

Adrenogenitaal syndroom (AGS) - Etiologie & Pathofysiologie vs. Fysiologie

Paul van Trotsenburg
kinderarts-endocrinoloog AMC



Inhoud

- Adrenogenitaal syndroom (AGS) - Definitie
- Bijniere:
 - anatomie, embryologie & histologie
 - hormoonsynthese & regulatie (RAAS en de H&H)
- Etiologie/oorzaken van AGS
- Pathofysiologie



Inhoud

- Adrenogenitaal syndroom (AGS) - Definitie
- Bijniere:
 - anatomie, embryologie & histologie
 - hormoonsynthese & regulatie (RAAS en de H&H)
- Etiologie/oorzaken van AGS
- Pathofysiologie



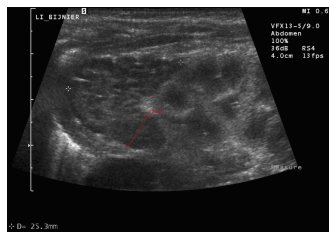
Adreno Genitaal Syndroom - Definitie

- Congenitale (= aangeboren):
 - glucocorticoïd = cortisol deficiëntie.
- Veroorzaakt door diverse bijnierschors (BNS) enzym deficiënties, waardoor:
 - ↑ ACTH secretie → bijnierhyperplasie, en
- Waardoor (afhankelijk van het type) enzymdeficiëntie:
 - mineralocorticoïd deficiëntie of overmaat
 - androgeen overmaat of deficiëntie



Adreno Genitaal Syndroom - Definitie (2)

- Engelse term = CAH = **C**ongenital **A**drenal **H**yperplasia
- Bij diagnose/neonatale periode:



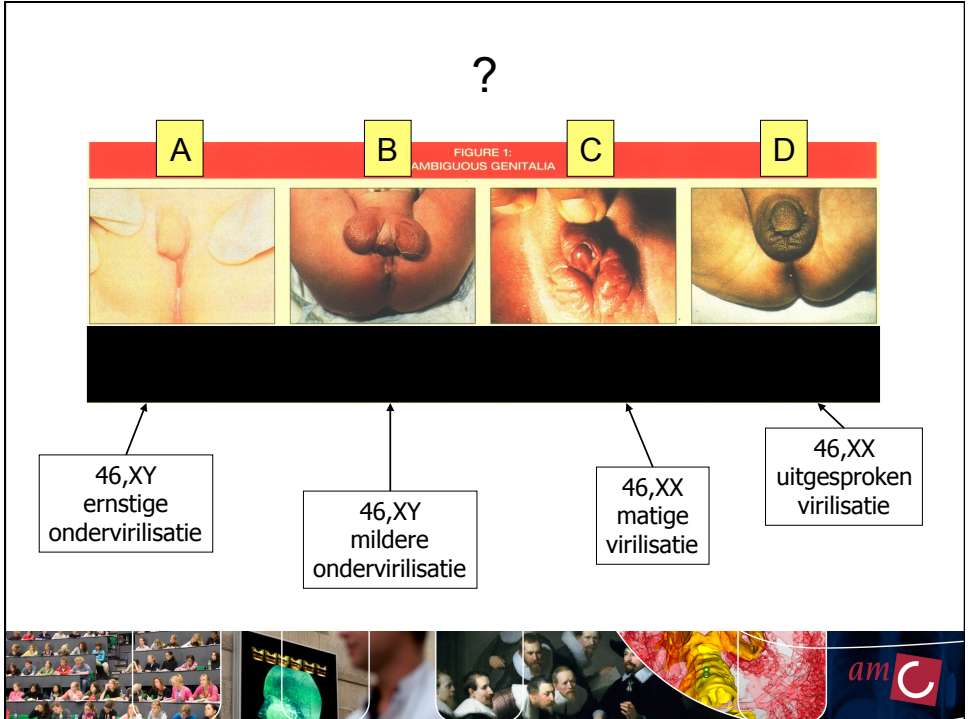
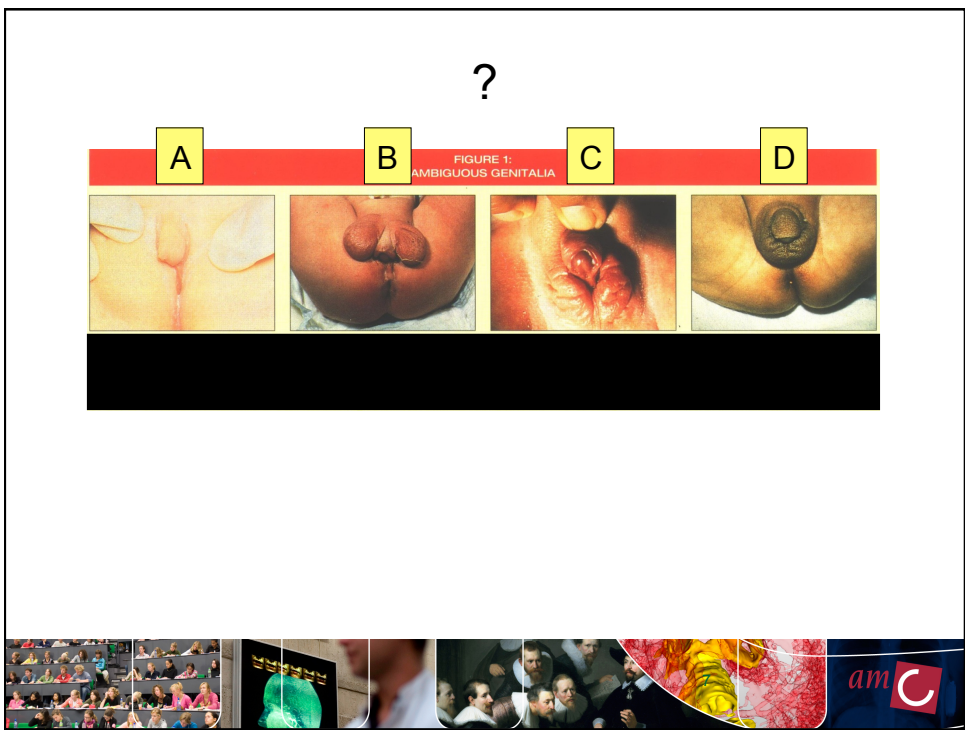
bijnieren vrijwel altijd fors groter dan "normaal"



Adreno Genitaal Syndroom - Definitie (3)

- -androgeen overmaat of deficiëntie
- virilisatie van "genetische" ♀♀ (46,XX)
- ondervirilisatie van "genetische" ♂♂ (46,XY)



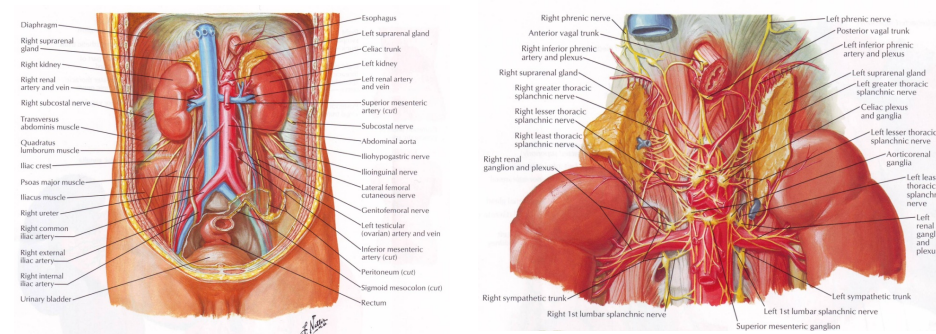


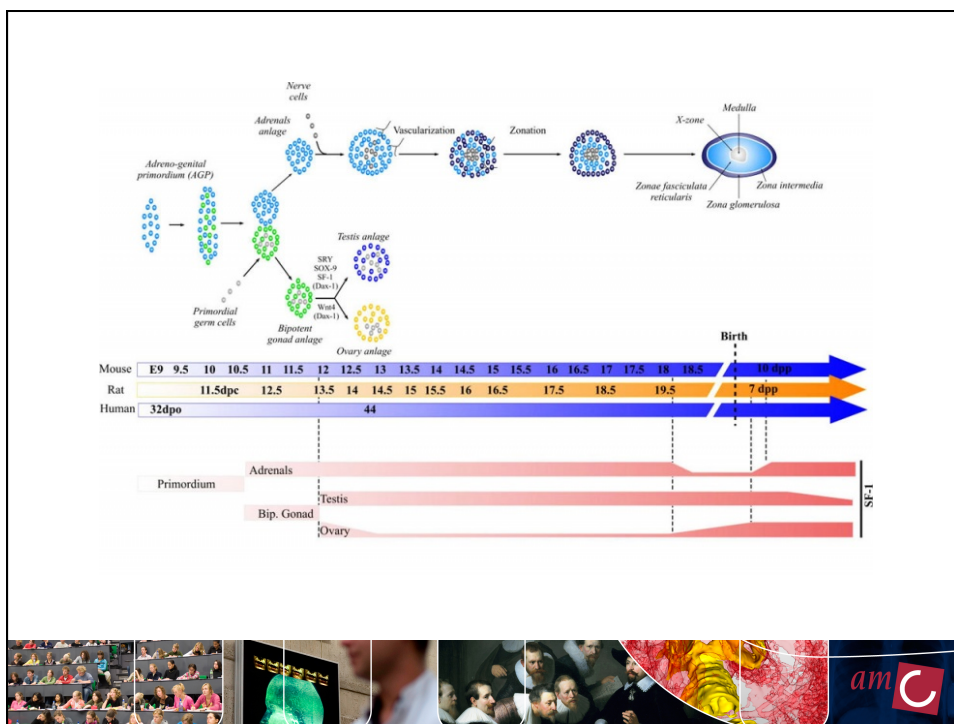
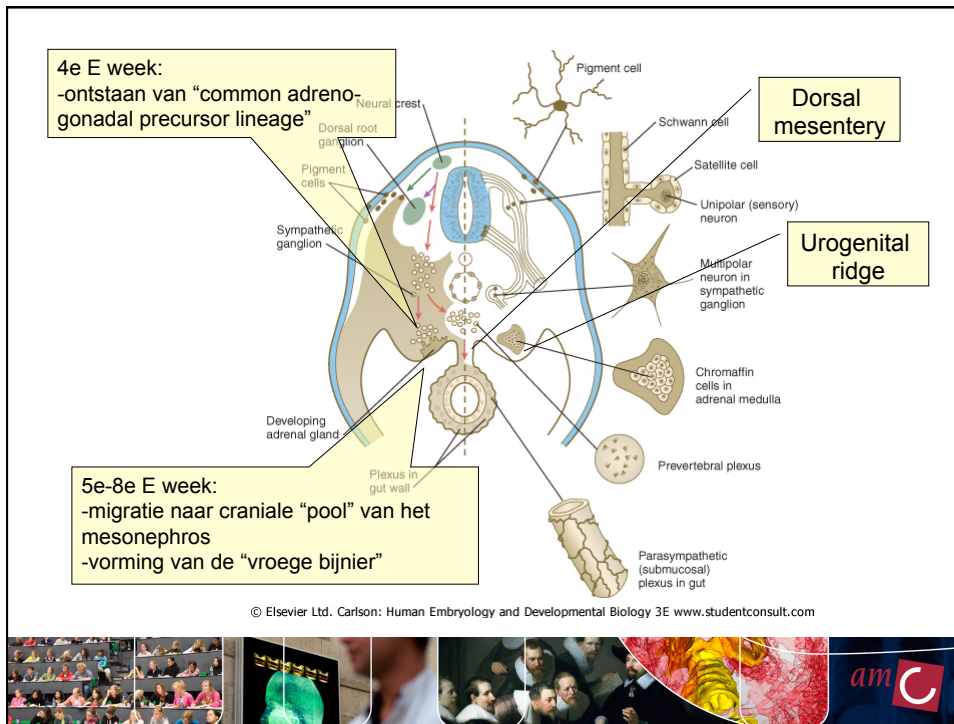
Inhoud

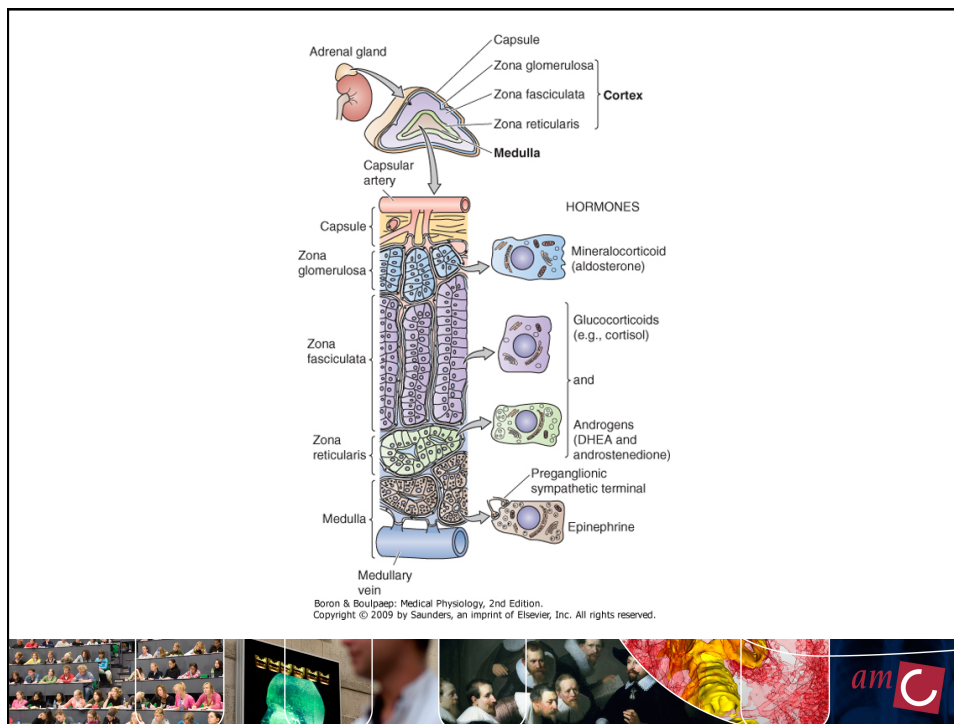
- Adrenogenitaal syndroom (AGS) - Definitie
- **Bijnieren:**
-anatomie, embryologie & histologie
-hormoonsynthese & regulatie (RAAS en de H&H)
- Etiologie/oorzaken van AGS
- Pathofysiologie



De bijnieren - Anatomie, embryologie & histologie

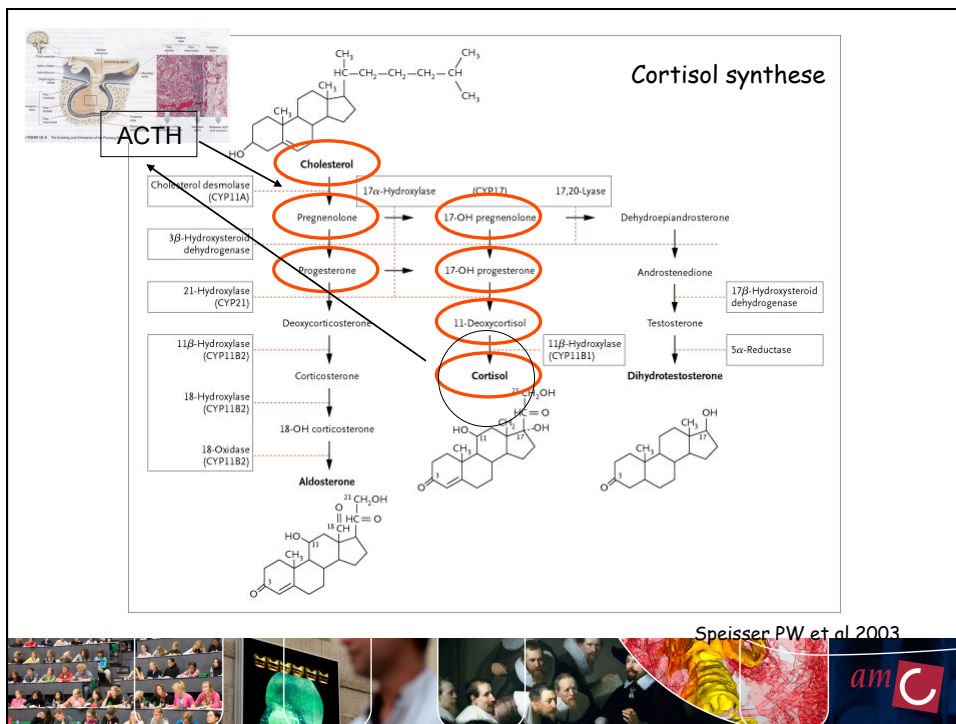
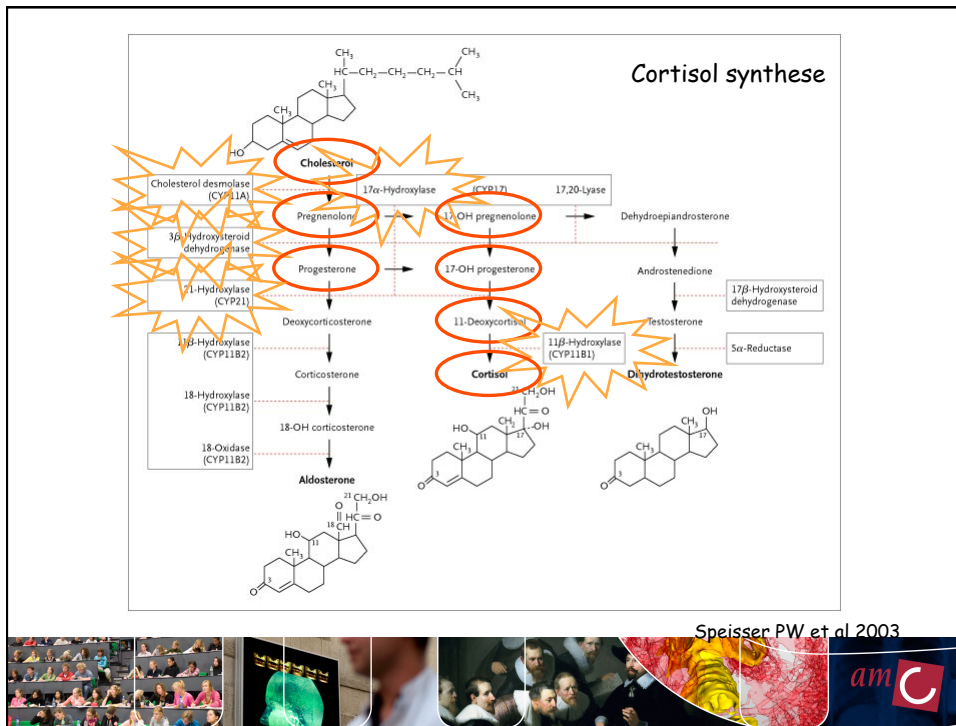


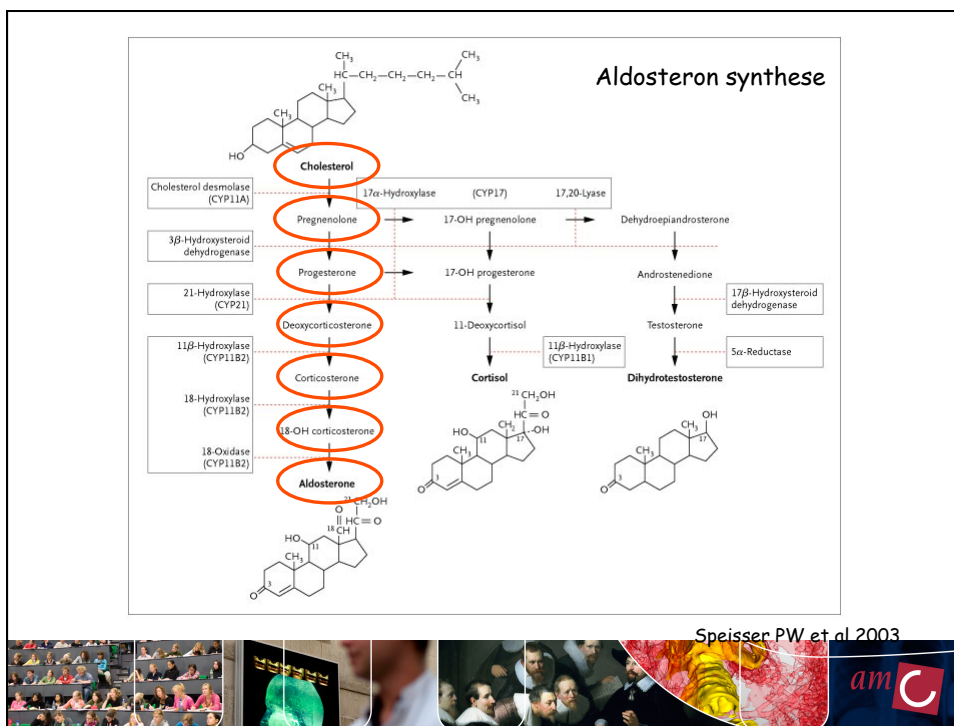
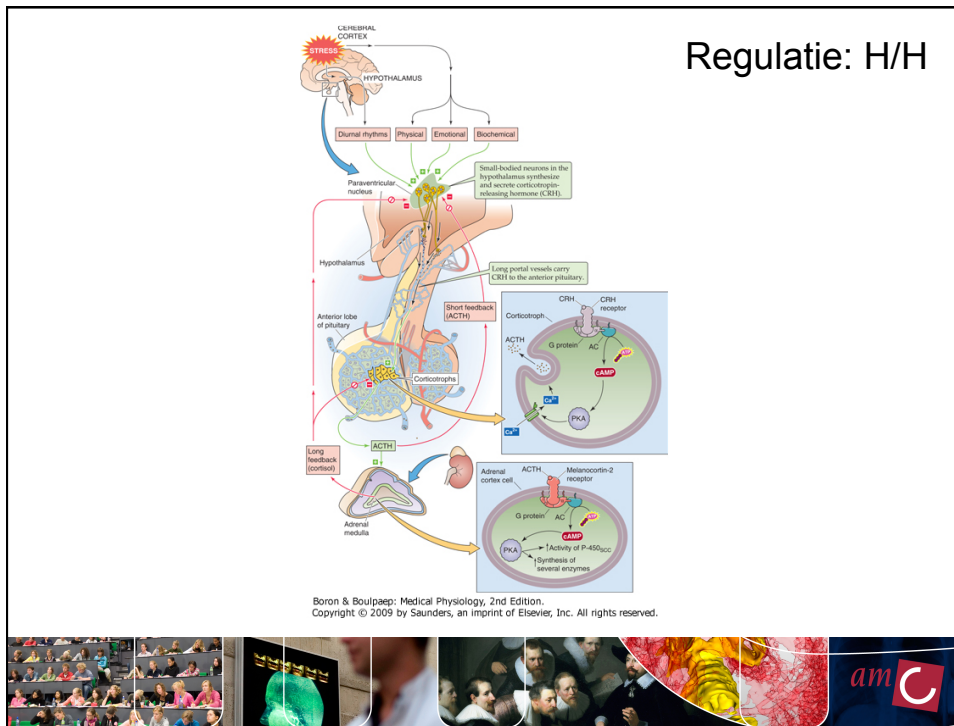


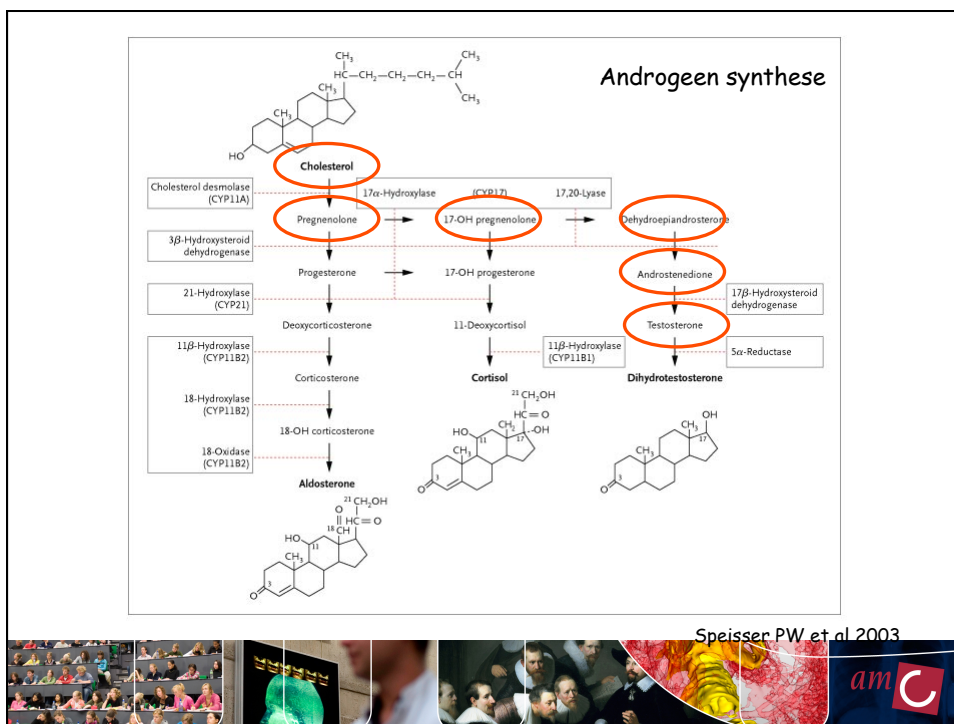
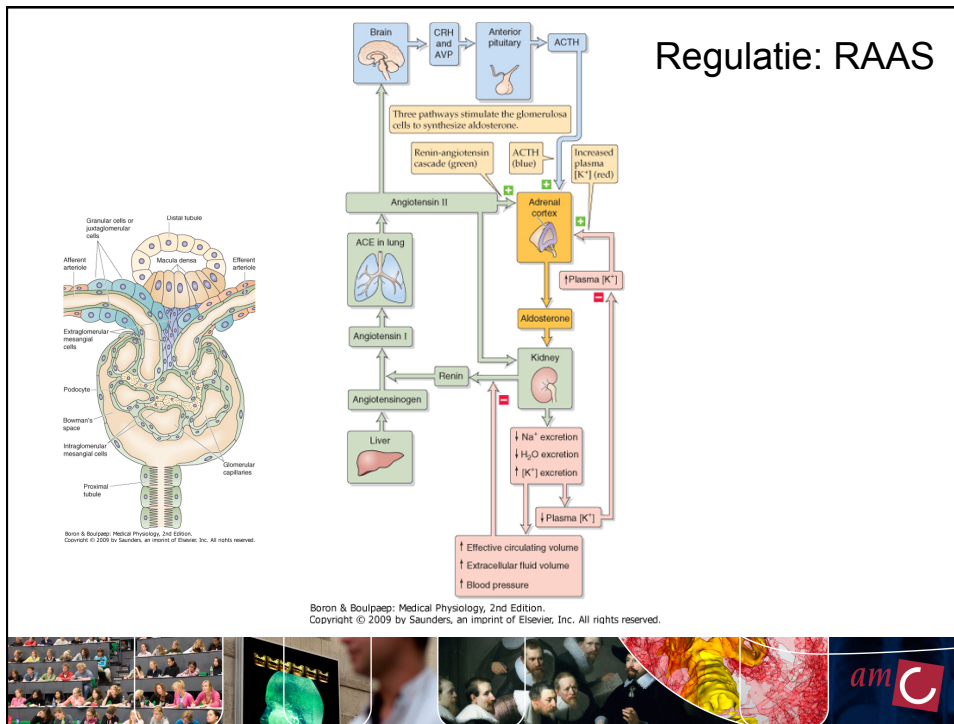


Inhoud

- Adrenogenitaal syndroom (AGS) - Definitie
- **Bijnieren:**
 - anatomie, embryologie & histologie
 - hormoonsynthese & regulatie (H/H en RAAS)
- Etiologie/oorzaken van AGS
- Pathofysiologie

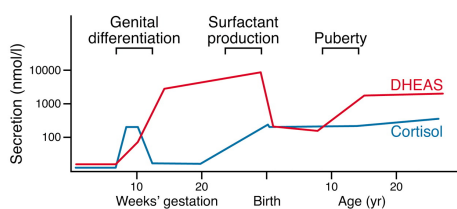






Androgeen synthese - Regulatie?

- ACTH -, \pm
- Ander(e) (hypothetische) polypeptide(s) -
- Adrenarche: \downarrow expressie β HSD en rel. \uparrow 17,20 lyase activiteit \rightarrow \uparrow DHEA(S)



Inhoud

- Adrenogenitaal syndroom (AGS) - Definitie
- Bijniere:
 - anatomie, embryologie & histologie
 - hormoonsynthese & regulatie (RAAS en de H&H)
- Etiologie/oorzaken van AGS
- Pathofysiologie



Etiologie/oorzaken van AGS

- | | |
|------------------------------|--|
| • P450c21 | 90% |
| • P450c11 β | Europa - zeldzaam
Midden-oosten - tot 15% |
| • 3beta-HSD | zeldzaam |
| • Lipoid CAH (StAR, P450SCC) | zeer zeldzaam, behalve in
Japan & Korea
(1:300.000), Palestijnse
Arabieren, Saoedi Arabië,
Zwitserland |
| • P450c17 | zeer zeldzaam, behalve in
Brazilië (Portugese en
Spaanse "roots") |



Inhoud

- Adrenogenitaal syndroom (AGS) - Definitie
- Bijniere:
 - anatomie, embryologie & histologie
 - hormoonsynthese & regulatie (RAAS en de H&H)
 - aldosteron, cortisol en androgenen - functies
- Etiologie/oorzaken van AGS
- Pathofysiologie



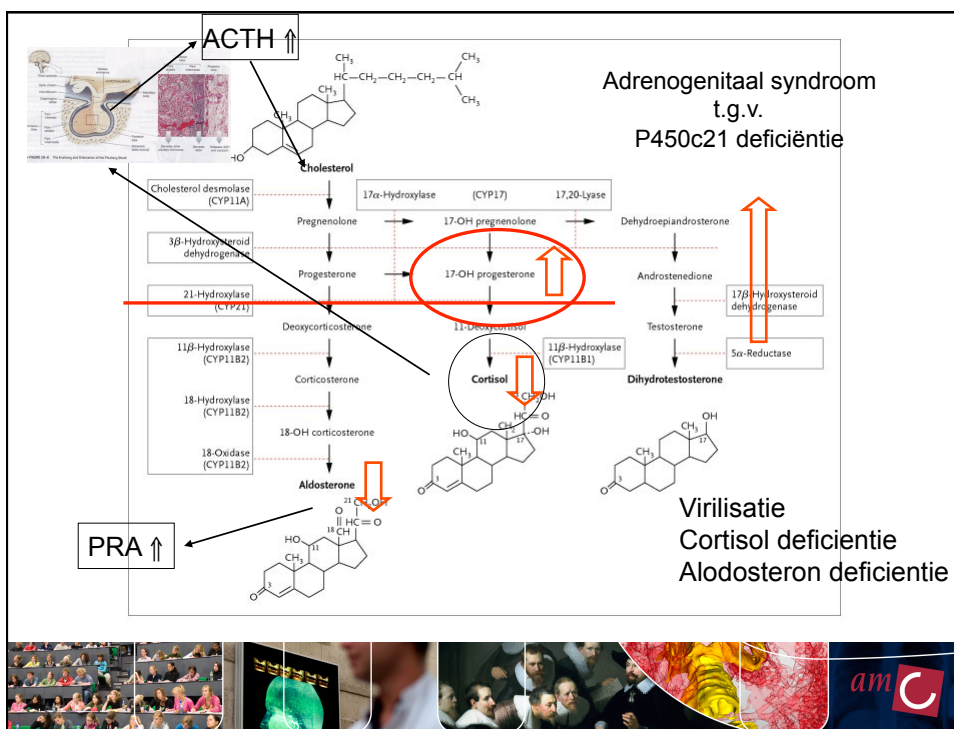
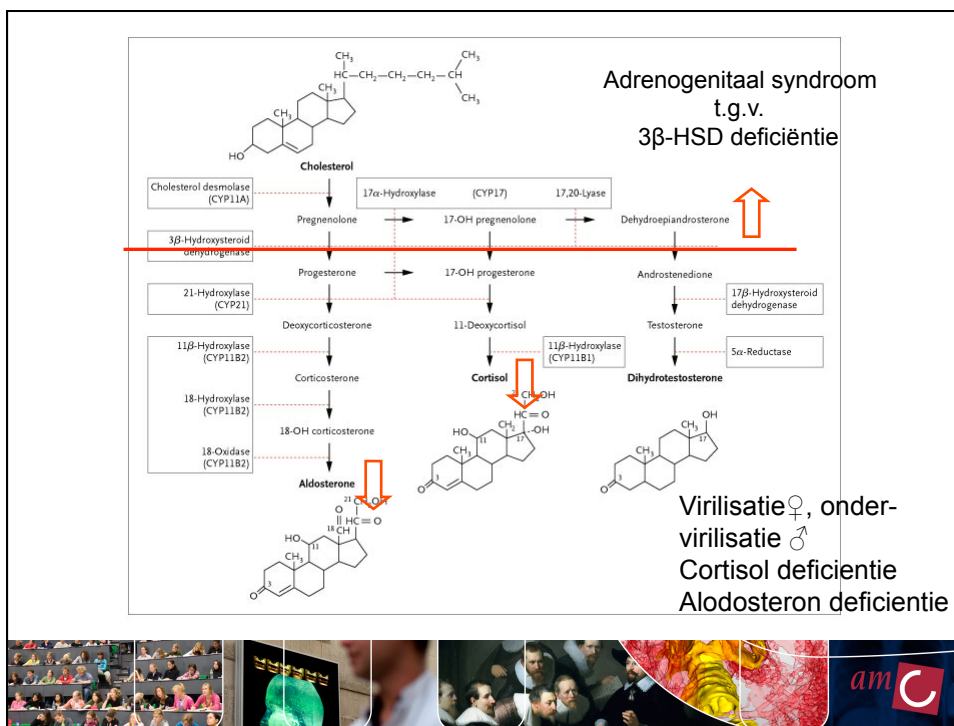
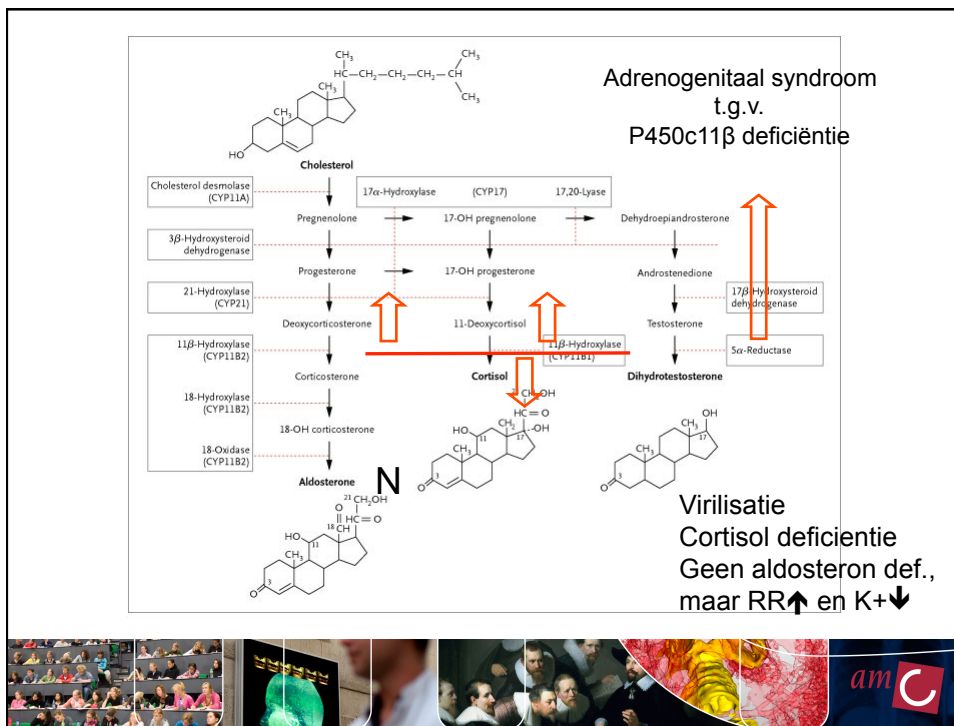


TABLE 1. Characteristics of different clinical forms of 21-hydroxylase deficiency

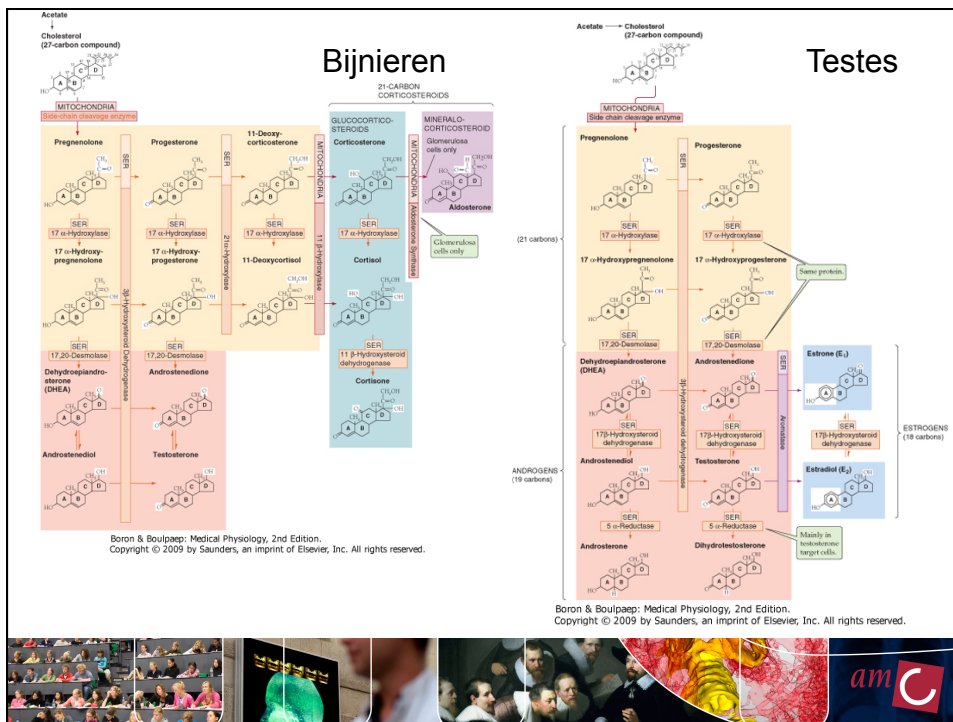
Phenotype:	Classic salt wasting		Classic simple virilizing		Nonclassic	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Age at diagnosis	Newborn-6m	Newborn-1m	2-4 y	Newborn-2 y	Child-adult	Child-adult
Genitalia	Normal	Ambiguous	Normal	Ambiguous	Normal	+/- ↑ clitoris
Aldosterone	↓	↓	Normal	Normal	Normal	Normal
Renin	↑	↑	Normal	May be ↑	Normal	Normal
Cortisol	↓	↓	↓	↓	Normal	Normal
17-OH-progesterone	>20,000 ng/dl	>20,000 ng/dl	>10,000-20,000 ng/dl	>10,000-20,000 ng/dl	1,500-10,000 ng/dl (ACTH-stimulated)	1,500-10,000 ng/dl (ACTH-stimulated)
Testosterone	↑ In pre-puberty only	↑	↑ In pre-puberty only	↑	Variably ↑ in pre-puberty only	Variably ↑
Treatment	Glucocorticoid + mineralocorticoid (+ sodium)	Glucocorticoid + mineralocorticoid (+ sodium)	Glucocorticoid (+ mineralocorticoid)	Glucocorticoid (+ mineralocorticoid)	Glucocorticoid, if symptomatic	Glucocorticoid, if symptomatic
Somatic growth*	-2-3 SD, husky-obese	-2-3 SD, husky-obese	-1-2 SD	-1-2 SD	-1-2 SD	-1-2 SD
Incidence ^b	1/20,000	1/20,000	1/60,000	1/60,000	1/1000	1/1000
Typical mutations ^c	Deletion Large conversion nt 656g ("intron 2 g") G110Δnt I236N/V237E/M239K Q31ΔX R356W	Deletion Large conversion nt 656g ("intron 2 g") G110Δnt I236N/V237E/M239K Q31ΔX R356W	Deletion nt 656g	Deletion nt 656g	I172N V281L P30L	I172N V281L P30L
% Enzymatic activity ^d	0	0	1	1	20-50	20-50

* SD, Standard deviation scores.
^b Incidence in general white population. See Table 3 for incidence of classic disease (salt wasting plus simple virilizing) from neonatal screening in various populations.
^c See Table 4 and Section VI.F.
^d Enzymatic activity predicted from *in vitro* expression studies (see Section VI.F).



Conclusies en THM

- Adrenogenitaal syndroom = combinatie van
 - variabel ernstige cortisol deficiëntie
 - ± mineralocorticoid deficiëntie of overmaat
 - ± androgeen deficiëntie of overmaat
- Meest voorkomende oorzaak:
 - P450c21 deficiëntie
- Minder frequent:
 - P450c11 β deficiëntie
 - 3 β -HSD deficiëntie
- Zeldzaam:
 - P450SCC & P450c17 deficiënties



Hoe en waarom wordt een jongetje een jongetje, en een meisje een meisje?

2 belangrijke begrippen:

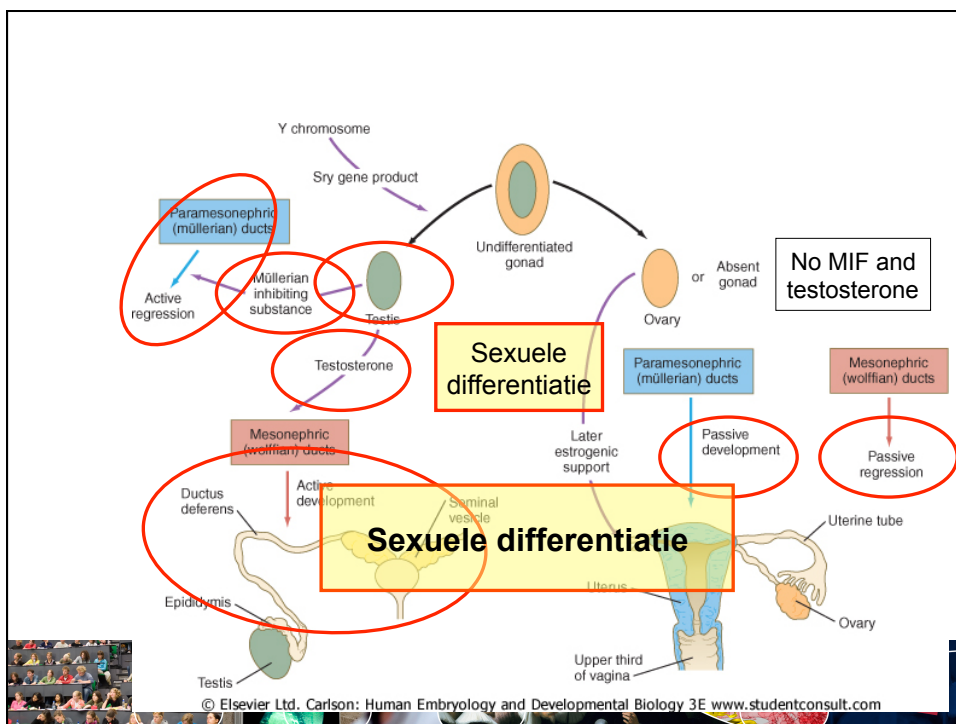
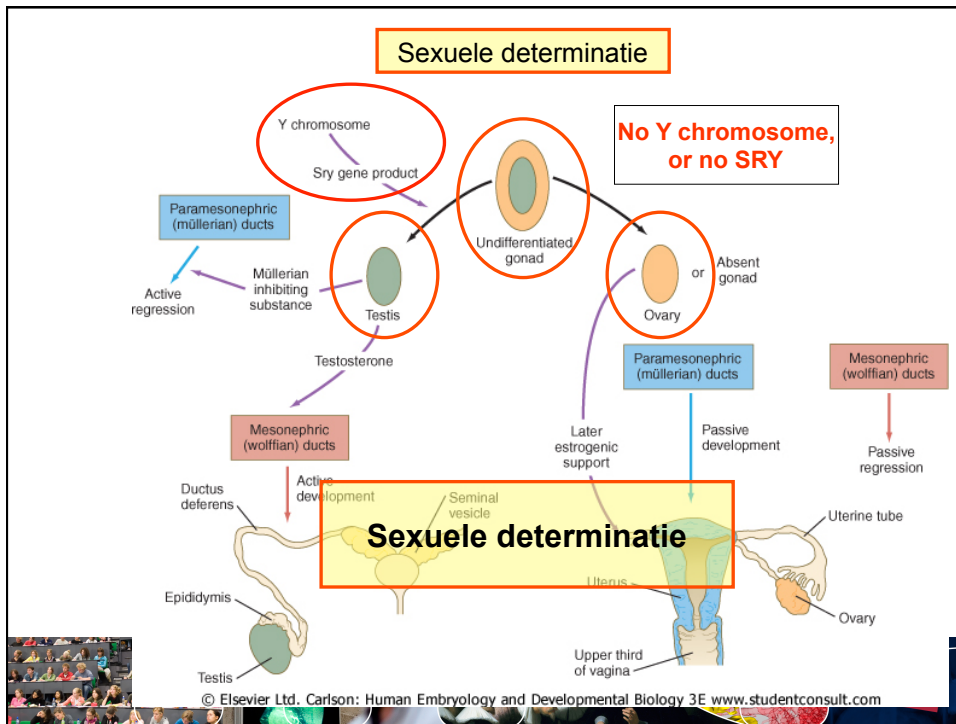
- sexuele determinatie**
- sexuele differentiatie**

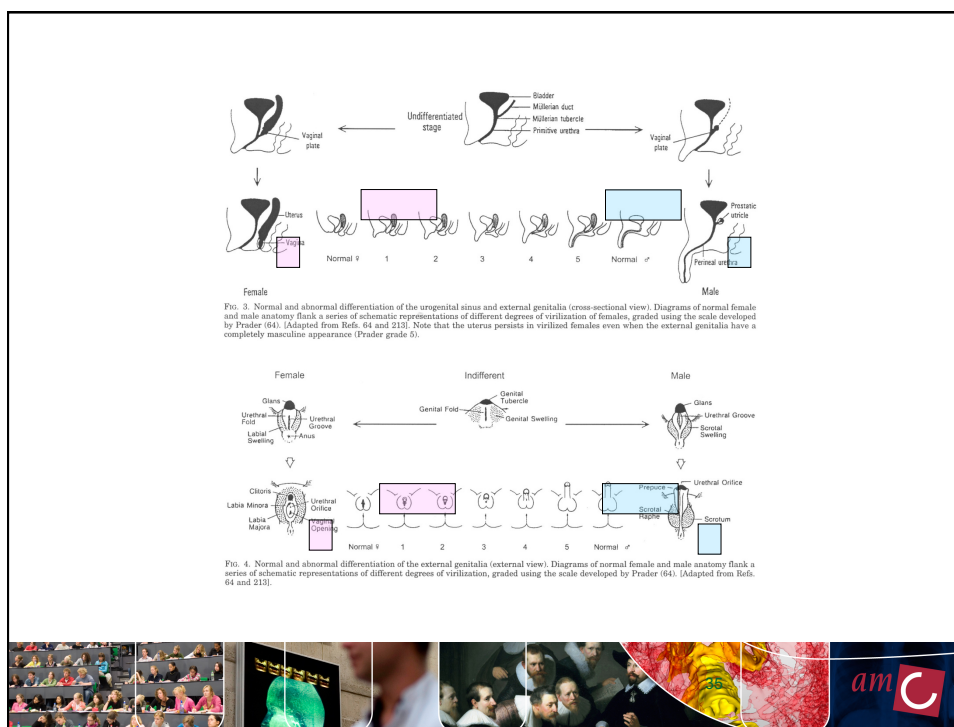


Vroeg in de embryonale ontwikkeling

- Geen zichtbare verschillen tussen 46XY en 46XX embryo's
- Bipotentiële gonade
- 2 "sets" buizen:
 - Müller
 - Wolff







“Onduidelijk geslacht”: Differential diagnose (1)

- Stoornis in de **sexuele determinatie**:
- “Disorders of sexual development” (**DSD**) door afwijkend geslachtschromosomen
- “Ware” hermafrodit: testis èn ovarium weefsel (46,XX >> 46,XY en 46,XX/46,XY)

“Onduidelijk geslacht”: Differential diagnose (2)

- Stornis in de **sexuele differentiatie**
- 46,XY **DSD** - ondervirilistatie
 - defect(e) androgeen aanmaak en metabolisme
 - defecte androgeen “aktivering” (testo → dihydrotesto)
 - androgeen resistentie
- “46,XX **DSD**, virilisatie
 - foetaal androgeen
 - maternaal androgeen

