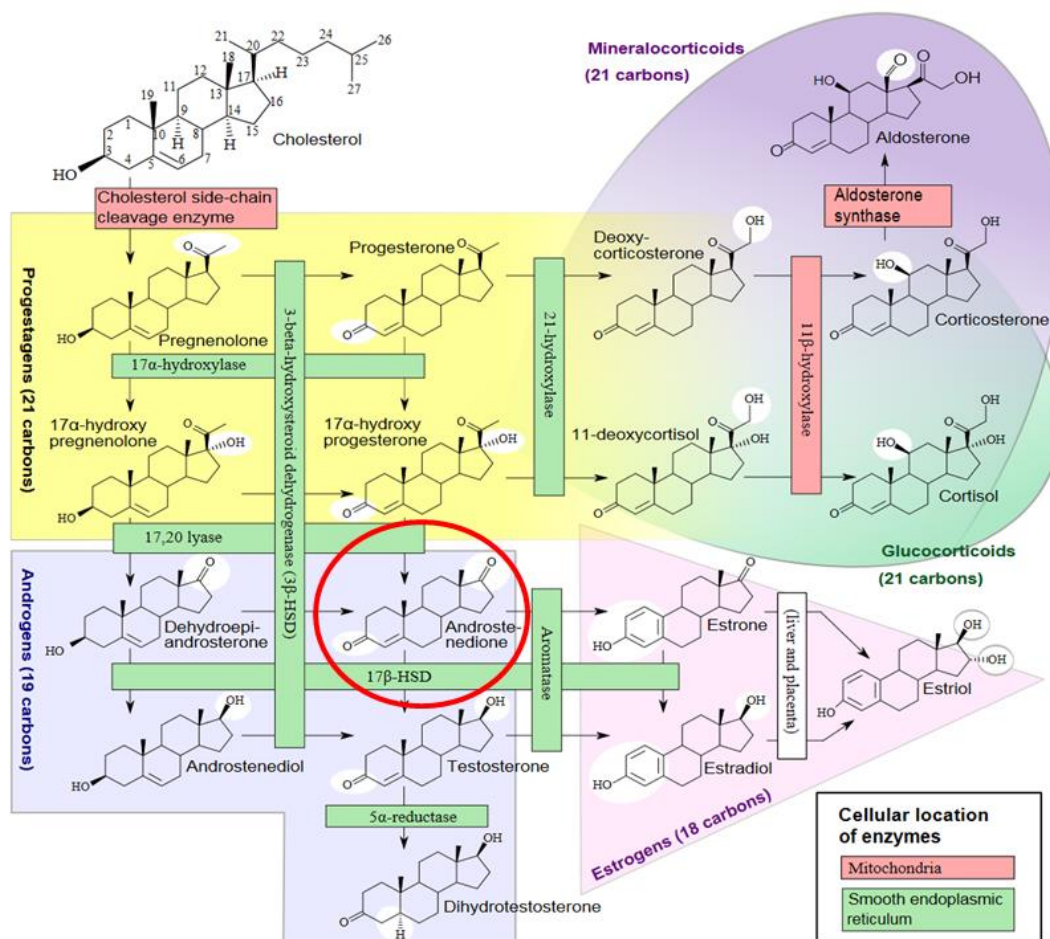


Androsteendion en androgeenexces

Androsteendion

Androsteendion (delta-4-androsteendion, ASD) is een steroïdhormoon dat in het lichaam kan omgezet worden in het mannelijk hormoon testosteron. Het wordt zowel geproduceerd in de gonaden (zowel testes als ovaria) en de bijnieren. (zie Figuur 1). Dit in tegenstelling tot DHEA-sulfaat dat quasi uitsluitend van de bijnieren afkomstig is. De androgene activiteit is eerder zwak en het molecuul is minder gebonden aan SHBG dan testosteron en oestradiol. (zie Figuur 2).¹

De analyse van dit hormoon wordt vanaf september in-house uitgevoerd door middel van een chemiluminescente immunoassay.



Figuur 1: corticoïdensynthese in de bijnier

Indicaties

De concentratie androsteendion speelt een rol in de diagnostiek en behandeling van hyperandrogene aandoeningen zoals:

- Congenitale bijnierhyperplasie (CAH)/androgenitaal syndroom (AGS)
- Polycystisch ovaria syndroom (PCOS).
- Tumor van de bijnieren/gonaden

Deze aandoeningen leiden tot overproductie van androgenen en leiden bij vrouwen tot virilisatie. Een verhoogd gehalte aan androsteendion kan deze hyperandrogene toestand bevestigen. Deze test wordt meestal aangevraagd in combinatie met andere hormoonbepalingen zoals DHEAS, testosteron en/of oestradiol.

		Androgenen (1)				Eiwitbinding (2)			T1/2	Relatieve androgeen-potentie
		Synthese (mg/dag)	Bijnier (%)	Gonaden (%)	Perifeer (%)	SHBG (%)	Albumine (%)	Vrij (%)		
Testo	M	6	<1	95	<5	45-65	35-55	3	10-100 min	100
	V	0,2-0,3	20	25-35	45-60	50-75	25-50	1		
Adion	M	3				2,8	88	7,9		10
	V	2-5	40-70	30-60	10-15					
DHEA	V	6-8	50	25	25	3,4	92,5	4,1	25 min	5
DHEAS	V	8-16	>90	<10	<10				11 uur	5
DHT	M	0,3	0	25-50	50-80	60	39	0,9		300

Afkortingen: M, man; V, vrouw; Testo, testosteron; Adion, androsteendion; DHEA, dihydro-epiandrosteron; DHEAS, dihydro-epiandrosteronsulfaat; SHBG, sex-hormoon bindend globuline; DHT, dihydrotestosteron

Figuur 2: androgeenproductie²

Hyperandrogene aandoeningen

Androgenitaal syndroom

Het androgenitaal syndroom (Eng. Congenitale bijnierhyperplasie, CAH) is een aangeboren erfelijke afwijking waarbij teveel androgenen en te weinig cortisol wordt aangemaakt in de bijnieren. De onderliggende oorzaak is een 21-hydroxylase deficiëntie wat de synthese van aldosteron en cortisol belemmert (zie Figuur 1). Dit leidt op zijn beurt tot ACTH stimulatie en onder andere overproductie van androgenen.

Bij meisjes en vrouwen kan dit leiden tot overmatige haargroei (hirsutisme), afwijkingen aan de uitwendige geslachtsorganen en virilisatie. Door behandeling met cortisol kunnen de veranderingen

zoveel mogelijk voorkomen worden. De juiste dosis cortisol kan vastgesteld worden op basis van de hoeveelheid androsteendion in het bloed. Een verhoogde androsteendionspiegel bij vrouwen die behandeld worden met cortisol betekent dat de dosis verhoogd moet worden, of het inname tijdstip aangepast.

Polycystisch ovaria syndroom

Het polycystisch ovariasyndroom is de meest frequente oorzaak van fertiliteitsproblemen bij vrouwen. Dit manifesteert zich meestal tijdens de adolescentie en wordt gekenmerkt door ovulatoire dysfunctie, hyperandrogenisme en polycystische ovaria.³ Minimum 2 kenmerken zijn vereist voor de diagnose (Rotterdam criteria 2003).

De hyperandrogene toestand is het gevolg van een onevenwicht in de hormonenbalans met verhoogde LH-waarden en gestegen testosteron- en insulinespiegels, soms ook gepaard gaand met gedaalde FSH concentraties (LH/FSH vaak >2).

Naast kenmerken als hirsutisme en acne gaat deze aandoening ook gepaard met overgewicht, insuline-resistentie, vruchtbaarheidsproblemen, hart- en vaatziekten en een verminderde levenskwaliteit.

Interpretatie van androgeenspiegels⁴

Testosteron

Persisterende verhoogde testosteronspiegels zijn de beste aanduiding van hyperandrogenisme. Totaal testosteron kan echter nog normaal zijn bij deze patiënten. PCOS patiënten hebben echter een gedaald SHBG wat leidt tot een verhoogde fractie vrij testosteron, dewelke verantwoordelijk is voor de biologische activiteit. Vraag dus steeds ook een **SHBG om de vrije fractie te kunnen berekenen**.

De normale bovengrens bij vrouwen voor testosteron is 50 ng/dL. De meeste patiënten met PCOS hebben levels tussen 29-150 ng/dL. Een totaal testosteron > 200 ng/dL verhoogt de kans op de aanwezigheid van een viriliserende tumor.

Praktisch gezien is een verhoogd totaal en vrij testosteron bij een anovulatoire cyclus voldoende bewijs voor een hyperandrogene toestand. Echter, een normaal vrij testosteron in de namiddag kan hyperandrogenemie niet uitsluiten. Dit enerzijds doordat testosteron episodische veranderingen vertoont en daarnaast omdat referentiewaarden steeds op basis van ochtendstalen zijn berekend.

Let op: de oestrogene en progestagene inhoud van de **anticonceptiepil (OA) interfereert met de beoordeling van androgene toestand**. Deze onderdrukken gonadotropines, verhogen SHBG en inhiberen bepaalde steroidogene enzymen. Ze normaliseren androgenen in PCOS en kunnen ook androgenen van een viriliserende tumor normaliseren. Na stopzetten van OA kunnen normale vrouwen een licht verhoogde totaal testosteron hebben doordat SHBG turnover trager is dan van testosteron. De vrije fractie is echter normaal. Voor een goede diagnostiek dient de orale anticonceptie vooraf te worden gestopt.

Androsteendion

Androsteendion (ASD) is de onmiddellijke precursor van testosteron en wordt eruit gesynthetiseerd onder invloed van het 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase.

Onder invloed van LH gaan de thecacellen van de ovaria voornamelijk androsteendion en in mindere mate testosteron produceren. Deze diffunderen naar de granulosa-cellen waar deze androgenen omgezet worden naar oestron en oestradiol. In PCOS is de LH-spiegel verhoogd en is ook de gevoeligheid van de thecacellen voor LH verhoogd, wat leidt tot sterk verhoogde androsteendionsecretie. ASD wordt in de perifere weefsels vervolgens omgezet tot testosteron.

In geval van idiopathisch hirsutisme zijn de concentraties van androsteendion normaal.

Dehydroepiandrosteron-sulfaat

DHEAs, met zijn lage intrinsieke androgene activiteit, wordt bijna uitsluitend in de bijnier geproduceerd en gesulfateerd. Bovendien heeft het een lange halfwaardetijd waardoor de gemeten spiegels in het bloed weinig gevoelig zijn aan pulsatieve variaties. Een eenmalige meting is dan ook een goede merker voor de adrenale androgene productie.

DHEAS is in 30-35% van de PCOS populatie eveneens gestegen.

Dihydrotestosterone⁵

Dihydrotestosteron (DHT) wordt door het 5-alfa-reductase gevormd uit testosteron. Dit hormoon heeft intracellulair een 10x hogere affiniteit voor de androgeenreceptor dan testosteron. Vrouwen met PCOS hebben een verhoogde 5-alfa-reductaseactiviteit, welke resulteert in een verhoogde activiteit van de talgklieren (met hirsutisme/acne als gevolg.)

De bepaling van dihydrotestosteron geeft geen relevante inlichtingen in de exploratie van hirsutisme omdat de serumspiegel meestal te voorspellen is op basis van de testosteronspiegel. Bij de vrouw 1/3, bij de man 1/10.

Androstaandiol(-glucuronide)

Dit is een metaboliet van DHT en kan beschouwd worden als een merker van androgene impregnatie. Behalve in geval van research is het niet nodig dit te doseren gezien de aanwezigheid van hirsutisme per definitie betekent dat de androgene activiteit in de huid verhoogd is.

17-OH progesteron

De dosage van 17OHP in de vroege folliculaire fase laat toe een tardieve 21-hydroxylasedeficiëntie te detecteren. Deze tardieve vorm komt voor bij 10% van de gevallen van hirsutisme. Concentraties < 200 ng/dL maakt de diagnose onwaarschijnlijk, > 500 ng/dL bevestigt de diagnose.

Andere oorzaken van hyperandrogenisme

Overproductie van androgenen kan ook plaatsvinden in de bijnieren ten gevolge van een tumor, Ziekte van Cushing of een laat ontwikkeld enzymdefect.

Referenties

- 1 Williamson MA, Snyder LM. *Wallach's interpretation of diagnostic tests*. 9th ed. Wolters Kluwer, 2011.
- 2 Lentjes EGWM. Androgenen. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2006; **31**: 28–33.
- 3 Barbieri RL, Ehrmann DA. Diagnosis of polycystic ovary syndrome in adults. In: Crowley WF, Martin KA (eds). *UpToDate*. Wolters Kluwer, 2017, pp 1–14.
- 4 Barbieri RL. Steroid hormone metabolism in polycystic ovary syndrome. In: Snyder PJ, Crowley WF, Martin KA (eds). *UpToDate*. Wolters Kluwer, 2017, pp 1–7.
- 5 De Nayer P, Fiers T, de Bie P, Anckaert E, Heijboer AC. Bijnierhormonen. In: Bossuyt X (ed). *Wegwijs in laboratoriumdiagnose*. Acco, 2016, pp 363–365.

Luc Van Campen, Christophe Indevuyst