog van het betrokken kinderendocrinologische centrum. Contact data van de dienstdoende kinderendocrinoloog moeten bekend zijn. De kinderendocrinoloog bespreekt het beleid met de dienstdoende kinderarts.
 - 3 Een klinische opname is over het algemeen niet nodig. Het advies is wel om het kind regelmatig aan te leggen en dagelijks te wegen. Ouders dienen in bezit te zijn van een spoed nummer.
 - 4 Het kind wordt op de 2e – 3^e levensdag poliklinisch gezien door de betrokken kinderendocrinoloog. De kinderendocrinoloog volgt de adviezen beschreven in hoofdstuk 3.2.
 - 5 Tijdens de poliklinische controle op dag 3 (na 72 uur) wordt naast klinische beoordeling (gewichtsbeloop, lengte, RR, aspect genitalia externa) bloed afgenomen voor 17OHP, androsteendion, 21 deoxycortisol, renine, met voorrang ingezet. (Zie verder hoofdstuk 3). Bloed voor DNA in opslag wordt eveneens afgenomen. Glucose, Na, K worden cito ingezet en dienen bekend te zijn voordat de patiënt naar huis gaat.
 - 6 Indien klinisch stabiel en het natriumgehalte en kaliumgehalte adequaat wordt de uitslag van de hielprik cq van de laboratoriumonderzoeken afgewacht. Hierbij worden de ouders geadviseerd om de neonaat frequent te voeden (elke 3 uur) en dagelijks te wegen.
 - 7 Bij aanwijzingen voor AGS: zie verder hoofdstuk 4.
 - 8 Bij dubieuze biochemische uitslagen zie hoofdstuk 5.
 - 9 Indien de uitslagen volledig normaal zijn dan kan nog overwogen worden om genetische diagnostiek in te zetten voor dragerschapsonderzoek.

12. GONADALE FUNCTIE EN FERTILITEIT

(Uit: Leidraad gonadale dysfunctie AGS, NVE 2022)

Leidraad-gonadale-dysfunctie-bij-AGS-DEF-dec-2021.pdf (nve.nl)

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.

12.1. 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 ge-aromatiseerd) wat resulteert in secundair gonadaal falen, hypogonadotroop hypogonadisme.

12.1.1 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 androstenedion 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 testes weefsel. 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 zelf-onderzoek 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 HC (bijvoorbeeld het benadrukken van het belang om de eerste dagdosis voor 08.00u in te nemen)
2. het optimaliseren van de instelling op FC (adequate instelling op FC 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 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.

Met deze aanpak 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/pijnlachten.

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. Er zijn meestal kosten aan verbonden, het is raadzaam om hierover eerst contact te hebben met de zorgverzekeraar.

12.1.2. 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 gonadotrofinen, een lage testosteronspiegel en kleine testikelvolumina. Sommige auteurs suggereren dat ook steroid productie door TART kan bijdragen aan de onderdrukking van gonadotrofines. Klinisch kunnen deze twee aandoeningen echter niet worden onderscheiden. Niet alle mannen met AGS en hypogonadotroop hypogonadisme ervaren ook hypogonadale klachten, mogelijk door de hoge bijnierandrogenen spiegels. Een typisch biochemisch profiel is onderdrukte of normale gonadotrofines met verlaagde spiegels van vrij testosteron. Inhibine B kan naast FSH helpen als een extra marker voor de Sertoliceel functie.

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 testiculair 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 work-up 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 cushingöide 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.

12.2. 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 ovariële bijnierresttumoren.

Vrouwen met de klassieke zout verliezende vorm van AGS krijgen gemiddeld minder vaak kinderen dan vrouwen in de algemene bevolking. Dit wordt toegeschreven aan de bevinding dat zij minder vaak een relatie aangaan en dat er problemen kunnen zijn op psychoseksueel 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.

12.2.1. Overproductie van androgenen en progestagenen in de bijnier

Als de therapeutische instelling met glucocorticoiden niet adequaat is, dan kunnen de verhoogde bijnierandrogenen de ovariële functie remmen. Onderdrukking van de secretie van bijnierandrogene 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, vroeg folliculair, 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. (zie boven stappen 1 – 4)

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.

12.2.2 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 persisterend 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.

12.2.3. Niet-klasseke AGS en behandeling

Patiënten met de niet-klasseke vorm van AGS hebben meer enzymatische restactiviteit dan bij de klasseke vorm. Zij hebben geen aldosteron deficiëntie 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-klasseke 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-klasseke vorm van AGS is de kans op spontane zwangerschap groter dan bij vrouwen met de klasseke vorm van AGS. Fertiliteitsproblemen bij niet-klasseke AGS hebben hetzelfde ontstaansmechanisme als bij klasseke 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.

13. TRANSITIE

(Uit: module transitie AGS bijnierkwaliteitstandaard Zorgpad Transitie - BijnierNET)

Transitie is “een doelbewust, gepland proces waarin aandacht wordt besteed aan medische, psychosociale, opleidings- en ontwikkelingsbehoeften van adolescenten en jongvolwassenen met chronische ziekten en lichamelijke beperkingen bij de overgang van kinderzorg naar volwassenzorg, zodat er sprake is van allesomvattende, goed gecoördineerde en continue zorgverlening op het juiste moment in de ontwikkelingsfase”. De transitiefase is een periode waarin een kind toenemend de verantwoordelijkheid voor zijn/haar ziekte en gezondheid overneemt en groeit in zelfstandigheid en zelfmanagement. In deze periode verandert er veel in het leven van het opgroeiende kind/jongere. Daar waar de ouders vanaf de geboorte de verantwoordelijkheid voor de gezondheid van hun kind hebben, worden in de transitiefase verantwoordelijkheden steeds meer gedeeld met andere naasten bijv. vrienden, collega’s, studiegenoten en/of medesporters. De jongeren gaan steeds meer dingen zelfstandig en op afstand doen. Ook neemt de eigen verantwoordelijkheid van het kind toe voor de eigen gezondheid en de zorg met daarin een grote sprong op het moment dat de basisschool (vaak in de buurt) verruild wordt voor de middelbare school zo rond het 12e levensjaar. Vrienden, collega’s, studiegenoten en/of medesporters gaan het steunsysteem vormen en dat betekent dat andere mensen ‘de mantel’ gaan vormen.

Transitiezorg voor jongeren en jongvolwassenen met AGS is gebaseerd op vijf pijlers.

- 1 Toename kennis bij jongere en mantelzorgers.
- 2 Zelfmanagement
- 3 Ouders/mantelzorgers met een gepaste rol.
- 4 Maatschappelijke participatie van de jongere.
- 5 Zorgorganisatie, die aansluit bij de jongere.

Ad 1 Toename van kennis

Om ervoor te zorgen dat de jongere/jongvolwassene de zorg zelf kan gaan organiseren, is het nodig dat er inzicht is in de achtergrond van de ziekte, de behandeling en mogelijke gevolgen van het hebben van bijnierschorsinsufficiëntie. Kennis is nodig om het risico op complicaties te verkleinen. De pijler Kennis is gericht op de jongere, jongvolwassene en zijn ouders/mantelzorgers. De kinderarts en de verpleegkundig-specialist hebben in deze pijler een grote rol. Ook het kennisniveau van de ouders is bepalend voor een goede kennisoverdracht naar de jongere. Om

de kennis te vergroten bij de jongere en jongvolwassenen kunnen de volgende activiteiten worden uitgevoerd vanaf de transitieleeftijd van de jongere:

- Mondelinge voorlichting over de aandoening bijnierschorsinsufficiëntie.
- Basisinformatie op de website van BijnierNET doornemen.
- Lijst van signalen over een bijniercrisis opstellen.
- Animaties bekijken en bespreken (www.bijniernet.nl/videos/).
- Oefenen en leren begrijpen van laboratoriumwaarden met het behandelteam
- School opdracht

De volgende activiteiten kunnen worden ingezet voor de begeleiding van de ouders/mantelzorgers:

- Voorlichten over de aandoening bijnierschorsinsufficiëntie.
- Schetsen van transitie proces
- Bespreken van mogelijkheden voor digitale communicatie tussen het kind, de jongere en de zorgverlener.

Ad 2 Zelfmanagement

Het zodanig omgaan met de chronische aandoening (symptomen, behandeling, lichamelijke, psychische en sociale consequenties en bijbehorende aanpassingen in de leefstijl) dat de aandoening optimaal wordt ingepast in het leven. Zelfmanagement betekent dat de chronisch zieke zelf kan kiezen in hoeverre hij/zij de regie over het leven in eigen hand wil houden en mede richting wil geven aan hoe de beschikbare zorg wordt ingezet, om een optimale kwaliteit van leven te bereiken of te behouden. Voor de start van de transitie zijn ouders/mantelzorgers verantwoordelijk voor de medische zorg. Zelfstandigheid en de vaardigheid voor het nemen van verantwoordelijkheid voor de eigen gezondheid moet bij de jongere, jongvolwassene stapsgewijs worden ontwikkeld. Deze verandering heeft ook invloed op het gezinsleven en verloopt voor iedere jongere, jongvolwassene in een eigen tempo. Daarom moeten de arts en de verpleegkundig-specialist rekening houden met de individuele transitierijpheid van elke patiënt.

Zelfmanagement bestaat uit vier elementen:

- Zelfstandig omgaan met de ziekte.
- Inpassen van de ziekte in het dagelijks leven.
- Voeren van eigen regie over het zorgproces.
- Streven naar optimale kwaliteit van leven.

Aan de hand van de ontwikkeling van het kind tot jongvolwassenen zet het medisch team van het ziekenhuis verschillende werkvormen in gericht op genoemde vier elementen.

Ad 3 Ouders /mantelzorgers

Ouders/verzorgers hebben een belangrijke rol in de ontwikkeling van de jongere naar zelfstandigheid. Het merendeel van de zorg en begeleiding wordt bij jonge kinderen door ouders gedaan. Er wordt een balans gezocht tussen 'alert zijn en zelf handelen' en 'vertrouwen geven en loslaten'. Voor de meeste ouders/mantelzorgers is dit ook een proces van leren. Het behandelteam begeleidt de ouders bij de transitie. Dit alles met het doel bij te dragen aan een zo goed mogelijke kwaliteit van leven, een geleidelijke overgang van de kinderafdeling naar de afdeling voor volwassenen te realiseren en een zo normaal mogelijk leven te hebben. De begeleiding van de ouders/mantelzorgers betreft de volgende onderwerpen:

- Gedachten van ouders/mantelzorgers over belemmering voor het kind door de chronische ziekte.
- Factoren, die een positieve invloed hebben op het kunnen loslaten van de jongere.
- Gedrag en gedachten die ouders/mantelzorgers hebben rondom het proces van zelfstandigheidsontwikkeling van hun kind met bijnierschorsinsufficiëntie.
- zelfstandigheidsontwikkeling.

Van ouders/mantelzorgers wordt concreet verwacht dat zij:

- Medicatie bestellen en toedienen.
- Communiceren en behoeften van het kind aan digitale zorg ondersteunen.
- Een eigen visie op de conditie van het kind ontwikkelen.
- School en sport betrekken in het leven van het kind.

Gedurende het transitieproces zal dit meer door de jongere, jongvolwassene zelf worden gedaan. Ouders houden wel een eigen verantwoordelijkheid in deze zolang de jongere of jongvolwassene niet zelf het initiatief neemt.

Groepsconsulten van ouders:

Groepsconsulten van ouders/mantelzorgers blijken effectief te zijn in de ondersteuning. Deze consulten kunnen periodiek worden gepland voor de ouders/mantelzorgers door de kinderarts, de internist-endocrinoloog en de verpleegkundig-specialist. Ouders/mantelzorgers leren van elkaar, door de vragen die worden gesteld en de antwoorden die de arts en ook

ouders/mantelzorgers geven. Ook de inzet van experts behoort tot de mogelijkheden om het huidige zorgaanbod uit te breiden.

Ad 4 Maatschappelijke participatie

Jongeren geven aan dat zij vinden dat de zorg ondersteunend moet zijn aan hun maatschappelijk functioneren. Jongeren willen zo min mogelijk met hun ziekte en de zorg bezig zijn¹¹. Helaas is de zorg nog niet zodanig ingericht. De wens van jongeren is om de zorg zodanig in te richten dat het bijdraagt aan de ontwikkeling en de kracht van de jongere/jongvolwassene. Zij willen ook volwaardig meedoen en dromen waarmaken om aan een toekomst te bouwen. Voor kinderen, jongeren en jongvolwassenen met bijnierschorsinsufficiëntie geldt in principe hetzelfde. Hieronder worden enkele onderwerpen uitgewerkt waarvoor aandacht kan zijn gedurende transitie.

Studeren en op kamers gaan:

Als de jongere zelfstandig gaat wonen dan is voldoende kennis en zelfmanagement een belangrijke voorwaarde om gezondheidsrisico's te voorkomen. De verpleegkundig-specialist heeft oog voor het feit dat de nieuwe opleiding, het andere studeerritme, de nieuwe medestudenten energie vragen. Hij/zij bespreekt of het gebruik van hydrocortison tijdelijk moet worden aangepast. Samen maken de jongere/jongvolwassene en de verpleegkundig-specialist daar afspraken over. Sommige studenten hebben vermoeidheidsklachten en kunnen daarbij ondersteuning krijgen en bijvoorbeeld meer tijd om een examen te doen; www.ecio.nl (voorheen Handicap + Studie) kan onderwijsprofessionals bijstaan met hulpmiddelen en informatie. De verpleegkundig-specialist kan indien gewenst contact hebben met een onderwijsprofessional.

Solliciteren en werken:

Officieel hoeft er bij een werkgever geen melding gemaakt te worden van een chronische ziekte en afhankelijkheid van medicijnen. Voor bijnierschorsinsufficiëntie is geen arbeidskeuring noodzakelijk. De verpleegkundig-specialist of de internist-endocrinoloog bespreekt met de jongere de beroepskeuze. Bijnierschorsinsufficiëntie kan een rol spelen bij de keuze. De verpleegkundig-specialist bespreekt wat de jongere, jongvolwassene wel of niet wil vertellen aan de werkgever over bijnierschorsinsufficiëntie. Zij kan een gesprek oefenen, zodat de jongere/jongvolwassene beter is voorbereid op eventuele vragen.

Uitgaan en vakanties:

In principe geeft het hebben van een bijnierschorsinsufficiëntie geen enkele beperking voor uitgaan en vakantie. Voorwaarde is dat de jongere goed is ingesteld en kennis heeft van maatregelen die genomen moeten worden tijdens bijzondere situaties. De verpleegkundig-specialist geeft hierover advies en past voor dergelijke situaties het stressschema aan. In verband met

drugscontroles bij festivals kan een medische verklaring worden meegegeven voor het meeneemen van medicatie.

Alcohol en drugs:

Het gebruik van alcoholische dranken en drugs is een risico voor alle jongeren en jongvolwassenen. Het gebruik kan leiden tot symptomen, die ook kunnen lijken op klachten van een bijniercrisis en het onderscheid kan moeilijk zijn. De kinderarts, internist-endocrinoloog of de verpleegkundig-specialist vertellen hoe hier het beste mee kan worden omgegaan.

Buddy:

Wanneer een situatie met stress is ontstaan kan het zijn dat de jongere/jongvolwassene dat zelf niet goed meer waarneemt. De kinderarts, internist-endocrinoloog of verpleegkundig-specialist bespreekt daarom dat het raadzaam is om altijd te zorgen dat er een 'maatje' is, die goed weet wat de ziekte betekent. Dit maatje kan een vriend/vriendin of familielid zijn en kan ingrijpen wanneer dat nodig is en wanneer gewenst kan ook het maatje stressinstructies krijgen van de verpleegkundig-specialist. Het 'maatje' kan ook de vriend of vaste partner zijn.

Relaties en seksualiteit:

Seksuele voorlichting is een belangrijk onderwerp in zorg voor jongeren/jongvolwassenen met een bijnieraandoening. Het is belangrijk een goede klik te hebben met de kinderarts of internist-endocrinoloog om de vragen over seks en intimiteit te stellen. De zorgverlener maakt in de transitieperiode zelf ook het onderwerp bespreekbaar. Het kan zijn dat door de operatie(s) (aan de genitaliën bij meisjes met AGS) seks hebben moeilijk gaat of pijnlijk is. Er wordt laagdrempelig verwezen naar de gynaecoloog of seksuoloog.

Vervoer en onderweg:

Tijdens de regelmatige stressinstructies worden geplande stresssituaties, zoals reizen, doorgenomen en de bijbehorende handelingen besproken. Hiervoor zijn uiteenlopende materialen beschikbaar en de verpleegkundig-specialist attendeert de ouders en de jongere erop. De verpleegkundig-specialist bespreekt het gebruik van de materialen regelmatig gedurende de periode van transitie. In de webshop v/d Bijnierverseniging NVACP zijn hulpmiddelen aan te schaffen. Een andere optie is de Bijnier App op de mobiele telefoon of een noodkaartje aan de achterzijde van de smartphone. De verpleegkundig-specialist motiveert de jongere/jongvolwassene hier toe.

Sport en ontspanning:

Mensen met bijnierschorsinsufficiëntie kunnen over het algemeen zonder problemen sporten beoefenen. Bij extreem grote lichamelijke inspanningen, bijvoorbeeld het lopen van marathons of het overbruggen van grote hoogteverschillen, zal het stressschema aangepast moeten worden in overleg met de internist-endocrinoloog en de verpleegkundig-specialist. Wordt een wedstrijd sport beoefend op hoog niveau dan is een medische verklaring nodig van de internist-endocrinoloog om problemen bij de dopingcontrole te voorkomen. Raad de jongere/jong- volwassene of eventueel de ouders aan advies te vragen bij de bond waar de vereniging bij is aangesloten of informeer bij

Ad 5 Zorgorganisatie

De zorg voor mensen met bijnierschorsinsufficiëntie is veelal complex, omdat het gaat om een zeldzame aandoening die wat betreft onderzoek en behandeling specifieke kennis en expertise behoeft. Het behandelteam voor de transitiezorg bestaat uit minimaal de behandelend kinderarts- endocrinoloog, de verpleegkundig-specialist van de kinderafdeling, de internist-endocrinoloog en de verpleegkundig-specialist van de endocrinologie-afdeling voor volwassenen, soms aangevuld door een gynaecoloog/uroloog, klinisch geneticus, psycholoog of andere specialist (dermatoloog of logopedist) indien dat nodig is. De zorg voor mensen met bijnierschorsinsufficiëntie wordt gegeven in een centrum waar een ervaren team werkzaam is. De zorgverleners zorgen er bij voorkeur voor dat ze de jongere/ jongvolwassene op een manier benaderen die passend is bij de leeftijdsfase. Tijdens de begeleiding worden de ontwikkeling, persoonlijke omstandigheden en wensen van de jongere/jongvolwassene meegenomen in de begeleiding.

14. PATIENTENVERENIGING EN ANDERE NUTTIGE LINKS

Nederlandse Vereniging voor Addison en Cushing patiënten (NVACP)

Postbus 174

3860 AD Nijkerk

Website: www.nvacp.nl

Informatieve websites:

www.bijniernet.nl

www.adrenal.eu

Adrenogenitaal syndroom - Radboudumc

15. 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

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;, bnab016, <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab016>

van der Zwan YG, Janssen EH, Callens N, Wolffenbuttel KP, Cohen-Kettenis PT, van den Berg M, Drop SL, Dessens AB, Beerendonk C; Dutch Study Group on DSD. Severity of virilization is associated with cosmetic appearance and sexual function in women with congenital adrenal hyperplasia: a cross-sectional study. *J Sex Med.* 2013 Mar;10(3):866-75.

Yankovic F, Cherian A, Steven L, Mathur A, Cuckow P. Current practice in feminizing surgery for congenital adrenal hyperplasia; a specialist survey. *J Pediatr Urol.* 2013 Dec;9(6 Pt B):1103-7.

Jesus LE. Feminizing genitoplasties: Where are we now? *J Pediatr Urol.* 2018 Oct;14(5):407-415..

Binet A, Lardy H, Geslin D, Francois-Fiquet C, Poli-Merol ML. Should we question early feminizing genitoplasty for patients with congenital adrenal hyperplasia and XX karyotype? *J Pediatr Surg.* 2016 Mar;51(3):465-8.

Braga LH, Pippi Salle JL. Congenital adrenal hyperplasia: a critical appraisal of the evolution of feminizing genitoplasty and the controversies surrounding gender reassignment. *Eur J Pediatr Surg.* 2009 Aug;19(4):203-10.

Crouch NS, Liao LM, Woodhouse CR, Conway GS, Creighton SM. Sexual function and genital sensitivity following feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia. *J Urol.* 2008 Feb;179(2):634-8.

Creighton SM, Minto CL, Steele SJ. Objective cosmetic and anatomical outcomes at adolescence of feminising surgery for ambiguous genitalia done in childhood. *Lancet.* 2001 Jul 14;358(9276):124-5.

Berenbaum SA, Beltz AM. Sexual differentiation of human behavior: effects of prenatal and pubertal organizational hormones. *Front Neuroendocrinol.* 2011 Apr;32(2):183-200.

Collaer ML, Hines M. Human behavioural sex differences: a role for gonadal hormones during early development? *Psychol Bull.* 1995 Jul;118(1):55-107.

Dessens AB, Slijper FME, Drop SLS. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav.* 2005 Aug;34(4):389-97.

Hines M. Human gender development. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020 Nov;118:89-96.

Wisniewski AB, Chernausk SD, Kropp BP. Disorders of sex development, A guide for parents and physicians, The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 2012

16. BIJLAGEN IN APART BESTAND