

Ook het medicolegale aspect mag niet onderschat worden. Immers, nog los van een reoperatie om het gaas te verwijderen zal een gossypiboma als een kwaadaardige tumor worden geduid, met als gevolg uitgebreid, eventueel invasief onderzoek en radicale chirurgie.

Menselijk falen ligt aan de basis van dit probleem en het zal daarom blijven optreden. Dit geldt ook in de huidige tijd, ondanks de vele maatregelen om het probleem te voorkomen. Daarom is het goed dat nog eens de nadruk wordt gelegd op het bestaan hiervan.

ABSTRACT

The retained surgical sponge, an ongoing surgical problem. – The retained surgical sponge seems to be an ongoing problem. Despite the fact that reports of retained surgical sponges are comparatively rare, this problem seems to be more prevalent than is generally appreciated. Even though counting sponges is a tedious task, it should nonetheless be performed with the utmost attention. Although the presence of radiopaque wires in the sponges is helpful in locating these, it does not prevent surgical sponges from being forgotten. These retained sponges

can result in serious conditions such as septic complications or pseudo-tumour formation, which in turn might lead to extensive diagnostic and secondary surgical procedures.

LITERATUUR

- 1 Schelhaas E, Mastboom WJB. Een achtergebleven gaas als oorzaak voor onbegrepen buikklachten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:241-5.
- 2 Jones SA. The foreign body problem after laparotomy. Personal experiences. *Am J Surg* 1971;122:785-6.
- 3 Rappaport W, Haynes K. The retained surgical sponge following intra-abdominal surgery. A continuing problem. *Arch Surg* 1990;125:405-7.
- 4 Moyle H, Hines OJ, McFadden DW. Gossypiboma of the abdomen. *Arch Surg* 1996;131:566-8.
- 5 Roumen RM, Weerdenburg HP. MR features of a 24-year old gossypiboma. A case report. *Acta Radiol* 1998;39:176-8.
- 6 Jain M, Jain R, Sawhney S. Gossypiboma: ultrasound-guided removal. *J Clin Ultrasound* 1995;23:321-3.
- 7 Uranus S, Schauer C, Pfeifer J, Dagcioglu A. Laparoscopic removal of a large laparotomy pad forgotten in situ. *Surg Laparosc Endosc* 1995;5:77-9.

Aanvaard op 12 november 2001

Capita selecta

Het adrenogenitaal syndroom: klinische aspecten en neonatale screening

M.M.L.STIKKELBROECK EN B.J.OTTEN

Adrenogenitaal syndroom (AGS) is de verzamelnaam voor een groep ziektebeelden met als gemeenschappelijk kenmerk een stoornis in de synthese van bijnierschors hormonen. De oorzaak is een deficiëntie van één van de enzymen die betrokken zijn bij de synthese van cortisol en aldosteron (figuur). Bij alle vormen van AGS is er een verminderde cortisolproductie, die resulteert in een toename van de hypofysaire afgifte van het adrenocorticotroop hormoon (ACTH), met als gevolg bijnierschors hyperplasie. De ziekte wordt daarom ook wel congenitale bijnierschors hyperplasie genoemd.

In 95% van de gevallen wordt AGS veroorzaakt door een deficiëntie van het enzym 21 α -hydroxylase, kortweg 21-hydroxylase. In dit overzicht gaan wij alleen in op deze vorm van AGS. De androgeenoverproductie die bij 21-hydroxylasedeficiëntie voorkomt, leidt bij meisjes tot prenatale virilisatie van de uitwendige genitaliën. Deze bekendste presentatievorm van het ziektebeeld verklaart de oorsprong van de term 'adrenogenitaal syndroom'.

Universitair Medisch Centrum St Radboud, cluster Universitair Kinderziekenhuis, afd. Kinderendocrinologie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Mw.M.M.L.Stikkelbroeck, arts-onderzoeker; dr.B.J.Otten, kinderarts-endocrinoloog.

Correspondentieadres: dr.B.J.Otten.

Zie ook het artikel op bl. 268.

Samenvatting: zie volgende bladzijde.

BIOCHEMISCHE ACHTERGROND

Deficiëntie van het enzym 21-hydroxylase leidt tot onvoldoende productie van cortisol en aldosteron door de bijnierschors. Ten gevolge van compensatoire toename van hypofysaire secretie van ACTH, ontstaat overproductie van de steroïden vóór de deficiënte enzymstap: 17 α -hydroxyprogesteron en androsteendion (zie de figuur). Het klinische effect van 21-hydroxylasedeficiëntie is afhankelijk van de ernst van de deficiëntie. Complete deficiëntie leidt tot de ernstige (klassieke) vorm, partiële deficiëntie leidt tot de milde (niet-klassieke) vorm die later tot expressie komt, ook wel 'late onset'-vorm genoemd.

KLINISCHE VORMEN VAN ADRENOGENITAAL SYNDROOM

Klassieke vorm van 21-hydroxylasedeficiëntie. De klassieke vorm is vanaf de geboorte symptomatisch door de androgeenoverproductie en/of door het cortisol- en aldosterontekort.¹ De androgeenoverproductie leidt tot prenatale virilisatie van de uitwendige genitaliën bij

SAMENVATTING

– Adrenogenitaal syndroom (AGS) is de verzamelnaam voor een groep ziektebeelden met als gemeenschappelijk kenmerk een stoornis in de synthese van bijnierschors hormonen. Bij 95% van de patiënten gaat het om een deficiëntie van het enzym 21-hydroxylase, leidend tot cortisoltekort en vaak ook aldosterontekort.

– Door compensatoire toename van de hypofysaire secretie van adrenocorticotroop hormoon (ACTH) wordt de bijnier gestimuleerd, met als gevolg overproductie van androgenen.

– De klassieke vorm van 21-hydroxylasedeficiëntie is vooral bekend vanwege de congenitale virilisatie bij aangedane meisjes. Bij zowel jongens als meisjes is echter het cortisol- en aldosterontekort klinisch minstens zo belangrijk: een Addison-crisis kan in de eerste levensweken na de geboorte ontstaan.

– Om die reden is neonatale screening op AGS ingevoerd in Nederland. Met screening worden patiënten eerder opgespoord en eerder behandeld.

– De prevalentie van de klassieke vorm van AGS is ongeveer 1:12.000 pasgeborenen. De niet-klassieke vorm van 21-hydroxylasedeficiëntie komt frequenter voor en kan voor het eerst manifest worden met tekenen van androgeenoverproductie vanaf kleuterleeftijd tot op volwassen leeftijd.

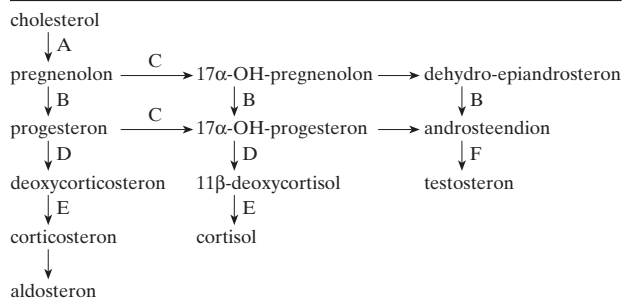
– De behandeling van 21-hydroxylasedeficiëntie bestaat uit substitutie van de hormoontekorten en chirurgische behandeling van de geviriliseerde uitwendige genitaliën bij meisjes.

– De langetermijnresultaten van behandeling, onder meer de volwassen lengte, zijn in de laatste decennia verbeterd. Niettemin doen fertiliteitsproblemen zich bij beide geslachten voor.

meisjes. De mate van virilisatie varieert van clitoromegalie tot vrijwel mannelijk ogende uitwendige genitaliën, met onjuiste geslachtstoekenning als gevolg.

Wanneer er een cortisol- én aldosterontekort is (de ‘zoutverliezende vorm’ van AGS), leidt dit bij zowel meisjes als jongens tot een Addison-crisis met shock, hyponatriëmie, hyperkaliëmie en hypoglykemie. De prevalentie van de klassieke vorm van 21-hydroxylasedeficiëntie is in West-Europese landen ongeveer 1:10.000-18.000 pasgeborenen.²

Bij meisjes met ambigue uitwendige genitaliën zal men alert zijn op het bestaan van 21-hydroxylasedefi-



Vereenvoudigd schema van de steroïdsynthese in de bijnier: substraten en enzymen: A = cholesteroldesmolase; B = 3β-hydroxysteroiddehydrogenase; C = 17α-hydroxylase; D = 21α-hydroxylase; E = 11β-hydroxylase; F = 17β-hydroxysteroiddehydrogenase. Deficiëntie van een van de enzymen A-E leidt tot het adrenogenitaal syndroom; bij 95% van de patiënten is er 21α-hydroxylasedeficiëntie.

ciëntie. Bij jongens bestaan nauwelijks uitwendige kenmerken van AGS en zij lopen dan ook een groter risico op een Addison-crisis. Dit beeld ontstaat geleidelijk, meestal in de tweede levensweek, met als belangrijkste symptomen gewichtsverlies, slecht drinken en (projectiel)braken. Het beeld kan lijken op dat van een pylorushypertrofie en wordt dan ook wel ‘pseudopylorushypertrofie’ genoemd.

Bij ongeveer een kwart van de patiënten met de klassieke vorm van 21-hydroxylasedeficiëntie is er voldoende aldosteronproductie en slechts een matig cortisolgebrek. De androgeenoverproductie staat op de voorgrond. Dit beeld staat bekend als de niet-zoutverliezende klassieke vorm (‘simple virilizing’).

Niet-klassieke vorm van 21-hydroxylasedeficiëntie. Bij de niet-klassieke vorm van AGS (met een hogere frequentie van circa 1:1700) worden de symptomen hoofdzakelijk bepaald door de overmaat aan androgenen.^{1,3} De meest typische presentatie bestaat uit een pseudo-pubertas praecox rond de peuterleeftijd met versnelde groei en skeletrijping, het ontstaan van pubis- en okselbehaarung en vergroting van clitoris of penis. Onbehandeld leidt dit tot een vroegtijdige (pseudo)pubertaire groei en uitrijping, met een duidelijke reductie van de volwassen lengte.

De niet-klassieke vorm van 21-hydroxylasedeficiëntie kan ook pas op volwassen leeftijd manifest worden. Deze patiënten presenteren zich met klachten van androgeenoverproductie zoals hirsutisme, acne, cyclustoornissen en subfertiliteit.⁴ Omgekeerd is slechts bij een klein percentage van vrouwen met hyperandrogenisme de oorzaak gelegen in een partiële 21-hydroxylasedeficiëntie.^{5,6}

DIAGNOSTIEK

De diagnose ‘21-hydroxylasedeficiëntie’ kan worden gesteld op basis van verhoogde concentraties van 17α-hydroxyprogesteron en androsteendion in het bloed en/of een afwijkend steroïdprofiel in de urine. Soms is een ACTH-stimulatietest nodig. Ter bevestiging van de diagnose is DNA-onderzoek mogelijk. Het gen voor het enzym 21-hydroxylase is gelegen op de korte arm van chromosoom 6, in het HLA-domein (het histocompatibiliteitscomplex). Er zijn ongeveer 50 mutaties bekend en er bestaat een goede genotype-fenotypecorrelatie.¹

MEDICAMENTEUZE BEHANDELING

De behandeling van 21-hydroxylasedeficiëntie bestaat uit glucocorticoïdmedicatie. Het doel hiervan is substitutie van de cortisoldeficiëntie en remming van de androgeenoverproductie. Dit laatste wordt bereikt door het herstel van de negatieve terugkoppeling op de ACTH-secretie. Glucocorticoïdmedicatie voorkomt daardoor verdere virilisatie, versnelde lengtegroei en versnelde botrijping.

Glucocorticoïden hebben zelf echter een groeivertragend effect, afhankelijk van de soort en de dosis. Het natuurlijke hydrocortison (= cortisol) verdient de voorkeur boven synthetische langwerkende glucocorticoïden, zoals dexamethason, die een sterker groeiver-

tragend effect hebben. Vanwege de korte halfwaardetijd moet hydrocortison bij voorkeur 3 maal daags gedoseerd worden (voor kinderen: 12-15 mg per m² lichaamsoppervlak per dag). Bij ziekte of ongeval, maar ook bij andere stresssituaties (bijvoorbeeld examens) dient de dosis glucocorticoiden te worden verhoogd. Zijn zeer hoge doses of parenterale toediening noodzakelijk, dan kan men gebruikmaken van sterk-werkende synthetische glucocorticoiden, bijvoorbeeld prednisolon of dexamethason.

Bijkomend aldosterontekort. Als ook een aldosterontekort bestaat, dan wordt naast hydrocortison ook fludrocortison gegeven. De dosering van fludrocortison is 0,12-0,17 mg per m² lichaamsoppervlak per dag. Men moet erop bedacht zijn dat bij mineralocorticoidsubstitutie een eventuele Addison-crisis niet gepaard hoeft te gaan met hyponatriëmie en hyperkaliëmie.

Adrenalectomie is slechts zelden geïndiceerd en dan voornamelijk bij vrouwelijke patiënten met een complete en zeer moeilijk behandelbare 21-hydroxylasedeficiëntie, omdat zij het meest de nadelige effecten ondervinden van de androgeenoverproductie die met therapieresistentie gepaard gaat.¹

CHIRURGISCHE THERAPIE

Bij meisjes met 21-hydroxylasedeficiëntie zijn de inwendige genitaliën vrouwelijk; er vindt dan ook in principe altijd chirurgische behandeling plaats van de uitwendige genitaliën in vrouwelijke richting. Bij extreme congenitale virilisatie of te late diagnose kan het echter onontkoombaar zijn het kind als jongen op te voeden. Chirurgische behandeling van geviriliseerde uitwendige genitaliën vindt bij voorkeur in de eerste levensmaanden plaats. Vaak is op latere leeftijd een hernieuwde ingreep noodzakelijk.⁷ Door de verbeterde operatietechnieken is het anatomisch en functioneel resultaat gunstig, zodat coïtus en spontane zwangerschap mogelijk zijn.⁸

PSYCHOSOCIALE ASPECTEN

Met tijdige diagnose, tijdige genitale correctie en adequate medicamenteuze therapie met glucocorticoiden is de kans op problemen met de 'gender'-identiteit bij meisjes met 21-hydroxylasedeficiëntie gering.⁹ Wel tonen meisjes met 21-hydroxylasedeficiëntie vaker jongensachtig ('tomboy'-)gedrag en spelen zij vaker met jongensspeelgoed.¹⁰ Het aantal patiënten dat in het huwelijk treedt of kinderen krijgt, is relatief laag vergeleken met de algemene bevolking.¹¹

FOLLOW-UP

Het doel van behandeling van AGS op de kinderleeftijd is adequate substitutie met een zo normaal mogelijk levenspatroon. Voor het bepalen van de juiste dosis glucocorticoiden wordt gebruikgemaakt van klinische parameters (lengtegroei, puberteitsontwikkeling, skeletrijping) en bepaling van concentraties van 17 α -hydroxyprogesteron en androsteendion in bloed of speeksel. Het bepalen van de adequate dosis van glucocorticoiden is als het zeilen tussen Scylla en Charybdis: bij onvoldoende substitutie met glucocorticoiden ontstaat er een over-

productie aan androgenen met versnelde groei, rijping en een beperkte eindlengte als gevolg. Bij overdosering ontstaat een Cushing-syndroom met adipositas, groei-retardatie en eveneens een beperkte eindlengte.

De volwassen eindlengte is dus een gevoelige parameter van het succes van de behandeling over de gehele kinderperiode. In Nederland wordt met de huidige behandelingsstrategieën een volwassen lengte bereikt die 0,8 tot 1,6 standaarddeviatie onder het gemiddelde voor de Nederlandse bevolking ligt.²

FERTILITEIT

De abnormale steroïdsecretie bij 21-hydroxylasedeficiëntie kan interfereren met een normale gonadale functie. Bij vrouwen kan deze leiden tot irregulaire menses, oligomenorroe, secundaire amenorroe en hirsutisme: een beeld gelijkend op het polycysteus-ovariumsyndroom.¹²

Ook bij volwassen mannen met 21-hydroxylasedeficiëntie is subfertiliteit beschreven.¹³ Testestumoren, die mogelijk ontstaan uit ectopisch bijnierweefsel, vormen een ander probleem bij deze patiënten.¹⁴ Optimalisering van de therapeutische instelling met glucocorticoiden is de primaire aanpak voor verbetering van de gonadale functie bij zowel mannen als vrouwen.

PRENATALE DIAGNOSTIEK EN THERAPIE

21-hydroxylasedeficiëntie is een autosomaal recessief overervende ziekte. Bij elke zwangerschap waarbij het risico bestaat op een meisje met congenitale virilisatie door 21-hydroxylasedeficiëntie, bestaat een indicatie voor prenatale diagnostiek en therapie, ter voorkoming van virilisatie. Prenatale diagnostiek wordt verricht met DNA-diagnostiek op materiaal verkregen met een chorionbiopsie. Prenatale therapie bestaat uit orale dexamethasonmedicatie van de zwangere (maximaal 1,5 mg/dag, verdeeld over 3 doses), direct vanaf het moment van vaststelling van de zwangerschap. Dexamethason onderdrukt, na passage door de placenta, de androgeenoverproductie door de foetale bijnier. Deze prenatale therapie moet na de conceptie zo vroeg mogelijk gestart worden, omdat de differentiatie van de uitwendige geslachtsorganen vroeg in de zwangerschap optreedt. De medicatie wordt gestopt als het kind van het mannelijk geslacht is of geen AGS heeft.

Over het algemeen wordt de prenatale therapie met dexamethason als veilig beschouwd, maar er zijn nog onvoldoende gegevens over langetermijneffecten van de behandeling op moeder en kind.¹

NEONATALE SCREENING

Per 1 juli 2000 is in Nederland de neonatale screening op AGS landelijk ingevoerd. In het bloedmonster afkomstig van de hielprik wordt de concentratie 17 α -hydroxyprogesteron bepaald, naast de bepalingen voor fenylketonurie (PKU) en congenitale hypothyreoïdie (CHT). Wordt een afwijkende waarde van het 17 α -hydroxyprogesteron vastgesteld, dan volgt nader diagnostisch onderzoek. Met screening worden patiënten eerder herkend en behandeld, waardoor ernstig zoutverlies kan

worden voorkomen. De sensitiviteit van de screening is vooralsnog 100%, de specificiteit 99,9%.² De prevalentie van de klassieke vorm van AGS is 1:12.000 gebleken; per jaar worden in Nederland ongeveer 15-20 kinderen met deze aandoening geboren.

Door de invoering van de neonatale screening heeft de 21-hydroxylasedeficiëntie ook landelijk meer aandacht gekregen. Binnen de kinderendocrinologie wordt thans gewerkt aan uniforme afspraken voor diagnostiek en behandeling. Door een gemeenschappelijke aanpak kunnen diagnostiek, behandeling en begeleiding van de patiënten met 21-hydroxylasedeficiëntie verder verbeterd worden.

Prof.dr.A.R.M.M.Hermus leverde een bijdrage aan het manuscript.

ABSTRACT

Congenital adrenal hyperplasia: clinical aspects and neonatal screening

– Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a disorder of adrenal steroid synthesis. In 95% of CAH cases, it is caused by 21-hydroxylase deficiency, leading to cortisol deficiency and (in most cases) aldosterone deficiency.

– The compensatory increase in ACTH secretion by the pituitary gland leads to stimulation of the adrenal glands and, consequently, overproduction of androgens.

– The classic form is well known due to the congenital virilisation seen in affected girls. However, the cortisol and aldosterone deficiency is at least equally important in both sexes as it can cause an Addisonian crisis within the first weeks of life.

– For these reasons, a neonatal CAH screening program has been introduced in the Netherlands. Screening results in earlier detection and treatment.

– The prevalence of the classic form of the disease is 1:12.000 in the Netherlands. Non-classic 21-hydroxylase deficiency is more frequent, presenting with signs of androgen excess from childhood through to adulthood.

– Treatment of CAH consists of hormonal replacement and surgical correction in case of congenital virilisation in girls.

– Long-term treatment results, including height at adulthood, have improved over the last decades. Nevertheless, fertility problems can occur in both sexes.

LITERATUUR

- 1 White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000;21:245-91.
- 2 Kamp HJ van der. Congenital adrenal hyperplasia: treatment and neonatal screening [proefschrift]. Leiden, the Netherlands: Leiden University Medical Center; 2001.
- 3 Fitness J, Dixit N, Webster D, Torresani T, Pergolizzi R, Speiser PW, et al. Genotyping of CYP21, linked chromosome 6p markers, and a sex-specific gene in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:960-6.
- 4 Kohn B, Levine LS, Pollack MS, Pang S, Lorenzen F, Levy D, et al. Late-onset steroid 21-hydroxylase deficiency: a variant of classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:817-27.
- 5 Chetkowski RJ, DeFazio J, Shamonki I, Judd HL, Chang RJ. The incidence of late-onset congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency among hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:595-8.
- 6 Kuttann F, Coullin P, Girard F, Billaud L, Vincens M, Boucekine C, et al. Late-onset adrenal hyperplasia in hirsutism. *N Engl J Med* 1985;313:224-31.

7 Krege S, Walz KH, Hauffa BP, Korner I, Rubben H. Long-term follow-up of female patients with congenital adrenal hyperplasia from 21-hydroxylase deficiency, with special emphasis on the results of vaginoplasty. *BJU Int* 2000;86:253-8.

8 Lo JC, Schwitzgebel VM, Tyrrell JB, Fitzgerald PA, Kaplan SL, Conte FA, et al. Normal female infants born of mothers with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:930-6.

9 Meyer-Bahlburg HF, Gruen RS, New MI, Bell JJ, Morishima A, Shimshi M, et al. Gender change from female to male in classical congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav* 1996;30:319-32.

10 Slijper FM. Androgens and gender role behaviour in girls with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Prog Brain Res* 1984;61:417-22.

11 Kuhnle U, Bullinger M. Outcome of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Surg Int* 1997;12:511-5.

12 London DR. The consequences of hyperandrogenism in young women. *J R Soc Med* 1987;80:741-5.

13 Bonaccorsi AC, Adler I, Figueiredo JG. Male infertility due to congenital adrenal hyperplasia: testicular biopsy findings, hormonal evaluation, and therapeutic results in three patients. *Fertil Steril* 1987;47:664-70.

14 Avila NA, Premkumar A, Shawker TH, Jones JV, Laue L, Cutler GB. Testicular adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia: findings at Gray-scale and color Doppler US. *Radiology* 1996;198:99-104.

Aanvaard op 21 juni 2001

Bladvulling

Het invullen van de overlijdensverklaring

Herhaaldelijk is gebleken – ook uit berichten van het geneeskundig Staatstoezicht en van de Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der geneeskunst – dat voor de geneeskundigen het opgeven van de oorzaak van den dood in bovenbedoelde verklaring bezwaren kan opleveren, wanneer zij meenen daardoor in strijd te kunnen komen met den door hen afgelegden eed of belofte van geheimhouding of wanneer zij vreezen, dat de opgave zal gaan door de handen van allerlei personen, die daarvan een onbescheiden gebruik kunnen maken.

Om, voor zoover dit mogelijk is, aan deze bezwaren te gemoet te komen, is het noodig, eene regeling te volgen, die reeds sedert eenige jaren met goed gevolg te Amsterdam wordt toegepast en welke hierin bestaat, dat de ambtenaar van den burgerlijken stand de verklaring van den geneeskundige in eene gesloten enveloppe ontvangt.

Deze verklaring wordt geplaatst op hetzelfde stuk, waarop de andere opgaven betreffende den overledene ten behoeve van de akte van overlijden worden gedaan. Nadat deze opgaven door den aangevers van het sterfgeval zijn ingevuld, wordt het stuk aan den geneeskundige overhandigd met eene enveloppe, waarop zijn gedrukt het adres van den ambtenaar van den burgerlijken stand en aan den kant een verzoek aan den geneeskundige om zijne verklaring betreffende de doodsoorzaak in deze enveloppe te sluiten en over de sluiting heen zijne handteekening te plaatsen. De geneeskundige vult het stuk nu met zijne verklaring in en geeft het dan in de gesloten enveloppe, na zijne handteekening over de sluiting heen geplaatst te hebben, aan de aangevers af, voor de door hen te doene aangifte van overlijden.

Het beschikbaar stellen van formulieren en enveloppen, als boven bedoeld, door het gemeentebestuur, verdient hierbij uit den aard der zaak aanbeveling.

(Ned Tijdschr Geneesk 1902;46I:1306.)